

## 第104回日本精神神経学会総会

## シンポジウム

アルコールとうつ：カテコールアミンと  
脳由来神経栄養因子からの検討

吉村 玲児, 中野 和歌子, 中村 純

(産業医科大学精神医学教室)

アルコール依存症とうつ病を合併した14症例に対して、血漿中カテコールアミン代謝産物(HVA, MHPG)と血清中脳由来神経栄養因子(BDNF)濃度を測定した。その結果、アルコール依存症とうつ病合併患者の血漿中カテコールアミン代謝産物動態は低HVA, 低MHPGパターンであった。また血清中BDNF濃度も低下していた。以上のことから、アルコール依存症とうつ病を合併した場合には、カテコールアミン神経系の活動性低下や神経栄養因子産生の低下が生じる可能性が示唆された。今後、さらに症例を増やして検討を加える必要がある。

## 緒 言

アルコール依存症とうつ病の合併率は16~68%であると報告されており、この合併率の高さは両疾患に共通する生物学的基盤の存在を想定させる。うつ病にアルコール依存症が合併した場合、うつ病が先行した場合を一次性うつ病、アルコール依存症が先行した場合を二次性うつ病と呼ぶ<sup>5)</sup>。しかし、実際の臨床場面では厳密に一次性と二次性を区別することは困難であることが多い。

うつ病とアルコール依存症には多くの点で生物学的類似性が存在する。例えば、5-HT神経系に関しては、共に5-HTTや5-HT1Aの結合能の低下、種々の神経内分泌学的試験による反応性の低下、脳脊髄液(CSF)5-HIAA濃度低下などが報告<sup>8)</sup>されている。これらはいずれも5-HT神経系活動の低下を示唆している。また、重篤な自殺企図を行なったうつ病とアルコール依存症の合併患者では、有意にCSF5-HIAA濃度が低値であるとの報告<sup>10)</sup>がある。DA神経系に関しては、CSFHVA濃度が高値、低値、変化なしとDA神経系機能に関しては意見の一致を見ていない<sup>8)</sup>。しかし、うつ病とアルコール依存症合併患者では

CSFHVA濃度が低値を示すという興味深い報告<sup>11)</sup>がある。NA神経系に関しては、CSFNA, MHPG高値群、低値群の2つのサブタイプに分類され、NA神経系の機能亢進群と機能低下群とが存在することが示唆される<sup>8)</sup>。

我々はうつ病が血漿中カテコールアミン代謝産物(MHPG, HVA)動態からいくつかの亜型に分類できることを報告<sup>3,12,13,15)</sup>した。すなわち、精神運動抑制症状が前景であるタイプ、双極性うつ病や血管性うつ病では低MHPG, 低HVA, 不安・焦燥・心気症状が前景であるタイプや抑うつ気分や不安を伴う適応障害では高MHPG, 精神病性特徴を有するタイプ(妄想性うつ病)では高HVAであった(図1)。一方、いずれの抑うつタイプのタイプでも血清中BDNF濃度は低下していた<sup>14)</sup>。

今回の研究では、アルコール依存症とうつ病とを合併した場合のカテコールアミンやBDNFの病態を明らかにすることを目的とした。

## 対象と方法

産業医科大学病院神経精神科の外来および入院

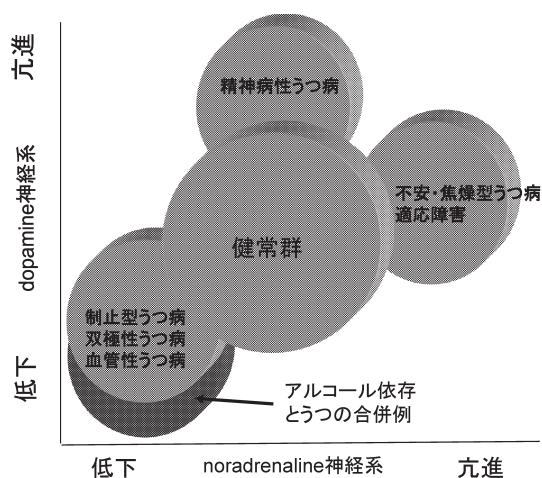


図1 カテコールアミン動態からみたうつ病の分類

患者で、DSM-IV-TRのアルコール依存症と大うつ病性障害の診断基準を共に満たす14例(M/F:11/3 age:48±26 yr)を対象とし、初診時と治療開始8週間後に採血を行い血漿中MHPG濃度、血漿中HVA濃度をHPLC-ECD法<sup>12,13)</sup>、血清中BDNF濃度をELISA法<sup>14)</sup>で測定した。うつ状態の評価はハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D)を用い、8週後のHAM-Dが50%以上低下した症例を反応群、50%未満を非反応群と定義した。本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を受けており、患者からは文書による同意を得ている。

## 結 果

全症例、断酒、久里浜式認知行動療法および抗うつ薬による薬物治療が行なわれた。薬物療法としては、paroxetine (6例)、milnacipran (3例)、sertraline (3例)、fluvoxamine (1例)、sulpiride (1例)であった。今回の14例の治療前のHam-D得点、血漿中MHPG濃度、血漿中HVA濃度、血清中BDNF濃度はそれぞれ19.4±4.4点、3.7±2.3 ng/mL、2.8±2.0 ng/mL、9.9±7.3 ng/mLであった。治療反応率は8/14 (57%)であった。血清中BDNF濃度に関しては、治療反応群では治療前と治療8週後でそ

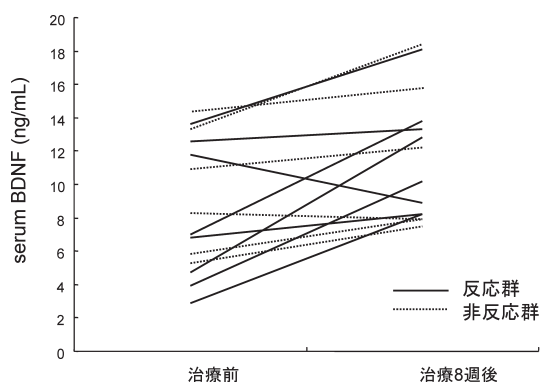


図2 抗うつ薬開始8週後のBDNFの変化

れぞれ9.0±5.4 ng/mL, 13.3±7.7 ng/mL, 治療非反応群では10.8±7.9 ng/mL, 11.9±5.8 ng/mLであった(図2)。

## 考 察

アルコール依存症とうつ病の合併症例では低MHPG, 低HVAパターンを示していた。Heinzらの先行研究<sup>4)</sup>では、アルコールによる二次性うつ病患者では脳脊髄液(CSF)中MHPG濃度が低下しており、それはHam-D得点との関連が認められていた。また、Sherら<sup>11)</sup>は、アルコール依存症の既往を有するうつ病患者ではアルコール依存症の既往を有さないうつ病患者と比較してCSF中HVA濃度が有意に低値であったと報告している。さらに、自殺企図歴をもつアルコールによる二次性うつ病患者では、CSF 5-HIAA濃度が低値であるとの報告<sup>10)</sup>もある。以上のことから、アルコール依存症とうつ病の合併例では、脳内モノアミン神経系の活動性が低下している可能性が示唆された。今回我々は、血漿中のカテコールアミン代謝産物濃度を測定した。血漿中のMHPGやHVAはその20~30%が脳由来であると考えられており、患者への侵襲も少なくサンプリングが容易であり、経時的な観察には最も適している<sup>12,13,15)</sup>。この血漿中カテコールアミン代謝産物研究結果からもアルコール依存症と

うつ病の合併例では脳内カテコールアミン神経系の活動性低下が示唆された。したがって、今回の我々の結果は先行研究のCSF中のカテコールアミン動態の結果と矛盾しない。アルコールによる二次性うつ病の血中カテコールアミン動態が低MHPG、低HVAパターンである(図1)ことを考えれば、抗うつ薬を選択する場合、SSRIなどのsingle actionの薬剤よりもSNRIなどのdual actionの薬剤の方が好ましい可能性もある<sup>12)</sup>。

最近、Biological Psychiatry誌にうつ病患者を対象とした血清中BDNF濃度のメタ解析の結果が発表された。その結果から、うつ病患者では健常者に比べて統計学的に有意に血清中BDNF濃度が低値であり、抗うつ薬による治療により回復することが示された<sup>9)</sup>。したがって、血清中BDNF濃度のうつ状態のstate markerとしての有用性が確立されたと言える。血清中BDNF濃度に関しては、我々が以前行なったアルコール依存症を合併しないうつ病患者128例を対象とした先行研究での血清中BDNF濃度は $10.4 \pm 8.7$  ng/mLであり、アルコール依存症とうつ病合併群( $9.9 \pm 7.3$  ng/mL)とうつ病単独群との間に差は認められなかった。しかし、性別、年齢、うつ状態の程度や罹病期間などが異なっているために、これらの因子を一致させた検討が必要である。最近、Joeら<sup>6)</sup>は、アルコール依存症患者では気分障害や不安障害の有無に関わらず、血漿中BDNF濃度が健常者と比較して低下していること、特にアルコール依存症の家族歴を有する患者で血清中BDNF濃度が低値であることを報告している。したがって、アルコール依存症とうつ病が合併した場合には、うつ病単独症例よりBDNF産生がより低下している可能性も考えられる。今回の結果では、抗うつ薬治療への反応群、非反応群間に薬物投与前の血清中BDNF濃度に差はなく、反応群では8週間後血清中BDNF濃度が増加していたが、それらは統計学的には有意差までにはいたらず有意傾向を示すにとどまっていた。

最後に、アルコール依存症とうつ病合併症例に対する薬物治療に関して最新の知見を概観する。Altintoprakら<sup>1)</sup>は、アルコール依存症とうつ病を合併した44例に対して、mirtazapineとamitriptylineの無作為化二重盲検試験を行なった。mirtazapineは薬理的には $\alpha_2$ 、5-HT<sub>2A</sub>、2C、3受容体遮断作用を有する薬物である。治療開始8週後のエンドポイントでは、両群ともにHAM-DおよびSTAI得点の低下は同等であったが、有害事象発現はmirtazapine群で有意に低かった。Muhonenら<sup>7)</sup>は、NMDA受容体拮抗作用を有するmemantineかescitalopramを無作為割付により80例の患者に対して投与したところ、26週後のエンドポイントで両群ともにモントゴメリーアスペルグうつ病スケール(MDRS)得点とハミルトン不安評価尺度(HAM-A)得点が有意に低下した。また、薬物反応性に関する興味深い知見として、Davis<sup>2)</sup>は、BDNF遺伝子プロモーター領域のVal/Met多型とアルコール依存症とうつ病合併患者への抗うつ薬の反応性に関して、Met/MetタイプではSSRIへの反応性が良好であり、Val/Valタイプではbupropionへの反応性が良好であると報告している。

## ま と め

アルコール依存症とうつ病の合併症例に関して、カテコールアミン代謝産物やBDNFの血中動態からの検討を行ったところ、低MHPG、低HVAパターンであり、カテコールアミン神経系の活動性が低下している可能性が示唆された。また、血清中BDNF濃度は低下しており、断酒・久里浜式認知行動療法・薬物療法による治療介入による治療反応群では、血清中BDNF濃度は上昇傾向が認められた。

## 文 献

- 1) Altintoprak, A.E., Zorlu, N., Coskunol, H., et al.: Effectiveness and tolerability of mirtazapine and amitriptyline in alcoholic patients with co-morbid de-

pressive disorder : a randomized, double-blind study. *Hum Psychopharmacol*, 23 ; 313-319, 2008

2) Davis, M.I. : Ethanol-BDNF interactions : still more questions than answers. *Pharmacol & Ther*, 118 ; 36-57, 2008

3) Goto, M., Yoshimura, R., Kakihara, S., et al. : Risperidone in the treatment of psychotic depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30 ; 701-707, 2006

4) Heinz, A., Weingartner, H., George, D., et al. : Severity of depression in abstinent alcoholics is associated with monoamine metabolites and dehydroepiandrosterone-sulfate concentrations. *Psychiatry Res*, 89 ; 97-106, 1999

5) 樋口 進, 松下幸生 : うつ病とアルコール症. *最新精神医学*, 12 ; 455-459, 2007

6) Joe, K.H., Kim, Y.K., Roh, S.W., et al. : Decreased brain-derived neurotrophic factor levels in patients with alcoholic dependence. *Alcohol Clin Exp Res*, 31 ; 1833-1838, 2007

7) Muhonen, L.H., Lonnqvist, J., Juva, K., et al. : Double-blind, randomized comparison of memantine and escitalopram for the treatment of major depressive disorder with alcohol dependence. *J Clin Psychiatry*, 69 ; 392-399, 2008

8) Ratsma, J.E., Van der Stelt, O., Gunning, W.B. : Neurochemical markers of alcoholism vulnerability in humans. *Alcohol & Alcoholism*, 37 ; 522-533, 2002

9) Sen, S., Duman, R., Sanacora, G. : Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant

medications : meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*, 15 ; 527-532, 2008

10) Sher, L., Oquendo, M.A., Grunebaum, M.F., et al. : CSF monoamine metabolites and lethality of suicide attempts in depressed patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol*, 17 ; 12-15, 2007

11) Sher, L., Oquendo, M.A., Li, S., et al. : Lower CSF homovanillic acid levels in depressed patients with a history of alcoholism. *Neuropsychopharmacol*, 28 ; 1712-1719, 2003

12) Shinkai, K., Yoshimura, R., Ueda, N., et al. : Associations between baseline plasma MHPG (3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol) levels and clinical responses with respect to milnacipran versus paroxetine treatment. *J Clin Psychopharmacol*, 24 ; 11-17, 2004

13) Ueda, N., Yoshimura, R., Shinkai, K., et al. : Plasma levels of catecholamine metabolites predict the response to sulpiride or fluvoxamine in major depression. *Pharmacopsychiatry*, 35 ; 175-181, 2002

14) Yoshimura, R., Mitoma, M., Sugita, A., et al. : Effects of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31 ; 1034-1037, 2007

15) Yoshimura, R., Nakamura, J., Shinkai, K., et al. : Clinical response to antidepressant treatment and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol levels : mini review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28 ; 611-616, 2004