

- 21) 西園昌久: 精神分析理論, 飯田真編『躁うつ病』531~544, 国際医書出版, 東京, 1983.
- 22) 小此木啓吾: 家族精神医学の立場から, 社会精神医学, 7: 179~182, 1984.
- 23) 佐藤哲哉, 他: 躁うつ病の比較病前性格論, 臨床精神医学, 13: 1039~1047, 1984.
- 24) Tellenbach, H.: *Melancholie*. 3te Auflage, Springer Berlin. Heidelberg, 1976.

司会 どうも有難うございました。何かご質問とか、ご意見ございましたら、承りますが、

司会 私は、メランコリー型とアパシーを比較しながら、逃避型うつ病の病理を浮き彫りにした点で興味深く思いました。それでは、どうも有難うございました。つづきまして松井先生、お願いいたします。

5) うつ病診断における生物学的マーカーについて

新潟大学精神医学教室 松井 望・不破野誠一
伊藤 陽

うつ病の基礎に生物学的要因が存在することは、例えば発病率の人種を越えての類似性、好発年齢の存在、一卵性双生児での高い一致率、臨床症状における日内変動の存在などの諸特性から明らかと考えられる。神経化学的、薬理学的研究の進歩によりうつ病の病因を説明する有望な理論としてアミン仮説が提唱されているが、今のところうつ病の本態を解明するまでには至っていない³⁾。また日常臨床におけるうつ病の診断は、まだ精神症状と経過に依存しており、生物学的、身体的検査による診断法は確立していない。

従って生物学的マーカーの有無を明らかにする研究は、うつ病の本態解明のみならず有力な診断法をもたらすものとして期待され、現在様々な方法でアプローチが行われている³⁾⁷⁾。表1に現在生物学的マーカーとしての可能性を有する代表的所見を示した。

今回は、このうつ病における生物学的マーカーについて

表1 うつ病における主な生物学的マーカー

-
- I. 神経内分泌学的所見
- 1) デキサメサゾン抑制試験 (DST) の非抑制
 - 2) TRH負荷試験におけるTSH反応の異常
- II. 神経化学的所見
- 1) 血小板MAO活性の低下
 - 2) 尿中MHPGの低下
- III. 神経生理学的所見
- 1) 睡眠脳波におけるREM睡眠の異常
- IV. 遺伝学的所見
- 1) HLAハプロタイプとの関連
-

ての研究の現状と当教室における研究結果について述べてみたい。

I. デキサメサゾン抑制試験 (DST) について

1. DSTの概要

視床下部一下垂体—副腎皮質系 (HPA系) は、うつ病の病態生理に関与すると思われる各内分泌系のうち最も早くから研究が進められ、コルチゾール分泌の増加と概日リズムの変化などの異常が指摘されていた⁷⁾。

Carroll (1968年) が Cushing 病の診断に用いられていた DST をうつ病に行い、コルチゾールの抑制が不十分であることを見出して¹⁾以来多くの研究者の注目を集めている。

DST の実際の方法としては、午後11時にデキサメサゾン 1mg を経口投与し、翌日の午前8時、午後4時、11時の計3回採血し、血中コルチゾール値を測定する。DST の非抑制の判定基準としてはデキサメサゾン投与後の血中コルチゾール値が1回でも 5 μ g/dl を越えるものとするが、施設によりコルチゾールの測定方法の相違があるので各施設ごとに最も適切な値を検討すべきだとされている⁶⁾。

実際にこの標準化された方法で DST を行うと、正常健康者の約4%、うつ病以外の精神疾患では約5%に非抑制が見られる⁷⁾。Carroll らの精神疾患400名を対象とした研究によれば¹⁾、DST 非抑制の内因性うつ病における sensitivity (true-positive の率) は43%、specificity (true-negative の率) は96%である。すなわち DST が陽性 (非抑制) という所見により96%の確率で

うつ病の診断ができるが、DST が陰性（抑制）でもうつ病の可能性を除外できないことを示している。

2. DST の臨床応用

この Carroll の標準化した DST を用いて現在数多くの研究が行われ、以下のような臨床面への応用が考えられている。

① 内因性うつ病の診断：前述したように DST は高い特異性があり、非抑制であればほぼ内因性うつ病と診断ができ、うつ状態の症例に対しルーチン検査として用いられる。

② 臨床症状改善の指標：抗うつ剤、EST 等の治療で臨床症状が改善するにつれて DST は非抑制から抑制へと転ずるので症状改善の客観的指標となる。

③ 抗うつ剤中止時期の決定：臨床症状が改善しているにもかかわらず DST が非抑制のままである場合、抗うつ剤を中止すると症状の増悪を来すことが多いことから⁷⁾、臨床症状が改善しても DST が抑制となるまで抗うつ剤治療を継続することが必要と言える。

④ 再発の予測：寛解したうつ病患者で再発が起こる場合には約3週間前から DST が非抑制となることが知られている⁷⁾。また躁うつを頻回に繰り返す rapid cy-cleer ではうつ病相出現の1~3日前に DST が非抑制となると言われ¹⁾、臨床経過の予測が可能である。

⑤ 抗うつ剤選択の指標：現在 HPA 系に対しては serotonergic activity が促進的に、noradrenergic activity が抑制的に働くと思定されている⁷⁾。従って DST 抑制例では serotonergic な作用を有する抗うつ剤が、DST 非抑制例では noradrenergic な作用を有する抗うつ剤が有効である可能性が考えられるが、この点に関しては諸家の報告は一致をみておらず今後の研究課題と言える。

II. TRH テストについて

1. TRH テストの概要

Prange が1972年に TRH の静注により抑うつ症状が改善すると報告して話題となった⁵⁾。その後の研究で TRH の抗うつ効果は疑問視されるようになったが、TRH に対する TSH 反応がうつ病では不十分なものが多いことが注目されている。この TSH 低反応は末梢甲状腺機能、以前の服薬状況、コルチゾールの過分泌状態などとは無関係で、うつ病における脳内機能異常を表現しているものと想定されている⁵⁾⁷⁾。

TRH テストの実際上の手技は、500 μ g の TRH を約1分間で静注し、負荷前、負荷後15, 30, 60, 90, 120

分の計6回採血し、血漿 TSH の測定を行う。

現在のところうつ病の30~40%に TSH の低反応が認められるとする報告が一般的である⁶⁾。

2. TRH テストの臨床応用

DST と同様に TRH テストについても種々の臨床面への応用が考えられている。以下にその詳細について述べる。

① 内因性うつ病の診断：前述した DST 非抑制と TSH 低反応とは独立した現象として考えられているので⁵⁾⁷⁾、TRH テストと DST とを併用して内因性うつ病の診断に用いることができる。最近の主な両テスト併用の報告を集計してみると⁶⁾、総計401名のうつ病において DST 非抑制の陽性率は45%、TSH 低反応の陽性率は37%で、両者を併せた combined sensitivity は68%とさらに高くなり、うつ病の約7割がこれらの生物学的診断法でとらえられると言える。

② 再発の危険性の指標：退院時の Δ Max TSH (TSH 最大反応値-TSH 基礎値)から入院時の Δ Max TSH を引いた値を $\Delta\Delta$ Max TSH とすると、この値が2 μ U/ml 以上の場合は退院後6ヶ月以内の再発率は10%以下にすぎないが、2 μ U/ml 以下の場合は再発率は80%に達するとされる⁴⁾。つまり TRH テストにおいて $\Delta\Delta$ Max TSH 値が2 μ U/ml 以下の症例では再発の危険性が非常に高いと言える。

③ 臨床症状改善の指標：抗うつ剤の投与により臨床症状が改善すると、 Δ Max TSH は2 μ U/ml 以上増加し、改善がみられない場合は2 μ U/ml 以上の増加はみられないことから⁶⁾、DST と同様に TRH テストは臨床症状改善の指標となり得る。

III. 当教室における検査結果

1. DST と TRH テスト

対象とした症例は当科入院患者36名（うつ病25名、神経症7名、その他4名）である。

入院時におけるうつ病の DST 非抑制の sensitivity は47.3%、TSH 低反応の sensitivity は26.3%、combined sensitivity は63.2%であった。

入院後4週間抗うつ剤投与を行い、DST は抗うつ剤投与2週後、4週後に、TRH テストは4週後に施行した。その臨床データの詳細を表2に示した。

症例1~5は抗うつ剤投与にて臨床症状が改善した例である。入院時に TSH 低反応は1例、DST 非抑制は2例に認められたが、いずれも臨床症状の改善に伴い正常化している。

表2 抗うつ剤投与中のDSTとTRHテストの結果

症例	年齢 (歳)	性	診断*	TRHテスト** ΔmaxTSH値 (μU/ml)		DST*** コルチゾール値 (μg/dl)			4週後の** 臨床症状 改善後
				入院時	4週	入院時	2週	4週	
1	48	M	MD,R	5.5	7.5	1.5	1.5	1.5	(+)
2	49	M	MD,R	6.6	6.1	1.5	1.5	1.5	(+)
3	26	M	MD,S	<u>0.9</u>	11.4	1.5	1.5	1.5	(+)
4	26	M	MD,R	7.5	11.0	<u>6.6</u>	1.5	1.5	(+)
5	58	F	MD,R	7.3	10.0	<u>5.7</u>	1.5	1.5	(+)
6	41	M	BD,D	8.5	<u>3.8</u>	1.5	3.2	2.0	(±)
7	59	F	MD,S	6.1	<u>4.5</u>	1.5	<u>5.8</u>	1.5	(±)
8	31	F	MD,S	5.8	<u>2.8</u>	1.5	2.5	<u>6.6</u>	(±)
9	42	M	MD,S	<u>4.3</u>	<u>3.0</u>	1.5	1.5	2.3	(±)
10	48	F	MD,R	<u>1.3</u>	<u>2.5</u>	2.1	2.0	2.0	(±)
11	25	M	MD,S	<u>4.5</u>	<u>1.2</u>	1.5	1.5	<u>9.0</u>	(±)
12	36	F	BD,D	<u>3.3</u>	<u>1.1</u>	4.3	<u>6.5</u>	<u>5.8</u>	(±)
13	39	M	MD,R	<u>2.1</u>	<u>2.3</u>	<u>5.5</u>	<u>5.3</u>	<u>5.5</u>	(±)
14	26	M	MD,R	9.2	9.1	2.5	<u>7.9</u>	<u>5.2</u>	(±)
15	47	F	MD,R	9.6	11.1	1.5	1.5	<u>5.9</u>	(±)
16	47	M	MD,R	8.9	8.9	1.5	1.5	1.5	(-)
17	25	M	BD,D	<u>3.7</u>	<u>4.2</u>	<u>17.6</u>	2.6	1.5	(-)
18	29	M	DD	9.6	8.6	1.5	1.5	1.5	(±)
19	31	M	DD	6.6	5.4	1.5	1.5	1.5	(±)
20	55	F	DD	14.2	10.5	1.5	1.5	1.5	(±)
21	34	F	CD	11.2	14.6	1.5	1.5	1.5	(±)

* MD,R = Major Depression, Recurrent. MD,S = Major Depression, Single Episode

BD,D = Bipolar Disorder, Depressed. DD = Dysthymic Disorder. CD = Cyclothymic Disorder.

** 下線は、DST非抑制あるいはTSH低反応を示す。

*** コルチゾール値は3回の採血のうち最も高い値で表わした。

** (+) = 改善 (±) = 部分改善 (-) = 非改善

症例6~17は症状改善のないものか不十分なものである。これらの症例では、TSHの反応は経過中一貫して低反応のものが多く、治療4週後に低反応となるものも一部認められた。DSTは一貫して非抑制のものよりも、途中から非抑制へ転ずるものが多く認められた。以上からDST非抑制よりもTSH低反応の方がより安定した生物学的マーカーであると考えられる。

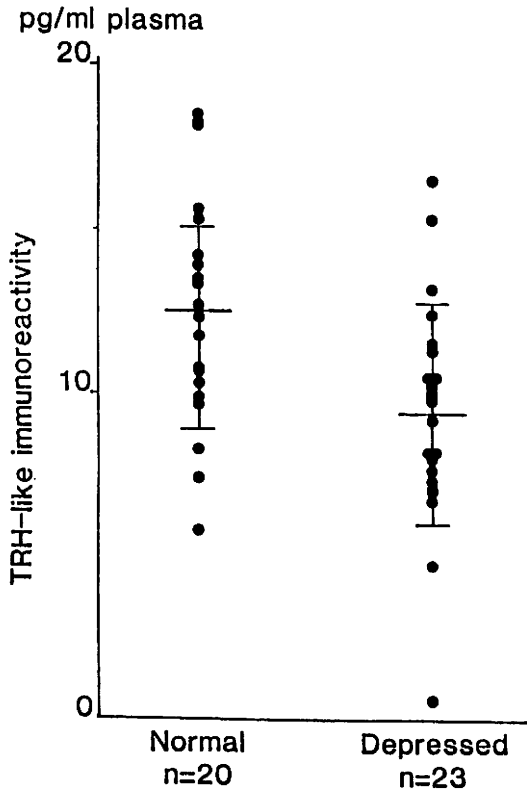
症例18~21は、いわゆる抑うつ神経症の症例であるが、DST・TRHテスト共に一貫して正常であった。

2. 血漿TRH様免疫活性

うつ病におけるTSH低反応の所見から、うつ病の内因性TRHそのものの動態に興味を持たれたので、まず当

教室において血漿TRH様免疫活性の測定方法を確立し、うつ病と正常対照者において血漿TRH様免疫活性を測定した²⁾。図1に示したように入院時のうつ病患者群では正常対照群よりも有意に血漿TRH様免疫活性が低値であった。

この血漿TRH様免疫活性がどの程度脳内のTRHを反映するかについてはなお検討の余地があるが、うつ病における下垂体機能よりも更に上位の脳機能を知る手掛かりと考えられる。今後この血漿TRH様免疫活性とTSH低反応・DST非抑制との関連についても検討して行く予定である。



The vertical bars indicate mean±SD.

Levels of plasma TRH-LI by RIA.
 normal volunteers (n=20): 12.5 ± 3.6 pg/ml (mean±SD)
 depressed patients (n=23): 9.4 ± 3.4 pg/ml (mean±SD)

図1 The difference between the normal volunteers and the depressed patients was significant ($p < 0.01$).

ま と め

うつ病における生物学的マーカーとして注目されている DST 非抑制と TSH 低反応についてその概略を述べた。さらに当教室における DST, TRH テストの結果と、新たな生物学的マーカーとして考えられる血漿 TRH 様免疫活性について述べた。

参 考 文 献

1) Carroll, B.J.: The Dexamethasone Suppre-

ssion Test for Melancholia. *Br J Psychiatry*, 140: 292~304, 1982.

- 2) 不破野誠一, 松井 望, 柳沼晴夫, ら: うつ病者にみられた血漿 TRH 様免疫活性の低下. *神経精神薬理*, 6: 571~574, 1984.
- 3) 飯田真編: 躁うつ病. 国際医書出版, 東京, 1983.
- 4) Kirkegaard, C., Bjørnum, N., Lauridsen, U.B., et al.: Studies on the influence of biogenic amines and psychoactive drugs on the prognostic value of the TRH stimulation test in endogenous depression. *psychoneuroendocrinology*, 2: 131~136, 1977.
- 5) Loosen, P.T., and Prange, A.J.: Serum Thyrotropin Response to Thyrotropin Releasing Hormone in Psychiatric Patients. A Review. *Am J Psychiatry*, 139: 405~416, 1982.
- 6) 松井 望, 不破野誠一, 伊藤 陽, ら: うつ病におけるデキサメサゾン抑制試験と TRH 試験 主として臨床経過との関連一, *臨床精神医学*, 14: 1357~1369, 1985.
- 7) Rubin, R.T., and Marder, S.R.: Biological Markers in Affective and Schizophrenic Disorders: A Review of Contemporary Research. In: *Affective and Schizophrenic Disorders: New Approaches to Diagnosis and Treatment*, edited by Zales, M.R., Brunner, New York, 53~73, 1983.

司会 どうも有難うございました。どなたかご質問とかご意見ございましたら……。どうぞ。

木村 検査診断学の木村と申しますが、ちょっとおたずねしたいのですけれども、うつ病の患者において DST が抑制されないの方が、多いとおっしゃいましたけれども、それから逆に、抑制されないからと言って、すぐうつ病というふうに診断をもちこんでいいのかというのが1つと、もう1つは、抑制のされ方と病気の病勢と言いますか、その辺の交換みたいなものは、あるのか、あるとすれば、どのようなメカニズムとして出てくるのかというあたりについて所見を教えてくださいなのですが。

松井 まず、1つめの質問ですけど、200名くらいの正常対照者に行った DST で、前日早朝空腹時から、何%抑制されたという基準ではなくて、絶対値で $5\mu\text{g}/\text{dl}$ という値で調べた結果ですが、正常健康者で、非抑制の

陽性率は4%~5%ということになっています。このように正常者で抑制が非常に少ないという点と、また、精神疾患の中で鑑別に使うという意味で、分裂病とか神経症とか、各疾患の中で、DSTがうつ病で非常に多くみられる、かつ特異性が高いという点でも、診断的意義があるのではないのでしょうか。それから、病勢については、これは、うつの病気の症状程度、たとえば、レーティング・スケールでやっていきますと、その重さとは、あまり関係がないという報告が多いです。また、先程、内因性うつ病という言葉を使いましたけれども、いわゆる

古典的な、非常に精神運動抑制が強くて、抑うつ感情が目立ち、日内変動があるうつ病で、非常に多くこのDSTの異常が起こります。さらに最初にDSTが非抑制であったのが抗うつ剤投与で症状が改善してきますと、電気shock療法でも、そうですけれども、抑制に転じてくる例が非常に多いのです。こういう例では、また予後がかなり良いということが言えます。

司会 他に何か意見とか、ご質問とかございませんか。どうも有難うございました。では、最後に富樫先生お願いいたします。

6) うつ病の生化学的研究の現況

精神科 富 樫 俊 二

I. はじめに

うつ病のノルエピネフリン(NE)及びセロトニン(5-HT)の欠乏仮説が出されて約30年近いが、研究が進むにつれ単純な欠乏仮説では説明できなくなっている。当初、三環系抗うつ薬はアミンの前シナプスへの再取り込みを阻害し、アミン機能を増強することにより抗うつ効果を示すと考えられていた。しかし、最近の抗うつ薬の中でイプリンドールやミアンセリンのように、再取り込みを阻害しないのに抗うつ効果を示すものがあることや、取り込み阻害作用は生体内で直ちに生ずるが、臨床効果発現には1~2週間以上を要することなどの矛盾が指摘された。アミン学説は、抗うつ薬の急性の薬理作用に基づいて想定されたのであるが、臨床効果をあらわす慢性投与の際の薬理作用は急性の作用と異なるものであることが明らかにされ、慢性投与の薬理作用から新たな仮説が提唱されてきている。

ここでは、抗うつ薬の慢性効果、特にモノアミンの受容体に関する研究を紹介し、更に抗うつ薬そのものに特異的な受容体に関する研究、そして死後脳の研究についても述べる。

II. 抗うつ薬の慢性効果

Charneyらがそれまでの抗うつ薬長期投与がモノアミン受容体に及ぼす影響をみた実験をまとめているので、彼らの論文¹⁾より紹介してみる。

(1) NE, 5-HT メタボリズムに及ぼす影響

うつ病者の脳脊髄液(CSF)で5-HTの主な代謝産

物である5-HIAAが減少している、セロトニンの代謝回転が低下しているという臨床データはあるが、一致した所見ではない。抗うつ薬を慢性に投与した場合、CSF中の5-HIAAは抗うつ薬の種類を問わず減少する²⁾。しかし、臨床効果との関連はなく、5-HIAAの減少は、うつ病の素因と関連があると考えられている。

一方、NEの主な代謝産物であるMHPGがうつ病者の尿中で減少しているという報告もあるが一致した見解でない。また、抗うつ薬の慢性投与と尿中MHPGとの関連も一定していない。

(2) 受容体感受性に及ぼす影響

(イ) NE-刺激-環状AMPの変化

抗うつ薬だけでなく、モノアミン酸化酵素阻害薬(MAOI)や電撃刺激(ECT)でも、慢性にラットに与えた場合、大脳皮質、辺縁系前頭脳のスライスでNEに対する環状AMP反応が低下してきて³⁾、後シナプスに於いて低感受性をひきおこす。また、この効果発現までの時間が、臨床効果発現までの時間に相当するとしている。

(ロ) 受容体結合能の変化

表に示されるように、抗うつ薬の慢性投与で β -NE⁴⁾と5-HT⁵⁾(特に5-HT₂)受容体の数が種々の抗うつ薬にはほぼ共通して減少しており、MAOIの慢性投与でも同様にみられる。一方その他の受容体では、一定した結果が示されていない。この慢性効果は、急性投与では認められないものであり、抗うつ効果発現までの時間に相当するとされる。

以上のことから、抗うつ効果は、 β -NEや5-HT₂受容体の感受性を低下させることによって発現されるもの