

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10311

研究課題名(和文) 抑うつ性混合状態の定量的診断と生物学的背景の検討

研究課題名(英文) Quantification and biological backgrounds of depressive mixed state

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) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々が開発したうつ性混合状態の定量的評価を行う12項目の評価スケール(DMX-12)を用いて、抑うつエピソードにおける混合状態の実態を検討した。主な混合症状は過感受性、思考促進・混雑、転導性、過剰反応、内的緊張であり、双極性を秘めた若年の重症うつ病患者においては、破壊的な感情/行動の増加を中心とした抑うつ性混合状態を呈しやすいことが示唆された。

また、DMX-12から選択された8症状は、同一のカットオフ値および良好な感度と陰性的中率を以て混合性うつ病や混合性の特徴を識別したことより、一定の重症度を持った抑うつ性混合状態のスクリーニングに有用と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

過少診断されやすい抑うつ性混合状態が、我々が開発したDMX-12により重症度が数値化され、一定の重症度を持った抑うつ性混合状態のスクリーニングが可能となった点で、臨床的な診断意義は大きい。

本スクリーニングの使用により、陰性例では十分な抗うつ薬治療を安全に進め、陽性例では抑うつ性混合状態の診断的な面接に進み、抗うつ薬を回避した薬物選択(気分安定薬や非定型抗精神病薬の導入)を合理的に選択することが可能となり、治療の質の向上や薬効判定にも寄与する点で社会的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)： Depressive mixed state (DMX) in patients with major depressive episode was examined using the 12-item quantification scale for DMX (DMX-12) developed by us. Main DMX symptoms were hypersensitivity, racing/crowded thought, distractibility, overreaction, and inner tension. Severely depressed younger subjects with potential bipolarity are more likely to develop DMX, especially with disruptive emotion/behavior symptoms.

Selected 8 symptoms from the DMX-12 may be helpful in screening of DMX with considerable severity since it well differentiates individuals with mixed depression or mixed features during major depressive episode from non-mixed patients, with the same cut-off and excellent sensitivity/negative predictive value.

研究分野：臨床精神医学

キーワード：抑うつ性混合状態 定量的評価 破壊的な感情/行動 重症度 双極性 若年 スクリーニング

1. 研究開始当初の背景

抑うつ性混合状態は、うつ状態に躁的な活動成分が一過性に混在したものとされるが、その病像は極めて不安定で純粋な躁またはうつ状態よりも衝動性を孕むことが多く、抗うつ薬使用のみに頼った不適切な治療はむしろ自傷・自殺リスクを高める結果となる。可及的に早急な治療・保護・管理を要するにもかかわらず、患者自身はその内面の変化をうまく言語化できないことが多く、診断上の見逃しや誤診にもつながりやすい。

Kraepelin は、気分障害の経過において、気分・思考・意志が必ずしも同期しない混合状態が稀ならず起こり得る点を喝破していたが、現代の診断基準であるDSM-IV (1994) では双極I型障害にのみ併発する混合エピソードを定義するに留まり、改定されたDSM-5 (2013) もうつ症状と重複しない定型躁症状のみからなる混合性特徴を提唱したため、その頻度は数%と極めて稀な病態として捉えられ (Takeshima et al, Psychiatry Clin Neurosci, 2015)、基準の厳格な適用は臨床的現実からむしろ遊離する結果となった。

一方、焦燥感、易怒性、転導性など非特異的混合症状を含めての定義である混合性うつ病 (Benazzi, Lancet, 2007) はうつ病エピソード全体の約3分の1の頻度に認められ (Takeshima et al, Psychiatry Clin Neurosci, 2015)、現状においてはより実践的な診断基準であるが、その特異度には難がある。このように、種々の定義により抑うつ性混合状態の頻度が大幅に異なる点を鑑みると、本病態のカテゴリカルな診断には限界があると考えられる。

上記の問題点を解決するためには、抑うつ性混合状態の定量的評価法を開発し、それらを用いて本病態の実質的な頻度や重症度分布を明らかにするとともに、本病態の神経免疫や神経生理などの生物学的基盤からみた特異性を併せて検討し、抑うつ性混合状態の合理的な評価基準と治療戦略を策定することが待望される。

2. 研究の目的

抑うつ性混合状態は、不安定で衝動性を孕んだ病像を呈し、自傷・自殺リスクも高い一方で、見逃しや誤診の対象となりやすく、通常のうつ病とは異なる対応を要する。本研究は、その早期の診断・対応法の確立を目指すものである。

精神病理学的見地からは、症候学的定量に基づく本病態の合理的評価基準を策定するとともに、実臨床における抑うつ性混合状態の実態 (頻度・重症度) を解明する。また、神経免疫や神経生理など生物学的基盤からみた本病態の特異性について検討し、最終的には、抑うつ性混合状態の迅速かつ鋭敏な診断法や実践的な治療戦略を提言することも目的としている。

3. 研究の方法

(1) 抑うつ性混合状態の定量的な評価票の開発

これまで、抑うつ性混合状態の評価においては、Benazzi の定義する混合性うつ病 (Lancet, 2007) および操作性診断基準であるDSM-5によるうつ病エピソードに伴う混合性特徴 (APA, 2013) などのカテゴリカル診断が適用されてきたが、用いる基準により本病態の頻度に大きな開きが出てしまう点が問題であった。

そこで、本研究では、従来のカテゴリカルな診断基準を離れて、連続数値化されたディメンショナルな評価の方法・基準を確立すべく、頻度の高い混合症状を用いて新たな抑うつ性混合状態の定量的評価票 (self-administered 12-item questionnaire for DMX: DMX-12) を開発し、それらの症状構造に関する内的整合性やカテゴリカル診断分類との関連について検証を行った。

(2) 抑うつ性混合状態の危険因子の同定

抑うつ性混合状態の重症度と有意に関連する危険因子を検索・抽出するため、抑うつ性混合状態の全症状およびクラスター症状群別に重回帰分析を行った。具体的には、臨床背景（年齢、性別、教育水準）、疾病因子（過去の気分エピソード数、罹病期間、今回エピソードの重症度、全般的機能）および併存疾患（双極性障害、自閉スペクトラム症）を独立変数として、DMX-12による定量的評価に反映された抑うつ性混合状態の重症度との関連を検討した。

(3) 抑うつ性混合状態のカテゴリカル診断との整合性の検討

本研究で開発したDMX-12による抑うつ性混合状態のディメンショナル評価について、混合性うつ病（Benazzi, 2007）やDSM-5による混合性特徴（APA, 2013）などの既存のカテゴリカル診断分類との関連を検討した。具体的にはDMX-12の症状群の中から特異的に混合性うつ病や混合性特徴を識別する症状群を選択的に抽出するとともに、その識別能力の感度および特異度を解析し、DMX-12が一定の重症度を有する抑うつ性混合状態のスクリーニングに有用であるか検討を加えた。

(4) 抑うつ性混合状態の生物学的背景の検討

抑うつ性混合状態の重症度が、神経免疫学および神経生理学的な観点からも担保されるものであるかについても検討を加えた。具体的には、DMX-12に反映された抑うつ性混合状態の重症度と炎症性サイトカイン（IL-6、TNF- α ）や神経栄養因子（BDNF）との関連について解析を行うとともに、抑うつ性混合状態における近赤外分光鏡（NIRS）の積分値や重心値に変化が認められるかについても評価を行った。

4. 研究成果

(1) 抑うつ性混合状態の定量的な評価票の開発

うつ病エピソード時にみられる抑うつ性混合状態の定量的な評価を行うため、過感受性、過剰反応、転導性、気分易変、内的緊張、不快気分、思考促迫・混雑、落ち着きのなさ、衝動性、易刺激性、攻撃性、危険行為の12項目からなるオリジナルの評価スケール（DMX-12: Depressive Mixed State-12）を策定した。抑うつエピソードで初診した連続症例154例（男性57例・女性97例、13-83歳）を対象に、混合症状の頻度および重症度を同定し、探索的因子分析によりDMX-12の下位項目を抽出するとともに、既存の抑うつ性混合状態として定義されているBennazi（2007）の混合性うつ病（mixed depression）とDSM-5（2013）の混合性の特徴（mixed features specifier）との関連を検討した。

持続性の混合症状は一定の頻度で認められ、過感受性（38.3%）、思考促迫・混雑（36.4%）、転導性（34.4%）、過剰反応（33.8%）、内的緊張（32.5%）が主なものであった。探索的因子分析の結果より、DMX-12からは、1) 内発的な不安定さ（転導性、気分易変、落ち着きのなさ、内的緊張、思考促迫・混雑、衝動性）、2) 脆弱な応答性（過感受性、過剰反応）、3) 破壊的な感情/行動（不快気分、易刺激性、攻撃性、危険行動）、の3つの下位項目が抽出された。DMX-12総得点および内発的な不安定さのクラスター・スコアは正規分布を示したが、脆弱な応答性および破壊的な感情/行動のクラスター・スコアは各々右方偏位および左方偏位の歪曲分布を示しており、クラスター間で分布は異なっていた。また、3つのクラスターの中では、破壊的な感情/行動クラスターが混合性うつ病や混合性の特徴の両者を識別するのに有用であることが判明した（Shinzato et al, Neuropsychiatry Dis Treat,

15, 1983-1991, 2019)。

(2) 抑うつ性混合状態の危険因子の同定

DMX-12 の総得点およびその3つのクラスターである内発的な不安定さ、脆弱な応答性、破壊的な感情/行動のスコアを従属因子とし、臨床背景(年齢、性別、教育水準)、疾病因子(過去の気分エピソード数、罹病期間、今回エピソードの重症度、全般的機能)および併存疾患(双極性障害)を独立変数として重回帰分析を行った。

その結果、DMX-12 の総得点や破壊的な感情/行動のクラスター・スコアは、抑うつ症状の重症度や双極性との間に正の相関を認め、年齢との間では負の相関を示した(Shinzato et al, *Neuropsychiatry Dis Treat*, 15, 1983-1991, 2019)。これらの結果より、双極性を秘めた若年の重症うつ病患者においては、破壊的な感情/行動の増加を中心とした抑うつ性混合状態を呈しやすいことが示唆された。

一方、自閉スペクトラム症の患者では混合性うつ病の頻度が有意に高く、混合性の特徴についても同様の傾向が認められた。これらを DMX-12 症状を用いて検討したところ、自閉スペクトラム症群では気分易変、転導性、衝動性、攻撃性、易刺激性、不快気分、危険行動の頻度が有意に高く、DMX-12 の総得点や破壊的な感情/行動のクラスター・スコアも有意に高値であった。重回帰分析においても、自閉スペクトラム症は破壊的な感情/行動の有意な危険因子であることが示された。

(3) 抑うつ性混合状態のカテゴリカル診断との整合性の検討

190例(男性72例・女性118名)の大うつ病エピソード連続受診例を対象に、混合性うつ病(Benazzi, 2007)やDSM-5による混合性特徴(APA, 2013)のカテゴリカル診断とともに、DMX-12による抑うつ性混合状態のディメンショナル評価を行い、両者の相関および整合性について検討した。

カテゴリカル診断においては、190名中43名(22.6%)が混合性うつ病、8名(4.2%)が混合性の特徴の定義を満たした。以前のわれわれの報告(Shinzato et al, *Neuropsychiatry Dis Treat*, 15, 1983-1991, 2019)で抑うつ性混合状態を識別する可能性が示唆されたDMX-12の総得点および破壊的な感情/行動クラスター・スコアについては、Receiver Operating Characteristic(ROC)解析により、カテゴリカル診断による抑うつ性混合状態を識別するうえで一定の有用性を認められたが、混合性うつ病および混合性の特徴の両者においてカットオフ値は異なっていた。

そこで、DMX-12各項目についても、カテゴリカル診断による抑うつ性混合状態の識別に関するROC解析を網羅的に行い、混合性うつ病および混合性の特徴の両者の識別において、ともにAUC>0.6を示した8症状(過剰反応、内的緊張、思考促迫・混雑、衝動性、易刺激性、攻撃性、危険行為、不快気分)を選択的に抽出した。これら8症状のスコアの総和は、共通するカットオフ値(13)および良好な感度と陰性的中率を以て混合性うつ病(感度74.4%、陰性的中率90.3%)および混合性の特徴(感度87.5%、陰性的中率99.1%)を識別した。8症状の総スコアを用いた場合、大うつ病エピソードを呈する患者の40.5%の患者がスクリーニング陽性となる一定の重症度を持った抑うつ性混合状態を有しており、その内訳は、大うつ病性障害で33.3%、双極性障害で59.6%とスクリーニングの陽性率に明らかな有意差を認められた(Shinzato et al, *Brain Sci*, 10, 678, 2020)。

したがって、DMX-12より選択された前記8症状からなる総和スコアは、混合性うつ病や混合性特徴のカテゴリカル診断との十分な整合性を有しており、抑うつ性混合状態のスクリー

ニング・ツールとしても有用であることが示唆された。今後、本スクリーニング陰性例では十分な抗うつ薬治療を選択し、陽性例では抑うつ性混合状態の詳細な診断面接を進めていくことで、安全かつ効率的な治療につながるものと考えられた。

(4) 抑うつ性混合状態の生物学的背景の検討

抑うつ性混合状態の重症度が神経免疫・神経生理学的な観点からも担保されるかについて、DMX-12 を用いて、抑うつ性混合状態の重症度と炎症性サイトカイン (IL-6、TNF- α) や神経栄養因子 (BDNF) の相関について解析を行うとともに、抑うつ性混合状態における近赤外スペクトロスコピー (NIRS) の変動を検討した。

中間解析の結果においては、当初の予想とは逆に、DMX-12 総得点に示される抑うつ性混合状態の重症度に対して、BDNF は正の相関を示し、IL-6 および TNF- α は負の相関を示すという驚くべき結果が得られている。従来、神経栄養因子や炎症性サイトカインは、うつ病エピソードよりも躁病エピソードでよりダメージを強く受けることが指摘されており、抑うつ性混合状態を症候学および病態学的に両者の中間型と捉えるのであれば、中等度の影響が出るのではないかと想定していたが、今回の結果より、抑うつ性混合状態が病態水準の面でむしろ神経再生の過程として機能し、逆説的に代償的メカニズムを働かせている可能性も否定できないと考えられた。

一方、NIRS に関しては、本来的に単極性うつ病と双極性うつ病との間で、言語流暢性課題時の前頭葉領域の血流増大パターンにおける積分値や重心値の差異が明らかであることから、大うつ病性障害患者に限定して、一定の抑うつ性混合状態の有る群とない群との間で比較検討を進めている。しかしながら、現時点ではいずれの領域においても有意な差を認めていない。

以上の結果については、現在もなお症例を蓄積中であるため、今後は対象数を増やして最終解析した結果を学会発表および論文公表していく予定である。

(5) 今後の研究展望について

われわれが開発した DMX-12 により抑うつ性混合状態の重症度が数値化・可視化され、前述した 8 つの選択症状を用いて一定の重症度を持った抑うつ性混合状態をスクリーニングすることが可能となった点において、臨床的意義は大きいと考えられる。これらにより、スクリーニング陰性例では十分な抗うつ薬治療を安全に進めることが容易となり、陽性例では抑うつ性混合状態の診断的な面接を行い、抗うつ薬を回避した薬物選択 (気分安定薬や非定型抗精神病薬の導入) を合理的に選択することが可能となるであろう。今後は、DMX-12 を抑うつ性混合状態の治療反応性の指標として用いることで、各種薬剤の効果を前方視的に定量評価していく研究を展開していくことも期待される。

抑うつ性混合状態の生物学的基盤に関しては、神経栄養因子や炎症性サイトカインなどの神経免疫学的指標が、実際には再生レジリエンスの方向に向かうものであるかについては、今後、確実な検証を重ねる必要があると考えられ、さらなる症例の蓄積を行いたい。また、これらをより精度の高い手法で再検証すべく、薬物の影響のない未治療例を対象に、抑うつ性混合状態のある群とない群における生物学的指標の比較検討や DMX-12 と生物学的指標の相関を検討するなど、条件を統制した研究手法を用いて再現性の追試や確認が必要となるかもしれない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 12件）

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1. 著者名 Suzuki Takeshi, Mihara Kazuo, Nagai Goyo, Kagawa Shoko, Nakamura Akifumi, Nemoto Kenji, Kondo Tsuyoshi | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 A High Plasma Lamotrigine Concentration at Week 2 as a Risk Factor for Lamotrigine-Related Rash. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000733. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Shinzato Hotaka, Koda Munenaga, Nakamura Akifumi, Kondo Tsuyoshi | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 Development of the 12-item questionnaire for quantitative assessment of depressive mixed state (DMX-12). | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Neuropsychiatry Disease and Treatment | 6. 最初と最後の頁 1983 ~ 1991 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/NDT.S215478. eCollection 2019. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 近藤毅 | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 うつ病の寛解・回復後の治療：再発予防に向けた薬物維持療法と減薬・休薬の基準 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 臨床精神薬理 | 6. 最初と最後の頁 783 ~ 790 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Suzuki Takeshi, Mihara Kazuo, Nagai Goyo, Kagawa Shoko, Nakamura Akifumi, Nemoto Kenji, Kondo Tsuyoshi | 4. 巻 41 |
| 2. 論文標題 Relationship Between UGT1A4 and UGT2B7 Polymorphisms and the Steady-State Plasma Concentrations of Lamotrigine in Patients With Treatment-Resistant Depressive Disorder Receiving Lamotrigine as Augmentation Therapy | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring | 6. 最初と最後の頁 86 ~ 90 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000577 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|----------------------------------------|---------------------|
| 1. 著者名 近藤毅 | 4. 巻 64 |
| 2. 論文標題 “抑うつ性混合状態”をどう見極めるか | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 九州神経精神医学 | 6. 最初と最後の頁 30～32 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1. 著者名 Nagai Goyo, Mihara Kazuo, Kagawa Shoko, Nakamura Akifumi, Suzuki Takeshi, Nemoto Kenji, Kondo Tsuyoshi | 4. 巻 76 |
| 2. 論文標題 A Partial Response at Week 4 Can Predict Subsequent Outcome during Lamotrigine Augmentation Therapy in Treatment-Resistant Depressive Disorder: A Preliminary Study | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Neuropsychobiology | 6. 最初と最後の頁 187～192 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000489967 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1. 著者名 Kagawa Shoko, Mihara Kazuo, Suzuki Takeshi, Nagai Goyo, Nakamura Akifumi, Nemoto Kenji, Kondo Tsuyoshi | 4. 巻 75 |
| 2. 論文標題 Both Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and Interleukin-6 Levels Are Not Associated with Therapeutic Response to Lamotrigine Augmentation Therapy in Treatment-Resistant Depressive Disorder | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Neuropsychobiology | 6. 最初と最後の頁 145～150 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000484665 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 1. 著者名 Enoki Hiroyuki, Koda Munenaga, Nishimura Sayako, Kondo Tsuyoshi | 4. 巻 6 |
| 2. 論文標題 Effects of attitudes towards ambiguity on subclinical depression and anxiety in healthy individuals | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Health Psychology Open | 6. 最初と最後の頁 1～7 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2055102919840619 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1. 著者名 Kagawa S, Mihara K, Suzuki T, Nagai G, Nakamura A, Nemoto K, Kondo T | 4. 巻 75 |
| 2. 論文標題 Both serum brain-derived neurotrophic factor and interleukin-6 levels are not associated with therapeutic response to lamotrigine augmentation therapy in treatment-resistant depressive disorder | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Neuropsychobiology | 6. 最初と最後の頁 145-150 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000484665 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 1. 著者名 Yakushi T, Kuba T, Nakamoto Y, Fukuhara H, Koda M, Tanaka O, Kondo T | 4. 巻 17 |
| 2. 論文標題 Usefulness of an educational lecture focusing on improvement in public awareness of and attitudes toward depression and its treatments | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 BMC Health Service Research | 6. 最初と最後の頁 126 (9 pages) |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12913-017-2071-0 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名 Takamatsu G, Katagiri C, Tomoyuki T, Shimizu-Okabe C, Nakamura W, Nakamura-Higa M, Hayakawa T, Wakabayashi S, Kondo T, Takayama C, Matsushita M | 4. 巻 482 |
| 2. 論文標題 Tescalcin is a potential target of class I histone deacetylase inhibitors in neurons | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications | 6. 最初と最後の頁 1327-1333 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2016.12.036 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 1. 著者名 Nagai G, Mihara K, Nakamura A, Nemoto K, Kagawa S, Suzuki T, Kondo T | 4. 巻 39 |
| 2. 論文標題 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 | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring | 6. 最初と最後の頁 62-65 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000358 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 1. 著者名 Enoki H, Koda M, Saito A, Nishimura S, Kondo T | 4. 巻 36 |
| 2. 論文標題 Attitudes towards ambiguity in Japanese healthy volunteers | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Current Psychology | 6. 最初と最後の頁 1-11 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12144-017-9569-9 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名 Shinzato Hotaka, Zamami Yu, Kondo Tsuyoshi | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 The 12-Item Self-Rating Questionnaire for Depressive Mixed State (DMX-12) for Screening of Mixed Depression and Mixed Features | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Brain Sciences | 6. 最初と最後の頁 678 ~ 678 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/brainsci10100678 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 1. 著者名 Takao Ishibashi, Hotaka Shinzato, Yu Zamami, Morihiro Shimabukuro, Tsuyoshi Kondo | 4. 巻 1-4 |
| 2. 論文標題 Psychopathology and clinical outcome of first-visit outpatients under 20 years old | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Ryukyu Medical Journal | 6. 最初と最後の頁 29-40 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 1. 著者名 Teizo Kuba, Yuzuru Nakamoto, Munenaga Koda, Hiroshi Fukuhara, Satoshi Michishita, Takashi Yakushi, Osamu Tanaka, Tsuyoshi Kondo | 4. 巻 1-4 |
| 2. 論文標題 Public recognition of and attitudes toward suicidality: a study of carious factors affecting gatekeeper capability | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Ryukyu Medical Journal | 6. 最初と最後の頁 1-14 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|-----------------------------------------|
| 1. 発表者名 新里輔鷹、栗原雄大、石橋孝勇、甲田宗良、中村明文、近藤毅 |
| 2. 発表標題 抑うつ性混合状態と自閉スペクトラム症との関連 |
| 3. 学会等名 日本精神神経学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 石橋孝勇、島袋盛洋、近藤毅 |
| 2. 発表標題 20歳未満の統合失調症関連障害の後方視的分析 |
| 3. 学会等名 日本精神神経学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 統合失調症認知機能評価尺度日本語版（BACS-J）を用いたアルコール依存症患者の認知機能の評価 |
| 2. 発表標題 栗原雄大、前上里泰史、新城架乃、石橋孝勇、新里輔鷹、甲田宗良、中井美紀、大鶴卓、近藤毅 |
| 3. 学会等名 日本精神神経学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|----------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 鈴木毅、永井五洋、中村明文、香川祥子、根本健二、三原一雄、近藤毅 |
| 2. 発表標題 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ABCG2 C421Aがラモトリギン血漿濃度に与える影響 |
| 3. 学会等名 日本臨床精神神経薬理学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 香川祥子、鈴木毅、永井五洋、中村明文、根本健二、三原一雄、近藤毅 |
| 2. 発表標題 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UGT1A4及びUGT 2 B7遺伝子多型との関連 |
| 3. 学会等名 日本臨床精神神経薬理学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 永井五洋、鈴木毅、香川祥子、中村明文、根本健二、三原一雄、近藤毅 |
| 2. 発表標題 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ABCG2 C421A遺伝子多型との関連 |
| 3. 学会等名 日本臨床精神神経薬理学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|-------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 村明文、永井五洋、香川祥子、鈴木毅、根本健二、三原一雄、近藤毅 |
| 2. 発表標題 Lamotriginelによる難治性うつ病性障害強化療法の治療反応性とAMPA受容体GRM2遺伝子多型との関連性について |
| 3. 学会等名 日本臨床精神神経薬理学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|-------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 新里輔鷹、栗原雄大、石橋孝勇、甲田宗良、榎木宏之、中村明文、近藤毅 |
| 2. 発表標題 抑うつ性混合状態の定量評価に向けた自記式評価票 (DMX-12) の開発 |
| 3. 学会等名 第114回日本精神神経学会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|----------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 新里輔鷹, 栗原雄大, 石橋孝勇, 甲田宗良, 榎木宏之, 中村明文, 近藤毅 |
| 2. 発表標題 抑うつ性混合状態のカテゴリカル診断と自記式評価票 (DMX-12) との関連 |
| 3. 学会等名 第114回日本精神神経学会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 永井五洋, 鈴木毅, 香川祥子, 中村明文, 三原一雄, 近藤毅 |
| 2. 発表標題 治療2週目のlamotrigine血漿濃度高値がlamotrigineによる皮疹発現と関連する |
| 3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 中村明文, 永井五洋, 香川祥子, 鈴木毅, 根本健二, 三原一雄, 近藤毅 |
| 2. 発表標題 難治性うつ病性障害に対するlamotrigine強化療法においてlamotrigine投与量予測に有用と考えられるnomogramの妥当性を検証する |
| 3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|-----------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 香川祥子, 鈴木毅, 永井五洋, 中村明文, 根本健二, 三原一雄, 近藤毅 |
| 2. 発表標題 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UGT1A4 142T>G遺伝子多型との関連 |
| 3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|-----------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 中村明文、永井五洋、根本健二、香川祥子、鈴木毅、三原一雄、近藤毅 |
| 2. 発表標題 統合失調症治療1週後のaripiprazoleと活性代謝産物血漿濃度から至適投与量を予測する |
| 3. 学会等名 第27回日本臨床精神神経薬理学会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 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 |
| 2. 発表標題 永井五洋、鈴木毅、香川祥子、中村明文、三原一雄、近藤毅 |
| 3. 学会等名 第27回日本臨床精神神経薬理学会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|-----------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 年次性うつ病性障害に対するラモトリギン強化療法において治療4週目での症状改善率による治療反応性の予測の可能性について |
| 2. 発表標題 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 |
| 3. 学会等名 第27回日本臨床精神神経薬理学会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 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 |
| 2. 発表標題 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とUGT2B7 372A>G、-161C>Tがラモトリギン血漿濃度に与える影響 |
| 3. 学会等名 第27回日本臨床精神神経薬理学会 |
| 4. 発表年 2017年 |

〔図書〕 計2件

| | |
|-----------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 日本臨床精神神経薬理学会、寺尾 岳 | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 星和書店 | 5. 総ページ数 272 |
| 3. 書名 精神科薬物療法に再チャレンジ | |

| | |
|--------------------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 日本臨床精神神経薬理学会専門医制度委員会、下田 和孝、古郡 規雄 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 星和書店 | 5. 総ページ数 448 |
| 3. 書名 専門医のための臨床精神神経薬理学テキスト | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 三原 一雄 (Mihara Kazuo) (30302029) | 琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授 (18001) | |
| 研究分担者 | 甲田 宗良 (Koda Munenaga) (50736189) | 琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・助教 (18001) | |
| 研究分担者 | 新里 輔鷹 (Shinzato Hotaka) (20838057) | 琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・助教 (18001) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|