

平成30年度 博士学位論文

うつ病と双極性障害うつ状態に対する標準治療による助走  
期間を考慮した鍼治療3ヶ月間の上乗せ(add-on)効果と持続  
効果：過去起点型コホート

東京有明医療大学大学院

保健医療学研究科

保健医療学専攻

鍼灸学分野

学籍番号：5216002

氏名：松浦 悠人

うつ病と双極性障害うつ状態に対する標準治療による助走期間を考慮した鍼治療 3 ヶ月間の上乗せ(add-on)効果と持続効果：過去起点型コホート

キーワード：鍼治療、うつ病、双極性障害、上乗せ効果、過去起点型コホート

**【目的】** うつ病 (MDD) と双極性障害うつ状態 (BD) における鍼治療の上乗せ効果を、助走期間を考慮し、フォローアップの標準治療期間との比較により評価。

**【方法】**

[研究デザイン] 過去起点型コホートを用い、標準治療助走期間 3 ヶ月、標準治療+鍼治療上乗せ期間 3 ヶ月 (A)、フォローアップ期間 3 ヶ月間 (B) として比較する AB 法。

[セッティング] 都会型精神科クリニック外来。

[対象] 組入れ基準は、MDD および BD の診断 (DSM-5)、18 歳以上、2 種類以上の薬物による十分な治療で改善または寛解しなかった者、鍼治療期間の前 3 ヶ月のデータがある者、鍼治療の初診時「ひもろぎ自己記入式うつ尺度」(HSDS) 10 点以上。除外基準は、脳血管障害・悪性腫瘍の既往、自殺傾向など。

[鍼治療方法] 3 ヶ月間週 1 回。鍼治療部位は、百会・合谷・内関・足三里・三陰交・太衝・脾俞・肝俞・心俞・風池の 10 穴を共通治療穴とし、その他各症例の身体症状に応じた。

[アウトカム評価項目] 主要評価項目は HSDS、副次評価項目は「ひもろぎ自己記入式不安尺度」(HSAS) と使用薬物 (抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬) の等価換算値。

[統計学的解析] 反復測定分散分析法の後、有意差が認められた場合の事後検定として Dunnett 検定を用いた。有意水準 0.05 とした。

**【結果】** 鍼治療を実施した MDD 8 例中 6 例、BD 19 例中 13 例が解析対象となった。HSDS は、初診時と比較し鍼治療開始後 2-5 ヶ月に統計学的に有意な減少が認められた。HSAS は、初診時と比較し鍼治療後 2-4 ヶ月に統計学的に有意な減少が認められた。使用薬物の換算値に変化はみられなかった。

**【考察・結論】** 3 期を通しての脱落は MDD 2 例 (25%)、BD 6 例 (32%) あり限界付きの結論ではあるが、標準治療へ鍼治療を上乗せすることにより、うつ症状は 2 ヶ月後に一定の改善がみられ、その効果は、鍼治療終了後 2 ヶ月は持続する。

## I. 緒言

うつ病 (Major depressive disorder: MDD) と双極性障害 (Bipolar disorder: BD) は、抑うつエピソードを満たす気分の障害である。MDD はうつ状態のみを呈するのに対し、BD はうつ状態に加え躁状態も呈する。WHO の調査では、気分障害の患者数は世界的に増加しており<sup>1)</sup>、MDD は、2020 年には日常の健康な生活を障害する疾患の第 2 位になると予想されている<sup>2)</sup>。BD は、世界において障害の原因となる第 6 位の疾患で、疾患一般人口の生涯有病率は 3% である<sup>3,4)</sup>。どちらも今後の対策が求められる疾患である。

こうした気分障害に対する主な標準治療は薬物療法である。しかし、MDD への初回の抗うつ薬の有効率は 60~70% ほどで、抑うつエピソードの再発を繰り返す度に抗うつ薬の有効率は低下する<sup>5,6)</sup>。また、副作用の出現により服薬の継続が困難なこともある<sup>7)</sup>。こうした再発を繰り返す例や薬物を用いにくい例への治療手段は限定的であるため難渋することが多く、補完代替的な治療法の確立が期待されている。

鍼灸臨床でもうつ状態の患者への遭遇頻度は少なくない。MDD に対する鍼治療のシステマティックレビュー (systematic review) は現在 (2018.12.18)、PubMed に 15 件ある。その中には 2018 年の最新のコクランレビューが含まれる。このコクランレビュー<sup>8)</sup>の 30 件のランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) の参加者は 2,812 名であり、有効性を示す RCT はあるものの、個々の研究のバイアスリスクが高いことからエビデンスは不十分と結論付けられている。なお、日本からの RCT は含まれていない。日本では、保坂ら<sup>9)</sup>が 2003-2010 年の期間に報告された RCT 10 件 (日本の RCT は 0 件) をレビューし、鍼治療+抗うつ薬のメタアナリシスにより抗うつ薬単独より抗うつ薬に鍼治療を追加することの有効性を示している。

MDD に対する鍼治療の RCT は PubMed で 30 件あり、そのうち 18 件 (60%) は中国からの報告である<sup>10)</sup>。BD では、Dennehy らによる急性期の患者を対象とした研究 1 件のみである<sup>11)</sup>。日本式の鍼を用いた RCT は Noda<sup>12)</sup> が報告した 1 件のみで、30 例の MDD 患者を各群 15 例に割付け、円皮鍼とプラセボ円皮鍼の治療効果を Beck Depression Inventory をアウトカム評価項目として比較した。この研究では、円皮鍼群の統計学的有意なうつ症状の軽減を示しているが、介入期間は 3 日間と短く、日本の鍼治療を反映しているとは言い難い。日本では日本式の鍼治療の臨床的な効果を本格的に評価した RCT は実施されていない。つまり、本邦での MDD、BD に対する鍼治療は、エビデンスが不十分な中で行われているのが現状である。

我々は、慢性的なうつ状態の BD 患者に日本式の約 1 年間の鍼治療を行い、鍼治療を行った前後の期間と比較し、鍼治療期間中にうつ症状の軽減が得られた 1 症例を報告した<sup>13)</sup>。その研究で標準治療に鍼治療を追加することは、治療抵抗性の気分障害であっても症状軽減に有用である可能性を示した。また我々は、標準治療で期待すべき効果が得られなかった MDD、BD に対する鍼治療の症例集積研究を行い、3 ヶ月間の鍼治療によりうつ症状と不安症状、身体症状が軽減し、QOL を向上させることを関連学会に報告してきた<sup>14)</sup>。この症例集積は 3 ヶ月間の鍼治療効果を評価したものであり、その後どの程度効果が持続しているかは不明である。

そこで本研究は、東京都内の 1 精神科クリニックで作成管理しているコホートをを用

い、「後ろ向き・前向きデザイン」(retrospective prospective design)を用い、鍼治療の効果判定を行った。

## II. 方法

### 1. 研究デザイン

過去起点型コホートをを用いた縦断型研究デザイン(longitudinal design) の一種である「後ろ向き・前向きデザイン」を用いた。具合的には、まずコホートの中から、後記する選択基準を用い、後ろ向きに、標準治療を用いた「助走期間」(run-in period : R)が3ヶ月以上ある者を対象とし過去3ヶ月間のデータが得られるようにした。つぎに、標準治療に鍼を「上乗せ」(add-on: A)する、標準治療+鍼治療併用(A)を3ヶ月行った。さらに、鍼治療なしのフォローアップ標準治療のみ(B)で3ヶ月間観察した。効果評価は、基本はAB法により比較した(Fig.1)。標準治療の助走期間は、薬物治療開始でその効果が現われるものに数週間かかるものが存在するため、また各種治療への遵守のよい患者を選ぶためである。またこの助走期間(R)は上記の要因が存在するものの鍼治療を上乗せ前のデータとして、一部BAB法を用いた(Fig. 1)。

### 2. 対象

研究実施期間は2017年5月-2018年11月であった。セッティングは、東京都内の精神科クリニック外来とした。

研究対象者の組入れ基準は、1) 精神科医によるMDDまたはBDの診断(DSM-5)、2) 18歳以上、3) 鍼治療開始以前、2種類以上の薬物による十分な治療で改善または寛解しなかった者<sup>15)</sup>、4) 鍼治療開始前3ヶ月のデータがある者、5) 「ひもろぎ自己記入式うつ尺度」(Himorogi self-rating depression scales: HSDS) 10点以上、6) 3ヶ月間鍼治療を継続できた者。

除外基準は、1) 脳血管障害によるうつ病やうつ状態、2) 肝臓、腎臓、血液、または血行に重症疾患、3) 悪性腫瘍またはその既往歴、4) 妊婦、授乳婦、または妊娠の可能性のある女性 5) 重い自殺傾向、自殺念慮、自殺未遂の経験、6) 人格障害、知的障害、7) 物質依存または薬物乱用の者。

### 3. 鍼治療方法

鍼治療は週1回で12週間行った。治療は、固定した全例の共通治療に加え個々の症例への個別化治療とした。共通治療の経穴は、先行研究<sup>10)</sup>を参考に、百会(GV20)、風池(GB20)、心兪(BL15)、肝兪(BL18)、脾兪(BL20)、内関(PC6)、合谷(LI4)、足三里(ST36)、三陰交(SP6)、太衝(LV3)を選択した。頭頸部の経穴である百会、風池<sup>16,17)</sup>、四肢の内関、合谷、足三里、三陰交、太衝<sup>18-21)</sup>は、鍼刺激による脳機能の改善や脳血流の増加が報告されている。また、体幹や四肢への鍼刺激は、体性-内臓反射を介し循環系や消化器系の反応を引き起こす<sup>22)</sup>。こうした鍼刺激による脳機能や自律神経系の改善を目的に共通の経穴を選択した。各経穴に10-20mmの深度で刺入し10分間置鍼した。

個々の身体愁訴にも対処するため、個々の身体所見に応じた個別化治療も行った。

個別の鍼治療は、医療面接や触診・徒手検査などの身体診察所見から病態を推定し、個々の患者の身体所見に応じて行った。患者の病態の程度が強い場合や著明な筋骨格系症状の所見がある場合は鍼通電療法も行った。鍼通電療法は、オームパルサー LFP-4500（全医療器株式会社）を用い周波数 1 Hz で患者が不快感を訴えず筋収縮が得られる程度の強さで 10 分間通電した。1 回の治療セッションでの患者当たりの刺鍼数に制限は設けなかった。使用鍼は 40–60 ミリ、16–20 号のステンレス製単回使用毫鍼（株式会社セイリン）を、個々の体調、体格、病態などに合わせて選択した。なお、灸治療は行わなかった。施術は鍼灸師 1 名が行った。鍼治療期間中、薬物療法や心理療法などの標準治療は制限しなかった。

#### 4. アウトカム評価項目

主要アウトカム評価項目はうつ症状の評価である HSDS とした。副次的アウトカム評価項目は不安症状に対する「ひもろぎ自己記入式不安尺度」（Himorogi self-rating anxiety scale: HSAS）と使用薬物の等価換算値とした。

##### (1) うつと不安の尺度

HSDS は、MDD 患者への Hamilton Depression Rating Scale 構造化面接を参考に頻度の多い質問を抽出し、合計点数が Hamilton Depression Rating Scale で評価した場合と同程度になるように点数を割り付け作成されたものである。10 項目から構成されており、0~39 点で点数が高いほどうつ症状が強いことを示す。信頼性・妥当性についての検討でもなされており、HSDS の Cronbach's  $\alpha$  は 0.85 (95%CI: 0.82 - 0.88)<sup>23)</sup> である。

また HSAS は、The Hamilton Rating Scale for Anxiety Interview Guide と Sheehan Patient Rated Anxiety Scale を比較基準として作成されたもので、同じく 10 項目で 39 点満点である<sup>24)</sup>。HSAS の Cronbach's  $\alpha$  も 0.87 (95%CI; 0.85 - 0.90)<sup>24)</sup> と評価尺度として十分な値が得られている。

##### (2) 使用薬物の変化

使用薬物の使用量の評価として、等価換算値を算出した。すなわち、抗精神病薬はクロルプロマジン等価換算値<sup>25)</sup>、抗うつ薬はイミプラミン等価換算値<sup>26)</sup>、抗不安薬はジアゼパム等価換算値<sup>27)</sup>を用いた。鍼治療前 3 ヶ月、鍼治療上乗せ期間開始時、鍼治療後 3 ヶ月、6 ヶ月での換算値を求めた。

##### (3) 自己記入のデータを電子カルテにリンクさせることによるコホート作成

うつ症状を評価する臨床試験では、ハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Depression Rating Scale) や Montgomery Asberg うつ病評価尺度 (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) などが指標として用いられることが多い。しかし、これらは面接方式のため評価に時間を要することから、日常臨床に適しているとは言えない。そこで、短時間で患者のうつ・不安症状を精神科の専門外でも簡便に評価できる自己記入式評価尺度の HSDS と HSAS が作成された。当院では、これらを来院時に HSDS と HSAS の質問項目が電子化されたタブレット用自己問診アプリにより評価する。測定されたデータは「アンサーポ」のデータベースに保管され、電子カルテ上で閲覧できる。この「アンサーポ」は渡部ら<sup>28)</sup>により開発された問診・診断データを一元管理するクラウドサービスであり、患者の人口統計学的データ、有効性 (HSDS および HSAS)、処方

薬、安全性（有害事象）に関する情報が蓄積されている。つまり、このデータベースは診療記録と合わせて患者のアウトカムを収集および分析するための有用なデータソースとなる。今回は、「アンサーポ」に保管されたコホートデータを利用し標準治療助走期間、鍼治療上乗せ期間、とフォローアップの標準治療期間の HSDS と HSAS、使用薬物のデータを収集した。

## 5. 統計学的解析

HSDS、HSAS の助走期間開始時からフォローアップ期間終了時までの経時変化の検定に反復測定分散分析法を用いた。有意差が認められた場合、事後検定として Dunnett 検定を用い、鍼治療上乗せ期間開始時と各評価時点を比較した。有意水準は 5% とし、統計ソフトは Graphpad PRISM6.0 (GraphPad Software, San Diego, USA) を使用した。また、効果量 (Effect size: ES) を Cohen's d により算出した (0.20-0.49: small, 0.50-0.79: medium,  $\leq 0.80$ : large)<sup>29)</sup>。

## 6. 倫理

本研究は、市ヶ谷ひもろぎクリニック倫理委員会の承認を得ており（承認番号: 201704-02）、研究参加・同意撤回の自由、プライバシー保護について文書と口頭と文書で説明し同意を得たうえで行った。本研究に利益相反はない。

## III. 結果

### 1. 対象者

上乗せ期間開始時にリクルートした 34 例中 7 例が助走期間の選択基準により除外され 27 例が対象となった。MDD は鍼治療上乗せ期間で 8 例中 1 例が、フォローアップ期間で 7 例中 1 例が脱落した。BD は鍼治療上乗せ期間で 19 例中 3 例が、フォローアップ期間で 16 例中 3 例が脱落した。鍼治療を実施した MDD 8 例中 6 例(男性 3 例, 女性 3 例)、BD 19 例中 13 例(男性 2 例, 女性 11 例)合計 19 例が解析対象となった (Fig.2)。BD の分類では I 型 0 例、II 型 11 例、特定不能 2 例であった。

解析対象となった対象者の鍼治療上乗せ期間開始時の平均年齢 (S.D.) は 42.2 (12.8) 歳、平均罹病期間 (S.D.) は 9.4 (6.6) 年、抑うつエピソード回数は単回 3 例、反復 16 例であった (Table 1)。

### 2. HSDS、HSAS の変化

HSDS は、反復測定分散分析法にて有意差を認め ( $P=0.0005$ )、鍼治療上乗せ期間開始時と比較し鍼治療後 2 ヶ月 (ES:  $d=0.49$ )、3 ヶ月 (ES:  $d=1.15$ )、4 ヶ月 (ES:  $d=0.76$ )、5 ヶ月 (ES:  $d=0.65$ ) の時点でそれぞれ統計学的に有意な減少が認められた ( $P<0.05$ )。HSAS は、反復測定分散分析法にて有意差を認め ( $P=0.0027$ )、鍼治療上乗せ期間開始時と比較し鍼治療後 2 ヶ月 (ES:  $d=0.48$ )、3 ヶ月 (ES:  $d=0.66$ )、4 ヶ月 (ES:  $d=0.54$ ) の時点でそれぞれ統計学的に有意な減少が認められた ( $P<0.05$ ) (Fig.3)。

### 3. 使用薬物の変化

薬物は、MDDで6例（100%）、BDで13例（100%）使われていた。助走期間、上乗せ期間時、フォローアップ期でクロルプロマジン等価換算値、イミプラミン等価換算値、ジアゼパム等価換算値の中央値は全て至適用量の範囲内であり、研究期間中に大きな変化はみられなかった（Table 2）。

#### IV. 考察

標準治療で期待すべき効果が得られなかったMDDとBD患者に鍼治療を行い、鍼治療上乗せ期間と標準治療期間を比較したところ、鍼治療上乗せ期間に主要アウトカム評価項目のHSDSでうつ症状、副次的評価項目のHSASで不安症状が軽減した。さらに、鍼治療終了後も中等度の効果量でその効果が持続した。この結果は、治療抵抗性の気分障害に対し鍼治療が有用かつ補完代替的な治療法になり得る可能性を示すものである。

本研究は、助走期間の標準治療で寛解が得られずうつ症状、不安症状が残存する症例をリクルートした。その結果、19例中16例が抑うつエピソードを繰り返す反復性、さらに13例がBDうつ状態の患者であった。難治性のうつの特徴として、再発を繰り返し、抑うつエピソードを反復していることやBDのうつ病相に出現するうつ状態が報告されている<sup>6,30</sup>。本研究の対象者は、これらの特徴を有する患者を多く含んでいたため、助走期間もHSDS、HSASの点数の変動は小さかった。つまり、本研究で対象となったMDD、BDは外来に通院する患者の中では難治であり、標準治療のみでは治療に難渋していた患者に対して鍼治療を介入したものと考えられる。

このような対象に鍼治療を実施したところ、3ヶ月間の鍼治療上乗せ期間で有意な症状の軽減がみられた。MDDへの標準治療に鍼治療併用の有効性を評価したRCTは多数報告されている。海外では、MacPhersonら<sup>31</sup>はMDDを対象に標準治療と鍼治療併用、標準治療とカウンセリング併用、標準治療単独の3群のRCTで、鍼治療併用は標準治療単独よりうつ症状の改善に有効であったことを報告している。また、薬物療法と鍼治療併用と薬物療法単独の13件のRCTを用い、うつ症状に対する鍼治療併用の統計学的有意性を示したシステマティックレビューが存在する<sup>32</sup>。このように、標準治療に鍼治療を併用することでうつ症状の軽減により効果的である可能性が示されている。今回の日本式鍼を用いた研究も鍼治療の上乗せした期間により精神症状の軽減が得られたことから、先行研究と同様に標準治療に鍼治療を併用する有用性を支持するものである。一方、BDに対する鍼治療のRCTは1件のみで<sup>11</sup>、この研究は躁病相とうつ病相の急性期症状を対象とした研究である。そのため、慢性的なうつ状態のBD患者への適用は難しく、BDに対する鍼治療効果の検証は不十分である。本研究の結果は、慢性的なBDのうつ症状に対する鍼治療の有用性を示している。

本研究では主たる時期としてAB法を用い、鍼治療上乗せ期間終了後の経過観察も行った。鍼治療上乗せ期間開始時と比べると、主要アウトカム評価項目であるHSDSは5ヶ月後まで中等度の効果量が保たれており、鍼治療による症状軽減が持続していた。Quら<sup>33</sup>は、MDDを対象に抗うつ薬+鍼治療併用群と抗うつ薬単独群を比較したRCTを実施し、6週間の鍼治療により鍼治療併用群の有意な症状軽減と4週間のフォローアップ期間後にも有意差が認められたことを報告している。つまり、短期的な鍼

治療の介入であっても MDD、BD 患者の予後も好転させる可能性を示しており、標準治療に鍼治療を併用することの意義を示唆するものである。さらに、使用薬物の指標としてクロルプロマジン等価換算値、イミプラミン等価換算値、ジアゼパム等価換算値を用いた。換算値は、抗精神病薬や抗うつ薬、抗不安薬の服薬量をクロルプロマジン 100mg、イミプラミン 150mg、ジアゼパム 5mg を基準とし、各薬剤がこれらと同様の効果を発揮する必要量として算出され、投与量が至適用量かどうかの目安となる。今回、各期間を通して使用薬物の制限はしていないが、上記の換算値に研究期間中大きな変化はなかった。さらに、本研究の対象者は、標準治療で期待すべき効果が得られなかった患者を対象としていることから本研究結果への薬物の影響は少ないと考えられる。

ここで助走期間と上乗せ期間の比較について述べる。研究デザインの項で先述したように、助走期間は、薬物治療開始でその効果が現われるものに数週間かかるものが存在するため、また各種治療への遵守のよい患者を選ぶために設けられた。一方で上乗せ期間の前に位置する標準治療の期間として、制限付きの比較対象となる期間でもある。そこで、Fig. 3 に示すように、上乗せ期間開始時点との比較を、多重性を考慮して行った。その結果、助走期間の 3 か月間のいずれの時点においても上乗せ期間開始時点との統計学的有意差はみられなかった。また、この上乗せ期間の前に位置する助走期間は、研究期間比較の BAB 法の変法として、各症例の鍼の上乗せ効果を視察的評価 (visual assessment) する比較時期の一部として用いることもできよう。

最後に、本研究の限界の 1 つとして、MDD で 2 例 (25%)、BD で 6 例 (32%) と高い脱落率があげられる。8 例のうち 4 例は、フォローアップ期間が足りていないための脱落であった。一方、鍼治療上乗せ期間に脱落した 4 例の脱落理由は不明である。これらの脱落は結果に影響を与える可能性がある。すなわち、症状寛解による脱落は鍼治療効果の過小評価、症状悪化による脱落は鍼治療効果の過大評価の方向に歪める恐れがある。2 つ目に、本研究はコントロール群を設定した RCT ではなく、結果に影響を与えうる因子の調整はされていないことである。今回は、あくまでも単群での鍼治療効果を評価した観察研究の結果である。なお、今回は鍼治療が気分障害に対して標準治療の効果を補えるものと仮説を立て、MDD と BD を区別することなく、対象を治療抵抗性気分障害患者と広めに設定した。しかし、気分障害に対する鍼治療効果を明確にするためにも、今後は疾患別の比較、BD のタイプ別での比較など更なる詳細な分析が必要である。さらに、精神疾患は薬物のプラセボ対照試験からプラセボ効果の影響を受けやすいことが明らかになっていることから<sup>34)</sup>、鍼のプラセボ効果も考慮したコントロール群を設定した RCT の実施が求められる。

## V. 結語

1. MDD と BD を含むコホートをを用い、後方視的に設定された 3 ヶ月の標準治療で期待すべき効果が得られなかった患者に上乗せの鍼治療を行い、その上乗せ期間とフォローアップの標準治療期間を AB 法により比較した。
2. 鍼治療上乗せ開始から 2 ヶ月でうつ症状が軽減し、その効果は鍼治療期間終了後 2 ヶ月持続した。

3. MDD と BD の標準治療に鍼治療を追加することは、うつ症状の軽減に有用であることが示された。

#### 参考文献

- 1) World Health Organization (WHO). Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates [http://www.who.int/mental\_health/management/depression/prevalence\_global\_health\_estimates/en/] Accessed 2018.7.6
- 2) World Health Organization (WHO). DEPRESSION A Global Public Health Concern. 2012. [http://www.who.int/mental\_health/management/depression/who\_paper\_depression\_wfmh\_2012.] Accessed 2018.8.3
- 3) World Health Organization (WHO). The World Health Report 2006: Working Together for Health. [http://www.who.int/whr/2006/en/] Accessed 2018.8.3
- 4) Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. Arch Gen Psychiatry. 2007; 64(5): 543-52.
- 5) Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, Lavori PW, Trivedi MH, Sackeim HA, et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D): rationale and design. Control Clin. Trials. 2004; 25: 119-42.
- 6) Kessing LV, Andersen PK, Mortensen PB, Bolwig TG. Recurrence in affective disorder. I. Case register study. Br J Psychiatry. 1998; 172: 23-8.
- 7) Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ; World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Task Force on Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. World J Biol Psychiatry. 2013; 14(5): 334-85.
- 8) Smith CA, Armour M, Lee MS, Wang LQ, Hay PJ. Acupuncture for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Mar 4; 3: CD004046.
- 9) 保坂政嘉, 若山育郎. うつ病についてのシステマティックレビュー—うつ病に対して鍼治療が有効であるというエビデンスはあるか—. 関西医療大学紀要. 2011;

5: 17-24.

- 10) 松浦悠人, 向ありさ, 山崎さつき, 小林絵梨子, 柴田泰治, 谷口博志, 他. うつ病に対する鍼灸治療のランダム化比較試験に関する文献レビュー. 現代鍼灸学. 2017; 17(1): 39-47.
- 11) Dennehy EB, Schnyer R, Bernstein IH, Gonzalez R, Shivakumar G, Kelly DI, et al. The safety, acceptability, and effectiveness of acupuncture as an adjunctive treatment for acute symptoms in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70(6): 897-905.
- 12) Noda Y, Izuno T, Tsuchiya Y, Hayasaka S, Matsumoto K, Murakami H, et al. Acupuncture-induced changes of vagal function in patients with depression: A preliminary sham-controlled study with press needles. *Complement Ther Clin Pract*. 2015; 21: 193-200.
- 13) 松浦悠人, 渡部芳徳, 藤本英樹, 山崎さつき, 古賀義久, 安野富美子, 他. 双極性障害の慢性的なうつ症状に対し鍼灸治療が有効であった1症例. 全日本鍼灸学会雑誌. 2018; 68(3):199-207.
- 14) 松浦悠人, 渡部芳徳, 向ありさ, 小林絵梨子, 柴田泰治, 山崎さつき, 他. うつ病および双極性障害うつ状態に対する鍼灸治療の臨床効果—症例集積による探索的研究— (会議録). 全日本鍼灸学会学術大会抄録集. 2018; 67: 161.
- 15) Sachs GS, Thase ME, Otto MW, Bauer M, Miklowitz D, Wisniewski SR, et al. Rationale, design, and methods of the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry*. 2003; 53(11): 1028-42.
- 16) Byeon HS, Moon SK, Park SU, Jung WS, Park JM, Ko CN, et al. Effects of GV20 acupuncture on cerebral blood flow velocity of middle cerebral artery and anterior cerebral artery territories, and CO2 reactivity during hypocapnia in normal subjects. *J Altern Complement Med*. 2011; 17(3): 219-24.
- 17) Im JW, Moon SK, Jung WS, Cho KH, Kim YS, Park TH, et al. Effects of acupuncture at GB20 on CO2 reactivity in the basilar and middle cerebral arteries during hypocapnia in healthy participants. *J Altern Complement Med*. 2014; 20(10): 764-770.
- 18) Litscher G, Schwarz G, Sandner-Kiesling A, Hadolt I. Robotic transcranial Doppler sonography probes and acupuncture. *Int J Neurosci*. 1998; 95(1-2): 1-15.

- 19) Hui KK, Liu J, Marina O, Napadow V, Haselgrove C, Kwong KK, et al. The integrated response of the human cerebro-cerebellar and limbic systems to acupuncture stimulation at ST 36 as evidenced by fMRI. *Neuroimage*. 2005; 27(3): 479-96.
- 20) Park SU, Shin AS, Jahng GH, Moon SK, Park JM. Effects of scalp acupuncture versus upper and lower limb acupuncture on signal activation of blood oxygen level dependent (BOLD) fMRI of the brain and somatosensory cortex. *J Altern Complement Med*. 2009; 15(11): 1193-200.
- 21) Zhang Y, Glielmi CB, Jiang Y, Wang J, Wang X, Fang J, et al. Simultaneous CBF and BOLD mapping of high frequency acupuncture induced brain activity. *Neurosci Lett*. 2012; 14; 530(1): 12-7.
- 22) Kawakita K, Shinbara H, Imai K, Fukuda F, Yano T, Kuriyama K. How do acupuncture and moxibustion act? - Focusing on the progress in Japanese acupuncture research -. *J Pharmacol Sci*. 2006; 100(5): 443-59.
- 23) Mimura C, Murashige M, Oda T, Watanabe Y. Development and psychometric evaluation of a Japanese scale to assess depression severity: Himorogi Self-rating Depression Scale. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2011; 15(1): 50-5.
- 24) Mimura C, Nishioka M, Sato N, Hasegawa R, Horikoshi R, Watanabe Y. A Japanese scale to assess anxiety severity: development and psychometric evaluation. *Int J Psychiatry Med*. 2011; 41(1):29-45.
- 25) 稲垣中, 稲田俊也. 向精神薬の等価換算 第23回: 新規抗精神病薬の等価換算(その6) : Paliperidone 徐放錠. *臨床精神薬理*. 2012; 15: 397-404.
- 26) 稲垣中, 稲田俊也. 向精神薬の等価換算 第19回: 新規抗うつ薬の等価換算(その1) : Sertraline. *臨床精神薬理*. 2006; 9: 1859-64.
- 27) 稲垣中, 稲田俊也. 向精神薬の等価換算 第24回: 抗不安薬・睡眠薬の等価換算(その3) : Eszopiclone. *臨床精神薬理*. 2012; 15: 1403-6.
- 28) Watanabe Y, Hirano Y, Asami Y, Okada M, Fujita K. A unique database for gathering data from a mobile app and medical prescription software: a useful data source to collect and analyse patient-reported outcomes of depression and anxiety symptoms. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017; 21(4): 318-21.
- 29) Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2nd ed. Hillsdale,

NJ: Erlbaum.

- 30) Inoue T. Long-term outcome of antidepressant-refractory depression: the relevance of unrecognized bipolarity. *J Affect Disord.* 2006; 95(1-3): 61-7.
- 31) MacPherson H, Vertosick E, Lewith G, Linde K, Sherman KJ, Witt CM, et al. Influence of control group on effect size in trials of acupuncture for chronic pain: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *PLoS ONE* 2014; 9(4): e93739.
- 32) Chan YY, Lo WY, Yang SN, Chen YH, Lin JG. The benefit of combined acupuncture and antidepressant medication for depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2015; 1(176): 106-17.
- 33) Qu SS, Huang Y, Zhang ZJ, Chen JQ, Lin RY, Wang CQ et al. A 6-week randomized controlled trial with 4-week follow-up of acupuncture combined with paroxetine in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 2013; 47(6): 726-32.
- 34) Furukawa TA, Cipriani A, Atkinson LZ, Leucht S, Ogawa Y, Takeshima N, et al. Placebo response rates in antidepressant trials: a systematic review of published and unpublished double-blind randomised controlled studies. *Lancet Psychiatry.* 2016; 3(11): 1059-66.

図説

Fig.1 Design of this study

Fig.2 Flow diagram of the study participants

MDD: major depressive disorder

BD: bipolar disorder

HSDS: Himorogi self-rating depression scale

Fig.3 Changes in HSDS and HSAS scores during three periods

Data were indicated by mean with 95% confidence interval.

Repeated measures ANOVA, post hoc test: Dunnett's multiple comparisons test, \*:  $p < 0.05$  vs.

Baseline

Effect size vs. Baseline, †: small (0.20-0.49), ††: medium (0.50-0.79), †††: large ( $\leq 0.80$ )

HSDS: Himorogi self-rating depression scale

HSAS: Himorogi self-rating anxiety scale

Table 1 Characteristics of study participants

Values of age and sex were indicated by mean (standard deviation).

MDD: major depressive disorder

BD: bipolar disorder

Table 2 Change of medication converted values

Values were indicated by median (interquartile range).

There was no major change in medication during the study.

Effects of add-on acupuncture with standard conventional therapy on major depressive and bipolar disorders for a three-month run-in period: A retrospective cohort design

Key word: acupuncture, major depressive disorder, bipolar disorder, add-on, retrospective cohort design

**【Objective】** To assess the effects of acupuncture add-on treatment on major depressive disorder (MDD) and bipolar disorder (BD) for a three-month run-in period, and compare it to standard conventional therapy for a three-month follow-up period.

**【Methods】**

**Study design:** The study used a retrospective cohort design with an ‘AB’ method for comparison; where ‘A’ was the three-month period of add-on acupuncture therapy, while ‘B’ was the three-month follow-up standard conventional therapy period.

**Setting:** Urban type psychiatry clinic.

**Participants:** The inclusion criteria for patients diagnosed with MDD or BD as per DSM-5 were as follows: > 18 years of age, no improvement or remission despite sufficient therapy with more than two kinds of medication before acupuncture treatment, available data for the three-month run-in period, and Himorogi self-rating depression scale (HSDS) scores > 10. The exclusion criteria were depression or depressive state caused by organic brain damage, malignancy history, strong suicidal tendency, history of suicidal ideation or attempt, and others.

**Acupuncture treatment:** Acupuncture treatment was performed once weekly for 12 weeks. A combination of treatment with common, fixed acupuncture points for MDD and BD in Japan and individualized treatment was used for each patient.

**Outcome measures:** The primary outcome measure was HSDS, while the secondary measures included Himorogi self-rating anxiety scale (HSAS) and changes in standardized converted values of the use of antipsychotics, anti-depressants, and anti-anxiety agents.

**Statistical analysis methods:** Dunnett test with significance level set at 0.05.

**【Results】** Nineteen of the 34 patients who entered acupuncture treatment met the eligibility criteria. The participants with mood disorders included six MDD cases and 13 BD cases. The HSDS scores decreased statistically at two, three, four, and five months following acupuncture treatment as compared to the baseline, while the HSAS scores decreased significantly at two, three, and four months after acupuncture treatment. There were no major changes in medication in terms of the converted values.

**【Discussion and Conclusion】** While there are few limitations due to high number of dropouts, i.e., two MDD cases (25%) and six BD cases (32%), add-on acupuncture therapy with the standard conventional therapy improves depression after two months and the effect lasts for two months following the acupuncture therapy period.