第４回未病社会の診断技術講演会

うつ病治療の最前線

独立行政法人
国立精神・神経医療研究センター
樋　口　輝　彦

COI開示

発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等は以下のとおりである。
(2011年4月～2012年3月)：

①講演料、原稿料

旭化成ファーマ株式会社
大塚製薬株式会社
グラクソ・スミスクライン株式会社
大正富山医薬品株式会社
日本イーライリリー株式会社
ブリストル・マイヤーズ株式会社
持田製薬株式会社
ＭＳＤ株式会社
協和発酵キリン株式会社
塩野義製薬株式会社
中外製薬株式会社
ファイザー株式会社
Meiji Seikaファルマ株式会社
ヤンセンファーマ株式会社

②受託研究・共同研究費

アボット ジャパン株式会社
グラクソ・スミスクライン株式会社
田辺三菱製薬株式会社
ファイザー株式会社
ヤンセン ファーマ株式会社
大塚製薬株式会社
大日本住友製薬株式会社
中外製薬株式会社
Meiji Seika ファルマ株式会社

ストレスと脳

身体的ストレス

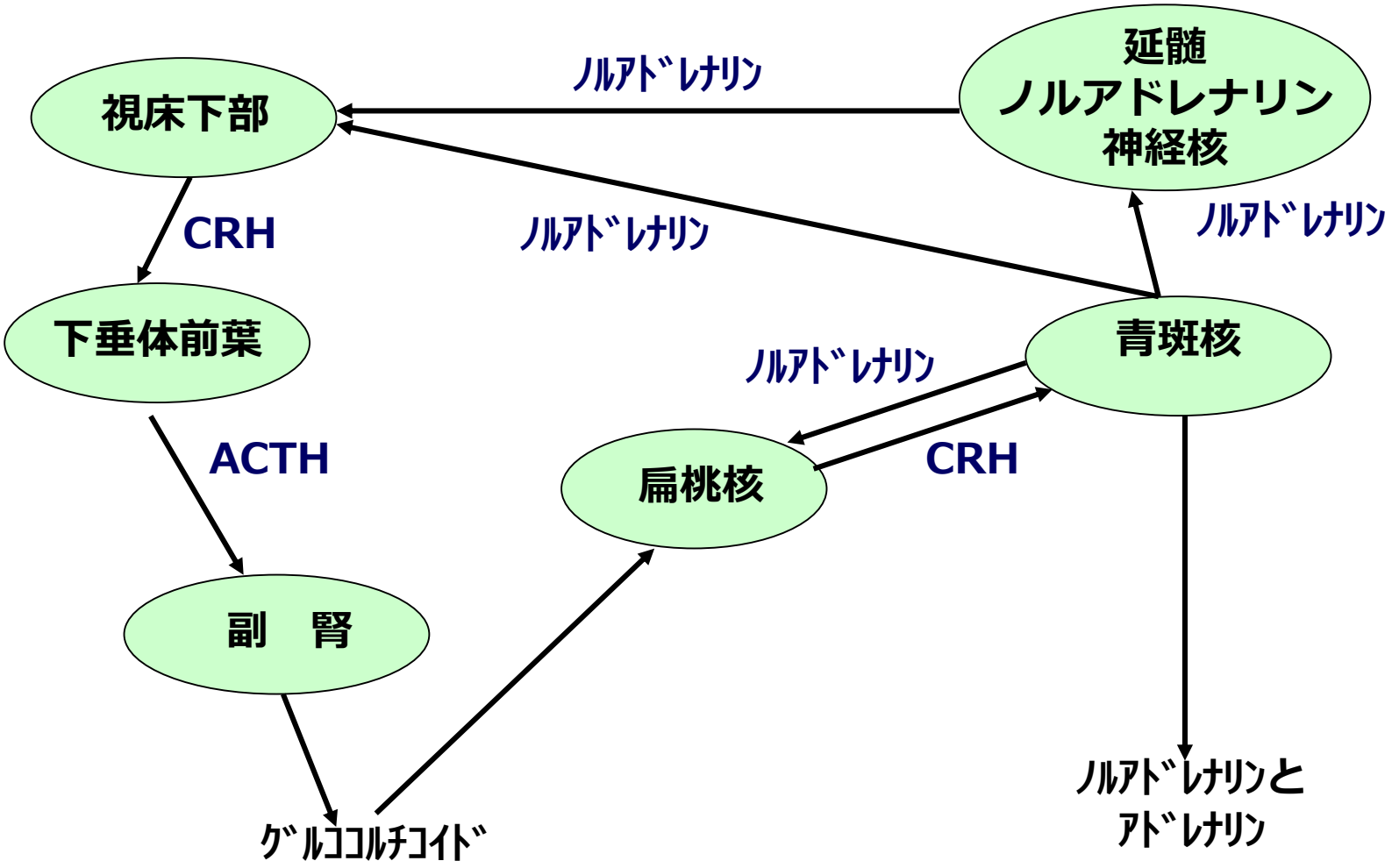
身体的ストレスは瞬時に起こる反応、ストレスから逃れるために必要、きわめて適応的逃避行動はエネルギー代謝の変化を必要とするが、いったんその行動が終われば生理的反応は基準値に戻る

心理的ストレスは多くの場合慢性的

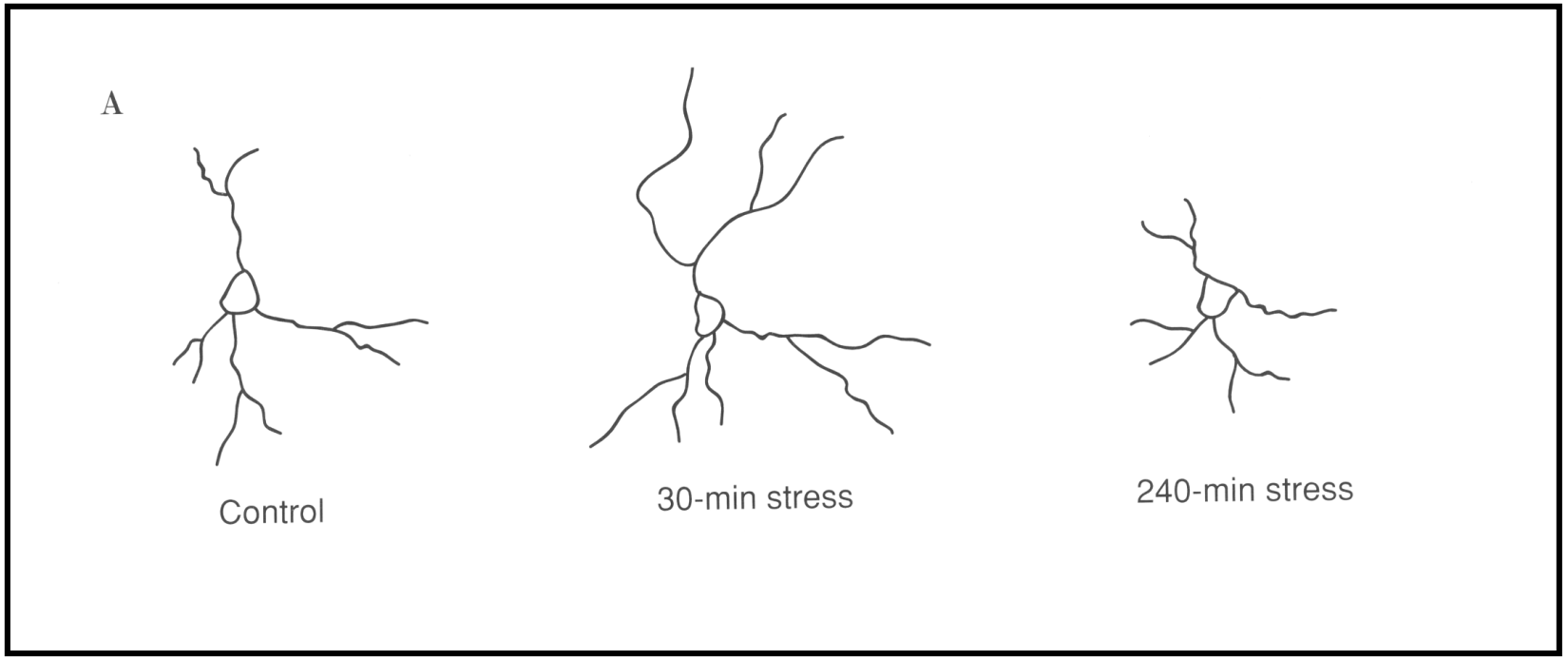
通常は短い時間経過で停止すべき内分泌や免疫系の反応が長期にわたり活性化ストレスに対する身体の応答が永続的に変化

（病気が始まる？）

ストレス応答の脳のメカニズム



(ｳｫｰﾚﾝｼｭﾀｲﾝ G著、功刀浩訳:ストレスと心の健康, 2005より)



(中村彰治ら:脳21 9-12, 2006)

ストレスと脳（動物実験の結果）

人生早期のトラウマは成人期のストレス
応答を変化させる

・ハーロー
（１９５０年代から２０年間の研究）
母子分離のアカゲザル（生後６カ月）
成長後、ストレスに対処できない

幼少時のトラウマは
ストレス応答を変化させる

児童期に虐待を受けたことのある大人は、
心理的ストレスに対する生理的反応が
有意に増大している

- HPA系の反応増強
- 自律神経系の反応増大

遺伝と環境の相互作用

エピジェネティクス研究への期待

精神疾患の多くは遺伝環境相互作用により、ストレス脆弱性が形成され、ストレスに曝されて発症すると考えられる。

エピジェネティクス研究は、このような遺伝環境相互作用の結果、細胞・組織に封印された変化を検出する。

エピジェネティクス研究な目印として、DNAメチル化やヒストン修飾が知られている。

例) 良好な養育環境で育った(出生直後に十分な母性行動を受けた)仔ラットはGRに関係する遺伝子のメチル化を免れGRの発現量が保たれるが、環境不良の場合、メチル化を受けて、GRの発現が低下し、うつ病類似の行動を示す。

nature

www.nature.com/nature

Vol 463 | Issue no. 7277 | 7 January 2010

A decade for psychiatric disorders

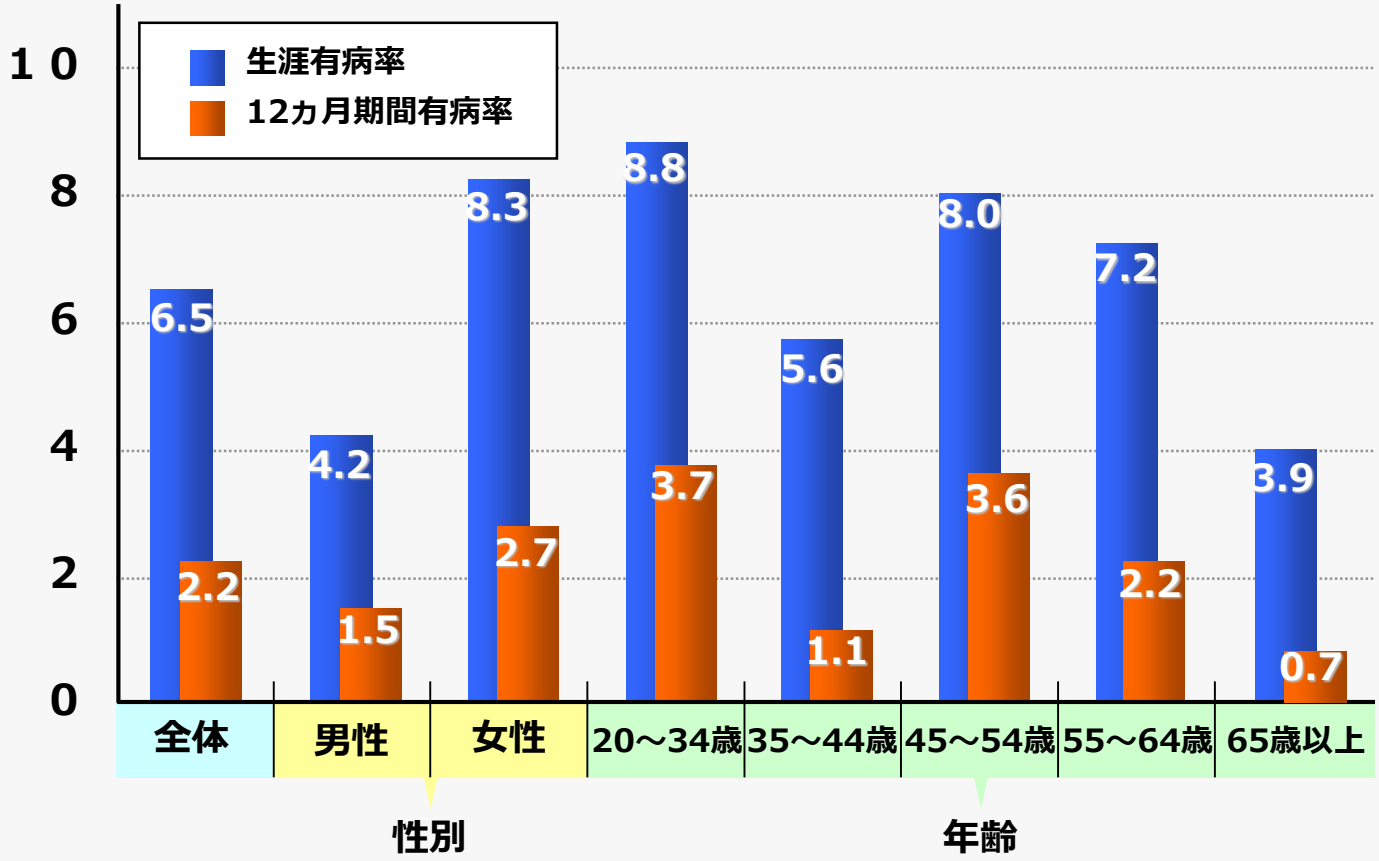
There are many ways in which the understanding and treatment of conditions such as schizophrenia are ripe for a revolution.

ストレス関連疾患

- うつ病（気分障害）
- 不安障害
  - パニック障害
  - 社会不安障害
  - PTSD
- 心身症
  - 過敏性腸症候群
  - 緊張型頭痛
- 摂食障害

日本におけるうつ病の有病率

地域住民におけるうつ病の頻度（DSM-Ⅳ診断基準による「大うつ病」）



調査方法：岡山市、長崎市および鹿児島県の2市町の20歳以上の住民1664人を対象に面接調査を実施

川上憲人他：心の健康問題と対策基盤の実態に関する研究、平成14年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業総括研究報告書

うつ病の健康生活支障度

うつ病は、2020年には健康な生活を障害する疾患の第2位になると予測されています。

DALYsの健康な生活を障害する疾患（1995年）		DALYsの健康な生活を障害する疾患（2020年）	
rank	cause	rank	cause
1	下気道疾患	1	虚血性心疾患
2	下痢性疾患	2	単極性大うつ病
3	周産期の状態	3	交通事故
4	単極性大うつ病	4	脳血管障害
5	虚血性心疾患	5	慢性閉塞性肺疾患（COPD）
6	エイズ（後天性免疫不全症候群）	6	下気道疾患
7	脳血管障害	7	結核
8	交通事故	8	戦争
9	マラリア	9	下痢性疾患
10	結核	10	エイズ（後天性免疫不全症候群）

World Health Report in 1999

Disability Adjusted Life Year (DALY) ：
WHOでは単に寿命の延長でなく、健康に生活できる期間が重要と提唱されています

でも侮ることのできない病気

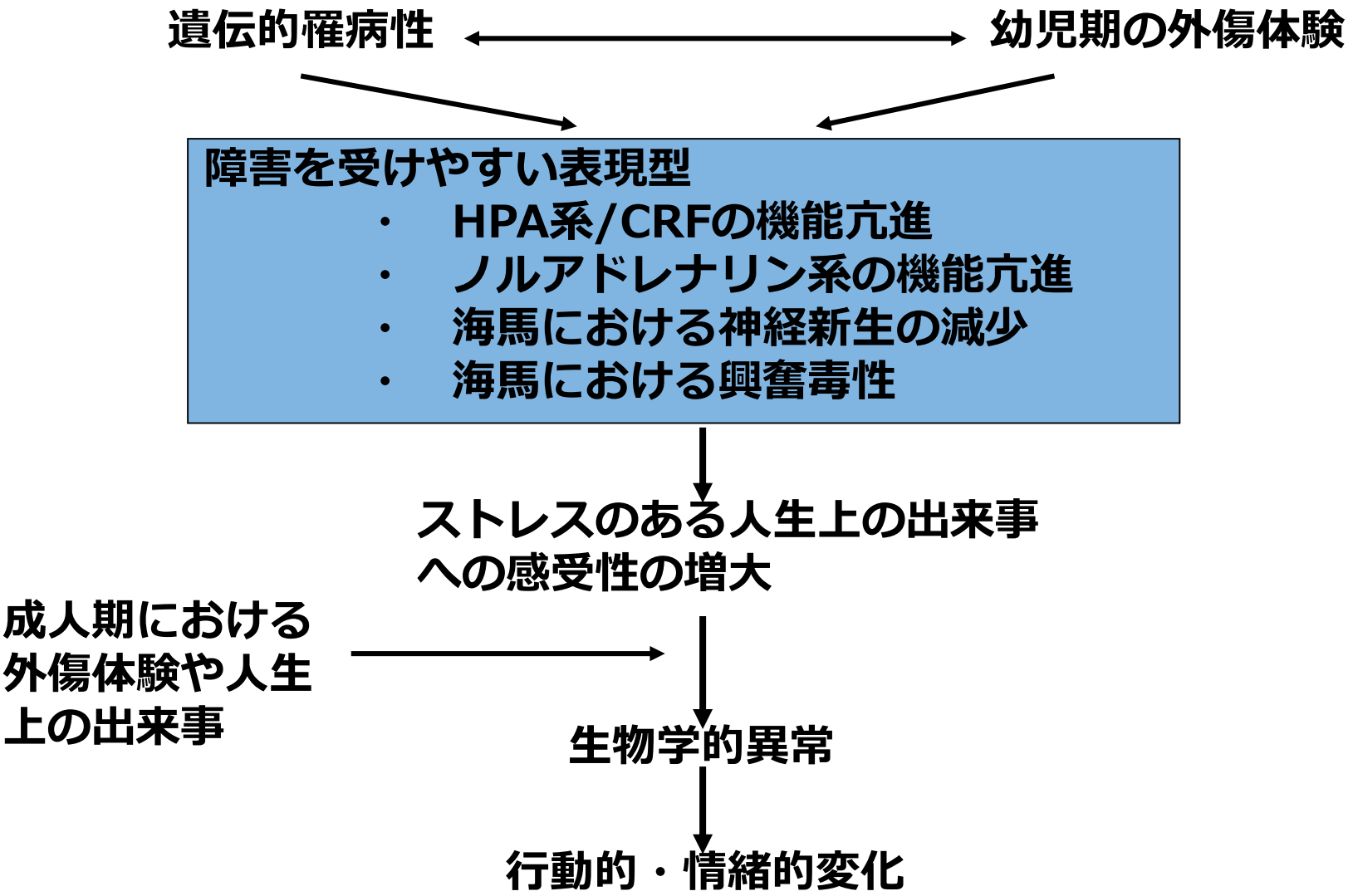
- 「こころの風邪」：　誰でも罹る病気という意味では正しいメッセージ
  しかし、早期発見・早期治療しないと「こころの肺炎」にもなりうる
  自殺はうつ病の15%に見られることは見逃せない

うつ病の病因仮説

脆弱性－ストレスモデル

脆弱性　脳の神経伝達系の脆弱性

ストレス　一概に言えないストレスの種類や程度



うつ病の「素因ーストレスモデル」の概略図

[精神医学オンライン版のうつ病の神経生物学の最新情報より改変]

(ｳｫｰﾚﾝｼｭﾀｲﾝ G著、功刀浩訳:ストレスと心の健康, 2005より)

M. I. N. I.

わかりやすい診断基準

A.　MAJOR DEPRESSIVE EPISODE

（⇒はただちに診断ボックスに進み、NOに○をつけて次に進む）

A1	過去2週間の間、ほとんど毎日持続して気分の落ち込み（抑うつ気分）が存在した。	NO	Yes	1
A2	過去2週間の間、何事にも興味がわかない、あるいは以前には楽しむことができたことも楽しめなくなった。	NO	Yes	2
		⇒		
	A1あるいはA2のいずれかがYesか？	NO	Yes	

A3　A1あるいはA2が該当する場合　：

a	ほとんど毎日の食欲減退または増加。または1ヶ月で体重が±5%以上変化（ダイエットや食事療法はしていない）いずれかが該当すればYES	NO	Yes	3
b	ほとんど毎晩の睡眠障害（寝つきの悪さ、中途覚醒、早朝覚醒、過眠のいずれか）。	NO	Yes	4
c	話すテンポや体の動きが遅くなった、あるいはそわそわしてじっとしていられない。	NO	Yes	5
d	ほとんど毎日疲労感がある、あるいは気力が湧かない。	NO	Yes	6
e	ほとんど毎日、自分には価値がない、あるいは罪責感をいだく。	NO	Yes	7
f	集中力の低下、あるいは決断困難（ほとんど毎日）。	NO	Yes	8
g	繰り返し自分を傷つける、あるいは自殺を考える、死んでいれば良かったと思う。	NO	Yes	9

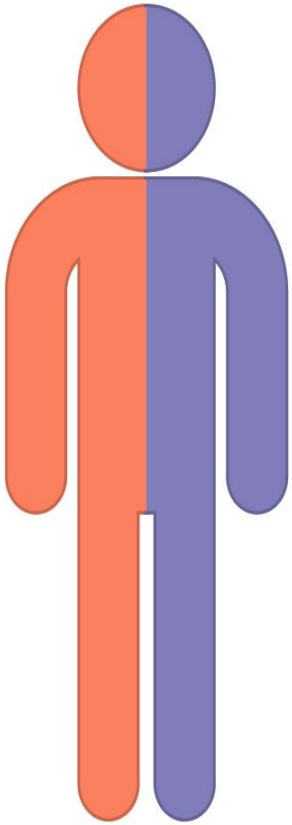
A4　A3が3項目以上YESの場合YESに○。（A1あるいはA2がNOの場合には4項目以上でYES）

NO　YES
MAJOR DEPRESSIVE EPISODE CURRENT

うつ病の症状

うつ病の身体状態

①睡眠障害
　入眠障害
　熟眠障害
　早朝覚醒
②食欲減退
　味覚異常
③性欲減退
　ED（勃起不全）
　不感症
　月経異常
④その他
　易疲労感
　脱力感
　無力感
　疼痛
　便秘
　心悸亢進



うつ病の精神状態

①気分・感情の異常
　気分の抑うつ
②思考の異常
　考えがまとまらない
　集中できない
　判断力・決断力が鈍る
　絶望感・劣等感
③意欲・行動の異常
　行動量の低下
　表情・身振りの減少
　生気に乏しい
④その他
　不安・焦燥感

監修：昭和大学医学部精神医学教室教授　上島 国利

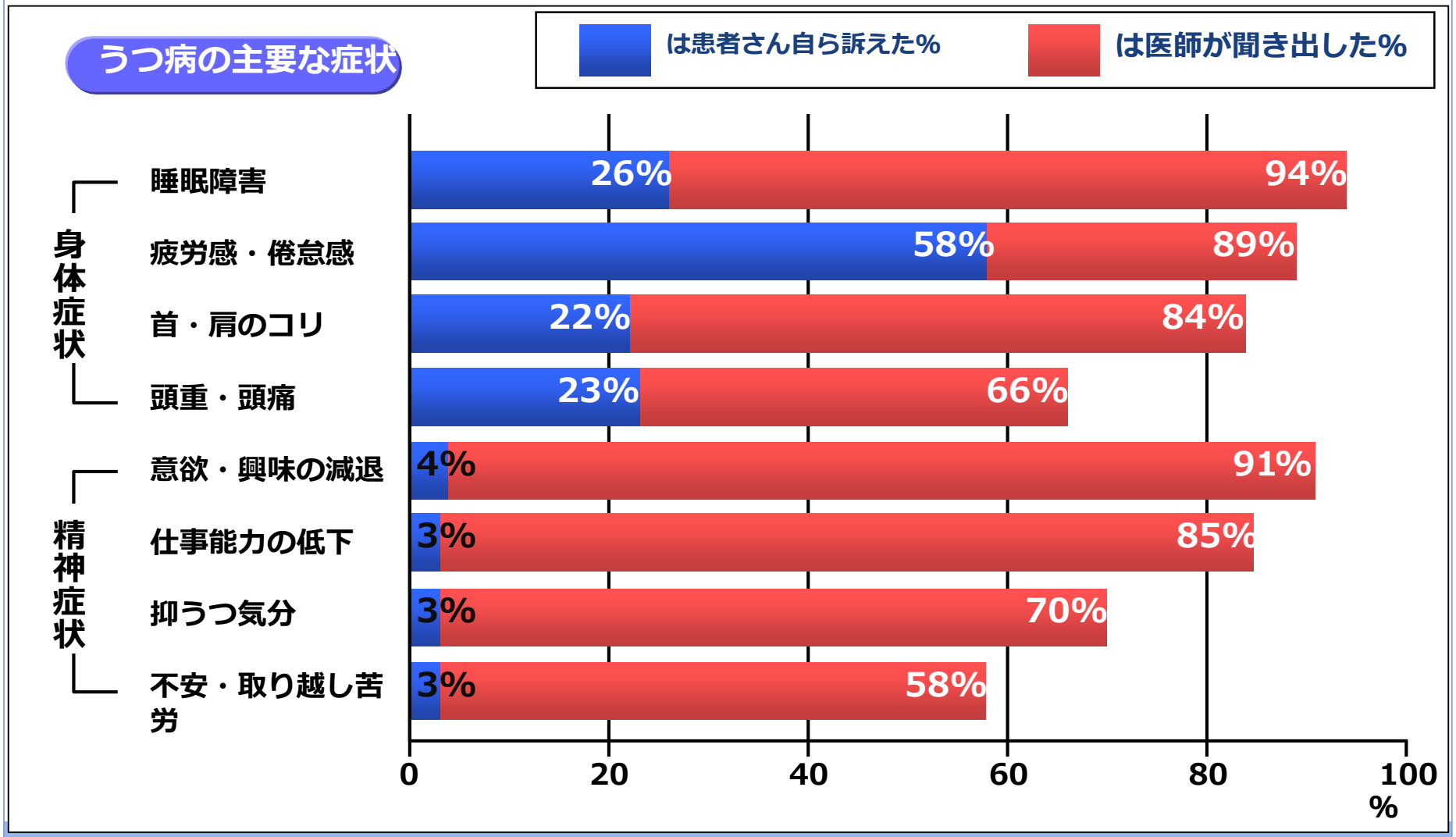
うつ病の身体症状

症状	出現率（%）
睡眠障害	８２～１００
疲労・倦怠感	５４～９２
食欲不振	５３～９４
頭痛・頭重感	４８～８９
性欲減退	６１～７８
便秘・下痢	４２～７６
体重減少	５８～７４

川上富美郎：Clin Neurosci　15(9):1020, 1997より改変

うつ病にみられる症状

患者さんは、自分の症状をうまく伝えられません



プライマリケアのためのうつ病診断Q&A, 北原出版: 1997

うつ病の診断の問題点

① 原因が明らかでないので、原因診断ができない

② 臨床症状の組み合わせによる診断

③ どうしてもバラつきが生じる

④ 診断に有用なマーカー(指標)が必要

うつ病専門外来で行っていること

開設：2005年
診断：DSM－Ⅳ、SCID
重症度評価：HAMD
一般検査：血算、血液生化学、ECG、brain CT
研究的検査
① MRI
② NIRS（near-infrared spectroscopy）
③ PIP (Prepulse Inhibition)
④ DEX-CRH テスト
⑤ 遺伝子解析

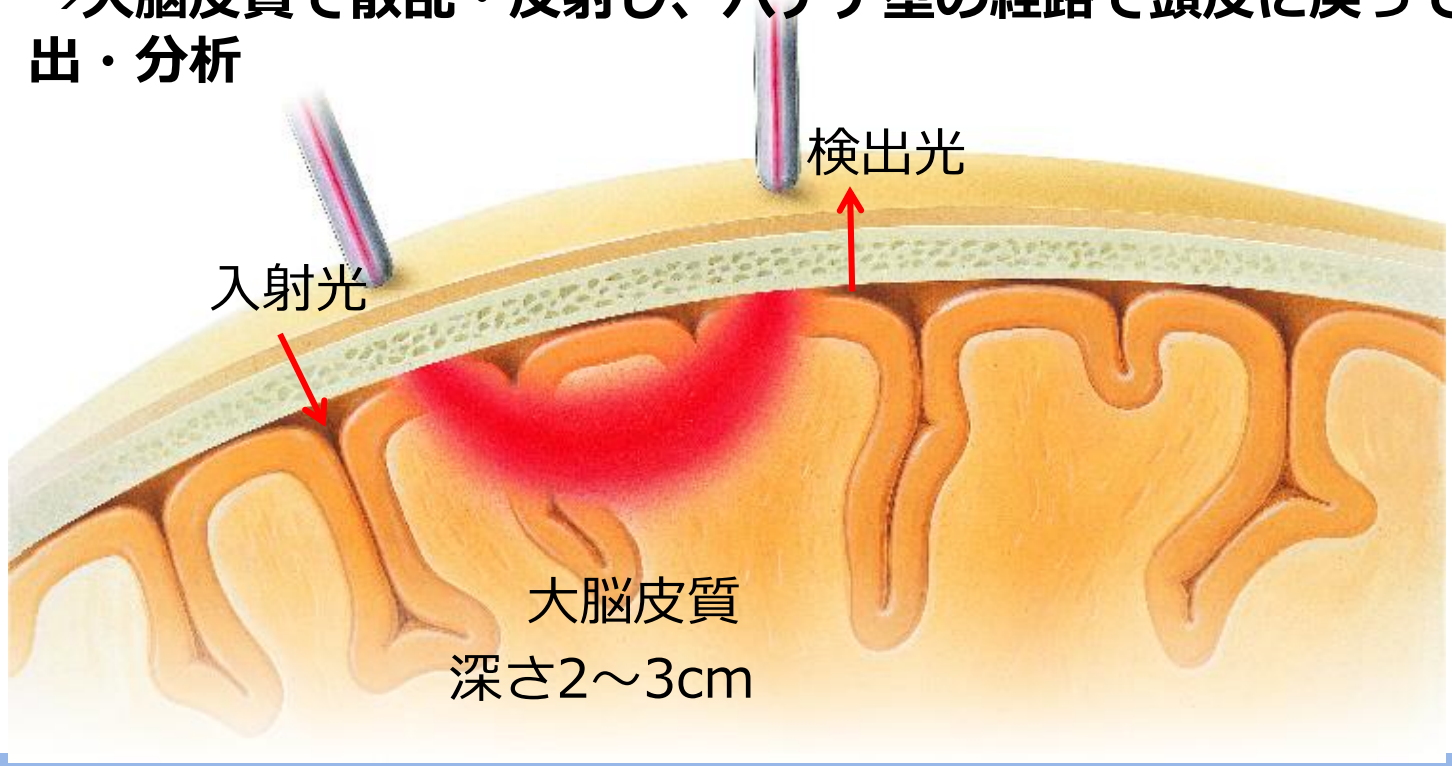
近赤外線トポグラフィー

NIRSによる脳血流の測定とは？

近赤外光＝650～1000mmの帯域

近赤外光を、頭皮に設置した光ファイバーから照射

→大脳皮質で散乱・反射し、バナナ型の経路で頭皮に戻ってくる光を検出・分析



近赤外光による脳機能計測原理（ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ計測）

近赤外光の波長によって、生体組織での酸素化・脱酸素化ヘモグロビンによる吸収が異なる

→2波長以上で同時計測することで、生体組織での酸素化・脱酸素化ヘモグロビン濃度をそれぞれ算出できる

(注) ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝは光を吸収するため、脳血量(ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ濃度)の増減と検出光の増減は反比例の傾向を示します。

測定課題

160秒

30秒	60秒	70秒

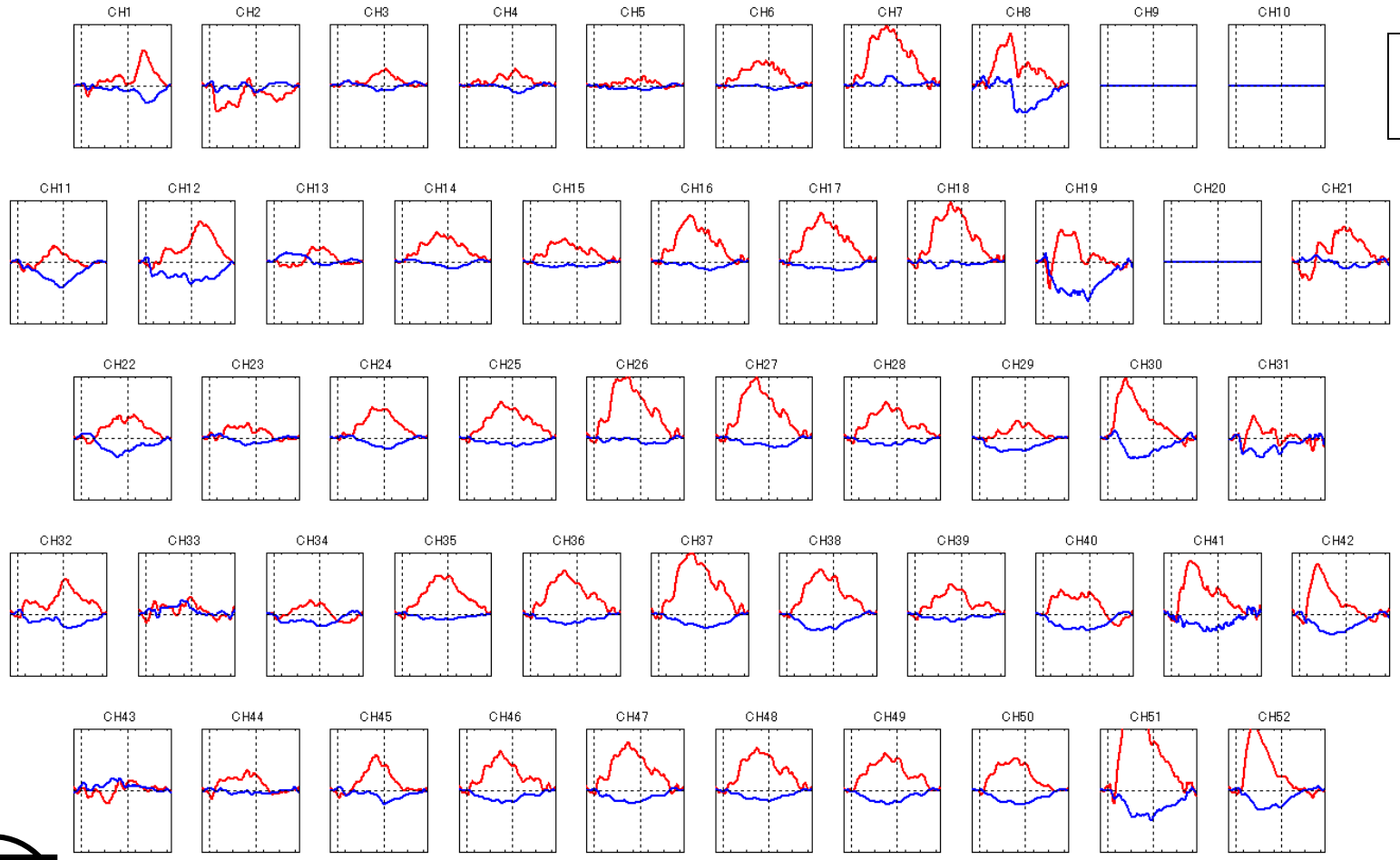
言語流暢課題

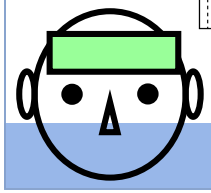
統制課題

例：「え」で始まる

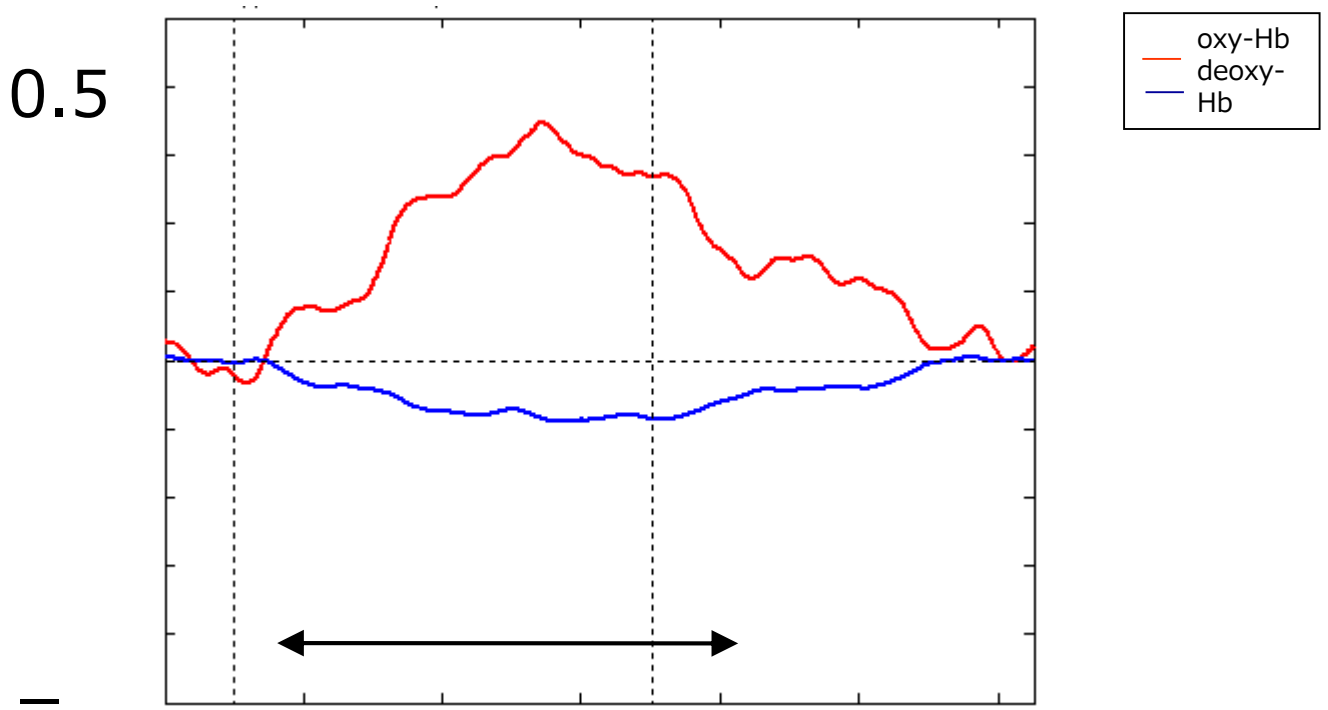
統制課題

NIRS波形パターン


CH1
CH2
CH3
CH4
CH5
CH6
CH7
CH8
CH9
CH10
CH11
CH12
CH13
CH14
CH15
CH16
CH17
CH18
CH19
CH20
CH21
CH22
CH23
CH24
CH25
CH26
CH27
CH28
CH29
CH30
CH31
CH32
CH33
CH34
CH35
CH36
CH37
CH38
CH39
CH40
CH41
CH42
CH43
CH44
CH45
CH46
CH47
CH48
CH49
CH50
CH51
CH52
oxy-Hb
deoxy-Hb

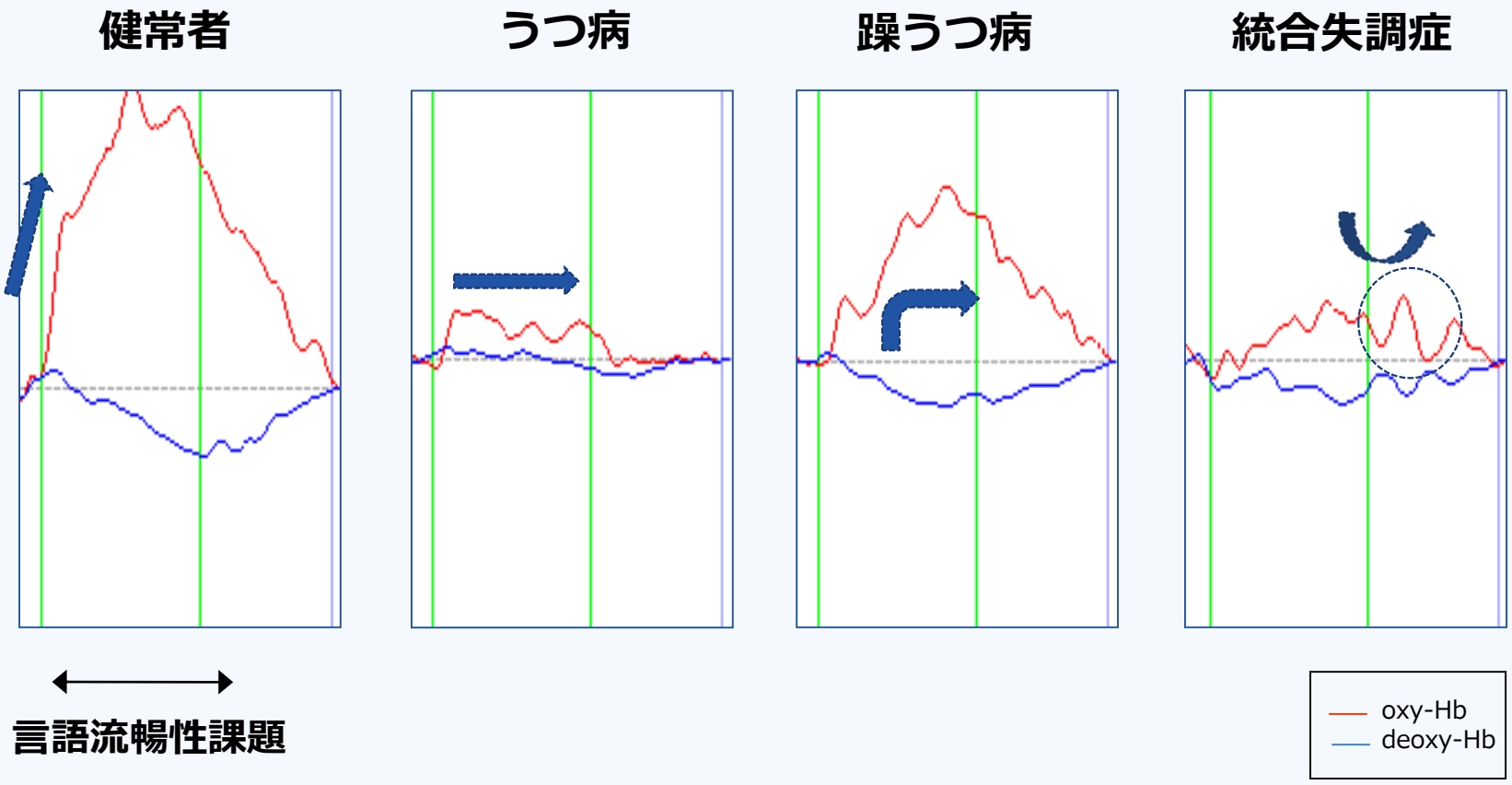


CH35, 36, 37, 38, 39, 46, 47, 48, 49（前頭部）のROI平均波形



言語流暢性課題

健常者、うつ病、躁うつ病、統合失調症の前頭部平均波形



うつ病におけるHPA系の異常

- コルチゾールの過剰分泌
  - 尿中遊離コルチゾール値の上昇
  - 血中レベルの上昇
  - 脳脊髄液中の濃度上昇
- コルチゾール分泌リズムの異常＝日内変動の振幅の低下
- デキサメサゾンによる、負のフィードバック反応の欠如
  - Dexamethasone suppression test (DST)で非抑制
  - DEX/CRH testで高反応
- 脳脊髄液中のCRH高値
- リンパ球のグルココルチコイド受容体数の減少
- CRH負荷テストでACTH反応が低下
  - メチラポン投与により正常化するためコルチゾール高値が原因と考えられている。
- 自殺者死後脳での、CRH受容体結合数の減少
- 副腎肥大、下垂体肥大

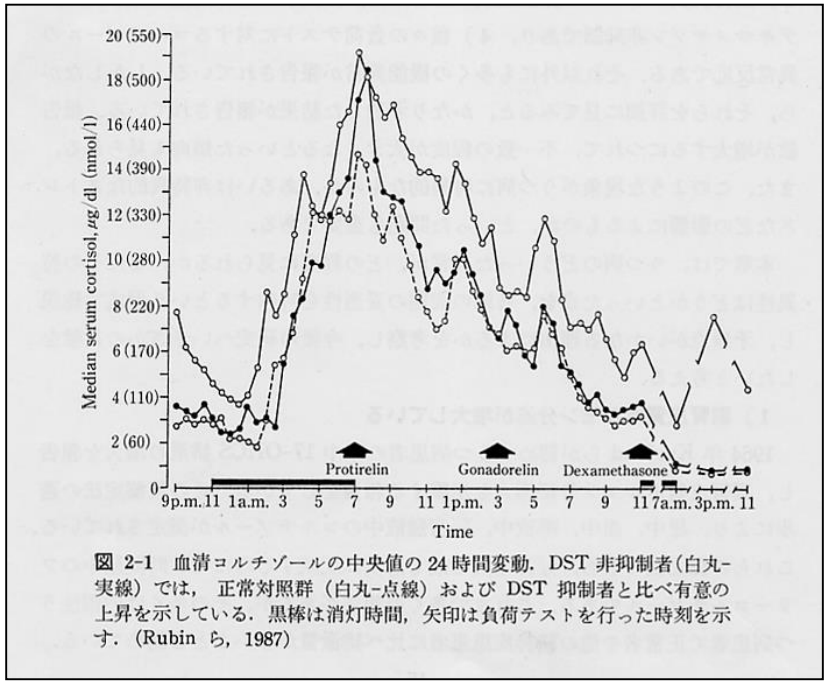
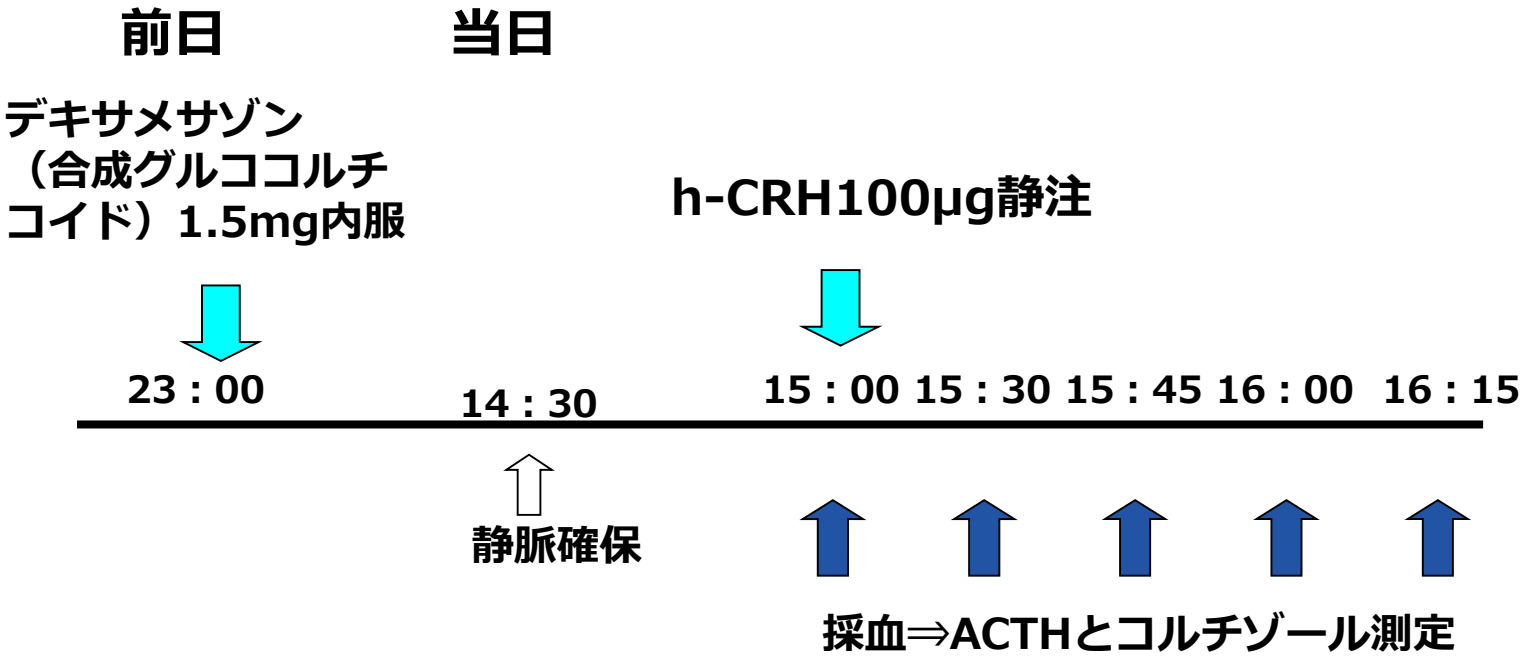


図 2-1 血清コルチゾールの中央値の 24 時間変動．DST 非抑制者（白丸-実線）では，正常対照群（白丸-点線）および DST 抑制者と比べ有意の上昇を示している．黒棒は消灯時間，矢印は負荷テストを行った時刻を示す．（Rubin ら，1987）

DEX/CRHテスト

－HPA系異常を検出するより鋭敏な検査－



簡便法(Kunugi et al, 2006)では、15:00と16:00の２回のみ採血。
ACTHの測定は省略する（コルチゾールとの相関が非常に強いため）。

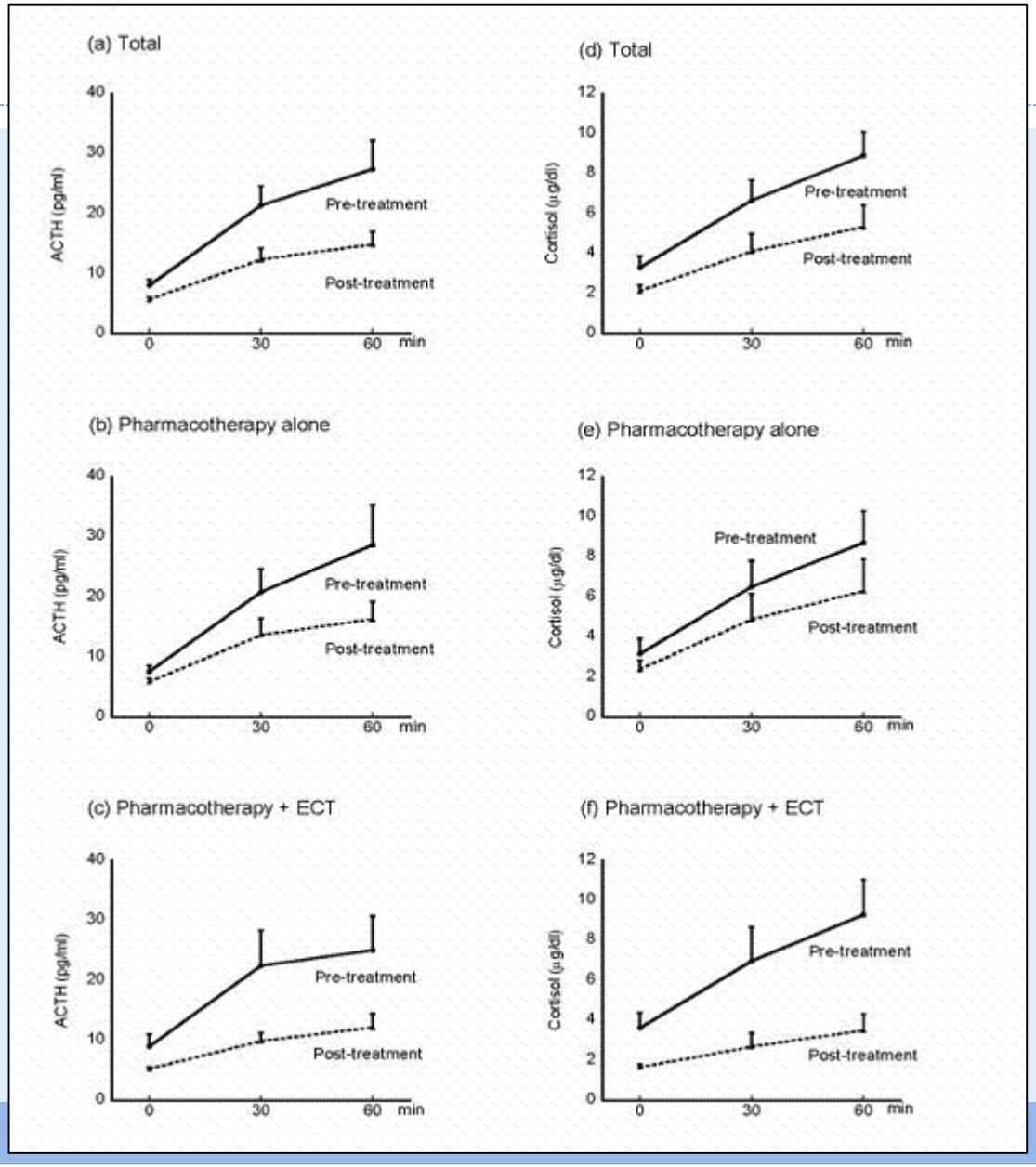
治療前後におけるDEX/CRH テスト所見の変化

Main results:

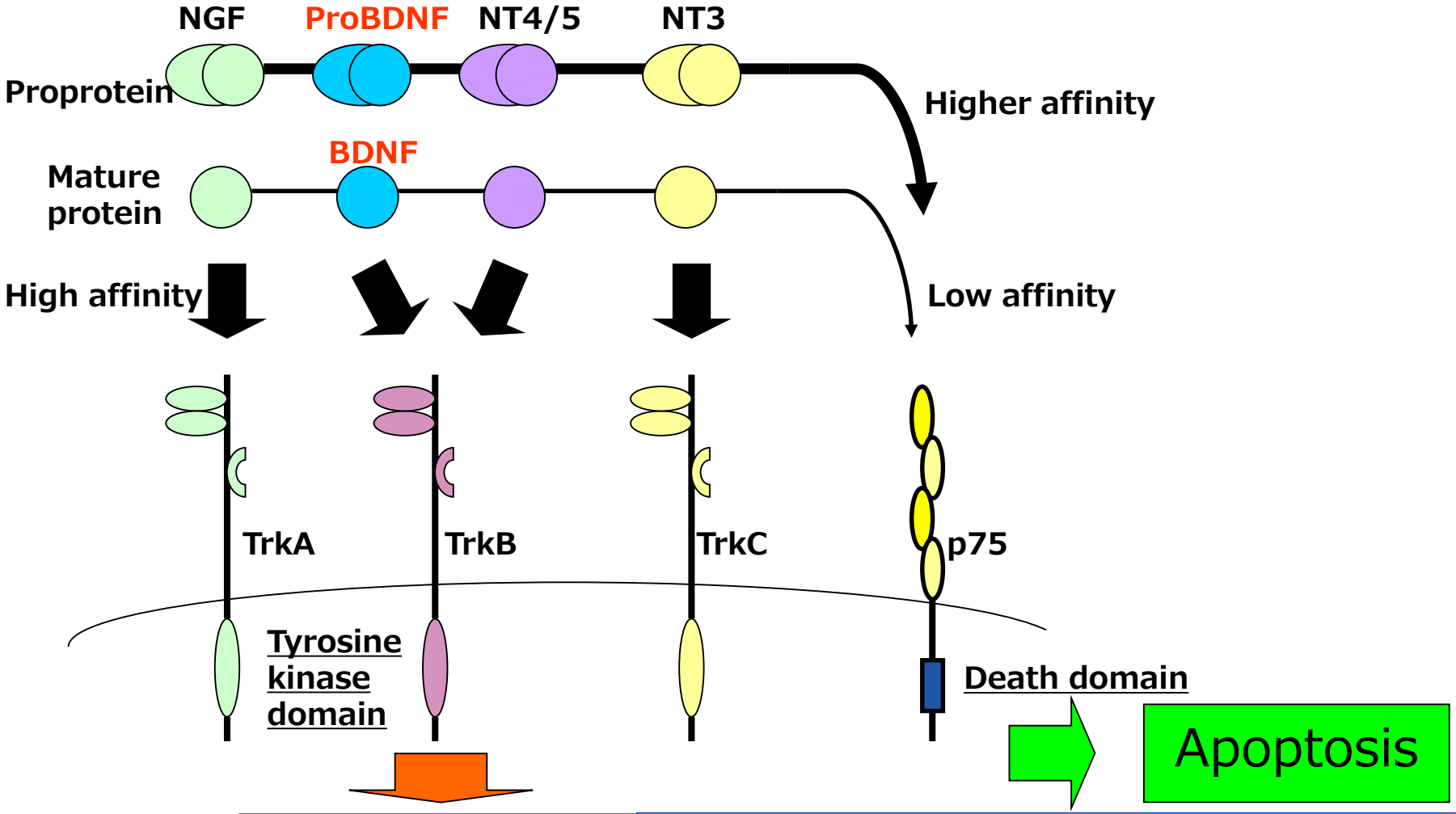
・DEX/CRHテストでみられたHPA系の機能亢進は、治療によって著明に改善

・特に、薬物療法に加えて通電療法を行った患者では著明に改善。

・状態依存的指標



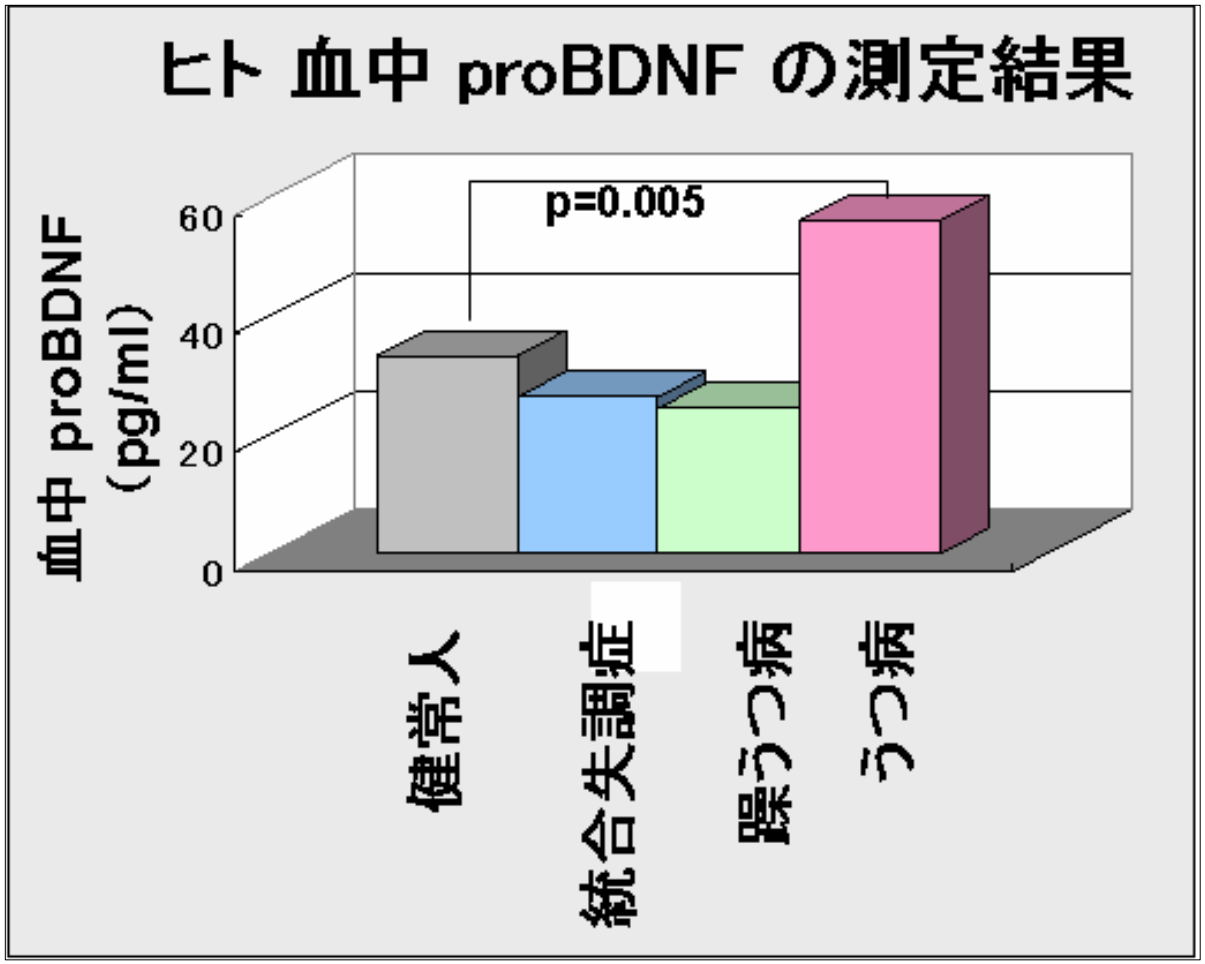
神経栄養因子と受容体



栄養因子の効果

- Proliferation(増殖) ・ differentiation(分化)
- survival(生存) ・plasticity(可塑性)

Plasma proBDNF



（国立精神・神経センターと産総研小島先生）

うつ病の治療はどのように行われるか?

- 7割方のうつ病は抗うつ薬と休養、支持的精神療法で良くなる
- 慢性化、難治化するものが3割ある
- 再燃・再発が多いので予防が大切

治療の方法は?

1) 薬物療法(Bio)
   抗うつ薬；SSRI, SNRIの役割
   副作用の点で他を凌ぐが効果の
   点で他を凌駕するものではない
2) 心理療法(Psycho)
   認知療法に関心が集まっている
3) 環境調整(Social)

うつ病治療の歴史（近代以後）

- 持続睡眠療法（1922）スルフォナール使用による持続睡眠（下田光造）
- インスリン・ショック療法（1933）インスリンによる低血糖（意識レベル）
- カルジアゾールけいれん療法（1935）ハンガリー Meduna けいれんに治療効果
- 電気ショック療法（1939） イタリア Cerletti 薬物療法以前には主な治療法であった
- 薬物療法の登場（1950年代）

うつ病薬物療法の変遷

○精神治療薬の出現（1950年代）

初めての抗精神病薬　クロルプロマジン（R:ｺﾝﾄﾐﾝ）

1952 Delay

初めての抗うつ薬　イミプラミン（R:ﾄﾌﾗﾆｰﾙ）

1957 Kuhn

抗躁薬　リチウム（リーマス）1949 Cade

○うつ病治療薬のその後

三環系抗うつ薬（イミプラミンが原型）の発展

（1960～1970年代）

四環系抗うつ薬（1980年代）

○新規抗うつ薬の登場(2000年代～)

SSRI

SNRI

その他

抗うつ薬の改良過程

	ﾉﾙｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝ	ｾﾛﾄﾆﾝ	抗ｺﾘﾝ	鎮静	起立性低血圧	心毒性	けいれん	消化器症状
三環系 (ｲﾐﾌﾟﾗﾐﾝ)	++	+++	++++	+++	++	+++	++	-
四環系 (ﾐｱﾝｾﾘﾝ)	++	-	+-	++++	+	+-	+	-
SSRI (ｾﾙﾄﾗﾘﾝ)	-	++++	+	++	-	-	-	++
SNRI	++++	++++	+-	+	-	-	-	++

三環系の時代とSSRIの時代で どううつ病の治療は変わったか？

- 効果の点ではほとんど違いがない　OR
  入院を必要とするような重症うつ病には「三環系」の方が効果がある
- 「服用しにくい」「多量服用で命にかかわる」「日常生活に影響大」（口渇、便秘、排尿障害、目のかすみ、立ちくらみ、眠気など）など
- 三環系、四環系には多くの副作用や安全性の問題があった
- SSRI、SNRIは「心毒性がない」、「日常生活への影響が少ない」など安全性と副作用の点で改良が進んだ
- それでも、いくつかまだ克服すべき副作用があるのも事実
- 手放しで喜べる状況とは言えない

うつ病の薬物療法の問題点

1．治療に反応しないうつ病が３割程度存在する
（難治性）
2．完全寛解に至らない例がある（不完全寛解）
3．早期に改善が得られない　（即効性の問題）
4．再発防止
5．コモビディティの問題

共同研究者一覧

堀弘明[1,2]　沢村香苗[3]　橋倉都[1]　尾関祐二[1]
岡本長久[3]　大森まゆ[3]　長房　裕子[3] 寺田純雄[2]
樋口輝彦[4]　功刀浩[1]

[1] 国立精神・神経医療研究センター神経研究所
　疾病研究第三部
[2]東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
　神経機能形態学
[3]国立精神・神経医療研究センター病院
[4]国立精神・神経医療研究センター

まとめ

1. うつ病の病因は不明であるが、仮説としてはストレス－脆弱性モデルが提唱される
2. うつ病は健康生活支障度において将来全疾患の１位ないしは２位に位置すると推計される
3. 原因は不明であるため、原因究明とまではいかないが、およそ７割方のうつ病は薬物療法と精神療法、環境調整で治る
4. 客観的診断法の確立が急がれる
5. マーカーとしてNIRS、DEX-CRH、血中proBDNF が検討されている

ご清聴ありがとうございました