

表5 a 気分障害（主として抑うつ）を引き起こす一般身体疾患(DSM-IV-TR：2000)

脳血管障害・神経変性疾患	脳卒中, Parkinson 病, Huntington 病, 認知症
内分泌疾患	甲状腺機能亢進症または低下症, 副甲状腺機能亢進症または低下症, 副腎皮質機能亢進症または低下症
自己免疫疾患	全身性エリテマトーデス
がん	肺癌

表5 b 気分障害を引き起こす物質

中毒・離脱	アルコール, アンフェタミン, コカイン, アヘン類, フェンシクリジン, 鎮静薬, 睡眠薬, 抗不安薬
治療に用いられる薬物	麻酔薬, 鎮痛薬, 抗コリン薬, 抗てんかん薬, 降圧薬, 抗パーキンソン薬, 抗潰瘍薬, 強心薬, 経口避妊薬, 向精神薬 (抗うつ薬, ベンゾジアゼピン, 抗精神薬), 筋弛緩薬, ステロイド
同上 (とくに抑うつを引き起こしやすいもの)	大量のレセルピン, 副腎皮質ステロイド, 蛋白同化ステロイド, インターフェロン
重金属, 毒物	ガソリンや塗料などの揮発性物質, 有機リン酸系殺虫剤, 神経ガス, 一酸化炭素, 二酸化炭素

表6 気分エピソードを特定する用語(DSM-IVTR：2000)

現在のエピソードを特定する用語	反復するエピソードを特定する用語
重症度 (重症, 中等症, 軽症)	間欠期における完全回復の有無
精神病性的特徴の有無	季節型
寛解の有無	急速交代型
慢性	
緊張病性的特徴の有無	
メランコリー型の特徴の有無 (大うつ病エピソードに使用)	
非定型の特徴の有無 (大うつ病エピソードに使用)	
産後の発症	

種々の活動や刺激によって気分は変動しない。そのうえで「抑うつ気分」「朝方に悪化する日内変動」「早朝覚醒」「精神運動抑制」「食欲不振・体重減少」「罪責感」の6項目中3項目以上が揃っていることが条件である。従来の内因性うつ病の特徴に近いとされる。

非定型

大うつ病エピソードについて使用される。メランコリー型とは逆で「気分の反応性 (楽

しい出来事に反応して気分が明るくなる)」が存在することが基本にある。加えて「食欲・体重の増加」「過眠」「手足が鉛のように重く感じられる」「他者の拒絶的言動に対する過敏」という4項目のうち2項目以上を満たす。若年者に多く、パーソナリティ障害や不安障害の併存が多い。

産後の発症

産後4週間以内に発症した場合で、いずれ

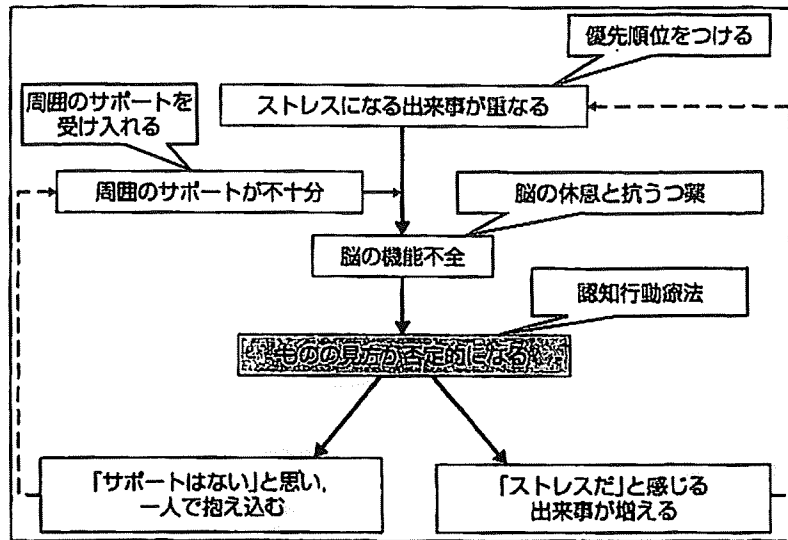


図1 うつ病の治療方針

の気分エピソードにも適応される。大うつ病性障害の場合は、産後1週間以内に数日だけ生じる「マタニティブルース」と呼ばれる気分の不安定さとは区別が必要である。

季節性

大うつ病性障害、双極性障害に用いられる。毎年決まった季節に生じ、決まった季節に寛解する気分エピソードである。秋から冬にかけて発症し春から夏にかけて寛解する「冬期うつ病」が多い。病像は非定型の特徴を示すことが多く、日照時間が症状の消長と関係し、高緯度で頻度が高く、人工的に日照時間を延長する治療法（高照度光療法）の有効性が確認されている。

治療

■急性期の治療

治療においてまず重要なのは、共感的な対応を通して良好な患者・治療者関係を構築することである。そして「うつ病性障害とはどのような病気なのか、どのような治療が必要

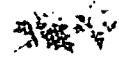
か」を患者にわかりやすく伝え（図1）、治療に好ましい対処行動をとることを促す心理教育が治療の基本となる。そのうえで薬物治療などを進めていく。

薬物療法

薬物療法の基本は抗うつ薬の投与である。抗うつ薬には三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）、その他の抗うつ薬がある。いずれの抗うつ薬も抗うつ効果の点では大きな違いはないが、副作用の少なさを考慮して第一選択薬はSSRIあるいはSNRIになることが多い。いずれの抗うつ薬も効果が発現するまでに投与後1,2週間を要する。

電気けいれん療法

筋弛緩剤を用いて無けいれんで通電のみ行う修正型電気けいれん療法が安全性の高さゆえに普及している。適応は、(1)自殺の危険性が高い例や昏迷状態をともなっている例など、迅速な効果が必要とする症例、(2)薬物



療法に反応しない薬物治療抵抗性うつ病、(3) 身体疾患の合併や副作用の問題で薬物療法に耐えられない症例があげられる。

高照度光療法

季節性の特徴を持ち冬にうつ病相が生じる症例が適応となる。通常 2,500~3,000 ルクスの光を照射する。時間帯は早朝あるいは夕方約 2 時間（朝夕両方の照射もありうる）を目途とする。

■回復期・維持期の治療

薬物療法

副作用の問題がなければ、寛解後 6 カ月間は急性期と同量で維持すべきである。再発例では年余にわたる維持療法が勧められる。以下に述べる認知行動療法および対人関係療法を薬物療法と併用した場合は、薬物療法単独に比べて再発予防効果が高いことが立証されている。

精神療法

a 認知行動療法

歪んだ認知がなにかを特定し、それが現実

的かどうかを検討し、より現実的で幅広いとらえ方（認知）ができるように修正していくことで不快な感情を軽減することを図る。

b 対人関係療法

重要な他者との関係に注目し、適応的な対人対処行動を身につけることで大うつ病性障害の治療につなげる。

文献

- 1) 野村総一郎, 樋口輝彦, 尾崎紀夫, 編. 標準精神医学: 医学書院; 2009. p 289-315.
- 2) 上島国利, 樋口輝彦, 野村総一郎, ほか編. 気分障害: 医学書院; 2008.
- 3) 精神医学講座担当者会議, 監修. 気分障害治療ガイドライン: 医学書院; 2004.
- 4) Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness, Second Edition: Oxford University Press New York; 2007.
- 5) 高橋三郎, 大野 裕, 染谷俊幸, 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; 2004.
- 6) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision: American Psychiatric Publishing; 2000.
- 7) ベンジャミン J. サドック, パージニア A. サドック, 壺 (井上令一, 四宮滋子, 訳). カプラン臨床精神医学テキスト 第 2 版: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2004.
- 8) Sadock BJ, Sadock VA, Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry, Tenth Edition: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.

1. 精神科医・心療内科医などの治療者の役割

パターンリズムが成立しづらい時代に

いうまでもなく、医師の仕事は、①医学的判断・評価（診断）を行い、②患者などに説明を行い（職場への診断書・意見書の発行も含まれる）、③治療を行う（療養指導も含まれる）ことが基本である。ただし、現代の精神医学には、依然として、観測手段・治療手段の限界が大きく残されており、また、偏見や法的規制を含めた社会の価値判断の影響も強くみられる。

一方で、時代の変化に伴い、精神医療に関する情報は、他の医学領域と同様に一般へと広まっている。とりわけ、インターネットの普及は、医療を提供する者と提供される者のあいだの情報格差を見かけ上小さくした。また、社会そのものの価値観が多様化したためか、外来を訪れるうつ病患者のほとんどが似通った病像と治療経過をたどった時代はすでに過去のものとなっている。

本項においては、こうした時代背景において、気分障害を例にとり、その診断と治療がいかに変化したのか、われわれに求められる治療的柔軟性とは何か、を考えていきたい。

気分障害概念の変遷

19世紀、Kraepelinは気分障害の原型として躁うつ病を独立した疾患概念として提唱した¹⁾。Kraepelinのテキストは改版を重ねるなかで、躁うつ病を内因性（素質による）疾患に分類し、「心因性抑うつ」とのあいだの鑑別を説いている。その後、精神医学は半世紀を超えて、Kraepelinの二大内因性精神病（躁うつ病、統合失調症）の理論の影響を大きく受け続けることになる。

20世紀後半、笠原・木村はこうした古典的病因論的分類から離れ、「病前性格-発病前状況-病像-治療への反応-経過」を判断の中核にすえた、いわゆる「笠原・木村分類」を提示している（表1）^{2)・3)}。

強調したいのは、この時代においてすでに、精神医学は病因論とは一定の距離をとり、広義の症候論的診断分類への注目へとシフトしている点である。

*1

この論文のなかで著者は、三環系抗うつ薬が薬物療法の主剤であった時代に、「ニューロレプチカの併用」（現代でいう、抗精神病薬による増強療法（augmentation therapy）と近似するものと考えられる）を病型によっては推奨し、また、「ときに依存性、誇張性大、その他の神経症状併存、自責傾向少なし、他責的傾向」のある病型については「抗うつ剤はほとんど無効、本格的な精神療法を要す」と述べている。発表以来40年近くを経た現代の臨床場面でも有効な示唆に満ちており、ぜひ一読をお勧めしたい。

表1 うつ状態分類表 (笠原・木村分類)

項目 類型	病像	亜型	病前性格	発病状況	治療への反応
I型	精神症状と身体症状の双方を具備する典型的うつ病像。しばしばその症状は網羅的で、かつ多くの例において画一的である	I-1: 単相うつ病、しばしば軽症 I-2: 躁鬱 (あるいはうつ) の混入 I-3: 持続的葛藤の二次的な露呈 I-4: 非定型精神病像の混入	メランコリー親和型性格 (テンバツハ)、執拗性格 (下田, 平沢)	特有の状況変化頻度たかし (転勤, 昇任, 家族成員の移動, 身体疾患への罹患, 負担の急激な増加ないし軽減, 出産, 居住地の移動と改変, 愛着する事物あるいは財産の喪失など)	治療意欲たかし抗うつ剤によく反応、ときにニューロレプチカカの併用を要す。精神療法は支持的療法で十分
II型	I型に準じるが、個別症状をI型ほど網羅的にもたず、画一性にもとばしい	II-1: 躁とうつの規則的反復 II-2: 主としてうつ病相のみの反復 II-3: 主として躁病相のみの反復 II-4: 非定型精神病像の混入躁・うつ混合状態あり	循環性格 (クレチマー)	I型ほど明白でない場合多し。生物学的条件の間与少なからず (季節, 月経, 出産等)	抗うつ剤への反応はI型ほどよくない
III型	I型のように一連の症状を完備せず。ときに依存性、誇張性大。その他の神経症症状併存。自責傾向少なし。他責的傾向あり	III-1: 神経症レベルに止まるもの III-2: 一過的に精神病レベルにおちこむもの	未熟秩序愛ならびに他者への配感性少なし	過大な負担、性格的弱点にふれるような困難、対人葛藤、成熟危機	抗うつ剤ほとんど無効。本格的な精神療法を要す
IV型	うつ病像の非典型性、アクティング・アウト、自己アイデンティティ拡散、無気力がめだつ。躁病相もありうる。ただし、躁もうつも病相の長さは短い。(いわゆる境界例にあたるもの多し)	IV-1: うつ病像のみ IV-2: 躁病像をも併せもつもの	分裂質	個別化の危機 (恋愛、性愛体験、宗教的体験、孤立、自立、旅行、受験等)	抗うつ剤による根本的改善なし。精神療法もしばしば困難
V型	悲哀体験への反応としてのうつ状態	V-1: 正常非哀反応 V-2: 異常非哀反応 V-3: 精神病レベルの症状の混入	特徴なし	非哀体験	抗うつ剤無効
VI型	その他のうつ状態。症状の非典型性、多様性。他種の症状の併存	VI-1: 明白な身体的基盤をもつうつ状態 (症候性、医薬原性など) VI-2: 老年性変化が基盤に推定されるもの VI-3: 若年のうつ状態 VI-4: その他	[病前性格 - 発病状況 - 病像 - 経過] をセットとするこの分類の視点からは把えられないうつ状態をまとめたもの		

II. 職場復帰にかかわる医療従事者・人事担当者の役割

表1 うつ状態分類表(笠原・木村分類)(つづき)

項目 類型	経過	年齢	体型	生活史	家庭像	仮称	従来の診断名との関係
I型	概して良好、 ふつう一定の時間(3 か月から6 か月が多い) を要して治癒 反復傾向は IIより少ない 亜型I-3は 遷延すること 多し	中年から初 老期に多し。 ただし20 代、30代に も稀ならず、 10代にもあ りうる	どちらかと いうと細長 型	発病前の社 会適応良 好、仮面う つ病的な身 体的違和を もつこと多 し	原則として 病者自身が 家庭内での 精神的経済 的支柱であ ること多 し、伝統志 向的な家庭	メラニコ リー性格型 うつ病、あ るいは性格 (反応)型 うつ病	内因うつ病 軽症うつ病 反応性うつ病 心因性うつ病 神経症性うつ病 抑うつ神経症 更年期(退行期)うつ病 非定型精神病
II型	概して良好 であるが、 反復傾向は Iより高い	初発は若年 期に比較的 多く、晩発 は少ない	肥満型多し	インターバ ルにおいて の社会適応 はIほど十 分ならず	家庭内に権 威的もしくは 庇護的の人 物をもつ、 大家族構成 多し、伝統 志向のつよ い家族	循環型うつ 病	躁うつ病 内因性うつ病 循環病 循環性うつ病 非定型精神病
III型	慢性化遷延 化の傾向つ よし	二つあり、 一つは10 代後半から 20代、今 一つは40 代、50代	特徴なし	すでにうつ 病発病前か ら神経症症 状もしくは 性格神経症 的傾向を示 す	特徴なし	葛藤反応型 うつ病	神経症性うつ病 抑うつ神経症 反応性うつ病 心因性うつ病 心因反応 更年期(退行期)うつ病 Claiming depression Hystero depression
IV型	早晩分裂病 性症状を発 現する	青春後期	細長型多し	少年期、青 春期前期に おいて「模 範児童」的、 自己アイデ ンティティ をめぐる困 難前駆する こと多し	分裂病の家 族研究とし て知られる 特徴を示す 場合多し	偽循環病型 分裂病	神経症性うつ病 無気力反応 Student apathy 境界型分裂病 慢性軽症分裂病 分裂質
V型	一過性、た だしV-2は 遷延多し	特徴なし	特徴なし	特徴なし	特徴なし	非哀反応	神経症性うつ病 抑うつ神経症 反応性うつ病 心因性うつ病 心因反応
VI型	「病前性格-発病状況-病像-経過」を セットとするこの分類の視点からは捉え られないうつ状態をまとめたもの					その他のう つ状態	症候性うつ病 医薬原性うつ病 老年うつ病 脳動脈硬化性うつ病 若年うつ病 Ictal depression

(笠原 嘉ほか、精神誌 1975より)

表2 DSM-IV-TRの多軸評定

- I 軸 臨床疾患
臨床的関与の対象となることのある他の状態
- II 軸 人格障害
精神遅滞
- III 軸 一般身体疾患
- IV 軸 心理社会的および環境的問題
- V 軸 機能の全体的評定

現代の操作的診断体系においてこの考え方はさらに進められた。米国精神医学会による DSM-IV-TR²⁾ では、診断概念は個々の構成要素に解体された(多軸評定, 表2)。DSM-IV-TRのI軸には「臨床疾患」が入ることになるが、これは、従来の精神医学が取り扱ってきた「病名」とはまったく異なる概念である。

「大うつ病エピソード」の診断基準を例にとる(表3)。これは DSM-IV-TR ではI軸に関する基準である。誘因や生活環境・性格など、背景が何であれ、患者がA項目の5つ以上を2週間以上呈することでI軸についての診断は確定する。

I軸がどういった診断基準を満たすかということと、臨床介入上のフォーカスは必ずしも一致しないにもかかわらず、I軸に関する診断が一人歩きし、診断書の病名欄に記入されている節がある。「昨今、あまりにも簡単にうつ病の診断がなされすぎていないだろうか」という問題提起が時にみられる³⁾が、多軸評定のごく一部を切り出すという形で、安易な診断と介入がもしなされているとしたら、それは遺憾なことである。

事例提示^{*2}

事例A

初診時 50代女性。20代産褥期に深刻な自殺企図のエピソードと他院での治療歴がある。その後寛解し、大手メーカーの技術研究員として活躍していたが、30代半ばにまったく専門の違う大学に入り直し卒業、転職している。今回は、高度の不眠、頭痛、便秘、気力低下などの症状がみられ入院導入。2種の抗うつ薬、ベンゾジアゼピン類による薬物療法が開始された。約2か月の入院治療で症状は軽快し、退院。しかし、家庭内葛藤を契機にまもなく再発。6か月の入院治療を受けるが十分な改善は得られないまま、家庭事情にて退院した。

その後、忘薬により抗うつ薬は中断され、約3年間睡眠薬を外来で受け取るのみとなり、その後一時終診となる。

初診より5年後、急激な意欲・食欲の低下などがみられ、うつ病の再発

*2
プライバシー保護のため、
提示した事例については、
細部を本書の趣旨を損ねな
いように改変した。

表3 DSM-IV-TRの大うつ病エピソードの基準

- 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、あるいは(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、または気分不一致な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
注：小児や青年ではいらだたしい気分もありうる。
 - (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か月で体重の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
注：小児の場合、期待される体重増加がみられないことも考慮せよ。
 - (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、または自殺企図、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、愛する者を失った後、症状が2か月を超えて続くか、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、精神運動制止があることで特徴づけられる。

(American Psychiatric Association, DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル, 2002⁹⁾ より)

としてパロキセチンが開始された。外来治療のなかでパロキセチンは30 mgまで増強されたが症状は増悪し、焦燥が高まったため、3回目入院。適応外ではあったがオランザピンの併用にて急速に症状は改善。1か月で退院した。オランザピンは食欲の亢進と高脂血症がみられたことで中止された。

主治医の転勤にて、筆者に担当を交代した。外来では、数週間単位での細かい気分変動が続き、大きなプロジェクトへの参画を引き受けた後に後

悔しふさぎ込む、あるいは、地域で行われた展示会に10回も出向き、後でぐったりしてしまう、などといったエピソードがみられた。軽躁病相とうつ病相を反復しているものと判断し、双極性障害の説明を行ったうえでバルプロ酸を開始、パロキセチンを漸減中止した。その後、情動も睡眠も持続的な安定が得られ、社会活動も年齢相応のほどほどのものとなり、約2年間、再発はみられていない。現在、バルプロ酸600mg、クエチアピン25mg（適応外使用）を継続している。

事例の解説

難治性うつ病とされてきたケースの一部は、双極性障害の範疇で病像をとらえ、薬物療法を大きく見直すことで改善が得られることがある。事例Aは、抗うつ薬の比較的大量投与による維持療法にもかかわらず再発が繰り返されていた。再発も改善も急速であった。社会生活を大きく破綻させるような躁病相はなかったものの、双極性障害という観点での治療に切り替えたことが安定をつくったものと考えられる。特に、いわゆる「急速交代型 (rapid cycler)」については抗うつ薬の投与を見合わせることを勧める意見は多い⁵⁾。

しかし、軽躁病相を開き取ることはそもそも難しい。内海は著書⁶⁾の中で「通り一遍の問診では、あっさり否定されるのが落ちである」「軽躁とは、自我異和的なものではないからである」と述べる。「あの魅惑的で、目くるめくような時間の再来を、彼らは心待ちにしているかもしれないのだ。それを病的であるとされることには、強い抵抗がある」という。同著の中では、軽躁状態の既往を聞く際には「中立的であると同時に少しだけ肯定的」に聞き取りを行うこと、「変化の多い、さらには波乱に富んだ来歴」に注目することとともに「病前性格」への注目の必要性が指摘されている。

事例B

初診時30代女性。国立大学を卒業後、地方公務員として勤務していた。勤務地の変更と業務負荷の増大を契機に気分変動を自覚⁴⁾ようになる。祖母の死が重なり抑うつ状態となり、当院初診。薬物への反応性乏しく、不安の高まりを伴う気分変動が続く。一時はメチルフェニデート(リタリン[®])まで用いられたが奏効せず、退職と一時的な復職を繰り返すが、復職した際も職場の対人関係に過敏に反応し、突然出勤できなくなった。郡部の小さな職場では、同僚からの差別的な言辭・ハラスメントもみられた。治療開始2年目に学生時代からの恋人と結婚、新築の家を建てることになるが、建築計画などにかかわるだけの安定が得られず、夫からの批判的な言葉に傷つくことが続いた。母親との関係も葛藤的で、本人の休養をサポートするような関係性は得られなかった。日によっては「治った!」と自覚する日があり、そんな日にカードローンで収入に見合わない買い物をしたことがある。

*3 ベゲタミン
クロルプロマジン・プロメ
タジン・フェノバルビター
ル配合のフェノチアジン系
抗精神病薬。ベゲタミン
A[®]、ベゲタミンB[®]として
発売されている。

3年目に主治医の退職に際して、見捨てられ不安から重篤な自殺企図がみられ、緊急入院。直後、筆者に担当交代した。当時の処方、パロキセチン40mg、炭酸リチウム（リーマス[®]）、バルプロ酸、リスベリドン（リスパダール[®]）、クエチアピン（セロクエル[®]）、ベンゾジアゼピン類複数、クロルプロマジン、ベゲタミン³など多剤大量。主治医に対する強いしがみつきがみられ、面接は1時間以上の毎週複数回を求めた。面接場面では涙もろく多弁で、二者的な対人希求性が強く、抑うつ時のピークは通過しつつあるが躁うつ混合状態にあるように思われた。抗うつ薬の反応性が乏しいことから、減量を提案したが「前の先生はもっと抗うつ薬を増やすべきだと言っていた」など述べ、同意せず。大きな家族介入を繰り返すなかで、「完全に良くなってからすべてを始めるのではなく、今できることから少しずつ始めていくこと」など適応重視のアプローチを行った。3か月で退院。隣国への家族旅行を計画していることがわかり、再考を求めたところ、中止した。外来にて毎週「最後の時間の予約枠」を求め、結果として、他患に比べて長めの診察が続いた。夫から離婚話が出ていること、職場で過去に受けた屈辱的な体験、義母からの直接・間接の嫌がらせ、など被害的な訴えが続き、主治医に対して強い愛着を示した。退院後6か月の面接で、ハラスメントを行った同僚への訴訟を主治医が積極的に支持しなかったことを契機に、希死念慮の亢進、自殺のそぶりがみられたため、待機的に期間を限定した再入院を提案した。入院直後より急速に情動は安定したため、集団認知行動療法プログラムに導入、良い適応を得た。2週間で退院した後はつきものが落ちたかのように安定し、抗うつ薬から始まった減薬が急速に進むのに併せて、部分復職の話が進行し、支持的なかかわりを継続した。

半年間の部分復職の後、産業医観察下での試験就労期間を経て、初診後4年目に完全に復職した。復職後約1年を経過するが、情動は安定し、職場への適応は良好であり、かつて語られた家庭内葛藤は背景化している。職場の特定人物への被害感が残っているが、接触場面をうまく切り抜けている。通院の間隔は徐々に開き、診察時間も短時間となっている。現在の処方、クエチアピン100mg（適応外使用）、バルプロ酸800mg、睡眠導入薬頓用。

事例の解説

事例Bは、病中には境界性パーソナリティ障害の特徴をきたした事例である。精神療法のなかでは洞察指向型のアプローチはとらず、環境と薬剤の調整を主に行った。本例にみられたような、気分障害が慢性化するなかで生じるパーソナリティ障害様対人関係は、治療を複雑化し遷延させる一つの要因となりうる。I軸への適切な治療介入を第一義としつつも、治療者との関係性に注目した力動精神医学的な考え方がマネジメントのためには必要である。本例においては、気分障害の寛解に伴って、対人関係の

問題はほぼ背景化した。ただし、今後の再発の際には同様に治療が複雑化する可能性も高く、さらなる安定のためには、背景化しつつも本人がもつ対人関係の固有パターンに対する介入を行っていくという選択もあるであろう。なお、本例でも、抗うつ薬を含む多剤療法を整理し、双極性障害の薬物療法を援用することで改善が得られている。

精神疾患による休職をきたした事例のなかには、職場環境への反応、あるいは、若者ならではの価値観の揺らぎに伴って不適応を呈する者が少なくない。そういった事例にかかわる場合、主治医は、「疾病の治療者」という立場をとっているだけでは、患者の社会復帰を支援することは困難となる。

事例C

初診時 20代男性。主訴「仕事がつらい」。大学を卒業後、専門性の高い商社に就職した。その年の夏より仕事を休みがちになり、食思不振から3か月で5kgの体重減少。「仕事に対して悲観的」「朝起きてやる気がおきない」「クレームの電話に対応できない」などと訴えた。土日は恋人とつきあい、それなりに楽しめるが、日曜の夜になると憂うつになる。繁忙期には業務は朝8時から深夜12時に及ぶという。初診医よりスルピリド、フルボキサミン、炭酸リチウムなどによる薬物療法が開始され、休職に入った。

そのまま翌年春、主治医の転勤にて筆者に担当が交代した。引き継ぎ時点ではごく軽度の制止が残るものの、不安焦燥はほとんどみられず、本人はこのまま退職することを計画していた。引き継ぎ直後ではあったが、気分障害はおおむね寛解しているものと判断しつつ、治療中には退職など大きな決断をしないほうがよいことを説明した。その後も症状は寛解が維持されており、職業リハビリテーション（「リワーク」支援）⁷⁾への参加をアドバイスした。本人は退職かりハビリテーションかの逡巡を続けたが、主治医は指示的なスタンスはとらず、葛藤を見守る立場をとった。結局、リハビリテーション施設への連絡を決心するまでには5か月を要した。

その年の秋、リハビリテーション施設担当者を交えた三者面談を行ったが、その際に、本人が数か月の忘薬をしていたことが判明し、処方をおおむね大きく整理。眠前にトラゾドン25mgと睡眠導入薬頓用のみとした。リハビリテーション施設にはおおむね適切に通所していたが、翌年初、施設より当惑させる内容の連絡が入る。いわく「グループワーク中にまったく別のテーマの私語を堂々と続けた」「体調が悪いと突然早退した」など、病状の大枠が動いていないことから、主治医は「若者特有の揺れの一つと思われるので、様子を見てほしい」「逸脱的なことが続くようならば改めて連絡をほしい」と担当者に伝えた。翌年1月より「リハビリ出勤」として週

表4 笠原による「うつ病の小精神療法“7ヶ条”」

1. 感情障害という「病氣」であって単なる怠けで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。特に発病まもないとき、できるだけ早く休息に入るのが有効なことを告げる。
3. 薬物が治療上必要である理由を説明し、無断で服用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短くても3か月、時には6か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り得ることを告げる。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、また特に終末期には理由のない短い気分動揺のあることを告げておく。
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（たとえば自信がないという理由で退職するなど）をしないよう求める。

(笠原 嘉, うつ病臨床のエッセンス (笠原 嘉臨床論集), 2009⁴より)

3日の定時勤務を始めた。2月の診察では、上司にほめられてついがんばって居残りをしたことを報告するため、「ほめられることには麻薬的な作用があって、これで疲弊しては本末転倒であること」「自分の体調に注目し、悪化しない範囲でがんばること」などアドバイス。その後、会社と個人の関係について短くディスカッションするような診療が続いた。夏には残業禁止の条件付きで正式に復職。会社に尽くすことへのアンビバレンスが繰り返し語られつつ、勤務内容は充実していった。定期的な服薬を終了、通常勤務が可能である旨の診断書を発行した。引き継ぎ後2年目の年始、本人からの申し出あり、終診とした。

事例の解説

本例は、事例B以上にもととの適応に問題があったケースである。I軸疾患の寛解と社会復帰のプロセスは一致せず、リハビリテーションのなかで、主治医は環境調整のみならず、本人のモラトリアムの揺れが収束するのを見守る必要があった。価値観の揺れを認めつつも、治療中の退職については、笠原の小精神療法(表4)⁴⁾を念頭におきながら明確に反対し、長期的にはそのアドバイスが奏効したものとする。

事例D

初診時30代男性。主訴は「身体がだるい、眠れない、食欲がない、仕事に意欲が出ない、仕事のことを考えると胸が苦しくなる」。明らかな長時間労働⁴⁾(午前8時～午後10時までの勤務で、休日出勤も多い)であったが、気分の日内変動もみられ、自責感を伴い、「責任感が強く社交辞令は嫌い、人付き合いがよくて、何か始めると終わりまで頑張る」という病前性格からも、初診医は「内因性単極性うつ病」と診断した。休業を指示するとともにアモキサピン、ベンゾジアゼピンによる薬物療法を開始した。しかし、数週間の療養の後にも改善は得られず、アミトリプチリン併用、ベ

⁴⁾ 長時間労働
巻末の「重要な用語とその
解説」参照。

ゲタミン併用と、薬剤は増えていった。

一定の改善はあるものの、制止症状は残遺し、8か月療養が続いたところで主治医転勤、筆者に担当が交代した。大量の抗うつ薬にもかかわらず、復職を考えるだけで不安は強まり、会社との事務的なやりとりだけで焦燥が生じることが続き、適応外ではあったがオランザピンによる増強療法を開始し、アモキサピンをパロキセチンにスイッチした。初診後1年を経過する頃より図書館に自発的に通い始めたが、しばしば不安緊張が再燃し、動けなくなった。診察のなかでは、劣悪な労働条件に対する被害的な訴えが徐々に増し、主治医は傾聴はするものの対応に苦慮した。

初診後1年半で、残業禁止という条件での勤務が再開されたが、2週間後には「頭が真っ白になる」などと訴えた。会社側は公式には残業禁止という設定を受け入れていたが、直属上司はそれを無視し、本人に、午後11時すぎまでの残業を命じていた。結果、1か月も経たず再び休業となる。本人は退職を強く希望し、主治医からの説得は無効であった。このころ薬剤としてはパロキセチン40mgを単剤で使用していた。その後患者はアルバイトをすることで生計を立てていたが、疲れやすく、不安や憂うつ感が繰り返し現れ、正規就労は自信がない様子であった。抗うつ薬による症状変動を疑い、パロキセチンは漸減中止し、睡眠導入剤の頓用のみとしたが、少なくとも抑うつ増悪はみられなかった。過換気症状が時折みられるようになり、適応外であったが、クエチアピンを少量眠前に投与、改善した。初診後4年を経過する頃、唐突に、「ここで本音を語るというのはいいことですか？」との前置きの後、何年か前に主治医が「不安は誰にでも生じうる」と述べたことに怒りが生じたことを落ち着いて抗議した。同時に、妻の実家が、親族から何年間も金銭的な脅迫を受けてきていて、それを自分がカバーし続けてきているという心労を初めて明かした。さらに数か月後、自分が今まで周囲に「病気への理解」を一方向的に求め続け、それが少しでも得られないとなると関係を絶つような極端なことを行ってきたことを自ら振り返り、反省を語った。「月の半分は調子が良いような感じになってきました」と述べた。

事例の解説

本例は、病状こそ寛解が得られたものの、いまだ十分な社会復帰には至っていない。その要因として、①劣悪な職場環境があり調整が困難であったこと、②過剰適応と裏返しの被害感という独特の対社会的関係性が、職場でも治療場面でも生じていたこと、③大きな家庭内葛藤が隠れており患者は疾病と家庭問題という「二正面作戦」を強いられていることに治療者が気づけなかったこと、があげられる。社会情勢（特に雇用情勢）や家庭環境と、患者の病勢・適応力の関係を見極めながら、時に、主治医は、患者とともに逆風に耐えながら時を待つ姿勢が求められるように思われる。

気分障害の治療と社会復帰において治療者が求められる役割

気分障害の治療において、笠原の小精神療法は今でも有効であるものと思われる。しかし、社会全体の価値観が多様化し、個人と社会との関係性が複雑さを増してきた現在、われわれ精神科医が求められる対応のあり方はより柔軟である必要がある。

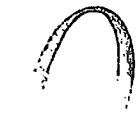
事例 A においては、診断を再考し、薬物療法を見直すことのみで、治療の前進が得られた。しかし、事例 B においては、薬物療法を見直そうという試みは、境界性パーソナリティ障害様の状態から派生した前主治医との関係性への固着ゆえに拒まれるなど治療は複雑化し、パーソナリティ障害の治療に類する精神療法上の工夫を要した。症例 C においては、疾病の治療そのものは終わりながらも社会復帰は得られず、本人のモチベーションも一定せず、自我の成熟を待つ姿勢と、積極的な環境調整を必要とした。事例 D においては、疾病とは別に、大きな社会的不利や家庭問題が背景にあり、主治医は患者とともに時期を待つ姿勢が求められた。

以上、操作的診断体系の適切な利用法とともに、気分障害を例として、現代の臨床場面における主治医のさまざまな役割について述べた。現代の精神疾患、特に気分障害の治療と社会復帰においては、「機敏でしなやかな感性が必要」(内海)⁹⁾であり、「各症例の病態を正確に把握したうえで、環境調整を含む個別的な対応が必要である」(西岡ら)¹⁰⁾ものと考えられる。

(田中 聡, 尾崎紀夫)

引用文献

- 1) Kraepelin E. Psychiatrie Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth; 1913/西丸四方, 西丸甫夫(訳). 躁うつ病とてんかん. 東京:みすず書房; 1986.
- 2) 笠原 嘉, 木村 敏. うつ状態の臨床的分類に関する研究. 精神経誌 1975; 77 (10): 715-735.
- 3) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition. Text Revision: 2000/高橋三郎ほか(訳). DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル. 東京:医学書院; 2002.
- 4) 野村総一郎. うつ病の真実. 東京:日本評論社; 2008.
- 5) Ghaemi SN. Treatment of rapid-cycling bipolar disorder: Are antidepressants mood destabilizers? *Am J Psychiatry* 2008; 165: 300-302.
- 6) 内海 健. うつ病新時代—双極 II 型障害という病. 東京:勉誠出版; 2006.
- 7) 独立行政法人 高齢・障害者雇用支援機構 Web. <http://www.jeed.or.jp/>
- 8) 笠原 嘉. うつ病臨床のエッセンス (笠原 嘉臨床論集). 東京:みすず書房; 2009.
- 9) 内海 健. うつ病の心理—失われた悲しみの場—. 東京:誠信書房; 2008.
- 10) 西岡和郎, 尾崎紀夫. 長期休務者—その病態と対応. 精神科治療学 2007; 22 (2): 147-152.



Question

うつ病の体質は？

うつ病になりやすい体質がありましたら教えてください。



小笠原一能^{1,2)}、尾崎紀夫²⁾

¹⁾ 医療法人亀廣記念医学会 関西記念病院 心療内科・精神科、

²⁾ 名古屋大学大学院 医学系研究科 精神医学分野

Answer

「うつ病になりやすい体質があるか？」と問われれば、答えは「ある」ということになります。

うつ病の発症にあたって、遺伝因子という体質の関与は無視できません。現時点でその影響度（遺伝率）は約40%と推定されています（性差があり、男性29%・女性42%）。成人期のうつ発症の予測因子の一つとして幼少期からの「神経症傾向（neuroticism）」——不快感、不安、緊張、感情的反応性などを特徴とする人格傾向——がありますが、遺伝的体質はこのような人格の形成にも関与すると考えられます。

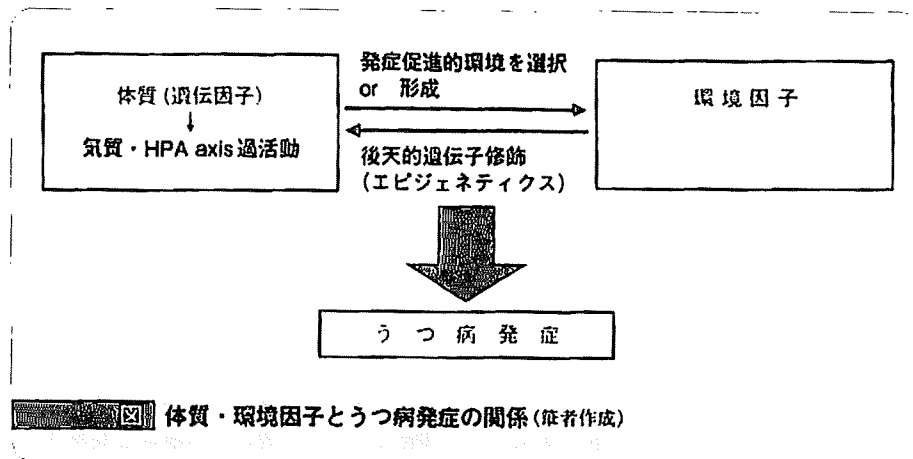
うつ病に関連する候補遺伝子もいくつか挙げられています。その内の一つが「セロトニントランスポーター遺伝子」で、この遺伝子を構成する塩基対の「長い」タイプと「短い」タイプがあります。長いタイプをホモで持つ個体は、ストレスを惹起する出来事に遭遇してもうつ病になりにくいのですが、短いタイプをホモで持つとなりやすくなります¹⁾。同様の候補遺伝子としては、「セロトニン2Aレセプター遺伝子」や、セロトニン合成に関与する「トリプトファンヒドロキシラーゼ遺伝子」などがあります²⁾。

他方、環境因子も重要です。生活上のストレスも、炎症等の身体的ストレスとともに、酵素「トリプトファンヒドロキシラーゼ」の活動を阻害して、脳内のセロトニン合成を低下させ、うつ病を起こしやすくするようです³⁾。またたとえば親が不在だったり、いても親自身がうつ病に罹患するなどで、小児期に適切な養育を受け

られないと、ストレス曝露時にCRFやコルチゾールが過剰に分泌されやすくなります。すなわち不適切な養育体験が「視床下部—下垂体—副腎皮質軸（HPA axis）」の過活動を惹起します。このHPA axisの過活動はニューロンへの細胞毒性を発揮しますので、うつ病発症のリスクを高めると考えられています¹⁾。ここで当然「親がうつ病であれば、子どももうつ病になりやすい遺伝的体質を受け継ぐのであり、養育体験が環境因子として単独で影響しているというよりも、「うつ病体質」が遺伝と養育環境の両方を規定しているのではないか」という疑問が生じます。実際、うつ病発症に関与する養育体験は親と子ども双方の遺伝因子に規定されていることが判明しています。合わせて言えば、①ストレスフルな出来事を選択してしまう行動様式が遺伝因子の影響を受けていること、②周囲からの支援の乏しい環境を選択してうつ病発症を自ら促進してしまうような行動様式も遺伝因子の影響を受けていることが、双生児研究から判明しています⁴⁾。

このように環境因子自体が遺伝因子によって引き寄せられていることは否定できません。一方、ラットの実験で、熱心になめたり毛づくろいをしてよく世話してくれる母ラットの元へ養子にきた仔ラットは、成長後もHPA axisの活動性が低いことがわかっており、遺伝因子とは独立に環境因子が影響することも確かなようです。ラットにおけるこの現象は、DNAのメチ

うつ病



ル化を介した後天的な遺伝子の活動性の修飾機構、すなわち「エピジェネティクス」によっても判明しています¹⁾。ヒトにおいても同様の機構が作用すると推定されます。ただしヒトではDNAのメチル化のパターンが家族内で類似していることも確かめられており⁵⁾、エピジェネティクス機構がまったく環境的・後天的に作用するのではなく、遺伝的・先天的に方向付けられている面もあります。

以上をまとめますと、うつ病発症には遺伝的体質と環境因子の双方が関与しており、そこでは環境が遺伝的体質を修飾したり、遺伝的体質が発症促進的な環境を招き寄せたりする複雑な相互作用、すなわち「遺伝環境相関」が展開しています(図)。

文 献

- 1) Goldberg D: The aetiology of depression. *Psychological Medicine* 36: 1341-1347, 2006
- 2) Levinson DF: The Genetics of Depression: A Review. *Biological Psychiatry* 60: 84-92, 2006
- 3) Miura H, Ozaki N, Sawada M, Isobe K, Ohta T, & Nagatsu T: A link between stress and depression: Shifts in the balance between the kynurenine and serotonin pathways of tryptophan metabolism and the etiology and pathophysiology of depression. *Stress* 11 (3): 198-209, 2008
- 4) 石原良子 吉田英造 尾崎紀夫: うつ病と遺伝環境相互作用. *分子生物医学* 6(2): 149-154, 2006
- 5) Bjornsson HT, Sigurdsson MI, Fallin MD, Irizarry RA, Aspelund T, Cui H, Yu W, Rongione MA, Ekström TJ, Harris TB, Launer LJ, Eiriksdottir G, Lepert MF, Sapienza C, Gudnason V, Feinberg AP: Intra-individual change over time in DNA methylation with familial clustering. *Journal of American Medical Association* 299 (24): 2877-2883, 2006



KEY WORD

うつ病: 治療によく抗うつ薬を用いますが、実際には「躁うつ病」である症例が多数隠れており、この場合、気分安定薬(リチウム・バルプロ酸・カルバマゼピン)が必要となります。

エピジェネティクス: 遺伝子のDNA配列は先天的に決まっていますが、その働きが後天的に修飾・調整される現象です。主な機序はDNA自体やそれを支持するヒストン蛋白のメチル化です。

遺伝環境相関: 遺伝子が環境を招き寄せ、環境が遺伝子の働きに影響するという相互作用のことです。エピジェネティクスはその背景をなす機構です。



うつ病はDNAも関与する「からだの病氣」と言えます。「気をしっかり持てば治る」等の精神論ではなく、適切な薬物療法と適量の休養・リハビリの組み合わせが必要です。むろん患者さんの旨いなりに休業診断書を出すのは反治療的です。

産後うつ病・産後精神病

Postpartum depression・Postpartum psychosis

*名古屋大学大学院医学系研究科

精神医学分野

§名古屋大学大学院医学系研究科

精神医学・親と子どもの心療学分野

大岡治恵 (OHOKA Harue)*

尾崎紀夫 (OZAKI Norio)§

産後にみられる精神障害

産褥期は、生理機能の変化、女性としての役割の変化や環境の変化、育児ストレスなど、身体的にも心理社会的にも負担が増大しやすく、そのため情動が不安定となり精神障害を発症しやすい時期だといわれている。産褥期におこる精神障害は、マタニティブルーズ、産後うつ病、産後精神病の3つに分類されることが多いが、Brockington¹⁾は、この見方は単純化されており、その症状の幅は広く、産後不安障害、産後PTSD (postpartum post-traumatic stress disorder)、母子愛着の障害なども生じやすいことを指摘している。

このうちマタニティブルーズは、産後2~3日後に生じる一過性の軽度抑うつ状態であり、1週間程度で自然に消失するため治療の対象とはならない。しかし、症状が2週間以上持続する場合には、産後うつ病を疑い対応すべきである。

産後うつ病

うつ病は産後にみられる精神疾患の中では最も頻度が高く、発症率は国内、海外とも10~15%といわれている。しかし、産褥期とその他の時期とで発症頻度に差がない。産後うつ病のうち23~50%が妊娠期からうつ病を発症していたとの報告もあり、産後うつ病が産後に特異的な臨床単位であるかどうかは、妊娠期から産後にかけての気分変化に関する病態のより詳細な検討が必要である。

産後うつ病の発症時期は産後数週から数ヶ月で、産後1ヶ月前後にピークがある。臨床症状は抑うつ感、興味や意欲の減退など一般的なうつ病と同様であるが、新生児の病気や母乳についての過剰な訴え、育児に自信がもてないなどの自責感を訴えることが多いのが特徴であ

る。診断は一般のうつ病の診断基準にしたがうが、妊娠期、産褥期には身体的負担が大きく、食欲減退、疲労や頭痛などがうつ病の身体症状と混同される恐れがあるため、これらの症状を除外したエジンバラ産後うつ病自己評価票 (Edinburgh Postnatal Depression Scale: EPDS) が有用である²⁾。

原因としては、急激な内分泌系の変化、遺伝など生物学的要因が疑われるが、現在のところ一定の見解は得られていない。夫や実家など周囲のサポート不足、精神科疾患の既往歴などがあるとリスクが高まることが指摘されており、その病態の理解には、生物学的因子、心理社会的因子の双方を検討することが必要である。

症状は数ヶ月で軽快することが多いが、長期化すると母子関係やその後の児の認知機能の発達に影響を及ぼす恐れがあることが指摘されており、早期発見と適切な治療介入が必要である。認知行動療法や対人関係療法による支援が有効であるが、症状が重篤な場合は抗うつ薬による薬物治療が必要となる。大部分の三環系抗うつ薬 (tricyclic antidepressant: TCA) や選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) は授乳中に服用しても安全であるとされている³⁾。しかし授乳中の女性は通常臨床試験から除外されるため、授乳期における薬物治療に関しては十分なデータが乏しい薬剤も多い。乳汁移行を恐れての減薬や投与中止は、再発や悪化を招く恐れもあるため、自殺企図や乳児に対するリスクなどを考慮したうえで、総合的かつ慎重に判断することが必要である。

産後精神病

産後精神病の発症頻度は0.1~0.2名/1,000名程度といわれ、産後2週間前後の早期に急激に発症することが多い。臨床症状は、「赤ちゃんがすりかえられている」

など子どもに関する妄想や、血液臭など出産に関連した幻覚の他、混乱、易怒性など精神運動興奮、気分障害を合併しやすいなどの特徴があり、多様な症状をもつ非定型精神病の形をとる。意識障害や見当識障害は基本的にはみられないが、産後早期には発熱やせん妄状態を伴うことがある。症状は比較的重篤であるため日常生活や育児の遂行が困難となり、家族など周囲に認識されやすく緊急入院が必要となることが多い。

その発症には、産後の胎盤娩出に伴う急激な内分泌の変化と、それに伴う中枢神経系の変化が強く関与していると考えられている。また出産後甲状腺機能異常症との関連や、産後亢進する免疫反応との関連の可能性も指摘されているが、一定の見解は得られていない。

産後精神病は治療反応性良好で2~3ヵ月で軽快することが多く、予後良好とされる。ただし月経時や次回妊娠、出産後の再発率が高いことが指摘されている。

治療は、幻覚妄想がある場合は抗精神病薬による薬物療法を行い、気分障害を合併する場合はリチウムなどの気分安定剤を併用する。抗精神病薬の母乳移行は微量で乳児に与える影響は少ないといわれているが、ハロペリ

ドールは多少の影響を与える可能性がある。リチウムや抗不安薬ジアゼパムでは乳児に筋緊張低下や嗜眠などを引き起こす可能性があり、抗うつ薬同様、その使用にはリスク-効果評価が重要である。薬物療法の効果が得られない場合や緊急性を要する場合は電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy : ECT) も有用である。症状が重篤で乳児に危害を及ぼす恐れがあると判断される場合には母子を分離することが必要である。

文 献

- 1) Brockington I : Postpartum psychiatric disorders. *Lancet* 363 : 303-310, 2004
- 2) Cox JL, Holden JM, Sagovsky R *et al* : Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry* 150 : 782-786, 1987
- 3) Weissman AM, Levy BT, Hartz AJ *et al* : Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *Am J psychiatry* 161 : 1066-1078, 2004



抗うつ薬とゲノム薬理学

伊藤 圭人 尾崎 紀夫

Key Words

ゲノム薬理学, 抗うつ薬, 候補遺伝子, メタ解析, STAR*D

1 はじめに

うつ病は抑うつ気分や興味、喜びの消失を主症状とする気分障害であり、再燃、再発率が高く、自殺や長期間にわたる生産性の低下を招くなど多大な損失をもたらすため、大きな社会的関心が寄せられている疾患である。日本における Composite International Diagnostic Interview (CIDI) を用いた疫学調査では12カ月有病率は3%、生涯有病率は7%であり、WHOによると中～高所得国の Disability-adjusted Life Year (DALY) の第1位となっている¹⁾。

これに対し、1950年代以来さまざまな抗うつ薬が開発され、三環系抗うつ薬(TCA)、四環系抗うつ薬、モノアミン酸化酵素阻害薬(MAO-I)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬(SNRI)やその他の抗うつ薬が使用可能である。他の薬剤と同様に薬物動態には個人差があり、患者ごとに薬剤に対する反応や副作用の出現しやすさが異なる。したがって、各人によって至適薬剤やその至適用量が異なるが、治療開始前

にそれらを予測する手段は確立されていない。また、一般に抗うつ薬は50～70%の患者において反応がみられるが、単剤で完全寛解となるのは30～40%にとどまり、治療抵抗性や再発が問題となっている。

このような背景において、薬理遺伝学は50年にわたって個人の体質による薬剤反応の差異に関する理解を深めてきた。近年、気分障害の薬物療法の有効性や副作用を予測する遺伝因子の探索が精力的に行われており、薬物動態や薬力学の個人差に関する知見が集積しつつある。罹病期間を短縮し、副作用を最小限に抑え、治療アドヒアランスを高め、予後を改善し、コストを削減するには、各個人に最適な治療を選択する必要がある。そのためには治療反応性や忍容性に関するゲノム薬理学的方法が有用である。本総説では抗うつ薬の薬理遺伝学における候補遺伝子およびその関連解析の結果を紹介し、これまでの薬理遺伝学研究における問題点、推奨されるガイドラインおよび今後の抗うつ薬のゲノム薬理学の方向性について概説する。

Pharmacogenomics and antidepressant drugs

ITO Yoshihito and OZAKI Norio 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野 (〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65)

表1 神経伝達に関与する神経伝達因子

	遺伝子名	遺伝子番号	位置	疾患
CYP2D6	(debrisoquine 4-hydroxylase) cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6	CYP2D6	22q13.1	35歳, 45歳など amitriptyline, clomipramine, desipramine, fluoxetine, fluvoxamine, imipramine, mianserin, nortriptyline, nortriptyline, paroxetine, venlafaxine など
CYP2C19	(omeprazole 4-hydroxylase) cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19	CYP2C19	10q24.1-q24.3	antianginal, antiarrhythmic, antiasthmatic, antiemetic, antihypertensive, antiplatelet, antipsychotic, antidepressant, antitumor, antiulcer, antiarrhythmic, antiasthmatic, antiemetic, antihypertensive, antipsychotic, antidepressant, antitumor, antiulcer など
CYP3A4	(midazolam oxidase) cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 4	CYP3A4	7q21.1	clonidine, fluoxetine, imipramine, nortriptyline, nortriptyline, reboxetine, sertraline, tramadol, venlafaxine など テストステロン, プログステロン, アンドロスタンジオン, 胆汁酸など CYP3A4 と同じ
CYP3A5	(nifedipine oxidase) cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 5	CYP3A5	7q21.1	fluvoxamine, duloxetine, nortriptyline など
CYP2A2	(ω3 hydrocarbon hydroxylase) cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2	CYP2A2	15q24.1	プロスタグランジン, エストロゲン, レチノイン酸, カフェインなど
グルタミン S 転移酵素	glutathione S-transferase Iappa 1	GSTK1	7q35	グルタミン S 転移
UDP-グルクロン酸転移酵素 ZBT	UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide 17	UGT2B7	4q13	グルクロン転移
UDP-グルクロン酸転移酵素 B15	UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B15	UGT2B15	4q13	グルクロン転移
P-糖タンパク質 1	(multidrug resistance protein 1; MDR1) ATP-binding cassette, subfamily B (MDR/TFP), member 1	ABCB1	7q21.1	薬物輸送タンパク質, 脂質の輸送に関与
オロムコイ F 1	orlistat 1	OR1L1	9q31-q32	血中タンパク質との結合に関与
オロムコイ F 2	orlistat 2	OR1L2	9q32	血中タンパク質との結合に関与
スクロイ X 受容体	(steroid and xenobiotic receptor) SKR	NR1X	3q12-q13.3	CYP3A4 の配列類似因子
アンドロスタン受容体	(steroid and xenobiotic receptor) CAR	NR1C	1q23.3	CYP などの薬物代謝酵素を調節