

# Antidepressant Effect of Lithium and Evaluation of the Concept of Endogenous Depression

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/7882">http://hdl.handle.net/2297/7882</a>

## リチウムの抗うつ効果と内因性うつ病の概念の検討

金沢大学医学部神経精神医学講座 (主任: 山口成良教授)

丸 山 隆

(昭和61年5月30日受付)

RDC の major depression または minor depression の診断基準を満たした 55 人を対象としてうつ病の 2 つの観点について研究を行った。1 つはリチウム (Li) の急性の抗うつ効果のイミプラミン (IMP) との比較, さらに Li による脳波変化と Li 比が Li の抗うつ効果の予測因子として有用か, について調べた。次に, 内因性うつ病に対する診断の信頼性 (reliability) と概念の妥当性 (validity) に関する検討を行った。Li の急性の抗うつ効果を, HDRS と BDI の 2 つのうつ症状の評価尺度を指標として, 4 週にわたり IMP と比較した時, 全体として等しい抗うつ効果が認められたが, 4 週目の HDRS で治療前の症状が重篤なほど, Li の抗うつ効果がイミプラミンのそれを上回る傾向を認めた。Li の反応者と非反応者で, Li により惹起される脳波変化に有意差を認めず, また, Li 比も両者間で有意な差を認めず, 脳波変化と Li 比は Li に対する反応者の予測因子とはなり得ないことを示唆した。5 つの内因性うつ病の操作的診断基準を, RDC major depression もしくは minor depression を満たした 49 人のうつ病患者に適用したが, 49% が RDC 内因性うつ病, 10.2% が DSM-III メランコリーを満たし, 診断基準間の一致率を示す  $\kappa$  係数の 10 個のうち 5 個だけが有意に 0 ではなかった。内因性うつ病と誘発因子の程度の関係では, RDC による RDC 内因性うつ病と非内因性うつ病では誘発因子の強さに有意差を認めず, NEDDI の得点と誘発因子にも有意な相関を認めなかった。しかし, Nelson らの AD の得点と誘発因子の強さには有意な相関を認めた。内因性うつ病の重症度に関しては, RDC による診断では内因性うつ病は非内因性うつ病より有意に重篤であり, その他の 4 つの診断基準に関しても有意差は認めないが, 内因性うつ病がより重篤な傾向を認めた。Li による治療効果を RDC 内因性うつ病と非内因性うつ病について比較したが 2 週目, 4 週目とも両群で有意な差は認められなかった。内因性うつ病の概念に関して議論のある幾つかの側面についての以上の結果により, 内因性うつ病は非内因性うつ病よりも一般に重篤であるといえるが, 内因性うつ病は非内因性うつ病より強い誘発因子と, より良好な薬物反応を有するという可能性に関しては否定的である。さらに操作的診断基準間の一致率は極めて低く, 内因性うつ病の概念は今後, さらに検討の必要性があることを示唆するものである。

**Key words** lithium, imipramine, concept of endogenous depression, anti-depressant efficacy, EEG findings, lithium ratio

リチウム (lithium, Li) は, オーストラリアの Cade<sup>1)</sup> によって抗躁作用を持つ薬剤として導入されてから 36 年が経過したが, 精神科領域における薬物治療剤としては最初のものである。この薬剤は単純な「イオン」でありながら, 特異的な抗躁作用を有する点で極めてユニークであり, 臨床面でも基礎的な面でも高い関心が持たれている<sup>2)</sup>。躁病に対しては, 二重盲検法を合

む, 数多くの比較試験によって急性治療のみでなく, 予防効果についてもその有効性が確立されている。

近年うつ病に対する Li の急性および予防効果についての報告が増えているが, 特にうつ病に対する急性治療効果は, いまだ確立されているとはいえず, 多くの臨床研究が必要と思われる<sup>3)</sup>。

いかなる種類の研究であれ, うつ病に関する研究の

Abbreviations: RDC, Research Diagnostic Criteria; DSM-III, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, third edition; Li, lithium; HDRS, Hamilton Depression Rating Scale; BDI, Beck's Depression Inventory; IMP, imipramine; ANCOVA, analysis of

際大きな障害は、この疾患の「異質性」にあると考えられる<sup>4)5)</sup>。事実、高橋<sup>6)</sup>、大月<sup>7)</sup>、は脳内生体アミンに関する研究の review から、躁うつ病は「神経疾患や精神分裂病以上に異なる下位群を含んでいると想定できる証拠が集められている」ことを示唆し、Mendelsら<sup>8)</sup>は、「治療反応、ホルモン定量、電解質バランス、経過などを考慮したとき、うつ病は異質のグループであることが次第にはっきりしてきた」と述べている。この「異質性」のため、多くの臨床家や研究者はうつ病をより合理的で系統的に下位分類することにより、より均一な集団に集約する試みを行ってきた<sup>9)10)</sup>。うつ病の分類を確立することは、ここ30年間の精神医学の大きな関心事の一つであった<sup>11)12)</sup>。

最近のうつ病に関する研究で、内因性うつ病(endogenous depression)は神経生理・化学的異常を伴ったうつ病の亜型とみなされ、うつ病の生物学的な病原解明の研究対象としての中心的存在として注目されつつある<sup>13)14)</sup>。その一方でこのうつ病の亜型の概念あるいは診断をめぐる多くの議論がかわされている<sup>15)16)</sup>。したがって、うつ病の中核をなすと考えられる内因性うつ病の概念の信頼性(reliability)と妥当性(validity)を検討することは、うつ病研究における重要な問題と思われる。

Liとうつ病に関する以上の観点から、ここでは2つの側面について研究した。はじめに操作的診断基準(operational diagnostic criteria)に基づき診断されたうつ病に対するLiの急性の治療効果およびその予測因子(predictor)としてのLi比と脳波変化について、次に内因性うつ病の診断基準の信頼性と症候学、誘発因子、薬理学的反応性などからみたうつ病の概念の妥当性について検討した。

#### 対象および方法

##### I. 対象の選択と面接方法

対象は昭和57年3月から59年12月の3年間に福井県立精神病院に於て外来通院ないし入院中で、著明なうつ症状を呈し、研究に対して協力的な患者からなる。ただし、重篤な心、腎、肝障害のため現在その治療を受けているものは除外した。年齢や性別には制限は設けなかった。外来患者に対しては、投薬開始日、2週間目、4週間目の計3回面接を実施したが、入院患者に対しては随時実施した。

質問内容は現症、既往歴、家族歴、発症年齢などを

含むが、構成的面接法(structured interview)の中で最もよく知られたNew York State Psychiatric InstituteのSchedule for Affective Disorders & Schizophrenia (SADS)<sup>17)</sup>の中から躁症状、うつ症状、精神病症状を評価する項目を選び出し、上記最低3回の面接時にこれらの項目のすべてについて質問を行うことによりて情報を収集した。

##### II. 治療への割当て、投与期間、投与方法

対象として適切と判断された患者を、無作為にLi群かイミプラミン(imipramine, IMP)群に割当てた。

ある薬物の抗うつ効果を既存の抗うつ剤を対象として比較する場合、IMPかアミトリプチリンを標準薬として使用するのが普通であるが、ここでは、1) IMPは抗精神病薬であるクロロプロマジン(chlorpromazine)から誘導されたにもかかわらず<sup>18)</sup>、その後の臨床試験によって著明な抗うつ効果が証明された最初の三環系抗うつ剤であり、抗うつ剤として最も広く使用されている、2) それ故、数多くの比較試験によってその有効性が確認されている<sup>19)20)</sup>、3) Mendelsら<sup>21)</sup>、渡辺ら<sup>22)</sup>はLiの抗うつ作用をIMPを標準薬として比較している、などの理由でIMPを標準薬として選択した。

急性の治療期間としては2週間から10週間が適当と考えられるが、1) Hohn<sup>23)</sup>、McClatchey<sup>24)</sup>は抗うつ剤の比較試験において4週間の期間を採用し、2) 1958年から1972年までの抗うつ剤の有効性に関する報告を総括したKlermanら<sup>25)</sup>の論文でも4週間が最も多い、などの理由で治療期間として4週間を採用した。

投与方法として、午前9時と午後9時の1日2回の分割投与で、投与量はいわゆるfixed-flexible scheduleに従い、炭酸イミプラミン70mgから開始し、その後はflexible doseで投与した。

##### III. 投与期間中の症状評価

Li群とIMP群のいずれも治療直前(week 0)、2週目(week 2)、4週目(week 4)ハミルトンうつ病症状尺度(Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)<sup>25)</sup>を用いて、さらに患者自身によって、Beck's Depression Inventory (BDI)<sup>26)</sup>の邦訳したものを用い症状評価を行った。

##### IV. リチウム濃度と脳波(EEG)測定

Li投与群について、2週目と4週目にLi濃度測定のための採血を行った。採血日の朝は服薬を中止させ、

analysis of covariance; NEDDI, New Castle Endogenous Depression Diagnostic Index; EEG, electroencephalogram; AD, Autonomous Depression; TED, Taylor's Endogenous Depression; SADS, Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia

午前9時にEDTAを加えた試験管に約5ccを採血した。直ちに半量ずつに分割し、一方は3000rpmで15分間遠心分離し、血漿Li濃度を測定するため、毛細管法によるヘマトクリット(hematocrit, Hct)値を測定するために用い、残りの半量の血液は冷凍保存し、全血Li濃度測定のために用いた。

ここでは、前日の最終服薬12時間後に採血したが、それはLippmann<sup>27)</sup>、本多ら<sup>28)</sup>、多くの研究者がこの時間に採血し、特にAmdisenら<sup>29)</sup>はこの時点での血清Li濃度を12-stSLiと呼んでいるからである。

血漿および全血Li濃度は各試料をコーニング800ダイリ्यूターで蒸留水により50倍に稀釈し、コーニング455炎光光度計で測定した。血漿の代わりに血清を用いた報告<sup>22)</sup>もみられるが、本多ら<sup>28)</sup>はLi服用中の30名の感情障害(affective disorder)者の血清と血漿Li濃度を比較し、ほぼ同一値を示すことを報告しており、この両者は互換してよいと考えられる。またLi濃度の測定器として炎光光度計の他、原子吸光光度計も使用されているが、前畑ら<sup>30)</sup>は、50例について同一検体を両方の測定器で測定し、相関係数 $r=0.99$ を得ている。また $y$ を炎光法による血清Li濃度、 $x$ を原子吸光法による値とすると、 $y=1.11x+0.003$ となり幾分、炎光法によるLi濃度が高値に出ることを示唆しているが、他方、両者は完全に一致するという報告も多い<sup>31)</sup>。したがって両方の測定値はほぼ同一値を示すと考えた。

Liの赤血球濃度はHisayasuら<sup>32)</sup>の方法に従った。すなわち次式によって算出した。

赤血球Li濃度 =  $\text{Hct}(\%) \times (\text{全血Li濃度} - \text{血漿Li濃度}) / 100 + \text{血漿Li濃度}$

前述の如く、Hct値は高速毛細管法により測定した。この方法は11,000回転、12,600( $\times G$ )で5分間遠心するが、この方法では1.5-3.0%のtrapped plasmaのあることが報告されている<sup>33)34)</sup>。Hisayasuら<sup>32)</sup>はNaやKイオンと異なり、Liイオンは細胞内外のイオン差が1:2と小さいためtrapped plasmaに対して補正の必要がないことを報告しているため、本研究でも補正しなかった。Li比を赤血球Li濃度/血漿Li濃度、すなわち赤血球Li濃度の血漿Li濃度に対する比、と定義する。

脳波検査はLi投与開始日、2週目、4週目の計3回実施した。電極配置は国際脳波学会連合標準電極配置法、いわゆる10-20法に従い、単極誘導と双極誘導の他、単極誘導において過呼吸による賦活を3分間、双極誘導において光刺激による賦活を実施した。測定さ

れたすべての脳波について、 $\theta$ 波、8-13 cpsの $\alpha$ 帯域の6つの周波数の個数を肉眼的に算出したが、これは過呼吸賦活の直前20秒間(60cm)における右後頭部( $O_2$ )の記録から行った。なお、この20秒間における全誘導をもとにして、Li服用前後で振幅の増減を比較した。その他、過呼吸、光刺激による賦活の程度、突発性異常波の有無などを調べ、Liによる脳波変化の指標とした。

## V. 診断

診断はすべてSpitzerらのResearch Diagnostic Criteria (RDC)<sup>35)</sup>に基づいて行われた。最近では、米精神医学会(American Psychiatric Association, APA)によるDSM-III(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed.)に基づき診断する報告が増えているが、RDCは、特に感情障害の研究用に開発されたため、うつ病の亜型に関して詳細な診断基準が設定してある。このような理由でRDCを診断基準として採用した。診断基準を適用するための各対象の情報は前述のSADSをもとにした。

内因性うつ病の診断基準は、操作的診断基準の形で提唱されている5つの研究グループのものを用いた。RDC内因性うつ病はNew York State Psychiatric Instituteから、DSM-IIIメランコリー(melancholia)はAPAから、New Castle Endogenous Depression Diagnostic Index (NEDDI)は英国のCharneyら<sup>36)</sup>によって、Taylor's Endogenous Depression (TED)はTaylorとAbrams<sup>37)</sup>によって、Autonomous Depression (AD)はNelsonら<sup>38)</sup>によって、各々提唱されているものである。これらの診断基準を適用するための各対象の情報は、SADS, HDRS, BDIをもとにしたが、NEDDIの項目中の「blames other」とTED中の「restricted affect range」は上記3つの中で評価されていないため除外し、考慮しなかった。

RDCには“definite”とともに“probable” endogenous depressionのカテゴリーが存在するが、RDCによれば、「“probable”とは50%以上の確かさを意味するので……」とあり、“probable”と“definite”を一括することにした。

## VI. データの分析について

得られたデータの統計学的解析については、重回帰分析法(multiple regression analysis)<sup>39)</sup>、共分散分析法(analysis of covariance, ANCOVA)<sup>40)</sup>、判別分析法(discriminant function analysis)<sup>39)</sup>および因子分析法(factor analysis)<sup>42)</sup>を用いた。診断者間(あるいは診断基準間)の診断の一致率を定量的に表わすための統計量として、kappa( $\kappa$ )係数を用いた。この統計量はFleissら<sup>43)</sup>によって考案されたもので、-1

から+1までの値を変動し、 $\kappa = +1$ は完全な一致を、 $\kappa = -1$ は完全な不一致を、 $\kappa = 0$ は偶然の一致を意味する。 $\kappa$ 係数の有意性は Fleiss ら<sup>43)</sup>の方法に従って評価した。その他、群間比較には paired t-test, unpaired t-test, Wilcoxon rank sum test, Mann-Whitney U test, 相関係数には Pearson の積率相関係数と Kendall の順位相関係数を用いた。

有意水準には  $P=0.05$  を採用したが、可能な限り帰無仮説のもとで得られる確率 (P) を表示した。

## 成 績

### I. 患者の診断

55人の患者が対象となった(表1)。リチウム治療を受けた者(Li群)は32名で、男子21名、女子11名、平均年齢は43.0±12.8歳(平均±標準偏差)であった。イミプラミンを受けた者(IMP群)は16名で男女各8名、平均年齢43.6±12.7歳(平均値±標準偏差)であった。他の7名は面接は受けたが治療効果についての追跡調査はされず、うつ病における現象学的研究のデータのみを利用されたもので、男子2名、女子5名で平均年齢50.0±19.3歳(平均値±標準偏差)であった。

RDCによる診断では、32名のLi群のうちmajor depressionは25名、bipolar I disorderは1名、bipolar II disorder 2名、minor depression 3名、schizoaffective disorderのdepressed typeが1名であった。25名のmajor depressionのうち、primary depressionは23名、secondary depressionは2名であったが、2名のsecondary depressionに先行する精神障害はdrug use disorderとobsessive-compulsive disorderであった。またこの群において内因性うつ病の診断基準を満たした者は13名であった。

16名のIMP群の診断は、13名がmajor depressionであり、同時にprimary depressionでもあった。このうち、7名が内因性うつ病の基準を満たした。残り3名はminor depressionであった。

### II. 炭酸リチウムの一日投与量、血漿Li濃度、赤血球Li濃度の関係

図1には炭酸リチウムの一日投与量(g/day)と血漿Li濃度(mEq/L)の散布図が示してある。30人について原則として2週間目と4週間目における血漿Li濃度を測定したが、患者によって毎週測定したものもいるのでサンプル数は結局67であった。炭酸リチウムの

Table 1. Characteristics of depressed patients

	Patients on lithium	Patients on imipramine	Others
Total number	32	16	7
Sex			
Male	21	8	2
Female	11	8	5
Age	43.0±12.8 <sup>+</sup>	43.6±12.7 <sup>+</sup>	50.0±19.3 <sup>+</sup>
Diagnosis <sup>++</sup>			
Major depression	25	13	7
Primary	23	13	7
Secondary	2		
Endogenous §	13	7	5
Bipolar I	1		
Bipolar II	2		
Minor depression §§	3	3	
Schizoaffective, depressed	1		

+ Mean±SD

++ Based on Research Diagnostic Criteria (RDC).

§ In RDC, endogenous depression is not mutually exclusive to primary or secondary depression, though primary depression is mutually exclusive to secondary.

§§ Minor depressive disorder and intermittent depressive disorder are included.

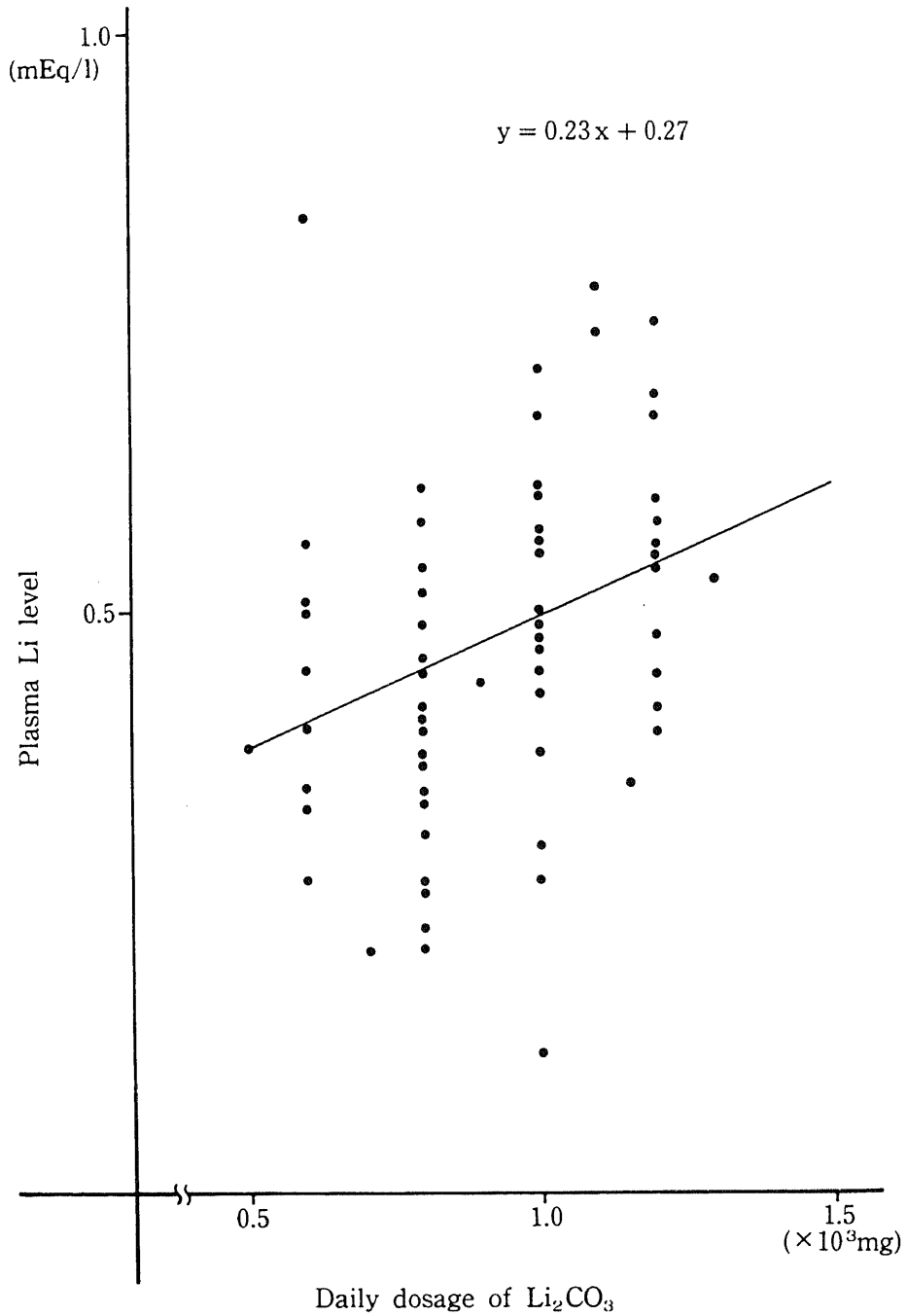


Fig. 1. Scatter diagram and regression line of daily dosage of Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and plasma Li level. Regression coefficient ( $\beta$ ) was tested for the null hypothesis  $H_0: \beta = 0$ . The probability is less than 0.001.

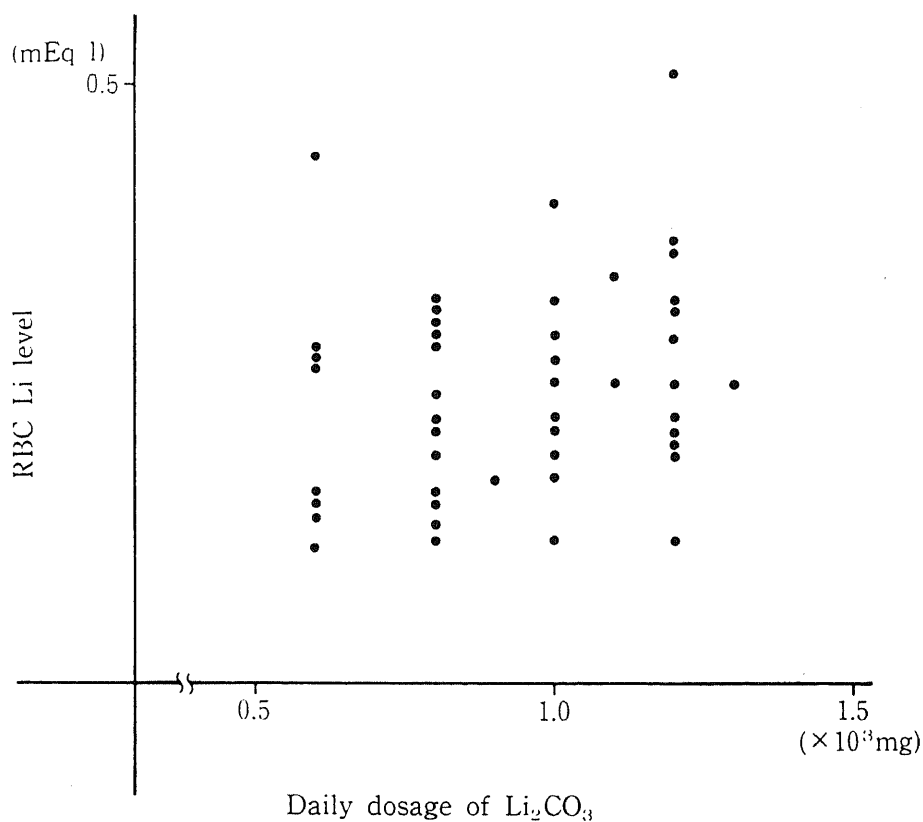


Fig. 2. Scatter diagram of daily dosage of  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  and RBC Li level. Regression coefficient ( $\beta$ ) was tested for the null hypothesis  $H_0: \beta=0$ . The probability is 0.15.

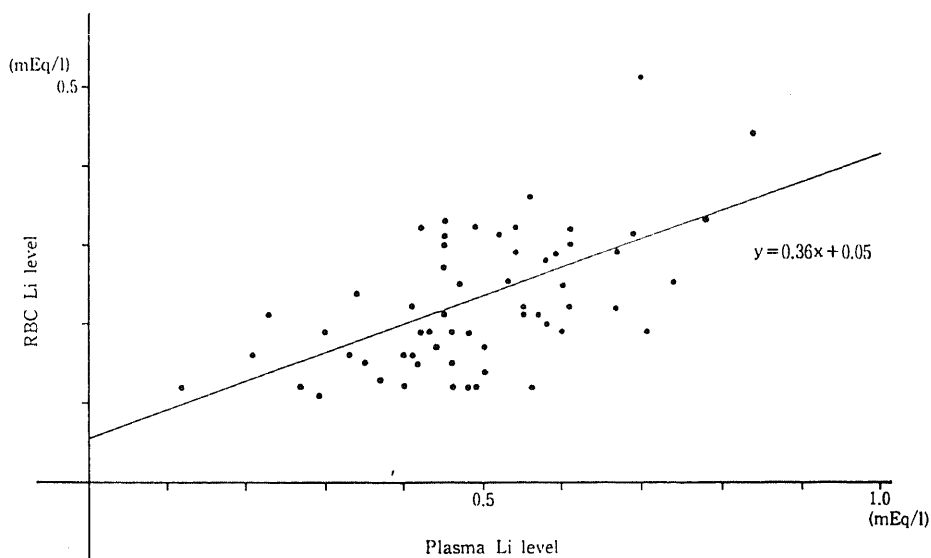


Fig. 3. Scatter diagram and regression of plasma Li level and RBC Li level. Regression coefficient ( $\beta$ ) was tested for the null hypothesis  $H_0: \beta=0$ . The probability is less than 0.001.

一日投与量を  $x$ 、血漿 Li 濃度を  $y$  とし、 $y = \beta x + \alpha$  なる一次線型モデルを仮定し、帰無仮説「 $\beta = 0$ 」についての有意検定を行うと、 $P < 0.001$  となり、一次線型モデルを仮定できる。また相関係数  $r = 0.316$  であった。一日の炭酸リチウム投与量 500 mg に対して回帰直線から計算した理論上の血漿 Li 濃度は 0.39 mEq/L で、1000 mg に対しては 0.50 mEq/L であった。

図 2 には炭酸リチウムの一日投与量と赤血球 Li 濃度 (mEq/L) の関係が示してある。同様にして「 $\beta = 0$ 」について有意検定をすれば、 $P = 0.15$  であり棄却できない ( $r = 0.189$ )。このことは赤血球 Li 濃度が炭酸リチウムの一日投与量から独立していることを示している。図 3 は血漿 Li 濃度と赤血球 Li 濃度の関係を示す散布図であるが、一次線型モデルが適用できる ( $P < 0.001$ ,  $r = 0.572$ )。

表 2 は独立変数として、炭酸リチウムの一日投与量と血漿 Li 濃度を、従属変数として赤血球 Li 濃度をとったときの重回帰分析の結果を示したものである。

Table 2. Multiple regression analysis

Factor	SS	DF	MS	F	P
Regression	0.15	2	0.075	13.9	<0.001
Residual	0.13	57	0.0054		

Independent variable	$\beta$	$\beta'$	F	P
Daily dosage (g/day)	0.0096	0.0222	0.038	0.85
Plasma Li level (mEq/L)	0.3538	0.5652	24.7	<0.001

Multiple correlation coefficient is 0.572.

SS, sum of squares; DF, degree of freedom; MS, mean of squares; F, F ratios;  $\beta$ , partial regression coefficient;  $\beta'$ , standard regression coefficient.

Table 3. Stepwise multiple regression analysis

Factor	SS	DF	MS	F	P
Regression	0.15	1	0.15	75.0	<0.001
Residual	0.32	58	0.002		

Independent variable +	$\beta$	$\beta'$	F	P
Plasma Li level (mEq/L)	0.3579	0.5717	28.2	<0.001

+ Other variable (daily dosage) has small F-value.

Multiple correlation coefficient is 0.572.

Abbreviations and symbols are the same as those of table 2.

上記の単回帰分析の結果から予想される通り、一日投与量はこのモデルでも赤血球 Li 濃度を予測し得ない。このことは表 3 に示した stepwise multiple regression analysis から明らかである。すなわち、赤血球 Li 濃度を比較的良く予測する一次回帰式の独立変数として血漿 Li 濃度のみが必要であり、炭酸リチウムの一日投与量は必要ないことが判る。

### III. うつ病に対する Li と IMP の急性期の治療反応

図 4 には Li 群と IMP 群の HDRS と BDI の各 total score の各週についての比較が図示してある。これをさらに t 検定によって分析したものが表 4 である。week 0 では BDI で IMP 群の score がより高い傾向がみられるが ( $P = 0.09$ )、week 0, week 2, week 4 とも両方の症状尺度において有意差は認められない。

より正確な比較は ANCOVA によって行われた (表 5, 6, 7, 8)。表 5 は week 2 での HDRS の total



score と個々の症状の score についての Li 群と IMP 群の比較を示したものである。total score では両群に有意差は認められない。個々の症状については、genital symptom と paranoid symptom について臨界域が考慮された時、week 0 で重篤な時 (score が高い時)、Li 群がより高い改善を示した。表 6 は week 4 での HDRS の score の比較を示すが total score については両群の回帰係数が有意に異なり ( $P=0.002$ )、臨界域は 15.3 から 22.2 であった。week 0 でこの領域よりも高い時、Li 群がより改善し、低い score の時、IMP 群のほうがより改善する (図 5)。同様の傾向が、terminal insomnia, psychic & somatic anxiety, genital symptom についてもいえる。

表 7, 8 は BDI の score の比較であるが、week 4 の比較で (表 8)、irritability, weight loss で回帰係数に有意差があり、いずれも week 0 で高い score の

時、Li 群がより改善することを示している。また、social withdrawal と loss of appetite では Li 群の改善が week 0 での score のいかんにかかわらず優れていた。

#### IV. Li 反応者と Li 非反応者の比較

Li による治療反応を調べた患者について、HDRS と BDI の score を用いて Li 反応者と非反応者に分けられた。判定基準は Li 群のみについて各々の症状尺度について week 0 の total score を独立変数  $x$ 、week 4 の total score を従属変数  $y$  とした時の回帰直線  $y = \beta x + \alpha$  を求めた。各個人についてこの式から計算された理論値と week 4 での観測値を比較し、いずれの症状評価においても理論値  $>$  観測値を満たした個人を Li 反応者とし、これ以外を非反応者とした。

判定可能な患者 30 名のうち反応者は 14 名、非反応者は 16 名であった。

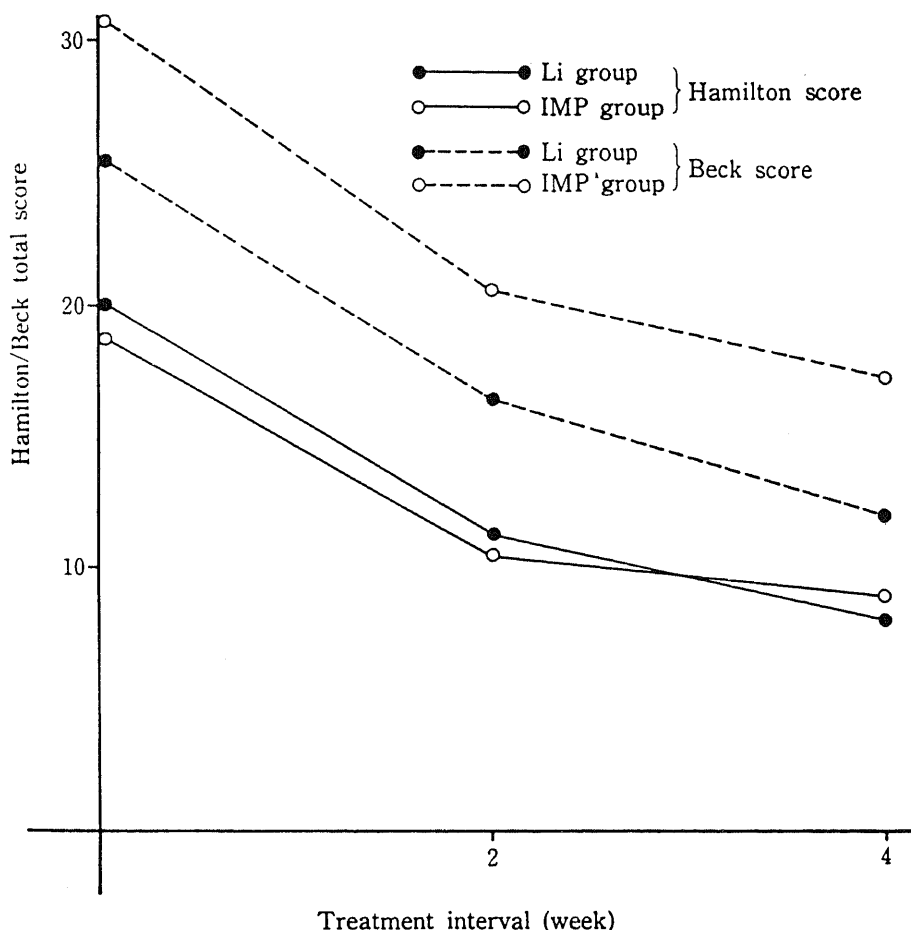


Fig. 4. Treatment results for Hamilton Depression Rating Scale and Beck's Depression Inventory.

1. Li比と炭酸リチウム一日投与量, 血漿Li濃度, 赤血球Li濃度との関係

Li比と炭酸リチウム一日投与量, 血漿Li濃度, 赤血球Li濃度との関係について, 図6, 7, 8に図示してある。炭酸リチウム一日投与量とLi比は有意な相関はなかった( $r=-0.078$ , 図6)が, 血漿Li濃度とLi比は負の相関がみられ( $r=-0.354$ , 図7), 赤血球Li濃度とLi比は正の相関がみられた( $r=0.474$ , 図8)。

表9は炭酸リチウム一日投与量, 血漿Li濃度, 赤血球Li濃度を独立変数とし, Li比を一次線型モデルにおける従属変数とした時の重回帰分析の結果を示したものである。この結果から血漿Li濃度と赤血球Li濃度はLi比の予測において役立つが( $P<0.001$ ), 炭酸リチウム一日投与量はその回帰係数が0とみなされ, Li比の予測には役立たないことを示す。また血漿Li濃度の回帰係数が負であることは, 血漿Li濃度が上昇するとLi比は低下することを意味し, 逆に赤血球Li濃度に関してはこの逆の関係が認められる。

表10は上のモデルにおけるstepwise multiple regression analysisの結果を示す。この分析はLi比の予測には赤血球Li濃度と血漿Li濃度のみが役立つ, 一日投与量は関係していないことを示す。

2. Li反応者とLi非反応者の血漿Li濃度, 赤血球Li濃度, Li比

表11はLi反応者群と非反応者群における血漿Li濃度, 赤血球Li濃度, Li比を比較したものであるが, いずれにおいても有意差は認められない。しかし上述のようにLi比は血漿Li濃度と赤血球Li濃度によ

て影響をうけるため, Li反応者と非反応者のLi比と赤血球Li濃度の比較はANCOVAによるのがより良いと考えられる。表12, 13は両群のANCOVAによる, 赤血球Li濃度, Li比の比較であるが, 血漿Li濃度をcovariateとした時, 赤血球Li濃度, Li比の各々について群間で有意差は認められない。

3. Li反応者と非反応者のEEGの比較

表14はLiに対する反応者群と非反応者群を一括し, Li投与による脳波変化を調べたものである。week 2, week 4とも投与前(week 0)と比較すると,  $\theta$ 波と8 cps  $\alpha$ 波の増加が認められ, 10~13 cps  $\alpha$ 波については有意差は認められなかった。また $\alpha$ 波全体についてはweek 2においては増加しているが, week 4においては有意差は認められず,  $\alpha$ -indexについては有意な変化は認められない。振幅はweek 2, week 4ともLi投与によって有意に増加していた( $P<0.01$ )。

全体としてLi投与によって $\theta$ 波, slow  $\alpha$ 波の増加と振幅の増加が認められた。

表15は反応者群(9名)と非反応者群(13名)についてweek 0での脳波の各パラメーターをcovariateとしてweek 4での脳波を比較したものであるが, いずれのパラメーターにおいても両群に有意差は認められなかった。

V. 内因性うつ病の疾病分類学的妥当性 (validity) とLiに対する反応性

1. 内因性うつ病の操作的診断基準間の一致率

表16には49名のうつ病患者について内因性うつ病

Table 4. Comparison of lithium and imipramine in the treatment of acute depression by t-test

Treatment interval		Lithium	Imipramine	P
Week 0	HDRS	20.0 ± 6.71 (N=31)	19.0 ± 5.27 (N=16)	0.54
	BDI	25.8 ± 8.62 (N=32)	30.9 ± 11.19 (N=16)	0.09
Week 2	HDRS	11.7 ± 5.97 (N=31)	10.8 ± 5.12 (N=16)	0.58
	BDI	16.5 ± 11.66 (N=32)	20.8 ± 11.14 (N=16)	0.23
Week 4	HDRS	8.1 ± 5.69 (N=25)	9.1 ± 8.82 (N=13)	0.49
	BDI	12.2 ± 10.4 (N=25)	17.3 ± 13.35 (N=13)	0.19

Each value is expressed as a mean ± SD.

N denotes the number of subjects.

HDRS, Hamilton Depression Rating Scale; BDI, Beck's Depression Inventory.

の個々の診断基準を満たした患者の人数と2つの診断基準を対にして同時に満たした患者数を表示した。RDCを満たした患者が49%と最も多く、最低はDSM-IIIの10.2%であった。各診断基準間の一致率を $\kappa$ 係数で表したものが表17である。DSM-IIIとADの一致率が最も多く0.69で、RDCとNEDDIの一致率は0.06で最低であった。10個の $\kappa$ 係数の中で、5つについては有意に $\kappa \neq 0$ といえるが、他の5つについては $\kappa = 0$ は棄却できなかった。全体として各診断基準間の一致率はかなり低いといえる。

## 2. 因子分析によるうつ病の症候学的分析

この研究で50名のうつ病患者について得た25の症候を変量として因子分析が行われた。25の症候は表18に示されている。因子分析は主因子法 (principal component analysis) で行われた。因子は5個抽出され、回転前の因子負荷量 (factor loading) が表19に

示されている。これら5つの因子によって説明できる変動は変動間の全変動の56.7%であった。各因子の因子負荷量からいわゆる“内因性”因子を特定するために判別分析が行われた。5個の因子についての各対象の因子得点 (factor score) が算出され、これらをもとにして5つの因子を独立変数とするRDCの内因性うつ病の診断を予測するための判別式が求められた。表20には判別式の回帰係数とその有意性が示されている。因子I, III, IVの3つの因子が予測に役立つ因子といえる。マハラノビス距離は1.651であり、誤判別率は0.203と推定される。

## 3. 内因性うつ病と結実因子 (precipitating factor) の相関

結実因子はSADSに含まれている面接項目を利用したが、これは“6-point scale”で、1から6へと漸次誘発因子は強くなっていく。表21はRDCによる

Table 5. Comparison of lithium and imipramine in the 2-week treatment of acute depression by ANCOVA

	Pretreatment Covariate $\bar{X}$ §	Posttreatment (2-week) Variate $\bar{Y}$ §§		P
		Lithium	Imipramine	
Total	19.79	11.63	10.92	>0.50
Depressed mood	2.26	1.12	1.09	>0.50
Guilt	0.87	0.39	0.42	0.23
Suicide	1.34	0.45	0.26	0.26
Initial insomnia	0.68	0.68	0.49	0.37
Middle insomnia	0.58	0.53	0.41	0.42
Terminal insomnia	0.51	0.32	0.51	0.27
Work and interest	2.60	1.64	1.64	>0.50
Retardation	0.81	0.67	0.39	0.10
Agitation	0.36	0.10	0.62	>0.50
Psychic anxiety	1.32	0.67	0.84	0.43
Somatic anxiety	1.17	0.70	0.76	>0.50
Gastrointestinal somatic symptoms	0.75	0.61	0.63	>0.50
General somatic symptoms	1.06	0.55	0.56	>0.50
Genital	0.89	0.58	0.70	0.004+
Hypochondriasis	0.66	0.32	0.20	0.43
Loss of weight	0.53	0.22	0.07	0.24
Loss of insight	0.96	0.81	0.86	>0.50
Diurnal variation	1.19	0.59	0.73	0.50
Depersonalization	0.66	0.52	0.30	0.31
Paranoid symptoms	0.21	0.06	0.00	0.02 +
Obsessional symptoms	0.43	0.20	0.37	0.17

§ Initial mean score for Hamilton Depression Rating Scale.

§§ Adjusted mean score.

+ Indicates the probability under the null hypothesis that the slopes of lithium group and imipramine group are equal.

診断で内因性うつ病の24名と非内因性うつ病の25名について、結実因子の強さを比較したものであるが、両群に有意な差は認められない。

NelsonらのADの診断基準は10項目(症状)から構成されているが、各対象がもつ症状の個数(得点)とSADSにおける結実因子の強さとの相関を求めた(表22)。ADの診断基準の得点と結実因子の強さには有意な相関がみられたが( $P < 0.001$ )、同様にして計算されたNEDDIの得点と結実因子の強さには相関は認められなかった。

#### 4. 内因性うつ病と非内因性うつ病の重症度

5つの診断基準によって診断された内因性うつ病と非内因性うつ病の重症度を比較したものが表23に示されている。重症度はHDRSの治療前のtotal scoreを用いた。5つの診断基準とも内因性うつ病のtotal scoreが大きく、より重症であることを示す。このうち

RDCで明らかな有意差がみられた( $P = 0.01$ )。他の4つの診断基準については有意水準には達しないが、内因性うつ病群の方がより重症の傾向がみられた( $P = 0.12 \sim 0.27$ )。

#### 5. 内因性うつ病と非内因性うつ病のLiに対する反応性

図9と表24はRDCによって診断された内因性うつ病群と非内因性うつ病群のLiによる治療効果をHDRSとBDIのtotal scoreについてweek 0, week 2, week 4での2群の差の比較を示したものである。いずれの週においてもいずれの尺度においても内因性うつ病群と非内因性うつ病群には有意差はみられない。表25にはHDRSとBDIのtotal scoreについてANCOVAによる比較を示したものである。week 2, week 4のいずれの週においても2群のadjusted mean scoreに有意差は認められない。

Table 6. Comparison of lithium and imipramine in the 4-week treatment of acute depression by ANCOVA

	Pretreatment Covariate $\bar{X}$ §	Posttreatment (4-week) Variate $\bar{Y}$ §§		P
		Lithium	Imipramine	
Total	19.76	8.08	9.08	>0.002+
Depressed mood	2.23	0.59	0.81	>0.50
Guilt	0.87	0.44	0.28	>0.50
Suicide	1.46	0.26	0.60	0.17
Initial insomnia	0.72	0.33	0.33	>0.50
Middle insomnia	0.56	0.38	0.33	>0.50
Terminal insomnia	0.49	0.30	0.29	0.01 +
Work and interest	2.64	1.35	1.23	>0.50
Retardation	0.87	0.43	0.60	0.41
Agitation	0.41	0.00	0.08	0.16
Psychic anxiety	1.36	0.67	0.55	0.02 +
Somatic anxiety	1.08	0.31	0.42	0.04 +
Gastrointestinal somatic symptoms	0.74	0.44	0.36	>0.50
General somatic symptoms	1.03	0.42	0.62	0.28
Genital	0.87	0.42	0.58	0.006+
Hypochondriasis	0.67	0.21	0.13	>0.50
Loss of weight	0.49	0.04	0.15	0.36
Loss of insight	0.95	0.42	0.52	0.14
Diurnal variation	1.23	0.61	0.78	>0.50
Depersonalization	0.54	0.12	0.15	>0.50
Paranoid symptoms	0.26	0.07	0.08	>0.50
Obsessional symptoms	0.41	0.14	0.18	>0.50

§ Initial mean score for Hamilton Depression Rating Scale.

§§ Adjusted mean score.

+ Indicates the probability under the null hypothesis that the slopes of lithium group and imipramine group are equal.

## 考 察

## I. 炭酸リチウムの一投与量, 血漿 Li 濃度, 赤血球 Li 濃度の関係

多くの研究者は炭酸リチウムの一投与量と血漿 Li 濃度の間には正の相関があることを報告している。渡辺ら<sup>44)</sup>は 16 例について炭酸リチウムの一投与量と血清 Li 濃度の関係を調べ, 正の相関を認めた。本多ら<sup>45)</sup>は 271 検体について両者の関係を調べ, 相関係数を  $r=0.674$  と報告している。本研究では相関係数  $r=0.316$  と有意に  $r \neq 0$  であるが ( $P < 0.001$ ), 本多らの値と比べるとかなり低い数値である。Platman ら<sup>46)</sup>は血漿 Li 濃度を左右する最も大きい因子として投与後の時間減衰を挙げているが, 本研究においては最終投与 12 時間後に正確に採血しており, この点では本多らの方法と同一である。しかしながら本多らの報告では一日投与量のかわりに体重 1 kg 当りの炭酸リチウム用量を用いており, このことが相関係数の高値を

説明するかもしれない。渡辺ら<sup>47)</sup>は「両者にはある程度の相関はあるが, 個体差が大きいことが特徴的なこと」を報告し 600 mg の一日投与量で 0.3~0.5 mEq/L, 900 mg で 0.48~0.8 mEq/L の範囲の血清 Li 濃度を得ている。本研究では 600 mg で 0.27~0.84 mEq/L, 800 mg で 0.21~0.61, 1200 mg で 0.30~0.82 mEq/L と同一投与量でも血漿 Li 濃度の変動はかなり大きい。Li 濃度の治療域と中毒域は比較的接近していることから, Amdisen<sup>29)</sup>が指摘しているように投与量は患者個々に対して決定されるべきであり。画一的投与は患者によっては中毒レベルまで達する危険性があることを意味している。

Frazer ら<sup>48)</sup>は rat を用いた研究で, 赤血球 Li 濃度は血漿 Li 濃度よりも脳内 Li 濃度に近く, 脳内 Li 濃度のより良い予測因子となることを報告している。このことは, 炭酸リチウムの一投与量を決定する際の指標として, 血漿 Li 濃度よりも赤血球 Li 濃度が重要なことを示唆する。

Table 7. Comparison of lithium and imipramine in the 2-week treatment of acute depression by ANCOVA

	Pretreatment	Posttreatment (2-week)		P
	Covariate $\bar{X}$ §	Variate $\bar{Y}$ §§		
		Lithium	Imipramine	
Total	27.50	17.73	18.29	>0.50
Mood	1.91	0.99	0.96	>0.50
Pessimism	1.67	0.85	1.22	0.20
Sense of failure	1.69	0.90	0.97	>0.50
Lack of satisfaction	1.22	0.75	0.97	0.36
Guilty feeling	0.99	0.77	0.93	0.48
Sense of punishment	1.09	0.73	0.95	0.37
Self hate	1.22	0.84	0.80	>0.50
Self-accusation	1.37	0.99	1.15	0.50
Self-punitive wishes	1.20	0.67	0.22	0.06
Crying spell	1.17	0.41	0.70	0.26
Irritability	1.41	0.88	1.23	0.34
Social withdrawal	0.85	0.66	0.77	>0.50
Indecisiveness	1.37	0.98	1.04	>0.50
Body image	1.28	1.06	1.08	>0.50
Work inhibition	1.33	1.08	1.03	>0.50
Sleep disturbance	1.72	0.01	0.92	>0.50
Fatigability	1.54	1.08	1.23	>0.50
Loss of appetite	1.02	0.53	0.64	>0.50
Weight loss	0.85	0.45	0.29	>0.50
Somatic preoccupation	1.07	0.97	0.88	>0.50
Loss of libido	1.44	1.30	1.13	>0.50

§ Initial mean score for Beck's Depression Inventory.

§§ Adjusted mean score.

赤血球 Li 濃度が今一つ注目される理由は、Li に対する細胞膜の輸送機構が遺伝的支配を受けているという知見による<sup>49)50)</sup>。しかし本研究のデータでも明らかにように血漿 Li 濃度と赤血球 Li 濃度は有意な正の相関をなし( $r=0.572$ ,  $P<0.001$ )、このことは赤血球 Li 濃度は血漿 Li 濃度によって変化することを意味するので、より安定した指標としてすでに述べた、Li 比が注目されてきた。なお、Li 比については第三章において考察する。

## II. うつ病に対する Li の治療反応

Li の躁病に対する治療効果は多くの臨床研究によって確立しているといつてよい。1949年に Cade<sup>1)</sup>が 10 例の躁病患者に対して Li がきわめて有効なことを報告した。この報告に対する反応は小さく、かなり長い間無視され続けてきた。特に米国では 1940 年代に高血圧患者に対する減塩療法で食塩の代用として Li 塩が使われ、その結果多数の中毒患者の発生をみるに

至ったという経験があり、Li に対する嫌悪感が強く、このため抗躁剤としての Li の使用が長くためらわれた。Li の普及をもたらした主な功労者は多数の比較試験を行いその有効性を実証したデンマークの Schou と、Li の広範な研究を行った Gershon である<sup>51)</sup>。当初 Li は急性躁病の治療さらには双極性感情障害の予防的治療のみに有効であると考えられていた。実際、1975 年に発表された米国精神医学会の特別調査委員会の報告<sup>3)</sup>では Li の有効性が確立されているのは急性躁病に対する治療と双極性感情障害に対する予防的治療の 2 つのみが挙げられ、単極性うつ病の治療に対しては「有効であることを示すよく制御された研究はあるが、単極性うつ病の定義の不正確さと対象患者の数が少ないためさらに比較研究が必要である」と述べている。

しかしその後の幾つかのよく制御された条件下での比較試験<sup>52)53)</sup>において、Li は単極性うつ病の予防効果

Table 8. Comparison of lithium and imipramine in the 4-week treatment of acute depression by ANCOVA

	Pretreatment Covariate $\bar{X}$ §	Posttreatment (4-week) Variate $\bar{Y}$ §§		P
		Lithium	Imipramine	
Total	27.40	14.03	13.86	>0.50
Mood	1.93	0.59	0.61	>0.50
Pessimism	1.70	0.61	0.67	>0.50
Sense of failure	1.74	0.83	0.83	>0.50
Lack of satisfaction	1.30	0.64	0.53	0.36
Guilty feeling	1.04	0.58	0.71	0.49
Sense of punishment	1.00	0.41	0.85	0.13
Self hate	1.13	0.66	1.01	0.15
Self-accusation	1.35	0.80	0.88	>0.50
Self-punitive wishes	1.28	0.47	0.71	0.42
Crying spell	1.15	0.57	0.36	>0.50
Irritability	1.43	0.45	0.71	0.03 +
Social withdrawal	0.75	0.44	1.24	0.002
Indecisiveness	1.43	0.82	1.17	0.40
Body image	1.38	0.56	0.61	>0.50
Work inhibition	1.35	0.71	0.53	0.44
Sleep disturbance	1.70	0.65	0.81	>0.50
Fatigability	1.58	0.94	0.59	0.19
Loss of appetite	1.05	0.23	0.84	0.004
Weight loss	0.78	0.19	0.26	0.002+
Somatic preoccupation	1.13	0.65	0.73	>0.50
Loss of libido	1.30	1.13	0.89	0.41

§ Initial mean score for Beck's Depression Inventory.

§§ Adjusted mean score.

+ Indicates the probability under the null hypothesis that the slopes of lithium group and imipramine group are equal.

で bipolar I, II に対する効果に匹敵することが証明されている。さらには Kane ら<sup>54)</sup>は, recurrent unipolar depression と bipolar II depression を対象とする Li と IMP と placebo の予防効果の比較試験で Li が最も優れていたことを報告している。

しかし躁病や双極性感情障害だけでなく、このように単極性うつ病の予防効果が認められるのであれば、急性の単極性うつ病に対しての有効性を予想するのは当然である。

本研究での 4 週間の比較試験で得られた結果は IMP と Li が同等の抗うつ作用を有していることを示唆している。

本研究の比較試験で得られたデータは total score においては, HDRS の 2 週目と BDI の 2 週目と 4 週目で, Li と IMP の治療効果に差はないことを示している。HDRS の 4 週目の total score の分析は治療前に、ある程度症状の重篤なとき, Li の治療効果が優れていることを示すが、しかし BDI の 4 週目の total score では有意差は認められず、結論づけられないように思われる。Mendels<sup>55)</sup>は, Li は抗うつ作用の発現

が遅く、しばしば 20 日以上必要な症例もあることを示唆し, Worrall ら<sup>56)</sup>は 29 人の女性のうつ病の入院患者を対象とした IMP と Li の比較試験で, IMP は 1 週目ですでに治療効果を発現するが、以後は著明な効果が認められないのに対して, Li は 2 週目でようやく効果発現が認められたことを報告している。これらの所見から、ある程度重症のうつ病患者 (Worrall らの対象患者のように入院患者が該当する) では Li は IMP に比べ効果発現は遅いが、優れた治療効果を示すと考えられる。

個々のうつ症状についての Li と IMP の症状改善度の比較に関しては, Watanabe ら<sup>57)</sup>は Li により、より改善する症状として weight loss, depressed mood, early morning awakening, genital symptoms を挙げているが、本研究のデータからは weight loss, genital symptoms, anxiety (psychic & somatic), terminal insomnia, irritability が挙げられ、Watanabe らの報告と共通するものは weight loss, genital symptoms のみである。

Li の抗うつ作用についての報告は 1949 年の Cade<sup>1)</sup>

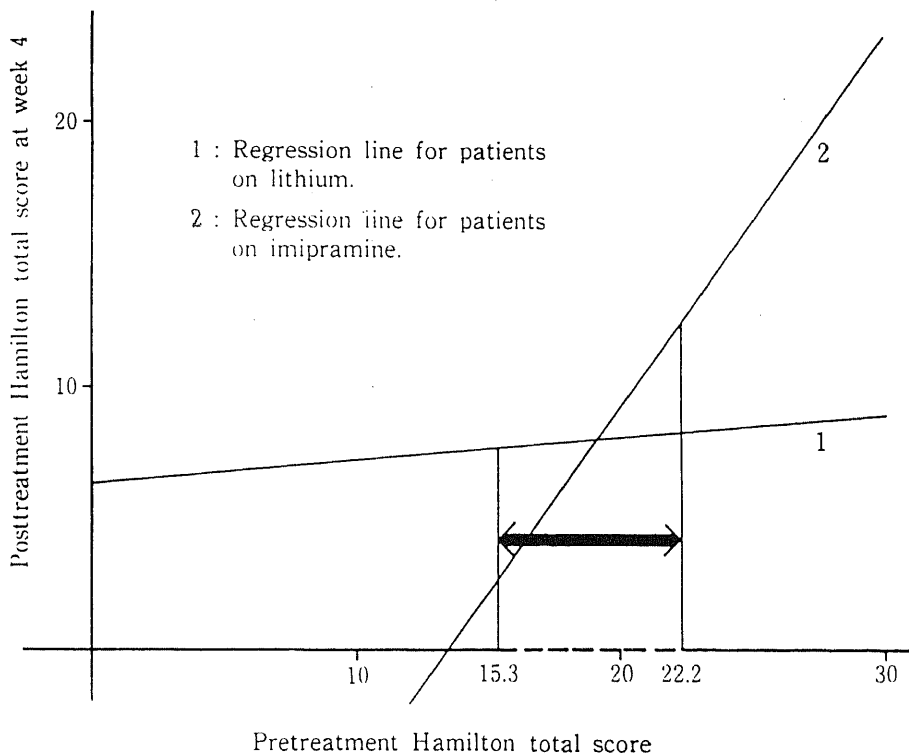


Fig. 5. Regression lines for patients treated with lithium and with imipramine. Regression coefficients are significantly different, and posttreatment Hamilton total scores at week 4 for both groups are judged to be equal, when pretreatment Hamilton total score ranges from 15.3 to 22.2.

の報告以来, uncontrolled study と controlled study の数多くの報告がなされている. 渡辺の review<sup>58)</sup>によれば, 現在まで Nahuneck ら<sup>59)</sup>21 組の研究グループによって uncontrolled study が報告され, これらの報告

の中で参加した 420 人のうち 219 人, すなわち 52% が Li により有効と判定された. しかし研究者間の判定基準の不統一や診断基準の不一致のため結果の解釈は困難である. controlled study は現在 14 編あるが, その

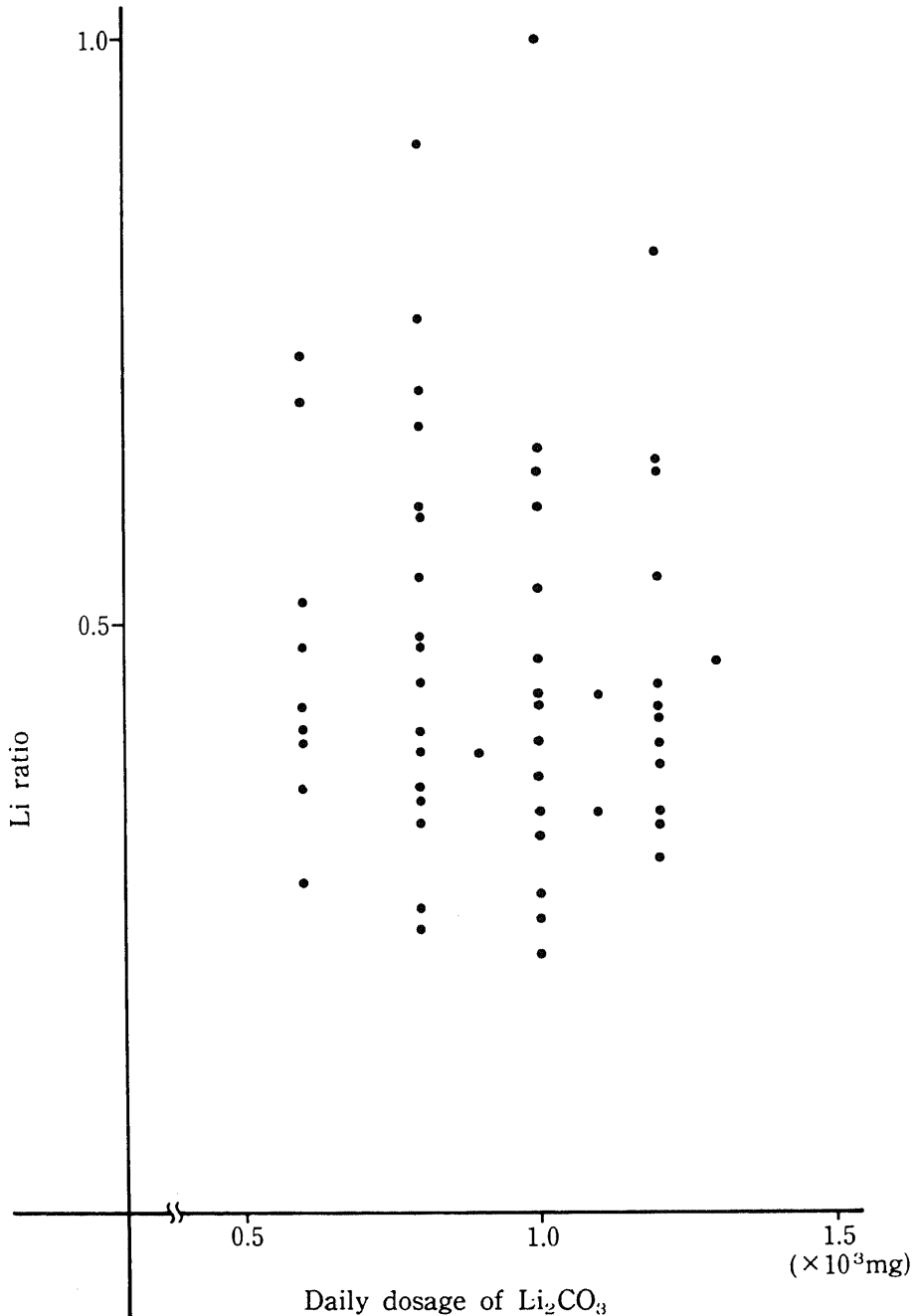


Fig. 6. Scatter diagram of Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and Li ratio. Regression coefficient ( $\beta$ ) was tested for the null hypothesis  $H_0: \beta=0$ . The probability is 0.55.



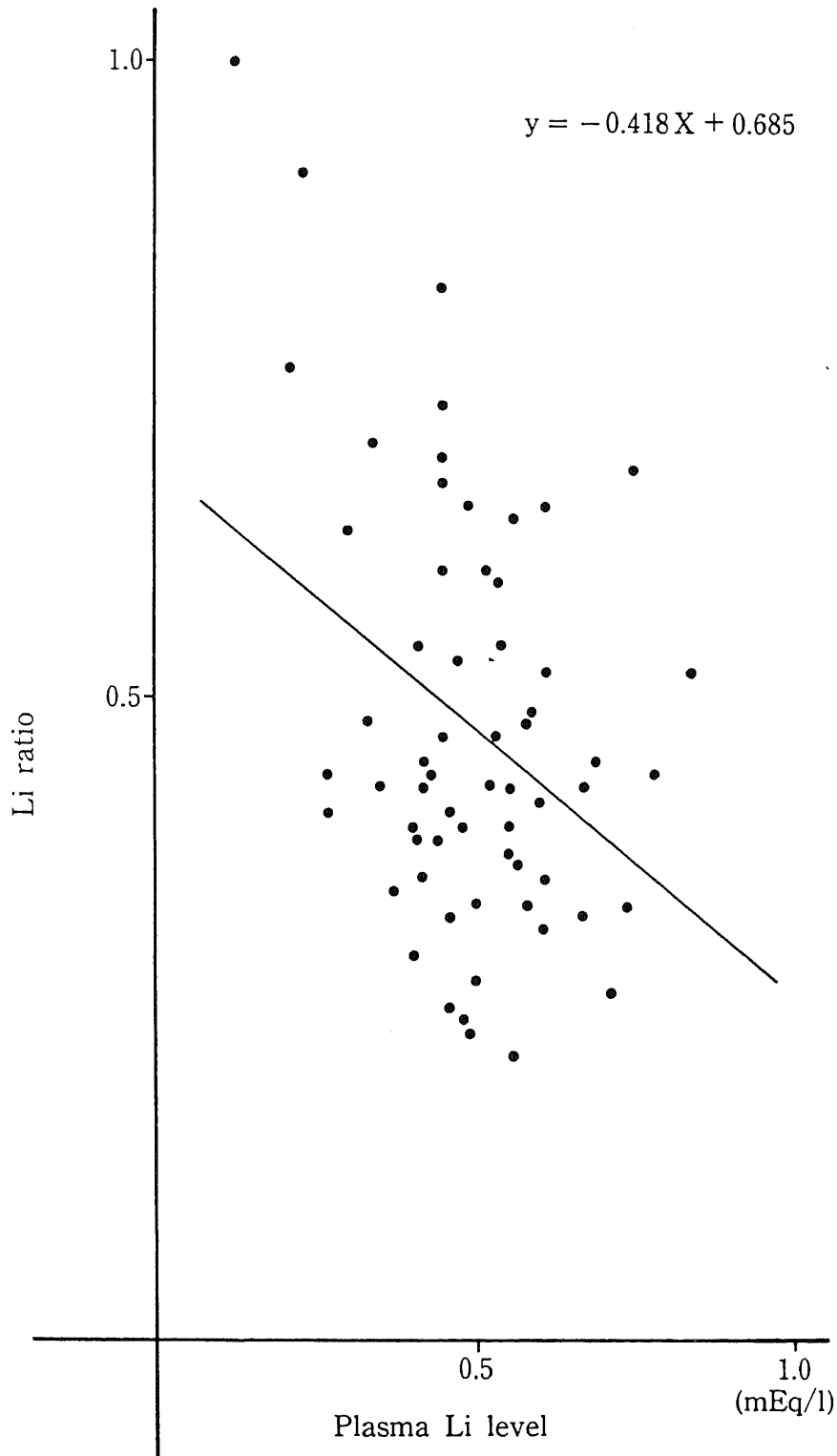


Fig. 7. Scatter diagram and regression line of plasma Li level and Li ratio. Regression coefficient ( $\beta$ ) was tested for the null hypothesis  $H_0: \beta=0$ . The probability is 0.005.

うち 10 編は placebo が対照薬で、3 編は IMP、最後の 1 編は desipramine をそれぞれ対照薬としている。これらの controlled study のうち Li の抗うつ作用に否定的報告をしているのは、Fieve ら<sup>60)</sup>と Stokes ら<sup>61)</sup>の 2 編のみでいずれも初期のもの (1968, 1971) である。

Fieve ら<sup>60)</sup>の報告では、対照薬は IMP で 3 週目において IMP が Li に比べ有意に優れた改善を示しているが、Li の血中濃度と IMP の投与量についての記載がなく、また治療期間も 3 週間と短い。Fieve らの結論は Li は抗うつ作用がないというのではなく "mild" で

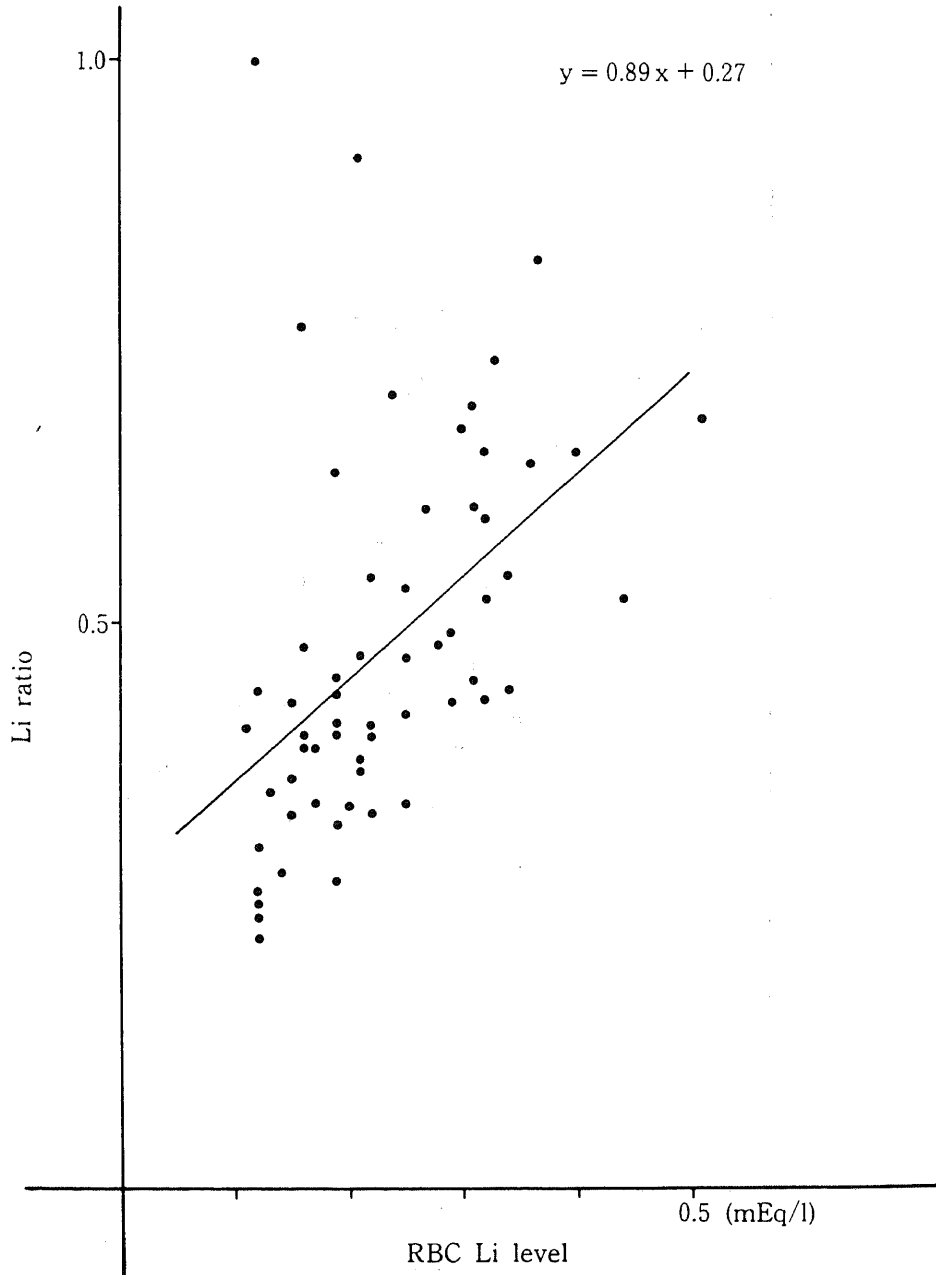


Fig. 8. Scatter diagram and regression line of RBC Li level and Li ratio. Regression coefficient ( $\beta$ ) was tested for the null hypothesis  $H_0: \beta=0$ . The probability is less than 0.001.

あるとしている。Stokesら<sup>61)</sup>の報告では対照薬は placebo であるが、治療期間が10日と短く、Liの血中濃度についての記載が全くない。他の報告<sup>62)</sup>は全てLiは placebo よりは抗うつ効果が優れ、IMPと同等の抗うつ効果を認めている。以上のことを考慮にいれてLiの抗うつ効果について考察すれば、Liの抗うつ効果はIMPと同等であると考えられる。

このようにLiが明らかな抗うつ作用を持つという事実は感情障害の治療学と分類学にどのような意義をもつのであろう？

感情障害における治療学的意義は、現在感情障害の標準的な身体治療となっている三環系抗うつ剤が従来考えられていた程、有効でないという事実にある。三環系抗うつ剤の有効率は60%と評価され、自然寛解の

Table 9. Multiple regression analysis

Factor	SS	DF	MS	F	P
Regression	1.34	3	0.4467	75.7	<0.001
Residual	0.33	56	0.0059		

Independent variable	$\beta$	$\beta'$	F	P
Daily dosage (g/day)	0.0177	0.0216	0.1212	0.73
Plasma Li level (mEq/L)	-1.1042	-0.9335	158.42	<0.001
RBC Li level (mEq/L)	1.8956	1.0033	193.34	<0.001

Multiple correlation coefficient is 0.897.

Abbreviations and symbols are the same as those of table 2. Multiple

Table 10. Stepwise multiple regression analysis

Factor	SS	DF	MS	F	P
Regression	1.34	2	0.67	116.5	<0.001
Residual	0.33	57	0.01		

Independent variable +	$\beta$	$\beta'$	F	P
RBC Li level (mEq/L)	1.8968	1.0040	196.8	<0.001
Plasma Li level (mEq/L)	-1.0971	-0.9275	167.9	<0.001

+ Other variable (daily dosage) has small F-value.

Multiple correlation coefficient is 0.896.

Abbreviations and symbols are the same as those of table 2.

Table 11. Comparison of Li ratio in responder and non-responder

	Responder	Non-responder	P
Plasma Li level (mEq/L)	0.47±0.15 (N=26)	0.51±0.13 (N=33)	0.35
RBC Li level (mEq/L)	0.22±0.08 (N=26)	0.24±0.09 (N=33)	0.46
Li ratio	0.50±0.18 (N=26)	0.47±0.16 (N=33)	0.54

Each value is expressed a mean±SD. N denotes the number of samples.

The number of samples was 26 in 14 responders, and 33 in 16 non-responders.

Table 12. Comparison of RBC Li level in responder and non-responder by ANCOVA

	Plasma Li level (mEq/L) (covariate $\bar{X}$ )	RBC Li level (mEq/L) (variate $\bar{Y}$ )	P
Responder (N=26)	0.49	0.23	0.81
Non-responder (N=33)		0.23	

N denotes the number of samples.

Table 13. Comparison of Li ratio in responder and non-responder by ANCOVA

	Plasma Li level (mEq/L) (covariate $\bar{X}$ )	Li ratio (variate $\bar{Y}$ )	P
Responder (N=26)	0.49	0.49	0.76
Non-responder (N=33)		0.47	

N denotes the number of samples.

Table 14. Electroencephalographic changes induced by lithium (N=22)

	Week 0	Week 2	Week 4
Number of waves observed during 20 seconds ▼			
Theta §	0.93±1.98	5.00±6.16**	4.05±3.46**
8cps §	10.0±6.05	18.5±11.3**	16.0±11.9**
9cps §	24.8±17.1	29.6±17.4 <sup>+</sup>	26.4±14.2
8-9cps §	34.8±20.6	48.1±25.4**	42.3±23.6 <sup>+</sup>
10cps §	24.7±14.1	27.7±11.5 <sup>++</sup>	24.2±15.0
11cps §	18.8±12.6	15.9±10.7 <sup>++</sup>	16.4±10.3 <sup>++</sup>
12cps §	12.2±8.54	10.3±8.12 <sup>++</sup>	11.4±9.86
13cps §	7.32±5.75	7.77±6.22	7.32±7.65
10-13cps §	63.2±34.3	61.2±30.4	61.0±34.6
8-13cps §	97.8±41.6	109.8±32.7*	104.6±38.0
Alpha-index(%)▼▼	49.0±21.2	52.4±19.6 <sup>++</sup>	52.6±19.9 <sup>++</sup>
Amplitude §§		14/8/0**	10/12/0**

Each value is expressed as a mean±SD. N denotes the total number of subjects.

▼ Counted from the right occipital lead (O<sub>2</sub>) of electroencephalogram.

▼ Counted from the right occipital lead (O<sub>2</sub>) of electroencephalogram.

§ Tested by Wilcoxon rank sum test.

§§ Indicates increase/no change/decrease compared with amplitude at week 0.

Binomial test was used to test the significance.

\* P<0.05 vs week 0; \*\* P<0.01 vs week 0; <sup>+</sup> 0.05<P<0.1 vs week 0;

<sup>++</sup> 0.1<P<0.5 vs week 0.

Table 15. Comparison of electroencephalographic changes induced by lithium in responder and non-responder by ANCOVA

	week 0	Responder (N=9)	Non-responder (N=13)
	Number of waves observed during 20 seconds ▼		
Theta <sup>+</sup>	1.09	3.28	4.58
8-9cps <sup>++</sup>	34.8	48.3	38.2
10-13cps <sup>+++</sup>	63.0	58.8	62.5
8-13cps <sup>+++</sup>	97.8	107.2	100.5
Alpha-index (%)▼ <sup>+++</sup>	51.7	52.6	52.5
Amplitude § <sup>+++</sup>		5/4	5/8

ANCOVA was carried out on the basis of data at week 0 and week 4 shown in table 13.

N denotes the number of subjects.

▼ Refer to table 14.

+ 0.1 < P < 0.2; ++ 0.2 < P < 0.5; +++ P > 0.5.

§ Indicates increase/no change compared with amplitude at week 0. Chi-square test was used to test the significance.

Table 16. Number of subjects who jointly met the paired criteria for endogenous depression

Diagnostic criteria <sup>+</sup>	% §	DSM-III	RDC	AD	NEDDI	TED
DSM-III	10.2	5 <sup>++</sup>	5	4	3	3
RDC	49.0		24 <sup>++</sup>	6	9	6
AD	12.2			6 <sup>++</sup>	4	2
NEDDI	34.7				17 <sup>++</sup>	4
TED	14.3					7 <sup>++</sup>

+ RDC indicates Research Diagnostic Criteria; AD, Autonomous Depression; NEDDI, Newcastle Endogenous Depression Diagnostic Index; TED, Taylor's Endogenous Depression.

++ The value on the diagonal is the total number of subjects who met that diagnostic criteria.

§ Indicates the ratio (percentage) of subjects who met that diagnostic criteria to the total subjects.

Table 17. Agreement between diagnostic criteria for endogenous depression

Diagnostic criteria	RDC	AD	NEDDI	TED
DSM-III	0.21 <sup>±</sup> ±0.09 <sup>++</sup> (0.016)	0.69 <sup>±</sup> ±0.14 <sup>++</sup> (0.000)	0.14 <sup>±</sup> ±0.11 (0.211)	0.43 <sup>±</sup> ±0.14 <sup>++</sup> (0.002)
RDC		0.25 <sup>±</sup> ±0.10 <sup>++</sup> (0.008)	0.06 <sup>±</sup> ±0.14 <sup>++</sup> (0.689)	0.21 <sup>±</sup> ±0.10 <sup>++</sup> (0.040)
AD			0.20 <sup>±</sup> ±0.12 <sup>++</sup> (0.078)	0.20 <sup>±</sup> ±0.14 <sup>++</sup> (0.156)
NEDDI				0.16 <sup>±</sup> ±0.14 <sup>++</sup> (0.177)

+ Represents kappa(k) coefficient based on Fleiss et al.

++ Represents standard error (SE) of null hypothesis  $k = 0$ .

Each value in the parenthesis represents the probability under the null hypothesis  $k = 0$ .

Abbreviations are the same as those of table 16.

Table 18. Symptomatology of depression

1. Middle insomnia
2. Terminal insomnia
3. Dysphoric mood
4. Psychomotor retardation
5. Guilt/self-reproach
6. Weight loss
7. Appetite loss
8. Distinct quality of depressed mood
9. Loss of interest/pleasure
10. Worse in AM
11. Lack of reactivity
12. Paranoid features
13. Psychomotor agitation
14. Duration of depression
15. Obsession/compulsion
16. Anxiety-psychic
17. Anxiety-somatic
18. Hypochondriasis
19. Suicidal idea/gesture
20. Depersonalization/Derealization
21. General somatic symptoms
22. Initial insomnia
23. Lack of energy/fatigue
24. Difficulty in concentration
25. Number of previous episodes

率が40%であることを考慮すれば20%が三環系抗うつ剤の真の有効率であると考えられる<sup>62)</sup>。さらにこのことは40%のうつ病患者が抗うつ剤から恩恵を受けないことを意味する。多くの研究者がうつ病の異質性を認めていること<sup>6)</sup>を考慮すれば、1種類の抗うつ剤がすべてのうつ病に有効であると考えことはむしろ不自然であり、三環系抗うつ剤とは全く性質の異なった抗うつ剤としてのLiは重要な存在かもしれない。

Liが抗躁作用とともに抗うつ作用を有することや双極性感情障害で躁・うつ両病相の予防効果をもつというのは一見矛盾した事実のように思われる。これらの事実は「躁」と「うつ」が全く逆の性質をもった病的状態であるという考え方に疑問を投げかける。感情障害の分類の中でbipolar vs. unipolarは最もよく確立された二分主義的(dichotomous)分類であるとみなされ、DSM-IIIをはじめ、よく知られた分類体系はこの二分法を組み入れている<sup>17)63)</sup>。この二分法を支持する証拠は、家族歴、経過、Liに対する反応性などを含んでいるが<sup>64)</sup>、本研究データはbipolar vs. unipolarと

いう二分法をを支持する証拠としてLiに対する反応性の違いを用いることに疑問を投げかけるばかりかmaniaとdepressionにはある共通の神経化学的異常が存在することを示唆している。さらには、Kraepelin, Himmelhochが“mixed states”の記載をし、睡眠脳波、中枢神経での生体アミンの動態などがmaniaとdepressionとで必ずしも“bipolar”でないこと<sup>65)67)</sup>、bipolar disorderとunipolar depressionの家族歴でbipolarsの血縁者にもunipolarsの血縁者と同じ程のunipolar depressionが存在すること<sup>68)69)</sup>など、いずれもこの二分法の妥当性に疑問を投げかけ、“bipolar”はmisnomerかもしれないことを示唆している。

### III. うつ病のLiに対する治療反応の予測因子

“Li responder”という用語はDysonら<sup>66)</sup>によって初めて使用された。我々が、今日用いているうつ病という概念は異質の集団である<sup>8)</sup>ため、Liに対して反応する者と反応しない者が存在する。このためあらかじめ治療反応を予測することが臨床上重要となり、このことはLi反応者と非反応者のそれぞれの特性を見い出そうとする努力につながると考えられる。

現在まで数多くの予測因子が研究者によって提唱されている。これらの因子は大別して、生理学的、心理学的予測因子、疾患、家族歴による予測因子に分類できる<sup>70)</sup>。

本研究ではこれらの多くの予測因子の中からresting EEGとLi比について調べた。これらはいずれも日常診療において比較的簡単に実施できるという利点を持っている。

#### 1. 治療効果の予測因子としてのLi比

血漿Li濃度は至適投与量を決定するために日常的に用いられているが、血漿Li濃度が至適濃度内であっても重篤なLi中毒が発現する症例が報告されている<sup>71)</sup>。そのうえ、前述の如くFrazerらは動物実験の成績から、血漿Li濃度の推移は脳内Liのそれと必ずしも相関せず、むしろ赤血球Li濃度の推移と類似することを示唆した。以来、赤血球Li濃度に関心が寄せられてきた。Frazerら<sup>46)</sup>の研究結果は、赤血球が神経細胞のモデルとして利用できることを示したものと考えられる。Whiteら<sup>72)</sup>と本研究結果( $r=0.572$ ,  $n=60$ ,  $p<0.001$ )でも明らかなように赤血球Li濃度は血漿Li濃度と正の相関を示すため、赤血球Li濃度そのものよりも、むしろLi比、すなわち赤血球Li濃度の血漿Li濃度に対する比に関心が集中してきた。

Mendelsら<sup>73)</sup>は10人の双極性うつ病の患者と4人の単極性うつ病の患者にLiを投与し、Li比と反応性についての関係を検討したが、反応者8人のLi比は $0.56\pm 0.03$ 、非反応者6人のLi比は $0.39\pm 0.02$ で有

意差があり ( $p < 0.005$ ), しかも血漿 Li 濃度には差がないことを報告した。このことは反応者と非反応者で Li イオンの膜輸送の機構が異なっていることを示唆している。実際, Li 比が遺伝学的支配を受けていることを示す報告がいくつかみられる。その後 Mendels らの結果を支持する報告<sup>74)</sup>と反駁する報告<sup>75)</sup>がみられ

る。

Mendels らは Li 比が血漿 Li 濃度に関係なく安定しており, しかも個体内 (intraindividual) で安定し, 個体間 (interindividual) でかなりの変動があることを報告したが, Lee ら<sup>76)</sup>は Li 比が血漿 Li 濃度の従属変数であることを示した。本研究のデータが Li 比は血

Table 19. Factor Loadings on 25 Items

Factor	(decimal points omitted)				
	1	2	3	4	5
1. Middle insomnia	301	-067	191	037	-401
2. Terminal insomnia	084	-184	237	059	-164
3. Dysphoric mood	216	353	224	110	218
4. Psychomotor retardation	195	650	022	-150	236
5. Guilt/self-reproach	616	148	-209	117	-213
6. Weight loss	238	-388	311	-170	373
7. Appetite loss	228	018	591	117	112
8. Distinct quality	-070	-384	-112	259	169
9. Loss of interest	441	597	222	107	077
10. Worse in AM	-007	-088	460	470	-255
11. Lack of reactivity	146	247	-194	321	029
12. Paranoid features	589	-009	-151	-361	-132
13. Psychomotor agitation	329	-080	-141	132	-477
14. Duration of depression	077	239	-349	458	-039
15. Obsession/compulsion	-175	-011	-301	260	106
16. Anxiety-psychic	610	-359	046	-211	012
17. Anxiety-somatic	458	-400	-035	-021	117
18. Hypochondriacal	-171	-302	062	232	-009
19. Suicidal idea	654	-019	-241	-084	-298
20. Depersonalization	086	-293	-059	455	022
21. General somatic	446	-164	-097	133	126
22. Initial insomnia	-074	-031	-015	-198	-047
23. Lack of energy	318	-232	-050	257	513
24. Difficulty in concentration	212	218	208	365	189
25. Number of episodes	001	018	531	-062	-260
Variance	2.779	1.991	1.604	1.496	1.333
Variance explained %	17.1	12.3	9.89	9.23	8.22

Table 20. Discriminant function calculated from factor scores

Factor extracted	Regression coefficient	P <sup>+</sup>
Factor I	1.094	0.014
Factor II	0.369	0.398
Factor III	0.943	0.010
Factor IV	1.625	0.002
Factor V	-0.385	0.411

+ Indicates the probability under the null hypothesis that regression coefficient is equal to 0.

漿 Li 濃度と負の相関をなすことを示す( $r = -0.354, n = 60, p < 0.005$ )が、興味あることに Rybakowski ら<sup>77)</sup>は本研究結果とは逆に Li 比と血漿濃度は正の相関をなすことを報告している( $r = 0.386, n = 37, p < 0.02$ )。この不一致の原因は明らかではないが、いずれにしても Li 比の“安定性”という観点からは Mendels ら<sup>79)</sup>が言うようには Li 比は安定したものではなく、このことは例えば Li 反応者と非反応者の Li 比を比較する場合、血漿 Li 濃度も考慮する必要があることを示すが、

しかし多くの報告はこのことを考慮していない。

Li 反応者と非反応者で赤血球 Li 濃度と Li 比を比較した本研究結果は血漿 Li 濃度を考慮した分析にもかかわらず有意差はみられず、Smith ら<sup>75)</sup>、Zerbi ら<sup>76)</sup>、Rybakowski ら<sup>77)</sup>の報告を支持した。このことは、Li 比が治療反応の予測因子として有用でないと同時に、イオンの膜輸送に関して反応者と非反応者に何らかの相違があるかもしれないという興味ある推測をも否定しているように思われる。また本研究における

Table 21. Precipitating factor in endogenous and non-endogenous depression

	Severity of precipitants	P
Endogenous depression	2.38 ± 1.13 <sup>+</sup> (N = 24)	0.57 <sup>++</sup>
Non-endogenous depression	2.28 ± 1.43 <sup>+</sup> (N = 25)	

+ Mean ± SD

++ Calculated with Mann-Whitney U-test.

N denotes the total number of subjects.

Table 22. Correlation of endogenous depression score with the severity of precipitants

(N = 49)

Correlation of Nelson's Autonomous depression's score with precipitants  
 $\tau = -0.413$  §,  $P < 0.001$

Correlation of NEDDI score with precipitants  
 $\tau = -0.065$  §,  $P = 0.51$

§ Represents Kendall's rank correlation coefficient ( $\tau$ ).

N denotes the total number of subjects.

Abbreviations are the same as those of table 16.

Table 23. Comparison of the severity in endogenous and non-endogenous depression

Diagnostic criteria	Endogenous	Non-endogenous	P
DSM-III	22.8 ± 6.3 (N = 5)	19.2 ± 5.6 (N = 44)	0.19
RDC	21.6 ± 4.6 (N = 24)	17.6 ± 6.0 (N = 25)	0.01
AD	22.0 ± 4.9 (N = 6)	19.3 ± 5.8 (N = 43)	0.27
NEDDI	21.4 ± 6.3 (N = 17)	18.7 ± 5.2 (N = 32)	0.12
TED	22.4 ± 6.5 (N = 7)	19.1 ± 5.5 (N = 42)	0.16

Each value, which is expressed as a mean ± SD, represents

Hamilton total score.

Hamilton total score was used for the severity of depression.

N denotes the number of subjects.

Abbreviations are the same as those of table 16.



Table 24. Comparison of treatment with lithium in endogenous and non-endogenous depression by t-test

Treatment interval		Endogenous	Non-endogenous	P
Week 0	HDRS	21.7 ± 6.69 (N=16)	18.4 ± 6.80 (N=14)	0.19
	BDI	25.3 ± 9.19 (N=16)	27.6 ± 7.75 (N=14)	0.48
Week 2	HDRS	11.1 ± 6.84 (N=16)	12.5 ± 5.25 (N=15)	0.49
	BDI	14.2 ± 12.28 (N=16)	18.7 ± 5.2 (N=14)	0.18
Week 4	HDRS	7.8 ± 5.47 (N=12)	8.8 ± 6.79 (N=13)	0.69
	BDI	9.9 ± 9.93 (N=11)	14.2 ± 11.45 (N=12)	0.35

Each value is expressed as a mean ± SD.

N denotes the number of subjects.

Abbreviations are the same as those of table 4.

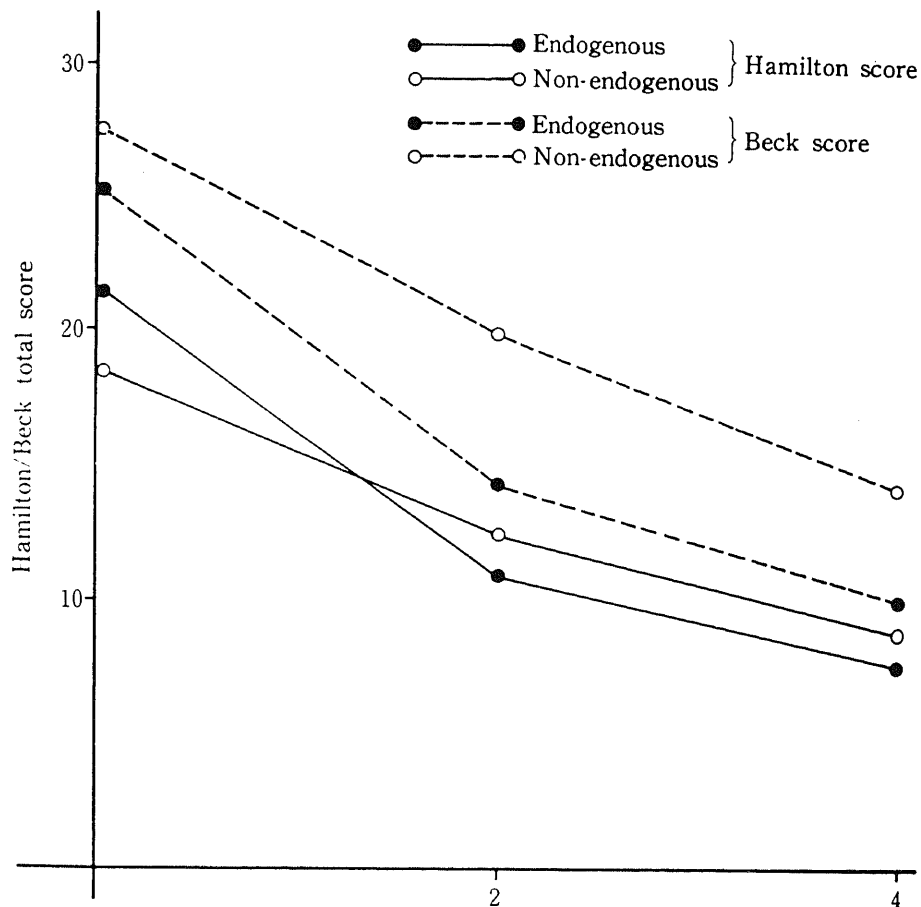


Fig. 9. Treatment results for Hamilton Depression Rating Scale and Beck's Depression Inventory. All the subjects were treated with lithium carbonate.

30人の対象患者のうち3人のbipolar群が含まれるが、これらの患者を除外しても結果には影響を与えない。すなわち、本研究データは単極性うつ病の中でLi比に関して異なる少なくとも2つの亜型が存在するという推測も支持できない。

## 2. 治療効果の予測因子としてのEEG

本研究ではまず実際にLiによってどのような脳波変化をきたすかを検討した。主な変化は散発性 $\theta$ 波の増加、 $\alpha$ 波の増加、 $\alpha$ 波の徐化、振幅の増大であった。Liによって $\theta$ 波が増加することは、Johnsonら<sup>79)</sup>、大熊ら<sup>80)</sup>、江原ら<sup>81)</sup>、Billingら<sup>82)</sup>によって報告されている。大熊ら<sup>80)</sup>は44%の症例に、江原ら<sup>81)</sup>は11例中7例に $\theta$ 波の増加を認めている。また基礎律動の徐化については、Zakowski-Dabroskaら<sup>83)</sup>は34例の患者について体重1kg当り18.4mgの炭酸リチウムを投与し、6時間後の記録ですでに $\alpha$ 波が徐化することを報告し、Johnsonら<sup>79)</sup>は基礎律動の徐化がLiによる脳波変化の特徴だとしている。江原ら<sup>81)</sup>も11人中7人が脳波変化をきたしたが、これら7人のすべてについて $\alpha$ 波の徐化が観察されたという。振幅については江原ら<sup>81)</sup>は11例中7例に低電位化を報告したが、Johnson<sup>84)</sup>、Itilら<sup>85)</sup>、Johnsonら<sup>79)</sup>はいずれも高電位化を報告しており結果は一定していない。大熊ら<sup>80)</sup>は振幅低下が21%、振幅増大が58%の症例に認められたことを報告している。本研究では22例中、2週間のLi投与で14例(64%)、4週目で10例(45%)が高電位化をきたし、この点では大熊らの報告<sup>80)</sup>と類似するが、低電位化が観察された者がいないことが大熊らの報告<sup>80)</sup>と異なっている。以上のことを考慮するとLiによって振幅が低下することもあるが、振幅の増加が圧倒的に多いと考えられる。本研究では $\alpha$ 波指数は有意ではないが増加する傾向がみられた。Johnsonら<sup>79)</sup>、江原ら<sup>81)</sup>は逆に $\alpha$ 波指数の減少を報告し、Itilらは $\alpha$ 波指数の減少が9人のLi投与患者中6人に観察されたことを報

告しており結果は一定していない。

以上のようなLiによって惹起される脳波変化が治療効果を予測しうるかについての本研究結果は否定的であった。すなわち、 $\theta$ 波と8-9 cpsの $\alpha$ 波の増加、高電位化といった本研究で得られたLiの脳波変化は反応者と非反応者で有意差は認められなかった。Zerbiら<sup>78)</sup>は12人のLi投与中の患者について症状改善度と脳波変化の相関について否定的な報告をし、Johnsonら<sup>79)</sup>も行動学的変化と脳波変化は相関がないことを報告している。Mayfieldら<sup>86)</sup>は症候学的変化と脳波変化の有意な相関を示唆しながらも、症例数が十分でないため結論を保留している。Zerbiら<sup>78)</sup>、Johnsonら<sup>79)</sup>、Mayfieldら<sup>86)</sup>の報告はいずれも対象患者が躁病であるが、本研究のそれはうつ病である点が従来の報告と異なっている。

以上の如く、躁病においてもうつ病においてもLiによる脳波変化は治療効果の予測因子としては有用でないと考えるのが妥当である。

Liによる脳波変化はCorcoranら<sup>87)</sup>によって初めて報告されたが、この患者はLi中毒であった。Johnson<sup>84)</sup>は10人のLi投与中の患者について7人に脳波変化を認めたが、同時に中毒症状も認め、逆に脳波変化を認めない症例は中毒症状も出現しなかったことを報告している。Platmanら<sup>88)</sup>は脳波変化は治療効果と関連がなく、むしろ非特異的中毒症状と関連していることを示唆している。また本研究では観察されなかった脳波変化として、 $\theta$ 波の群発、棘・鋭波、棘徐波複合<sup>89)</sup>、14 & 6 Hz陽性棘波<sup>82)</sup>などいわゆる突発性異常波が報告されている。さらに臨床的にも越野ら<sup>89)</sup>の報告にもみられるようにLi投与によって突発性異常波を伴ったけいれん発作が惹起されたという報告がある。

これらの所見からLiによる脳波変化は治療効果としてみるよりはむしろVacaflor<sup>90)</sup>のいうLi中毒性脳

Table 25. Comparison of treatment with lithium in endogenous and non-endogenous depression by ANCOVA

	Pretreatment (covariate $\bar{X}$ )	Posttreatment (variate $\bar{Y}$ )		P
		Endogenous	Non-endogenous	
HDRS (total score)	20.10 (week 2)	10.66	12.89	0.33 >0.50
	19.64 (week 4)	7.67	9.00	
BDI (total score)	26.37 (week 2)	14.92	19.23	0.27 >0.50
	25.65 (week 4)	11.03	13.14	

Abbreviations are the same as those of table 4.

症やけいれん発作のようなLiによる重篤な副作用への警告とみなすべきかもしれない。

#### IV. 内因性うつ病の診断に対する信頼性 (reliability) と妥当性 (validity)

精神医学における診断の一致率 (信頼性) の低いことはかなり以前から知られていた。このため診断者間の communication が阻害され、研究面では所見の不一致につながるなど精神医学における重大な問題となっていた<sup>91)</sup>。Ward ら<sup>92)</sup>は精神医学における診断の不一致の最大の原因は診断基準の不一致であることを明らかにし、また、Feighner ら<sup>93)</sup>はいわゆる操作的診断基準が診断の一致率を高める最良の方法であることを見出し、15の主要な疾患の診断基準を操作的な形式で発表した。以来、多くの診断基準が発表されているが、同一疾患についての診断基準間の不一致が新たな問題として生じてきた。Strauss ら<sup>94)</sup>は272人の機能的な精神障害者について、7つの操作的診断基準を用いて精神分裂病の診断を行い、診断基準によって最高25%、最低1.4%の患者が分裂病の診断を受け、使用される診断基準によって分裂病の割合が大きく異なることを報告し、Kendall ら<sup>95)</sup>も38%から3%のバラツキがあることを報告している。

しかし、このような診断基準間の一致率に関する報告はほとんどすべて精神分裂病の診断基準に限られている<sup>93)~95)</sup>。しかし最近の生物学的精神医学の研究は分裂病よりもむしろ、うつ病、特に中枢神経系に機能的異常をもつと仮定されているいわゆる内因性うつ病に対して盛んであるが<sup>96)</sup>、診断基準間の低い一致率は研究者間の所見の不一致につながるが予測される。しかし内因性うつ病に対する診断基準間の一致率に関する研究はきわめて少ない。表16に示された如くRDCで49%、DSM-IIIで10.2%のうつ病の患者が内因性うつ病と診断され、頻度のバラツキの大きいことを証明している。Davidson ら<sup>96)</sup>も5つの内因性うつ病の診断基準を用いて、DSM-IIIで24%、RDCで50%、Feinberg らのMichigan Discriminant Indexで70%と診断頻度に大きな差があることを見出している。すなわち、分裂病と同様に、内因性うつ病の診断頻度もまた使用される診断基準によってかなり大きく左右されることを示している。表16に示された結果をさらに分析すると、DSM-IIIで内因性うつ病と診断された5人はすべてRDCでも内因性うつ病と診断され、ADで内因性うつ病と診断された6人もすべて、RDCで同じ診断を受けている。さらにTEDで内因性うつ病と診断された7人のうち6人がRDCでも同じ診断を受けている。これらのことからRDCはDSM-III、AD、TEDを包含する広義の内因性うつ病を定義し、DSM-

III、AD、TEDはいわば狭義の内因性うつ病を定義していると考えられるが、表17の $\kappa$ 係数で示されるように、DSM-IIIとADの一致率はかなり高い( $\kappa=0.69$ )ことから、ほぼ同じ概念を定義していると考えられる。DSM-IIIとADの一致率が高いことはLeckman ら<sup>97)</sup>も報告している。TEDとDSM-III、TEDとADの一致率は低く (各々 $\kappa=0.43, 0.20$ )、それゆえTEDはDSM-IIIやADとは異なる狭義の内因性うつ病を定義していると考えられる。本研究で用いた5つの診断基準の中で、NEDDIだけが他の4つのものとはかなり異なる内因性うつ病を定義していることが表16, 17から明らかである。一般に研究者が診断基準を作成する方法には大別して2通りある。1つはRDC、DSM-III、AD、TEDのように研究者の合意に基づくもの、今1つはNEDDIのように統計学的分析によるものである。NEDDIはCarney ら<sup>98)</sup>が129人のうつ病の入院患者の症候に関するデータを重回帰分析により解析して得た診断基準であるが、このような診断基準の導出方法の違いが内容の違いに反映されるものと思われる。

本研究によって得られた内因性うつ病の診断基準間の一致率は総じてかなり低いことが特徴である。著者の知る限り、本研究と同主旨の研究結果がないため比較できないが、精神分裂病に対して報告されたものと比較するとかなり低い一致率である。Kendall ら<sup>94)</sup>は機能的な精神病の134人を対象とした精神分裂病の8つの診断基準間の一致率は $\kappa$ 係数で最低0.32、最高0.87と報告し、Helzer ら<sup>99)</sup>は0.24から0.84と $\kappa$ 係数を報告しているが、本研究では表17で示された如く最低0.06、最高0.69の $\kappa$ 係数で0.69は例外的に高い値であり、内因性うつ病の診断基準間の一致率は精神分裂病のそれよりもさらに低いことが示唆される。

以上のことから、採用される診断基準によって内因性うつ病の概念が異なり、また診断される患者数も異なり、Fenton ら<sup>99)</sup>が精神分裂病に対して指摘したことがそのまま内因性うつ病にもあてはまることを意味している。

最近の内因性うつ病の定義は“内因性”という病因論的な含蓄をもつ用語にもかかわらず、本研究で用いられた診断基準のように記述的定義によって行われるようになってきているが<sup>98)</sup>、内因性うつ病に特徴的な症状群はしばしば“endogenous symptom pattern”と呼ばれ、この症状群は多変量解析、特に因子分析法や判別分析法によって確認されてきた。本研究での50人のデータに基づいて因子分析によって得られた5つの因子の中でendogenous symptom patternと高い相関を示す因子を見出すことは難かしいように思われる。Paykel ら<sup>100)</sup>は100人の外来患者と120人の入院

患者の計 220 人のうつ病患者を対象に 28 の症候について因子分析を行い、3 つの因子を抽出し、retardation, distinct quality, worse in AM, agitation などの endogenous symptom と負の相関を、irritability, somatic anxiety, initial insomnia, depersonalization などのいわゆる“neurotic symptoms”と正の相関を示す因子 (factor 2) を“内因性”因子としている。Kiloh ら<sup>101)</sup>は 143 人の外来患者を対象として、30 の症候に対して因子分析を行い Paykel らのような因子を見出ししている。本研究の因子分析で Paykel ら、Kiloh らのような典型的な“内因性”因子を見い出せなかったことは、前述の内因性うつ病の診断基準間の一致率が非常に低いことからわかるように、実際に endogenous symptom pattern が存在しないことも示唆するが、一方で本研究の方法論的問題も考慮しなければならない。本研究では 50 人のうつ病患者を対象としたが、そのうち 47 人が外来患者であり、このことは疾患そのものが軽度から中等度であり、症状が不明瞭であったために症状評価の際に error があつた可能性がある。今 1 つの問題点として標本数が挙げられる。本研究では 50 人を対象としたが、今までに報告されている同主旨の 13 編の因子分析の研究で用いられた標本数は、最低 50、最高 696 であることから<sup>102)</sup>、本研究の標本数は充分とはいえない。さらに、本研究での因子分析で得られた因子は回転前のものであり、多くの研究者が見出した、いわゆる“内因性”因子を回転後に抽出し得る可能性が残されている。

“内因性”と“反応性”といううつ病の二分法は Lange<sup>9)</sup>によって提唱されたが、この二分法の鑑別の要点は誘発因子の有無である。争点は誘発因子の欠如が“内因性”症状群と結びつか、あるいは誘発因子の存在のもとでこれらの症状群が出現することはないか、ということである。本研究結果の表 21 に示された如く、RDC 内因性うつ病と非内因性うつ病の両群で誘発因子の強さに有意な差は認められない ( $p=0.57$ )。観点は異なるが、Hirschfeld<sup>103)</sup>は 69 人の RDC 内因性うつ病のうち 26 人が状況性 (situational) うつ病の診断基準を満たすことを報告し、Spitzer ら<sup>104)</sup>も RDC 内因性うつ病を満たした者のうち 37% が“状況性”であることを見出ししている。これらの所見は誘発因子の欠如は必ずしも RDC 内因性うつ病と結びつかないことを示唆している。また表 22 に示したように NEDDI の total score と誘発因子の強さとは有意な相関を示さず、NEDDI についても RDC と同様のことがいえる。AD の total score と誘発因子の強さとは有意な負の相関がみられ ( $p<0.001$ )、さきに示したように AD は RDC 内因性うつ病に含まれる狭義の内因性

うつ病であることから、RDC 内因性うつ病の中でも誘発因子の欠如した重型を形成している可能性がある。

以上の考察から、誘発因子と内因性うつ病の関係は各研究者の提唱している診断概念によって異なり、特に研究用診断基準として最も多く用いられている RDC 内因性うつ病は誘発因子と必ずしも結びつかず、換言すればある 1 人の患者が内因性うつ病と状況性 (反応性) の両方の診断をうける可能性のあることを示唆している。

内因性/反応性うつ病の二分法の別の側面として一部の研究者たちはこの二分法は単に重症度の差、すなわち軽症か重症かという量的な差を反映するものにすぎないと主張している<sup>105)</sup>。表 23 に示す本研究結果はこの概念がほぼ正しいことを示唆しているように思われる。特に RDC については内因性うつ病群は非内因性うつ病群より明らかに重症である。

Klein らは精神障害における分類の妥当性を調べる方法として薬物に対する反応性の違いを挙げ、これを“pharmacological dissection”という用語で表現している。この立場から内因性/反応性うつ病の二分法の妥当性が検討されてきた。すなわち、この二分法の今一つの概念は内因性うつ病は電撃療法や抗うつ剤などの身体療法 (somatic therapy) に良好な反応を示すというものである<sup>106)</sup>。この主張は内因性うつ病は神経内分泌学的異常を伴うという報告と関連する。Bielski ら<sup>107)</sup>は三環系抗うつ剤に対する予測因子に関する報告をまとめ、“endogenous symptom pattern”が予測因子として重要であることを示唆している。本研究においては Li に対する反応性という観点から RDC 内因性うつ病の妥当性を検討したが、内因性うつ病群と非内因性うつ病群で Li に対する反応性に有意差は認められなかった。また本研究で IMP を投与した患者についても内因性うつ病群と非内因性うつ病群で改善度を比較したが、有意差は認められなかった。endogenous symptom pattern が三環系抗うつ剤に対する良好な反応を予測するという Bielski らの報告があるが、しかしこれらの symptom pattern で構成される疾患単位としての RDC 内因性うつ病が抗うつ剤に対して良好な反応を必ずしも予測するものではない。実際 Prusoff ら<sup>108)</sup>は RDC 内因性うつ病と非内因性うつ病で三環系抗うつ剤に対する反応性に有意差が認められないことを報告している。Li については endogenous symptom pattern は良好な反応を予測するという Dyson ら<sup>90)</sup>の報告があるが、にもかかわらず本研究結果は疾患単位としての RDC 内因性うつ病の Li に対する良好な反応性を支持するものではない。すなわち、endogenous symptom pattern は三環系抗うつ剤と

Li に対して良好な反応性を予測するが、疾患単位としての RDC 内因性うつ病は三環系抗うつ剤と Li に対して他のうつ病に比べ良好な反応を示すとはいえず、薬物に対する反応性という観点からは、RDC 内因性うつ病妥当性には検討の余地がある。

以上、本章では内因性うつ病に関する仮説<sup>16)</sup>のいくつかを検討した。最初に内因性うつ病は急性エピソードに先行する誘発因子が欠如することで特徴づけられるという仮説である。この仮説に関しては現在提唱されている診断基準の中にあてはまるものもあるが、少なくとも RDC 内因性うつ病に関してはこの仮説は成立しない。2 番目の仮説は“endogenous symptom pattern”といわれる症状群の特別な形が存在する、というものである。本研究で行なった因子分析ではこの仮説は支持できないが、本研究では標本数が少ないこと、対象患者の症状が全般的に軽度であったこと、さらに一部の研究者がこのような症状分析の目的に因子分析を使用することに疑問視する<sup>109)</sup>、などのことから結論は保留すべきと考える。3 番目の仮説として、内因性うつ病は単に、より重篤なうつ病をさし、質的というよりも量的な違いとして理解される、というものであるが、RDC 内因性うつ病に関してはこの仮説は成立し、他の診断基準についても断定できないが、内因性うつ病は非内因性うつ病よりも重篤な傾向が認められる。4 番目の仮説として、内因性うつ病は神経内分泌学的異常を有し、それゆえ身体療法に良好な反応を示すというものであるが、三環系抗うつ剤に対する他の研究や Li に関する本研究結果からはこの仮説は疑問視される。その他、年齢が増すにしたがって内因性うつ病になりやすく、若年者ほど反応性うつ病になりやすいともいわれるが<sup>110)</sup>、本研究のデータの分析では 5 つの診断基準ともその傾向は認められなかった。

以上の所見は内因性うつ病の疾患単位としての妥当性に関してかなり疑問があることを示すが、Feinberg ら<sup>111)</sup>は RDC 内因性うつ病の sensitivity と specificity を調べ、それぞれ 71% と 70%、 $\kappa$  係数を 0.41 と報告し、RDC 内因性うつ病の妥当性には疑問があり、診断基準はさらに改良されるべき余地を残していると主張している。

さらに精神分裂病の診断基準についていわれてきたこと<sup>99)</sup>と同様に内因性うつ病についても各研究者によって提唱されている内因性うつ病の診断基準によって診断頻度は著しく異なり、一致率もかなり低く、診断基準間の互換性はほとんどないといえる。

このことは今後、精神障害の診断をする際に、どの診断基準に準拠したかを明記することを義務づけるとともに、現在の診断基準の再検討を要することを示唆

するものである。

## 結 論

RDC によって major depression および minor depression と診断された 55 人の患者を対象として 2 つの側面について研究が行われた。1 つは Li の急性の抗うつ効果について調べるため IMP との比較試験が行われ、Li の抗うつ作用の予測因子として Li による脳波変化と Li 比の有用性が検討された。加えて、Li の投与量、血漿 Li 濃度、赤血球 Li 濃度の関係が調べられた。次に、内因性うつ病の信頼性と妥当性について検討した。すなわち、5 つの操作的診断基準による診断頻度、一致率、さらにうつ症状の因子分析による分析、内因性うつ病と非内因性うつ病の誘発因子、重症度、Li への反応性の比較がなされた。

主な所見は次のように要約される。

1. 炭酸リチウムの一日投与量と血漿 Li 濃度は有意な正の相関をなすが ( $p < 0.001$ )、赤血球 Li 濃度とは有意な相関は認められなかった。また血漿 Li 濃度と赤血球 Li 濃度は有意な正の相関が認められた ( $p < 0.001$ )。

2. Li と IMP の急性抗うつ効果はほぼ等しいが、2 週目に比べて 4 週目で Li による効果が上回り、治療前の症状が重症のとき、Li による効果が優れていることを示唆する所見が得られたが、いずれも結論的ではなく、さらに大きな患者数による比較研究が必要であると考えられる。

3. Li 反応者と非反応者で Li 比に有意な差はみられず、血漿 Li 濃度と赤血球 Li 濃度に関しても両群で有意な差は認められなかった。

4. Li による脳波変化は  $\alpha$  波の徐化、 $\theta$  波の増加、振幅の増加であった。これらの脳波変化は Li 反応者と非反応者で有意な差は認められなかった。

5. 5 つの内因性うつ病の操作的診断基準を満たす患者の比率は最高 49% (RDC)、最低 10.2% (DSM-III) と診断基準によって大きな違いがみられた。また診断基準間的一致率を示す  $\kappa$  係数でも最高 0.69 (DSM-III vs. AD)、最低 0.06 (RDC vs. NEDDI) と大きな差異がみられ、10 組の  $\kappa$  係数の中で 5 つだけが統計学的に  $\kappa \neq 0$  とみなせた。これらの所見は内因性うつ病の概念の不統一を示唆する。

6. うつ症状についての因子分析による結果では、いわゆる 1 つの“内因性”因子を見出すことはできなかったが、従来の研究から考えて、さらに大きな患者数が必要であるように思われる。

7. 内因性うつ病と誘発因子との相関については、最もよく知られた RDC では内因性うつ病群と非内因

性うつ病群の間で誘発因子の強さに有意な差は認められないが、NelsonらのADでは関連が認められ、NEDDIでは有意な相関は認められない。このことは内因性うつ病の概念と誘発因子との関連に不一致があることを意味する。

8. うつ病の重症度について、RDCでは内因性うつ病群と非内因性うつ病群で有意な差が認められ、内因性うつ病群のほうが症状がより重篤であった。

9. 内因性うつ病のLiへの反応性は非内因性うつ病と比較して有意な差は認められなかった。

以上の所見より内因性うつ病の疾患概念については今後さらに検討を要するものと思われる。

#### 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った山口成良教授に深甚なる謝意を表します。また終始、検査室の使用許可と御援助を頂きました福井県立精神病院臨床検査技師、藤田和子技官に深く感謝致します。

#### 文 献

- 1) Cade, J. F. J.: Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med. J. Aust.*, **36**, 349-352 (1949).
- 2) 風祭 元・小原逸子: リチウム治療 — その発見と開発の歴史 —. *臨床精神医学*, **6**, 1293-1297 (1977).
- 3) American Psychiatric Association (APA): The current status of lithium therapy: Report of the APA Task Force. *Am. J. Psychiat.*, **132**, 997-1001 (1975).
- 4) Mendels, J.: Lithium in the acute treatment of depressive states, P43-62. In F. N. Johnson (ed.), *Lithium research and therapy*, Academic Press, New York, 1975.
- 5) Ramsey, T. A. & Mendels, J.: Lithium in the acute treatment of depression. p17-25. In F. N. Johnson (ed.), *Handbook of lithium therapy*, MTP Press, Lancaster, 1980.
- 6) 高橋 良: うつ病研究の新しい発展. *精神神経薬理*, **4**, 149-167 (1982).
- 7) 大月三郎・光信克甫: うつ病の病態生理と抗うつ薬療法. *精神神経薬理*, **4**, 223-232 (1982).
- 8) Mendels, J. & Cochrane, C.: The nosology of depression: The endogenous-reactive concept. *Am. J. Psychiat.*, **124**, 1-11 (1968).
- 9) Winokur, G.: Controversies in depression, or do clinicians know something after all? p153-168. In P. J. Clayton & J. E. Barrett (ed.), *Treatment of depression: Old controversies and new approaches*, Raven Press, New York, 1983.
- 10) Andreasen N. C. & Grove W. M.: The classification of depression: Traditional versus mathematical approaches. *Am. J. Psychiat.*, **139**, 45-52 (1982).
- 11) Andreasen, N. C.: The diagnosis and classification of affective disorders, p135-149. In J. M. Davis & J. W. Maas (ed.), *The affective disorder*, American Psychiatric Press, Inc., Washington, D. C., 1983.
- 12) Kendell, R. E.: The classification of depressions: A review of contemporary confusion. *Br. J. Psychiat.*, **129**, 15-28 (1976).
- 13) Craighead, W. E., Kennedy, R. E., Raczynski, J. M. & Dow, M. G.: Affective disorders-unipolar, p184-244. In S. M. Turner & M. Hersen (ed.), *Adult psychopathology and diagnosis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1984.
- 14) Kline, N. S.: Depression: Diagnosis and treatment. *Med. Clin. North Am.*, **45**, 1041-1053 (1961).
- 15) Klein, D. F.: Endogenomorphic depression: A conceptual and terminological revision. *Arch. Gen Psychiat.*, **31**, 447-454 (1974).
- 16) Klerman, G. L.: Clinical phenomenology of depression: Implications for research strategy in the psychobiology of the affective disorders, p331-339. In T. A. Williams, M. M. Katz & J. A. Shield (ed.), *Recent advances in the psychobiology of the depressive illnesses*. Proceedings of a workshop sponsored by the NIMH, U. S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1972.
- 17) Spitzer, R. L. & Endicott, J.: Schedule for affective disorders and schizophrenia (SADS), 3rd ed., New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research, New York, 1978.
- 18) Kuhn, R.: The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *Am. J. Psychiat.*, **115**, 459-464 (1958).
- 19) Morris, J. B. & Beck, A.T.: The efficacy of antidepressant drugs. A review of research (1958 to 1972). *Arch. Gen. Psychiat.*, **30**, 667-674 (1974).
- 20) Klerman, G. L. & Cole, J. O.: Clinical pharmacology of imipramine and related antidepressant compounds. *Pharmacol. Rev.*, **17**, 101-141 (1965).

- 21) Mendels, J. Secunda, S. K. & Dyson, W. L.: A controlled study of the antidepressant affect of lithium carbonate. Arch. Gen. Psychiat., 26, 154-157 (1972).
- 22) 渡辺昌祐・土井 享・玉置幸弘: 二重盲検法による炭酸リチウムと imipramine の抗うつ剤の比較. 精神医学, 16, 785-794 (1974).
- 23) Hohn, R. & Gross, G. M.: A double-blind comparison of placebo and imipramine in the treatment of depressed patients in a state hospital. J. Psychiat. Res., 1, 76-91 (1961).
- 24) McClatchey, W. T., Moffat, J. & Irvine, G. M.: A double blind study of WY 3263, imipramine and placebo. J. Ther. Clin. Res., 5, 13-15 (1967).
- 25) Hamilton, M.: A rating scale for depression. J. Neurosurg. Psychiat., 23, 56-62 (1960).
- 26) Beck, A. T., Ward, C. H. & Mendelson, M. & Erbaugh, J.,: An inventory for measuring depression. Arch. Gen. Psychiat., 4, 561-571 (1961).
- 27) Lippmann, S., Regan, W. & Manshadi, M.: Plasma lithium stability and a comparison of flame photometry and atomic absorption spectrophotometry analysis. Am. J. Psychiat., 138, 1375-1377 (1981).
- 28) 本多 裕・西原カズヨ: リチウムの体液中濃度—血漿中および唾液濃度の薬物速度論的検討—。精神医学, 24, 199-209 (1982).
- 29) Amdisen, A.: Clinical and serum-level monitoring in lithium therapy and lithium intoxication. J. Analyt. Toxicol., 2, 193-202 (1978).
- 30) 前原英介・叶田友紀子・平井智子・中 甫: 炎光および原子吸光法による血清リチウム測定法の検討. 衛生検査, 23, 779-782 (1975).
- 31) Levy, A. L. & Katz, E. M.: Comparison of serum lithium determinations by flame photometry and atomic absorption spectrophotometry. Clin. Chem., 16, 840-842 (1970).
- 32) Hisayasu, G. H., Cohen, J. L. & Nelson, R. W.: Determination of plasma and erythrocyte lithium concentrations by atomic absorption spectrophotometry. Clin. Chem., 23, 41-45 (1977).
- 33) 萱 春美・鈴木幸一郎・田代久之・小浜啓次: 赤血球内 Na, K の測定に関する研究 (第3報)—RISA-<sup>131</sup>I) による trapped plasma の測定—。臨床病理, 27, 541-545 (1979).
- 34) Frazer, A., Secunda, S. K. & Mendels, J.: A method for the determination of sodium, potassium, magnesium and lithium concentrations in erythrocytes. Clin. Chim. Acta, 36, 499-509 (1972).
- 35) Spitzer, R. L., Endicott, J. & Robins, E.: Research diagnostic criteria for a selected group for functional disorders, 3rd ed., New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research, New York, 1978.
- 36) Carney, M. W. P., Roth, M. & Garside, R. F.: The diagnosis of depressive syndromes and prediction of ECT response. Br. J. Psychiat., 111, 659-674 (1965).
- 37) Abrams, R., Taylor, M. A. & Garztanaga, P.: Manic-depressive illness and paranoid schizophrenia. Arch. Gen. Psychiat., 31, 640-642 (1974).
- 38) Nelson, J. C. & Charney, D. S.: Primary affective disorder criteria and the endogenous reactive distion. Arch. Gen. Psychiat., 37, 786-793 (1980).
- 39) 田中 豊・脇本和昌: 多変量統計解析法, 現代数学社, 京都, 1983.
- 40) Oveall, J. E. & Klett, C. J.: Applied multivariate analysis, McGraw-Hill, Inc., New York, 1983.
- 41) 岩原信九郎: 教育と心理のための推計学, 第2版, 324-345頁, 日本文化科学社, 1984.
- 42) 芝 祐順: 因子分析法, 第2版, 東京大学出版会, 東京, 1979.
- 43) Fleiss, J. L. & Cohen, J.: Large sample standard errors of kappa and weighted kappa. Psychol. Bull., 72, 323-327 (1969).
- 44) 渡辺昌祐・鍋山敏郎・忠田正樹: 炭酸リチウムの抗うつ作用と lithium 血清濃度. 精神医学, 16, 887-892 (1974).
- 45) 本多 裕・鈴木徳治・鈴木由美子: 唾液リチウム濃度測定の臨床的意義, 精神医学, 6, 1393-1404 (1977).
- 46) Platman, S. R., Rohrlich, J. & Fieve, R. R.: Absorption and excretion of lithium in manic-depressive disease. Dis. Nerv. Syst., 29, 733-738 (1968).
- 47) 渡辺昌祐: 精神科治療における血中濃度の意義—リチウムについて—, 精神医学, 20, 494-498 (1978).
- 48) Frazer, A., Mendels, J., Secunda, S.K., Cochrane, C. M. & Bianchi, C. P.: The prediction of brain lithium concentrations from plasma or erythrocyte measures. J. Psychiat. Res., 10, 1-7 (1973).
- 49) Dorus, E., Pandey, G. N. & Davis, J. M.:

- Genetic determinant of lithium ion distribution. An *in vitro* and *in vivo* monozygotic-dizygotic twin study. *Arch. Gen. Psychiat.*, **32**, 1097-1102 (1975).
- 50) Dorus, E., Pandey, G. N., Shaughnessy, R. & Davis, J. M.: Lithium transport across the RBC membrane. *Arch. Gen. Psychiat.*, **37**, 80-81 (1980).
- 51) Green, A. R. & Costain, D. W.: 精神疾患の薬理生化学 (高橋三郎・高橋清久訳), p102-107, 西村書店, 東京, 1981.
- 52) Fieve, R. R. K., Kumbaraci, T. & Dunner, D. L.: Lithium prophylaxis of depression in bipolar I, bipolar II, and unipolar patients. *Am. J. Psychiat.*, **133**, 925-929 (1976).
- 53) Davis, J. M.: Overview: Maintenance therapy in psychiatry: II. Affective disorders. *Am. J. Psychiat.*, **133**, 1-13 (1976).
- 54) Kane, J. M., Quitkin, F. M. & Rifkin, A.: Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness. *Arch. Gen. Psychiat.*, **39**, 1065-1069 (1982).
- 55) Mendels, J.: Lithium and depression, p253-267. In S. Gershon & B. Shopsin (ed.), *Lithium: Its role in psychiatric research and treatment*, Plenum Press, New York, 1973.
- 56) Worrall, E. P., Moody, J. P., Dick, P. P. & Smith, A.: Controlled studies of the acute antidepressant effects of lithium. *Br. J. Psychiat.*, **135**, 255-262 (1979).
- 57) Watanabe, S., Ishino, H. & Otsuki, S.: Double-blind comparison of lithium carbonate and imipramine in treatment of depression. *Arch. Gen. Psychiat.*, **32**, 659-668 (1975).
- 58) 渡辺昌祐: リチウム-基礎と臨床-, 152-162 頁, 医歯薬出版株式会社, 東京, 1983.
- 59) Nahunek, K., Svestka, J. & Rodava, A.: Zur Stellung des Lithiums in der Gruppe der Antidepressiva in der Behandlung von akuten endogenen und Involutionen Depressionen. *Int. Pharmacopsychiat.*, **5**, 249-257 (1970).
- 60) Fieve, R. R., Platman, S. R. & Plutchik, R. R.: The use of lithium in affective disorders. I. Acute endogenous depression. *Am. J. Psychiat.*, **125**, 487-491 (1968).
- 61) Stokes, P. E. & Stoll, P. M.: Efficacy of lithium as a acute treatment manic-depressive illness. *Lancet*, **I**, 1319-1325 (1971).
- 62) 塩崎昇吉: 現代精神医学体系, 9B. 躁うつ病 II (高橋・鳩谷編), 163-213 頁, 中山書店, 東京, 1979.
- 63) Feighner, J. P., Robins, E. & Guze, S. B.: Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch. Gen. Psychiat.*, **26**, 57-63 (1972).
- 64) Skodol, A. E. & Spitzer, R. L.: DSM-III: Rationale, basic concepts, and some differences from ICD-9. *Acta Psychiat Scand.*, **66**, 271-281 (1982).
- 65) Himmelhoch, J. M.: Mixed states, manic-depressive illness and the nature of mood. *Psychiat. Clin. North Am.*, **2**, 449-459 (1979).
- 66) Dyson, W. L. Mendels, J.: Lithium and depression. *Curr. Ther. Res.*, **10**, 601-608 (1968).
- 67) Duncan, W. C., Pettigrew, K. D. & Gullin, J. C.: REM architecture changes in bipolar and unipolar depression. *Am. J. Psychiat.*, **136**, 1424-1427 (1979).
- 68) Dunner, D. L.: Recent genetic studies of bipolar and unipolar depression. p183-191. In J. M. Davis & J. M. Maas (ed.), *The affective disorders*, Academic Press, Inc., Washington, D. C., 1983.
- 69) Smeraldi, E., Negri, F. & Melica, A. M.: A genetic study of affective disorders. *Acta Psychiat. Scand.*, **56**, 582-589 (1977).
- 70) Johnson, F. N.: *Handbook of lithium therapy*, p93-149, MTP Press, Lancaster, 1980.
- 71) Shopsin, B., Johnson, G. & Gershon, S.: Neurotoxicity with lithium: Differential drug responsiveness. *Int. Pharmacopsychiat.*, **5**, 170-182 (1970).
- 72) White, K., Cohen, J., Boyd, J. & Nelson, R.: Relationship between plasma, RBC, and CSF lithium concentrations in human subjects. *Int. Pharmacopsychiat.*, **14**, 185-189 (1979).
- 73) Mendels, J. & Frazer, A.: Intracellular lithium concentration and clinical response: Towards a membrane theory of depression. *J. Psychiat. Res.*, **10**, 9-18 (1973).
- 74) Flemenbaum, A., Weddige, R. & Miller J.: Lithium erythrocyte/plasma ratio as a predictor of response. *Am. J. Psychiat.*, **135**, 336-338 (1978).
- 75) Smith, J. A., Branton, L. J., Glass, R. & Burrows, G. D.: The red blood cell lithium/plasma lithium ratio. *Med. J. Aust.*, **1**, 631-632 (1979).
- 76) Lee, C. R., Hill, S. E., Dimitrakoudi, M. & Jenner, F. A.: The relationship of plasma to



- erythrocyte lithium levels in patients taking lithium carbonate. *Br. J. Psychiat.*, **127**, 596-598 (1975).
- 77) **Rybakowski, J., Chlopocka, M. & Kapelski, Z.**: Red blood cell lithium index in patients with affective disorders in the course of lithium prophylaxis. *Int. Pharmacopsychiat.*, **9**, 166-171 (1974).
- 78) **Zerbi, F., Fenoglio, L. & Tosca, P.**: Plasma and erythrocyte concentrations of lithium. *Psychiat. Clin.*, **8**, 236-242 (1975).
- 79) **Johnson, G., Maccario, M., Gershon, S. & Korein, J.**: The effects of lithium on electroencephalogram, behavior and serum electrolytes. *J. Nerv. Ment. Dis.*, **151**, 273-289 (1970).
- 80) 大熊輝雄・竹下久由・中尾武久: 炭酸リチウムの躁うつ病脳波に及ぼす影響. *精神医学*, **16**, 397-408 (1974).
- 81) 江原 嵩・渡辺昌祐: 炭酸リチウム投与の臨床脳波に及ぼす影響. *臨床脳波*, **15**, 169-173 (1973).
- 82) **Billings, E.**: Electroencephalographic modifications during administration of lithium. *Rocky Mountain Med. J.*, **71**, 99-103 (1974).
- 83) **Zakowski-Dabroska, T. & Rybakowski, J.**: Lithium-induced EEG changes: Relation to lithium levels in serum and red blood cells. *Acta Psychiat. Scand.*, **49**, 457-465 (1973).
- 84) **Johnson, G.**: Lithium and the EEG: An analysis of behavioral, biochemical and electrographic changes. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **27**, 656-657 (1969).
- 85) **Itil, T. M. & Akpınar, S.**: Lithium effect on human electroencephalogram. *Clin. Electroenceph.*, **2**, 89-102 (1971).
- 86) **Mayfield, D. & Brown, R. G.**: The clinical laboratory and electroencephalographic effects of lithium. *J. Psychiat. Res.*, **4**, 207-219 (1966).
- 87) **Corcoran, A. C. & Taylor, R. D.**: Lithium poisoning from the use of salt substitutes. *J. A. M. A.*, **139**, 685-688 (1948).
- 88) **Platman, S. R. & Fieve, R. R.**: The effect of lithium carbonate on the electroencephalogram of patients with affective disorders. *Br. J. Psychiat.*, **115**, 1185-1188 (1969).
- 89) 越野好文・松本完治・大塚良作・伊藤一良: 炭酸リチウム服用中にけいれん発作を生じた非定型精神病の一例. *臨床精神医学*, **3**, 621-628 (1974).
- 90) **Vacaflor, L.**: Lithium side effects and toxicity: The clinical picture, p211-227. In F. N. Johnson (ed.), *Lithium research and therapy*, Academic Press, New York, 1975.
- 91) **Roth, M.**: Psychiatric diagnosis in clinical and scientific settings, p9-47. In H. S. Akiskal & W. L. Webb (ed.), *Psychiatric diagnosis: Exploration of biological predictors*, Spectrum Pub., New York, 1978.
- 92) **Ward, C. H., Beck, A. T. & Mendelson, M.**: The psychiatric nomenclature: Reasons for diagnostic disagreement. *Arch. Gen. Psychiat.*, **7**, 198-205 (1962).
- 93) **Strauss, J. S. & Gift, T. E.**: Choosing an approach for diagnosing schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiat.*, **34**, 1248-1253 (1977).
- 94) **Kendell, R. E.**: The choice of diagnostic criteria for biological research. *Arch. Gen. Psychiat.*, **39**, 1334-1339 (1982).
- 95) **Overall, J. E. & Hollister, L. E.**: Comparative evaluation of research diagnostic criteria for schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiat.*, **36**, 1198-1205 (1979).
- 96) **Davidson, J., Turnbull, C. & Strickland, R.**: Comparative diagnostic criteria for melancholia and endogenous depression. *Arch. Gen. Psychiat.*, **41**, 506-511 (1984).
- 97) **Leckman, J. F., Weissman, M. M. & Prusoff, B. A.**: Subtypes of depression. Family study perspective. *Arch. Gen. Psychiat.*, **41**, 833-838 (1984).
- 98) **Helzer, J. E., Brockington, I. F. & Kendell, R. E.**: Predictive validity of DSM-III and Feighner definitions of schizophrenia. A comparison with Research Diagnostic Criteria and CATEGO. *Arch. Gen. Psychiat.*, **38**, 791-797 (1981).
- 99) **Fenton, W. S., Mosher, L. R. & Motthews, S. M.**: Diagnosis of schizophrenia: A critical review of current diagnostic systems. *Schizophr. Bull.*, **7**, 452-476 (1981).
- 100) **Paykel, E. S., Klerman, G. L. & Prusoff, B. A.**: Treatment setting and clinical depression. *Arch. Gen. Psychiat.*, **22**, 11-21 (1975).
- 101) **Kiloh, L. G. & Garside, R. F.**: The independence of neurotic depression and endogenous depression. *Br. J. Psychiat.*, **109**, 451-463 (1963).
- 102) **Nelson, J. C. & Charney, D. S.**: The symptoms of major depressive illness, *Am. J. Psychiat.*, **138**, 1-13 (1981).
- 103) **Hirschfeld, R. M. A.**: Situational depres-

- sion : Validity of the concept. *Br. J. Psychiat.*, **139**, 297-305 (1981).
- 104) **Spitzer, R. L., Endicott, J. & Robins. E.** : Research Diagnostic Criteria : Rationale and reliability. *Arch. Gen. Psychiat.*, **35**, 773-782 (1978).
- 105) **Kendell, R. E.** : The classification of depressions : A review of contemporary confusion. *Br. J. Psychiat.*, **129**, 15-28 (1976).
- 106) **Kiloh, L. G. Ball, J. B. & Garside, R. F.** : Prognostic factors in treatment of depressive States with imipramine. *Br. Med. J.*, **1**, 1225-1227 (1962).
- 107) **Bielski, R. J. & Friedel, R. O.** : Prediction of tricyclic antidepressant response : A critical review. *Arch. Gen. Psychiat.*, **33**, 1479-1489 (1976).
- 108) **Prusoff, B. A., Weissman, M. M., Klerman, G. L. & Rounsaville, B. J.** : Research Diagnostic Criteria subtypes of depression. Their role as predictors of differential response to psychotherapy and drug treatment. *Arch. Gen. Psychiat.*, **37**, 796-801 (1980).
- 109) **Raskin, A. & Crook, T. H.** : The endogenous-neurotic distinction as a predictor of response to antidepressant drugs. *Psychol. Med.*, **6**, 59-70 (1976).
- 110) **Kaplan, H. I. & Sadock, H. I. & Sadock, B. J.** : Modern synopsis of comprehensive textbook of psychiatry, 3rd ed., p358-377, Williams & Wilkins Baltimore. 1981.
- 111) **Feinberg, M., Carroll, B., Steiner, M. & Comorato, A. J.** : Misdiagnoses of endogenous depression with Research Diagnostic Criteria. *Lancet*, **1**, 267 (1979).

### **Antidepressant Effect of Lithium and Evaluation of the Concept of Endogenous Depression**

Takashi Maruyama, Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920, —*J. J. Med. Soc.*, **95**, 544—577 (1986)

**Key words** : lithium, concept of endogenous depression, imipramine, antidepressant efficacy, EEG findings, lithium ratio

#### **Abstract**

The study was performed on two aspects of depressive disorders, using 55 patients who met RDC (Research Diagnostic Criteria) for major depression, minor depression or depressed type of schizoaffective disorder. First, a comparison of lithium (Li) with imipramine (IMP) in terms of antidepressant efficacy was investigated. In addition, the predictive value of two clinical variables for Li response, Li-induced electroencephalographic change and Li ratio, was investigated. Second, the reliability and the validity of endogenous depression were evaluated. A comparison of 4-week treatments with Li and IMP as antidepressant agents showed the overall efficacy to be almost equal, using HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) and BDI (Beck's Depression Inventory) as rating scale. However, improvement at week 4 by Li was likely to be greater than that by IMP, when the HDRS score was higher at pretreatment. Neither Li-induced electroencephalographic change nor Li ratio was significantly different between Li responder and non-responder, indicating these two were useless as predictors for responsiveness to Li. Five operational diagnostic systems for endogenous depression were applied to 49 patients who met the criteria for RDC major or minor depression, 49% and 10.2% of whom met the criteria for RDC endogenous depression and DSM-III melancholia, respectively. Kappa coefficients were figured out to estimate the degree of agreement between two diagnoses, and showed rather low values in these patients. Regarding the severity of precipitants, there were no significant differences between RDC endogenous and non-endogenous depression. No significant relationship was also

noted between the New Castle Depression Diagnostic Index (NEDDI) score and the severity of precipitants. On the other hand, the AD (Autonomous Depression) score of Nelson et al significantly correlated with the severity of precipitants. From the viewpoint of the overall severity of depressive symptoms, RDC endogenous depression was significantly severer than RDC non-endogenous. Regarding the diagnostic systems other than RDC, no matter which criteria for endogenous depression might be used, endogenous depression tended to be severer than non-endogenous one, but not statistically significant. The effect of Li therapy was compared between RDC endogenous and non-endogenous depression, and the results showed no significant differences at weeks 2 and 4. The present study, undertaken to shed light on the concept of endogenous depression, supports the hypothesis that endogenous depression is severer than non-endogenous one, but does not suggest the possibility that endogenous depression might have severer precipitants and better drug response than non-endogenous one. Low agreement among diagnostic systems for endogenous depression may suggest a need to further refine the definition of this type of depressive disorders.