

これだけは
知っておきたい

女性と うつ病

サインを見逃さないために

九州大学大学院医学研究院
精神病態医学・教授

神庭重信
編

⑧ 医薬ジャーナル社

4. 抗うつ薬療法について

1) はじめに

うつ病治療の原則は十分な心身の休養と治療であり、治療の二本柱は“薬物療法”と“精神療法”です。職場のストレスが原因でうつ病になっている人が、抗うつ薬を飲んでも無理を押し続けて働き続けるならば、よい結果は得られません。まずは、心身の負担を取り除き、ゆったりと静養できる環境に身を置いて治療を受けることが大切です。ここでは、抗うつ薬による治療について紹介していきます。

2) 抗うつ薬について

わが国の第一線の精神科医に行った「軽症～中等症のうつ病の治療で、最初に選択する抗うつ薬を1つだけあげなさい」というアンケート調査では、91%の精神科医がSSRIかSNRIを選択しています^{12, 13)}。

一方、SSRIおよびSNRI以外の従来薬もさまざまな利点を有しており、現在も重症うつ病を中心に精神科医の間では広く使われています。軽症～中等症のうつ病の薬物療法の中心となっているのは、SSRIおよびSNRIなので、ここではそれらを中心に具体的な薬剤名をあげて紹介したいと思います。

抗うつ薬や安定剤など精神疾患の治療薬について、さらに詳しく調べてみたい方は、文献14を参考にしてください。

① 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)

SSRIは選択的にセロトニントランスポーターに作用し、セロトニン(図2)の神経細胞内への再取り込みを阻害することで、シナプス間隙のセロトニン量を増加させる作用を有します(図3)。

SSRIの副作用としてしばしばみられるのは、悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状と性機能障害です。消化器症状は投与初期にみられ、一過性の症状であることが多いのですが、消化器系薬剤の投与や、抗うつ薬の減量あるいは薬剤の変更が必要な場合もあります。後に述べる賦活症状も投与初期に多いので、抗うつ薬は少量から始め、ゆっくりと増量することが原則です。このように服用

すると、副作用の発現頻度も少なく、また起きたとしても軽い程度で済ませることが出来ます。

一方、SSRIの急激な中断により、感覚異常、めまい、悪心・嘔吐、運動失調（動作がぎこちなくなる）、不安焦燥感などの断薬症候群（36頁）が出現することがあるので、減量に際しても時間をかけてゆっくりと行う必要があります。SSRIは肝臓の薬物代謝酵素で分解されるとともに、代謝酵素自体の働きを阻害する作用も有しています。そのために、他の薬剤の代謝が阻害されて、副作用が現れる薬物相互作用が起こる可能性があります。したがって、他の薬剤との併用に関しては、一定の注意が必要となります。2008年現在、国内で認可されているSSRIは下記の3つですが、有効性についてはほとんど差がないと考えられています。

a フルボキサミン（デプロメール[®]、ルボックス[®]）

1999年にわが国で最初のSSRIとして認可されました。うつ病以外に、うつ病と合併することの多い強迫性障害、パニック障害、社会不安障害へも適応があります。不安や強迫（こだわり）、あるいは心気症状（症状を気にしすぎる）に広く有効であると言われてしています。

b パロキセチン（パキシル[®]）

2000年に認可されました。うつ病以外に強迫性障害、パニック障害にも適応があります。現在わが国で、最も処方数が多い抗うつ薬です。比較的重いうつ病にも有効ですが、急な中断による離脱症状が生じやすいとされています。

c セルトラリン（ジェイゾロフト[®]）

2006年に認可された国内では一番新しいSSRIです。米国で最もよく使われている抗うつ薬です。SSRIに共通してみられる消化器症状の中では、下痢の出現が比較的多いようです。

②セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）

セロトニントランスポーターとノルアドレナリントランスポーター両方の阻害作用があるので、シナプス間隙のセロトニンとノルアドレナリン両方の濃度を高める作用を持ちます（図3）。ミルナシブラン（トレドミン[®]）は、2000年

に認可された国内で唯一のSNRIです。肝機能が低下している患者さんに使いやすいという利点があります。一方、副作用として高齢者で排尿困難がまれに出現することがあるので注意を要します。

③その他の薬剤

アモキサピン（アモキサン[®]）、ノリトリブチリン（ノリトレン[®]）、アミトリブチリン（トリプタノール[®]）、クロミプラミン（アナフラニール[®]）、トラドゾン（デジレル[®]、レスリン[®]）、ミアンセリン（テトラミド[®]）、スルピリド（ドグマチール[®]、アビリット[®]）などの従来薬が、現在も主として使われています。中でもノリトリブチリン、アミトリブチリンやクロミプラミンなどの三環系抗うつ薬は、副作用は少なくないのですが、抗うつ効果も強いので、SSRIやSNRIが有効でないうつ病や重症・難治例を中心に使われています。アミトリブチリンやクロミプラミンには点滴薬があることも治療上有用です。トラドゾンやミアンセリンは、ともに鎮静作用が強いという特徴があります。うつ病の睡眠障害の治療に際して、トラドゾンやミアンセリンを就寝前に投与することで、睡眠薬の量を減らせるという利点があります。また、これら従来薬の薬価が、SSRIやSNRIに比べて安いことは極めて大きな利点です。

3) 注意を要するSSRI・SNRIの副作用について

SSRIは前述したように、消化器系の副作用や性機能障害が現れることはありますが、比較的副作用が少ない薬剤です。ただし、すべての抗うつ薬にも言えることですが、以下のような、投与初期と増量時、および治療終了時に気をつけたい副作用があります。

a 服用初期の賦活症状

特に投与初期と、薬剤増量時に起りやすいとされています。筆者らの経験ではまれにしか起こらない副作用ですが、症状としては、不安、不眠、焦燥感などの比較的軽度のものから易刺激性、衝動性、敵意、パニック発作、躁状態などの重篤な症状も報告されています。薬剤の減量あるいは中止が必要な場合もあります。抗不安薬や少量の抗精神病薬と呼ばれる薬剤を併用することもあります。双極性障害（躁病とうつ病が現れる気分障害）の患者さんでは、時に、

うつ病から急速に躁病へ移行してしまう（躁転という）こともあります。

b 自傷行為、自殺行為の増加（若年者の場合）

25歳未満の患者さんでは、抗うつ薬の服用初期には自殺への思いや自殺企図などの自殺関連行動の頻度が若干高まると報告されています。これは、抗うつ薬一般に言えることですが、SSRIやSNRIなど新しい抗うつ薬では、プラセボ（薬理作用のない偽薬）との比較試験が行われており、その結果によれば、SSRIやSNRIでみられた頻度は4%、プラセボでは2%という数字が報告されています。若年者に抗うつ薬を投与する場合には、これらの副作用に注意するように、本人や家族に十分な説明を行い、緊密に連絡をとる必要があります。

この原因ははっきりとはしていませんが、上記の賦活症状が関係している可能性が指摘されています。

また年齢を問わず、自殺の可能性の高い患者さんには、自殺目的での抗うつ薬の過量服用を防ぐために、1回分の処方日数を最小限にとどめる配慮が大切です。

c 断薬症候群

SSRI・SNRIを急激に中止したことに起因し、精神症状として、不安、焦燥感、イライラに加えて、さまざまな身体愁訴が出現します。セロトニン症候群ほど重篤ではありませんが、うつ病の再発と見間違われることもあります。抗うつ薬の中止にあたっては、数週間の時間をかけて行うことが必要です。

d セロトニン症候群

頻度としては1%未満と非常にまれな状態ですが、出現すると重篤となりやすいため注意が必要な副作用です。

主な臨床症状としては、精神症状の変化（錯乱、軽躁状態）、不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、幻覚、反射亢進、ミオクローヌス（大きな筋肉のピクツキ）、戦慄、頻脈、振戦、下痢、協調運動障害、発熱（3つ以上）などが現われます。異常が認められた場合には、服薬を中止し、医療機関に連絡をとり、水分補給などの全身管理とともに適切な救急医療処置を受ける必要があります。対処法としては、原因薬剤の即時中断と補液投与、ベンゾジアゼピン系（クロナゼパム、ジアゼパム、ロラゼパムなど）、シプロヘプタジン（抗セロトニン作用：ペリアク

チン®)などを投与します。発見が早ければ、多くの場合24時間以内に改善します。

4) うつ病治療の目標について

①急性期

急性期治療とは、抑うつ気分や意欲の低下などのうつ病の症状が数多く、かつ強く現れている時期の治療のことです(表3)。この時期には自殺の可能性が高いので、自殺予防を最優先した治療環境や治療手段が選ばれます*9。また、病気の性質、治療法についてよく理解していただき、精神療法的にサポートに心がけます(表4)。

治療の目標は、症状の消失であることは言うまでもありませんが、さらに、職場に復帰する、家事ができるようになる、家族で週末を楽しく過ごせる、趣

表3 うつ病治療の目標

急性期	維持期
<ul style="list-style-type: none"> ●自殺の防止が最優先 ●うつ病症状の消失だけでなく、QOL(生活の質)を改善する。 	<ul style="list-style-type: none"> ●うつ病エピソードの予防および満足できるQOLを維持する。 ●寛解後も少なくとも6カ月間は用量を維持する。

表4 うつ病患者さんに行う精神療法の基本(笠原 嘉)

- うつ病の説明をする
 - 医学的な治療で治せる病気である(なまけではない!)
 - 短くても2~3カ月はかかり、病状に一進一退がある
- 性格や環境に関する問題を深く考えないように指導
- 精神的休息や負荷軽減の必要性の説明
「うつ」を治そうとがんばらない
- 重大な決断はしないように指導
- 自殺しない約束
- 薬物療法の意義の説明
- 受容的・支持的・共感的に接し、激励しない

*9 うつ病での自殺率は2%、過去にうつ病で入院したことがある患者さんでは4%、過去に自殺企図で入院したことがある患者さんでは8%にものぼると報告されています。自殺念慮が強い場合、修正型電気けいれん療法を行うことがあります(*11参照)。

味の時間を楽しんで過ごせる、知人との会合に参加できる、など社会的にも職業的にも、生活の質(QOL)の上でも元のような状態に戻ることを目指します。このステップでは、家族や職場の上司などの協力が大切です。

うつ病の患者さんのおよそ80%の方は、3~4カ月で症状の改善がみられ、さらに数カ月もすると従来の状態へと復帰できるようになります。ただし、心身のストレス負荷の強い職場環境に戻る場合には、徐々に勤務時間を延長し、仕事の密度や背負う責任を回復にあわせて高めていけるよう、職場環境の調整を上司や産業医と相談することが大切です。

②維持療法

うつ病は症状の寛解後も再発・再燃しやすいことが知られています。うつ病の再発を繰り返しますと、職場や学校、家庭などにおいて、患者さんの立場が悪化したり、周囲の方との人間関係がこじれたりする傾向があります。

初発のうつ病であれば、寛解後も少なくとも6カ月間は用量を維持するのが維持薬物療法の原則であり、複数回のうつ病の既往があるならば、その期間はさらに長く(時に年単位)必要になります^{12,13)}。寛解が6カ月以上続いた後、2~4週毎に徐々に減量していくようにします。

再発を予防するためには、うつ病になりやすい性格や考え方を少し修正することが有効だと言われています。一般的に、うつ病になりやすい性格(下田の執着気質)は、几帳面、まじめ、責任感が強い、熱心でいい加減ができないという特徴があります。またうつ病になりやすい考え方には、悲観的に物事を捉えがち、自己卑下的に考えがち、不安に考えがち、などの特徴があります。これらの性格特徴は、よくないものとして否定すべきではありませんが、その傾向が強すぎるとうつ病になりやすいので、行動や考え方を修正する認知行動療

* 10 気分が落ち込むと、人はみな悲観的に物事を考えがちです。しかし、悲観的に考えるとより気分が落ち込むという悪循環に陥ってしまうこともあるのです。だれにも自動的な思考というパターンがあります。よく言われるたとえですが、コップにジュースが半分入っているのをみて、“まだ半分ある”と思う人と、“もう半分しかない”と思う人では、気持ちのあり方に違いがでてきます。繰り返しの訓練により、うつや不安に引き込まれないような物や状況の捉え方ができるようになっていくのが認知行動療法です。軽症~中等症のうつ病の治療あるいはうつ病の再発予防に効果があります。詳細は文献15をご覧ください。

法¹⁵⁾という方法が効果的です¹⁰⁾。

症状は軽くなったけれども復職に至れない場合には、復職支援プログラムなどのリハビリ¹⁶⁾を行います。

5) おわりに

これまでどちらかというと医師の立場から、抗うつ薬治療に関する説明を行ってきましたが、実際の患者さんの意見はどうかを考える必要があります。なぜなら、残念なことに医師と患者さんとの間で治療に対する意識のずれが、しばしば認められるからです。抗うつ薬を使用しているうつ病患者さん(有効回答数1,303名)にインターネット意識調査を行った2005年の報告によると、望ましい抗うつ薬に対する回答上位は次のようになっています^{12,13)}。

- ① 副作用の負担が少ない。
- ② 治療効果が早くでる。
- ③ 医学的なデータが蓄積されている。
- ④ 1日の服用回数が少ない。

SSRIやSNRIにも注意すべき副作用(35頁参照)はありますが、従来薬に比べて副作用が少ないということは、うつ病治療の最大の目標であるQOLの改善と、その維持という点で有利かもしれません。SSRIやSNRIの心毒性の少なさは、大量服用による自殺企図時の安全性も従来薬よりも高い一方で、SSRIやSNRIは従来薬に比して薬価が高いために、患者さんの自己負担は大きくなります。また、どの抗うつ薬を使用しても寛解に持ち込めない難治性うつ病があるのも事実です。このような場合でも、ここでは紹介しませんでした。薬物療法でも、さまざまな工夫ができますし、修正型電気けいれん療法(mECT)¹¹⁾が著効することがあります。寛解までの期間は個人個人異なりますが、うつ病は原則的には治る病気です。思うような回復が得られない場合にも、いつかは治るという希望をもって治療を続けてください。

(門司 晃・川崎弘詔)

* 11 自殺の危険性が高い場合や、極度の食欲不振のため全身状態が悪化している場合には、救命を目的として、修正型電気けいれん療法(mECT)を行うことがあります。また、mECTは次のように、複数の抗うつ薬療法で改善せず慢性に経過している場合や、重篤な身体疾患を持ち、抗うつ薬を安全に使用できない場合にも適応となります。mECTは全身麻酔下に筋弛緩薬を用いて治療するので、患者さんの不安を軽減でき、また、けいれんを起すことがないので、副作用が少ないです。ただし、麻酔に伴うリスクがあるので、麻酔科医の協力が得られる設備が整った病院で行われています。

Bipolar Disorder

Bipolar Disorder研究会編

6

アルタ出版

双極性障害の神経心理・ 脳生理・分子遺伝学的研究

九州大学大学院医学研究院 精神病態医学

織部 直弥, 後藤 玲央,
高田 篤, 平野 昭吾,
平野 羊嗣, 前川 敏彦,
鬼塚 俊明, 川崎 弘詔,
神庭 重信

はじめに

双極性障害の有病率は1%前後といわれており、決して稀ではない疾患である。また、大うつ病性障害との鑑別が困難であることや、患者の結婚、育児、仕事などに与える心理・社会的問題、自殺のリスクなど、数多くの問題を抱えているが、疾患の経過、治療反応性などを検討すべく縦断的な研究が十分になされているとはいえないのが現状である。

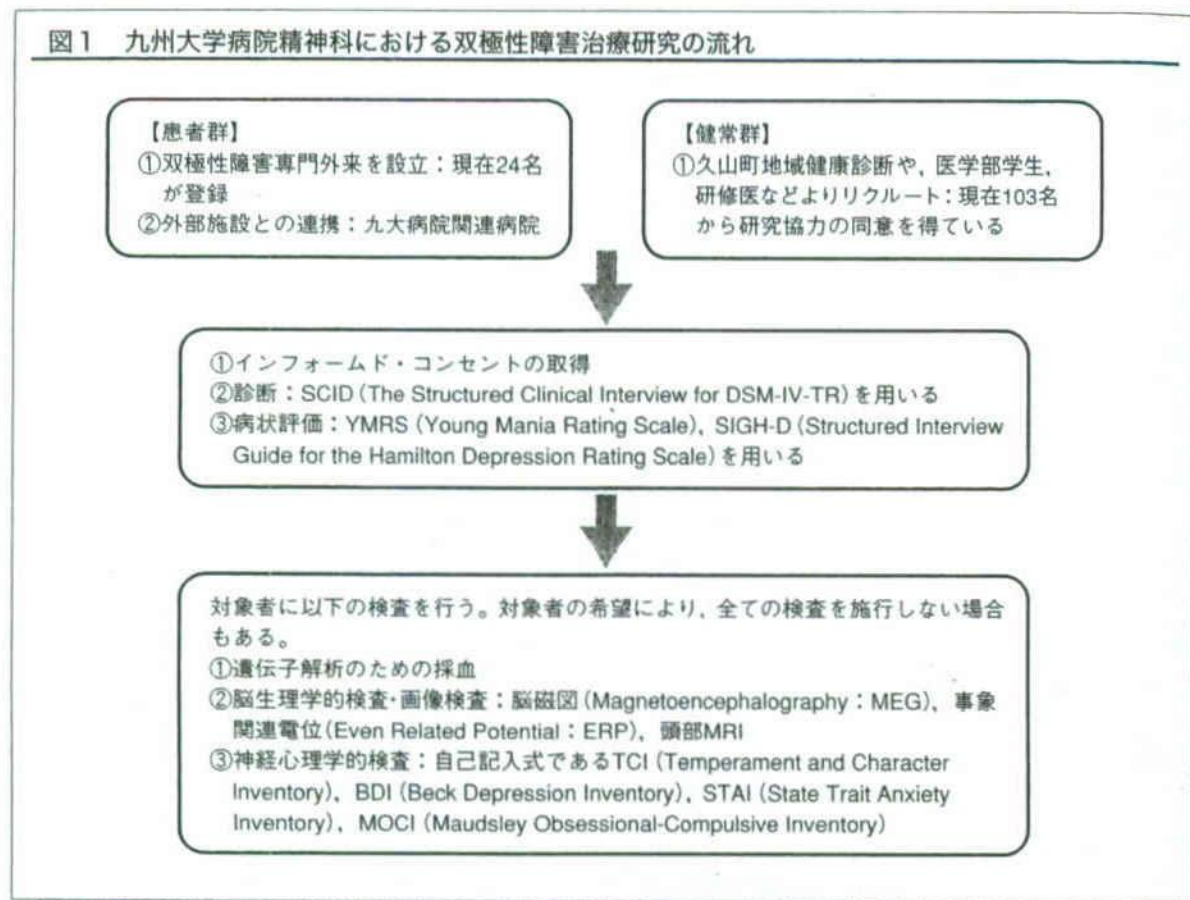
九州大学病院精神科では双極性障害専門外来を設置して、縦断的に厳密に症状を把握し、遺伝子多型、脳磁図、事象関連電位、頭部MRIなど多面的な生物学的データを収集するとともに、九州大学久山町グループとの共同研究のもと、質の高い健常対照群のデータを対象としてリクルートしている。このように、脳情報処理解析、脳機能画像解析、感受性遺伝子群の検索を一体として進めることで、双極性障害のマーカーを同定し、さらに疾患の原因解明に迫ることができると考えられる。

本稿では、九州大学病院精神科での双極性専門外来について紹介するとともに、現在までに得られている知見について簡単に紹介したい。

1 双極性障害治療研究のスキーム

九州大学病院精神科における双極性障害治療研究の大まかな流れを図1に示

図1 九州大学病院精神科における双極性障害治療研究の流れ



す。患者群は当科専門外来や、外部関連施設からの紹介によりリクルートしている。健常群は、九州大学久山町研究グループと協力してリクルートを行っているほか、学生や職員からもリクルートを行っている。

上記の対象者のうち、口頭および文書にて研究参加の同意が得られた方に対して、SCID (The Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR) を施行して診断を行い、健常群に対しても SCID を用いて精神疾患の除外を行っている。症状評価には YMRS (Young Mania Rating Scale), SIGH-D (Structured Interview Guide for Hamilton Depression Rating Scale) を用いている。このように参加の了承を得た対象者に対して、遺伝子解析のための採血、脳磁図、事象関連電位、頭部 MRI、心理検査などを施行している。

2 双極性障害の遺伝子研究

セロトニントランスポーター (5-HTT) は、抗うつ薬の作用部位の1つであり、気分障害の発病機序との関係が示唆されている。ヒトの 5-HTT 遺伝子は、

図2 5-HTT遺伝子多型のSERTPRとSERTin2

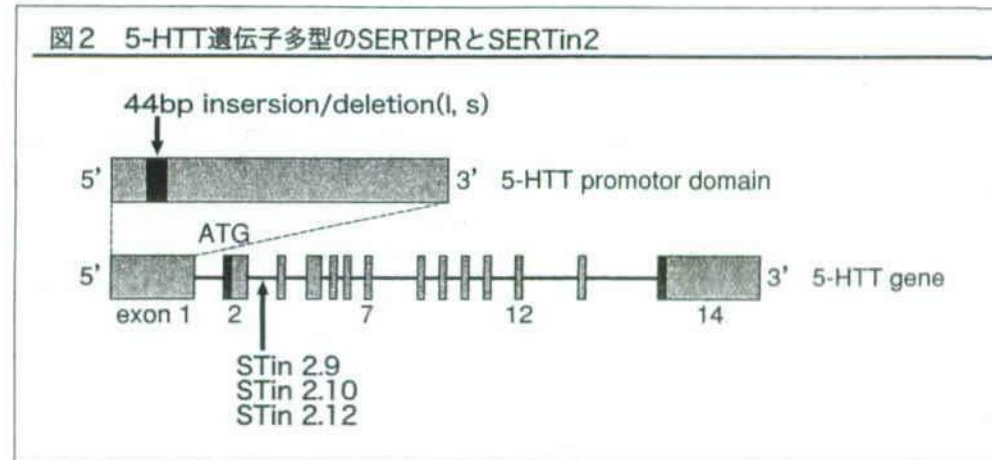


表1 SERTPRとSERTin2のgenotype frequencyについての解析結果

SERTPR		NC	BP	P
Major Homo	SS	68	14	χ^2 P-Value 0.0002
Hetero	SL	3	8	
Minor Homo	LL	6	1	
SERTin2		NC	BP	P
Major Homo	LL	67	18	χ^2 P-Value 0.2040
Hetero	SL	5	4	
Minor Homo	SS	1	1	

*P-Value was calculated by χ^2 test
Genotype frequency of SERTPR indicated statistically significant difference between two populations (chi square=17.286, d.f.=2, P=0.0002), whereas SERTin2 showed no differences (chi square=3.179, d.f.=2, P=0.2040).

第17染色体長腕q11.1-q12に存在し、14のエクソンからなる。5-HTT 遺伝子にある多型には、転写調節部位の SERTPR と第2イントロンにある SERTin2 の2つが知られている。図2の上が exon1 上に44キロボ塩基対の挿入がみられる SERTPR であり、下が第2イントロンにみられる VNTR である SERTin2 である。われわれは対照群77名、双極性障害患者23名について、上記2多型の解析を行った。末梢血から分離された DNA サンプルを用いて、SERTPR, SERTin2 の2つの多型を PCR で増幅し、Agilent2100 を用いてアレルサイズを決定した。

表1に Genotype frequency についての解析結果を示す。SERTPR の Genotype frequency は2群間で有意な差が認められたが、SERTin2 には有意差はみられなかった。また、表2はアレル frequency について解析した結果で

表2 SERTPRとSERTin2のアリル frequencyについての解析結果

SERTPR		NC	BP	P
Major Allele	S	139	36	χ^2 P-Value 0.0308
Minor Allele	L	15	10	
SERTin2		NC	BP	P
Major Allele	L	139	40	χ^2 P-Value 0.0522
Minor Allele	S	7	6	

*P-Value was calculated by χ^2 test
Allele frequency of SERTPR indicated statistically significant difference between two populations (chi square=4.662, d.f.=1, P=0.0308), whereas SERTin2 showed no differences (chi square=3.771, d.f.=1, P=0.0522).

あるが、これも SERTPR について2群間での有意差が認められた。

このように現時点のわれわれのデータにおいては、双極性障害患者の SERTPR では、Sアリルに対するLアリルの頻度が対照群に比べて高いという結果であった。一般に、白色人種ではLアリルの頻度が高いのに対し、日本人ではSアリルの頻度が高いといわれている¹⁾。また、Sアリルは抗うつ薬による躁転に関連しているという報告²⁾や、Sアリルをもつうつ病症例ではパロキセチンへの反応が悪いという報告³⁾がある。今回の結果が正しいとすれば、日本では双極性障害患者のLアリルの頻度は、健常群よりも高い可能性があり、このことは、日本における双極性障害の病態生理や、抗うつ薬の効果などが欧米と異なってくる可能性があると考えられる。いずれにしてもまだサンプル数が少ないため、今後サンプル数を増やし、さらなる研究が必要である。

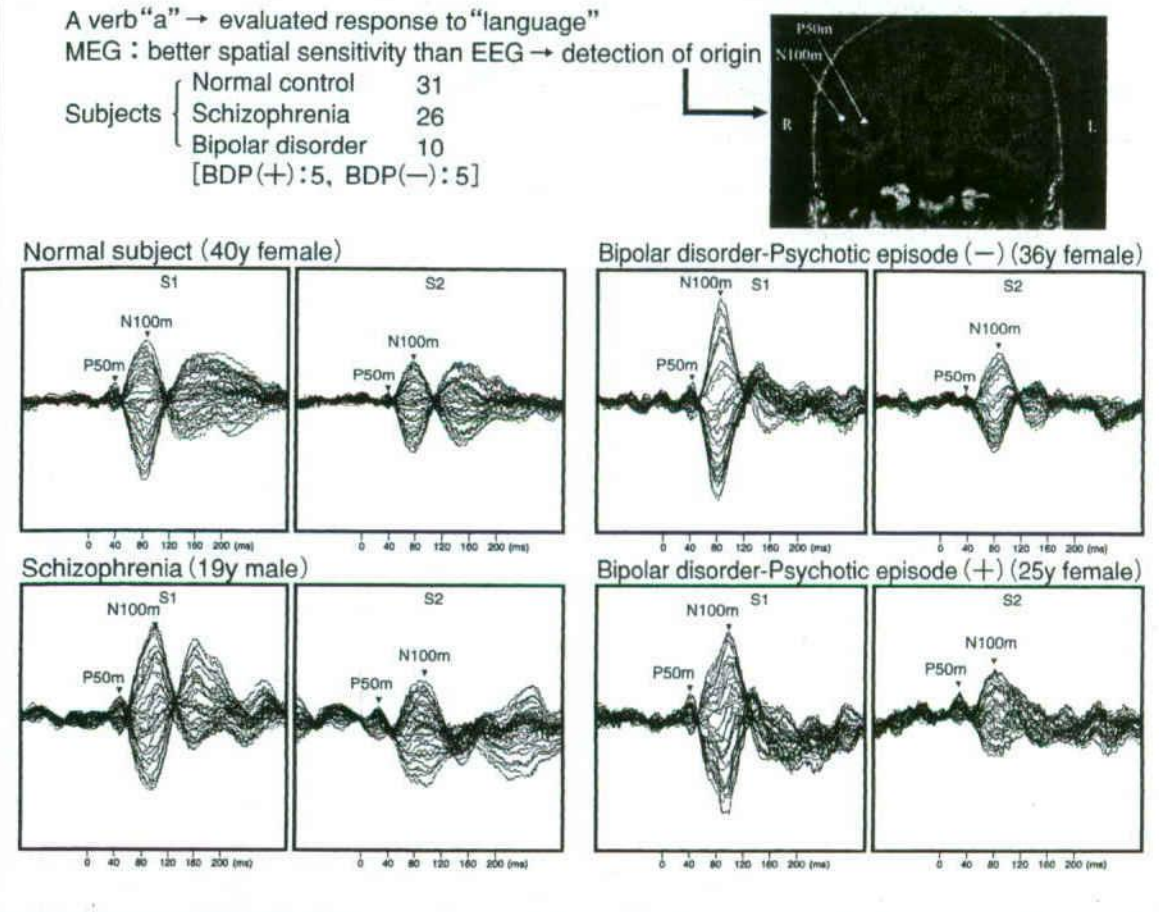
2 双極性障害の脳磁図研究

1) フィルタリング機構の障害

事象関連電位のP50をみると、2連続の音刺激をした場合、健常群では2回目の音刺激では反応が抑制されるというフィルタリング機構が知られているが、統合失調症群ではこのようなフィルタリング機構が障害されることが報告されている^{4,5,6)}。双極性障害に関しては、精神病症状のある場合にこのフィルタリング機構が障害されるという報告がある⁷⁾。そこで、より再現性の高い所見を得るために、脳磁図を使用して双極性障害患者のフィルタリング機構について検討した。

図3に脳磁図の解析結果を示す。左上から健常対照群、統合失調症群、精神病症状(-)の双極性障害群、精神病症状(+)の双極性障害群となっている。健

図3 双極性障害群、統合失調症群、健常群に対する音刺激に関する脳磁図の比較



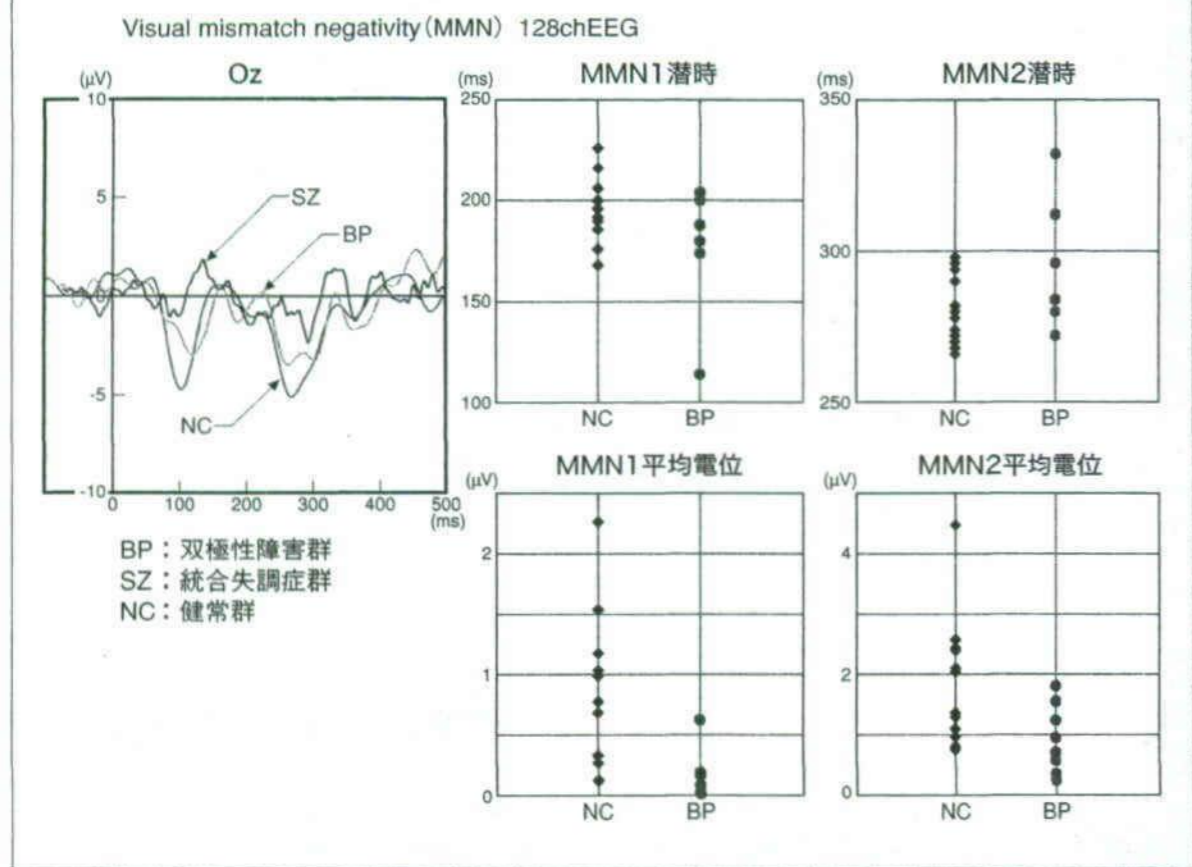
常群と精神病症状のない双極性障害群では、1回目の音刺激に対する反応に比べて2回目の刺激に対する反応は抑制されているが、統合失調症群と精神病症状のある双極性障害群では、2回目の刺激に対する抑制が障害されているという結果であった。

2) ミスマッチ陰性電位

低頻度で出現する deviant 刺激に対する事象関連電位から、高頻度で出現する standard 刺激に対する反応波形を引き算することで、ミスマッチ陰性電位が得られ、トポグラフィーでみると、後頭葉を中心にミスマッチ陰性電位を確認することができる。双極性障害における視覚刺激を用いたミスマッチ陰性電位について検討した。

図4は健常対照群、統合失調症群、双極性障害群でミスマッチ陰性電位を比較

図4 双極性障害群, 統合失調症群, 健常群に対するミスマッチ陰性電位の比較



したものである。双極性障害群では統合失調症群ほどは障害されていないが、ちょうど健常群と統合失調症群の間ぐらいの電位であることがわかる。

おわりに

九州大学病院精神科の双極性障害治療研究チームによる遺伝子研究および脳磁図研究について紹介した。双極性障害の臨床研究としては、その他に、心理検査として、自己記入式である TCI (Temperament and Character Inventory), BDI (Beck Depression Inventory), STAI (State Trait Anxiety Inventory), MOCI (Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory) を施行しており、現在、罹患群: n = 20, 健常群: n = 53 より回答を得ている。また、3テスラ頭部 MRI を用いた研究も開始しており、今後 Voxel Based Morphometry により健常群や統合失調症群と関心領域の体積比較を行っていく予定である。

【参考文献】

- 1) Kunugi H, Hattori M, Kato T, et al : Serotonin transporter gene polymorphisms : ethnic difference and possible association with bipolar affective disorder. Mol Psychiatry 2 : 457-462, 1997.
- 2) Masoliver E, Menoyo A, Pérez V, et al : Serotonin transporter linked promoter (polymorphism) in the serotonin transporter gene may be associated with antidepressant-induced mania in bipolar disorder. Psychiatr Genet 16 : 25-29, 2006.
- 3) Bozina N, Peles AM, Sagud M, et al : Association study of paroxetine therapeutic response with SERT gene polymorphisms in patients with major depressive disorder. World J Biol Psychiatry : 1-8, 2007.
- 4) Adler LE, Pachtman E, Franks RD, et al : Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. Biol Psychiatry 17 : 639-654, 1982.
- 5) Freedman R, Adler LE, Gerhardt GA, et al : Neurobiological studies of sensory gating in schizophrenia. Schizophr Bull 13 : 669-678, 1987.
- 6) Nagamoto HT, Adler LE, Waldo MC, et al : Sensory gating in schizophrenics and normal controls : effects of changing stimulation interval. Biol Psychiatry 25 : 549-561, 1989.
- 7) Olincy A, L Martin : Diminished suppression of the P50 auditory evoked potential in bipolar disorder subjects with a history of psychosis. Am J Psychiatry 162 : 43-49, 2005.

【質疑応答】

質疑者 非常に多くの検査をされているようですが、実際にはどれぐらいの期間で検査されるのでしょうか。期間を長くとると、その間に症状が変化してしまったりといろいろ難しい面もあるのではないかと思います。

織部 (演者) 躁病相の場合には検査自体が難しくてなかなかできないため、症状が落ち着いたときに患者さんの了解を得て検査していることがほとんどです。できるだけ同じ病相において検査をするようにして、なるべく1週間以内にまとめて行っていますが、場合によっては期間があくこともあります。

今日の診療のために

ガイドライン 外来診療

2008

GUIDELINES FOR
PRACTITIONERS
2008

うつ病

織部直弥 川崎弘昭 神庭重信

解説

うつ病は、精神科系の専門領域外来のみならずプライマリケアの診療現場で頻りに遭遇する疾患の1つである。地域住民調査によると、わが国においては有病率が1.2~4%、生涯有病率が6.7~16%であり、欧米諸国に比べるとやや少ないものの、非常に頻度の高い疾患である。一般外来におけるうつ病の頻度も、報告にばらつきはあるものの、少なくとも5%はあると推測される。また、うつ病の初診診療科は、その約65%が内科系診療科であり、約10%しか精神科系専門外来に初診することはないという報告もなされている。

また、うつ病は基本的に治療の可能性が高い疾患であるが、症状に自殺念慮や企図が含まれ、また難治例や遷延例も存在するため、初期治療の重要性は強調されてしかるべきであろう。

うつ病を含む精神疾患に対する治療アルゴリズムは、近年さまざまなものが考案され報告されているが、実際の臨床現場への導入は、それほど進んではいない。

本章ではプライマリケア領域でのうつ病の治療における留意点を紹介する。

定義・概念

近年の精神科臨床において用いられる、精神障害の一般的な診断基準であるICD-10やDSM-IV-TRにおいては、うつ病は気分障害の下位分類として定義されている。

気分障害とは、通常みられない程度の抑うつ的な、あるいは高揚した感情が体験され、そのうえさまざまな身体的な自律神経症状も加わることで、社会機能や生活機能のほとんどの領域に障害をもたらすという精神障害のカテゴリーである。気分障害はさらに細かく分類されるが、うつ病相のみが存在するものは大うつ病性障害や気分変調性障害、また躁病相（軽躁病相）が存在するものは双極性障害や気分変調症などと分類される。双極性障害においては、治療の第1選択薬もうつ病とは異なり、入院に至るケースもより多くなるため、躁病エピソードの既往が疑われる症例では、専門医に紹介することが望ましい。

以下では、気分障害のなかでも、うつ病相のみを持つ疾患、すなわちDSM-IV-TRにて大うつ病性障害と分類される症例を念頭に置き

ながら、プライマリケアで要求される水準の「うつ病」の診断・治療について概説する。

診断

1. うつ病を疑う愁訴・症状

うつ病の症状を整理するとき、以下のよう感情障害、欲動障害、思考障害、身体症状の4つに分けて考えると理解しやすい。うつ病は、活動低下、元気がないというイメージで捉えられやすいが、基本的に気分障害であるということを念頭に置くことが肝要である。

(1) 感情障害

悲哀感、絶望感、抑うつ気分。「気がめいる」「気が沈む」「憂うつ」「うっとうしい」「つらい」「苦しい」「何も感情を感じない」などと表現される。症状は表情、動作、姿勢などにも表れ、表情表出の柔らかさは失われ、硬くなり、口調は単調、声も小さくなり、発語の数が少なくなって、しゃべるスピードも遅くなる。また、うつむきがちの姿勢になり、活動性も低下する。

これらの症状は、朝が悪く、夕方に改善するという日内変動を持つことが多い。こうし

た精神症状は、身体症状とは違い、患者自ら訴えることは少なく、医療側からの問いかけによってはじめて、訴えられることが多いことにも注意を要する。

(2) 欲動障害

意欲、行動の低下。食欲、性欲、睡眠欲も低下することが多い。「億劫」「やる気が出ない」「力がわかない」などと表現される。具体的には、外界への関心の低下、興味の喪失（新聞・テレビが面白くない。今まで興味があったことが面白くなくなった）、食欲低下（味覚障害〈食べ物の味がしなくなった、おいしくなくなった〉）、おしゃれをする気がなくなった、異性に興味がなくなった、睡眠障害（熟眠感がない、早朝覚醒、中途覚醒、就眠困難）などが訴えられる。

(3) 思考障害

思考面では思考の過程と内容に変化が生じる。思考の過程で生じる症状は、思考が滑らかに進まなくなることである。思考が進まず患者自身は、頭が働かなくなったと自覚していることが多い。他覚的には発語が著しく遅くなり、言語的コミュニケーションが困難になる。同時に、行動も遅くなる。これらを専門用語で思考・行動抑制という。同時に物事を決断する能力も低下し、迷いやすく、小さなことでも決断ができなくなる。思考の内容は、ネガティブとなり、悲観的、自責的、自己卑下的な内容が多くなり、堂々巡りとなっていることが多い。

(4) 身体症状

うつ病でみられることの多い身体症状を、表1にまとめた。プライマリケアでは、身体症状が受診のきっかけになることが多く、前述のように精神症状に比べて訴えが多いため、身体症状のみにとらわれやすい。主として、身体的な自律神経系の不定愁訴が多いという特徴があるが、大病を契機にしてうつ病が発

症する場合も少なくない。表1のような身体症状があり、検査で異常がみつからない場合は、うつ病を鑑別診断として考えるべきであろう。また、虚血性心疾患、糖尿病などの生活習慣病、脳卒中後や癌患者にうつ病の併発率が高いとされており、これらの患者の精神面での評価は重要である。

2. 初診時に必要な検査

うつ病の診断確定のための検査はないが、器質的疾患の鑑別診断のために検査が必要である。一般血液検査、生化学検査、甲状腺機能などの内分泌検査に加え、頭部CTやMRIなどの脳画像検査、および意識障害の除外診断として脳機能検査（脳波）を施行することが望ましい。また、身体症状によって、循環器系、消化器系、呼吸器系、脊椎、頸椎などの検査も必要となる。

3. 鑑別診断

(1) 身体疾患に伴ううつ病

うつ病の原因となりやすい疾患として、以下のようなものがある。

内分泌代謝疾患：甲状腺機能障害（機能低下症）、副腎皮質機能障害、性腺機能障害、電解

表1 うつ病の身体症状

1	睡眠障害
2	疲労・倦怠感
3	食欲不振
4	頭重・頭痛
5	性欲減退
6	便秘・下痢
7	口渇
8	体重減少
9	めまい
10	月経異常
11	首、肩のこり

(更井, 1990より改変)

表2 大うつ病エピソードの診断基準 (DSM-IV-TR)

A 以下の症状のうち5つ（またはそれ以上）が同じ2週間の間に存在し、病前の機能からの変化を起こしている。これらの症状のうち少なくとも1つは、(1) 抑うつ気分または (2) 興味または喜びの喪失である。
注：明らかに、一般身体疾患、または気分不一致しない妄想または幻覚による症状は含まない。

(1) その人自身の言明（例：悲しみまたは、空虚感を感じる）か、他者の観察（例：涙を流しているように見える）によって示される、ほとんど1日中、ほとんど毎日の抑うつ気分。

(2) ほとんど1日中、ほとんど毎日の、すべて、またはほとんどすべての活動における興味、喜びの著しい減退（その人の言明、または他者の観察によって示される）。

(3) 食事療法をしていないのに、著しい体重減少、あるいは体重増加（例：1カ月で体重の5%以上の変化）、またはほとんど毎日の、食欲の減退または増加。

(4) ほとんど毎日の不眠または睡眠過多。

(5) ほとんど毎日の精神運動性の焦燥または制止（他者によって観察可能で、ただ単に落ち着きがないとか、のろくなったという主観的感覚ではないもの）。

(6) ほとんど毎日の易疲労性、または気力の減退。

(7) ほとんど毎日の無価値感、または過剰であるか不適切な罪責感（妄想的であることもある。単に自分をとがめたり、病気になったことに対する罪の意識ではない）。

(8) 思考力や集中力の減退、または決断困難がほとんど毎日認められる（その人自身の言明による、または、他者によって観察される）。

(9) 死についての反復思考（死の恐怖だけではない）、特別な計画はないが反復的な自殺念慮、自殺企図、または自殺するためのはっきりとした計画。

B 症状は混合性エピソードの基準を満たさない。

C 症状は、臨床的に著しい苦痛、または、社会的、職業的、または他の重要な領域における機能の障害を引き起こしている。

D 症状は、物質（例：乱用薬物、投薬）の直接的な生理学的作用、または一般身体疾患（例：甲状腺機能低下症）によるものではない。

E 症状は死別反応ではうまく説明されない。すなわち、愛するものを失った後、症状が2カ月を超えて続くか、または、著明な機能不全、無価値感への病的なとらわれ、自殺念慮、精神病性の症状、精神運動抑止があることで特徴づけられる。

(高橋ら訳, 2004より一部改変)

質異常（特に低ナトリウム血症）。

中枢神経疾患：パーキンソン病、多発梗塞性認知症、アルツハイマー型認知症、正常圧水

頭症、慢性硬膜下血腫、脳腫瘍、多発性硬化症、高次脳機能障害、脳外傷後遺症、脳炎後遺症。

その他：膠原病、悪性腫瘍、遺伝性疾患、感染性疾患、糖尿病、更年期障害。

これらの疾患が疑われる場合は、まずこれらに対する診断を確定させるべきである。

(2) 薬の副作用としてのうつ状態

抗精神病薬、ステロイド薬、免疫抑制薬、インターフェロンなどのサイトカイン系製剤、女性ホルモン製剤、その他の副腎皮質ホルモン製剤、レセルピン（アボブロン®など）などの薬剤によっても、うつ状態を呈することがある。

(3) 他の精神疾患

統合失調症や認知症の初期にも、うつ状態を呈することがある。また、双極性障害のうつ病相との鑑別は重要であるため、気分高揚のエピソードがある、軽躁病あるいは躁病のエピソードがある（本人は自覚していないことが多い）、うつ病・双極性障害の家族歴がある、大うつ病エピソードを繰り返している、幻覚、妄想などの精神症状を伴う場合などは、専門医に相談することが望ましい。

4. 確定診断

うつ病の診断においては、客観的指標となるマーカーなどが存在しないため、症状の組み合わせによって判断することになる。現在広く用いられているDSM-IV-TRの診断基準を示す（表2）。

この診断基準に基づき、以下の点を基準にうつ病の診断が可能である。

- ①表2の症状のうち、少なくとも (1) 抑うつ気分、もしくは (2) 興味、喜びの喪失のいずれかを含む、5つ以上の症状がみられること
- ②それらの症状が2週間以上続いていること

- ③薬物の影響や、他の疾患が鑑別できること
- ④症状によって、社会機能・生活機能に障害がもたらされていること
- ⑤これらの症状は、愛するものを失ったことに起因するものではないこと

また、スクリーニングの方法としては、「二質問紙法」が簡便かつ有用である。これは、「抑うつ気分」と「興味や喜びの喪失」があるかないかを自己記入してもらう方法で、2つとも存在する場合には、うつ病の90%以上をスクリーニング可能とされている（表3）。

その他の簡単なうつ病のスクリーニング方法として、患者が自己記入することで点数を加算し、うつ病を評価できるツングの自己評価うつ病尺度（SDS）をもとにした日本版SDSという心理テストがある。これは、保険点数が80点加算され、簡便な検査法として有用であると考えられる。

管理・治療

1. 管理・治療の目標

抑うつ症状が完全に消失して、病前の社会適応状態にまで回復することが、うつ病の治療目標となる。また、うつ病は自殺という手段で死に至る病気であるので、自殺念慮の有無には常に注意をしておく必要がある。

2. 治療

(1) 精神療法

まずは、治療関係を確立させることが非常

表3 二質問紙法によるうつ病スクリーニング

I) この1カ月間、気分が沈んだり、憂うつな気持ちになったりすることがよくありましたか？	○	×
II) この1カ月間、どうしても物事に対して興味がわかない、あるいは心から楽しめない感じがよくありましたか？	○	×

に重要である。治療に先立って、患者の訴えを十分に傾聴したうえで、病気の説明、治療方針の説明を行う。治療関係を確立するうえでは、笠原による小精神療法（表4）が参考になる。

(2) 薬物療法

a. 急性期治療

軽症、中等症のうつ病に対するアルゴリズムを図に示す。このアルゴリズムは、DSM-IV-TRの診断基準で、軽症から中等症と判断されるものを対象としている。重症例や、精神病性の特徴を伴う症例は、専門医に紹介することが望ましい。

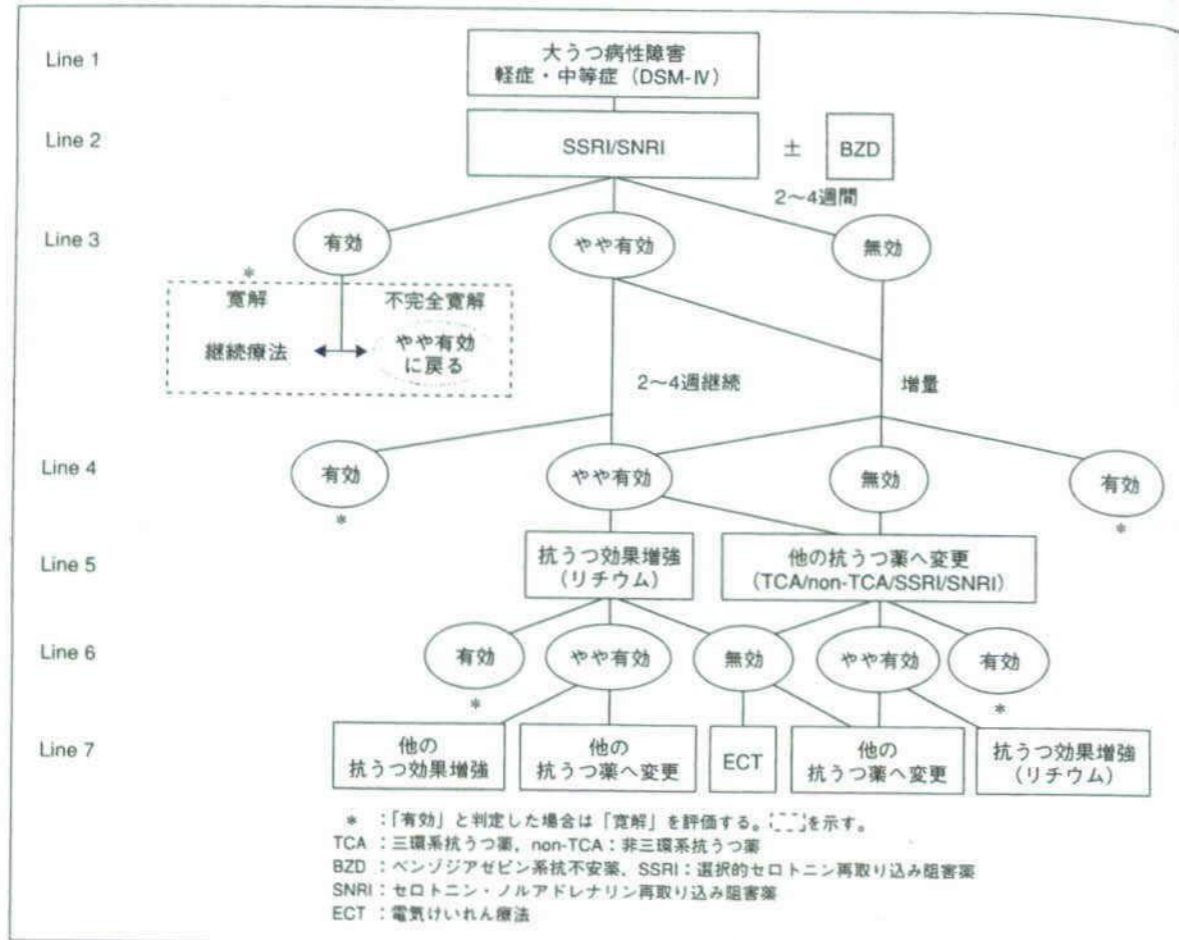
第1選択薬は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、もしくはセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）となる。三環系抗うつ薬は、副作用や忍容性の面から、第1選択からは外されている。現在、わが国で使用可能なSSRIには、パロキセチン塩酸塩水和物（パキシル®）、フルボキサミンマレイン酸塩（ルボックス®、デプロメール®）、

表4 うつ病の小精神療法

1) 感情障害という病気であって単なる怠けではないことを本人ならびに家人に告げる。
2) 急性期にはできる限り精神的休息をとるよう指示する。特に発病間もないとき、できるだけ早く休息に入るのが有効であることを告げる。
3) 薬物が治療上必要である理由を説明し、無断で服薬を中止しないよう求める。
4) 次第に精神的な苦痛は減っていくが、完治には少なくとも3カ月、ときには6カ月はかかることをあらかじめ告げる。
5) 治療中一進一退のあることを告げる。したがって、治療途中で悪化するようなことがあっても悲観しないように告げておく。また、特に終末期には理由のない短い気分動揺があることも告げておく。
6) 治療中、自殺などの自己破壊的行為をしないことを誓約させる。
7) 治療が終了するまで、人生上の重大な決断（例えば自信がないという理由で退職するなど）をしないように勧める。

(笠原, 2002より改変)

図 大うつ病 (軽症・中等症のアルゴリズム)



* :「有効」と判定した場合は「寛解」を評価する。□を示す。
 TCA : 三環系抗うつ薬, non-TCA : 非三環系抗うつ薬
 BZD : ベンゾジアゼピン系抗不安薬, SSRI : 選択的セロトニン再取り込み阻害薬
 SNRI : セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
 ECT : 電気けいれん療法

(塩江ら, 2003)

塩酸セルトラリン (ジェイゾロフト[®]) があり、SNRIにはミルナシブラン塩酸塩 (トレドミン[®]) がある。このうち、塩酸セルトラリンについては、発売当初は専門医による処方推奨されていたが、現在はその注意書きは取れている。

基本的には抗うつ薬による単剤治療が望ましいが、抗うつ薬には即効性はなく、当座の不安の軽減のため、ベンゾジアゼピン系抗不安薬の併用は可能である。注意すべきことは、治療初期4週以降のベンゾジアゼピン系抗不安薬の併用による有用性は明らかでなく、むしろ依存などの問題を生じることも多いため、

投与2~4週後には、漸減、中止すべきであるとされている。

SSRI・SNRIは初期投与量から開始し、2~4週経過して効果が不十分である場合には、2~4週間、できれば6週間かけて維持量まで増量する (表5)。胃腸障害を認める場合は、胃腸薬も同時に処方する。第1選択薬を十分量、十分期間用いても改善を認めない場合は、他のSSRI・SNRIに変更する。それでも効果のない場合は、三環系抗うつ薬や、炭酸リチウム (リーマス[®]など) による増強療法の選択となるが、こういった難治例は専門医に紹介することが望ましい。

表5 SSRI・SNRIの投与量

	初期投与量	維持量
SSRI		
パキシル [®]	10~20mg/日, 分1, 夕食後	30~40mg/日, 分1, 夕食後
ルボックス [®] , デプロメール [®]	50mg/日, 分2, 朝夕食後	150mg/日, 分2, 朝夕食後
SNRI		
トレドミン [®]	25~50mg/日, 分2, 朝夕食後	60~100mg/日, 分2, 朝夕食後

副作用としては、投与開始から1~2週間の初期に起こる嘔気、便秘、薬剤によっては下痢などの消化器症状や、一過性に不安、焦燥が強くなる中枢神経症状の頻度が高い。しかしいずれも、継続的に内服することで消失することが多い。

b. SSRI・SNRIの副作用について

SSRIは前述したように、比較的副作用が少なく安全な薬剤とされているが、投与初期と増量時および終了時のマネジメントが重要である。

賦活症候群 (Activation Syndrome) : 特に投与初期と、薬剤増量時に起こりやすいとされている。症状としては、不安、不眠、焦燥感などの比較的軽度のものから易刺激性、衝動性、敵意、パニック発作、アカシジア、軽躁、躁状態などの重篤な症状も報告されている。薬剤の減量あるいは中止が必要な場合もある。最も問題視されているものは、これらの症状から、衝動的に自傷行為、自殺行為が出現することであり、2004年に報告された米国の文献では、投与初期9日間まではその危険性が高まるとしている。米国の例にならない、わが国でも当初は18歳未満でのSSRIの投与は禁忌となっていたが、最近警告に段階が下がっている。比較的若年者に発現が多いとされており、投与の際は家族や本人に対しての十分な説明と注意が必要である。メカニズムとしては、投与初期に脳内セロトニン系の一時的な賦活が起こり、症状が出現すると考えられている。特に、不安焦燥が強い患者、自殺念慮

が認められる患者に対しては、SSRIは少量から徐々に増量する必要がある。

セロトニン症候群 (Serotonin Syndrome) : セロトニン作用薬との併用時にみられる。急激な脳内セロトニン濃度の上昇により数分~数時間の間に発現する。セロトニン再取り込み阻害を有する抗うつ薬の大量投与や、これらと相互作用を起こす薬剤との併用によって危険性が上昇する。頻度としては1%未満と非常にまれな副作用であるが、出現すると重篤となりやすいため注意が必要である。おもな臨床症状としては、精神症状の変化 (錯乱、軽躁状態)、不安、焦燥、興奮、発汗、幻覚、反射亢進、ミオクローヌス、戦慄、頻脈、振戦、下痢、協調運動障害、発熱など (3つ以上) が現れる。異常が認められた場合には、投与を中止し、水分補給などの全身管理とともに適切な処置を行う。

対処法としては、原因薬剤の即時中断と補液投与、ベンゾジアゼピン系薬 (クロナゼパム (リボトリール[®]など)、ジアゼパム (セルシン[®]など)、ロラゼパム (ワイパックス[®]など)、シプロヘプタジン塩酸塩水和物 (抗セロトニン作用: ペリアクチン[®]など) の投与を行う。24時間以内に改善することが多い。

断薬症候群 (Discontinuation Syndrome) : SSRI・SNRIの急激な中止に起因し、精神症状として、不安、焦燥感、イライラ、その他の不定愁訴が出現する。セロトニン症候群ほど重篤ではないが、一見、うつ病の悪化と見間違われやすい。進行すると、重篤になる場合

がある。1997年、Haddadらが提唱した。患者には、急激に中止をしないように注意を求め、また、中止する場合は、ゆっくり断薬することが必要である。血中半減期の早い薬物で発現が多いといわれている。

併用禁忌・併用注意：SSRIは肝代謝酵素阻害作用が強く、併用する薬剤の代謝に影響を及ぼし、その血中濃度を変化させる可能性があるため、注意が必要である。フルボキサミンマレイン酸塩は肝薬物代謝酵素CYP1A2、CYP3A4、CYP2D6、CYP2C19の阻害作用を有することが知られており、特にCYP1A2阻害活性は強いと考えられている。パロキセチン塩酸塩水和物はCYP2D6の阻害作用を持つ。表6に両薬剤の併用禁忌薬と併用注意薬をまとめた。

*保険適用注意

表6 SSRIの併用禁忌・併用注意薬

	フルボキサミンマレイン酸塩	パロキセチン塩酸塩水和物
併用禁忌薬	セレギリン塩酸塩、チオリダジン塩酸塩、チザニジン塩酸塩	セレギリン塩酸塩、チオリダジン塩酸塩
併用注意薬	炭酸リチウム レトリプトファンを含有する製剤 セロトニン作用薬、トリプタン系薬剤(スマトリプタンコハク酸塩など)、SSRI、トラマドール塩酸塩 抗てんかん薬(フェニトイン、カルバマゼピン) 三環系抗うつ薬(イミプラミン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩) ベンゾジアゼピン系薬剤(アルプラゾラム、プロマゼパム、ジアゼパムなど) オランザピン メキシレチン塩酸塩 β遮断薬(プロプラノロール塩酸塩) キサンチン系気管支拡張薬(テオフィリンなど) シクロスポリン クマリン系抗血液凝固薬(ワルファリンカリウム) 出血傾向が増強する薬剤(非定型抗精神病薬、フェノチアジン系抗精神病薬、三環系抗うつ薬、アスピリンなどの非ステロイド抗炎症薬、ワルファリンカリウムなど)	セロトニン作用薬(炭酸リチウム、SSRI、トリプタン系薬剤(スマトリプタンコハク酸塩など)、セロトニン前駆物質(L-トリプトファン、5-ヒドロキシトリプトファン)含有製剤または食品など、トラマドール塩酸塩、リネゾリド、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)含有食品など) フェノチアジン系抗精神病薬(ヘルフェナジン、リスペリドン) 三環系抗うつ薬(アミトリプチリン塩酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩、イミプラミン塩酸塩) 抗不整脈薬(プロパフェノン塩酸塩、フレカイニド酢酸塩) メプロロール酒石酸塩 キニジン硫酸塩水和物、シメチジン、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、リファンピシンの併用時 ワルファリンカリウム ジゴキシン 止血・血液凝固を阻害する薬剤(非ステロイド抗炎症薬、アスピリン、ワルファリンカリウムなど) 出血症状の報告のある薬剤(フェノチアジン系抗精神病薬、非定型抗精神病薬、三環系抗うつ薬など) アルコール

(添付文書より作成)

c. 維持療法

早期における抗うつ薬の減量・中止は、再燃の大きなリスクとなるため、副作用が管理できれば、寛解後6カ月以上は急性期と同用量で維持することが望ましい。寛解が6カ月以上続いた後、2~4週ごとに徐々に減量していくようにする。

3. 管理

うつ病患者の自殺率は、一般人口のそれよりも20倍も高いといわれている。したがって、プライマリケアにおけるうつ病治療の際にも、希死念慮、自殺企図には注意をしておく必要がある。特に、治療開始直後や回復期の初めには、慎重な観察をしなければならない。不安・焦燥感が強い場合には、一般的に自殺の注意が必要である。それらのときには専門医

への紹介が望ましい。表7に自殺の危険因子となる項目を挙げた。自殺のリスクが高いと判断される症例は、入院施設のある専門機関へ紹介すべきである。紹介の際には、入院の必要性について、本人に適切な判断ができない状態である可能性もあるので、保護者となり得る者(後見人、配偶者、親権を行う者など)と一緒に受診させるようにする。

近年、わが国では自殺者が増加しており、1998年から持続的に年間3万人を超える事態となっている。WHOによる後方視的調査によると、自殺者の約98%がなんらかの精神疾患に罹患しており、約30%がうつ病であったとの報告がある。現在、わが国では自殺対策基本法が制定され、うつ病に対して、行政からプライマリ医療機関へのさまざまな啓発、教育などが計画され、実行に移されている。

経過・予後

うつ病の多くは睡眠障害、食欲不振などが

患者・家族への説明のポイント

- ①表4を参照。
- ②特に、うつ病は怠けではなく病気であること、休養が大事であること、治る病気であることなどはしっかりと説明しておく。

[参考文献]

更井啓介：躁うつ病の身体症状。躁うつ病の臨床と理論(大熊輝雄編)。p97, 医学書院, 東京, 1990。
 笠原 嘉：薬物療法を補完する小精神療法と社会復帰療法。気分障害の治療ガイドライン(「精神科治療学」編集委員会編)。p79, 星和書店, 東京, 2002。
 鈴木竜世 他：職域のうつ病発見及び介入における質問紙法の有用性検討。精神医学 45: 699, 2003。
 塩江邦彦 他：大うつ病性障害の治療アルゴリズム。気分障害の薬物治療アルゴリズム(精神科薬物療法研究会)。p19, じほう, 東京, 2003。
 高橋三郎 他 訳：DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル 新訂版。医学書院, 東京, 2004。
 神庭重信：プライマリ・ケア医へのアドバイス。今日のうつ病(上島国利他編)。アルタ出版, 東京, 2004。
 日本医師会 編：自殺予防マニュアル 一般医療機関におけるうつ状態・うつ病の早期発見とその対応。明石書店, 東京, 2004。
 川上憲人：世界のうつ病。日本のうつ病-疫学研究の現在。医学のあゆみ 219: 925, 2006。

表7 自殺の危険を評価する項目

- 1) 自殺念慮・企図、その計画
- 2) 自殺手段の入手
- 3) 自殺と関連する幻覚・妄想の存在
- 4) 過去の自殺未遂歴
- 5) 家族に自殺者

(日本医師会編, 2004より改変)

ら始まり、徐々に抑うつ気分、意欲の低下などの精神症状が出現し、大うつ病エピソードを満たすようになる。適切な治療を行えば、多くは3カ月程度で改善する。病相から回復すると、正常な状態に戻り、後遺症状も残さないことが特徴といわれていたが、一部の症例では完全に寛解せず、慢性化、遷延化するものもある。うつ病患者の15%は、社会復帰ができていないという報告もある。

また、うつ病は再発率が高く、50~60%が2度目のエピソードを持つといわれる。予後不良の指標としては、気分変調性障害の併存、エピソードの繰り返し、アルコールなど物質依存性障害や不安障害の存在などがある。

うつ病

診断

■うつ病の代表的な症状：①ほとんど毎日の抑うつ気分、②興味、喜びの著しい減退、③著しい体重減少、あるいは体重増加、④睡眠障害、⑤精神運動性の焦燥または制止、⑥易疲労性、気力の減退、⑦無価値感、不適切な罪責感、⑧思考力や集中力の減退、⑨自殺念慮、自殺企図。

■上記①～⑨のうち5つ以上の症状が2週間以上存在（①または②のうち少なくとも1つは必須）している。

■これらの症状により、著しい苦痛、社会機能の損失が引き起こされている。

■これらの症状は、身体疾患や薬物によるものではない。

■これらの症状は、愛するものを失ったことに起因する反応ではない。

■以上を満たすとき、DSM-IV-TRでは大うつ病エピソードと診断される。

治療

急性期治療は、寛解を目標として治療計画を立てる。

可能な限り抗うつ薬の単剤療法が望ましい。

薬物療法の失敗は「多すぎる初期用量と少なすぎる維持用量」および「短すぎる投与期間」によってもたらされる。

最小治療用量から開始し、効果が得られるまで、承認された治療用量の上限まで十分に増量し、十分な期間用いる。

第1選択薬は、SSRI（パロキセチン塩酸塩水和物〈バキシル®〉、フルボキサミンマレイン酸塩〈ルボックス®、デプロメール®〉、塩酸セルトラリン〈ジェイゾロフト®〉）、もしくはSNRI（ミルナシブラン塩酸塩〈トレドミン®〉）である。

治療初期は、不安の軽減のために抗不安薬を併用することもあるが、最長4週間とする（あらかじめ説明しておくこと）。

再燃・再発防止のため、寛解後も6カ月程度は、急性期と同じ量の抗うつ薬を継続することが望ましい。

本人や家族に対し、病気の説明を十分に行い、休養できる環境がもたらされるように配慮する。

処方例

治療開始時

①（以下のいずれかを選択）

- バキシル錠（10mg） 1～2錠 分1 夕食後
- ルボックス錠 または デプロメール錠（25mg） 2錠 分2 朝夕 食後
- トレドミン錠（25mg） 1～2錠 分2 朝夕 食後

上記に加え、必要に応じて以下の②～④を処方

②不安、焦燥が強い場合（いずれかを選択）

- ワイバックス錠（0.5mg） 3錠 分3 食後
- ソラナックス錠（0.4mg） 3錠 分3 食後

③不眠が存在する場合（いずれかを選択）

- マイスリー錠（5/10mg） 1錠 分1 就寝前
- レンドルミン錠（0.25mg） 1錠 分1 就寝前

④胃腸障害の副作用が出現、もしくは予想される場合

- ガスモチン錠（5mg） 3錠 分3 食後

上記投与量では十分な改善を認めない場合

①の抗うつ薬を下記の投与量を最大として、効果があるまで徐々に増量

投与開始後、2～4週間継続して薬剤の効果が不十分であるときには、2～4週間、できれば6週間かけて徐々に維持量まで増量。②③は4週間を目安に中止することが望ましい。

- バキシル錠（20mg） 2錠 分1 夕食後
- ルボックス錠 または デプロメール錠（50mg） 3錠 分2 朝夕 食後
- トレドミン錠（25mg） 4錠 分2 朝夕 食後

維持療法

再燃、再発防止のため、急性期に用いた抗うつ薬と同量を6カ月以上投与する。減量の際には、離脱症状に注意しつつ、2～4週間ごとに総量の1/4程度ずつ減量する。

高齢患者に対する投薬の注意点

- 高齢患者に対しては、SSRI、SNRIともに最小投与量から開始し、増量もゆっくりと行う。
- 抗不安薬、睡眠導入薬により、眠気、転倒、せん妄などが出現しやすいので、十分に注意しておく。

どのような場合に専門医に紹介すべきか

- | | |
|------------------------|------------------|
| ●診断に迷った場合 | ●アルコール依存症が疑われる場合 |
| ●脳の器質的障害が疑われる場合 | ●入院が必要だと考えられる場合 |
| ●第1選択の抗うつ薬で効果が認められない場合 | ●慢性化している場合 |
| ●重症のうつ病の場合 | ●環境調整が困難な場合 |
| ●自殺の危険性がある場合 | ●躁症状が出現した場合 |

（神庭，2004）

気分 障害

編集

上島 国利 樋口 輝彦 野村総一郎
大野 裕 神庭 重信 尾崎 紀夫

第2章 病因

歴史的に、双極性障害、大うつ病性障害などを含む気分(感情)障害は、統合失調症とともに代表的な内因性精神病と規定されてきた。気分障害の発病に遺伝的素因との関係が深く関与することは、現在までの疫学的研究、遺伝生物学的研究からも明白な知見が得られている。しかし、気分障害の発症については遺伝的素因のみならず、環境因としての種々の状況因子、病前性格、精神的および身体的要因の複雑な関与によってもたらされることも、古くから指摘されている。しかし、それらの多くの報告にもかかわらず、その病態メカニズムは依然として明らかにはされていない。

気分障害の発病には上記のように、遺伝素因、種々の環境因との相互作用で発病すると考えられるが、一般的には遺伝素因が強く関与する場合は、状況あるいは環境因子による誘因の関与が少なくても発症し、遺伝素因の存在が弱い場合は環境あるいは状況因子のより強い関与によって発病を来す傾向が認められると考えられている。

気分障害の発症メカニズムについては、現在までに多くの仮説が唱えられてきている。最先端の仮説については第8章「基礎研究」においても紹介されているので、ここでは定説とされているものについて簡単に説明する。同時に、従来検討が重ねられてきた、病前性格などの精神病理学的病因についても、概略を述べる。

1 遺伝学的病因

a. 臨床遺伝学における知見

Luxenburger(1932)らの発病危険因子としての遺伝素因に関する疫学的な調査によると、気分障害(躁うつ病)の一般人口での出現率が0.44%であるのに対し、躁うつ病患者の子では24.4%、同胞で12.7%と極めて高くなっている。その他の世界各国の調査においても、同様の所見が報告されている。躁うつ病の双生児における一致率をみると、一卵性双生児においては40~90%、二卵性双生児では0~25%といずれも高い数字が報告されており、双極性障害における遺伝素因の存在の関与が大きいことが示されている。

b. 分子遺伝学的研究

近年の分子遺伝学的手法の進歩により、相関解析、連鎖解析による気分障害に関する分子遺伝学的知見が多く報告されるようになってきている。また、欧米における多施設での大規模な相関解析、ゲノムワイドスクランによる連鎖解析などの結果が次々に報告されている。詳細は、第8章「基礎研究」の項に譲るが、それらの多くの知見は常に一致しているとは限らず、それぞれの報告によって結果に一貫性のない場合が多くみられる。対象とする人種や研究方法などの違いによりそれらの不一致がみられると考えられるが、同時に、双極性障害を含む気分障害の遺伝的多様性も大きく影

響していると考えられている¹⁾。

また、最近のトピックとして、双極性障害で相関する遺伝子群が統合失調症でも相関するという知見が種々の遺伝子で報告されており、単一精神障害の新しい概念が再び議論される可能性が出てきている。今後の新しい研究結果を慎重に見守りたい。

2 生化学的病因

a. モノアミン欠乏仮説の提唱

1950年代にチバ・ガイギーによって抗精神病薬として開発されたイミプラミンは、精神病悪化作用が見出され、逆に抗うつ作用があることが発見されてから、抗うつ薬として最初に有名になった薬剤である。①本薬剤が薬理的にセロトニン、ノルアドレナリンの取り込み阻害作用を持っていたこと、②抗結核薬であるイソニアジドに気分を高揚させる作用があり、これがモノアミン酸化酵素合成阻害作用を有すること、③モノアミンの枯渇作用を有するレセルピンでしばしばうつ病が引き起こされることなどから、うつ病ではシナプス間隙のモノアミン量が減少しており、抗うつ薬はシナプス間隙のモノアミンを増加させることにより抗うつ効果を発揮するという、うつ病の“モノアミン仮説”が提唱された。また、躁病においては逆にモノアミンの過剰が生じていると考えられた。

本仮説に関して、うつ病患者における髄液中のセロトニンの終末代謝物である5HIAAの低値、ノルアドレナリンの終末代謝物であるMHPGの低値、ドパミンの終末代謝物であるHVAの低値などが報告されたが、再現性の高い一致した見解は得られず、本仮説を裏づける所見とはならなかった。

このモノアミン仮説については、すべてのモノアミン再取り込み阻害薬が抗うつ効果を発揮するわけではないこと(cocaineなど)、抗うつ薬によるモノアミン再取り込み阻害作用は投与後すぐに起こるのに対して、臨床的な抗うつ効果の発現には2週間程度を要することなどの矛盾点も指摘さ

れている。

抗うつ薬の慢性投与により、アドレナリンβ受容体結合数やセロトニン受容体結合数の低下がみられる。このようなモノアミン受容体のダウンレギュレーションは、抗うつ薬の効果発現の潜時と一致することから、抗うつ薬の作用機序として注目された。これらの所見を根拠として、うつ病では、後シナプスのモノアミン受容体の感受性が亢進しており、前シナプスからのモノアミン遊離が減少している状態であり、そこにストレスなどで前シナプスからのモノアミンの放出が急激に起こると、受容体を介した情報伝達が過剰になって発病に至るという、うつ病の“受容体過感受性仮説”が提唱された。しかし、近年使用されている選択的セロトニン再取り込み阻害薬 selective serotonin reuptake inhibitors(SSRI)やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor(SNRI)の投与では、モノアミン受容体のダウンレギュレーションは生じないと報告されており、気分障害の病因、抗うつ薬の作用を、シナプス間隙におけるモノアミンの増減や受容体数の変化のみで説明をすることには限界があると考えられ、近年では、受容体より下流の細胞内情報伝達系の解析へと関心が向いている。

b. 二次メッセンジャー不均衡仮説

神経伝達物質の受容体刺激によって生じる細胞内情報伝達物質は二次メッセンジャーと呼ばれ、サイクリックアデノシン3リン酸 cyclic AMP(cAMP)や、ジアシルグリセロール diacylglycerol(DG)、イノシトール3リン酸 inositol trisphosphate(IP3)、カルシウムイオンなどがある。cAMPは、アデニル酸シクラーゼ adenylyl cyclase(AC)が活性化されることで、ATPから合成される。DGやIP3は、ホスホリパーゼ C phospholipase C(PLC)という酵素が活性化されることで、ホスファチジルイノシトール2リン酸 phosphatidylinositol bisphosphate(PIP2)から合成される。これらの二次メッセンジャーと受容体の間に介在し、情報の増幅と変換を行っているの

がG蛋白 guanosine triphosphate-binding protein であり、そのサブユニットの違いから、ACを刺激するGs、ACを抑制するGi、PLCを刺激するGqなどに分けられる。最近では、抗うつ薬の投与によりAC系が促進されるという報告や、気分安定薬がAC系に対して抑制的に作用しているという報告などがあり、抗うつ薬や気分安定薬が、二次メッセンジャーやそれらと共役するG蛋白に直接作用して効果を発揮しているという説が提唱されている。

それ以外にも、GABA系やバソプレッシンが気分障害の病態生理に関係しているという所見も報告されている。

c. 神経内分泌系

Cushing症候群や甲状腺疾患などの内分泌疾患では、精神症状を呈しやすいことは広く知られている。気分障害に關与する主な中枢神経系およびその内分泌系標的器官として、①視床下部-下垂体-副腎皮質系 hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA系)、②視床下部-下垂体-甲状腺系 hypothalamic-pituitary-thyroid axis (HPT系)、③視床下部-下垂体-性腺系 hypothalamic-pituitary-gonadal axis (HPG系)が報告されている。

なかでも古くから指摘されているのが、うつ病とHPA系の関与である。少なくとも一部のうつ病ではグルココルチコイドの分泌が増大しており、このことを指示する所見として、うつ病患者における尿中17-OHCS排泄量の増大、コルチゾール血中濃度の増加、尿中遊離型コルチゾールの増大などの報告がある。さらに、髄液中のCRH濃度の上昇や副腎の肥大、下垂体の肥大など、うつ病患者におけるHPA系の機能異常を示す所見が報告されている。

うつ病の患者では、健常群と比較して、デキサメサゾン抑制試験 dexamethasone suppression test (DST)での非抑制が多くみられることが数多く報告されている。このことは、うつ病患者のHPA系における負のフィードバック機構の障害を示唆するものである。このことから、DSTは内因性うつ病の診断に有用であると期待されたの

だが、うつ病においてDST非抑制を認めるのは3~4割であり、さらには他の精神疾患でもDST非抑制を認めるものがあるため、一般的には用いられていない。しかし、臨床症状が回復してもDST非抑制の改善を認めない患者では再発率が高いという報告もあり、再発や自殺の予測因子として有用である可能性も示唆されている。

また、DSTの感度を上げるために改良された方法として、DEX/CRHテストがある。これは、デキサメサゾンの投与によって、CRHに対する下垂体からのACTHおよび副腎からのコルチゾールの反応が抑制されるかをみるものであり、うつ病に対する感度は80%という報告もある²⁾。

HPT系の機能異常に関しては、すべての大うつ病患者の約1/3には、何らかのHPT系の異常がみられるとの報告がある。大うつ病患者の約25%では、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン thyrotropin-releasing hormone (TRH)負荷試験に対する甲状腺刺激ホルモン thyroid stimulating hormone (TSH)の分泌が鈍いという知見もある。また、大うつ病患者の一部には、甲状腺の機能に影響を与える未知の自己免疫性疾患に罹患している可能性を指摘した報告もある。双極性障害では、約10%に抗甲状腺抗体の陽性が認められ、甲状腺機能低下とラビッドサイクラー rapid cyclerの関連も指摘されている。

d. その他

1) 神経新生, BDNF

以前は、哺乳類での神経細胞の産生は胎生期に限られると考えられていたが、現在では、成熟した脳においても神経新生 neurogenesis が起こると考えられている。うつ病患者では、神経新生の主要な要素である脳由来神経栄養因子 brain-derived neurotrophic factor (BDNF)の血中濃度が減少しているという報告があり、ラット脳では、ストレスによってBDNFのmRNA発現が阻害されることがわかっている。このように、ストレスによるBDNFの減少により神経新生が阻害されることが、うつ病の発症に關与している可能性がある^{3,7)}。

2) サイトカイン

うつ病では、免疫機能の変化が起こっていることはよく知られており、なかでも炎症誘発性サイトカインが増加していることが注目されている。免疫機能の過活動により、モノアミン作動性システムやHPA系の異常が引き起こされていることを裏づける報告もあり、新しい抗うつ薬の標的として注目されている³⁾。

3) クレアチン仮説, ミトコンドリア障害仮説

1970年代より、うつ病において脳の代謝の低下が要因となるのではないかと考えられ、脳における主要なエネルギー代謝経路である、クレアチンリン酸キナーゼ (CPK)を介したクレアチン-クレアチンリン酸経路が注目されてきた。脳脊髄液中のクレアチンの低下の報告もなされ、一時期注目を浴びた仮説である。その後、加藤らが新たに本仮説に注目し、新たな本仮説を支持するデータの報告を行い、また、1990年代の終わり頃から2000年代初頭にかけてHuntington病を代表とする神経変性疾患に対してクレアチン大量投与法の効果が報告され、再び注目を浴びるようになった。その後、本仮説は、細胞内のエネルギー代謝の観点から、加藤らが気分障害におけるミトコンドリア障害仮説として発展させていく基礎となった。ミトコンドリア障害仮説とは、気分障害や統合失調症において、ミトコンドリア関連遺伝子の欠損や発現調節の障害が認められ、そのためミトコンドリアの機能障害によって精神障害が発現するというものである。現在でも多くの研究がなされ、精力的に研究されている^{13,14)}。

3 精神病理学的病因

a. 発病状況論

躁うつ病は、かつて“目覚まし時計の原理”に基づき、ある時期が来れば自然に躁状態が起こり、ある時期が来れば自然にうつ状態が引き起こされると考えられていた。しかし、躁うつ病のあるものについては、発病の時期に先行して、誘因とな

りうるようなイベントが存在することが指摘されるようになった。

躁うつ病の誘発契機として語られる事象の多くは、Kraepelinによって記載されている。配偶者の死、家の売却、引っ越し、失恋などである。しかしKraepelin自身は、これらあくまでも契機に過ぎず、発病自体は環境の影響を受けないとしている。その後Langeが、1人の人間の心的構造を規定している全体機構 Gesamtmechanismが、ある体験によって容易に変化しやすい傾向の持ち主が、うつ病を発症しやすいとして、誘発因としての心理的イベントの意義を積極的に認めた。

Pauleikhoffは、臨床精神医学の分野に状況の概念を取り入れた。外的状況の変化が人に内的な変化を要請するが、適応力に欠ける者においては、その変化に順応することができずに病的な状況を生じるというものである。

von Baeyerは精神疾患の発症に影響する因子として、心因と状況因とを区別した。状況因と発病との関連は一見了解不能ではあるが、ここでは状況因は遺伝的素因などの他の原因と共同して作用し、精神疾患を引き起こすと考える。Baeyer以降の状況論では、状況を、人と環境という二元論ではなく、人が環境に作用し、環境が人に作用するという関係性をとらえるものとして研究されている。

b. 病前性格

気分障害を含め、精神障害の発症に關連する患者の人格構造については、19世紀の頃より頻繁に議論されてきた。こうした人格構造と精神障害の關係については、発症後も元の人格が保たれているとする考え方と、発症によって元の人格構造そのものが変化するという考え方がある。つまり、前者はBleulerなどが主張したように、精神障害を発症した後にも元来の人格は残っており、精神症状というものは発病初期に生ずる症状に対する了解可能な人格反応であると考え、後者では、Pauleikhoffなどの主張したように、精神症状は、既に病的に変化してしまった人格による反

応であると考えられる。

気分障害に関連するといわれる病前性格としては、Kretschmerの循環気質、下田光造の執着気質、Tellenbachのメランコリー型が歴史的によく知られている。

1) 循環気質

1921年、Kretschmerはその著書「体格と性格」の中で、精神障害と病前性格との組み合わせを、体格を絡めて提示している。すなわち、細長型-分裂気質-分裂病、闘士型-粘着気質-てんかん、肥満型-循環気質-躁うつ病の3つの分類である。循環気質は、① 社会的、善良、親切、温厚などの社会的同調性を特徴とし、それに② 躁に傾く型、③ 抑うつに傾く型の2つの特徴が彩りを加える。両者は混在することも多い。②の割合が多い場合には、明朗でユーモアに富み、活動的で熱しやすいという性格特徴をもち、③の割合が多い場合には、口数が少なく、物事を重く受け止めすぎる傾向があり、特に悲しい出来事に出会った際には、他人に比べてより深く長く悲しむという特徴をもつ。いずれにしても、循環気質者の場合は、①で挙げたように社会的な同調性に優れているため、他人と対立することは少なく、社会への順応性にも長けている。

Kretschmerは、こうした性格をもつ者が、何らかの契機によってその性格が増強されることにより、病的な状態である軽躁エピソード、躁エピソード、あるいは抑うつエピソードなどに発展すると考えた。例えば、抑うつ傾向をもつ者が社会的な重圧、喪失体験などに曝された場合に、そのストレスをより重大に受け止めてしまうため、悲哀感にさいなまれ、絶望感に打ちひしがれてしまうというのである。

2) 執着気質

1932年、初老期うつ病の研究をしていた下田光造は、その過程で執着気質という性格類型を抽出した。ここでの「執着」とは、物事に執着し、いったん生じた感情が覚めることなく長く持続あるいは増強するという意味であり、熱中性と徹底性

を特徴とする。すなわち、一度始めた仕事は徹底的にやらねば気が済まず、几帳面で、責任感や正義感も強い。そのため、社会的には信頼の置ける立派な人物として認められていることが多い。持続的に緊張しており、疲労もあまり感じない。

一般的に、激しい過労を生じるような状況、出来事に出会った場合、睡眠障害、食欲不振などの神経衰弱症状を呈する。多くの人では、このような心身が休養を欲している信号を受け入れ、休養状態に入る。一方、執着気質者においては、この状態においても疲労に激しく抵抗しながら活動を続けるため、ますます疲労が蓄積していく。こうして過度の緊張状態がついに持ちこたえられなくなったときに、突発的に躁病症状や抑うつ症状が生じると考えられた。逆にいうと、執着気質者では、気分障害を発病することによってしか、休養を受け入れることができないという見方もできる。

3) メランコリー型

1961年、Tellenbachは著書「メランコリー」の中で、うつ病の発症を促進する因子として、特有な性格傾向の存在があることを主張し、それをメランコリー型と名づけた。メランコリーという用語自体は、黒(melan)胆汁(choly)という意味であり、ギリシャ時代から使用されている。当時、人間の気質は血液、粘液、胆汁、黒胆汁という4種類の体液の比率で決定されると考えられており、それぞれが快活、鈍重、癩癩、憂うつ気質と対応する。そして、血液の中に、胆汁や黒胆汁が混入することによってうつ病(メランコリー)が発症するとされていた。

メランコリー型の人では、すべてのことをきちんと整理整頓しておくという意味での秩序を守ることが生活の根本原理となっている。そのことは具体的には几帳面さとして、生活の各面(仕事、対人関係、道徳観)に現れてくる。

仕事においては、勤勉、良心的、義務・責任感が強い、堅実といった特徴があり、常に高い水準で仕事を遂行しようとする。自分の計画通りに仕事を進めなければ気が済まず、中途半端な形で終

わらせることは苦痛になる。そのため、状況に応じて臨機応変に仕事への対応を変えることはできない。現実的な仕事の優先順位を付けられずに、すべての仕事に同じ熱意をもって取り組むため、結果的には仕事の量は他人より少なくなってしまうこともある。こういった几帳面さと、仕事の量のバランスが取れているうちはよいが、何かの理由で仕事の量が増える、病気をして自分の作業能力が落ちるなど、そのバランスが崩れることが、彼らにとって危機的な状況となる。自分の几帳面な欲求を満たそうとすれば、すべての仕事を終わらすことができず、すべての仕事をこなそうとすれば、几帳面さを満たすことができない。このジレンマによってうつ病発症の危機を迎える。

対人関係においては、他人のための存在(sein für den Andern)であろうとする。その対象は配偶者や子どもであることが多いが、愛玩動物や仕事、物であることもある。安定した対人秩序の中に安住したいという傾向が強く、自分が生きていくために、自分ではなく他人が必要不可欠なものとなっている。こうした特徴をもつ人にとって、その対象を喪うという体験は耐え難い空虚感をもたらすことになる。

道徳に関しては、自分が罪悪感を感じる状況を極度に避けるという意味で、良心が過度に敏感である。その一方、他人の責任であることを自ら引き受けてしまい、罪悪感に苦しむという傾向もある。

以上述べてきた病前性格についての議論は、主に日本、および独語圏で盛んになされてきた。一方、英語圏では病前性格への興味はあまり高くなく、否定的な見解も多い。

1970年代以降の日本では、逃避型抑うつ⁵⁾や退却神経症⁴⁾などの、高学歴でかつ過保護に育てられた男性に多くみられるという軽症うつ病や、近年では、自己愛や秩序の否定を特徴とするディス

チミア親和型と呼ばれる病型^{8,9)}についての議論がなされてきた。このうち、逃避型抑うつに関しては、軽躁状態を呈するものの頻度が多いとされており、双極II型障害との関連も検討されていく必要がある。

【文献】

- 1) Kato T: Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 61: 3-19, 2007
- 2) Aker UT, Kensey KR, Heuser RR, et al: Immediate arterial hemostasis after cardiac catheterization: initial experience with a new puncture closure device. *Cathet Cardiovasc Diagn* 31: 228-232, 1994
- 3) Slattery DA, Hudson AL, Nutt DJ: Invited review: the evolution of antidepressant mechanisms. *Fundam Clin Pharmacol* 18: 1-21, 2004
- 4) 笠原 嘉: 退却神経症という新しいカテゴリーの提唱. In: 中井久夫, 山中康裕(編), 思春期の精神病理と治療. 岩崎学術出版, pp287-319, 1978
- 5) 広瀬徹也: 「逃避型抑うつ」について. In: 宮本忠雄(編), 躁うつ病の精神病理 2. 弘文堂, pp61-86, 1977
- 6) 小澤寛樹: G蛋白と躁うつ病の成因と治療. In: 神庭重信(編), 躁うつ病の脳科学. 星和書店, pp175-205, 1995
- 7) 神庭重信: 「ストレスが脳を変える」 ストレスから精神疾患に迫る 海馬神経新生と精神機能. *日本薬理学雑誌* 128: 3-7, 2006
- 8) 榎味 伸: 「うつ状態」の精神医学】現代の「うつ状態」 現代社会が生む「ディスチミア親和型」. *臨床精神医学* 34: 687-694, 2005
- 9) 榎味 伸, 神庭重信: うつ病の社会文化的試論 特に「ディスチミア親和型うつ病」について. *日本社会精神医学会雑誌* 13: 129-136, 2005
- 10) 樋口輝彦: III 成因・病態・病理 A. 生物学的成因・病態. In: 松下正明(編), 臨床精神医学講座 第4巻 気分障害. 中山書店, pp43-60, 1998
- 11) 本橋伸高: 気分障害の薬理/抗うつ薬, 気分安定薬. In: 樋口輝彦, 小山 司, 神庭重信(編), 臨床精神薬理ハンドブック. 医学書院, pp124-135, 2003
- 12) 矢崎妙子: 3. 精神病理学. In: 高橋 良, 鳩谷 龍(編), 現代精神医学大系 9A(躁うつ病 I). 中山書店, pp49-71, 1979
- 13) Watanabe A, Kato N, Kato T: Effects of creatine on mental fatigue and cerebral hemoglobin oxygenation. *Neurosci Res* 42: 279-285, 2002
- 14) Washizuka S, Kakiuchi C, Mori K, et al: Expression of mitochondria-related genes in lymphoblastoid cells from patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 7: 146-152, 2005

(川崎 弘昭・織部 直弥・神庭 重信)

ISBN978-4-521-73024-0

C3347 ¥6900E

定価(本体6,900円+税)



9784521730240



1923347069006

専門医のための
精神科臨床リュミエール 2

精神疾患と脳画像

責任編集 福田正人

lumière

専門医のための
精神科臨床
リュミエール

2

精神疾患と脳画像

【責任編集】福田正人

中山書店

専門医のための
精神科臨床
リュミエール

2

lumière

精神疾患と脳画像

I. 検査の実際とデータの意義

1. MRI

精神科における画像検査

精神科の一般診療においては、まず脳器質性疾患を念頭におき、見落とさないことがいちばん重要である。身体所見（体温、脈拍）、神経学的所見（局在所見の有無）、意識障害の有無に常に注意を払う必要がある。本書では、精神疾患の脳画像の基礎から多少進んだ研究的な所見まで幅広く記述されているが、本項では精神疾患の画像診断のうちでも特に磁気共鳴映像法（magnetic resonance imaging：MRI）についての基礎知識および症例を紹介することにより、精神科一般診療に役立つ内容を目指すことにする。

精神科において必要となる画像検査は、頭部のCT、MRI、SPECT、PETなどである。CTとMRIは形態学検査で、SPECTとPETは機能的検査であり、患者の病態に応じてこれらの検査を使い分けて検査を進めていく。脳器質性疾患を除外するためにやみくもに検査を行えばよいというのではなく、限られた医療経済のなかでは、必要な検査を効率良く行うことが重要であり、そのために各検査の原理や特性を把握しておく必要がある。本項では、最初にMRIの基礎知識について述べた後に、実際の診療の参考になるよう症例を提示する。

MRIの基礎事項

MRIの基礎事項として、その特徴を以下に列挙する。

- ① mm単位の空間分解能をもつため、病変の発見が比較的容易である。
- ② 体中のどのような部位においても任意の断面が撮影可能である。
- ③ 造影剤を使用せずに血管撮影やミエログラフィーを行うことも可能である。
- ④ 撮像方法を変えることで、機能的MRI（fMRI）として脳機能を画像化することが可能である。
- ⑤ X線を使うX線撮影法やCTのようなX線被曝はない。
- ⑥ 骨や脂肪組織の影響を比較的受けにくい。

MRIの原理

MRIはNMR（nuclear magnetic resonance；核磁気共鳴）を利用した画像診断法であり、NMRに位置情報を加えることにより、その信号の強度を画像化する方法である。つまり、MRIは強力な磁力と電波（高周波）によって人体を撮影する画像であり、強い磁場の中に患者を入れて外から電波を与えると、体中の水素原子が共鳴し、電波を止めると共鳴した水素原子から微弱な電波が出るが、この微弱な電波を受信してコンピュータにより画像化するというものである¹⁾。理論上は、水素以外の原子からの電波を受信することも可能であるが、画像診断法として役立つのは現在のところ水素原子のみである。

MRI撮像の実際

電波や磁場の人体への影響は、まだはっきりしないといわれており、原則として妊婦は検査しないことになっている。またペースメーカーや金属が体内にある患者は原則として検査禁忌である。検査前に体内の金属の有無は患者や家族に必ず確認しなければならない。検査時間は撮影条件や撮影機種にもよるが、20～40分かかることが多く、この間の数分間、被検者はまったく動かずにいることが必要である。理解力のない患者はこの数分間の安静が保てず、検査ができないことがある。

次にいくつかの撮像方法を説明する。

T1強調画像

スピンエコー法ではrepetition time（TR）、echo time（TE）が信号強度と関係しており、撮像条件でTR、TEをともに短く設定すると、各組織のT1（縦緩和時間）の差が強く出る画像が得られる（T1強調画像〈T1 weighted image：T1WI〉）。T1値の長い水が低信号（黒色）、T1値の短い脂肪が高信号（白色）となる。脳灰白質は白質に比べてやや低信号を呈する¹⁾。

T2強調画像

撮像条件でTR、TEをともに長く設定すると、各組織のT2（横緩和時間）の差が強く出る画像が得られる（T2強調画像〈T2 weighted image：T2WI〉）。T2値の長い水が高信号（白色）を呈する。一方、白質は低信号を呈する¹⁾。

T2 star（T2*）

自由誘導減衰の磁気緩和定数のことをT2*と呼ぶ。T2*は原子核位置で