

令和元年6月25日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19755

研究課題名(和文)性腺機能が精神疾患の難治化に及ぼす影響

研究課題名(英文)Association between gonadal dysregulation and refractory psychiatric disorder

研究代表者

常山 暢人(Tsuneyama, Nobuto)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：90750349

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、難治性うつ病と神経分泌物質との関連を調べてきた。中でもIGF-1やコルチゾールはうつ病の難治化に関与していると考えられている。一方で、DHEASの関与は明らかでない。今回、91名の日本人うつ病患者において、血中のIGF-1、コルチゾール、DHEASといった神経分泌物質を測定し、HAM-Dとの関連を調べたところ、高いIGF-1、コルチゾール、コルチゾール/DHEAS比は、高いHAM-D点と相関した。また、高いIGF-1、コルチゾールは、高いメランコリー性または自殺のサブスコアと相関した。これらの神経分泌物質の調節不全は、うつ病の重症度と関連しているかもしれない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、性ホルモンに着目し、精神症状・重症度との関連を明らかにすることで精神疾患の難治化のメカニズムを解明しようとした点に特色がある。性ホルモンが精神疾患の治療抵抗性を予測する生物学的マーカーであることが判明すれば、予後予測や治療法の開発に極めて有用である。

今回の成果は、神経分泌物質と難治性うつ病の重症度との関連を示しうるものであり、難治化した精神疾患の診断、そして治療における新たな一手につながる可能性がある、精神医学において大きな意義があるものである。

研究成果の概要(英文)：Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) is a neurotrophic factor produced by the hypothalamic-pituitary-somatotropic (HPS) axis and is considered a potential contributor to the pathology of major depressive disorder (MDD). Although it is known that the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and cortisol are involved in the pathology of MDD, the association with dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) remains unclear. Subjects were 91 Japanese patients with MDD. Serum IGF-1, cortisol, and DHEAS were measured. Depressive symptoms were assessed using the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). Serum IGF-1 levels were not correlated with cortisol. Higher IGF-1, cortisol, and cortisol/DHEAS ratios were associated with higher HAM-D scores, and higher IGF-1 and cortisol were associated with higher melancholic or suicide sub-scores. Our findings suggest that hormonal dysregulation of the HPA and HPS axes may be related to the symptom severity of MDD, melancholia, and suicide-related factors.

研究分野：精神医学

キーワード：うつ病 性ホルモン 治療抵抗性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

精神疾患の薬物療法は進歩を遂げているものの、十分期間、十分な薬物療法を受けているにも関わらず精神症状が持続する「難治性」「治療抵抗性」の患者は多く存在する。うつ病では15~30%、統合失調症で10~40%が治療抵抗性とされる。向精神薬による薬物療法はほとんどがドパミン、セロトニン、ノルアドレナリンなどの神経伝達物質を標的としたものが中心で、それにも手詰まり感が否めない。

そこで我々は、精神疾患の難治化の原因として、性ホルモンとの関連性を模索している。例えば、うつ病と性ホルモンの関連について、エストロゲンに関連した月経前、周産期、更年期の抑うつ症状については周知の事実であるし、近年ではテストステロンの低下が気分症状、認知機能の低下など様々な症状を引き起こし、特に中年以降の男性において著しい生活機能低下をもたらすと指摘されており(Dandona et al.,2010)、これらは Late-Onset Hypogonadism (LOH 症候群)や Partial Androgen Decline in the Aging Male (PADAM) と呼ばれている。統合失調症に関しては、男性の方が女性よりも発症が早いこと、女性は二峰性の発症であること、男性で罹患率が高いことなどから、エストロゲンなどの卵巣ホルモンが統合失調症の発症に対して保護的に働いているのではないかと指摘がある(Julie.,2012)。また、発症後の症状に関しても、男性で認知機能低下や陰性症状が顕著であること、治療抵抗性が多いこととの関連が指摘されている(Julie.,2012)。しかし、いまだ精神医学的に厳密に評価された精神疾患の診断や症状、重症度と性ホルモンの関連について世界的に一致した見解は得られていない。

次に、ホルモン補充療法と精神症状との関係については、更年期女性の不安・不眠といった精神症状がエストロゲン(+プロゲステロン)補充療法により改善することは広く知られている。また、LOH 症候群による意欲低下、倦怠感といった精神症状がテストステロン補充療法により改善するとされ、アメリカでは一般的な治療となりつつある。一方で、精神疾患に対するホルモン補充療法に関しては、我々の知る限りこれまでに報告がなく、精神疾患による精神症状に対する有効性や副作用は全く不明である。

副作用に関しては、テストステロンは内分泌系や神経系の両方の機能に影響を与えることから、その低下は肥満、2型糖尿病、高血圧、骨粗鬆症、心血管疾患、メタボリック症候群、ひいてはアルツハイマー型認知症にまで関与すると言われている(Traish.,2009, Buvat.,2013)。実際、うつ病および統合失調症患者では、向精神薬の投与の有無に関わらず、肥満やメタボリック症候群の割合が高いという報告もある(McIntyre et al.,2010, Ryan et al.,2003, Spelman et al.,2007)。その背景に性ホルモンが関与している可能性があるが、性ホルモン、精神疾患、およびメタボリック症候群の関連を精神医学的立場から正確に評価した報告は未だない。我々はこれまでに、うつ病や統合失調症患者における向精神薬による副作用として、肥満、糖脂質代謝異常等のメタボリック症候群や心電図異常を介した致死性不整脈の検索を行い、数多くの報告を行ってきたが、精神疾患患者におけるこのような副作用と性ホルモンの関連を示した報告もない。

2. 研究の目的

うつ病や統合失調症などの精神疾患には、向精神薬に対する反応性に乏しい「難治性」「治療抵抗性」とされる患者が一定数存在する。一方で、エストロゲンやテストステロンといった性ホルモンの低下と、うつ症状や統合失調症の陰性症状との関連が示唆されているが、その評価基準は確立されておらず、低下した性ホルモンが回復した場合に精神症状が改善するかどうか不明である。

本研究における第一の目的は、難治性のうつ病および統合失調症患者、寛解または症状の安定した患者、そして健常対照群の血液中の性ホルモン値を測定し、疾患、症状、重症度と性ホルモン値との関連を比較検討することにより、精神疾患の難治化の原因を探ることである。

本研究における第二の目的は、向精神薬による治療にて改善不十分な難治性のうつ病および統合失調症に対して、専門家である産婦人科や泌尿器科の協力を得たうえでホルモン補充療法を行い、その有効性や副作用を検討することである。

3. 研究の方法

うつ病または統合失調症の難治群 80 例、寛解または症状安定群 80 例、および健常対照群 80 例を対象とする。本研究は 2 段階に分かれる。第 1 段階は横断研究であり、精神疾患群の症状や重症度の評価と、各群の性ホルモン値測定を行い、性ホルモンと疾患・症状・重症度との関連を解析する。第 2 段階は 12 週間の単盲検比較試験である。第 1 段階に登録した難治性精神疾患群を、産婦人科および泌尿器科の協力を得てホルモン補充群とプラセボ投与群に分け投与を開始する。2、4、8、12 週に性ホルモン値と精神症状・副作用を評価し、ホルモン補充療法の有効性と副作用を検証する。さらに末梢血より DNA を抽出し、性ホルモン関連遺伝子を含めた網羅的な解析を行う。なお、本研究期間中は向精神薬の種類・用量を原則変更しない。

4. 研究成果

血清 IGF-1 値、血清 cortisol 値と統合失調症の重症度との関連

<目的>Insulin-like growth factor-I (IGF-I)は、ニューロン形成やミエリン鞘合成などに関わるホルモンで、統合失調症患者では血清 IGF-1 値が健常者に比して低値であると報告されている。一方、ストレスホルモンである cortisol は統合失調症患者で高値となることが報告されている。しかしながら、これらのホルモンと統合失調症の重症度については明らかにされていない。そこで、今回我々は、統合失調症の重症度と血清 IGF-1 値、cortisol 値との関連について検討した。

<対象と方法>対象は統合失調症の診断で当院に通院あるいは入院している 18 歳以上の 38 名の患者。8 時間以上の絶食後午前中に、血清 IGF-1 値、cortisol 値を含めた各ホルモンの血液検査を施行し、精神症状評価を行った。年齢や性別などの臨床的因子、血清 IGF-1 値、cortisol 値を用いて、従属因子を Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) として、重回帰分析を行った。本研究は新潟大学遺伝子倫理委員会の承認を得て、全例より書面で同意を得た。

<結果>年齢は 38.5 ± 10.5 歳 (平均値 \pm SD)、BPRS は 33.6 ± 10.9 点、血清 IGF-1 値、cortisol 値はそれぞれ 158.4 ± 43.1 ng/ml、 12.9 ± 3.7 μ g/dl であった。BPRS と IGF-1 値に負の相関 ($r = -0.473$, $p = 0.04$) を認め、BPRS と cortisol 値に正の相関関係 ($r = 0.406$, $p = 0.013$) を認めた。また、重回帰分析より、IGF-1 値、cortisol 値が統合失調症の重症度の予測因子として検出された (Adjusted $R^2 = 0.332$, $p = 0.001$)。

<考察>本研究より、血清 IGF-1 値、cortisol 値は統合失調症の重症度と関連している可能性が示唆され、統合失調症の経過を予測する生物学的指標となる可能性がある。

うつ病の重症度と血清 cortisol 値、IGF-1 値、PRL 値との関連

<目的>うつ病患者における HPA 系の機能不全は広く知られているが、近年、HPA 系以外のホルモンとうつ病との関連についても示唆されるようになってきた。これまでに我々は血清 cortisol 値や insulin-like growth factor-I (IGF-I) と、うつ病の重症度との関連を明らかにした。今回我々は、血清 prolactin (PRL) 値に着目し、cortisol や IGF-1 含め、うつ病の重症度との関連について検討した。

<対象と方法>対象はうつ病の診断で当院に通院あるいは入院している 18 歳以上の 116 名の患者。8 時間以上の絶食後午前中に、血清 cortisol 値、IGF-1 値、PRL 値を含めた各ホルモンの血液検査を施行し、精神症状評価を行った。Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) を従属変数、血清 cortisol 値、IGF-1 値、PRL 値、年齢や性別などの臨床的因子、各抗うつ薬内服の有無や合計 imipramine 換算量、aripiprazole や amoxapine など PRL 値に影響を与え得る薬剤使用の有無を独立変数として、ステップワイズ法による重回帰分析を行った。本研究は新潟大学遺伝子倫理委員会の承認を得て、全例より書面で同意を得た。

<結果>年齢は 42.4 ± 13.7 歳 (平均値 \pm SD)、男性 66 例、女性 50 例、HAM-D は 14.0 ± 8.8 点、血清 cortisol 値、IGF-1 値、PRL 値はそれぞれ 9.9 ± 4.5 ng/ml、 156.9 ± 56.8 pg/ml、 13.5 ± 11.0 ng/ml であった。重回帰分析より、血清 cortisol 値、IGF-1 値、PRL 値がともに予測因子として検出された (Adjusted $R^2 = 0.184$, $p < 0.001$)。

<考察>血清 cortisol 値、IGF-1 値、PRL 値は、うつ病患者の重症度と関連している可能性が示唆された。

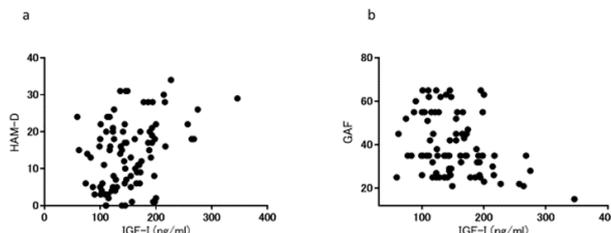


Figure 1. Scatter plot of serum IGF-1 versus HAM-D (a) and serum IGF-1 versus GAF (b) in all patients. Serum IGF-1 showed a significant positive correlation with HAM-D scores ($R = 0.349$; $P = 0.001$) (a) and a significant negative correlation with GAF scores ($R = -0.370$; $P < 0.001$) (b).

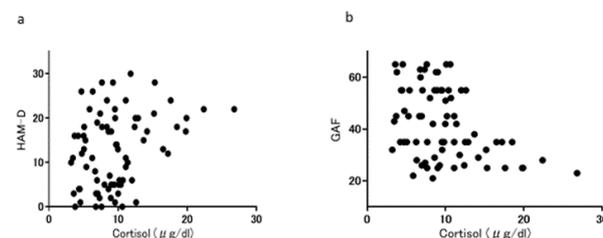


Figure 2. Scatter plot of serum cortisol versus HAM-D (a) and serum cortisol versus GAF (b) in 75 outpatients. Serum cortisol showed a significant positive correlation with HAM-D scores ($R = 0.313$; $P = 0.006$) (a) and a significant negative correlation with GAF scores ($R = -0.382$; $P = 0.001$) (b).

うつ病治療予測マーカーとしての血清コルチゾール値の可能性

<目的>うつ病患者では、hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA系)の過活動による血清 cortisol 値の上昇が広く知られている。これまで我々は、うつ病の重症度と血清 cortisol 値との間に正の相関関係があることを報告してきた。一方、縦断研究の報告は限られており、我々の知る限り、ベースラインの血清 cortisol 値の差異で、うつ病の治療経過を左右するかどうか検討した報告はない。そこで、今回我々は、血清 cortisol 値がうつ病治療のマーカーになり得るかを検討した。

<方法>対象は、うつ病の診断で当院に通院中の18歳以上の14名の患者。8時間以上の絶食後、午前10時から11時に血清 cortisol 値を含めた各ホルモンの血液検査を施行し、Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)を用いて精神症状の評価を行った。介入時をベースラインとし、ベースラインと介入後3ヶ月以内の2点で評価した。本研究は新潟大学遺伝子倫理委員会の承認を得て、全例より書面で同意を得た。

<結果>年齢は 37.9 ± 13.5 歳(平均値 \pm SD)、男性8例、女性6例で、ベースラインのHAM-Dは 17.3 ± 7.9 点、血清 cortisol 値は 9.6 ± 3.8 ug/dl、HAM-Dの変化量は -10.3 ± 6.4 点であり、ベースラインの血清 cortisol 値とHAM-Dの変化量に負の相関関係を認められた($r = -0.717$, $p = 0.033$)。治療日数とHAM-Dの変化量との間に相関関係はなかった。

<考察>本研究では、ベースラインの血清 cortisol 値が高い方が、うつ症状が改善しやすい傾向にあることが分かった。今後症例数を増やし、血清 cortisol 値がうつ病治療の予測マーカーとなり得るか更に検証したい。

我々は、難治性うつ病と神経分泌物質との関連を調べてきた。中でもIGF-1やコルチゾールはうつ病の難治化に関与していると考えられている。一方で、DHEASの関与は明らかでない。今回、91名の日本人うつ病患者において、血中のIGF-1、コルチゾール、DHEASといった神経分泌物質を測定し、HAM-Dとの関連を調べたところ、高いIGF-1、コルチゾール、コルチゾール/DHEAS比は、高いHAM-D点と相関した。また、高いIGF-1、コルチゾールは、高いメランコリー性または自殺のサブスコアと相関した。これらの神経分泌物質の調節不全は、うつ病の重症度と関連しているかもしれない。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計4件)

Tajiri M, Suzuki Y, Tsuneyama N, Arinami H, Someya T.: Hormonal dynamics effect of serum IGF-I and cortisol/DHEAS ratio on symptom severity of major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol. 2019.(in press) (査読有)

Tajiri M, Suzuki Y, Sugai T, Tsuneyama N, Someya T.: Effects of olanzapine on resting heart rate in Japanese patients with schizophrenia. PLoS One. 13(7):e0199922, 2018. (査読有)

Watanabe J, Fukui N, Suzuki Y, Sugai T, Ono S, Tsuneyama N, Saito M, Tajiri M, Someya T.: Effect of GWAS-Identified Genetic Variants on Maximum QT Interval in Patients With Schizophrenia Receiving Antipsychotic Agents: A 24-Hour Holter ECG Study. J Clin Psychopharmacol. 37(4):452-5, 2017. (査読有)

Tsuneyama N, Suzuki Y, Sawamura K, Sugai T, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Saito M, Someya T.: Effect of Serum Leptin on Weight Gain Induced by Olanzapine in Female Patients with Schizophrenia. PLoS One. 11(3):e0149518, 2016. (査読有)

[学会発表](計10件)

<第28回日本臨床精神神経薬理学会 2018.11.15. 東京> 鈴木雄太郎, 有波浩, 田尻美寿々, 常山暢人, 染矢俊幸: 血清 cortisol 値はうつ病治療反応性の予測マーカーとなり得るか?

<第28回日本臨床精神神経薬理学会 2018.11.14. 東京> 常山暢人, 鈴木雄太郎, 有波浩, 田尻美寿々, 染矢俊幸: うつ病の重症度と血清 prolactin 濃度との関連.

<第28回日本臨床精神神経薬理学会 2018.11.14. 東京> 有波浩, 鈴木雄太郎, 田尻美寿々, 常山暢人, 染矢俊幸: 統合失調症の重症度と血清 IGF-1 値及び cortisol 値との関連.

<第15回日本うつ病学会 2018.7.28. 東京> 有波浩, 鈴木雄太郎, 田尻美寿々, 常山暢人, 染矢俊幸: うつ病の重症度と血清 prolactin 濃度との関連.

<第114回日本精神神経学会 2018.6.23. 神戸> 有波浩, 田崎正行, 鈴木雄太郎, 田尻美寿々, 常山暢人, 富田善彦, 染矢俊幸: Testosterone 補充療法が奏功した抗うつ薬治療抵抗性うつ病の一症例.

<第27回日本臨床精神神経薬理学会 2017.11.3. 松江> 鈴木雄太郎, 田尻美寿々, 常山暢人, 染矢俊幸: うつ病患者の血清 cortisol 及び IGF-1 濃度が自殺関連症状に与える影響.

<第27回日本臨床精神神経薬理学会 2017.11.2. 松江> 田尻美寿々, 鈴木雄太郎, 常山暢人, 染矢俊幸: うつ病患者の重症度と血清 IGF-1 値, cortisol 値, DHEAS 値との関連.

<第 14 回日本うつ病学会 2017.7.21. 東京> 田尻美寿々, 鈴木雄太郎, 常山暢人, 染矢俊幸: うつ病の重症度と血清 IGF-1 濃度との関連.

<第 37 回日本臨床薬理学会 2016.12.1. 米子> 田尻美寿々, 鈴木雄太郎, 常山暢人, 染矢俊幸: 抗うつ薬で治療中のうつ病の重症度と血中コルチゾール値の関連について.

<第 26 回日本臨床精神神経薬理学会 2016.11.17. 大分> 田尻美寿々, 鈴木雄太郎, 常山暢人, 染矢俊幸: うつ病患者の重症度と血中コルチゾール濃度との関連.

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。