

Imipramine 服用 56 例のクラスター分析

笹野 友寿, 児玉 洋幸, 坂本 和雅, 渡辺 昌祐

うつ病患者 56 人をハミルトンうつ病評価尺度 (HDRS) の 21 項目をもとに, クラスター分析をおこなった結果, 患者を 4 群に分類することができた. 症状の特徴から抑制型, 不眠型, 悲哀型, 身体型と命名できた. 躁病の既往者数や年齢は群間に有意差は認められなかった. 性別は抑制型が男 11 人, 女 2 人, 悲哀型が男 3 人, 女 6 人で, 両群の間に有意差が認められた. imipramine の効果は抑制型の 13 例中 7 例, 不眠型の 20 例中 8 例, 悲哀型の 9 例中 6 例, 身体型の 14 例中 11 例が有効と判定され, 身体型は不眠型に対して有意に有効であった. HDRS 得点は身体型 32.4 点, 不眠型 22.3 点, 悲哀型 21.6 点, 抑制型 15.5 点の順に高く, 不眠型と悲哀型の間以外で有意差が認められた.

(平成元年 8 月 17 日採用)

Cluster Analysis of 56 Depressed Patients Receiving Imipramine

Tomohisa Sasano, Hiroyuki Kodama, Kazumasa Sakamoto and Shosuke Watanabe

Fifty-six depressed patients were classified into 4 groups according to 21 items of the Hamilton depression rating scale (HDRS) through cluster analysis. The patients were divided into 4 groups according to type; i. e., a retarded type, an insomniac type, a melancholic type and a somatic type. There were no significant differences between any pairs in the 4 groups with regard to previous manic episodes and or age. There was a significant difference in the male-to-female ratio between 2 groups, that of the patients of the retarded type being 11:2 and that of the melancholic type 3:6. Therapeutical effects of imipramine were recognized in 7 of 13 patients of the retarded type, 8 of 20 of the insomniac type, 6 of 9 of the melancholic type and 4 of 11 of the somatic type. Thus a significant difference did exist between the somatic type and the insomniac type. The HDRS score was highest in the somatic type (32.4), followed by the insomniac type (22.3), the melancholic type (21.6), and the retarded type (15.5). There were significant differences in all pairs, except between those

of the insomniac type and the melancholic type. (Accepted on August 17, 1989)

Kawasaki Igakkaishi 15(3): 445-451, 1989

Key Words ① Depression ② Hamilton depression rating scale
③ Cluster analysis ④ Heterogeneity ⑤ Imipramine

はじめに

現在のところうつ病の病因は十分には解明されていない。最近では分子遺伝学的手法による研究なども報告されているが、¹⁾ 従来よりうつ病は遺伝的、体質的に規定されていると考えられてきた。また、最近の精神薬理学的研究では中枢神経の細胞膜受容体に焦点が向けられつつある。²⁾ しかし、病態に関する研究を開始するにあたってうつ病の異種性が考慮されていないことが多く、研究者の間で必ずしも一致した結果が得られていないのが現状である。したがって、今後の課題としてうつ病の異種性に関する研究を進展させてゆくことが急務であると考えられる。

現在、うつ病に関する異種説のうち最も広く受け入れられているのは Leonhard³⁾ によって提唱された単極型と双極型の区別である。また、近年になって ICD-9 や DSM-III などのうつ病分類が発表されているが、これらは必ずしも病因論的分類であるとはいえず、うつ病の異種性に関する研究の進展が望まれる。

ところで、最近のうつ病研究では生物学的マーカーに関する報告が集積しつつあるが、⁴⁾ うつ病の症候学的分類を生物学的マーカー、特に抗うつ薬に対する反応性に対応させて検討することは、うつ病の治療および病態メカニズムの解明にとって今後重要な課題であると考えられる。

imipramine は iminodibenzyl 誘導体で三環系抗うつ薬の基本薬剤である。本剤は phenothiazine 誘導体に類似した薬理作用を有するため、はじめは精神分裂病の治療薬として試用されたが、動物実験では reserpine 作用に拮抗するため⁵⁾ 抗精神病薬とは基本的に異なった薬剤として位置づけられている。imipramine の抗うつ機序は定かではないが、単回投与に

おける前シナプスでの noradrenaline と serotonin の再取り込み阻害^{6),7)} と、反復投与における後シナプスの β 受容体と 5HT₂ 受容体の down regulation^{8),9)} が主な作用機序であると考えられている。

本論文では、うつ病者をクラスター分析を用いて分類し、各クラスターの臨床的特徴について検討した。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、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

imipramine と他の抗うつ薬との二重盲検比較試験^{10),11)} において imipramine が投与され、うつ病と診断された 56 人 (男 34 人, 女 22 人) である。年齢は 18 歳から 59 歳まで (平均 40.2 ± 11.7 歳) であった。

DSM-III による診断は major depression が 48 人, bipolar disorder が 8 人であった。

なお、治療開始前のハミルトンうつ病評価尺度¹²⁾ (HDRS) の合計点が 9 点以下の症例と 5 週未満で脱落した症例は除外した。

方 法

imipramine 投与前および投与後、毎週各主治医が 21 項目一抑うつ気分 (4)、罪業 (4)、自殺 (4)、入眠障害 (2)、熟眠障害 (2)、早朝睡眠障害 (2)、仕事と興味 (4)、精神運動抑制 (4)、激越 (2)、精神的不安 (4)、身体的不安 (4)、消化器系の身体症状 (2)、一般的な身体症状 (2)、生殖器症状 (2)、心気症 (4)、体重減少 (2)、病識 (2)、日内変動 (2)、離人症 (4)、妄想症状 (4)、強迫症状 (2) — からなる HDRS を採点し、5 週間で合計点が 75% 以上改善した症例を有効例と判断した。なお、

()内の数字は満点を表している。

imipramine の1日投与量は75 mg から150 mg までとし、他の向精神薬の併用は眠前に用いる minor tranquilizer 以外は禁止した。

うつ病者の分類方法は imipramine 投与前の HDRS をもとにして、クラスター分析(ウォード法)を用いて分類した。なお、ウォード法では、クラスター Cf と 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 Dh1 を、

$$D^2hl \equiv \alpha f D^2fl + \alpha g D^2gl + \beta D^2fg$$

により定義されたクラスター分離基準を用いている。

ただし、n をそのクラスターに含まれているサンプルの個数とすると、

$$\alpha f = (nf + nl) \div (nh + nl)$$

$$\alpha g = (ng + nl) \div (nh + nl)$$

$$\beta = -nl \div (nh + nl)$$

である。

結 果

1) クラスター分析

うつ病者を13人、20人、9人、14人の4群に

Table 1. Features of the 4 clusters

	A群 抑制型	B群 不眠型	C群 悲哀型	D群 身体型
年 齢	36.1±11.0	40.6±11.2	44.7±13.3	40.4±12.1
男 女 比	11:2	12:8	3:6	8:6
	(すべての組合せで有意差なし)			
躁病の既往	2/13	2/20	3/9	1/14
	(すべての組合せで有意差なし)			
imipramine 投与量	103.9±38.0	106.3±35.2	105.6±30.1	100.0±29.4
	(すべての組合せで有意差なし)			
imipramine 有効例	7/13	8/20	6/9	11/14
	(他の組合せで有意差なし)			
HDRS 合計得点	15.5±3.3	22.3±2.1	21.6±4.0	32.4±2.6
	p<0.001			
	p<0.001			
	p<0.001			
	N. S.			
	p>0.001			
	p<0.001			
HDRS 特徴的項目	仕事と興味 精神運動抑制 一般的な 身体症状 生殖器症状 日内変動 強迫症状	入眠障害 熟眠障害 早朝睡眠障害 心気症	抑うつ気分 罪業 自殺 激越 精神的不安 体重減少 病識 妄想症状	身体的不安 消化器系の 身体症状 離人症

分類することができた。仮にそれぞれをA群、B群、C群、D群と名づけると、クラスター間距離はA群-B群が88.1, AB群-C群が103.4, ABC群-D群が224.3であった。

2) 年 齢

A群 36.1±11.0歳, B群 40.6±11.2歳, C群 44.7±13.3歳, D群 40.4±12.1歳であった。Studentのt検定によるとすべての組合せで有意差は認められなかった (Table 1)。

3) 男 女 比

A群 11:2, B群 12:8, C群 3:6, D群 8:6であった。 χ^2 検定または Fisherの直接確率計算によるとA群とC群の間のみ有意差 ($p<0.05$) が認められた (Table 1)。

4) 躁病の既往

A群は13例中2例(15.4%), B群は20例中2例(10.0%), C群は9例中3例(33.3%),

D群は14例中1例(7.1%)に認められた。Fisherの直接確率計算によると、すべての組合せで有意差は認められなかった (Table 1)。

5) imipramine 投与量

一日投与量はA群 103.9±38.0 mg, B群 106.3±35.2 mg, C群 105.6±30.1 mg, D群 100.0±29.4 mgであった。Studentのt検定によると、すべての組合せで有意差は認められなかった (Table 1)。

6) imipramine 有効例

A群 13例中7例(53.8%), B群 20例中8例(40.0%), C群 9例中6例(66.7%), D群 14例中11例(78.6%)であった。 χ^2 検定または Fisherの直接確率計算によると、B群とD群の間のみ有意差 ($p<0.05$) が認められた (Table 1)。

7) HDRS 合計得点

D群, B群, C群, A群の順に高く, A群

Table 2. Scores on the Hamilton depression rating scale

	A群	B群	C群	D群
1 抑うつ気分	1.462	1.650	2.111	2.571
2 罪業	0.615	0.850	1.778	1.714
3 自殺	0.462	0.550	1.667	1.500
4 入眠障害	0.538	1.400	0.333	1.714
5 熟眠障害	0.923	1.800	0.111	1.786
6 早朝睡眠障害	0.923	1.700	0.333	1.857
7 仕事と興味	2.615	2.350	2.111	3.286
8 精神運動抑制	1.231	1.300	1.444	2.000
9 激越	0.077	0.450	0.556	0.714
10 精神的不安	0.923	1.950	2.111	2.714
11 身体的不安	0.538	1.100	1.556	2.429
12 消化器系の身体症状	0.538	0.900	1.000	1.786
13 一般的な身体症状	0.923	1.200	1.111	1.857
14 生殖器症状	1.231	0.900	1.000	1.214
15 心気症	0.538	1.550	1.333	2.071
16 体重減少	0.077	0.650	0.667	0.286
17 病識	0.308	0.300	0.444	0.429
18 日内変動	0.923	1.150	1.111	1.643
19 離人症	0.154	0.350	0.333	0.571
20 妄想症状	0.231	0.100	0.333	0.214
21 強迫症状	0.231	0.100	0.111	0.071
合計 (62点満点)	15.46 ±3.33	22.30 ±2.05	21.56 ±4.03	32.43 ±2.62

Table 3. Distribution of each item

	A群	B群	C群	D群
1 抑うつ気分	9.46	7.40	9.79	7.93
2 罪業	3.98	3.81	8.25	5.29
3 自殺	2.99	2.47	7.73	4.63
4 入眠障害	3.48	6.28	1.55	5.29
5 熟眠障害	5.97	8.07	0.52	5.51
6 早朝睡眠障害	5.97	7.62	1.55	5.73
7 仕事と興味	16.91	10.54	9.79	10.13
8 精神運動抑制	7.96	5.83	6.70	6.17
9 激越	0.50	2.02	2.58	2.20
10 精神的不安	5.97	8.74	9.79	8.37
11 身体的不安	3.48	4.93	7.22	7.49
12 消化器系の身体症状	3.48	4.04	4.64	5.51
13 一般的な身体症状	5.97	5.38	5.15	5.73
14 生殖器症状	7.96	4.04	4.64	3.75
15 心気症	3.48	6.95	6.19	6.39
16 体重減少	0.50	2.91	3.09	0.88
17 病識	1.99	1.35	2.06	1.32
18 日内変動	5.97	5.16	5.15	5.07
19 離人症	1.00	1.57	1.55	1.76
20 妄想症状	1.49	0.45	1.55	0.66
21 強迫症状	1.49	0.45	0.52	0.22
合計 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0

15.5±3.3点, B群 22.3±2.1点, C群 21.6±4.0点, D群 32.4±2.6点であった。Studentのt検定によると, B群-C群の組合せ以外のすべての組合せで有意差($p<0.001$)が認められた(**Table 1**)。

8) HDRS 項目別得点

平均得点を **Table 2** に示した。

ところで, **Table 2** によると群によって重症度が違うため, 群別の特徴的な症状を把握することは困難である。したがって, 重症度を一致させる目的で項目別占有率(平均得点を群全体の合計得点で除したものを **Table 3** に示した。

考 察

Table 3 によるとA群は仕事と興味, 精神運動抑制, 一般的な身体症状, 生殖器症状, 日内変動, 強迫症状に特徴があり, 『抑制型』と名づけた。B群は入眠障害, 熟眠障害, 早朝睡眠障害, 心気症に特徴があり, 『不眠型』と名づけた。C群は抑うつ気分, 罪業, 自殺, 激越, 精神的不安, 体重減少, 病識, 妄想症状に特徴があり, 『悲哀型』と名づけた。D群は身体的不安, 消化器系の身体症状, 離人症に特徴があり, 『身体型』と名づけた。

性別の比較では, A群(抑制型)は4群のなかで最も男性の比率が高く, C群(悲哀型)に比較して有意に($p<0.05$)男性が多かった(**Table 1**)。すなわち, この結果は性の違いによってうつ病症状の表現型が異なることを示唆しており, 男性は抑うつ気分よりも精神運動抑制を呈しやすく, 女性は精神運動抑制よりは抑うつ気分を呈しやすいと考えることができる。Frankら¹³⁾は男性と女性のうつ病患者を比較した研究で, 治療前のHDRS得点は男性と女性の間で有意差がなかったが, 自己評価尺度のひとつであるSCL-90¹⁴⁾の得点では女性が有意に高い得点であり, 項目では, 怒り・敵意, 食欲低下, 過食, 種々の睡眠障害, 希死念慮, 罪業, 身体化, 抑うつが男性に比較して有意に高かったと報告している。本論文の女性が

有意に集積しているC群(悲哀型)の特徴にも抑うつ気分, 罪業, 自殺, 体重減少が含まれており, また, A群(抑制型)に比較してC群(悲哀型)は有意に($p<0.001$)重症であった(**Table 1**)。したがって, これらの結果はFrankらの報告とよく一致している。一方, Kendallら¹⁵⁾は, 去勢した雌性SDラットのfrontal cortexでは, imipramine慢性投与後に起こる5HT₂受容体のdown regulationが阻害されたと報告し, imipramineの抗うつ効果の発現にestrogenの存在が重要であると示唆している。これは, 性の違いがうつ病の治療や病態に大きく関与していることを証明した実験であり注目に値する。

ところで, Leonhardら³⁾は, 躁うつ病者の遺伝負因の研究で単極型と双極型が区別できると発表している。また, 他の研究では, うつ病者は『自律神経型』, 『抑制型』, 『心気型』, 『強迫型』に分類され, 『抑制型』は『自律神経型』に比較して躁病の既往者が多く集積する傾向($p<0.1$)が認められ, 躁病の既往の有無がうつ病を亜型分類する場合に一つの重要な要素であることが確認されている。¹⁶⁾しかし, 本研究では躁病の既往者数については4群のすべての組合せにおいて有意差は認められず, この傾向を確認することはできなかった。これは, おそらく本研究の躁病の既往者数が56例中8例と少なく, 統計学的に有意差を導き出すに至らなかったためであろう。

ところで, imipramineの有効率はB群(不眠型)が4群のなかで最も悪く(**Table 1**), D群(身体型)に比較すると有意に($p<0.05$)悪かった。B群は**Table 3**によると他の群に比較して抑うつ気分が最も軽く睡眠障害に特徴が偏っている群である。幡¹⁷⁾はヒトにimipramine 25mgを投与するとREM睡眠の密度が服薬第2日から増加傾向を示したと報告しているが, 反対にimipramineはREM睡眠を抑制するという報告¹⁸⁾も多く, 本群の特徴をREM睡眠との関連から捉えることは困難であろう。むしろ, B群(不眠型)のもう一つの特徴である心気症に注目すれば, B群には

Table 4. Comparisons with the classification of Hamilton

Hamilton の分類	著者らの分類
factor 2 agitated depression	身体型 (D群, n=14)
factor 3 anxiety reaction	悲哀型 (C群, n=9)
factor 1 retarded depression	抑制型 (A群, n=13)
factor 4	不眠型 (B群, n=20)

神経症性の不眠症患者が含まれていた可能性があり、そのために抗うつ薬への反応性が悪かったのかもしれない。なお、B群の人数は20人と他の群に比較して約1.5倍から2倍も多く、もしかしたら本群から神経症性不眠症の患者が分離できるかもしれない。

一方、D群(身体型)は14例中11例がimipramine治療に対して有効であった。本群は重症度が他の3群と比較して有意に($p < 0.001$)重症であることから、imipramineは身体症状を呈する重症のうつ病に効果的な抗うつ薬であると考えられる。なお、本群は抑うつ気分が比較的軽く(**Table 3**)、身体症状を主体とするうつ病者群と考えられるが、この特徴はいわゆる仮面うつ病の特徴と一致しており、本群の軽症例と仮面うつ病との関連性が示唆される。

ところで、Hamilton¹⁹⁾はHDRSをもとに

因子分析を行ってうつ病分類を試みている(**Table 4**)。彼はうつ病を4群に分類し、抑うつ気分、罪業、精神運動抑制、病識、自殺が特徴的なfactor 1 (retarded depression)、消化器系の身体症状、入眠障害、激越が特徴的なfactor 2 (agitated depression)、精神的不安、激越、身体的不安が特徴的なfactor 3 (anxiety reaction)、熟眠障害、一般的な身体症状が特徴的なfactor 4に分類している。これを本研究の結果と対比させた場合、retarded depressionは抑制型のすべてと悲哀型の一部に相当し、agitated depressionは身体型の一部に相当し、anxiety reactionは悲哀型の一部と身体型の一部に相当し、factor 4は不眠型にほぼ一致している。したがって、retarded depression—抑制型、agitated depression—身体型、anxiety reaction—悲哀型、factor 4—不眠型というおおまかな対応が考えられるが、この対応は詳細では一致していない。その理由として、Hamiltonの用いた方法は因子分析であって、我々のようにうつ病患者を直接分類するのではなく、うつ病の症状を関連ある群に分類しているため、結果の部分的不一致を生んだ可能性が考えられる。

おわりに

本研究ではうつ病患者をクラスター分析を用いて分類し、その臨床的特徴を提示するにとどめたが、この分類の妥当性については、今後、遺伝学的、内分泌学的、生化学的な側面などから多面的に検討を加えてゆく必要があると考える。

文 献

- 1) Egeland, J. A., Gerhard, D. S., Pauls, D. L., Sussex, J. N., Kidd, K. K., Allen, C. R., Hostetter, A. M. and Housman, D. E.: Bipolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome II. *Nature* 325: 783—787, 1987
- 2) Sulser, F., Vetulani, J. and Mobley, P. L.: Mode of action of antidepressant drugs. *Biochem. Pharmacol.* 27: 257—261, 1978
- 3) Leonhard, K., Korff, I. and Schultz, H.: Temperament in families with monopolar and bipolar phasoc psychosis. *Psychiat. Neurol.* 143: 416—434, 1962

- 4) 野村純一：躁うつ病の生物学的マーカーに関する研究の進歩. 神精薬理 9 : 173—200, 1987
- 5) Costa, E., Garattini, S. and Valzelli, L.: Interactions between reserpine, chlorpromazine and imipramine. *Experientia* 16 : 461—463, 1960
- 6) Sulser, F. and Mobley, P. L.: Biochemical effects of antidepressants in animals. *In* Psychotropic agents, ed. by Hoffmeister, F. and Stille, G., Berlin, Springer. 1980, pp. 471—499
- 7) Richelson, E. and Pfenning, M.: Blockade by antidepressants and related compounds of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes; most antidepressants selectively block norepinephrine uptake. *Eur. J. Pharmacol.* 104 : 277—286, 1984
- 8) Sulser, F.: New perspectives on the mode of action of antidepressant drugs. *Trends Pharmacol. Sci.* 1 : 92—94, 1979
- 9) Kendall, D. A., Stancel, G. M. and Enna, S. J.: The influence of sex hormones on antidepressant-induced alterations in neurotransmitter receptor binding. *J. Neurosci.* 2 : 354—360, 1982
- 10) 中野哲男, 岡元健一郎, 稲永和豊, 洲脇 寛, 佐々木 健, 大月三郎, 横山茂生, 久山千衣, 渡辺昌祐, 林 泰明, 品川昌二, 黒田邦彦, 平田潤一郎, 修多羅正道, 枝松一安, 岸本 朗, 市川雅巳, 狹間秀文, 福田武雄, 井上 寛, 角南 謙, 柏木 徹, 石津 宏, 井手下久登, 更井啓介, 引地明義, 森田博方, 石橋明, 中村政雄, 小川暢也: 二重盲検法による Mianserin と Imipramine の抗うつ作用の比較. *精神医* 22 : 309—323, 1980
- 11) Watanabe, S., Ishino, H. and Otsuki, S.: Double-blind comparison of lithium carbonate and imipramine in treatment of depression. *Arch. gen. Psychiatry* 32 : 659—668, 1975
- 12) Hamilton, M.: Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br. J. Soc. Clin. Psychol.* 6 : 278—296, 1967
- 13) Frank, E., Carpenter, L. L. and Kupfer, D. J.: Sex differences in recurrent depression: Are there any that are significant? *Am. J. Psychiatry* 145 : 41—45, 1988
- 14) Derogatis, L. R., Lipman, R. S. and Covi, L.: SCL-90: An outpatient psychiatric rating scale—preliminary report. *Psychopharmacol. Bull.* 9 : 13—28, 1973
- 15) Kendall, D. A., Stangel, G. M. and Enna, S. J.: The influence of sex hormones on antidepressant-induced alterations in neurotransmitter receptor binding. *J. Neurosci.* 2 : 354—360, 1982
- 16) 笹野友寿, 渡辺昌祐: 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—. *川崎医学会誌* 14 : 442—448, 1988
- 17) 幡 碩之: ヒトのREM 睡眠, とくに急速眼球運動に及ぼす神経作用薬物の影響. *精神誌* 77 : 29—52, 1975
- 18) Ritvo, E. R., Ornitz, E. M., La Franchi, S. and Walter, R. D.: Effects of imipramine on the sleep-dream cycle: An EEG study in boys. *Electroencephalogr. clin. Neurophysiol.* 22 : 465—468, 1967
- 19) Hamilton, M.: A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23 : 56—62, 1960