

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年3月31日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591523

研究課題名（和文） 双極スペクトラム概念の検証・再構築とうつ病への臨床応用

研究課題名（英文） The investigation and reconstruction of bipolar spectrum and its clinical application to depression

研究代表者

寺尾 岳（TERAO TAKESHI）

大分大学・医学部・教授

研究者番号：80217413

研究成果の概要（和文）：

双極スペクトラムは、双極Ⅰ型障害と単極性うつ病を橋渡しする概念である。Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)においては、双極Ⅰ型障害と双極Ⅱ型障害が定義されているものの、双極スペクトラムに関しては明確には記載されていない。このような葛藤状況を整理するために、健常者や気分障害の患者を対象とする研究を行った。その結果から示唆されることは、双極スペクトラムと単極性うつ病を境するものは気質であり、その気質の生物学的基盤として光線被曝量、中枢セロトニン機能、睡眠パターンが挙げられるということである。このような差異が薬物反応性の違いに結び付き、双極スペクトラムが気分安定薬に反応し、単極性うつ病が抗うつ薬に反応するという事態を生じている可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Bipolar spectrum is a concept which bridges between bipolar I disorder and unipolar depression. Although bipolar I and bipolar II are part of the official nomenclature of Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV), such concept of bipolar spectrum is not represented in this manual. To clarify this conflicting situation, we performed studies using healthy volunteers and patients with mood disorders. Our results suggest that temperaments may draw a boundary between bipolar spectrum and unipolar depression and temperaments may consist of several biological factors such as illuminance, central serotonergic function, and sleep pattern. Although the concept of bipolar spectrum emphasizes continuity, there may be an inflexion point which makes changes in drug responses, which are the response of bipolar spectrum to mood stabilizers and that of unipolar depression to antidepressants.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：精神生理学

1. 研究開始当初の背景

従来のうつ病診断は、たとえば米国精神医学会の作成した DSM-IV を用いて操作的に疾患診断（一軸診断）を行い、次に人格診断（二軸診断）を行うものであった。疾患診断と人格診断の独立したこのような診断方法には限界があり、たとえば Akiskal の提唱している双極 II 1/2 型（循環気質で明確なうつ病相を示すタイプ）や双極 IV 型（発揚気質で明確なうつ病相を示すタイプ）に関しては、DSM-IV では大うつ病性障害と診断されてしまう。また、循環気質や発揚気質は DSM-IV の二軸診断では捕捉できない。

他方、行動心理学的な概念として、タイプ A 行動パターン（以下、タイプ A と略す）がある。タイプ A は精力的で目標到達度が高いが、時間切迫性や攻撃性、敵意性が高いとされる行動パターンであり、虚血性心疾患の予測因子とされてきた (Friedman & Rosenman, 1964) が、最近ではうつ病との関連も指摘されている。Oedegaard ら (2006) は、うつ病相の大うつ病性障害患者よりもうつ病相の双極 II 型障害患者にタイプ A が多く認められることや、タイプ A と発揚気質に関連があることを示したが、後者については少人数の検討であり結論は導けていない。

2. 研究の目的

本研究は、近年増加の一途を続けているうつ病・自殺を減少させるために、うつ病患者に紛れ込み、おそらくは治療抵抗性の一因となっている双極スペクトラム障害に焦点をあてる。そして、その病態生理や気質、タイプ A、遺伝的背景を検討し、さらにリチウムなど気分安定薬の反応性を検討することにより、今までうつ病として治療されてきた双極スペクトラム患者に対する適切な診断・治療法を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 健常者を対象とした研究

健常者に対し、彼らの気質を Temperament Schedule of Memphis, Pisa, Paris and San Diego (TEMPS) を用いて同定し、行動科学的にアクチグラムを用いて連続した 1 週間の活動性とくに睡眠・覚醒リズムと光線被曝量を調査し、さらに私どもが以前から行ってきた神経内分泌的負荷試験 (Kojima et al, 2003; Iwakawa et al, 2004; Soya et al, 2006; Inoue et al, 2007) を行うことで中枢セロトニン神経機能を推定する。これらにより、気質の生物学的な基盤を解明する。さらに、Bortner の質問紙を用いてタイプ A を同定し、気質との相関や、気質と関連する生物学的な要因との相関を検討する。

(2) 気分障害の患者を対象とした研究

DSM-IV の一軸診断で大うつ病性障害もしくは双極 I 型ないし II 型と診断された患者に対し、循環気質や発揚気質の評価などを詳細に行い、気質と疾患の組み合わせなどを考慮することで、とくに大うつ病性患者が Akiskal の II 1/2 型以降の双極スペクトラム障害に該当するか検討する。大うつ病性障害患者の中での双極スペクトラム障害の有病率を推定し、双極スペクトラム障害 (+) 群と (-) 群の 2 群に分類し、それぞれの患者背景やそれまでの投薬内容、抗うつ薬に対する反応性を調査する。また、双極性障害との関連が想定されている Wnt pathway, BDNF, GSK-3 β などの遺伝子多型の関連研究もあわせて行う。

4. 研究成果

(1) 健常者を対象にした研究

発揚気質者は光を有意に多くあびており、睡眠時間の日間変動が有意に大きく、中枢セロトニン機能が有意に低いことが明らかになった (Hoaki et al, 2011)。逆に、循環気質者は光を有意にあびていなかった (Araki et al, 2011)。さらに、これらの健常者を対象に、brain-derived neurotrophic factor, glycogen synthase kinase 3, Wnt signaling pathway の遺伝子多型を調べ、これらの多型と発揚気質には相関がないことを確かめた (Tsutsumi et al, 2011)。さらに、発揚気質とタイプ A の関連を確かめ、タイプ A ではさらに覚醒時間や睡眠時間が短いことを明らかにした (Wang et al, 2011)。また、気質の組み合わせにより生活の質や社会適応が低下することを示した (Takai et al, 2011)。

(2) 気分障害の患者を対象とした研究

気分障害の患者に対し、循環気質や発揚気質の評価などを詳細に行い、とくに大うつ病性患者が Akiskal の II 1/2 型以降の双極スペクトラム障害に該当するか検討した。大うつ病性障害患者の中での双極スペクトラム障害の有病率を推定し、双極スペクトラム障害 (+) 群と (-) 群の 2 群に分類し、それぞれの患者背景やそれまでの投薬内容、抗うつ薬に対する反応性を調査した。その結果、双極スペクトラム (+) 群の方がリチウムによる寛解率が有意に高く、SSRI による寛解率は低い傾向にあった (Goto et al, 2010)。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 18 件)

1. Nobuhiko Hoaki, Takeshi Terao, Yumei Wang, Shinjiro Goto, Kounosuke Tsuchiyama, Noboru Iwata, Biological aspect of hyperthymic temperament: light, sleep, and serotonin.

- Psychopharmacology, 213, 633-638, 2011, 10.1007/s00213-010-1999-0
2. Tsutsumi T, Terao T, Hatanaka K, Goto S, Hoaki N, Wang Y, Association between affective temperaments and brain-derived neurotrophic factor, Glycogen synthase kinase 3 β and Wnt signaling pathway gene polymorphisms in healthy subjects. J Affect Disorder, 131, 353-357, 2011, 10.1016/j.jad.2010.10.053
 3. Yumei Wang, Takeshi Terao, Nobuhiko Hoaki, Shinjiro Goto, Kounosuke Tsuchiyama, Noboru Iwata, Reiji Yoshimura, Jun Nakamura, Type A behavior pattern and hyperthymic temperament: Possible association with bipolar IV disorder. J Affect Disord, 133(1-2), 41, 143, 2011, 10.1016/j.jad.2011.04.017
 4. Yoshifumi Takai, Takeshi Terao, Shinjiro Goto, Nobuhiko Hoaki, Yumei Wang, Yasuo Araki, Effect of temperaments on quality of life and social adaptation in depressive patients with mood disorder. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 65, 505-509, 2011, 10.1111/j.1440-1819.2011.02227.x
 5. Takeshi Terao, Nobuhiko Hoaki, Light can ameliorate low mood in healthy people. Psychopharmacology (Berl), 213, 831, 2011, 10.1007/s00213-101-2046-x
 6. Goto S, Terao T, et al. Cyclothymic and hyperthymic temperaments may predict biopolarity in major depressive disorder: A supportive evidence for bipolar II 1/2 and IV. J Affect Disord, 129, 34-38, 2011, 10.1016/j.jad.2010.07.016
 7. Araki Y, Terao T, et al. Bipolar temperaments and light. J Affect Disord, 136, 740-742, 2012 10.1016/j.jad.2011.09.050
 8. 加藤忠史、神庭重信、寺尾岳、山田和男 (荒木康夫、河野健太郎、後藤慎二郎、三浦智史、本村啓介)、I. 双極性障害. 2011年. 日本うつ病学会治療ガイドライン、臨床精神医学、40 (4)、507-522、2011
 9. 寺尾岳、双極性障害の治療ガイドライン、日本医事新報、No4558、69-7、2011
 10. 寺尾岳、荒木康夫、混合性病像の診断と治療、臨床精神医学、40 (3)、283-289、2011
 11. 小山 司、樋口輝彦、山脇成人、神庭重信、寺尾岳、篠原敦子、Lamotrigine の双極 I 型障害に対する臨床評価 一気分エピソードの再発・再燃抑制を指標としたプラセボ対照二重盲検比較研究—、臨床精神医学、40 (3)、369-383、2011
 12. 後藤慎二郎、寺尾岳、双極性障害の新しい治療薬：海外知見を中心として 1) ラモトリギン、臨床精神医学、40 (7)、941-945、2011
 13. 寺尾岳、ムードスタビライザーとしての lithium の現状と課題、臨床精神薬理、14、1463-1469、2011
 14. 寺尾岳、ラモトリギンの臨床効果のエビデンス、精神科、19 (1)、50-54、2011
 15. 寺尾岳、後藤慎二郎、帆秋伸彦、王育梅、双極性障害とリチウム療法を再考する、精神誌、112 (3)、274-279、2010
 16. 寺尾岳、後藤慎二郎、帆秋伸彦、荒木康夫、河野健太郎、双極性障害研究における大規模臨床研究の意義と限界、分子精神医学、10 (4)、17 (277) -24 (284)、2010
 17. 寺尾岳、後藤慎二郎、帆秋伸彦、王育梅、荒木康夫、河野健太郎、双極性障害の診断と治療、精神誌、112(12)、1261-1268、2010
 18. 後藤慎二郎、寺尾岳、双極スペクトラム障害の治療、精神科、14、280-284、2009
- [学会発表] (計 5 件)
1. 寺尾岳、躁病エピソードの治療エビデンス、第 107 回日本精神神経学会学術総会、H23 年 10 月 27 日、東京「ホテルパシフィック LEDAIBA、ホテル日航東京」
 2. 寺尾岳、双極性障害の維持療法に関する最新のエビデンス、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、H23 年 10 月 28 日、東京「京王プラザホテル」
 3. S Goto, T Terao, Y Araki, N Hoaki, YM Wang, Y Takai, Cyclothymic and hyperthymic temperaments in depressive patients. 欧州神経精神薬理学会 (ECNP), 2010 年 8 月 28 日~9 月 1 日, Amsterdam, The Netherlands
 4. 寺尾岳、双極性障害とリチウム療法を再考する、第 105 回日本精神神経学会学術総会、2009/8/22、神戸国際会議場
 5. 寺尾岳・後藤慎二郎・帆秋伸彦、双極性障害の診断と治療：双極性スペクトラムの観点から、第 19 回日本臨床精神神経薬理学会・第 39 回日本神経精神薬理学会合同年会、2009/11/14、国立京都国際会館
- [図書] (計 1 件)
1. 寺尾岳、和田明彦、双極性障害の診断・治療と気分安定薬の作用機序、(株)新興医学出版社、149、2010

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

○取得状況（計0件）

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寺尾 岳 (TERAO TAKESHI)

大分大学・医学部・教授

研究者番号：80217413

(2) 研究分担者

堤 隆 (TSUTSUMI TAKASHI)

大分大学・医学部・講師

研究者番号：60284791

(3) 連携研究者

なし