

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461736

研究課題名(和文) 難治性気分障害の合理的治療戦略の策定

研究課題名(英文) Development of rational treatment strategy for refractory mood disorders

研究代表者

近藤 毅 (Kondo, Tsuyoshi)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：40215455

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究より、難治性気分障害に対する以下の3つの合理的治療戦略が得られた。はじめに、ラモトリギン強化療法を施行した難治例の結果より、有効血漿濃度(12.7 $\mu$ mol/L以上)と初期の血漿濃度(2週後)から至適投与量を予測する方法を見出した。次に、難治要因である自閉スペクトラム症併存が、うつ病エピソード症例の11-16%に存在し、併存例では約4倍の自殺企図リスクを有し、より致死性手段を取りうる点を警鐘した。また、難治要因の抑うつ性混合状態のディメンジョナルな定量評価に向けて、静的/動的および内在化/外在化の二次元軸からなるうつ病の症候学的構造および治療オプションを提唱した。

研究成果の概要(英文)：The following three options of rational treatment strategy for refractory mood disorders were obtained from the present study.

First, minimal effective concentration (12.7 $\mu$ mol/L) of lamotrigine and optimal dose setting by determining drug concentration at 2-week were established in patients with refractory mood disorders receiving lamotrigine augmentation. Second, it was shown that comorbid autism spectrum disorder as a cause of treatment resistance was found in 11-16% of the first-visit depressed adults, who had about 4 times higher risk of attempted suicide with more fatal methods. Finally, two-dimensional structure by static/dynamic and internalized/externalized elements of depressive symptoms in relation to well matched treatment options was proposed for development of quantification of depressive mixed state as a cause of treatment resistant mood disorders.

研究分野：臨床精神神経薬理学

キーワード：難治性気分障害 ラモトリギン 有効血漿濃度 自閉スペクトラム症 自殺リスク 抑うつ性混合状態

## 1. 研究開始当初の背景

現代における気分障害は多様性を示し、画一的な治療に抵抗性を示す一群の病態も認められる。これらの情勢を踏まえて、病前気質・縦断経過・横断症候・治療反応の多角的観点から診断・治療学の総合的な見直しを図る必要性が叫ばれて久しい。

また、気分障害の診断自体はいまだ既存の記述的症候学にその大部分を依拠しており、生物学的マーカーなどの客観的な診断指標を活用し、直接的に有効な治療に結び付く新たな診断分類が作成されることも待望されている現状にある。

## 2. 研究の目的

気分障害の難治化要因として、従来の中核うつ病症候学を離れた観点から、併存する他の精神疾患の存在や中核うつ病症状とは異なる併有病態の影響に着目するとともに、難治化からの脱却を図るために汎用される薬剤について、その合理的薬物療法を担保する臨床薬理学的な指標を見出し、これらを基に難治性気分障害の治療に確かな手応えを持って対応できる実用的な分類・鑑別法につながる知見を得ることを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) 薬理学的指標の応用可能性

難治性気分障害における重要な治療オプションであり、かつ、気分安定効果を有する lamotrigine を中心に、薬物動態学および薬理遺伝学的な反応性の予測指標を探索するとともに、併用機会のある主な抗うつ薬との薬物相互作用についても併せて検討した。

### (2) 自閉スペクトラム症併存の影響

難治性気分障害の中の一環として存在する自閉スペクトラム症の併存に焦点を当て、成人うつ病における自閉症スペクトラム併存の頻度、併存診断のための臨床指標の探索、自殺行動リスクに与える影響について検討した。

### (3) 抑うつ性混合状態の評価法の策定

難治性うつ病性障害の一因として双極性の病態の潜在が指摘されているが、それらを識別する有力な病態指標である抑うつ性混合状態の実態に関して、混合病像の成分分析を行うとともに、それらの定量的評価の可能性について検討した。

## 4. 研究成果

(1) 治療抵抗性うつ病の症例を対象に 8 週間の lamotrigine (LTG) 強化療法を行ったところ、LTG の定常状態血漿濃度が 12.7  $\mu\text{mol/L}$  以上で治療反応性が良好 (50%以上の症状改善率)となり、治療反応者の 73.3%を占めた。したがって、難治例に LTG 強化療法を行う際には有効濃度として 12.7  $\mu\text{mol/L}$  以上を目指すべきと考えられた (Kagawa et al, Ther Drug

Monit, 2014)。

また、治療抵抗性気分障害の症例を対象に、LTG 漸増による強化療法を行い、2 週後の血漿濃度が 8 週後の血漿濃度を十分に予測することが可能か否かを検討するとともに、2 週後に得られた血漿濃度より推定される LTG の推奨投与量の算出を試みた (Nakamura et al, Ther Drug Monit, 2016) 。その結果、LTG 単独群と valproate (VPA) 併用群において勾配は異なるものの、2 週後 (LTG 投与量は、LTG 単独群で 25mg/日、VPA 併用群で 12.5mg/日) と 8 週後 (LTG 投与量は、LTG 単独群で 100mg/日、VPA 併用群で 75mg/日) の LTG 血漿濃度は有意な正の相関を示した。2 週後に示された LTG 血漿濃度より、我々が以前報告した LTG の最小治療閾値濃度 (12.7 $\mu\text{mol/L}$ ) に達するために必要な LTG 投与量を、LTG 単独および VPA 併用の場合に分けてノモグラム化することが可能であった。本研究より、初期投与量の 2 週後の LTG 血漿濃度が LTG の最終至適投与量を推定する有力な予測指標となりうる点が示唆された。

(2) 抑うつ状態で受診した成人症例について、ASD 併存の頻度を調査したところ、11-16% が ASD を有しており、新患うつ病者の 1/9 ~ 1/6 と無視できない頻度で ASD 特性を有する患者が存在することが判明した (Takara & Kondo, Gen Hosp Psychiatry, 2014; Takara & Kondo, Ann Gen Psychiatry, 2014) 。

次に、ASD を併存するうつ状態の成人例の臨床的背景や過去の既往の特徴を明らかにすべく、非 ASD 患者との比較検討を行った。その結果、ASD では、初診時年齢が低く、未婚で身体疾患はないが、若くしてすでに不登校、被いじめ体験、精神病様体験、自殺関連行動および対人トラブルといった負の既往を抱えていることが判明した (Takara & Kondo, Gen Hosp Psychiatry, 2014) 。これらの諸因子の中で、対人トラブル、被いじめ体験、精神病様体験および若年受診 (32 歳未満) の 4 つの因子が ASD の判別に有用であり、93%の ASD がこれらのうち少なくとも 1 つの因子を有する一方で、いずれの因子も持たない症例では 98%の確率で ASD の除外診断が可能であった (Takara & Kondo, Gen Hosp Psychiatry, 2014) 。

さらに、うつ病エピソードで受診された成人例において自殺企図に至った症例の割合は、ASD 患者で 24%、非 ASD 患者で 7%であり、有意に ASD 患者において、希死念慮が行動化されやすいことが判明し、さらに、ASD の自殺企図者では焦燥感が高率 (89%) に認められた (Takara & Kondo, Ann Gen Psychiatry, 2014) 。また、うつ病エピソードを有する患者全体において、自殺企図に寄与する危険因子を探索したところ、焦燥感 (オッズ比: 7.15) 過去の自殺関連行動 (4.32) といった既知の自殺の危険因子に引き続いて、非定型な ASD (DSM-IV-TR による特定不

能の広汎性発達障害)が4倍のオッズ比で有意な危険因子として抽出された (Takara & Kondo, Ann Gen Psychiatry, 2014)。さらに、自殺企図の手段として、ASD 患者では縊頸 (44.4%) が最も多く、非 ASD 患者では過量服薬 (59.1%) が過半数を占めたが、この事実は ASD 患者がより致死性の高い企図手段を取りやすいことを示唆しており、ASD 患者が予期せず突然に危険な自殺企図を起こしてしまう可能性には十分な注意を払うべきであると考えられる (Takara & Kondo, Ann Gen Psychiatry, 2014)。

(3) 難治要因の抑うつ性混合状態のディメンジョナルな定量評価に向けて、静的動的および内在化/外在化の二次元軸からなるうつ病の症候学的構造および想定される治療オプションを提唱し、定型病像から精神病像および混合病像までを包括するうつ病症候学のディメンジョナルな定量的評価の必要性を提唱した (Kondo et al, Clin Neuropsychopharmacol Ther, 2016)。

現在、抑うつ性混合状態を一定の感度で定量的に測定できる 15 項目の質問票 Assessment for Mixed Depression-15 (MD-15) を開発し、その信頼性・妥当性の検証を行うとともに、実際に連続で受診するうつ病エピソードを有する患者を対象に MD-15 を施行し、予備的な探索的因子分析を行っており、「内面の不安定さ」、「過剰な応答性」、「外面に現れる易刺激性」、「危険な行動」の 4 因子からなる混合症状モデルが抽出されている。「内面の不安定さ」と「過剰な応答性」は言語化されにくい内面の変化であり、「外面に現れる易刺激性」、「危険な行動」は人格障害の行動化と誤認されやすい。

今後の検証を待つ必要があるが、治療面において、「内面の不安定さ」と「過剰な応答性」には気分安定薬が、「外面に現れる易刺激性」、「危険な行動」に対しては非定型抗精神病薬がよく対応することが想定され、今後 MD-15 が重症度評価や薬効判定に有用である可能性も示唆される。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 19 件)

英語論文

1. Nagai G, Mihara K, Nakamura A, Nemoto K, Kagawa S, Suzuki T, Kondo T. Prediction of an optimal dose of aripiprazole in the treatment of schizophrenia from plasma concentrations of aripiprazole plus its active metabolite dehydroaripiprazole at week 1. Ther Drug Monit 39: 62-65, 2016. (査読有)
2. Nakamura A, Mihara K, Nagai G, Kagawa S, Siziki T, Nemoto K, Kondo T. Prediction of optimal dose of lamotrigine for augmentation therapy in treatment-resistant depressive disorder from plasma lamotrigine concentration at week 2. Ther Drug Monit 38: 379-382, 2016. (査読有)
3. Mihara K, Nakamura A, Nemoto K, Nagai G, Kagawa S, Suzuki T, Kondo T. Lamotrigine augmentation therapy in a case with treatment-resistant unipolar depression that showed insufficient response to electroconvulsive therapy. Psychiatry Clin Neurosci 70: 126, 2016. (査読有)
4. Kondo T, Shinzato H, Koda M. Diagnostic and therapeutic considerations in depressive mixed state. Clin Neuropsychopharmacol Ther 7: 41-47, 2016. (査読有)
5. Takara K, Kondo T, Kuba T. How and why is autism spectrum disorder misdiagnosed in adult patients? -From diagnostic problem to management for adjustment-. Ment Health Fam Med 11: 73-88, 2015. (査読有)
6. Miyajima E, Taira N, Koda M, Kondo T. Differences in personality traits between male-to-female and female-to-male gender disorder identity. Psychiatry Res 220: 496-499, 2014. (査読有)
7. Takara K, Kondo T. Comorbid atypical autistic traits as a potential risk factor for suicide attempts among adult depressed patients: a case-control study. Ann Gen Psychiatry 13: 33, 2014. (査読有)
8. Takara K, Kondo T. Autism spectrum disorder among first-visit depressed adult patients: diagnostic clues from backgrounds and past history. Gen Hosp Psychiatry 36: 737-742, 2014. (査読有)
9. Nakamura A, Mihara K, Nemoto K, Nagai G, Kagawa S, Suzuki T, Kondo T. Lack of correlation between the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and haloperidol in Japanese patients with schizophrenia. Ther Drug Monit 36: 815-818, 2014. (査読有)
10. Kagawa S, Mihara K, Nakamura A, Nemoto K, Suzuki T, Nagai G, Kondo T. Relationship between plasma concentrations of lamotrigine and its early therapeutic effect of lamotrigine augmentation therapy in treatment-resistant depressive disorder. Ther Drug Monit 36: 730-733, 2014. (査読有)
11. Suzuki T, Mihara K, Nakamura A, Kagawa S, Nagai G, Nemoto K, Kondo T. Effects of genetic polymorphisms of CYP2D6, CYP3A5, and ABCB1 on the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in Japanese patients with schizophrenia. Ther Drug Monit 36: 651-655, 2014. (査読有)

有)

12. Nemoto K, Mihara K, Nakamura A, Nagai G, Kagawa S, Suzuki T, Kondo T. Effects of escitalopram on plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in Japanese patients. *Pharmacopsychiatry* 47: 101-104, 2014. (査読有)
13. Singeru TS, Kondo T, Tanaka O, Fukuhara H, Michishita S, Yakushi T, Kuba T, Nakamoto Y. Obesity-related impact on quality of life of adult healthy working population in the Republic of Palau. *Ryukyu Med J* 32: 13-22, 2013. (査読有)
14. Michishita S, Fukuhara H, Nakamoto Y, Yakushi T, Kuba T, Singeru TS, Tanaka O, Kondo T. Effects of personality traits and work-related attitudes on job stress among nurses in general hospitals. *Ryukyu Med J* 32: 23-32, 2013. (査読有)
15. Hasegawa A, Koda M, Kondo T, Hattori Y, Kawaguchi J. Longitudinal predictions of the brooding and reflection subscales of the Japanese Ruminative Responses Scale for Depression. *Psychol Rep* 113: 566-585, 2013. (査読有)

#### 日本語論文

1. 近藤 毅. 向精神薬による薬物療法の現状と課題. *臨床精神薬理* 18: 1375-1381, 2015. (査読無)
2. 中村明文, 三原一雄, 香川祥子, 友利陽子, 近藤 毅. Lamotrigine の双極性障害への適応. *臨床精神薬理* 17: 971-978, 2014. (査読無)
3. 三原一雄, 甲田宗良, 中村明文, 近藤 毅. 気質が気分障害の臨床的特徴と治療反応性に与える影響について. *臨床精神薬理* 17: 175-180, 2014. (査読無)
4. 近藤 毅. うつ病に対する抗うつ薬長期投与のベネフィットとリスクおよびその中止の基準と方法. *臨床精神薬理* 17: 469-476, 2014. (査読無)

[学会発表](計 24 件)

#### 国際学術集会

1. Kondo T. Seminar lecture: Finding autistic traits among depressed adults in usual clinical settings. The 7th Asia Pacific Regional Conference of the International Association for Suicide Prevention (IASP) (2016.5.18-21, Tokyo)
2. Tanaka O, Nakamoto Y, Kuba T, Yakushi T, Kondo T. Workshop: Suicide prevention in islands. Suicide prevention activities in the Ryukyu Islands. The 7th Asia Pacific Regional Conference of the International Association for Suicide Prevention (IASP) (2016.5.18-21, Tokyo)
3. Miyajima E, Taira N, Koda M, Kondo T.

Differences in personality traits between male-to-female and female-to-male gender identity disorder. World Psychiatric Association (WPA) Regional Congress (2015.6.4-6, Osaka)

4. Takara K, Kondo T. Autism spectrum disorder among depressed adults: diagnostic clues from backgrounds and past history. World Psychiatric Association (WPA) Regional Congress (2015.6.4-6, Osaka)
5. Takara K, Kondo T. Comorbid atypical autistic traits as a potential risk factor for suicide attempt in depressed adults. World Psychiatric Association (WPA) Regional Congress (2015.6.4-6, Osaka)

#### 国内学術集会

6. 近藤 毅. 会長講演: 成人にみられる自閉スペクトラム症の特徴. 第 69 回九州精神神経学会 (2016.12.1-2, 沖縄コンベンションセンター, 沖縄県宜野湾市)
7. 永井五洋, 鈴木毅, 香川祥子, 中村明文, 三原一雄, 近藤 毅. Lamotrigine による難治性うつ病性障害強化療法の治療反応性と ABCB1 遺伝子多型との関連性について. 第 26 回日本臨床精神神経薬理学会 (2016.11.17-18, ホルトホール大分, 大分県・大分市)
8. 香川祥子, 根本健二, 鈴木毅, 永井五洋, 中村明文, 三原一雄, 近藤 毅. 難治性うつ病性障害におけるラモトリギン強化療法の治療反応性と MTHFR C677T 遺伝子多型との関連. 第 26 回日本臨床精神神経薬理学会 (2016.11.17-18, ホルトホール大分, 大分県・大分市)
9. 鈴木毅, 中村明文, 香川祥子, 永井五洋, 根本健二, 三原一雄, 近藤 毅. 難治性うつ病性障害に対するラモトリギン強化療法患者において *UGT1A4 142T>G* がラモトリギン血漿濃度に与える影響. 第 26 回日本臨床精神神経薬理学会 (2016.11.17-18, ホルトホール大分, 大分県・大分市)
10. 中村明文, 三原一雄, 高良聖治, 近藤 毅. シンポジウム: 広汎性発達障害における薬物療法. 成人 ASD の抑うつに対する薬物および非薬物性療法. 第 26 回日本臨床精神神経薬理学会 (2016.11.17-18, ホルトホール大分, 大分県・大分市)
11. 鈴木毅, 中村明文, 香川祥子, 根本健二, 永井五洋, 三原一雄, 近藤 毅. 難治性うつ病性障害に対するラモトリギン強化療法が与える血漿アミロイド β 蛋白代謝への影響について. 第 25 回日本臨床精神神経薬理学会 (2015.11.17-18, 京王プラザホテル, 東京都)
12. 香川祥子, 根本健二, 鈴木毅, 永井五洋, 中村明文, 三原一雄, 近藤 毅. 難治性うつ病性障害に対するラモトリギン強

- 化療法の治療反応と血漿アミロイド β 蛋白との関係．第 25 回日本臨床精神神経薬理学会 (2015.11.17-18, 京王プラザホテル, 東京都)
13. 中村明文, 永井五洋, 鈴木毅, 根本健二, 香川祥子, 三原一雄, 福治康秀, 宮里好一, 久場禎三, **近藤 毅**. 精神科領域におけるバルプロ酸服用者の血漿アンモニアと血清カルニチン濃度について. 第 25 回日本臨床精神神経薬理学会 (2015.11.17-18, 京王プラザホテル, 東京都)
  14. 中村明文, 永井五洋, 鈴木毅, 根本健二, 香川祥子, 三原一雄, 福治康秀, 宮里好一, 久場禎三, **近藤 毅**. バルプロ酸による高アンモニア血症に対するカルニチン療法について. 第 25 回日本臨床精神神経薬理学会 (2015.11.17-18, 京王プラザホテル, 東京都)
  15. 甲田宗良, 榎木宏之, **近藤 毅**. Bipolar temperament と感情制御不全が抑うつ症状に及ぼす影響. 第 67 回九州精神神経学会 (2014.12.4-5, 福岡国際会議場, 福岡県・福岡市)
  16. 香川祥子, 根本健二, 鈴木毅, 永井五洋, 中村明文, 三原一雄, **近藤 毅**. 難治性うつ病性障害におけるラモトリギン強化療法の治療反応性と IL-6, BDNF/IL-6 比の関係. 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会 (2014.11.20-22, 名古屋国際会議場, 愛知県・名古屋市)
  17. 永井五洋, 香川祥子, 根本健二, 鈴木毅, 中村明文, 三原一雄, **近藤 毅**. 難治性うつ病性障害に対する lamotrigine 強化療法において必要な lamotrigine 投与量を予測する. 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会 (2014.11.20-22, 名古屋国際会議場, 愛知県・名古屋市)
  18. 中村明文, 永井五洋, 鈴木毅, 根本健二, 香川祥子, 三原一雄, **近藤 毅**. Quetiapine と lamotrigine の薬物相互作用. 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会 (2014.11.20-22, 名古屋国際会議場, 愛知県・名古屋市)
  19. 高良聖治, **近藤 毅**. 軽度自閉症特性が気分障害患者の自殺企図に及ぼす影響について. 第 38 回日本自殺予防学会 (2014.9.11-13, 北九州国際会議場, 福岡県・北九州市)
  20. 齊藤里菜, 外間宏人, 金城徳明, 古波蔵健太郎, 植田真一郎, **近藤 毅**. ステロイドパルス療法前後の精神症状と言語流暢性課題中の前頭前野における酸化ヘモグロビンの変化について - 光トポグラフィー検査 (NIRS) 研究 -. 第 66 回九州精神神経学会 (2013.11.7-8, 鹿児島県民交流センター, 鹿児島県・鹿児島市)
  21. 中村明文, 根本健二, 香川祥子, 永井五洋, 鈴木毅, 三原一雄, **近藤 毅**. Escitalopram 併用が aripiprazole とその活性代謝物 dehydroaripiprazole の薬物動態に与える影響について. 第 66 回九州精神神経学会 (2013.11.7-8, 鹿児島県民交流センター, 鹿児島県・鹿児島市)
  22. 根本健二, 中村明文, 永井五洋, 鈴木毅, 香川祥子, 三原一雄, **近藤 毅**. Aripiprazole とその活性代謝産物 dehydroaripiprazole と haloperidol の定常状態血漿濃度との関連について. 第 23 回日本臨床精神神経薬理学会 (2013.10.24-26, 沖縄コンベンションセンター, 沖縄県・宜野湾市)
  23. 香川祥子, 根本健二, 鈴木毅, 永井五洋, 中村明文, 三原一雄, **近藤 毅**. 難治性うつ病性障害におけるラモトリギン強化療法と BDNF の推移. 第 23 回日本臨床精神神経薬理学会 (2013.10.24-26, 沖縄コンベンションセンター, 沖縄県・宜野湾市)
  24. 中村明文, 三原一雄, **近藤 毅**. シンポジウム: 向精神薬の薬物相互作用 update. CYP 酵素を介した薬物相互作用. 第 23 回日本臨床精神神経薬理学会 (2013.10.24-26, 沖縄コンベンションセンター, 沖縄県・宜野湾市)
- 〔図書〕(計 0 件)
- 〔産業財産権〕
- 出願状況(計 0 件)  
なし
- 取得状況(計 件)  
なし
- 〔その他〕  
なし
6. 研究組織
- (1)研究代表者  
近藤 毅 (KONDO TSUYOSHI)  
国立大学法人琉球大学・医学部・教授  
研究者番号: 40215455
  - (2)研究分担者  
三原 一雄 (MIHARA KAZUO)  
国立大学法人琉球大学・医学部・准教授  
研究者番号: 30302029
- 中村 明文 (NAKAMURA AKIFUMI)  
国立大学法人琉球大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号: 40381222
- (3)連携研究者  
なし
  - (4) 研究協力者  
なし