

氏名・（本籍）	やま だ なお と 山 田 尚 登 （岐阜県）
学 位 の 種 類	医学博士
学 位 記 番 号	医博第35号
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
学位授与年月日	昭和63年3月24日
学位論文題目	うつ病に対する唾液中cortisol測定によるdexamethasone抑制試験
審 査 委 員	
	主査 教授 繁 田 幸 男
	副査 教授 高 橋 三 郎
	副査 教授 戸 田 昇

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

精神疾患、とりわけ感情障害に対する神経内分泌学的アプローチの進歩に伴い、新しい知見が多数報告されてきている。その中でも特に、うつ病患者でのdexamethasone抑制試験（DST）におけるcortisol分泌抑制反応の低下が注目され、うつ病の鑑別診断、病型分類、予後予測に対する有用性が検討されてきた。しかし、これまでの血液を用いたDSTでは感度、特異性に問題があり臨床場面で用いるには不十分なものであった。DST施行の際、採血回数を増加させれば、感度、特異性ともに上昇することが知られているが、頻回の採血は患者にとって過剰な負担を伴い、この点が感度、特異性を改善する上での問題となっていた。そこで、頻回に採取出来る唾液中のcortisol測定法を開発し基礎的検討を加えた後、それを実際に入院患者に施行し、唾液中cortisolによるDSTの有用性を検討した。

### 〔方 法〕

#### 1) 唾液中cortisol測定法の開発及び基礎的検討

唾液中cortisol測定は、市販のcortisolラジオイムノアッセイキットを用い、唾液が測定出来るように修正を加えた。その結果、測定間の変動係数は同一試行内で4.5～7.7%、多試行間では低濃度で23.4%、高濃度で16.2%となり、十分な感度で測定可能となった。また、基礎的検討を加えた結果、血清cortisolと唾液中cortisolは8時に最高値をとる日内リズムを示し、両者は平行した動きを示した。また、その間には直線回帰で0.86、重回帰では0.94と高い相関が得られた。

#### 2) 精神疾患におけるdexamethasone抑制試験

上記結果をもとに、滋賀医科大学医学部附属病院精神科神経科病棟に連続して入院した患者の内、肝障害や腎障害などの身体疾患、糖尿病などの代謝疾患がなく、検査に対して同意の得られた124名に対して血液及び唾液を用いたDSTを施行した。このうち、感情障害は44名で、

メランコリーを伴う者は21名であった。DSTの為の血液採取は、24時にdexamethasone 1 mg 投与後、翌日の8、16、24時の3回行った。また、同日唾液の採取を8、12、16、20、24時の5回行った。DSTの判定法としては、血液の場合は従来のように最高値を用いたが、唾液の場合はcortisolの最高値を用いる以外に、8時から20時までの唾液中cortisol濃度の変動曲線下の面積を求め、その単位時間当りの値をcortisol分泌率（C.S.R.）とし判定に用いた。

#### 〔結 果〕

血液によるDSTの感度、特異性、診断信頼性は、メランコリーを伴う大うつ病について44名の感情障害者中では、判定基準 $6.0\mu\text{g}/100\text{ml}$ でそれぞれ33.3、82.6、63.6%であり、また種々の疾患を含む全患者124名中では、それぞれ33.3、80.6、26.0%であった。一方、唾液によるDSTによるこれらの3指標は、メランコリーを伴う大うつ病について感情障害者中では、判定基準 $0.3\mu\text{g}/100\text{ml}$ で33.3、91.3、77.8%であり、全患者中では、それぞれ33.3、87.4、35.0%と向上した。また、唾液のC.S.R.によるこれらの3指標はメランコリーを伴う大うつ病について感情障害者中では、判定基準 $0.06\mu\text{g}/100\text{ml}/\text{h}$ でそれぞれ66.7、91.3、87.5%であり、また全患者では、それぞれ66.7、80.6、41.2%とさらに良好な結果となった。すなわち、一日3回採取した血清中cortisolの最大値による従来からの判定法よりも、一日5回採取した唾液中cortisolの最大値の方が、さらに、この五つの値から算出したC.S.R.の方が、DSTの感度、特異性、診断信頼性ともに向上した。

#### 〔考 察〕

今回、連続して入院し選択の加えられていない124名の患者に、血液及び唾液を用いたDSTを施行し、血液より唾液を用いた場合の方が、さらに唾液中cortisolの最高値を用いた場合よりC.S.R.の方が良好な結果が得られた。この理由としては、血液中cortisol濃度は拍動性の変化を示すことが知られているが、血液のDSTに比べ唾液のDSTが試料の採取回数が多い為その影響を受けにくいこと、及び血中cortisolが総cortisolを測定しているのに対し唾液の場合cortisolが遊離型でありより生物学的活性の高いものを測定した為と考えられる。唾液の採取は血液に比べて、患者にとって負担が少なく、さらに外来患者にも実施できる利点をもつので、唾液中cortisolを用いたDSTは、今後感情障害の神経内分泌検査における有用な手段となると思われる。

#### 〔結 論〕

唾液中cortisolの測定法を開発し基礎的検討を行った後、連続して入院し選択の加えられていない124名の精神疾患患者について、唾液中cortisolを用いたDSTについての検討を行った。その結果、これは血液の場合より患者にとって負担が少なく、感情障害の神経内分泌検査として有用な方法であることが示された。

## 学位論文審査の結果の要旨

近年、精神疾患の診断にあたっては、精神症候学的診断方法だけでなく、種々の生物学的指標が、診断の信頼性を高めるために用いられている。中でも神経内分泌学的方略は最も注目されているものである。うつ病ではデキサメサゾン抑制試験（DST）におけるコーチゾル分泌抑制反応が低下する。しかし、現行の血中コーチゾル測定感度と特異性を高めるためには採血回数をふやさなければならず、患者に過剰な負担をかけることになる。本研究では、血液の代わりに唾液中のコーチゾル測定で代行できるかどうかを種々の病型のうつ病患者において検討した。

得られた成果は次の通りである。

1. 唾液中のコーチゾルは十分な感度で測定可能であった。血清と唾液中のコーチゾル値は24時間の観察においてはほぼ平行した変動を示した。
2. うつ病患者におけるDSTの感度、特異性および診断信頼性は、1日3回採取した血清コーチゾルの最大値によるよりも、1日5回採取した唾液コーチゾルの最大値および日内変動曲線の面積から求めたコーチゾル分泌率による方が向上した。
3. 唾液のDSTは、唾液中のコーチゾルが遊離型であり生物活性をよく反映する、患者にとって負担が少なく外来患者でも実施できるなどの点で血液のDSTよりも優れている。

この研究は、従来方法を改良して信頼性と精度の高いうつ病の神経内分泌診断法を提示したものであり臨床的意義は大きい。

以上により本研究は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。