

# うつ病における髄液アミン代謝物質と 環状ヌクレオチド —うつ病の生物学的研究—

岡山大学医学部神経精神医学教室（主任：大月三郎教授）

宮 内 和 瑞 子

（昭和57年12月9日受稿）

**Key words:** うつ病, 髄液,  
DSM-III, アミン代謝物質,  
環状ヌクレオチド

## 緒 言

脳内アミンとうつ病については、アミン作動仮説<sup>1-3)</sup>以来、膨大な数の報告があるが、今なお活発な研究が続けられており<sup>4-6)</sup>、現在ではうつ病を単に脳内アミンの減少というだけでは説明できなくなっている。しかし、うつ病において、脳内アミンが重要な役割を演じているのは確かなことであり、この解明にはさまざまな神経化学的なアプローチの方法がある。その中でも、セロトニン、ドパミン、ノルエピネフリンのそれぞれの主要代謝物質である 5-hydroxyindoleacetic acid(5HIAA), homovanillic acid (HVA), 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) の髄液中濃度を測定することは、中枢神経系のセロトニン、ドパミン、ノルエピネフリンの代謝の状態を知り、患者の病態との関連を明らかにする上で、最も有力な方法の一つであると思われる。

今回、うつ病患者において、抗うつ薬治療前後の髄液中のアミン代謝物質と、受容体側の二次メッセンジャーと考えられている<sup>7-8)</sup> 環状ヌクレオチド、3'-5'-cyclic adenosine monophosphate (c-AMP) と 3'-5'-cyclic guanosine monophosphate(c-GMP) を測定し、同時に臨床評価を行なった。

最近、うつ病は単一の疾患ではなく、異種のものから成り立っている疾患群であることの見解が有力になっている<sup>9-11)</sup>。そこで、研究の対

象となったうつ病患者が、いかなる診断基準を満たし、どのような臨床分類、臨床症状、臨床経過であったかを明確にしなければならない。今回は、操作的診断基準を用い、研究者間での診断一致度が高いといわれている Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed. (DSM-III, 1980)<sup>12)</sup> を用いて、臨床分類を行なった。

今回の研究においては、うつ病時の髄液アミン代謝物質および環状ヌクレオチドと、臨床分類、臨床症状、臨床経過との関係、抗うつ薬治療における髄液アミン代謝物質および環状ヌクレオチドの変化をとりあげ、以下のことを検討した。すなわち、①うつ病における生化学的異種性についての検討、②得られた生化学的所見が、うつ病の素因をあらわす指標（形質指標, trait difference）と、ある状態をあらわす指標（状態指標, state difference）のいずれに相当するかという問題の検討、そして、③うつ病の改善の指標となる生化学的所見についての検討、の3点である。これらの問題について興味ある成績を得たので報告する。

## 対象と方法

**対象:** 対象は、岡山大学神経精神科および岡山県下の精神病院に入院し、入院時に DSM-III における major depressive episode の診断基準をみたした36名のうつ病患者である（表1）。男子25名、女子11名で、平均年齢は47.3才であ

表1 対象

うつ病患者	36名	平均年齢	47.3歳 (26~68歳)
男子	25名	平均年齢	47.4歳 (26~68歳)
女子	11名	平均年齢	46.4歳 (29~63歳)
診断	296.5X bipolar disorder, depressed		8名
	296.70 atypical bipolar disorder		5名
	296.2X major depression, single episode		16名
	296.3X major depression, recurrent		7名
罹病期間	初発	19名	
	再発	17名	罹病期間 10年以内 12名 10年以上 5名
健常対照群	16名	平均年齢	22.9歳 (18~57歳)
	男子	11名,	女子 5名

った。major depressive episode の診断基準をみたしても、神経学的に異常のある場合は対象から除外した。診断は DSM-III に従って、bipolar disorder, depressed(296.5x), atypical bipolar disorder(296.70), major depression, single episode(296.2x), major depression, recurrent(296.3x) の4群に分類した。また、今回のうつ病相が初発のものは19名で、再発のものは17名であった。

健常対照群は、中枢神経系に異常を認めない主に大学生の志願者を中心とした健康人16名(男子11名, 女子5名)で、平均年齢は22.9才(18-57才)であった。

うつ病患者、健常対照者とも、腰椎穿刺の目的、今回の研究の意義を説明し、髄液採取については本人あるいは家族の同意を得た場合のみ行った。

髄液採取の方法：腰椎穿刺は、前夜よりの絶対安静を10~12時間つけ、午前8時30分より9時の間の空腹時に側臥位で行なった。最初に流出する5mlを5HIAA, HVA, MHPGの測定に、次の5mlをc-AMP, c-GMP, 総蛋白質量の測定に使用した。髄液は採取後速やかに凍結し、測定まで-70°Cにて保存した。

第一回目の腰椎穿刺は、未治療のうつ病患者では治療開始前に行い、服用中の患者の場合は、原則として7日間の抗うつ薬休薬後に行った。

第二回目の腰椎穿刺は、単一の抗うつ薬で寛解した場合には寛解した時点で行い、また、最初に用いた抗うつ薬で臨床効果が少ないか、副作用が発現して、治療経過中に薬剤の変更が必要な時には、その時点で行った。抗うつ薬治療前後で髄液採取ができた症例は29名であった。その内訳は、男子21名(平均年齢47.8才)、女子8名(平均年齢47.1才)であった。

測定方法：髄液5HIAA, HVA, MHPGは、Korfら<sup>13)</sup>、長尾ら<sup>14)</sup>の方法により、sephadex G-10 カラムを用いて分離溶出し、Aminco-Bowman spectrophotofluorometry を用いて、蛍光法により測定した。髄液中のc-AMP とc-GMPは、ラジオイムノアッセイ法(YAMASA kit)<sup>15)</sup>によって測定した。

統計処理：得られた結果は、one way ANOVA, Sheffe test, Student's t 検定, paired t 検定, 回帰係数の検定をつかって統計学的に処理した。

臨床評価：うつ病患者の臨床評価には、Hamilton うつ病評価尺度(HDRS)<sup>16)</sup>を用い、腰椎穿刺を行う前日に施行した。うつ病患者36名のHDRSの平均は25.8点で、いずれも16点以上であった。

抗うつ薬：抗うつ薬使用前後で髄液採取のできた29名について、使用した抗うつ薬は、zimelidine, clomipramine, amitriptyline, imipramine, nortriptyline であった。zimelidine は5名で使用量150~400mg, clomipramine は7名で75~225mg, amitriptyline は9名で75~225mg, imipramine は7名で75~150mg, nortriptyline は1名で30mgであった。

抗うつ薬：抗うつ薬使用前後で髄液採取のできた29名について、使用した抗うつ薬は、zimelidine, clomipramine, amitriptyline, imipramine, nortriptyline であった。zimelidine は5名で使用量150~400mg, clomipramine は7名で75~225mg, amitriptyline は9名で75~225mg, imipramine は7名で75~150mg, nortriptyline は1名で30mgであった。

## 結 果

### A. アミン代謝物質について

#### I) うつ病時

測定結果を表2に示した。うつ病患者の髄液

表2 うつ病患者の髄液アミン代謝物質

対 象		N (人)	mean±SEM (ng/ml)		
			5HIAA	HVA	MHPG
対 照 群		16	17.3 ± 1.6	41.8 ± 4.2	18.3 ± 2.8
うつ病患者		36	12.1 ± 1.2 a <sup>2</sup>	22.1 ± 2.1 a <sup>3</sup>	14.7 ± 1.8
罹 病 期 間	初 発	19	9.8 ± 1.4 a <sup>2</sup>	23.9 ± 3.8 a <sup>3</sup>	15.4 ± 2.4
	10年以内	12	12.8 ± 1.8	17.7 ± 3.6 a <sup>3</sup>	15.3 ± 3.0
	10年以上	5	19.3 ± 3.9 ]c <sup>1</sup>	22.4 ± 7.4 a <sup>3</sup>	12.3 ± 5.1
抗 う つ 薬	治 療 前	29	12.1 ± 1.3 a <sup>2</sup>	20.7 ± 2.7 a <sup>3</sup>	15.0 ± 1.9
	治 療 後	29	9.2 ± 1.0 a <sup>3</sup> b <sup>1</sup>	30.2 ± 4.0 b <sup>1</sup>	7.2 ± 1.3 a <sup>1</sup> b <sup>1</sup>

a; 対照群と比べて有意差あり a<sup>1</sup>; p<0.05 a<sup>2</sup>; p<0.01 a<sup>3</sup>; p<0.001  
 b; 前後で有意な変化あり b<sup>1</sup>; p<0.01  
 c; 群間で有意差あり c<sup>1</sup>; p<0.02

うつ病においては、5HIAAとHVAが有意に低値であるが、MHPGには変化ない。5HIAAは初発のものほど低値で、罹病期間が長くなると高値を示す。抗うつ薬治療によって5HIAAとMHPGは有意に減少するが、HVAは有意に増加する。

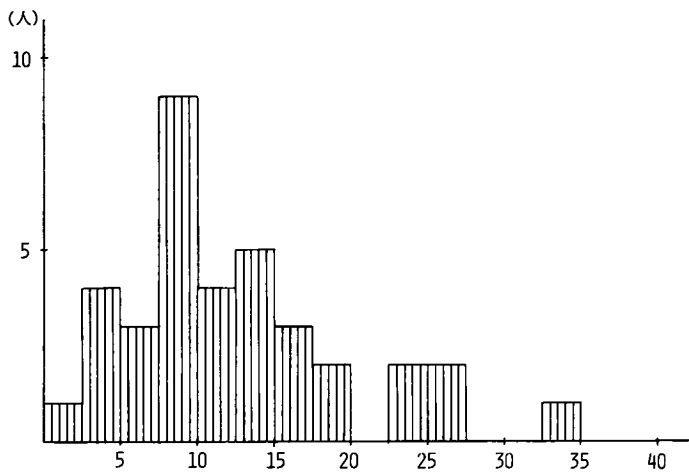


図1 髄液5HIAAの分布  
分布は正規分布で、二峰性はない。

41.8±4.2 ng/ml に比べて有意に低値であった(p<0.001)。一方、髄液MHPGは、うつ病患者で14.7±1.8 ng/ml、対照群で18.3±2.8 ng/ml で有意差はなかった。

また、髄液5HIAAの濃度分布を図1で示した。髄液5HIAAに、2峰性の分布はみられず、7.5~10ng/mlを頂点とする正規分布をしていた。

年齢、性、重症度とアミン代謝物質：うつ病患者の髄液5HIAA、HVA、MHPGと年齢には、何ら相関

5HIAAは12.1±1.2ng/ml(平均±S.E.M.,以下同様)で、対照群の17.3±1.6ng/mlに比べて有意に低値であった(P<0.01)。またうつ病患者の髄液HVAも20.7±2.7 ng/mlで、対照群の

はなく(r:0.18, 0.35, 0.30,それぞれN.S.),性による差もなかった。また、HDRSによる重症度と、髄液5HIAA、HVA、MHPGの間にも相関はなかった。

表3 抗うつ薬と髄液アミン代謝物質

抗うつ薬	N (人)		mean±SEM (ng/ml)		
			5HIAA	HVA	MHPG
Zimelidine	5	前	10.3 ± 2.5	21.5 ± 5.8	20.2 ± 4.2
		後	8.7 ± 1.5	30.0 ± 7.6	10.1 ± 2.5 b
Clomipramine	7	前	15.6 ± 3.8	21.5 ± 5.8	20.0
		後	8.4 ± 1.7 b	30.0 ± 7.6	7.5
Amitriptyline	9	前	11.9 ± 2.1	19.4 ± 7.2	17.1 ± 3.1
		後	11.7 ± 2.0	44.4 ± 9.9 b	5.0 ± 1.8 b
Imipramine	7	前	11.6 ± 2.3	18.2 ± 2.9	8.9 ± 4.2
		後	8.2 ± 2.1	26.8 ± 7.9	6.9 ± 4.2 b

b; 前後で有意な変化あり (p&lt;0.05)

5HIAAは clomipramine で有意に減少し, HVA は amitriptyline で有意に増加し, MHPG は, zimelidine, amitriptyline, imipramine で有意に減少する.

表4 DSM-III と髄液アミン代謝物質

対 象	N (人)	5HIAA	HVA	MHPG
				mean±SEM (ng/ml)
対 照 群	16	17.3 ± 1.6	41.8 ± 4.2	18.3 ± 2.8
Bipolar disorder 群	13	16.0 ± 2.4	24.9 ± 4.9 a	16.1 ± 2.7
bipolar disorder, depressed	3	14.9 ± 2.5	24.9 ± 6.3 a	14.9 ± 3.3
atypical bipolar disorder	5	17.8 ± 5.3	24.9 ± 8.3 a	17.6 ± 4.8
Major depression 群	23	9.9 ± 1.1 a	20.7 ± 3.2 a	15.6 ± 2.6
major depression, single episode	16	10.2 ± 1.5 a	22.8 ± 4.1 a	15.5 ± 3.2
major depression, recurrent	7	9.3 ± 1.1 a	16.3 ± 4.5 a	15.7 ± 5.0

a; 対照群に比べて有意差あり (p&lt;0.01)

c; 群間で有意差あり (p&lt;0.05)

5HIAA は, bipolar disorder 群では変化ないが, major depression 群で有意に低値であり, 両群で有意差がある.

罹病期間とアミン代謝物質：今回のうつ病相が初発か、再発かによる差異を検討した。初発例、再発例で罹病期間が10年以内のもの、再発例で罹病期間が10年以上のものにわけて、この3群の髄液アミン代謝物質を調べた(表2参照)。髄液5HIAAは、初発のもののみ対照群より低値であった。また、初発のもの、罹病期間10年以上のものとの間には有意差があった( $p < 0.02$ )。髄液HVA, MHPGは、3群の間で差はなかった。

## II) 抗うつ薬治療後

29名のうつ病患者について、抗うつ薬治療後の髄液5HIAA, HVA, MHPGの変化を表2で示した。抗うつ薬治療により、髄液5HIAAは有意に減少した( $p < 0.01$ )。髄液MHPGも有意に減少した( $p < 0.01$ )。一方、髄液HVAは有意に増加し( $p < 0.01$ )、対照群と同等の値となった。

各抗うつ薬別の変化：29名のうち、1名のみであったnortriptyline投与例を除いて、zimelidine, clomipramine, amitriptyline, imipramineの4種の抗うつ薬について、使用前後の変化を表3にまとめた。髄液5HIAAはclomipramineで有意な減少を示したが( $p < 0.05$ )、その他の抗うつ薬では有意な変化はなかった。髄液MHPGは、zimelidine, amitriptyline, imipramineで有意に減少した( $p < 0.05$ )。一方、髄液HVAはzimelidineで増加する傾向を示したが( $p < 0.1$ )、有意な増加を示したのは、amitriptylineのみであった( $p < 0.01$ )。

治療日数とアミン代謝物質の変化量：治療日数と、髄液5HIAA, HVA, MHPGの変化量には有意な相関はなかった( $r : 0.31, 0.13, 0.22$ , それぞれN.S.)。

## III) 臨床分類、臨床症状、臨床経過とアミン代謝物質

### 1. 臨床分類とアミン代謝物質

前述のように、うつ病患者36名を、DSM-IIIによって分けた。これらの臨床分類により、髄液5HIAA, HVA, MHPGに差があるか調べ、表4にその結果を示した。

髄液HVA, MHPGは、bipolar disorder群とmajor depression群で有意差はなく、また、

bipolar disorder; depressed, atypical bipolar disorder, major depression; single episode, major depression; recurrentの4者間でも差はなかった。

一方、髄液5HIAAについては、bipolar disorder群の $16.0 \pm 2.4$  ng/mlは、対照群の $17.3 \pm 1.6$  ng/mlと有意差はなかったが、major depression群の $9.9 \pm 1.1$  ng/mlは、対照群、bipolar disorder群に比し有意に低値であった( $p < 0.01$ )。しかし、bipolar disorder; depressedとatypical bipolar disorderの間には、髄液5HIAAに差がなく、また、major depression; single episodeとmajor depression; recurrentの間にも差がなかった。

### 2. 臨床症状とアミン代謝物質

個々の症例の臨床症状について、少なくとも3人の精神科医(経験年数4年~15年)が検討し、症状の前景をなすものが抑制(抑制型)か、激越(激越型)かで、うつ病患者を二大別した。また別の観点から、自殺企図あるいは強い自殺念慮のあった群、身体的愁訴が強かった群をそれぞれまとめ、髄液アミン代謝物質との関係を検討した(表5参照)。

抑制型と激越型：抑制型は31名、激越型は5名であった。髄液5HIAA, HVA, MHPGに差はなかった。しかし、対照群と両群の比較してみると、髄液HVAは、抑制型では対照群と比べて有意に低値であったが( $p < 0.001$ )、激越型では差がなかった。髄液5HIAAは両群とも対照群に比べて低値で( $p < 0.01$ )、髄液MHPGは両群とも対照群と差がなかった。次に、抗うつ薬治療前後で、抑制型、激越型のHDRSと、髄液5HIAA, HVA, MHPGを示した。うつ病の改善度は両群で差がなかった。抑制型は髄液HVAが有意に増加し、髄液MHPGが低下した。

自殺企図・自殺念慮のあった群：この群には8名が該当した。自殺企図・自殺念慮のなかった群に比べて、髄液5HIAA, HVA, MHPGに差はなかった。しかし髄液5HIAAは、対照群と比べて、自殺企図・自殺念慮のあった群で $8.5 \pm 1.0$  ng/mlと有意に低値であったが( $p < 0.005$ )、自殺企図・自殺念慮のなかった群では対照群と

表5-a 臨床症状と髄液アミン代謝物質

5-a-1 抑制型と激越型		mean±SEM (ng/ml)			
対象	N (人)	5HIAA	HVA	MHPG	
抑制型	31	12.3 ± 1.3 a <sup>1</sup>	21.2 ± 2.8 a <sup>2</sup>	15.0 ± 1.9	
激越型	5	11.0 ± 3.9 a <sup>1</sup>	28.6 ± 2.3	11.7 ± 7.0	

5-a-2 抗うつ薬による変化						
対象	N (人)	HDRS	5HIAA	HVA	MHPG	
抑制型	24	前	25.6 ± 1.3	12.4 ± 1.5 a <sup>1</sup>	19.3 ± 3.1 a <sup>2</sup>	14.7 ± 2.2
		後	9.4 ± 1.8 b	9.9 ± 1.1 a <sup>1</sup>	31.4 ± 4.1 b	7.2 ± 1.4 a <sup>1</sup> b
激越型	5	前	26.4 ± 0.5	11.0 ± 3.9 a <sup>1</sup>	28.6 ± 2.3	11.7 ± 7.0
		後	4.0 ± 2.5 b	5.4 ± 1.3 a <sup>1</sup>	28.9 ± 8.5	7.7 ± 5.2

a; 対照群と比べて有意差あり a<sup>1</sup>; p<0.01 a<sup>2</sup>; p<0.001  
 b; 前後で有意な変化あり (p<0.05)

表5-b 臨床症状と髄液アミン代謝物質

対象	N (人)	5HIAA	HVA	MHPG
自殺企図, 自殺念慮のあった群	8	8.5 ± 0.9 a <sup>3</sup>	21.8 ± 3.5 a <sup>3</sup>	10.2 ± 3.7 a <sup>1</sup>
自殺企図, 自殺念慮 のなかった群	28	13.2 ± 1.5	22.3 ± 3.5 a <sup>3</sup>	16.4 ± 1.9
身体的愁訴の強い群	5	8.6 ± 0.6 a <sup>3</sup>	9.5 ± 4.0 a <sup>3</sup>	19.3 ± 7.1
身体的愁訴の 強くない群	31	12.7 ± 1.4 a <sup>2</sup>	24.2 ± 2.8 a <sup>3</sup>	

a<sup>1</sup>; 対照群より低値の傾向あり (p<0.1)  
 a<sup>2</sup> p<0.05, a<sup>3</sup> p<0.005 ; 対照群と有意差あり  
 c ; 群間で有意差あり (p<0.02)

5-a-1 HVA は抑制型のみ低値で、激越型には変化がない。

5-a-2 抑制型の HVA は抗うつ薬治療により有意に増加し、MHPG は有意に減少する。

5-b 自殺企図・自殺念慮のあった群では MHPG が低値の傾向にあり、身体的愁訴の強い群では、HVA が有意に低値である。

差がなかった。髄液 MHPG は対照群と比べて、自殺企図・自殺念慮のあった群では低値の傾向があった(p<0.1)。髄液 HVA は、対照群と比べて両群とも有意に低値であった(p<0.01)。

身体的愁訴の強い群：この群の特徴は、頭痛などの身体症状を主訴とし、心氣的傾向が強いことであり、5名がこれに該当した。髄液 5HIAA, MHPG は、そうでない群と比べて差がな

表6 症状改善と髄液アミン代謝物質

対 象	N (人)	HDRS	mean±SEM (ng/ml)			
			5HIAA	HVA	MHPG	
対 照 群	16		17.3 ± 1.6	41.8 ± 4.2	18.1 ± 3.1	
寛 解 群	16	前	24.3 ± 1.2	9.9 ± 1.5 a	19.0 ± 3.3 a	13.5 ± 4.1
		後	1.8 ± 0.4 b	8.3 ± 1.2 a	30.3 ± 5.7 b	4.5 ± 2.2 a b
非寛解群	13	前	27.8 ± 1.8	14.9 ± 2.4	23.4 ± 4.7 a	19.4 ± 2.5
		後	17.0 ± 1.7 b	10.3 ± 1.6 a b	35.4 ± 6.2 b	9.3 ± 1.6 a b

a; 対照群と比べて有意差あり (p<0.01)

b; 前後で有意な変化あり (p<0.05)

c; 群間で有意差あり c<sup>1</sup> (p<0.05), c<sup>2</sup> (p<0.001)

寛解群の治療前5HIAAは有意に低値であるが、抗うつ薬治療前後で変化がない。非寛解群の治療前5HIAAは変化ないが、抗うつ薬治療により有意に減少し、治療後の両群5HIAAは差がない。

表7 うつ病患者の環状ヌクレオチド

対 象	N (人)	mean±SEM (pmole/ml)		
		c-AMP	c-GMP	
対 照 群	10	16.3 ± 1.5	3.6 ± 0.3	
うつ病患者	24	17.9 ± 1.5	3.8 ± 0.2	
抗うつ薬	治療前	16	18.1 ± 1.8	3.6 ± 0.3
	治療後	16	18.2 ± 1.9	3.7 ± 0.3

うつ病においてc-AMP, c-GMPは変化がないし、また抗うつ薬治療によっても変化がない。

かった。しかし、髄液HVAは $9.5 \pm 4.0$  ng/mlと、対照群よりも明らかな低値を示し、そうでない群、うつ病患者全体と比べても有意差を認めた (p<0.02)。

### 3. 治療経過とアミン代謝物質

抗うつ薬治療により寛解し、2度目の髄液採取を行った時にHDRSが0-5点となった群を寛解群とし、寛解せず薬物変更のため、治療の途中で2度目の髄液採取を行った群を非寛解群とした。寛解群は16名で、HDRSは治療前 $24.3 \pm 1.2$ 点、治療後 $1.8 \pm 0.4$ 点であった。非寛解群は13名で、HDRSは治療前 $27.8 \pm 1.8$ 点、治療後 $17.0 \pm 1.7$ 点であった。寛解群と非寛解群にわけて、髄液5HIAA, HVA, MHPGを調べてみると、表6のようになった。

髄液HVA, MHPGの変化は、寛解群と非寛解群で差はなかった。しかし、髄液5HIAAは、寛解群の治療前で $9.9 \pm 1.5$  ng/mlで、対照群および非寛解群の治療前に比べて、有意に低値であったが (p<0.005)、治療後は $8.3 \pm 1.2$  ng/mlで (p<0.001)、寛解群では治療前後の変化はなかった。一方、非寛解群の髄液5HIAAは、治療前 $14.9 \pm 2.4$  ng/ml、治療後 $10.3 \pm 1.6$  ng/mlで、治療後に有意に減少していることがわかった (p<0.05)。両群の治療後の値に差はなかった。

### B. 環状ヌクレオチドについて

環状ヌクレオチドは、未治療うつ病患者36名中24名 (男子16名, 女子8名, 平均年齢44.0才) について測定された。そのうち、治療前後で測定できたものは16名 (男子11名, 女子5名, 平

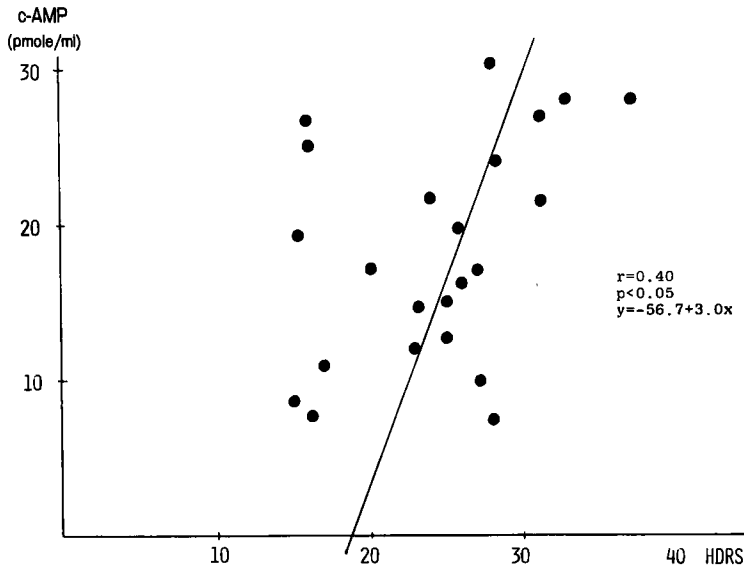


図2 抗うつ薬治療前の髄液 c-AMP と HDRS  
両者の間に有意な相関がある。

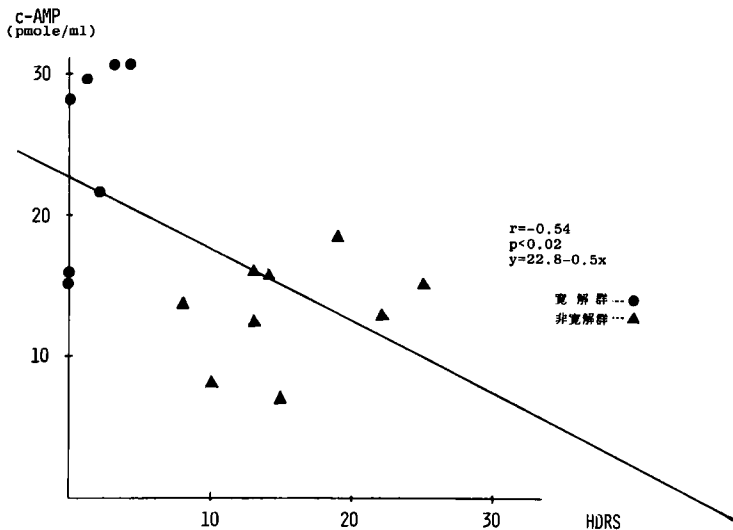


図3 抗うつ薬治療後の髄液 c-AMP と HDRS  
両者の間に有意な負の相関がある。  
また、治療後寛解群か非寛解群かで群別すると、明確に二大別できる。

均年齢44.3才)であった。

#### I) うつ病時

うつ病時の髄液 c-AMP, c-GMP を表7で示した。うつ病患者の髄液 c-AMP は  $17.9 \pm 1.5$

pmole/ml で、対照群の  $16.3 \pm 1.5$  pmole/ml に比べて有意差はなかった。

また、髄液 c-GMP も、うつ病患者で  $3.8 \pm 0.2$  pmole/ml, 対照群で  $3.6 \pm 0.3$  pmole/ml で有意差はなかった。

年齢、性と環状タクロレオチド：年齢と髄液 c-AMP, c-GMP の間に相関はなかった ( $r: -0.27, -0.25$ , それぞれ N.S.)。また、髄液 c-AMP, c-GMP に性による差はなかった。

重症度と環状タクロレオチド：うつ病時の HDRS の髄液 c-AMP の間には、有意な相関があり ( $r: 0.40, p < 0.05$ )、それを図2で示した。髄液 c-GMP には、このような相関はみられなかった ( $r: 0.12, N.S.$ )。一方、抗うつ薬治療後においては、髄液 c-AMP, c-GMP と HDRS との間に有意な逆相関がみられた ( $r: -0.54, -0.52$ , それぞれ  $p < 0.02$ )。

(図3, 4 参照)

#### II) 抗うつ薬治療後

抗うつ薬治療による髄液 c-AMP, c-GMP の変化を表7で示した。髄

液 c-AMP, c-GMP とともに、抗うつ薬治療で有意な変化はなかった。

治療日数と環状ヌクレオチド：治療日数と髄液 c-AMP と c-GMP の変化量の間には相関はなか



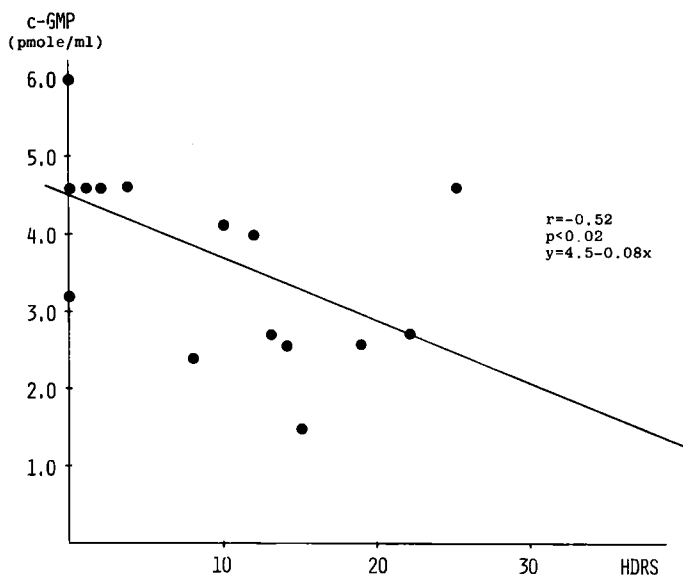


図4 抗うつ薬治療後の髄液 c-GMP と HDRS 両者間には有意な負の相関がある。

表8 抗うつ薬と環状ヌクレオチド

抗うつ薬	N (人)		mean±SEM (pmole/ml)	
			c-AMP	c-GMP
Zimelidine	4	前後	18.7 ± 3.8	4.0 ± 0.5
			17.2 ± 4.3	3.0 ± 0.6
Clomipramine	6	前後	20.1 ± 2.7	3.0 ± 0.3
			18.1 ± 2.7	3.6 ± 0.4
Amitriptyline	3	前後	18.3 ± 4.2	4.3 ± 0.1
			19.6 ± 5.4	4.3 ± 1.0
Imipramine	2	前後	7.6, 24.0	2.4, 6.0
			15.8, 30.5	4.6, 5.5

各抗うつ薬によって髄液環状ヌクレオチドには著明な変化はない。

った ( $r: 0.08, 0.12$ , それぞれ N.S.)

各抗うつ薬別の変化: 各抗うつ薬ごとにみても変化の差はなかった (表8)。

### III) 臨床分類, 臨床経過と環状ヌクレオチド

#### 1. 臨床分類と環状ヌクレオチド

環状ヌクレオチドを測定できた24名について, DSM-IIIによる臨床分類を行い, 各群の髄液 c-AMP, c-GMP を表9で示した。髄液 c-AMP, c-GMPとも, 対照群とそれぞれの臨床分類で差がないことがわかった。また, 髄液 c-AMP は, bipolar disorder; depressed と major depres-

sion; single episode との間で有意差があった ( $p < 0.05$ )。

#### 2. 臨床経過と環状ヌクレオチド

前述のように, 抗うつ薬治療前後で測定できた16名を, HDRSによって, 寛解群, 非寛解群に分類して, 髄液 c-AMP, c-GMP の変化を調べた (表10)。寛解群の髄液 c-AMP は, 抗うつ薬治療後に有意に増加し, 非寛解群の髄液 c-AMP は不変あるいは減少していた。寛解群の治療後髄液 c-AMP は, 対照群および非寛解群の治療後に比べて, 有意に高かった ( $p < 0.01$ )。

髄液 c-GMP は, 寛解群, 非寛解群とも, 治療前後で変化はないが, 寛解群は非寛解群に比べて, 治療後髄液 c-GMP が有意に高かった ( $p < 0.01$ )。

#### C. アミン代謝物質, 環状ヌクレオチドの相互関係

髄液 5HIAA, HVA, MH PG, c-AMP, c-GMP の5者間の相関を, 抗うつ薬治療前後で検討した。そのうちで, 髄液 c-AMP と c-GMP は, 抗うつ薬治療前で相関する傾向にあり (図5,  $r: 0.39, p$

$< 0.07$ ), 治療後で有意に相関する (図6,  $r: 0.44, p < 0.03$ )。また髄液 c-AMP は, 抗うつ薬治療前において髄液 MHPG と逆相関していた (図7,  $r: -0.54, p < 0.02$ )。その他の有意な相関は見出されなかった。

#### D. 抗うつ薬によるアミン代謝物質の変化の様式

髄液アミン代謝物質の抗うつ薬治療前の値と, 変化量との相関を調べた (図8, 9, 10)。髄液 5HIAA と MHPG には, 治療前の値と減少量の間には強い相関がみられた ( $r: 0.89, 0.83$ ,

表9 臨床分類と環状ヌクレオチド

	N (人)	mean±SEM (pmole/ml)	
		c-AMP	c-GMP
Bipolar disorder 群	10	16.3 ± 7.5	3.8 ± 0.4
bipolar disorder, depressed	6	13.8 ± 2.5	4.1 ± 0.6 c
atypical bipolar disorder	4	20.1 ± 4.7	
Major depression 群	14	19.1 ± 2.0	3.8 ± 0.3
major depression, single episode	11	20.8 ± 2.2	3.9 ± 0.4
major depression recurrent	3	13.6 ± 3.0	3.2 ± 0.5

c; 両群で差があり (p&lt;0.05)

c-AMP は, bipolar disorder, depressed と major depression, single episode の間に有意差があった。

表10 臨床経過と環状ヌクレオチド

対 象	N (人)	HDRS	mean±SEM (pmole/ml)		
			c-AMP	c-GMP	
寛 解 群	7	前	25.7 ± 1.8	19.9 ± 2.8	4.1 ± 0.4
		後	1.4 ± 0.6 b	24.3 ± 2.6 ab	4.5 ± 0.4 a
非寛解群	9	前	27.2 ± 1.7	16.7 ± 2.4	3.3 ± 0.3
		後	15.3 ± 1.9 b	13.3 ± 1.2	3.0 ± 0.3

a; 対照群と有意差あり (p&lt;0.05)

b; 前後で有意な変化あり (p&lt;0.05)

c; 群間で有意差あり (p&lt;0.01)

c-AMP は寛解後に有意な増加があった。寛解群の治療後 c-AMP, c-GMP は, 対照群, 非寛解群の治療後に比べて有意に高値である。

表11 症状改善と髄液 5HIAA

治療前 5HIAA	N (人)	HDRS	mean±SEM (ng/ml)	
			5HIAA	5HIAA
2.5 - 10	14	前	25.2 ± 1.5	7.0 ± 0.6
		後	5.4 ± 1.9 b	6.8 ± 0.7
10.5 - 34	15	前	26.4 ± 1.5	17.7 ± 1.8 c
		後	12.2 ± 2.4 b	

b; 前後で有意な変化あり (p&lt;0.05)

c; 群間で有意差あり (p&lt;0.001)

治療前 5HIAA の値の高低によってうつ病患者を 2 群にわけた。5HIAA 低値群の方が, よく改善した。また, 5HIAA 低値群は治療前後で差がなかったが, 5HIAA 高値群は治療によって減少した。

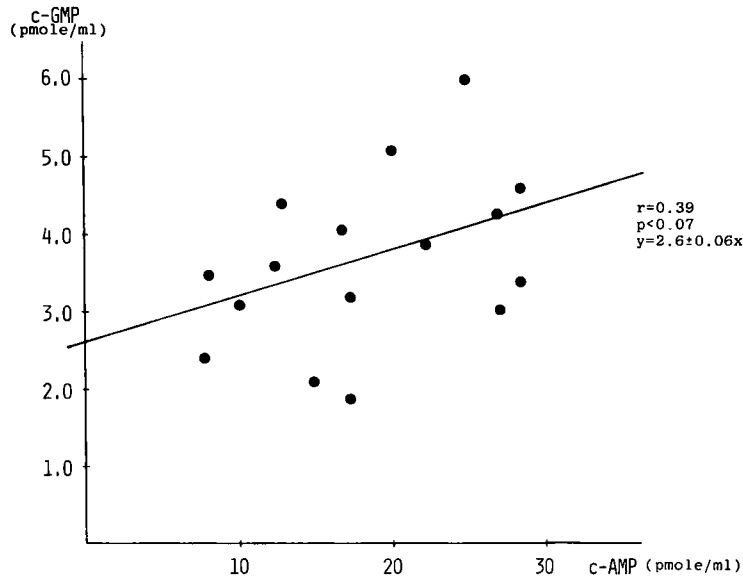


図5 c-AMPとc-GMP (抗うつ薬治療前)  
相関する傾向がある。

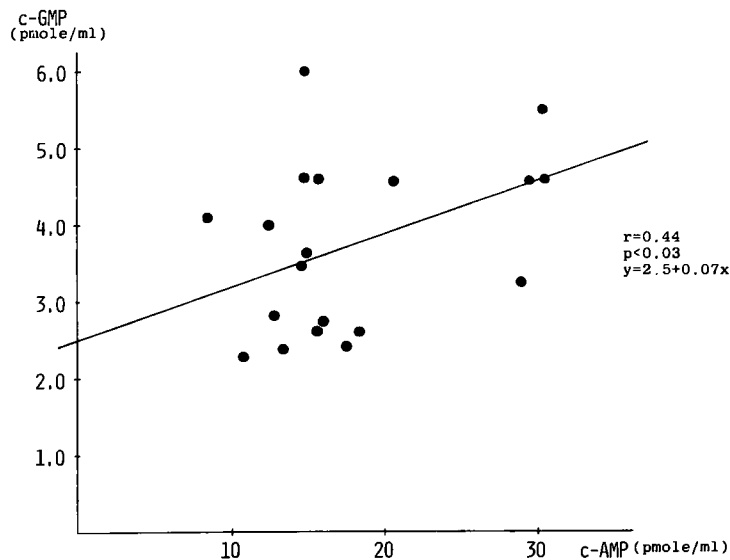


図6 c-AMPとc-GMP (抗うつ薬治療後)

有意に相関する。

それぞれ  $p < 0.01$ ), 髄液 HVA の変化については, 治療前の値と一定の関係はなかった。

#### 考 察

一般に, 精神疾患における生化学的所見につ

いて考える場合, それが, 精神疾患の素因と関係する形質指標 (trait difference) となるのか, あるいは精神状態の変動と関係する状態指標 (state difference) となるのかの考察が必要である<sup>4,17)</sup>. さらに, うつ病の場合, 疾患としての

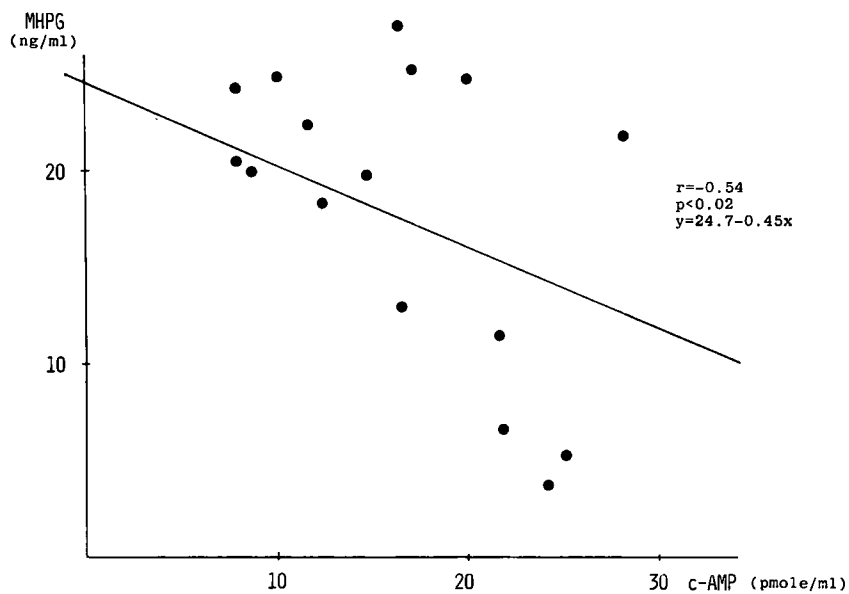


図7 MHPGとc-AMPとの相関(抗うつ薬治療前)  
 両者の間には有意な負の相関がある。

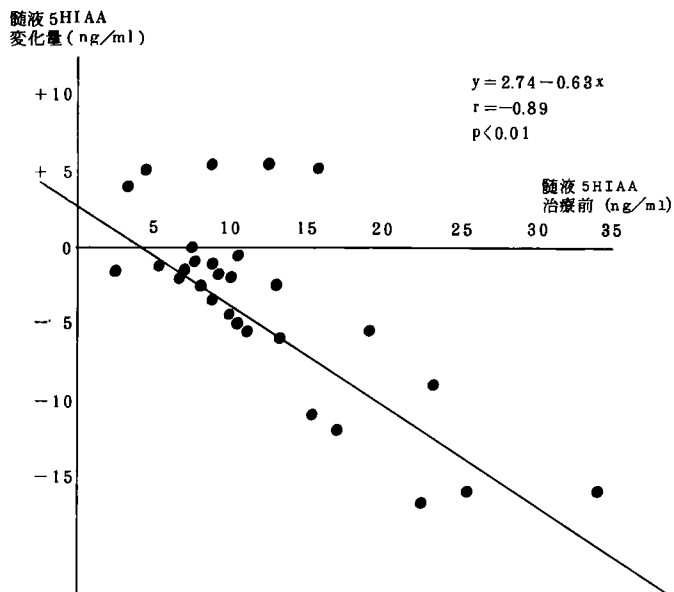


図8 抗うつ薬治療による髄液5HIAAの変化  
 5HIAAの治療前の値と変化量は有意な  
 負の相関をする。

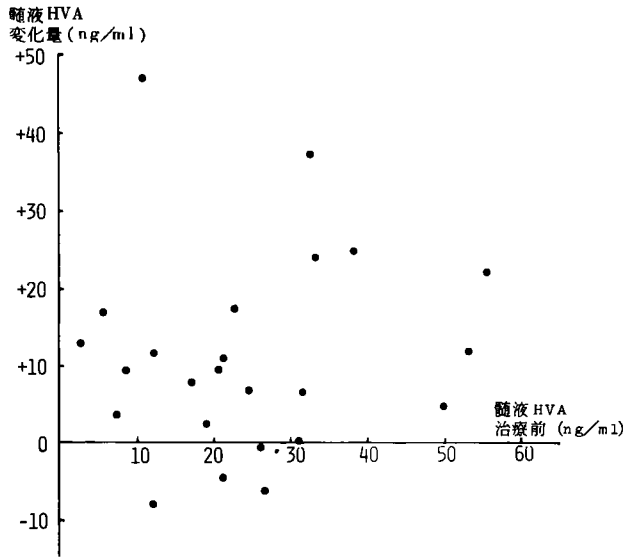


図9 抗うつ薬治療による髄液 HVA の変化  
HVA の治療前の値と変化量は何ら相関しない。

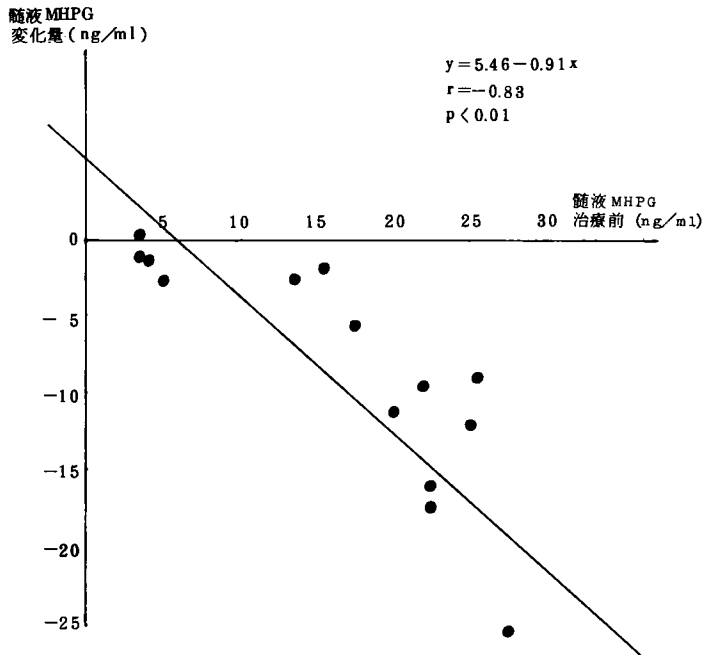


図10 抗うつ薬治療による髄液 MHPG の変化  
MHPG の治療前の値と変化量は有意な  
負の相関をする。

異種性をめぐって<sup>9-11)</sup>、生物学的所見と臨床所見の両方から検討する必要がある。このような観察から、今回得られた成績について考察をすすめたい。

### 1) 髄液 5HIAA とうつ病

今回の研究で、未治療のうつ病患者は髄液 5HIAA が低値であること、および、抗うつ薬治療が髄液 5HIAA を低下させることを示した。前者は、Ashcroft ら<sup>18)</sup>、van Praag and Korff<sup>19)</sup>、Coppen ら<sup>20)</sup>による従来の報告と一致し、後者は、Ashcroft ら<sup>18)</sup>、Bowers ら<sup>21)</sup>、Åsberg ら<sup>22)</sup>、Post and Goodwin<sup>23)</sup>の報告を支持するものである。

### 1. 臨床分類と髄液

本研究の特徴は、うつ病の臨床診断に DSM-III 診断基準 (1980) を採用したことである。この診断基準で、bipolar disorder 群と major depression 群に分けると、両群間の髄液 5HIAA に有意差を認めた。また、対照群に比し、bipolar disorder 群は有意差がなかったが、major depression 群は明らかな低値を示した。bipolar disorder 群を、bipolar disorder; depressed と atypical bipolar disorder に分けてみると、有意差はなかった。atypical bipolar disorder は、International Classification of mental disease 9th (ICD-9)<sup>24)</sup>では、manic-depressive psychosis, depressed type に含まれ、経過中に hypomanic state を含む bipolar II 型とされているものである。

以上に述べた臨床分類の髄液 5HIAA の検討から、次の2点を指摘することができる。第一に、うつ病の髄液 5HIAA 低値は、major depression 群に特有であり、bipolar disorder 群とは生物学的に異なる形質指標である。第2に、major depression 群と atypical bipolar disorder の間には髄液 5HIAA に差があり、atypical bipolar disorder は、生物学的にみて、major depression 群とは異種のもと考えられる。このため、うつ病の生物学的異種性を問題にする場合には、bipolar II 型を depressed type とする ICD-9 分類よりも、atypical bipolar disorder として、bipolar disorder 群に含めた DSM-III 診断基準の方がより妥当と思われる。

また、Åsberg らは、未治療の内因性うつ病患者の髄液 5HIAA が2峰性の分布をとることを示し、髄液 5HIAA 低値のうつ病群は正常値のうつ病群と生物学的に異種なものであると主張している<sup>25,26)</sup>。しかし、今回の研究では、髄液 5HIAA にそのような2峰性の分布はみられなかった。

### 2. 臨床経過と髄液 5HIAA

うつ病が寛解した群の髄液 5HIAA は、未治療時に有意な低値を示しており、抗うつ薬治療による寛解後にも低値にとどまっていた。一方、非寛解群では、未治療時の髄液 5HIAA は対照群と同じレベルにあり、抗うつ薬治療で寛解しなかったにもかかわらず、治療後には有意に低下した。この結果は、うつ病患者を、髄液 5HIAA の低値群 (2.5-10ng/ml, N=14) と高値群 (10.5-34ng/ml, N=15) に分けて検討した場合 (表11) でも同様である。HDRS は、未治療時に両群で差はなかったが、治療後には、両群間に有意な差があり、低値群がより改善していた。また、抗うつ薬治療で、髄液 5HIAA は低値群はほとんど変化しないが、高値群では有意に減少した。

このように、髄液 5HIAA 低値のうつ病の場合、抗うつ薬治療で臨床症状が改善されるものの、その改善は髄液 5HIAA の変化には反映されていない。逆に、抗うつ薬治療で臨床的な改善がみられないうつ病に、抗うつ薬治療による髄液 5HIAA の減少がみられた。従って、髄液 5HIAA 低値は、抗うつ薬治療によく反応する major depression の形質指標であり、抗うつ薬や臨床的な改善によって変化する状態指標ではないと考えられる。

### 3. 罹病期間と髄液 5HIAA

髄液 5HIAA は、初発のうつ病患者ほど低値で、罹病期間が長くなるほど高値を示した。罹病期間によるこのような髄液 5HIAA の違いは、その間の再燃回数や抗うつ薬治療状況の関与を考慮する必要があるであろう。しかし、今回得られた結果は、うつ病時に髄液 5HIAA 低下を伴わないうつ病患者には、単に bipolar disorder 群が多いというだけでなく、罹病期間が長く、抗うつ薬による治療効果に限界をもつ一群がある

ことを指摘できよう。それがどのような原因によるものかは、同一症例の経過を長期にわたって検討する縦断的な研究を待たねばならない。

#### 4. うつ病の臨床症状と髄液 5HIAA

抑制型と激越型の間には、髄液 5HIAA に差はなかった。しかし、自殺企図・自殺念慮のあった群では、髄液 5HIAA は対照群と比べて有意に低値であった。これは Åsberg らの、髄液 5HIAA 低値のものは、有意に自殺や企図率が高いという報告<sup>25)</sup>を支持する。また、身体的愁訴の強い群にも、髄液 5HIAA 低値のものが多かった。この二群には、自殺企図・自殺念慮のあった群は、そうでない群に比べて髄液 MH-PG が低値の傾向にあり、逆に、身体的愁訴の強い群では、そうでない群に比べて、髄液 HVA が低値であった。これらの成績によれば、うつ病の生化学で、臨床症状の特徴に対応した状態指標があるとすれば、それは単一の脳内アミン代謝の障害ではなく、いくつかの脳内アミン代謝の障害が重なりあっているものと思われる。

また、Åsberg らは、強迫症状が強い場合には髄液 5HIAA は低値<sup>27)</sup>、あるいは変化なし<sup>28)</sup>と報告しているが、本研究で、髄液 5HIAA が特に低値を示した 1 症例 (2.5ng/ml) は、anankastic depression と診断され、抑うつ症状とともに、強迫症状が強くなったために入院した症例であった。

#### 5. 抗うつ薬別にみた髄液 5HIAA の変化

zimelidine, clomipramine, amitriptyline, imipramine の抗うつ薬別にみると、clomipramine だけが髄液 5HIAA を有意に減少させた。IC-50 でみた *in vitro* におけるセロトニンの再とりこみ阻害の強さは、zimelidine, clomipramine, amitriptyline, imipramine の中で、clomipramine が一番強いとされている<sup>29)</sup>。今回の研究は、この *in vitro* の実験とよく符合していた。一方、抗うつ薬治療によって髄液 5HIAA が増加している症例も 29 例中 8 例にみられた。これまでの報告で、うつ病患者では髄液セロトニン (5-HT), 5HIAA が低下しており、5-HTP 治療でうつ病が改善すると、髄液 5HIAA も増加するという報告がある<sup>30,31)</sup>。今回、zimelidine, clomipramine, amitriptyline, imipramine の抗うつ薬治

療でも、髄液 5HIAA は必ずしも減少するだけでなく、症例によっては増加した。また、増加した症例は、未治療時の髄液 5HIAA が平均 8.8 ng/ml (3.2–14.2 ng/ml) で、やや低値のものが多かった。

#### II) 髄液 HVA とうつ病

うつ病における髄液 HVA は一般に低値であるとされている<sup>32,33)</sup>。ただし不変との報告<sup>34,35)</sup>も多い。髄液 HVA は、尾状核を主とするドパミン作動性ニューロンに由来するとされており、うつ病の場合の髄液 HVA 低値も、主として黒質線条体系ドパミンの低下を反映しているものとされている。これまでのうつ病患者の髄液 HVA に関する報告には、抑制症状の強い患者でより低値であり<sup>32,35)</sup>、激越症状の強い患者では変化ないという報告や、単極型と両極型を比べると両極型がより低値であるという報告<sup>36)</sup>がある。また、髄液 HVA はうつ病の重症度と逆相関する傾向があるという報告<sup>37)</sup>もある。今回の研究では、うつ病患者の髄液 HVA は対照群に比べて明らかに低値であった。臨床分類による差はみられなかった。臨床症状との関係で、抑制型と激越型の比較では、統計的有意差はないが、抑制型が髄液 HVA 低値の傾向にあり、対照群に比べると、抑制型のみ有意に低値であった。この点は従来の報告と一致していた。さらに、身体的愁訴の強い群は、うつ病患者全体の中でもより低値で、対照群の約 1/4 であった。身体的愁訴の強い患者で何故このような髄液 HVA 低値を示すのかは明らかでないが、いずれも抑制型であり、意志抑制に加えて身体的愁訴による強い運動抑制をおこしていたためかもしれない。

今回の成績で、抗うつ薬治療により髄液 HVA が増加し、治療後には対照群と差がなくなることを示した。また、抑制型と激越型にわけた場合、うつ病の改善度は同等であっても、抑制型の場合は髄液 HVA の有意な増加がみられるが、激越型ではそうでないことも示した。このことより、髄液 HVA 低値は、うつ病の中でも抑制型の状態指標であり、これは抗うつ薬治療によってよく変化する指標であると考えられる。

しかしながら、うつ病の重症度と髄液 HVA の間には相関が認められず、また髄液 HVA

の増加の度合と症状改善度は、必ずしも一致しなかった。寛解群と非寛解群に分けた場合、髄液 HVA の増加は同程度であった。

ドパミン系に対する抗うつ薬の作用機序である再取り込み阻害は、セロトニン系、ノルエピネフリン系に比べて弱く、通常の治療量ではほとんどみられない<sup>29)</sup>。従って、髄液 HVA の増加は、抗うつ薬の直接作用というよりも、抑制症状の改善に伴うものと考えられる。うつ病患者の髄液 HVA は運動量に関連して増加するという Post らの報告<sup>33)</sup>もある。このような髄液 HVA の増加は、zimetidine, clomipramine, amitriptyline, imipramine の中で amitriptyline で一番著明であった。

### III) 髄液 MHPG とうつ病

MHPG は、中枢ノルエピネフリン作動系の主要代謝産物であり、末梢組織のノルエピネフリンは、MHPG ではなく vanilmandelic acid (VMA) として代謝される<sup>38)</sup>ので、体液中の MHPG 濃度は中枢ノルエピネフリン代謝を反映することが予測される。ヒトでは、脳内 MHPG、および髄液 MHPG は、ほとんど遊離型で存在する<sup>39)</sup>。

1965年に Schildkraut<sup>1)</sup>、Bunny と Davis<sup>2)</sup> によって、ノルエピネフリンおよびその代謝物質は躁病で増加しうつ病で低下すると提唱されて以来、MHPG は尿中、髄液中で測定され、多くの成績が報告されている。髄液 MHPG については、1972年に Wilk らにより測定されて以来<sup>40)</sup>、いくつかの報告がある<sup>37,41)</sup>。しかし、これらの報告をみる限り、髄液 MHPG が躁病で増加し、うつ病で低下していることを示唆する成績は得られてない<sup>37)</sup>。しかし、髄液 MHPG は髄液ノルエピネフリンと相関するという報告もあり<sup>42)</sup>、うつ病における髄液 MHPG の変化は依然注目される場所である。

本研究では、うつ病における髄液 MHPG は対照群と差がみられなかった。また、未治療時の髄液 MHPG には、DSM-III による臨床分類、あるいは HDRS による重症度と相関をもつ変化はみられなかった。

臨床症状と髄液 MHPG との関連では、激越症状の強い患者の髄液 MHPG は、抑制症状が

強い場合の2倍の高値を示すという Aschoft らの報告があるが<sup>43)</sup>、本研究ではそのような差は認めなかった。一方、自殺企図あるいは強い自殺念慮をもった群の髄液 MHPG は、対照群に比べて低値の傾向があった。

髄液 MHPG は、抗うつ薬治療によって例外なく低値となった。この結果は、抗うつ薬の種類や、うつ病が寛解したか否かという臨床経過のちがいかかわらず認められた。このため、髄液 MHPG の低下は抗うつ薬一般に認められる変化と考えることができる。ノルエピネフリンよりもむしろセロトニンの再取り込み阻害の強い clomipramine や zimetidine 治療でも、髄液 MHPG が著明に低下していた。clomipramine や zimetidine によっても、中枢ノルエピネフリンの分解・代謝の低下を来すことが考えられる。最近、抗うつ薬の慢性投与により、中枢ノルエピネフリン受容体の感受性低下が生じることが報告されている<sup>6)</sup>。髄液 MHPG 低下と受容体の感受性低下との関連については、今後の検討が必要である。

なお、最近うつ病における血漿 MHPG の測定が行われ、本研究の結果とほぼ同じ成績が報告されている<sup>44)</sup>。

### IV) 髄液環状ヌクレオチドとうつ病

髄液中の環状ヌクレオチドの起源について未だ不明確であるが、カテコールアミン感受性アデニレート・サイクラーゼによって生成する環状ヌクレオチドを反映するものと考えられる。従って、アミン代謝物質の測定がシナプス前の機能状態を示すのに比べて、環状ヌクレオチドの測定は、シナプス後における受容体側の機能状態を示すものと思われる<sup>45,46)</sup>。

うつ病における髄液環状ヌクレオチドが最初に測定されたのは、1970年のことであり<sup>47)</sup>、以後もいくつかの報告がある。<sup>48-50)</sup> これらの報告は今回の結果とよく一致している。すなわちうつ病時の髄液 c-AMP, c-GMP とも、何ら対照群とかわる所はなく、抗うつ薬治療によってもまったく変化しないこと、および、うつ病の臨床分類、bipolar disorder 群と major depression 群で差がないことである。これらの成績は、環状ヌクレオチドはうつ病の場合、変化な



く、うつ病の形質指標としての意義をもたないことを示唆している。

しかし今回の成績によると、同様の抗うつ薬治療を受けた寛解群と非寛解群において、髄液 c-AMP の変化に明らかな差異が見出された。すなわち、うつ病が寛解した群は治療後の髄液 c-AMP が有意に増加していたが、非寛解群では髄液 c-AMP は不変、あるいは低下していた。そして、うつ病寛解時の髄液 c-AMP は、対照群に比べて有意な高値を示したが、非寛解群ではそうではなかった。これは、抗うつ薬治療後の HDRS と髄液 c-AMP の相関を示した図 3 によく示されている。従って、髄液 c-AMP は、うつ病における寛解という症状の推移と密接な関係をもつ状態指標である。

うつ病の尿中 c-AMP 排泄量を測定した研究では、うつ病から躁病に移行するとき一過性に増加するという報告<sup>51)</sup>、あるいは、うつ病が寛解した時に増加するという報告がある<sup>52)</sup>。尿中に排泄される c-AMP は、ほとんどが血漿または腎由来のもので、脳以外の組織に由来したものである。今回、髄液 c-AMP でも、尿中に排泄された c-AMP と同じような変化を示し、脳組織においても、c-AMP がうつ病寛解期に増加すると考えられる。

髄液 c-GMP は、寛解群、非寛解群で、抗うつ薬治療による変化に差はなかった。しかし、髄液 c-GMP も、抗うつ薬治療後には、寛解群は非寛解群に比べて有意に高値であった。

また、髄液 c-AMP と c-GMP は、抗うつ薬治療後に有意に相関し、治療前で相関する傾向にあることから、髄液 c-AMP と c-GMP はたがいに関連しながら変化するものと考えられる。今後、髄液 c-AMP とともに、髄液 c-GMP の検討も必要であろう。

その他、髄液 c-AMP は、抗うつ薬治療前に髄液 MHPG と逆相関しており、髄液 MHPG が高いものほど、髄液 c-AMP が低いことがわかった。このことがすぐに、うつ病におけるノルエピネフリン機能と c-AMP 機能の関連を示すものではないが、今後の検討を要する研究課題であると思われる。

V) 抗うつ薬によるアミン代謝物質の変化の

様式

髄液 5HIAA と MHPG には、治療前の値と減少量の間に、強い相関がみられた。髄液 5HIAA, MHPG とも、治療前濃度が高いものほどよく減少し、治療前濃度が低いとあまり減少しなかった。一方、髄液 HVA の変化については治療前の値と一定の関係はなかった。このことは、抗うつ薬は脳内セロトニンとノルエピネフリンの代謝には関与するが、脳内ドパミン代謝にはあまり関与していないという従来の知見を支持する。

## ま と め

うつ病の研究では、得られた生化学的所見が形質指標となるのか、状態指標となるのかを検討すること、および、うつ病の疾患としての異種性を検討することが大切である。こうした生化学的研究の一環として、今回は 36 人のうつ病患者を対象に、同意を得た上で髄液アミン代謝物質と環状ヌクレオチドを測定した。診断には DSM-III(1980) 診断基準を採用した。得られた結果を以下にまとめた。

1. うつ病の髄液 5HIAA 低値は、major depression 群に特有であり、bipolar disorder 群とは生物学的に異なる形質指標である。
2. 抗うつ薬によく反応する群の髄液 5HIAA 低値は、治療や臨床経過によって変化する状態指標ではない。
3. うつ病時に髄液 5HIAA 低値を伴わないうつ病患者には、単に bipolar disorder 群が多いというだけでなく、罹病期間が長く抗うつ薬治療に限界をもつ一群があることが指摘できる。
4. 髄液 HVA 低値は、抑制型の状態指標であり、抗うつ薬治療による抑制症状改善に伴って増加する。
5. 髄液 MHPG はうつ病で変化していなかったが、髄液 MHPG の低下は抗うつ薬一般に認められた。
6. 髄液 c-AMP は、寛解群でのみ、抗うつ薬治療後に増加していた。髄液 c-AMP はうつ病における症状の推移と密接な関係をもつ状態指標である。
7. 髄液 c-GMP の変化は、髄液 c-AMP と

密接な関係をもつ。

### 謝 辞

終りに、御指導、御校閲を賜った大月三郎教授に

謹んで感謝の意を表します。また、御指導と御鞭撻をいただいた佐藤光源講師、江原 嵩講師に感謝いたします。

### 文 献

1. Schildkraut, J.J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders; a review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry* 122, 509—522, 1965.
2. Bunney, W.E.Jr. and Davis, J.M.: Norepinephrine in depressive reaction; a review. *Arch. Gen. Psychiatry* 13, 484—494, 1965.
3. Coppen, A., Shaw, D.M., Malleison, A., Eccleston, E. and Gundy, G.: Tryptophan metabolism in depression. *Br. J. Psychiatr.* 111, 993—998, 1965.
4. 高橋三郎, 辻 元宏, 岩瀬則文: うつ病脳脊髄液の神経化学的研究. *神経精神薬理*, 1, 169—179, 1979.
5. 仮屋哲彦: 躁うつ病と Amine 代謝. *精神医学*. 22, 1287—1294, 1980.
6. 高橋 良: うつ病研究の新しい発展. *神経精神薬理*, 4, 149—167, 1982.
7. Daly, J.W.: Cyclic adenosine 3',5'-monophosphate role in the physiology and pharmacology of the central nervous system. *Biochem. Pharmacol.* 24, 159—164, 1975.
8. Ebstein, R.P., Biederman, J., Rimon, R., Zohar, J. and Belmaker, R.H.: Cyclic GMP in the CSF of patients with schizophrenia before and after neuroleptic treatment. *Psychopharmacology* 51, 71—74, 1976.
9. 大月三郎: 躁うつ病の異種性について, *日本医事新報*, 2615号, 1974.
10. 大月三郎: 躁うつ病のアミン代謝. *臨床精神医学*, 4, 153—161, 1975.
11. 大月三郎: 躁うつ病の生化学. *九州神経精神医学*, 21, 159—167, 1975.
12. American Psychiatric Association.: *Quick Reference to the Diagnostic Criteria from DSM-III*. 1980.
13. Korf, J., van Praag, H.M. and Sebens, J.B.: Effect of intravenously administered probenecid in humans on the levels of 5-hydroxyindoleacetic acid, homovanillic acid and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in cerebrospinal fluid. *Biochem. Pharmacol.* 20, 659—668, 1971.
14. Nagao, T., Oshimo, T., Mitsunobu, K., Sato, M. and Otsuki, S.: Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and cyclic nucleotides in chronic schizophrenic with tardive dyskinesia on drug induced tremor. *Biol. Psychiatry* 14, 509—523, 1974.
15. Honma, M., Satoh, T., Takezawa, J. and U, M.: An ultrasensitive method for the simultaneous determination of cyclic AMP and cyclic GMP in small-volume samples from blood and tissue. *Biochem. Med.* 18, 257—273, 1977.
16. Hamilton, M.: A rating scale for depression. *J. Neuro. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56—62, 1960.
17. 大月三郎編, *精神分裂病—生物学的側面より*, 国際医書出版, pp.129—132, 1978.
18. Ashcroft, G.W., Crawford, T.B.B. and Eccleston, D.: 5-hydroxyindole compounds in the cerebrospinal fluid of patients with psychiatric or neurological disease. *Lancet II*, 1049—1050, 1966.
19. van Praag, H.M. and Korf, J.: Retarded depression and the dopamine metabolism. *Psychopharmacologia(Berlin)* 19, 199—203, 1971.
20. Coppen, A.J., Prange, A.J.Jr., Whybrow, P.C. and Noguera, R.: Abnormalities of indoleamines in affective disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 26, 474—478, 1972.
21. Bowers, M.B.Jr., Heninger, G.R. and Grebode, F.A.: Cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid

- and homovanillic acid in psychiatric patients. *Int. J. Neuropharmacol.* **8**, 255—262, 1969.
22. Åsberg, M., Bertilsson, L., Tuck, D., Gronholm, B. and Sjöqvist, F.: Indoleamine metabolites in the cerebrospinal fluid of depressed patients before and during treatment with nortriptyline. *Clin. Pharmacol. Ther.* **14**, 277—286, 1973.
  23. Post, R.M. and Goodwin, F.K.: Effects of amitriptyline and imipramine on amine metabolites in the cerebrospinal fluid of depressed patients. *Arch. Gen. Psychiatry* **30**, 234—239, 1974.
  24. World Health Organization: *Mental Disorders; Glossary and Guide to Their Classification in Accordance with the Ninth Revision of the International Classification of Diseases*. printed in Switzerland, WHO, 1978.
  25. Åsberg, M., Traskman, L. and Thorén, P.: 5HIAA in the cerebrospinal fluid. *Arch. Gen. Psychiatry* **33**, 1193—1197, 1976.
  26. Åsberg, M., Ringberger, V.A., Sjöqvist, F., Thorén, P., Traskman, L., and Tuck, J.R.: Monoamine metabolites in cerebrospinal fluid and serotonin uptake inhibition during treatment with clomipramine. *Clin. Pharmacol. Ther.* **21**, 201—207, 1977.
  27. Åsberg, M., Bertilsson, L., Thorén, P. and Traskman, L.: CSF monoamine metabolites in depressive illness. In; *Symptomasia Medica Hoechst*. **13**, Depressive disorders. pp.293—305, 1978.
  28. Thorén, P., Åsberg, M., Bertilsson, L., Mellstrom, B., Sjöqvist, F., Traskman, L.: Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* **37**, 1289—1294, 1980.
  29. Iversen, I.I. and Mackay, A.V.P.: Pharmacodynamics of antidepressants and antimanic drugs; *Psychopharmacology of Affective Disorders*, ed. E.S. Payckel, and A. Coppen, Oxford university press, New York, pp.60—90, 1980.
  30. 金子元久, 新国 茂, 熊代 永: L-5HTP の抗うつ効果について, 臨床精神医学, **8**, 931—947, 1979.
  31. Fujiwara, J. and Otsuki, S.: Subtypes of affective psychoses classified by response on amineprecursors and monoamine metabolism. *Folia Psychiat. Neurol. Jpn.* **28**, 93—100, 1974.
  32. Papeschi, R. and McClure, D.J.: Homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid of depressed patients. *Arch. Gen. Psychiatry* **25**, 354—368, 1971.
  33. Post, R.M., Kotin, J., Goodwin, F.K. and Gordon, E.K.: Psychomotor activity and cerebrospinal fluid amine metabolites in affective illness, *Am. J. Psychiatry* **130**, 67—72, 1973.
  34. Ashcroft, G.W. and Glen, A.I.M.: Mood and neuronal function; a modified amine hypothesis for the etiology of affective illness. *Adv. Biochem. Pharmacol.* **11**, 335—339, 1974.
  35. Vestergaard, P., Sprensen, T., Hoppe, E., Rafaelsen, O.J., Yates, C.M. and Nicolaeu, N.: Biogenic amine metabolites in cerebrospinal fluid of patients with affective disorders. *Acta Pshchiatr. Scand.* **58**, 88—96, 1978.
  36. Banki, C.M.: Correlation of anxiety and retarded symptom with cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid in depressed women. *J. Neural Transm.* **41**, 135—143, 1977.
  37. Post, R.M., Ballenger, J.C. and Goodwin, F.K.: Neurotransmitter function in manic-depressive illness, In *Neurobiology of Cerebrospinal Fluid* I. Plenum Press New York, pp.685—711, 1980.
  38. Karoum, F., Neff, N.H. and Wyatt, R.J.: Distribution and turnover rate of VMA and MHPG in rat brain. *J. Neurochem.* **27**, 33—35, 1976.
  39. Karoum, F., Meyer-Schvey, J., Patkin, S.G. and Wyatt, R.J.: Presence of free, sulfate, and glucuronide conjugated 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol(MHPG) in human brain, cerebrospinal fluid, and plasma. *Brain Res.* **125**, 333—339, 1977.
  40. Wilk, S., Shopsin, B., Gershon, S. and Suhl, M.: Cerebrospinal fluid levels of MHPG in affective

- disorders. *Nature* 235, 440—441, 1972.
41. Post, R.M., Gordon, K.K., Goodwin, F.K. and Bunney, W.E.L.: Central norepinephrine metabolism in affective illness; 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in the cerebrospinal fluid, *Science* 179, 1002—1003, 1974.
  42. Ziegler, M.G., Wood, J.H., Lake, C.R. and Kopin, I.J.: Norepinephrine and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol gradients in human cerebrospinal fluid, *Am. J. Psychiatry* 134, 565—568, 1977.
  43. Ashcroft, G.W., Dow, R.C., Yates, C.M. and Pullar, I.A.: Significance of lumbar CSF metabolite measurements in affective illness. In *CNS and Behavioral Pharmacology*, ed. J. Tuomisto, and M. K. Paasonen, vol. 3, University of Helsinki, Finland, pp.227—284, 1976.
  44. 田島 治, 林 光輝, 須賀治樹, 上島国利, 武正建一: 躁うつ病の血漿 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) と三環系抗うつ薬投与の影響, 精神薬療基金研究年報, 第13集, pp.182—187, 1981.
  45. Bowers, M.B. and Study, R.E.: Cerebrospinal fluid cyclic AMP and acid monoamine metabolites following probenecid. *Psychopharmacology* 62, 17—22, 1979.
  46. Belmaker, R.H.: Receptor, adenylate cyclase, depression and lithium. *Biol. Psychiatry* 16, 333—350, 1981.
  47. Robison, G.A., Coppen, A.J., Whybrow, P.C. and Prange, A.J.: Cyclic AMP in affective disorders. *Lancet* II, 1028—1029, 1970.
  48. Post, R.M., Cramer, H. and Goodwin, F.K.: Cyclic AMP in cerebrospinal fluid of manic and depressive patients. *Psychol. Med.* 7, 599—605, 1977.
  49. Goodwin, P.J., Perel, J.M., Dunner, D.L. and Fieve, R.R.: CSF AMP in primary affective disorder; effects of probenecid and tryptophan. *Biol. Psychiatry* 15, 173—176, 1980.
  50. Smith, C.C., Tallman, J.F., Post, R.M., van Kammen, D.P., Jimerson, D.C., Brown, G.L., Brooks, B.R. and Bunney, W.E.Jr.: An examination of baseline and drug induced levels of cyclic nucleotides in the cerebrospinal fluid of control and psychiatric patients. *Life Scie* 19, 131—136, 1976.
  51. Abdulla, Y.H. and Hamadah, K.: 3',5' cyclic adenosine monophosphate in depression and mania. *Lancet* I, 378—381, 1970.
  52. Jarrett, D.B., Newell, B., Davis, B. and Coghlan, J.P.: Adenosine 3',5' cyclic monophosphate metabolism in patients with severe depressive illness. *Psychol. Med.* 7, 93—101, 1977.

## CSF monoamine metabolites and cyclic nucleotides in depression

Kazuko MIYAUCHI

Department of Neuropsychiatry, Okayama University Medical School, Okayama

(Director: Prof. S. Otsuki)

Monoamine metabolites(5HIAA, HVA and MHPG) and cyclic nucleotides(c-AMP and c-GMP) were determined in lumbar CSF from 16 healthy controls and 36 patients hospitalized for depression. Determination of monoamine metabolites in the depressed patients was performed before and after treatment with antidepressants. The diagnosis was made according to the DSM-III(1980).

The following results were obtained:

1) 5HIAA in patients with major depression was significantly lower than in controls regardless of the severity of clinical symptoms, while it was unchanged in patients with the bipolar affective disorder. It is suggested that major depression may differ biologically from the bipolar disorder.

2) The low CSF-5HIAA values in patients with major depression may not be dependent on the clinical state, but rather on a genetic trait, because they were not changed by clinical improvement or treatment with antidepressants.

3) As the initially low CSF-HVA levels in the depressed patients increased along with clinical improvement of the affective retardation, low CSF-HVA levels seem to be clinical state dependent rather than trait dependent in such patients.

4) CSF-MHPG was unchanged in the untreated depressed patients, while it decreased significantly after treatment with any of antidepressants.

5) After treatment both CSF c-AMP and c-GMP levels in completely recovered patients were significantly higher than those in control and un-improved patients. As an increase in c-AMP was found to be related to clinical improvement of depression, it seems to be state dependent in the depressed patients.