

mice by using an automatic hole-board apparatus. In addition, we examined the effects of methylphenidate on the olfactory bulbectomy-induced hyperemotional behaviors of mice. Furthermore, we examined the changes in the amounts of DA and NE and their metabolites in the frontal cortex of the OBX mice after treatment with methylphenidate.

Materials and Methods

Animals

The experiments were conducted using 4-week-old male ICR mice (Tokyo Laboratory Animals Science, Tokyo) that weighed 18–23 g. They had free access to food and water and were housed in an animal room that was maintained at $24 \pm 1^\circ\text{C}$ under a 12-h light-dark cycle. This study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and the guidelines for the use of laboratory animals of Hoshi University, a university accredited by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan.

Olfactory bulbectomy

In the present study, we subjected 4-week-old mice to olfactory bulbectomy, and a behavioral test was performed 2 weeks after the surgery; this was because the hole-board test is generally performed in 6-week-old mice (8). The mice were anesthetized with sodium pentobarbital (50 mg/kg, i.p.) diluted in 0.9% saline. The part of the skull covering the bulbs was exposed by making a skin incision, and a burr hole was drilled (2.0 mm prior to the bregma, 1 mm lateral to the midline); both the olfactory bulbs were removed by suction through this hole. Sham operations were performed in an identical manner, but the skull and bulbs were left intact. After completing the behavioral experiments, the mice were decapitated, and the results of the bulbectomy were visually inspected. The data obtained from the animals that had undergone incomplete removal of the bulbs or showed frontal cortex damage were discarded. After the olfactory bulbs were lesioned, the sham-operated and OBX mice were immediately housed in individual Plexiglas cages (15 × 10 × 12.5 cm) for 14 days.

The hole-board test

The results of the hole-board test were automatically determined as described previously (7). The hole-board apparatus comprised a gray wooden box (50 × 50 × 50 cm) with four 3-cm-diameter holes that were equally spaced on the floor, and the box was placed in indirect light (40 lux). An infrared beam sensor was installed on the wall to detect the number of rearing and head-

dipping behaviors and the latency to the first head-dip. Other behavioral parameters such as the locus and distance of movement [total locomotor activity (cm)] of mice were recorded by an overhead color CCD camera. The heads of the mice were painted yellow, and the color CCD camera followed the center of gravity. Data from the CCD camera were collected by using a custom-designed interface (CAT-10; Muromachi Kikai, Tokyo) in the form of a reflection signal. The head-dipping behaviors were double checked by using an infrared beam sensor and an overhead color CCD camera. All data were analyzed and stored in a personal computer equipped with analytical software (Comp ACT HBS, Muromachi Kikai). After the 14-day postsurgical period, the emotional response was measured using the hole-board test. Drugs were administered 30 min before the test was conducted. For the hole-board experiments, each animal was placed in the center of the hole-board and allowed to freely explore the apparatus for 5 min. The total locomotor activity, number of rearing and head-dipping behaviors, and latency to the first head-dip were recorded automatically. Each mouse was used only once. The floor in the hole-board apparatus was cleaned with a paper towel after each trial. The experiments were performed between 1300 and 1700.

Analysis of the concentrations of monoamines and their metabolites

The concentrations of DA, NE, and their major metabolites, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), homovanillic acid (HVA), 3-methoxytyramine (3MT), 3-methoxy-4-hydroxyphenylethyleneglycol (MHPG), and normetanephrine (NM), were determined by high-performance liquid chromatography (HPLC). After the behavioral experiments were completed, the mice were decapitated. After removing their brains, the success of the bulbectomy was evaluated, and the frontal cortices were quickly dissected and placed on an ice-cold glass plate. These brain tissues were stored at -80°C until use. The tissues were homogenized in 300 μl of 0.2 M perchloric acid containing 100 μM EDTA (2 Na) and 100 ng isoproterenol that was used as an internal standard. In order to remove the proteins completely, the homogenates were placed in cold water for 30 min. They were then centrifuged at $14,500 \times g$ for 15 min at 0°C and the supernatants were obtained. The pH values of solutions were adjusted to 3.0 by 1 M sodium acetate, and these solutions were used as the samples. Sample solutions of 20 μl were analyzed by HPLC with electrochemical detection. The electrochemical detector (ECD-300; Eicom Co., Kyoto) was equipped with a graphite electrode (WE-3G, Eicom Co.) that was used at a voltage setting of 750 mV versus an Ag/AgCl reference

electrode. The mobile phase comprised 0.1 M sodium acetate/0.1 M citric acid buffer (pH 3.5) containing 17% methanol, sodium 1-octanesulfonate, and EDTA (2 Na). The monoamines were separated using a C-18 column (150 mm × 3.0 mm reverse phase column, Eicomak SC-50DS; Eicom Co.). The flow rate in the mobile phase was maintained at 0.5 ml/min at a column temperature of 25°C.

Data analyses

The data were each expressed as a mean ± S.E.M. The statistical significance of differences was assessed by two-way analysis of variance (ANOVA, surgery × drug manipulation). Individual group comparisons were made using Tukey-Kramer's post hoc test. Analyses were made using the statistical software StatView ver. 5.0 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). *P* values of less than 0.05 were considered to be significant.

Drugs

The methylphenidate used in this study was from Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA; it was dissolved in saline and injected 30 min prior to the hole-board test.

Results

Figure 1 shows the effects of methylphenidate on the exploratory behaviors of the OBX mice 30 min after s.c. administration in the hole-board test. Two-way factorial ANOVA revealed the significant effects of the head-dip counts for surgery × drug interaction [$F(2, 44) = 4.008$, $P < 0.05$]. Post hoc analysis showed that OBX mice showed a significant increase in head-dip counts as compared to the sham-operated mice. Furthermore, methylphenidate (1, 10 μg/kg) produced a significant decrease in the head-dip counts in the OBX mice; the count decreased to the same levels as that observed in the sham-operated mice. In addition, two-way factorial ANOVA revealed the main significant effects of the locomotor activity for the surgery, but not drug or surgery × drug interaction [$F(1, 44) = 5.408$, $P < 0.05$]. These results revealed that OBX mice showed a significant increase in locomotor activity as compared to the sham-operated mice. On the other hand, there were no significant effects on the head-dip latency and rearing counts between sham-operated and OBX mice.

The effects of olfactory bulbectomy and methylphenidate treatment on the concentrations of DA, NE, and their metabolites in the mouse frontal cortex are listed in Table 1. Two-way factorial ANOVA revealed the main significant effects of the amount of NE for the surgery [$F(1, 41) = 35.972$, $P < 0.05$]. On the other

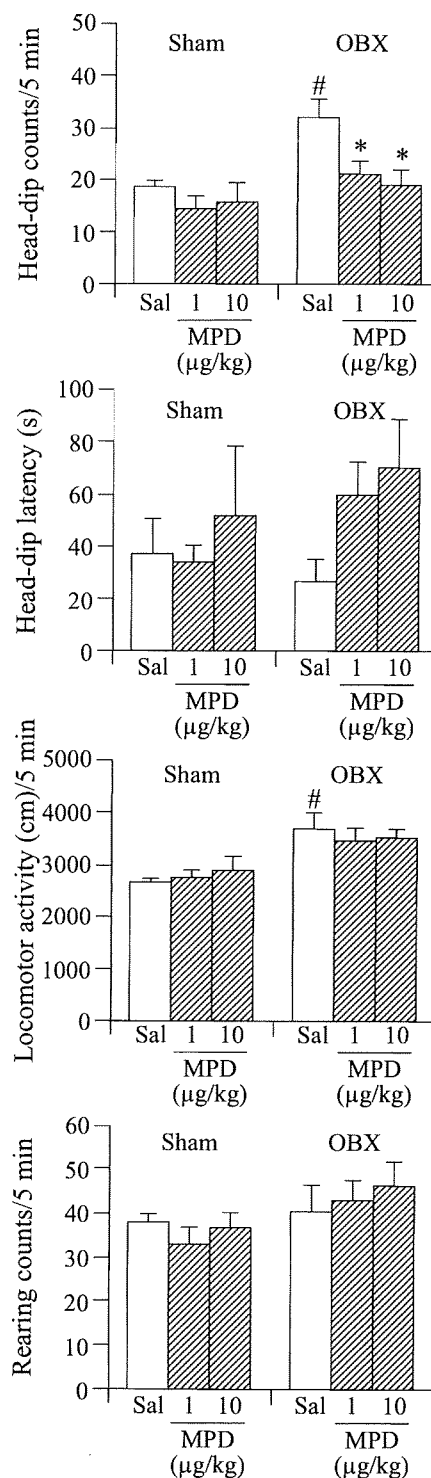


Fig. 1. Effects of methylphenidate on the exploratory behavior observed in the sham-operated and OBX mice during the hole-board test. Methylphenidate (MPD; 1 and 10 μg/kg, respectively) or saline was injected s.c. 30 min prior to the measurement of the exploratory behavior. Each column represents the mean with an S.E.M. of 9 to 11 mice. The statistical significance of the differences between the groups was assessed using two-way analysis of variance (ANOVA) followed by the Tukey-Kramer's post hoc test. [#] $P < 0.05$ vs saline (Sal)-treated sham-operated mice. ^{*} $P < 0.05$ vs saline (Sal)-treated OBX mice.

Table 1. The effects of OBX and treatment with methylphenidate on the concentrations of DA, NE, and their metabolites in mouse frontal cortex

Group	Dose	(ng/mg wet tissue)			NE ratio
		NE	MHPG	NM	<(MHPG + NM) / NE>
Sham	Saline	0.786 ± 0.045	0.396 ± 0.019	0.012 ± 0.002	0.545 ± 0.030
	MPD	0.764 ± 0.027	0.380 ± 0.016	0.012 ± 0.001	0.518 ± 0.019
OBX	Saline	0.576 ± 0.022#	0.230 ± 0.015#	0.014 ± 0.001	0.425 ± 0.025#
	MPD	0.568 ± 0.044#	0.288 ± 0.022	0.015 ± 0.002	0.542 ± 0.028*

Group	Dose	(ng/mg wet tissue)				DA ratio
		DA	DOPAC	HVA	3MT	<(DOPAC + HVA + 3MT) / DA>
Sham	Saline	0.832 ± 0.196	0.082 ± 0.009	0.172 ± 0.013	0.029 ± 0.004	0.430 ± 0.077
	MPD	0.858 ± 0.097	0.090 ± 0.007	0.179 ± 0.007	0.029 ± 0.002	0.394 ± 0.042
OBX	Saline	0.798 ± 0.110	0.061 ± 0.004#	0.186 ± 0.011	0.020 ± 0.002#	0.518 ± 0.167
	MPD	0.731 ± 0.073	0.058 ± 0.005#	0.157 ± 0.012	0.020 ± 0.001#	0.334 ± 0.024

Values are expressed as nanograms per milligram of brain tissue. Each value represents the mean with S.E.M. of 10–13 mice. Methylphenidate (MPD, 10 mg/kg) or saline was injected s.c. 30 min prior to the measurement of exploratory behavior. After the behavioral experiments were complete, mice were decapitated. # $P < 0.05$ vs saline-treated sham-operated mice, * $P < 0.05$ vs saline-treated OBX mice.

hand, olfactory bulbectomy significantly decreased the amount of MHPG (41.9%), the major metabolite of NE [surgery × drug interaction: $F(1, 41) = 4.203$, $P < 0.05$]. Furthermore, the NE ratio [(MHPG + NM) / NE] in the frontal cortex in the OBX mice was also significantly less than that observed in the sham-operated mice [surgery × drug interaction: $F(1, 41) = 6.792$, $P < 0.05$]. In addition, treatment with methylphenidate (10 μ g/kg, s.c.) significantly reversed the decrease in the NE ratio in the OBX mice. Two-way factorial ANOVA revealed the significant major effects of the surgery, but not drug or surgery × drug interaction, with regard to the DA metabolites DOPAC and 3MT [DOPAC: $F(1, 41) = 19.928$, $P < 0.05$; 3MT: $F(1, 41) = 11.861$, $P < 0.05$].

Discussion

In the present study, we observed the characteristics of hyperemotionality in mice 2 weeks after olfactory bulbectomy. The number of head-dips and locomotor activity in the OBX mice were significantly greater than those in the sham-operated mice. The most consistent behavioral changes caused by olfactory bulbectomy are hyperemotional responses such as hyperactivity in a novel environment (for a review, see ref. 1). Recently, Zueger et al. (9) reported that OBX mice exhibited hyperactivity in the open field. The hyperactivity of OBX animals is not due to the impairment of olfaction (10). Furthermore, the hyperactivity of OBX rodents is believed to reflect an increased responsiveness to the aversive nature of the task (11) because the benzodiazepines and the selective serotonin reuptake inhibi-

tors normalize the hyperactivation induced by OBX (12). Thus, the present results of the OBX mice were consistent with those in previous reports.

Several animal models of hyperactivity and the effect of methylphenidate on hyperactivity have been described by using such animal models. For example, it has been shown that mice lacking the dopamine transporter gene (13) and rats with neonatal 6-hydroxydopamine-lesions in the DA system in the forebrain (14) were hyperactive as compared to the control animals. In addition, it has been demonstrated that these behavioral changes were reduced by the administration of methylphenidate (13, 14). Furthermore, it was reported that the spontaneously hypertensive rat is also hyperactive and these hyperactive behaviors were reduced by the administration of methylphenidate (15). Indeed, it has been recognized that a good animal model for ADHD should have the key features of hyperactivity and/or motor impulsiveness (16). The present study indicated that OBX mice exhibit increased locomotor activity and head-dip counts as compared with the sham-operated mice. Furthermore, we observed that methylphenidate selectively suppressed the increased head-dipping behavior in the OBX mice; it had no effect on the head-dipping behavior in the sham-operated mice. The head-dipping behavior is a more sensitive marker than locomotion to assess the emotion of animals (8). Therefore, it can be speculated that methylphenidate at this dose range selectively affects the number of head-dipping. Based on these results, we hypothesize that the increased head-dipping behavior observed in the OBX mice might indicate an impulsive-like behavior.

It has been reported that the decrease in the amounts

of tissue NE and/or DA and their metabolites in OBX animal models was most apparent in the frontal cortex (17, 18). Similarly, we observed that the levels of NE and its metabolite MHPG in the frontal cortex were significantly decreased in the OBX mice. The levels of the DA metabolites, namely, DOPAC and 3MT, in the frontal cortex were also decreased in these mice. The neurons of the olfactory bulb widely distribute to the brain including cortical areas and limbic nuclei (1). Therefore, the frontal cortex may be regulated by olfactory neurons with direct and indirect neuronal networks, and OBX might affect the synthesis and/or metabolism rate(s) of catecholamine in the cortical areas. However, the details are still unclear and will be resolved in future investigations. It has been reported that neuropsychological and imaging studies indicate that the prefrontal cortex functions are weaker in patients with ADHD; this substantially contributes to the development of ADHD symptoms (19). Furthermore, it was suggested that impulsiveness and/or distractibility as well as inattention increases due to disturbances in catecholaminergic neurotransmission, with particular emphasis on norepinephrine (20–22). Thus, it has been proposed that prefrontal cortical norepinephrine might play a key role in the transmission of impulses. In the present study, we demonstrated that when OBX mice treated with methylphenidate completely decreased the head-dip counts to the levels observed in the sham-operated mice, methylphenidate normalized the decrease in the NE turnover ratio in the frontal cortex of the OBX mice. It has been reported that methylphenidate is a preferred inhibitor of NE/DA transport. However, Andrews and Lavin (23) recently demonstrated that methylphenidate increases the frontocortical excitability in noradrenergic neurons. These findings suggest that the decrease in the levels of NE or its metabolites in the frontal cortex, rather than in the levels of DA or its metabolites, may be important for the induction of the head-dipping behavior in OBX mice. Although the details are still unclear, it can be speculated that the OBX sensitizes the effect of methylphenidate due to the noradrenaline deficiency in the frontal cortex and leads to the specific increase in noradrenaline metabolism in the synaptic cleft. Our results indicate that the hyperactivity in OBX mice is unlikely to depend on the DA system in the frontal cortex. However, we can not exclude the possibility that the dopaminergic dysfunction in the other regions such as nucleus accumbens and/or striatum is associated with the impulsive-like behavior of OBX mice. Further studies are needed to resolve this issue completely.

In conclusion, our results suggest that the increase in the head-dipping behavior in OBX mice might indicate

an impulsive-like behavior. In addition, we proposed that the improvement of the noradrenergic abnormalities in the frontal cortex due to treatment with methylphenidate may play a key role in the improvement of the impulsive-like behavior observed in the OBX mice. It has been noted that impulsive behaviors are observed in psychiatric disorders such as the bipolar disorder, ADHD, and personality disorders. Thus, it is possible that the increased head-dipping behavior observed in OBX mice can be used as a useful index for the impulsive-like behavior in psychiatric disorders, particularly in the case of ADHD.

Acknowledgments

The authors would like to thank Mr. M. Akitaya and Ms. M. Irie for their technical assistance.

References

- 1 Song C, Leonard BE. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;29:627–647.
- 2 Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry.* 2005;57:1215–1220.
- 3 Barkley RA. A review of stimulant drug research with hyperactive children. *J Child Psychol Psychiatry.* 1977;18:137–165.
- 4 Gatley SJ, Pan D, Chen R, Chaturvedi G, Ding YS. Affinities of methylphenidate derivatives for dopamine, norepinephrine and serotonin transporters. *Life Sci.* 1996;58:231–239.
- 5 Kuczenski R, Segal DS. Effects of methylphenidate on extracellular dopamine, serotonin, and norepinephrine: comparison with amphetamine. *J Neurochem.* 1997;68:2032–2037.
- 6 Kamei J, Matsunawa Y, Miyata S, Tanaka S, Saitoh A. Effects of nociceptin on the exploratory behavior of mice in the hole-board test. *Eur J Pharmacol.* 2004;489:77–87.
- 7 Saitoh A, Yamada M, Yamada M, Kobayashi S, Hirose N, Honda K, et al. ROCK inhibition produces anxiety-related behaviors in mice. *Psychopharmacology.* 2006;188:1–11.
- 8 Takeda H, Tsuji M, Matsumiya T. Changes in head-dipping behavior in the hole-board test reflect the anxiogenic and/or anxiolytic state in mice. *Eur J Pharmacol.* 1998;350:21–29.
- 9 Zueger M, Urani A, Chourbaji S, Zacher C, Roche M, Harkin A, et al. Olfactory bulbectomy in mice induces alterations in exploratory behavior. *Neurosci Lett.* 2005;374:142–146.
- 10 Mar A, Sprekmeester E, Rochford J. Antidepressants preferentially enhance habituation to novelty in the olfactory bulbectomized rat. *Psychopharmacology.* 2000;150:52–60.
- 11 Kelly JP, Wrynn AS, Leonard BE. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: an update. *Pharmacol Ther.* 1997;74:299–316.
- 12 Mar A, Sprekmeester E, Rochford J. Fluoxetine-induced increases in open-field habituation in the olfactory bulbectomized rat depend on test aversiveness but not on anxiety. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002;73:703–712.
- 13 Gainetdinov RR, Jones SR, Caron MG. Functional hyperdopaminergia in dopamine transporter knock-out mice. *Biol Psychiatry.* 1999;46:303–311.

- 14 Davids E, Zhang K, Tarazi FI, Baldessarini RJ. Stereoselective effects of methylphenidate on motor hyperactivity in juvenile rats induced by neonatal 6-hydroxydopamine lesioning. *Psychopharmacology*. 2002;160:92–98.
- 15 Sagvolden T. Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). *Neurosci Biobehav Rev*. 2000;24:31–39.
- 16 Solanto MV. Clinical psychopharmacology of AD/HD: implications for animal models. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000;24:27–30.
- 17 Jancsar SM, Leonard BE. Changes in neurotransmitter metabolism following olfactory bulbectomy in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1984;8:263–269.
- 18 Redmond AM, Kelly JP, Leonard BE. Behavioural and neurochemical effects of dizocilpine in the olfactory bulbectomized rat model of depression. *Pharmacol Biochem Behav*. 1997;58:355–359.
- 19 Arnsten AF, Li BM. Neurobiology of executive functions: catecholamine influence on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatry*. 2005;57:1377–1384.
- 20 Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35:264–272.
- 21 Arnsten AF, Steere JC, Hunt RD. The contribution of alpha 2-noradrenergic mechanisms of prefrontal cortical cognitive function. Potential significance for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53:448–455.
- 22 Biederman J, Spencer T. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. *Biol Psychiatry*. 1999;46:1234–1242.
- 23 Andrews GD, Lavin A. Methylphenidate increases cortical excitability via activation of alpha-2 noradrenergic receptors. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:594–601.

第 26 回日本社会精神医学会：教育セミナー

自殺の現状とその対策における精神科医療の役割

山田光彦

日本社会精神医学会雑誌 Vol.16 No.1 (2007) 別刷

■第26回日本社会精神医学会：教育セミナー2

自殺の現状とその対策における精神科医療の役割

山田光彦

1. はじめに

自殺の背景としてうつ病に代表される精神障害の存在は重要である。ストレス社会といわれて久しい現代においてうつ病のもたらす社会的影響は大きく、低経済成長社会、高齢化社会の到来とともに大きな問題となっている。実際、うつ病の罹患率は想像以上に高いものであり、調査により大きなばらつきがあるものの、生涯罹患率は20%にもものぼることが報告されている¹⁾。自殺の背景には、経済苦、病苦、社会的孤立など様々な要因(直前のライフイベント)があるが、実際には過度のストレスに伴う抑うつ状態や絶望、衝動性の亢進が直接のきっかけと考えられる。不思議なことに、本来よろこばしいはずの昇進や結婚なども、時に大きなストレス(うつ病発症の契機や自殺リスク)となることが知られている。

一方、自殺既遂者の多くは、様々な愁訴により自殺前に一般診療科を受診している。本稿では、自殺の現状とその対策における精神科医療の役割について論ずる。

2. うつ病や自殺についての誤解と偏見

我が国においても地域社会や日常生活の中には数多くの「うつ病」や「自殺」に関する誤解がある。そして、これらの誤解は、当事者やその周囲の者の苦しみを強める大きな原因となっている。

国立精神・神経センター精神保健研究所
老人精神保健部 部長 山田光彦
〔〒187-8553 東京都小平市小川東町4-1-1〕
TEL 042-341-2712 (代表) 内6248
FAX 042-346-1994 (直通)
E-mail: mitsu@ncnp.go.jp

表1に、よくある誤解への正答をまとめた。「うつ病は弱い人や怠け者がかかる病気」ではない。誰でもかかる可能性のある脳の病気である。「抗うつ薬を飲んだら人が変わってしまう」ようなことはない。抗うつ薬は骨折したときのギプスのようなものである。残念ながら、「抗うつ薬はすぐ効く」ことはない。抗うつ薬は効果発現までに数週間かかることもある。「うつ病の治りかけにしか自殺しない」ことはない。治療経過のどの時期でも自殺することがある。「本人が自殺しようとしているのだから止めるのは無理」とは限らない。自殺願望は永続的なものではなく、「自殺について話し合うこと」によって予防できることもある。「自殺について語る人」でも自殺することがある。「明確な意志」を持っていなくても、「ふと」行動に出ることがある。「過去に自殺未遂をした人」はより確実な手段を選ぶ傾向がある。「自殺によって、本人のみならず、その周囲の人のびとが苦しみから解放されることがある」なんてことは絶対にない。

私のまわりでも、「本人が自殺しようとしているのだから止めることはできない」という意見を聞く機会も少なくない。しかし、これは大きな誤解である。自殺は避けることのできる死なのである。

3. 客観的事実

表2に、日本における自殺の現状をまとめたり。わが国では平成10年に年間自殺者が前年度比130%以上という、他国に類のない激増をみており、しかもこれ以降自殺者数は毎年3万人を超えたまま高止まりの状況が続いている。実に、交通事故による死者数の約5倍もの人が毎年自殺

表1 自殺に対する誤解や迷信

- ・「うつ病は弱い人や怠け者がかかる病気」ではない。誰でもかかる可能性のある脳の病気である。
- ・「抗うつ薬を飲んだら人が変わってしまう」ことはない。抗うつ薬は骨折したときのギブスのようなもの。
- ・「抗うつ薬はすぐ効く」ことはない。抗うつ薬は効果発現までに数週間かかることもある。
- ・「うつ病の治りかけにしか自殺しない」ことはない。治療経過のどの時期でも自殺することがある。
- ・「本人が自殺しようとしているのだから止めるのは無理」とは限らない。自殺願望は永続的なものではなく、「自殺について話し合うこと」によって予防できることもある。
- ・「自殺について語る人」でも自殺することがある。
- ・「明確な意志」を持っていなくても、「ふと」行動に出ることがある。
- ・「過去に自殺未遂をした人」はより確実な手段を選ぶ傾向がある。
- ・「自殺によって、本人のみならず、その周囲の人びとが苦しみから解放されることがある」なんてことは絶対がない。

表2 日本の現状、客観的事実

- ・自殺死亡者数は年間3万人を超える高水準
- ・自殺死亡率は10万人あたり約24人/年
- ・世界で第10位、G7の中で第1位
- ・交通事故死亡の約5倍
- ・約15分に1人死亡、1日に約90人が死亡

によって命を落としているのである。自殺死亡率は世界で10位、G7の中で最高率であり、自殺者数の減少に向けた取り組みは安心・安全な社会を構築するために重要かつ緊急の課題である。2004年の性・年齢（5歳階級）別にみた死因順位では、男女共に10～64歳の世代で自殺が死因の第4位以内に位置している。全自殺に占める60歳以上の者の割合は約3割と高率であり、ますます高齢化が加速する社会の変動の中で、今後も高齢者自殺の問題が継続するものと懸念される。さらに、自殺未遂はその10倍以上ともいわれており、自殺や自殺未遂によって家族や友人など周囲の人々が受ける心理的影響を考慮すると、毎年、百数十万人の人々が自殺問題に苦しんでいることになる。このように、わが国の社会において自殺問題は極めて深刻な問題でありその対策は急務である。

近年の自殺死亡者数増加の背景には、健康問題（精神疾患・身体疾患）、経済・生活問題、家庭問題の他、人生観・価値観や地域・職場・学校教育のあり方の変化等、様々な社会的要因が複雑に関係しており、予防対策の実施に当たっては多角的な検討と包括的な対策が必要になる。一方、諸外国では、自殺した人の80～100%が生前に精神障

害に罹患していたことがWHO資料に報告されている。そのうち、約3割が気分障害、次いでアルコール/物質関連障害、統合失調症の順で、自殺行動直前のプロセスにおいて精神障害の関与が報告されているのである。逆に、自殺の生涯危険率は、うつ病に代表される気分障害で6～12%、アルコール依存症で7～15%、統合失調症で4～10%である。うつ病や統合失調症、アルコール依存症などの精神疾患は常に自殺の背景として重要であり、自殺防止のために精神科医療の果たすべき役割は大きい。

警察庁の発表においても、我が国の自殺の原因・動機の第1位は健康問題（精神科疾患を含む）である。また、罹病疾患数に比例して不眠頻度が増大すること、不眠（特に悪夢を伴う）を合併するうつ病では自殺率が高いことなどがコホート研究等で示されている。これらの事実は、不眠や他の身体愁訴がうつ病や自殺ハイリスク者の早期発見、早期介入のための有用な臨床指標となる可能性を示唆している。実際、自殺した人の40～60%は自殺する以前の1ヶ月間に医師のもとを受診していたことが報告されているが、その多くは精神科医ではなく、一般診療科を受診していたことが明らかになっている。したがって、プライマリケアの場において一般診療科の医師がうつ病患者等の自殺ハイリスク者を早期に発見し、専門医等に紹介し、適切な治療とサポートを早期に提供することは、自殺予防の重要な第一歩となると考えられる。

4. 日本の自殺対策

上述のように、わが国の社会において自殺問題は極めて深刻な問題でありその対策は急務であり、これまでに様々な自殺対策の試みがなされてきた(表3)。平成14年には、自殺防止対策有識者懇談会による「自殺予防に向けての提言」が発表されており、社会全体として自殺に取り組むことが提言された¹⁾。平成18年6月には「自殺対策基本法」が成立し、同年10月には施行された²⁾。この法律の目的は、自殺対策を総合的に推進して、自殺の防止を図り、あわせて自殺者の親族等に対する支援の充実を図り、もって国民が健康で生きがいを持って暮らすことのできる社会の実現に寄与することとされている。我々は、自殺予防に携わる全ての個人や組織がそれぞれの立場で考え、実際に行動し、つながりあい、そして学ぶことが全ての自殺対策の出発点だと考えている。「自殺対策基本法」により国や地方自治体による自殺対策実施のための基盤がより明確なものとなった。

ここで、国や地方自治体の事業としての自殺対策について少し考えてみたい。一般に、疾病対策を考える場合に「数値目標」が設定されることが多い。数値目標は、具体的計画の策定のためにも、事後評価のためにもなくてはならないもので

はある。しかし、それ自体が一人歩きしては本末転倒となる。自殺対策を考える場合には、ここに大きな落とし穴があるので十分な注意が必要である。数値目標とは、それが達成されさえすればそれでいいというものではなく、本来は最終ゴール(国民が健康で生きがいを持って暮らすことのできる社会の実現)を目指すための、あくまでも中間的な目標でなければならないはずである。「自殺を平成9年のレベルまで減らそう」というスローガンや「自殺は好ましくない」「自殺するのは弱いから」などというメッセージは、「死にたいほどつらい思いをしているその人」に共感する立場とはほど遠く、時に暴力的ですらある。単純な数値目標を声高に振りかざすことが有効な自殺対策であるとはとても思えない。

5. うつ病対策における地域精神保健活動の役割

近年の自殺死亡者数増加の背景には、健康問題(精神疾患・身体疾患)、経済・生活問題、家庭問題の他、人生観・価値観や地域・職場・学校教育のあり方の変化等、様々な社会的要因が複雑に関係しており、予防対策の実施に当たっては多角的な検討と包括的な対策が必要になる。一方、うつ病に代表される精神疾患は常に自殺の背景として重要であり、地方自治体において保健医療従事者が自殺防止のために果たすべき役割は大きい。

表3 日本の自殺対策

平成10年	自殺の急増(24,391人→32,863人)
平成12年	健康日本21「自殺者の減少」を数値目標(旧厚生省)
平成13年	自殺防止対策事業を予算化(厚生労働省)
平成14年	自殺防止対策有識者懇談会「自殺予防に向けての提言」(厚生労働省)
平成16年	うつ対策マニュアル策定(厚生労働省)
平成17年7月	自殺に関する総合対策の緊急かつ効果的な推進を求める決議(参議院厚生労働委員会)
平成17年5-8月	自殺予防対策に関する有識者意識調査(総務省)
平成17年9月	自殺対策関係省庁連絡会議発足
平成17年12月	自殺予防に関する調査結果報告書(総務省)
平成17年12月	自殺予防に向けての政府の総合的な対策について(関係省庁連絡会議)
平成18年6月	自殺対策基本法成立
平成18年10月	自殺予防総合対策センター開設
平成18年10月	自殺対策基本法施行
平成18年11月	自殺総合対策の在り方検討会(内閣府)
平成19年4月	自殺総合対策大綱(案)に対する意見募集(内閣府)

厚生労働省地域におけるうつ対策検討会は、平成16年に「うつ対応マニュアルー保健医療従事者のために」を公表した¹⁾。本マニュアルは、うつ病を予防し、早期発見・早期治療を可能にし、そしてうつ病にかかっている人を長く支えることができる地域の環境をつくり、住民のこころの健康の向上をはかることを目的として、保健医療従事者がどのように対応したらよいかを示したものである。すでにいくつかの自治体において、うつ病のスクリーニング、自殺ハイリスク者に対する個別ケアとうつ病患者に対する個別的集团的支援活動が実施され、その成果が報告されている。また、全国各地の先駆的な取り組みの経験を踏まえ、大規模多施設共同研究で効果的な支援方法に関するエビデンスを構築して今後の政策立案に役立てるための「自殺対策のための戦略研究」もすでに開始されている²⁾。

うつ病を予防し、早期発見・早期治療を可能にし、そしてうつ病にかかっている人を長く支えることができる地域の環境をつくることは、住民のこころの健康の向上のためにきわめて重要である。また、うつ病に苦しんでいる人が治療や地域の支援を受けられるようにするためには、個人対応だけでなく、そのための保健医療対策のネットワークなどの仕組みを地域に作っていくことが必要である。また、うつ病にかかっている人がこのような仕組みを抵抗なく利用し、受診や治療ができるようにするためには、住民全体のストレスやうつ病に対する正しい知識の普及が必要であり、またそのような個人の行動を支援する地域社会という環境づくりも必要となる。うつ病対策には、このような地域ぐるみの取り組みが不可欠で、それ自体が地域精神保健活動そのものだと言えよう。

6. 地域特性に根ざしたうつ病対策の実際

うつ病対策に取り組むためには、担当する地域の実態を知ることがまず大切である。対策の第一歩として、①地域の専門医療機関やメンタルヘルスケア関連団体などの実態、②保健所及び当該市

町村で行っているこころの健康に関する保健事業活動、③地域住民の精神疾患に対する意識、などについて把握しておくことが望ましい。特に、自殺予防対策を意識した場合には、自殺死亡者数や死亡率、死因、精神疾患の罹患状況等を把握することも役立つ。さらに、地域医療体制や救急医療体制、うつ病や自殺との関連が指摘されているアルコール消費量、家族構造、人口構成比、産業構造等の地域特性に根ざした取り組みも重要であろう。

次に、自殺防止を目指したうつ病対策の実際について、一次予防、二次予防、三次予防の公衆衛生的観点から説明する(表4)。詳細については、「うつ対応マニュアルー保健医療従事者のために」を熟読の上参照されたい。

一次予防は健康増進と疾病の予防である。地域では、数多くの方々がうつ病だということに気づかないまま苦しんでいる。また、仮に気づいたとしても「誤解」や「偏見」により他の人に相談することをためらう人も少なくない。そのため、あらゆる機会を通して、うつ病についての正しい知識の普及・啓発活動や、精神疾患について抵抗なく相談し受診できる地域づくりを行うことが必要である。地域全体でこころの健康を高める地域づくりのための連絡協議会を設置するなど、地域住民と保健所、市町村、医療機関など関係機関との連携を強め、こころの健康づくりに関するネットワークをつくることも効果的な施策であると考えられる。さらに、ストレスを軽減してうつ病を「予防」できるように、こころの健康づくりのための積極的な健康教育・教室活動を行うことも重要であろう。

二次予防は早期発見、早期治療によって、病気の進行や障害への移行を予防する施策とされる。二次予防活動の中心は抑うつ状態をスクリーニングし、抑うつ状態の可能性や自殺リスクを早期に発見して該当者に情報提供することである。自殺予防効果を上げるためには、行政機関、医師、保健師、住民組織等が協力してうつ病を早期に見つけ、治療介入を行うことがきわめて重要であり、地域でうつ病や自殺などの精神保健に関する問題

表4 地域特性に根ざしたうつ病対策の実際

- 一次予防：健康増進と疾病の予防。あらゆる機会を通して、うつ病についての正しい知識の普及・啓発活動や、精神疾患について抵抗なく相談し受診できる地域づくりを行うことが必要。
- 二次予防：早期発見、早期治療によって、病気の進行や障害への移行を予防する施策。抑うつ状態をスクリーニングし、抑うつ状態の可能性や自殺リスクを早期に発見して該当者に情報提供する。
- 三次予防：病気によって残った障害を最小限にし、その制約のもとで充実した生き方ができるよう支援。患者のみならず、その家族や自殺未遂者/自殺既遂者の家族への支援も大切な課題である。

を積極的に話し合えるような雰囲気を作り上げていくことが重要である。ただし、「うつ病」のためのスクリーニングのみで全ての「自殺ハイリスク者」を発見することは困難であり、十分な注意が必要である。顔と顔のつながった地域作りを通じて、マニュアルでは発見できない生活者の「苦難」を拾い上げることができればと考える。

三次予防は、病気によって残った障害を最小限にし、その制約のもとで充実した生き方ができるように支援することを指す。三次予防では相談、訪問活動を通じた個別ケアが大切である。また、うつ病患者のみならず、その家族や自殺未遂者/自殺既遂者の家族への支援も大切な課題となっている。

多くの保健所には精神科嘱託医や精神保健福祉相談員（精神保健福祉士や保健師）が配置され、精神保健相談が実施されている。家族の協力を得るために、精神保健相談を利用するのもひとつの方法である。

このように、自殺防止を目指した精神保健対策を効果的に実施するためには地域の医療機関、保健所、精神科嘱託医、精神保健福祉相談員、精神保健福祉センターなどの連携が必要である。そのためには、日頃の活動を通じて、必要なときに必要な支援体制を組めるようなネットワークが大切であろう。こうした取り組みは、精神保健医療従事者のスキルアップと自身の「こころのケア」のためにも重要である。

7. 精神科医療と一般診療科との連携

我が国で行われたほとんどの地域介入研究は対象が地方郡部の自殺多発地帯に限定されていたため、都市部においても、地方郡部で試みられてき

た地域介入方法が有効に機能するかは不明である。一方、高齢自殺既遂者や自殺死亡急増が観察された中高年自殺既遂者の多くは、様々な愁訴により自殺前に一般診療科を受診している。一般診療科医師が地域において自殺の危険の高い人を発見し、働きかけ、専門家へ紹介することができれば、自殺予防にとって重要な一步となる。つまり、うつ病患者/ハイリスク者が潜在的に高率に受診している「一般診療科医」は有効なセーフティーネットとなるのである。そのため、日本医師会はずでに「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」を作成している³⁾。

うつ病患者や自殺ハイリスク者に対する初期介入を地域において効率的に行うためには、一般臨床医や精神科医、その他の医療関係者との緊密な連携を確立する必要がある。一般診療科の受診者のなかにうつ病患者が多いことはよく知られている。実際、自殺既遂者は、自殺前一年以内にヘルスケアを利用することが多く、精神科医療サービスを利用するよりも一般診療科（プライマリケア）を受診していることが多いとの報告がある⁴⁾。高齢者の場合も同様に、自殺を試みる前に医療従事者と接しているがそのほとんどは適切な治療を受けていない⁵⁾。先にも述べたが、WHO調査においても、自殺した人の40～60%は、自殺する以前の1ヶ月間に医師のもとを受診しており、その多くは一般診療科のもとを受診している¹⁾。そのため、地域の医療機関との協力関係を築いておくことはとても大切である。加えて、自傷行為のリスクが高くなった場合や自殺企図がみられた場合には、消防や警察、救急施設とも連携する必要がある。

一方、抗うつ薬を用いた薬物療法と自殺リスク

との関連が注目を集めている。小児のうつ病に対する薬物療法を含む積極的な治療介入は、自殺予防の観点からも必要なものと言える。しかし、小児のうつ病患者にSSRIが投与された場合、心理力動としての衝動性や攻撃性が顕在化する可能性があることは常に留意しなければならない。加えて、抗うつ薬投与開始初期にみられる「自殺関連事象につながる可能性のある一連の中枢神経刺激様症状」が賦活症候群 (activation syndrome) として知られている。また、SSRIを急に中止した場合には離脱症状/退薬症状 (withdrawal syndrome) が出現することも知られている。自殺行動に関連する精神症状として、希死念慮、攻撃性、興奮、衝動性、解離などがよく知られているが、賦活症候群や離脱症状/退薬症状と自殺行動との関連も大きく注目されている。また、我が国では一般診療科や精神科クリニックにおけるSSRIの処方量が急速に増大しており、かなり広い診断範囲の処方がなされている可能性が高い。抗うつ薬は諸刃の剣になる可能性があることを常に留意して適切な精神科医療の提供/抗うつ薬の処方がなされることが強く望まれる。

8. おわりに

確かに、全ての自殺を防止することは不可能な試みであるかもしれない。しかし、世の中に「あ

ってもよい自殺」などないのである。我々が真に伝えるべきは、「自殺は避けることができる」というメッセージである。この理念があればこそ、国民が健康で生きがいを持って暮らすことのできる社会の実現に寄与することができるのではないだろうか。こころの健康なくして「健康」はあり得ない。精神科医療は、自殺対策の最前線にあって、その果たすべき役割は重大である。

文 献

- 1) 基本的自殺統計資料, 自殺対策基本法, 自殺防止対策有識者懇談会「自殺予防に向けての提言」, 警察庁発表資料, WHO資料, 「うつ対応マニュアルー保健医療従事者のために」等は, 自殺予防対策支援ページ「いきる」で入手可能
<http://www.ncnp.go.jp/ikiru-hp/>
- 2) 自殺対策のための戦略研究ホームページ
<http://www.jfnm.or.jp/itaku/J-MISP/index.html>
- 3) 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」, 5-13, 53-58, 明石書店, 東京, 2004
- 4) Luoma JB, Martin CE, Pearson JL: Contact with mental health and primary care providers before suicide: a review of the evidence. *Am J Psychiatry* 160: 1012-1013, 2003
- 5) Suominen K, Isometsa E, Lonnqvist J: Elderly suicide attempters with depression are often diagnosed only after the attempt. *Int J Geriatr Psychiatry* 19: 35-40, 2004

日本臨牀 第65巻・第9号（平成19年9月号）別刷

特集：うつ病

自殺予防対策

山田光彦

治療法の進歩

自殺予防対策

山田光彦

Depression and suicide prevention

Mitsuhiko Yamada

Department of Psychogeriatrics, National Institute of Mental Health,
National Center of Neurology and Psychiatry

Abstract

Suicide is a major public health problem and the number of suicide victims has exceeded 30,000 a year since 1998 in Japan. The rates of depression are extremely high in suicide victims. Social and environmental factors, such as the slow recovery of Japanese economy, could have a strong effect on depression and suicide, especially in middle-aged men. To reduce the number of suicide victims, we need to use both population-based and high-risk approaches, targeting individuals with high psychological and socioeconomic risks of suicide, especially depressed patients. On the other hand, the role of antidepressants in suicide prevention is a major question given the high prevalence of both depression and depression-related suicidality. Because treatment and prevention of suicide are complex and encompass many factors, success will need multi-sector collaboration.

Key words: antidepressant, SSRI, mood disorder

はじめに

我が国では1998年に年間自殺者が前年度比130%以上という、他国に類のない激増をみており、しかもこれ以降自殺者数は毎年3万人を超えたまま高止まりの状況が続いている。実に、交通事故による死者数の約4-5倍もの人が毎年自殺によって命を落としているのである。自殺死亡率は世界で10位、G7の中で最高率であり、自殺者数の減少に向けた取り組みは安心・安全な社会を構築するために重要かつ緊急の課題である。更に、自殺未遂はその10倍以上と

もいわれており、自殺や自殺未遂によって家族や友人など周囲の人々が受ける心理的影響を考慮すると、毎年、百数十万人の人々が自殺問題に苦しんでいることになる。自殺既遂者の約30%がうつ病に代表される気分障害に罹患していた可能性が高いという報告もあり、自殺の精神医学的背景としてうつ病は特に重要である。

本稿では、自殺予防を目指したうつ病対策について論ずる。更に、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)による賦活症候群と自殺行動との関連の可能性に触れるとともに、地域におけるうつ病対策についても考察する。

国立精神・神経センター精神保健研究所老人精神保健部

0047-1852/07/¥40/頁/JCLS

1. うつ病や自殺についてのよくある誤解

我が国には数多くの‘うつ病’や‘自殺’に関する誤解がある。そして、これらの誤解は、当事者やその周囲の者の苦しみを強める大きな原因となっている。‘うつ病は弱い人や怠け者がかかる病気’ではない。誰でもかかる可能性のある脳の病気である。‘抗うつ薬を飲んだら人が変わってしまう’ようなことはない。抗うつ薬は骨折したときのギプスのようなものである。残念ながら、‘抗うつ薬はすぐ効く’ことはない。抗うつ薬は効果発現までに数週間かかることもある。‘うつ病の治りかけにしか自殺しない’ことはない。治療経過のどの時期でも自殺することがある。‘本人が自殺しようとしているのだから止めるのは無理’とは限らない。自殺願望は永続的なものではなく、‘自殺について話し合うこと’によって予防できることもある。‘自殺について語る人’でも自殺することがある。‘明確な意志’をもっていなくても、‘ふと’行動に出ることがある。‘過去に自殺未遂をした人’はより確実な手段を選ぶ傾向がある。‘自殺によって、本人のみならず、その周囲の人びとが苦しみから解放されることがある’などということとは絶対にない。著者のまわりでも、‘本人が自殺しようとしているのだから止めることはできない’という意見を聞く機会も少なくない。しかし、これは大きな誤解である。多くの場合に自殺は‘避けることのできる死’なのである。

2. 自殺行動と抗うつ薬

最近、抗うつ薬を用いた薬物療法と自殺リスクとの関連が注目を集めている。英国医薬品安全委員会は、SSRIで治療された小児に自傷と潜在的な自殺行動が増える可能性を報告した¹⁾。米国食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)は臨床試験データを再解析し、新規抗うつ薬で治療された小児で‘自殺関連イベント’が出現する確率が高まることを示唆した²⁾。その後、英国で小児うつ病に対して paroxetine 投与を禁忌とする措置がとられ、我が国も 2003 年 8 月に同様の措置をとった。

米国 FDA は、すべての小児を対象とした抗うつ薬臨床試験データの再評価と再解析を命じ、プラセボ投与群に比較して新規抗うつ薬で治療された小児に自殺行動のリスクが有意に高まることがメタアナリシスにより明らかとなった。そのため、小児の抗うつ薬使用に関して‘black-box warning’という重大な警告を 2004 年 3 月に発している³⁾。この警告では‘特に開始時と増量時に希死念慮が出現していないかについて注意深く観察することを勧告している。加えて、成人も小児と同様に自殺のリスクが上昇する可能性があることを指摘した^{4,5)}。更に、2004 年 10 月には‘すべての抗うつ薬に‘black-box warning’が存在する’という警告がなされた。

その後、抗うつ薬を用いたうつ病治療の‘自殺防止の観点からみた患者の利益’もまた無視できないほど大きいという報告もなされ、我が国においても再検討がなされてきた。これらの様々な議論を経て、小児うつ病への SSRI 投与禁忌が徐々に見直され、我が国でも 2006 年 2 月に paroxetine の小児うつ病への禁忌が解除され、警告へと置き換えられている。

小児のうつ病に対する薬物療法を含む積極的な治療介入は、自殺予防の観点からも必要なものといえる。しかし、小児のうつ病患者に SSRI が投与された場合、心理力動としての衝動性や攻撃性が顕在化する可能性があることは常に留意しなければならない。

一方、2004 年 3 月の FDA 警告では、抗うつ薬で治療された‘成人’の自殺リスクが高まることを示すデータは得られなかったと伝えている⁶⁾。しかし、抗うつ薬投与開始初期にみられる‘自殺関連事象につながる可能性のある一連の中枢神経刺激様症状’を賦活症候群(activation syndrome)として報告し、自殺リスクを一過性に高める可能性についても触れている^{6,7)}。賦活症候群の具体的症状としては、不眠、不安、焦燥、パニック発作、易刺激性、敵意、衝動性、アカシジア、軽躁、躁状態が示されている。自殺行動に関連する精神症状として、希死念慮、攻撃性、興奮、衝動性、解離などがあげられる

が、賦活症候群との関連が大きく注目されている。賦活症候群の生物学的メカニズムは解明されていないが、セロトニン神経系の関与が示唆されている⁸⁾。

成人を対象とした臨床試験をもとにした2つのメタアナリシスにおいても、抗うつ薬投与群とプラセボ投与群の間で短期間の治療で自殺のリスクに違いはないことが見いだされている⁹⁾。ただし、ほとんどの臨床試験では、選択基準により自殺ハイリスク者を除外しているため、臨床試験より得られる自殺リスクは‘真のリスク’と比較して過小評価されている可能性も指摘されている¹⁰⁾。また、諸外国では、自殺または重篤な自殺企図のリスクは新規抗うつ薬の投与開始後に増加しないと結論付ける報告もなされている^{11,12)}。

我が国では一般診療科や精神科クリニックにおけるSSRIの処方量が急速に増大している。抗うつ薬は諸刃の刃になる可能性があることを常に留意して適切な精神科医療が提供されることが強く望まれる。

3. 地域におけるうつ病対策

近年の自殺死亡者数増加の背景には、健康問題(精神疾患・身体疾患)、経済・生活問題、家庭問題のほか、人生観・価値観や地域・職場・学校教育のあり方の変化など、様々な社会的要因が複雑に関係しており、予防対策の実施に当たっては多角的な検討と包括的な対策が必要になる。個々の自殺の背景は大変複雑であり、‘いじめ自殺’‘過労自殺’などと単一の原因と安易に結びつけて考えることは時に危険である。精神医学研究者として、自殺予防対策に貢献する方法は無数にあると考えている。なかでも、地域におけるうつ病対策の推進は効果的なソリューションアプローチとなることが期待される。

厚生労働省‘地域におけるうつ対策検討会’は、平成16年1月に‘うつ対応マニュアルー保健医療従事者のために’を発表した¹³⁾。本マニュアルは、うつ病を予防し、早期発見・早期治療を可能にし、そしてうつ病にかかっている人を長

表1 地域特性に根ざしたうつ病対策の実際

一次予防:	健康増進と疾病の予防、あらゆる機会を通して、うつ病についての正しい知識の普及・啓発活動や、精神疾患について抵抗なく相談し受診できる地域作りを行う。
二次予防:	早期発見、早期治療によって、病気の進行や障害への移行を予防する施策。抑うつ状態をスクリーニングし、抑うつ状態の可能性や自殺リスクを早期に発見して該当者に情報提供する。
三次予防:	病気によって残った障害を最小限にし、その制約のもとで充実した生き方ができるような支援。患者のみならず、その家族や自殺未遂者/自殺既遂者の家族への支援も大切な課題である。

く支えることができる地域の環境を作り、住民のこころの健康の向上を図ることを目的として、保健医療従事者がどのように対応したらよいかを示したものである。既に幾つかの自治体において、うつ病のスクリーニング、自殺ハイリスク者に対する個別ケアとうつ病患者に対する個別的集団的支援活動が実施され、その成果が報告されている。

うつ病を予防し、早期発見・早期治療を可能にし、そしてうつ病にかかっている人を長く支えることができる地域の環境を作ることは、住民のこころの健康の向上のために極めて重要である。また、うつ病に苦しんでいる人が治療や地域の支援を受けられるようにするためには、個人対応だけでなく、そのための保健医療対策のネットワークなどの仕組みを地域に作っていくことが必要である。また、うつ病にかかっている人がこのような仕組みを抵抗なく利用し、受診や治療ができるようにするためには、住民全体のストレスやうつ病に対する正しい知識の普及が必要であり、またそのような個人の行動を支援する地域社会という環境作りも必要となる。うつ病対策には、このような地域ぐるみの取り組みが不可欠である(表1)。

おわりに

平成18年6月に‘自殺対策基本法’が成立し10月には施行された¹⁴⁾。この法律の最終目的は

‘国民が健康で生きがいを持って暮らすことのできる社会の実現に寄与すること’とされている。自殺対策基本法を強固な足場としてうつ病対策を効果的に実施することにより、我が国でも有効な自殺対策を進めていくことができるものと期待している。

一方、きちんとした精神医学的介入がなされているうつ病患者の中にも、自殺既遂という不幸な転帰をたどってしまう症例がみられることも事実である。こうした‘抗うつ薬治療反応性の極めて低い自殺ハイリスク患者’に有効な治療法が開発されることを期待してやまない。

■ 文 献

- 1) UK Medicines and Health Care Products Regulatory Agency: Department of Health press release: Seroxat must not be used for treatment of children, June 10, 2003. (<http://www.mhra.gov.uk/news/2003/seroxat10603.pdf>)
- 2) Mitka M: FDA alert on antidepressants for youth. *JAMA* 290: 2534, 2003.
- 3) US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research: FDA public health advisory: worsening depression and suicidality in patients being treated with antidepressant medications, March 22, 2004. (<http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/AntidepressantPHA.htm>)
- 4) Hampton T: Suicide caution stamped on antidepressants. *JAMA* 291: 2060-2061, 2004.
- 5) Harris G: Regulators want antidepressants to list warning, *New York Times*, March 23, pA1, 2004.
- 6) Moynihan R: FDA advisory panel calls for suicide warnings over new antidepressants. *BMJ* 328: 303, 2004.
- 7) Mayer-Gross W, et al: *Clinical Psychiatry*, p231, Cassell, London, 1960.
- 8) 辻敬一郎, 田島 治: 抗うつ薬と自殺. *Depression Frontier* 4(2): 46-50, 2006.
- 9) Khan A, et al: Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 160: 790-792, 2003.
- 10) Goldney RD: Suicide risk in placebo-controlled studies (letter). *Am J Psychiatry* 159: 680-681, 2002.
- 11) Jick H, et al: Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA* 292: 338-343, 2004.
- 12) Simon GE, et al: Suicide Risk During Antidepressant Treatment. *Am J Psychiatry* 163: 41-47, 2006.
- 13) うつ対応マニュアルー保健医療従事者のために, 自殺対策基本法, 自殺防止対策有識者懇談会「自殺予防に向けての提言」. 他の参考資料は, 国立精神・神経センター自殺予防総合対策センターによる自殺予防対策支援ページ「いきる (<http://www.ncnp-k.go.jp/ikiru-hp>)」より入手可能.

うつ病治癒機転に重要な転写因子が制御するターゲット
遺伝子群の探索と機能の検討

山田光彦
丸山良亮

高橋弘
山田美佐

志田美子
樋口輝彦

うつ病治癒機転に重要な転写因子が制御するターゲット 遺伝子群の探索と機能の検討

山田光彦* 高橋弘* 志田美子*
丸山良亮* 山田美佐* 樋口輝彦**

抄録：これまでに我々は、網羅的スクリーニングによりうつ病の治癒機転に重要な遺伝子を探索してきた。その過程で中枢神経系の発生、分化、維持を制御する basic helix-loop-helix (bHLH) 構造を有する転写因子を同定した。そこで、抗うつ薬投与による bHLH 型転写因子の発現変化を定量した結果、NeuroD2 は 3 種の抗うつ薬の長期投与により大脳皮質において共通して発現減少することが明らかとなった。さらに NeuroD2 がマスター遺伝子として転写を制御するターゲット遺伝子群を探索するために、大脳皮質初代培養神経細胞を調製し、本転写因子の過剰発現により発現変化する遺伝子群を GeneChip により同定することを試みた。さらに抗うつ薬長期投与ラットで同定した遺伝子発現プロファイルと比較検討した。その結果、NeuroD2 過剰発現及び抗うつ薬長期投与により共通して発現変化する遺伝子の中には神経細胞の成熟や軸索形成、細胞間コミュニケーション、細胞内応答等の機能を有する遺伝子が含まれていることが明らかとなった。こうした脳内の機能変化がうつ病の治癒メカニズムに關与する可能性が考えられた。

精神薬療研究年報 第39集：53～58, 2007

Key words : antidepressant, transcription factor, basic helix-loop-helix, Gene Chip, target gene

はじめに

最近、テレビ、新聞報道等では連日、自殺問題が取り上げられており、自殺が大きな社会問題となっていることが伺い知れる。これらの自殺者には、高率にうつ病患者が含まれていると考えられる。うつ病の治療は主に薬物療法を中心に行われているが、現在用いられている抗うつ薬は他の治療薬の開発中に偶然に抗うつ作用を有することが発見された薬物の延長線上である。また、抗うつ作用発現までに数週間を要する点や、臨床効果に先駆けて副作用が生じる点など、理想的な治療薬とは言い難い。待ち望まれる画期的な新しい抗うつ薬を開発するためには、うつ病の治癒メカニズムを明らかにすることが必要である。

うつ病の治癒メカニズムについてはこれまでに様々な仮説が提唱され、その仮説を検証するといった研究手法がなされてきた。1950年代には、抗うつ作用を示すことが偶然に明らかとなった薬物が、モノアミン再取り込み阻害、monoamine oxidase (MAO) 阻害作用等の薬理作用を有していたことより、ノルアドレナリン、セロトニン等の神経伝達物質の量的異常がうつ病の病態に関わるといういわゆるうつ病の「モノアミン仮説」が提唱された。しかし、これらの薬理作用が服用後直ちに起こるのに対し、臨床効果発現には長期間の連続服用が必要であるという矛盾点があり、「モノアミン仮説」で抗うつ薬の作用機序のすべてを説明することは出来なかった。1970年代には、モノアミン仮説の時間的矛盾を解決するべく、抗

* 国立精神・神経センター精神保健研究所；〒187-8553 東京都小平市小川東町 4-1-1, ** 国立精神・神経センター武蔵病院；〒187-8553 東京都小平市小川東町 4-1-1

うつ薬の長期投与後にみられる変化である β 受容体のダウンレギュレーションと治療効果とを結びつけた作業仮説が生まれた。しかしながら、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) の長期投与後にはこれらの変化が必ずしも認められないといった相違点があった。

1980年代以降、細胞内情報伝達系に注目して研究が進められ、抗うつ薬の長期投与によりアデニル酸シクラーゼ系が亢進することやcAMPの下流であるcAMP response element binding protein (CREB) のリン酸化が起こることが報告された。リン酸化CREBは転写因子としての作用を有しており、様々な機能分子(下流ターゲット遺伝子)の発現量を調節し脳機能に影響を与える。CREBが転写を調節する下流遺伝子の中には、brain derived neurotrophic factor (BDNF)が存在することが明らかとなった。このBDNFが神経保護作用、神経新生等、神経可塑的变化をもたらすことから、「抗うつ薬投与-リン酸化CREBの増加-BDNFの増加-神経可塑的变化」といった一連の系がうつ病の治癒メカニズム仮説として提唱されることとなった。しかしBDNFの増加がすべての抗うつ薬に共通して認められる現象ではないことなど、この仮説でもうつ病治癒メカニズムのすべてを説明するには至っていない。

一方、これまでに我々は、うつ病の治癒機転に関与する機能分子を未知タンパク質も含めてスクリーニングするために、抗うつ薬の長期投与後にラット脳内で発現が特異的に変化する遺伝子を網羅的スクリーニングにより707種同定し、順にantidepressant related gene (ADRG) #1~707と命名してきた^{2,3)}。その中に中枢神経系の発生、分化、維持を制御するbHLH構造を有する転写因子を同定した。そこで本研究では、抗うつ薬投与によるbHLH familyの発現変化を定量し、さらに発現変化が認められたbHLH型転写因子がマスター遺伝子として転写を制御するターゲット遺伝子群を明らかにするとともに、bHLH型転写因子-ターゲット遺伝子群の一連の系が制御する機能を明らかとすることを目的とした。「bHLH型転写因子-ターゲット遺伝子群の転写調節-機能変化」の分子システムを明らかにすることにより、

「CREB-BDNF-神経可塑的变化」に変わる新たなうつ病治癒仮説を提示出来るものと期待する。

実験方法

抗うつ薬投与によるbHLH型転写因子の発現の定量：

Sprague-Dawley (SD) 系雄性ラットに三環系抗うつ薬の imipramine (10 mg/kg), SSRI の sertraline (10 mg/kg), fluoxetine (5 mg/kg) を1日1回3週間腹腔内投与した。前頭葉皮質より total RNA を抽出し、DNase 処理後逆転写反応を行い cDNA を作製した。bHLH 型転写因子に特異的なプライマーを Primer Express (Applied Biosystems) により設計し、ABI PRISM 7000 (Applied Biosystems) により先の cDNA を鋳型として PCR 反応を行い、発現量を定量した。

大脳皮質初代培養神経細胞の調製、bHLH型転写因子のトランスフェクション、発現細胞の分離操作：

SD系ラット胎生19日より大脳皮質を分離し初代培養神経細胞を調製した。24時間後、コントロール、bHLH型転写因子を組み込んだ発現ベクター及びトランスフェクションされた細胞を分離するための表面抗原 Low-affinity Nerve Growth Factor Receptor (LNGFR) を TransFectin (BioRad) により co-transfection した。24時間後、MACSelect Transfected Cell Selection System (Miltenyi Biotec) により LNGFR を発現した細胞のみを分離した。

GeneChip 解析による bHLH 型転写因子の下流ターゲットの探索：

分離した大脳皮質初代培養神経細胞より total RNA を抽出し、Affymetrix 社 GeneChip expression analysis technical manual に従い2段階増幅し、ビオチンラベルした cRNA を作製し、GeneChip rat genome 230 2.0 Array (Affymetrix) にハイブリダイズさせた。Streptavidin Phycoerythrin (SAPE) で染色し、蛍光画像をスキャナーで取り込み、その蛍光強度から各プローブの発現量を算出した。

尚、すべての動物実験は動物愛護上十分な配慮をし、NIH ガイドラインに準拠した動物実験プロ