

クラスター分析を用いたうつ病の異種性に関する研究

—Zimelidine の治療効果からの考察—

笹野 友寿, 渡辺 昌祐

うつ病をクラスター分析を用いて分類することを試みた結果, 自律神経型, 抑制型, 心気型, 強迫型の4群に分類できた。心気型と強迫型は神経症的傾向が強かったが, 自律神経型と抑制型は内因性うつ病の病像を呈していた。セロトニン選択的再取り込み阻害薬の zimelidine に対する反応性は, 自律神経型が100%, 抑制型が44.4%であり, 自律神経型が抑制型よりも良好な反応性を示した ($p < 0.1$)。また, 躁病の既往は自律神経型が0%, 抑制型が55.6%であり, 抑制型が自律神経型よりも躁病への親和性が強かった ($p < 0.1$)。これらの結果からは, 自律神経型と抑制型の間には生物学的異種性が存在する可能性が示唆される。

(昭和63年2月25日採用)

A Study of the Heterogeneity in Depression through Cluster Analysis

—A Suggestion from the Therapeutical Effect of Zimelidine Administration—

Tomohisa Sasano and Shosuke Watanabe

We attempted to create a new classification of depression through Cluster Analysis using the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS).

The results obtained were as follows:

We identified four groups; i. e., the vegetative type, the retarded type, the hypochondriacal type and the obsessive type. Although the hypochondriacal and obsessive types displayed neurotic features, the vegetative and retarded types displayed endogenous features. The therapeutical effects of zimelidine, a selective serotonin reuptake inhibitor, were recognized in 100% of the vegetated type and 44.4% of the retarded type. Thus, there was a significant difference between the two groups ($p < 0.1$). The existence of previous manic episodes was 0% in the vegetative type and 55.6% in the retarded type, so there was a significant difference between the two groups ($p < 0.1$). Therefore, it was suggested that there is a biological heterogeneity between the two groups; i. e., the vegetative type and the retarded type. (Accepted on February 25, 1988) *Kawasaki Igakkaishi* 14(3): 442-448, 1988

Key Words ① Depression ② Cluster analysis ③ Zimelidine
④ Biological heterogeneity

はじめに

躁うつ病は感情の抑うつあるいは高揚への周期的変動を基本とする内因性精神病であるが、それが単一の疾患であるのか異種の疾患の集まりであるのかは現在のところ完全な結論には至っていない。異種説のうち最も広く受け入れられているのは Leonhard¹⁾ によって提唱された単極型と双極型の区別である。その後も Angst, Perris, Winokur, Robins などの躁うつ病研究者によってこの分類は支持されている。したがって、躁病の既往の有無はうつ病を分類するにあたって、ひとつの主要なマーカーであることは確かである。しかし、なかには最初のうつ病相から30年後にはじめて躁病相が出現した症例も報告されている。²⁾ したがって、躁病の既往の有無だけでうつ病を分類すると、単極型うつ病のなかに将来双極型うつ病に移行する症例が含まれる危険性があり、それは躁うつ病に関する研究の発展を妨げる要因となるであろう。したがって、うつ病の異種性については多方面からさらに詳しく検討を加えていくことが、うつ病の病態研究や治療にとって極めて重要であると考えられる。

ところで、zimeclidine は bromophenylpyridylallylamine 誘導体の抗うつ薬であり本邦では市販されていない薬剤である。その薬理作用は前シナプスにおいて強力なセロトニン再取り込み阻害作用を有しており、³⁾ 三環系抗うつ薬の有するノルアドレナリン再取り込み阻害作用を持たない特異な抗うつ薬である。したがって、zimeclidine に対する反応性の違いが、うつ病を分類するにあたってひとつの生物学的マーカーとなる可能性が考えられる。

本論文では、うつ病者をクラスター分析を用いて分類し、各亜型の zimeclidine に対する反応性と躁病の既往について検討した。なお、クラスター分析とは、対象とするケース間の類似度をもとにして、似通ったケースを順次併合していき、ケースのグループ化を行うための多変量解析の一手法である。

対象

対象は、著者らの所属する大学附属病院に入院または外来のうつ病患者で、zimeclidine が投与された26人(男12人、女14人)である。年齢は26歳から60歳まで(平均35.3±12.8歳)であった。

zimeclidine 投与前のハミルトンうつ病評価尺度(HDRS)⁴⁾の合計点は6点から27点まで(平均18.1±6.1点)であった。

なお、本論文で用いた資料はすべて渡辺ら⁵⁾の研究において得られたものを使用した。

方法

zimeclidine は各主治医の判断により一日50 mg から375 mg までの間で(平均192.3±83.9 mg)投与した。

毎週 HDRS の21項目一抑うつ気分、罪業、自殺、入眠障害、熟眠障害、早朝睡眠障害、仕事と興味、精神運動抑制、激越、精神的不安、身体的不安、消化器系の身体症状、一般的な身体症状、生殖器症状、心気症、体重減少、病識、日内変動、離人症、妄想症状、強迫症状一を採点し、合計点が5週間で50%以上改善した場合に有効と判定した。

うつ病患者の分類方法は、zimeclidine 投与開始前の HDRS をもとにクラスター分析(ワード法)を行って分類した。

なお、ワード法におけるクラスターの分離基準としては、クラスター Cf とクラスター Cg が融合されて新しいクラスター Ch ができたとき、Ch と残りのクラスター Cl との距離 D_{nl} を、

$$D_{nl}^2 \equiv \alpha_f D_{fi}^2 + \alpha_g D_{gi}^2 + \beta D_{fg}^2 + \gamma |D_{fi}^2 - D_{gi}^2|$$

により定義する。

ただし、nをそのクラスターに含まれるサンプルの個数とすると、

$$\alpha_f = (n_f + n_l) / (n_h + n_l),$$

$$\alpha_g = (n_g + n_l) / (n_h + n_l),$$

$$\beta = -n_l / (n_h + n_l), \quad \gamma = 0$$

とする。

結 果

1) クラスタ分析

クラスタ分析の結果、うつ病者は4人、9人、7人、6人の4群に分類された。仮にそれぞれをA群、B群、C群、D群と名づけると、クラスタ間距離はA群-B群が51.17、C群-D群が56.92、(A+B)群-(C+D)群が114.15であった。

2) 躁病の既往

躁病の既往のあるものは、全体では26例中8例(30.8%)にみられた。クラスタ別に

みると、A群が4例中0例(0%)、B群が9例中5例(55.6%)、C群が7例中1例(14.3%)、D群が6例中2例(33.3%)にみられ、Fisherの直接確率計算によるとA群とB群の間($p < 0.1$)に有意差が認められたが、その他の組合せでは有意差は認められなかった。

3) zimelidine に対する反応性

全体では有効と判定されたものは26例中13例(50%)であった。クラスタ別にみると、A群が100%、B群が44.4%、C群が28.6%、D群が50%であり、Fisherの直接確率計算によるとA群とB群の間($p < 0.1$)と、A群

Table 1. Classification of depression

	A 群 (自律神経型)	B 群 (抑制型)	C 群 (心気型)	D 群 (強迫型)	全 体
人 数	4人	9人	7人	6人	26人
年 齢 (歳)	40.5±16.0	37.1±14.0	33.7±12.2	30.8±10.6	35.3±12.8
投与量 (mg/day)	168.8±62.5	166.7±92.7	217.9±92.1	216.7±75.3	192.3±83.9
HDRS 合計点	25.0±1.8	21.1±3.1	15.0±5.7	12.5±4.8	18.1±6.1
Student の t 検定 p<0.05 p<0.01 p<0.01 p<0.05 p<0.001 n.s.				
躁病の既往	0%	55.6%	14.3%	33.3%	30.8%
Fisher の直接確率計算 p<0.1				
zimelidine への反応性	100%	44.4%	28.6%	50%	50%
Fisher の直接確率計算 p<0.1 p<0.05				
クラスタ間距離51.17.....	56.92.....		
114.15.....				
HDRS の特徴的項目	入眠障害 熟眠障害 早朝睡眠障害 仕事と興味 激越 精神的不安 身体的不安 消化器系の身体症状 一般的な身体症状 体重減少 日内変動	抑うつ気分 罪業 自殺 精神運動抑制 生殖器症状	心気症 病識 離人症	入眠障害 強迫症状	

(mean ± S.D.)

とC群の間 ($p < 0.05$) で有意差が認められたが、その他の組合せでは有意差は認められなかった。

4) 各クラスターの特徴的項目

各クラスターの特徴的項目を **Table 1** と **Table 2** に示した。

なお、HDRS 合計点(重症度)はA群 25.0 ± 1.8点, B群 21.1 ± 3.1点, C群 15.0 ± 5.7点, D群 12.5 ± 4.8点であった。Student の t 検定によると、有意差が認められたのはA群とB群の間 ($p < 0.05$), A群とC群の間 ($p < 0.01$), A群とD群の間 ($p < 0.01$), B群とC群の間 ($p < 0.05$), B群とD群の間 ($p < 0.001$) であって、C群とD群の間では有意差は認められなかった。

考 察

1) 各クラスターの病態について

A群は入眠障害, 熟眠障害, 早朝睡眠障害, 仕事と興味, 激越, 精神的不安, 身体的不安,

消化器系の身体症状, 一般的な身体症状, 体重減少, 日内変動に特徴があった。このように本群は多彩な自律神経症状が第一の特徴である。また、それ以外の特徴としては激越と不安があげられるが、激越や不安はおそらく本群が重症 (HDRS=25.0) であるために二次的に出現した症状と考えられる。したがって本群を『自律神経型』と名づけた。なお、睡眠障害を特徴とする本群はセロトニン選択的再取り込み阻害薬である zimelidine³⁾ に対して著明な反応性 (100%) を示しているが、これは NREM 睡眠の主役を演じている部位が脳幹(縫線核)のセロトニン細胞であること⁶⁾ と交差を認める所見として注目される。したがって、本群の病態にはセロトニンニューロン系が関与している可能性が示唆される。また、本群には躁病の既往者は存在せず、本群と単極型うつ病との関連性が示唆される。

B群は抑うつ気分, 罪業, 自殺, 精神運動抑制, 生殖器症状に特徴があった。したがって本群を『抑制型』と名づけた。本群は重症であり (HDRS=21.1), またうつ病の主要症状を備えていることから内因性うつ病の中核群であると考えられる。ところで、本群は zimelidine に対する反応性が 44.4% であり、A群の 100% に比較して低い傾向 ($p < 0.1$) が認められた。このことは本群の病態にはセロトニンニューロン系は中心的役割を演じていないことを意味するものであり、B群(抑制型)とA群(自律神経型)の間には生物学的異種性が存在する可能性が示唆される。さらに、本群には躁病の既往のあるものは9例中5例 (55.6%) にみられ、A群(自律神経型)と比較して本群のほうが躁病の既往者が多い傾向が認められる ($p < 0.1$)。従来より、双極型うつ病と単極型うつ病の間には異種性があると指摘されてお

Table 2. Score (%) of the Hamilton Depression Rating Scale in four clusters

クラスター	A 群 (自律神経型)	B 群 (抑制型)	C 群 (心気型)	D 群 (強迫型)
HDRS 項目				
抑うつ気分	50.0	61.1	50.0	20.8
罪業	25.0	30.6	25.0	4.2
自殺	25.0	30.6	28.6	0.0
入眠障害	50.0	27.8	21.4	50.0
熟眠障害	50.0	16.7	14.3	25.0
早朝睡眠障害	87.5	38.9	14.3	25.0
仕事と興味	81.3	75.0	42.9	54.2
精神運動抑制	6.3	44.4	10.7	37.5
激越	50.0	5.6	14.3	25.0
精神的不安	62.5	44.4	35.7	29.2
身体的不安	37.5	25.0	25.0	20.8
消化器系の身体症状	75.0	44.4	14.3	0.0
一般的な身体症状	87.5	61.1	50.0	8.3
生殖器症状	25.0	61.1	21.4	33.3
心気症	31.3	2.8	35.7	12.5
体重減少	100.0	72.2	0.0	41.7
病識	0.0	0.0	14.3	8.3
日内変動	87.5	66.7	14.3	16.7
離人症	0.0	16.7	25.0	0.0
妄想症状	0.0	0.0	3.6	0.0
強迫症状	0.0	0.0	7.1	25.0

り,¹¹⁾ そういった観点からも本論文のA群(自律神経型)とB群(抑制型)の分類の妥当性は支持され得ると考える。そして、本群に含まれている躁病の既往を持たない4症例も、将来躁病相が出現する可能性があるかと推察される。

C群はA群、B群と比較して有意に($p < 0.01$, $p < 0.05$)軽症であり(HDRS=15.0)、また心気症、病識、離人症に特徴があった。したがって本群を『心気型』と名づけた。本群は zimelidine に対する反応性は28.6%と他の群と比較して最も悪く、A群(自律神経型)と比較すると有意に($p < 0.05$)低い反応性であった。しかし、投与量は他の群と比較して最も多く、少なくとも投与量の不足が反応性の悪さの原因ではないと思われる。おそらく本群は神経症的傾向の強い患者群であると考えられる。

D群はA群、B群と比較して有意に($p < 0.01$, $p < 0.001$)軽症であり(HDRS=12.5)、入眠障害と強迫症状に特徴があった。本群の睡眠障害は入眠障害のみであるが、これは心因性不眠に特徴的な所見である。おそらく入眠に対する過大な欲求による意識過剰が原因していると思われる。また本群は強迫症状も強いことから、強迫神経症の性格を帯びた群とも言える。したがって本群を『強迫型』と名づけた。

2) 抗うつ機序におけるセロトニンニューロン系の役割について

前文でA群(自律神経型)の病態にセロトニンニューロン系が関与している可能性を示唆したが、うつ病におけるセロトニンニューロン系、特にセロトニン受容体の役割は、近年の精神薬理学的研究において徐々に解明されつつある。Takahashiら^{7),8)}はうつ病モデルを用いた研究をもとにして、うつ病はセロトニン受容体の感受性亢進により発症するという仮説を発表している。また、セロトニン受容体のサブタイプである5HT₂受容体は、spiperonをはじめとするアンタゴニストに親和性が高い受容体であるが、zimelidineも含めて⁹⁾三環系抗うつ薬、MAO阻害薬、非定型抗うつ薬などの反復投与でdownregulationを引き起こすことが多

数報告されており、¹⁰⁾5HT₂受容体のdownregulationが抗うつ機序において重要な役割を果たしていることが推察されている。なお、分子レベルの研究において、5HT₂受容体はアデニル酸シクラーゼとは共役せず、イノシトールリン脂質(PI)分解系を介して、グアニル酸シクラーゼの感受性を増大させcyclic GMPを産生することで情報伝達を行っていると推測されているが、¹¹⁾PI分解系のうつ病における役割は現在のところ十分には解明されていない。

一方、もうひとつのサブタイプの5HT₁受容体はアゴニストであるserotoninに親和性が高い受容体である。Fuxeら¹²⁾は、三環系抗うつ薬のamitriptylineやnortriptylineは神経終末でのモノアミン再取り込み阻害作用を引き起こすより低濃度でシナプス後膜の5HT₁受容体遮断作用を発揮することから、5HT₁受容体遮断作用と抗うつ効果との関連性を示唆している。また、zimelidineの反復投与では5HT₁受容体のdownregulationが引き起こされたという報告があるが、¹³⁾他の抗うつ薬の反復投与では研究者の間で一致した結果が得られていない。¹⁰⁾なお、分子レベルの研究では、5HT₁受容体は促進性N蛋白を介してアデニル酸シクラーゼの感受性を亢進させ、細胞内にcyclic AMPを増大させることで情報伝達を行っている受容体であることが現在までわかっているが、¹¹⁾5HT₁受容体を有する中枢神経細胞が発揮する分化機能については十分には解明されていない。

ところで、抗うつ薬の反復投与による受容体の変化として研究者の間で比較的共通する所見は、前述した5-HT₂受容体のdownregulation以外には、ノルアドレナリンβ受容体のdownregulationがある。¹⁰⁾β受容体のdownregulationは三環系抗うつ薬、非三環系抗うつ薬、MAO阻害薬などの反復投与に共通した所見であって、Sulserら¹⁴⁾はうつ病のノルアドレナリン受容体感受性亢進仮説を発表している。zimelidineはセロトニン選択的再取り込み阻害薬であるが、反復投与によって同様の効果を発揮することが報告されており、¹⁵⁾β受容体

の downregulation は 5HT₂ 受容体の downregulation とともに抗うつ機序において重要な役割を果たしているものと推察される。なお、β 受容体は前述した 5HT₁ 受容体と同様に、促進性 N 蛋白を介してアデニル酸シクラーゼと共役し、細胞内に cyclic AMP を増大させて情報伝達を行うことが現在解明されている。¹¹⁾

ところで、最近、シナプス間隙のセロトニンは β 受容体の downregulation を促進し維持する効果を持つことが報告され注目されている。¹⁰⁾ この観点からみると、zimelidine のセロトニン再取り込み阻害作用は、シナプス間隙にセロトニンを増大させ β 受容体の downregulation を促進、維持することになり、これはノルアドレナリン受容体感受性亢進仮説と矛盾しない薬理作用であるが、抗うつ機序との具体的な関連性については現在のところ十分には解明されていない。

ま と め

うつ病患者を治療前のハミルトンうつ病評価尺度 (HDRS) をもとにしてクラスター分析を用いて分類し、分類別に zimelidine に対する反応性と躁病の既往について検討した結果、以下

の結論を得た。

1) うつ病患者を自律神経型、抑制型、心気型、強迫型の 4 群に分類できた。

2) HDRS 合計点は自律神経型が 25.0 点、抑制型が 21.1 点、心気型が 15.0 点、強迫型が 12.5 点であり、自律神経型と抑制型、心気型、強迫型の間 ($p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.01$), 抑制型と心気型、強迫型の間 ($p < 0.05$, $p < 0.001$) に有意差が認められたが、心気型と強迫型の間には有意差が認められなかった。

3) zimelidine に対する反応性は、自律神経型が 100%, 抑制型が 44.4%, 心気型が 28.6%, 強迫型が 50% であり、自律神経型は抑制型や心気型に比較して有意に良好な反応性を示したが ($p < 0.1$, $p < 0.05$), その他の組合せでは有意差は認められなかった。

4) 躁病の既往は自律神経型が 0%, 抑制型が 55.6%, 心気型が 14.3%, 強迫型が 33.3% であり、抑制型は自律神経型に比較して有意に躁病の既往者が多かったが ($p < 0.1$), その他の組合せでは有意差は認められなかった。

5) 自律神経型と抑制型はともに内因性うつ病の病像が呈したが、自律神経型のみセロトニンニューロン系の関与が考えられることなどから、両者の間には生物学的異種性が存在する可能性が示唆される。

文 献

- 1) Leonhard, K., Korff, I. and Schultz, H.: Temperament in families with monopolar and bipolar phasic psychoses. *Psychiatr. Neurol.* 143: 416—434, 1962
- 2) 渡辺昌祐：内因性精神病の診断と治療をめぐる問題—躁病。精神誌 87: 725—741, 1985
- 3) Ross, S. B. and Renyi, A. L.: Inhibition of neuronal uptake of 5-hydroxytryptamine and noradrenaline in rat brain by (Z)- and (E)-3-(4-bromo-phenyl)-N, N-dimethyl-3-(3-pyridyl) allylamines and their secondary analogues. *Neuropharmacology* 16: 57—63, 1977
- 4) Hamilton, M.: A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23: 56—62, 1960
- 5) 渡辺昌祐, 横山茂生, 久保信介, 岩井闊之, 吉田周逸, 河田隆介, 渡辺洋一郎, 宮前文彦, 小林建太郎, 西紋孝一, 中山純維, 橋口朱美, 山本博一: NE 強化薬剤と 5HT 強化薬剤の抗うつ作用の比較。精神薬療基金研究年報 12: 228—233, 1980
- 6) Jouvet, M.: Biogenic amines and the states of sleep. *Science* 163: 32—41, 1969
- 7) Takahashi, R., Tachiki, K. H., Nishiwaki, K., Nakamura, E., Tateishi, T. and Nagayama, H.: Biochemical basis of an animal model of depressive illness—A preliminary report—. *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn.* 30: 207—218, 1976

- 8) 高橋 良, Aprison, M.H. and Tachiki, K.H.: うつ病におけるセロトニンレセプターの感受性亢進—仮説. 日臨 34 : 2712—2718, 1976
- 9) Fuxe, K., Ogren, S-O., Agnati, L. F., Benfenati, F., Fredholm, B., Andersson, K., Zini, I. and Eneroth, P.: Chronic antidepressant treatment and 5-HT synapses. *Neuropharmacology* 22 : 389—400, 1983
- 10) 小山 司: 抗うつ薬と脳内受容体. 臨精医 16 : 1261—1275, 1987
- 11) 宇井理生, 岡田文彦, 佐藤朝一: サイクリックヌクレオチドの体内動態—基礎と臨床. 東京, 医歯薬出版. 1984, pp. 5—12
- 12) Fuxe, K., Ogren, S-O., Agnati, L.F., Gustafsson, J. A. and Jonsson, G.: On the mechanism of the antidepressant drugs amitriptyline and nortriptyline. Evidence for 5-hydroxytryptamine receptor blocking activity. *Neurosci. Lett.* 6 : 339—343, 1977
- 13) Fuxe, K., Ogren, S-O., Agnati, L.F., Eneroth, P., Holm, A.C. and Andersson, K.: Long-term treatment with zimelidine leads to a reduction in 5-hydroxytryptamine neurotransmission with the central nervous system of the mouse and rat. *Neurosci. Lett.* 21 : 57—62, 1981
- 14) Sulser, F., Vetulani, J. and Mobley, P.L.: Mode of action of antidepressant drugs. *Biochem. Pharmacol.* 27 : 257—261, 1978
- 15) Mishra, R., Janowsky, A. and Sulser, F.: Action of mianserin and zimelidine on norepinephrine receptor coupled adenylate cyclase system in brain: Subsensitivity without reduction in β -adrenergic receptor binding. *Neuropharmacology* 19 : 983—987, 1980
- 16) 朝倉幹雄, 塚本 徹, 窪田 博, 今福 淳, 伊野美幸, 西崎 純, 佐藤厚子, 松井宏晃, 新保 清, 長谷川和夫: 抗うつ薬による β 受容体減少機構における 5-HT の役割. 神精薬理 9 : 331—341, 1987