

特集 睡眠医学と精神医療のリンケージによる効果的な治療プログラムの提案

うつ病での SSRI 療法に対する睡眠脳波からのアプローチ

土生川 光成, 内村 直尚

本研究では、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) であるフルボキサミンをうつ病患者 33 名に投与し、投与前と投与早期 (2 週, 4 週) の臨床指標と客観的指標が、投与 12 週後 (最終評価時) の治療効果を予測できるかどうかを検討した。臨床指標としては、うつ病のサブタイプ (メランコリー型の特徴の有無) および 17 項目 Hamilton うつ病評価尺度 (HAM-D-17) を用い、客観的指標としては睡眠ポリグラフ検査 (PSG) による PSG 指標を用いた。PSG を施行したのはうつ病患者 33 名のうち 12 名であった。【結果】全症例 (N=33) の 12 週時の寛解率は 57.6% であったが、メランコリー型の特徴を伴ううつ病では、伴わないうつ病に比べ、寛解率が有意に低かった ($P < 0.05$, 35.7% vs. 73.7%)。また 2 週時および 4 週時の HAM-D-17 改善率と最終時 (12 週時) の HAM-D-17 改善率は有意な正の相関を示した (各々 $R = 0.62$, $P < 0.0001$, $R = 0.60$, $P = 0.0001$)。12 名の患者に治療前 (drug free 下) とフルボキサミン単剤投与 4 週後に PSG を施行した結果、フルボキサミン投与前、4 週時の REM 潜時変化量と最終時 (12 週時) の HAM-D-17 改善率は強い正の相関を示した ($R = 0.78$, $P = 0.0017$)。【結語】うつ病のフルボキサミン急性期療法において、メランコリー型の特徴を伴ううつ病では、伴わないうつ病に比べ、寛解率が有意に低かった。また、フルボキサミン投与早期 (2, 4 週時) の HAM-D-17 改善率が 12 週時の反応性を予測する有効な臨床指標となる可能性が示唆された。さらに、PSG 指標のうちフルボキサミン投与前と投与 4 週時の REM 潜時変化量が、12 週時の反応性を予測する強力な客観的指標となる可能性が示唆された。

<索引用語：フルボキサミン，反応性予測，臨床指標，睡眠ポリグラフ指標，REM 潜時>

1. はじめに

現在のうつ病薬物療法においてはいくつかの治療ガイドラインが存在し^{1,4,20)}、そのいずれにおいても選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) あるいはセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin noradrenalin reuptake inhibitor: SNRI) が第一選択薬として推奨されている。しかしこれら薬物療法の大きな問題点の 1 つは、これらの抗うつ薬の有効性を判定するには、十分量を相当期間 (8~10 週間) 投与してみて、その経過から判断するしかないといった試行錯誤的投与法が行われていることである。初回抗うつ

薬治療に効果を示すうつ病患者は 50~70% 程度でしかないことも多くのプラセボ対照二重盲検比較試験により確認されている¹⁹⁾。

初回抗うつ薬が無効であった場合には、別の抗うつ薬に切り替え、さらに 8~10 週間後に治療効果を判定する必要がある。各患者に有効な薬剤決定までに相当の期間を要してしまい、治療の長期化とともに、うつ病の慢性化、遷延化にもつながりかねない。このため、抗うつ薬への反応性を早期に予測し、迅速かつ効率的な治療へと導く臨床指標あるいは生物学的指標の確立が望まれるが、現在までに信頼性の高い指標は確立されていない^{12,14)}。

本研究では、現在うつ病治療に広く使用されている SSRI であるフルボキサミンをうつ病患者に投与し、投与前と投与早期（2 週，4 週）の臨床指標と客観的指標が、投与 12 週後の治療効果を予測できるかどうかを検討した。臨床指標としては、うつ病のサブタイプ（メランコリー型の特徴の有無）および 17 項目 Hamilton うつ病評価尺度（Hamilton rating scale for depression：HAM-D-17）⁷⁾、Beck うつ病調査票（Beck Depression Inventory：BDI）³⁾、ピッツバーグ睡眠質問票（Pittsburgh sleep quality index：PSQI）⁶⁾ を用い、客観的指標としては睡眠ポリグラフ検査（polysomnography：PSG）による PSG 指標を用いた。

2. 研究対象と方法

【対象】

久留米大学病院精神神経科外来を受診した drug free の大うつ病性障害患者 33 名（男性 10 名，女性 23 名，平均年齢 48.0±19.3 歳）を対象とした。大うつ病性障害の診断は DSM-IV-TR¹⁸⁾ を用いた構造化面接にて行い、双極性障害、不安障害、物質乱用/依存、人格障害など他の精神疾患を併発する患者は除外した。

【方法】

- 1) 全うつ病患者（N=33）に対して、初診時（ベースライン時）に 17 項目 Hamilton うつ病評価尺度（HAM-D-17）と Beck Depression Inventory（BDI）を用いてうつ病の重症度を、ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）を用いて主観的な睡眠の質の重症度を評価した。
- 2) このうち PSG 検査の同意が得られた 12 名に対しては、フルボキサミン投与前（ベースライン時）に drug-free 下に PSG を施行した。PSG は 4 端子の脳波（C3，C4，O1，O2），2 端子の眼球運動，頤筋電図，両側前脛骨筋の筋電図，鼻口気流，胸腹部呼吸運動，酸素飽和度を測定した。
- 3) ベースライン時のうつ病重症度評価（HAM-

D-17，BDI），睡眠の主観的評価（PSQI）および PSG 終了後，全患者にフルボキサミン療法（PSG を施行した 12 名にはフルボキサミン単剤療法，残り 21 名にはフルボキサミン+睡眠薬の併用療法）を行った。フルボキサミンは 50 mg/日より投与を開始し，2~4 週は 100 mg/日を投与した。ベースライン時に PSG を施行した 12 名にはフルボキサミン投与 4 週時に，再度 PSG を施行した。その後の 4~12 週は臨床的なうつ病症状に応じて，フルボキサミンを最高 150 mg/日まで増量した。

- 4) フルボキサミン療法後のうつ病重症度を HAM-D-17，BDI にて 2 週間毎（投与 2，4，6，8，10，12 週）に，主観的な睡眠の質の重症度を PSQI にて 4 週間毎（投与 4，8，12 週）に評価した。
- 5) データ解析は，以下の項目について検討した。
 - a) HAM-D-17，BDI，PSQI の経時的変化。
 - b) 最終評価時（12 週）での反応率と寛解率（反応は HAM-D 改善率 ≥ 50%，寛解は HAM-D ≤ 7 と定義した）。
 - c) フルボキサミン投与前後の PSG 指標の変化。
 - d) フルボキサミン投与早期の臨床指標あるいは PSG 指標が，最終評価時（12 週時）の治療反応性を予測できるかどうかを検討した。臨床指標としては，うつ病のサブタイプ（メランコリー型の特徴の有無），フルボキサミン投与 2 週時，4 週時の HAM-D-17，BDI，PSQI の改善率を用い，PSG 指標としては，フルボキサミン投与 4 週時の総睡眠時間，睡眠効率，睡眠潜時，中途覚醒時間，% Stage（1，2，3+4，REM）sleep，REM 潜時，REM 密度の変化量を用いた。

【倫理面への配慮】

全被験者には，事前に研究主旨，副作用の出現可能性や危険性，データの論文使用，プライバシー

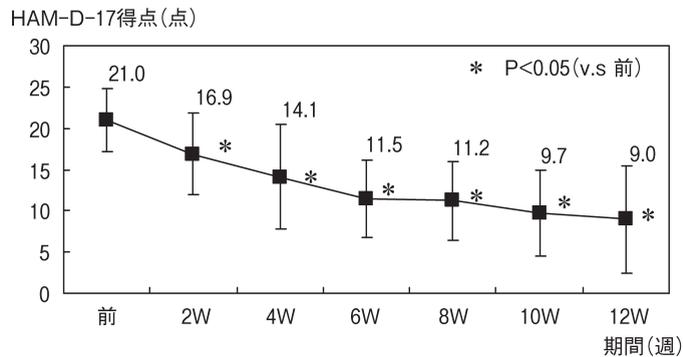


図1 フルボキサミン投与前後のHAM-D-17の変化 (N=33)

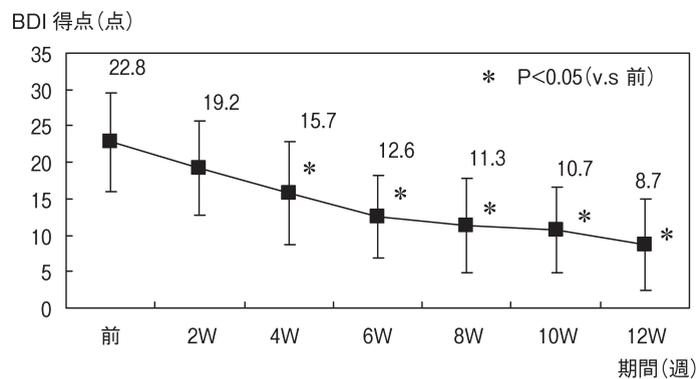


図2 フルボキサミン投与前後のBDIの変化 (N=33)

一の保護について口頭・書面にて説明し、同意を得た。なお本研究は当院倫理委員会の承認を得ている。

3. 結 果

1) フルボキサミン投与後の抗うつ効果

図1にフルボキサミン投与前後のHAM-D-17の変化を示した。投与前(ベースライン時)のHAM-D-17は21.0点と中等症の抑うつ症状を示したが、ベースライン時に比べ2週時以降は有意な改善を示し、最終評価時(12週時)のHAM-D-17は9.0点であった(図1)。

図2にフルボキサミン投与前後のBDIの変化を示した。投与前(ベースライン時)のBDIは22.8点と中等症の抑うつ症状を示した。BDIで

は、投与2週時には統計学的に有意な改善は示さなかったが、4週時以降はHAM-D-17同様の推移で、有意な改善を示した(図2)。

2) フルボキサミン投与後の主観的な睡眠の質の変化

図3にフルボキサミン投与前後のPSQIの変化を示した。PSQIは投与前(ベースライン時)が12.8点、投与4週時が10.3点、8週時が9.1点、12週時が8.1点と順次改善したが、最終評価時(12週時)においても平均8.1点を示し、PSQIのカットオフ値である5.5点を上回っていた。つまり、最終評価時(12週時)においても、多少の睡眠障害は残存していると言える。

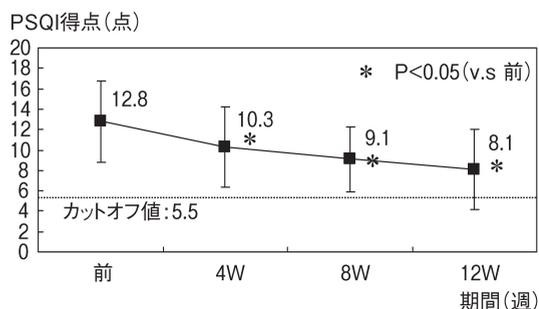


図3 フルボキサミン投与前後のPSQIの変化 (N=33)

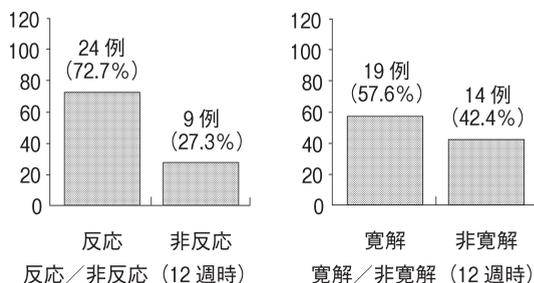


図4 全症例 (N=33) の最終評価時 (12週時) の反応率, 寛解率

3) 最終評価時 (12週時) の反応率, 寛解率

図4に全症例 (n=33) の最終評価時 (12週時) の反応率と寛解率を示した。反応率は72.7%, 寛解率は57.6%で, 全体としては, フルボキサミン療法への反応は比較的良好であった。

4) うつ病の臨床病型 (メランコリー型の特徴の有無) と最終評価時 (12週時) の反応率, 寛解率

うつ病の臨床病型を, メランコリー型の特徴を伴うもの (N=14) と, 伴わないもの (N=19) に分類し, 最終評価時 (12週時) の反応率と寛解率を比較した (図5)。

反応率は, メランコリー型の特徴を伴うものが64.3%, 伴わないものが78.9%であったが, 統計学的な有意差は認めなかった。

しかし, 寛解率は, メランコリー型の特徴を伴うものが35.7%, 伴わないものが73.7%であり, メランコリー型の特徴を伴ううつ病患者では有意に寛解率が低かった (P<0.05)。

5) 早期の臨床症状変化からの治療反応性予測

フルボキサミン投与2週時のHAM-D-17改善率と最終評価時 (12週時) のHAM-D-17改善率は有意な正の相関 (R=0.62, P<0.0001) を示した (図6)。

またフルボキサミン投与4週時のHAM-D-17改善率と最終評価時 (12週時) のHAM-D-17改善率も有意な正の相関 (R=0.60, P=0.0001)

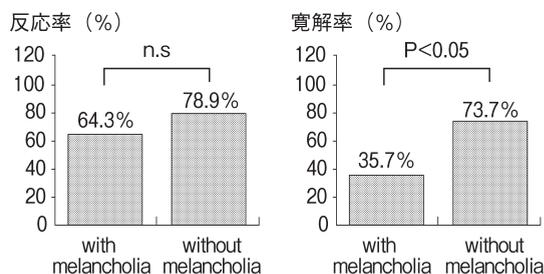


図5 メランコリー型の特徴の有無と反応率, 寛解率 2×2分割表分析; Fisherの直接法P値

を示した (図7)。

6) フルボキサミン投与前後のPSG指標

睡眠ポリグラフ検査 (PSG) を施行した12名のフルボキサミン投与前, 4週後のPSG指標の比較を表1に示した。

最も顕著なPSG指標の変化はREM潜時で認められ, 投与前のREM潜時は92.8±32.2 (分) で, うつ病に特徴的な所見とされるREM潜時の短縮は認めなかったが, フルボキサミン投与4週後には146.8±41.9 (分) と有意な延長を認めた (P=0.0001)。また%REMは, 投与前が18.8%, 投与4週後が15.6%で有意な減少を認めた (P=0.019)。

総睡眠時間は投与前が414.7 (分), 投与4週後が380.4 (分) で減少する傾向を示した。睡眠潜時, 中途覚醒時間, 睡眠効率, 深睡眠の割合 (% Stage 3+4) に関しては, 投与前後で有意差

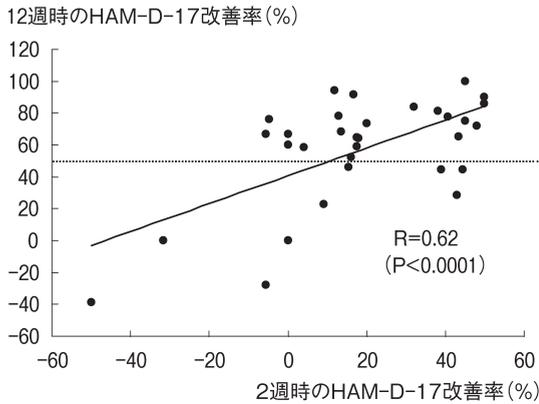


図6 投与2週時と最終評価時(12週時)のHAM-D改善率の相関

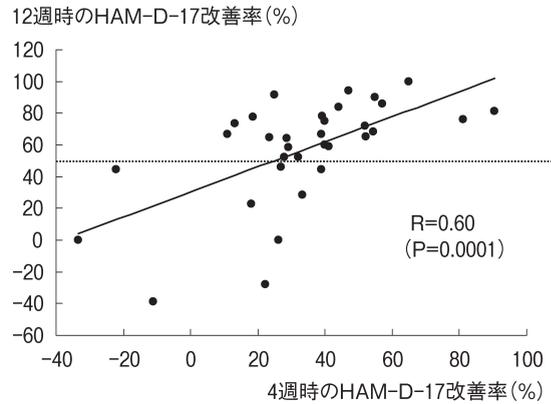


図7 投与4週時と最終評価時(12週時)のHAM-D改善率の相関

表1 フルボキサミン投与前, 4週後のPSG指標の比較 (N=12)

	投与前 (drug free)		投与4週時		P 値
	Mean	SD	Mean	SD	
総睡眠時間 (分)	414.7	53.5	380.4	72.5	△ (P=0.071)
睡眠潜時 (分)	26.8	23.7	44.4	47.6	n.s.
中途覚醒時間 (分)	40.2	30.1	48.1	36.9	n.s.
睡眠効率 (%)	85.4	6.8	80.0	11.4	n.s.
% Stage 1 (%)	10.4	7.5	14.7	6.2	P=0.034
% Stage 2 (%)	50.8	8.9	48.4	7.5	n.s.
% Stage 3+4 (%)	11.2	4.7	10.4	6.7	n.s.
% REM (%)	18.8	3.9	15.6	4.0	P=0.019
REM 潜時 (分)	92.8	32.2	146.8	41.9	P=0.0001
REM 密度 (%)	21.2	8.4	22.6	5.5	n.s.
PLM index (回/時間)	9.9	10.6	7.0	5.6	n.s.
AHI (回/時間)	2.1	2.9	2.5	4.8	n.s.

Analysis, Paired t-test; n.s., no significant difference

はなかったが, % Stage 1 sleep (%) が $10.4 \pm 7.5\%$ から $14.7 \pm 6.2\%$ と有意に増加した ($P=0.034$)。REM 密度, PLM index (周期性四肢運動指数), AHI (無呼吸低呼吸指数) に有意な変化はなかった。

7) 早期 (4週時) の PSG 指標の変化からの治療反応性予測

フルボキサミン投与4週時の各 PSG 指標のベースラインからの変化量と最終評価時 (12週時) の HAM-D-17 改善率との相関を検討したところ、

REM 潜時変化量 (分) と 12 週時の HAM-D-17 改善率は強い正の相関 ($R=0.78, P=0.0017$) を示した (図 8)。

しかし、他の PSG 指標の変化量と HAM-D-17 改善率との間には、有意な相関は見られなかった。

4. 考 察

本研究のフルボキサミン療法において、全症例 (N=33) の最終評価時 (12週時) の反応率は 72.7%, 寛解率は 57.6% であり、海外で報告さ

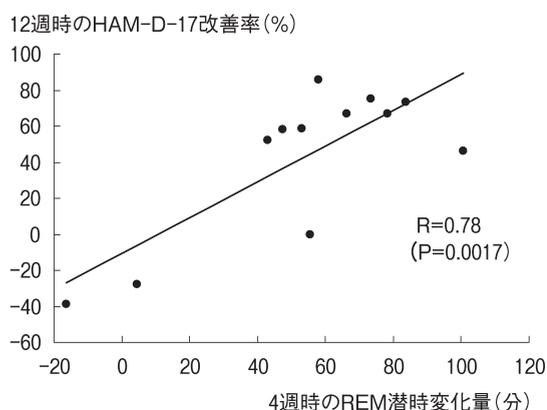


図8 4週時のREM潜時変化量と12週時のHAM-D改善率の相関

れているうつ病患者でのSSRI治療に対する効果^{13,19)}(反応率:50~70%,寛解答率:40%以下)に比べ良好であった。この1つの要因として、研究時点での被験者の大うつ病エピソードの既往の相違が関係しているのかもしれない。例えば海外で行われた大規模研究であるSTAR*D研究のプログラムにおいては、約75%の患者は研究以前に2回以上の大うつ病エピソード、約55%の患者は3回以上の大うつ病エピソードの既往があり⁹⁾、再発例が多かったのに対し、我々のうつ病患者では、研究開始時点で33例中29例(87.9%)が初回大うつ病エピソードであったため、SSRI治療に対する反応率・寛解率がより良好であったと考えられる。

うつ病の臨床病型と最終評価時(12週時)でのうつ病症状の改善との関係では、メランコリー型の特徴を伴ううつ病では、伴わないうつ病に比べ、寛解率が有意に低かった(35.7% vs. 73.7%)。これまでも海外を中心うつ病の病型と治療反応性との関連性が検討されてきた。メランコリー型の特徴を伴わないうつ病サブタイプ(非定型うつ病を含む)ではSSRIのような5-HT(セロトニン)のみを調節する抗うつ薬への反応性は良好であるが、メランコリー型の特徴を伴うより重症のうつ病サブタイプでは、SNRIや三環系抗

うつ薬のような5-HT(セロトニン)とNE(ノルエピネフリン)の両方を調節する抗うつ薬がより有効であることがいくつかの研究で指摘されてきた^{2,11,15,16)}。本研究は、SSRIであるフルボキサミン療法のみの検討であり、SNRIや三環系抗うつ薬との比較は行っていないが、メランコリー型の特徴を伴ううつ病患者で、伴わないうつ病患者に比べフルボキサミン療法への反応が不良であった点は、上記の海外の報告と類似した所見であると考えられる。

SSRIでの無作為化プラセボ・コントロール試験は、SSRI投与1週間後には統計学的に有意な効果が出現することを示してきた^{5,17)}。SSRI投与後早期の臨床症状変化からの治療反応性予測に関する研究は少ないが、最近Inagakiらは、患者自身がHAM-Dを自己報告するという方法を用いて、パロキセチン投与3日目の主観的な抑うつ症状の改善が、投与2週後の治療反応性を予測する可能性を指摘した¹⁰⁾。一方本研究では、フルボキサミン投与2週時、4週時の臨床医評価によるHAM-D-17改善率から、最終評価時(12週時)の治療反応性を予測できる可能性が示唆されたが、この所見は現在のうつ病急性期薬物療法に有益な情報を提供できる可能性がある。

またフルボキサミン投与後のPSG指標による反応性予測に関しては、投与4週時のREM潜時変化量(分)と最終評価時(12週時)のHAM-D-17改善率は非常に強い正の相関($R=0.78$, $P=0.0017$)を示し、臨床指標よりも強力な反応性予測指標となる可能性が示唆されたが、臨床指標に比べ、終夜PSGは手技的に手間のかかる点で、実際のうつ病臨床で十分に活用できるかどうかは、今後さらなる検討が必要であると考えられる。

5. まとめ

うつ病患者33名(うち12名にはPSGを施行)にフルボキサミン療法を12週間行い、臨床指標およびPSG指標と抗うつ効果との関連性を検討した。全症例($N=33$)の最終評価時(12週時)の寛解率は57.6%であったが、メランコ

リー型の特徴を伴ううつ病患者では、伴わないうつ病患者に比べ、寛解率が有意に低かった ($P < 0.05$, 35.7% vs. 73.7%)。またフルボキサミン投与早期 (2週, 4週) のHAM-D-17改善率が12週時の反応率を予測する有効な臨床指標となる可能性が示唆された。さらに、PSG指標のうちフルボキサミン投与前と投与4週時のREM潜時変化量が、12週時の反応性を予測する強力な客観的指標となる可能性が示唆された。

文 献

- 1) American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry*, 157 (Suppl 4); 1-45, 2000
- 2) Anderson, I.M.: SSRIS versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Depress Anxiety*, 7; 11-17, 1998
- 3) Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., et al.: An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4; 561-571, 1961
- 4) Crismon, M.L., Madhukar, T.: The Texas Medication Algorithm Project: Report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depression Disorder. *J Clin Psychiatry*, 60; 142-156, 1999
- 5) Dunbar, G.C., Cohn, J.B., Fabre, L.F., et al.: A comparison of paroxetine, imipramine and placebo in depressed out-patients. *Br J Psychiatry*, 159; 394-398, 1991
- 6) 土井由利子, 蓑輪眞澄, 内山 真ほか: ピッツバーグ睡眠質問票日本語版の作成. *精神科治療学*, 13; 755-763, 1998
- 7) Hamilton, M.: A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 23; 56-62, 1960
- 8) 土生川光成, 富松健太郎, 小城公宏ほか: うつ病における fluvoxamine 投与前後の睡眠ポリグラフ所見と治療反応性予測. *臨床精神医学*, 38; 1073-1081, 2009
- 9) Hollon, S.D., Shelton, R.C., Wisniewski, S., et al.: Presenting characteristics of depressed outpatients as a function of recurrence: preliminary findings from the STAR*D clinical trial. *J Psychiatr Res*, 112; 59-69, 2006
- 10) Inagaki, T., Furuya, M., Kawamukai, T., et al.: Prediction of response within the first 3 days to treatment with paroxetine for depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 10; 129-132, 2008
- 11) Joyse, P.R., Paykel, E.S.: Predictors of drug response in depression. *Arch Gen Psychiatry*, 46; 89-99, 1989
- 12) Kemp, A.H., Gordon, E., Rush, A.J., et al.: Improving the prediction of treatment response in depression: integration of clinical, cognitive, psychophysiological, neuroimaging, and genetic measures. *CNS Spectr*, 13; 1066-1086, 2008
- 13) Kornstein, S.G., Schneider, R.K.: Clinical features of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, 62; 18-25, 2001
- 14) Leuchter, A.F., Cook, I.A., Marangell, L.B., et al.: Comparative effectiveness of biomarkers and clinical indicators for predicting outcomes of SSRI treatment in major depressive disorder: results of the BRITE-MD study. *Psychiatry Res*, 169; 124-131, 2009
- 15) Liebowitz, M.R., Quitkin, F.M., Stewart, J.W., et al.: Antidepressant specificity in atypical depression. *Arch Gen Psychiatry*, 45; 129-137, 1988
- 16) Mitchell, P.B.: Managing depression in a community setting. *Med J Aust*, 167; 383-388, 1997
- 17) Taylor, M.J., Freemantle, N., Geddes, J.R., et al.: Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action. *Arch Gen Psychiatry*, 63; 1217-1223, 2006
- 18) 高橋三郎, 大野 裕, 染矢俊幸: DSM-IV-TR 精神疾患の分類と診断の手引き. 医学書院, 東京, 2002
- 19) Trivedi, M.H., Rush, A.J., Wisniewski, S.R., et al.: Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*, 163; 28-40, 2006
- 20) 塩江邦彦, 平野雅己, 神庭重信: 大うつ病性障害の治療アルゴリズム. 気分障害の薬物治療アルゴリズム (精神科薬物療法研究会編). じほう, 東京, p. 27, 2003