

## 第1部：講演③

## 「うつ病」について

講演者 樋口輝彦氏  
国立精神・神経センター 総長

1972年東京大学医学部卒業。東京大学医学部附属病院、埼玉医科大学、群馬大学医学部精神神経学教室、昭和大学藤が丘病院精神神経科教授を経て、1999年 国立精神・神経センター国府台病院副院長、2000年国立精神・神経センター国府台病院院長、2004年国立精神・神経センター武蔵病院院長、2007年より現職。日本学術会議会員。



樋口でございます。脳卒中やアルツハイマー病のようにはっきりした脳の変化がなく、非常にあいまいな話になってしまうかもしれませんが、ご容赦願いたいと思います。

今日はうつ病のお話をしますが、それに先だってうつ病と非常に関係が深いストレスに関して少しだけご紹介してから、うつ病の話に入りたいと思います。

ストレスには、身体的なストレスと心理的なストレスがあることはよく知られています[図-1]。身体的ストレスとは、例えば、地震に遭って圧迫され骨折したというような物理的なストレスであり、心理的なストレスは色々な不安や緊張などによって引き起こされるものです。

身体的ストレスは人間だけではなく動物も含めて危険に出くわしたときに体が防御しようとして働くメカニズムで、

瞬時に起こります[図-2]。そのストレスから逃れるためには必要で極めて適応的なものです。逃避行動は相当のエネルギーを必要とするけれど、いったんそのストレスに対する対処行動が終われば生理的反応、例えば血圧であればすぐに標準値に戻ります。

ところが心理的なストレスは、多くの場合慢性的です[図-3]。例えば阪神・淡路大震災に遭ったときに受けた心理的なストレスは相当長期間にわたって続き、これは先ほどの物理的なストレスのようにすぐに元に戻るものではなくて、心理的なストレスの場合は長期にわたって活性化してしまいます。そのことが逆に色々な意味で体に影響を及ぼして、それが病気につながると考えられます。

[図-4]は、ストレスがかかった時に脳のどの部位が反応して変化するかを示した図です。ストレスがかかると下垂体

からストレスホルモンが分泌され、それが副腎に伝わりグルココルチコイドというステロイドホルモンを過剰に分泌します。これがストレスの反応として生じます。それからストレスがかかると、ノルアドレナリンやアドレナリンという交感神経系のホルモンがどっと出ますので、そういったものが血中に出てくることを示しています。

ストレスが脳にどう影響を及ぼしているのか、最近かなり分かってきました。これはまだヒトで直接証明されたものではなく、動物で明らかにされたものです。

昔は脳の神経細胞の数は生まれたときに決まっていた、年を取れば減っていくだけだと考えられ、それが常識だった時代がありました。しかしこの20年ぐらいの間に、脳のすべての場所とはいえませんが、脳のある部位の神経細胞は次々と新しく生まれ変わっている、神経の新生が起こっていることがだんだん分かってきました。

[図-5]は海馬のシエマですが、神経細胞の基になるような細胞がだんだん増殖したり移動して、最後には神経細胞として分化します。神経細胞は突起を伸ばしていくわけですが、こういったものが次々とでき、また死んでいっていることが示されています。それに対してストレスがかかると、神経細胞の新生を阻害します。一方、抗うつ薬というお薬はこれを逆に促進させます。従って脳の中でストレスがかかると、ホルモンが過剰に分泌されたり自律神経系の反応が生じるだけではなく、脳の中の神経細胞の生まれ方、死に方も変わっていきます。

神経新生の増加に影響する因子と、神経新生が減少、抑えられていく方に働く因子があります[図-6]。減少に関わるものには、社会心理的ストレス、ストレスホルモン、加齢など、またうつ病も減少の方向に働きます。逆に増加させる因子は、豊かな環境、運動、抗うつ薬などの向精神薬は増加に働くことがだんだん知られてきています。

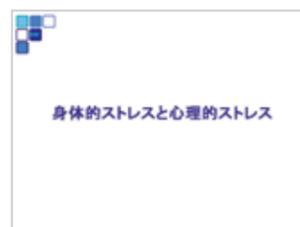
このようにストレスと脳の関係がだんだん分かってきましたが、動物でもヒトでもストレスがかかると行動の面でどんなことが起こるかは、随分前から知られていました。

例えば子どもの頃に虐待など非常に強いトラウマを受けた経験者は、大人になってストレスに対する応答が変化してきます[図-7]。これはまず動物で分かるようになりました。それは随分昔からあった研究で母子分離と言い、サルはお母さんが赤ちゃんザルを育てるわけですが、生後6カ月のときに強制的に引き離してしまうと、その後大きくなってから、ストレスがかかったときに対処行動がうまくいかないことが分かりました。

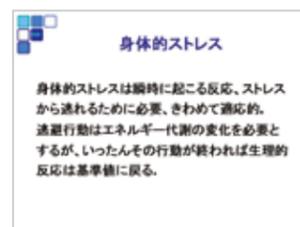
ヒトでも同じようなことが言われるようになりました。児童期に虐待を受けたことのある人が大人になると、心理的ストレスに対して生理的反応が有意に増大します[図-8]。生理的反応とは、下垂体から副腎皮質系を経てストレスホルモンが出てきますが、その反応が非常に増強されて過剰なホルモン分泌が生じる、あるいは自律神経系、交感神経系の反応が非常に大きくなってしまいます。こういったストレスと心理的、精神的問題、あるいは精神的な病気との関係は最近随分研究が進んではきていますが、実際の病気とどう関係するかというところはまだまだ分かっていません。

最近では、ストレスが関係するであろう精神的な疾患をまとめてストレス関連疾患といいます[図-9]。その間には比較的共通したものがあるといわれますが、その代表格がうつ病(気分障害)、その他には不安障害、不安障害には大震災の後にしょっちゅう震災の時の夢を見てしまう、不眠がずっと続くなどというものをPTSDと呼んでいます、こういったものも含まれます。

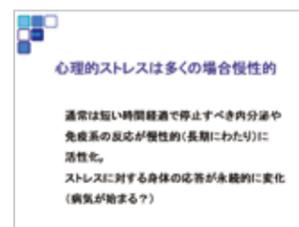
ここからがうつ病の話になります。うつ病そのものの基本的な知識は、今日お集まりの方々はどこかで読んだり見たりしておられると思うので、今日はそこは触りのところを大



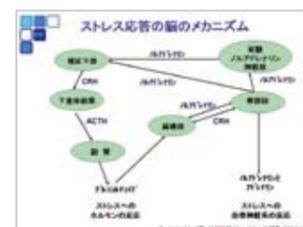
[図-1]



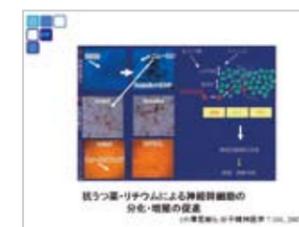
[図-2]



[図-3]



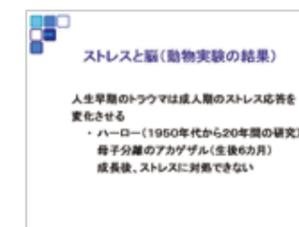
[図-4]



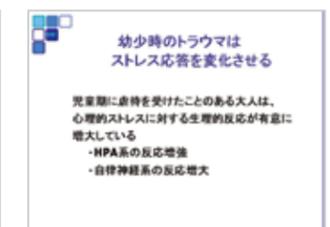
[図-5]



[図-6]



[図-7]



[図-8]

ざっぱに整理するだけにして、今回は「医療機器市民フォーラム」という名前が付いていますので、うつ病に関してはどのような医療機器、診断の技術が今開発されつつあるのか、まだまだですがそこをメインにお話ししたいと思います。

うつ病とは、うつとうしい気分、物悲しい気分という気分と、物事を考えようとしてもうまく考えられない、停滞して前に進まない、悪いことばかり考えてしまう、なかなか行動に移せなくておっくうで物事に取りかかるのに相当時間がかかる、自分に対して自信を失って最終的には死にたくなってしまうことなどと、自律神経系が多いのですが、様々な身体症状を伴う病気です [図-10]。

[図-11] はWHOの研究の一環の疫学調査で、一番信頼できる日本の調査ですが、全体で見ると、うつ病の生涯有病率は6.5%ぐらい、1年間では2.2%ですから200~300万人になると思います。最近新聞紙上でご覧になっていると思いますが、うつ病が増えてきて、とうとう100万人を超えたという数値が示されましたが、あれは受診をされた方の数ですから、受診をされていない方はそれと等しい位いと推察されています。男女では、女性の方が倍くらい多いのが1つの大きな特徴です。それから発症年齢は、従来は中年、初老にかけてが一番多い病気だと言われましたが、最近では若い方も増えています。

うつ病が全体の病気の中でどのような位置になるのか [図-12]。WHOの健康に生活できる期間を加味したDALY (Disability Adjusted Life Year) という指標で整理すると、1995年では4番目でしたが、2020年の推計では2位にランクされています。その先2035年だったと思いますが、うつ病がトップになるという推計が出されています。

うつ病は数としてどんどん増えているのか、受診しやすくなって今まで我慢していた方が医療機関を受診されるようになったのか、そこは定かではありませんが、いずれにしても

うつ病の方は今100万人を超えて、大変ポピュラーな病気となりました [図-13]。生涯有病率は15人に1人です。従って生活習慣病ではもっと多い病気がたくさんありますが、ある意味では心の生活習慣病といってもいいぐらい、非常にポピュラーな病気になってきています。

うつ病の原因は、脳の中の神経細胞が情報を伝達していく仕組みがうまくいってないことは大体推察されますが、残念ながら今のところ本当のところはまだよく分かっていません。しかし、脆弱性ストレスモデルが有力な仮説になっています。要するに元々うつになりやすいものを持った人が、それだけではうつ病にはならないけれども、先程のストレスが加わって発病してくると今のところ考えられています。

それをもう少し詳しく述べたものが [図-14] です。脆弱性とは1つは遺伝的な素因ですが、病気そのものが遺伝しているという証拠は今のところありません。しかし、病気になりやすさ、ある意味では性格傾向、気質、体質などが遺伝的な影響を受けて成り立っているのではないのでしょうか。もう一つは小さい頃の外傷体験が加わって、障害を受けやすい表現型が出来上がります。しかしこれだけでは病気にならずに一生を終える方もいますが、ストレスがある時期にかかってきて、それがうまく処理できなくて発病してくることが考えられます。

うつ病の症状は、繰り返しになりますので割愛します [図-15]。

本当の意味でうつ病の原因がまだ解明されていないので、いわゆる原因療法まではとてもいきませんが、薬物療法が偶然1950年代に見つかりました。それが手掛かりになり、様々な抗うつ薬が作られるようになりました。

うつ病の診断は、CTやMRIを撮って診断できるのであれば正確な診断ができますが、それに相当するものがないので臨床症状で診断せざるを得ません。そうすると、うつ病と

いう一つの疾患として本当の意味でまとめているのか、疑問が残る部分もあります。

私たちはある基準を作ってうつ病と診断しますが、そのうつ病と診断したものの7割方は抗うつ薬、十分な休養、サポートティブな精神療法、色々な日常生活の仕方のアドバイス、その方の持っている心理的な悩みに対応していくことで、解決できています [図-16]。しかし残りの3割はどうしても慢性化し、難治化します。うつ病は治りやすい病気だとあちこちで書かれていますが、必ずしもそうではありません。もう一つのうつ病の問題は、根治療法ではなく、あくまでも今のうつ状態を軽減させる治療ですので、一度軽快してほとんど元通りになっても、また何らかのきっかけで再発することが大きな特色です。従って、いかに予防していくかということが大事になります。

実際の治療の方法は今日は詳しく述べませんが、一つはもちろん薬物療法です [図-17]。抗うつ薬という治療薬ですが、これについても最近色々なメディアで色々なレポートがされるようになり、実際に抗うつ薬を飲んでいる方には不安をおおっているところがあると思いますが、基本的には1950年代からの抗うつ薬に比べて、今の抗うつ薬ははるかに副作用が少なく改善されてきていることは事実です。

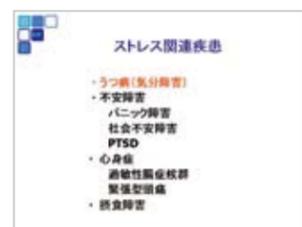
しかし、薬だけで治療するものではありません。うつ病の方は認知に少し特色があり、どうしてもうつになると非常にネガティブな考えに陥ります。それはうつ病が改善すれば脱却できるはずですが、色々な研究を重ねていくと、うつ病の方

は回復した後も、ある意味では自分を駄目な人間だという自己否定が染み込んでいる方が結構います。そういうパターンで生活していると再発しやすいことも分かってきているので、認知療法という認知のゆがみを矯正していく方法に今関心が集まっています。

もう一つは環境調整で、ストレスの基になっている環境を動かすことができるかできないかはケース・バイ・ケースですが、可能な場合には環境を整理していくことも特に再発防止には有用です。

うつ病の診断の問題点です [図-18]。客観的な検査をしてうつ病を診断することがまだできないので、原因診断は今のところできません。要するに画像で診断をしたり、病理診断をすることはできません。実際に私たちが普段行っているのは、例えば先ほど幾つか症状が出てきましたが、あの中の症状のこれとこれとこれがそろっていればうつ病と診断しようというある約束事をしてしています。あるいは逆に、そういう約束事に沿ってやってみると、基本的にはうつ病の中核と思われる人達を診断できます。

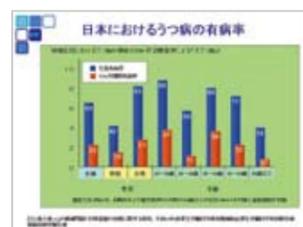
しかし、この方法ではどうしてもばらつきが生じます。使っている診断の基準は共通していますが、それを使う個人の見立て方、症状の引き出し方、とらえ方に微妙な違いがあると、どうしてもここにばらつきが出てしまいます。それを克服していくために、診断に有用な客観的な指標の必要性を誰もが感じています。そういうことで今少しずつ研究が進んできています。



[図-9]



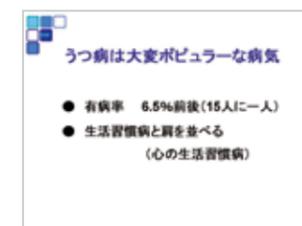
[図-10]



[図-11]



[図-12]



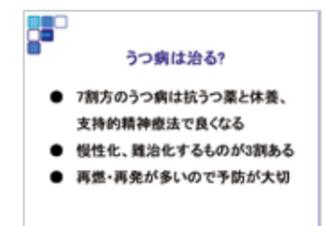
[図-13]



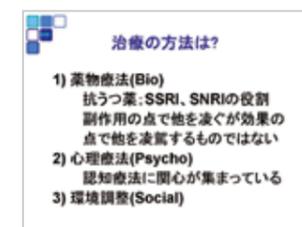
[図-14]



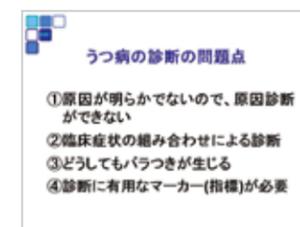
[図-15]



[図-16]



[図-17]



[図-18]



[図-19]

その1つとして今日ご紹介するのが、割と最近新聞紙でもとりあげられる近赤外線トポグラフィー（NIRS）です [図-19]。近赤外光は、頭の骨の上、頭皮から当たった場合、大脳皮質の2~3センチまでこの光が届き、そこで反射して戻りますが、それが脳の血流を見るので有用であることが分かってきました [図-20]。

脳の表面には血液が流れていて、その血液の流れは頭を使うと増加しますが、光を照射してその跳ね返りを拾ってくることによって、生体組織での酸化・脱酸化によるヘモグロビンによる吸収が変わってくるので、ここの血流をある程度定量的に見ることができます [図-21]。

実際にはどういふことをやるかという、患者さんにある課題をやっていただきます [図-22]。例えば「え」で始まる言葉を思い付くだけ次々に言ってください、例えばえんぴつ、えびなど次々言ってくださいという、前頭葉を一生懸命使って名前を引っ張り出そうとします。

[図-23]が課題の波形です。緑色の縦線が走っていますが、各グラフの右側の緑色の線までが課題をやっているところで、緑色の線の右側は課題終了後です。健常者は課題をやっていたら前頭葉の血流がぐんと上がっていき、課題が終了するとすとんと落ちていきます。うつ病の方になると、上がりが非常に悪くなります。場合によってはフラットに近い状態になります。それから、うつ病と躁うつ病は病態が少し違いますが、躁うつ病の方は上がりはするけれど、早くには上がってこなくて後ろの方に行って上がって

るパターンを示します。統合失調症の場合は、課題終了後に普通は見られないようなパターンが出てくるのが分かってきました。

うつ病と躁うつ病の鑑別ですが、躁うつ病は躁とうつを両方持っている方です [図-24]。躁というのは非常にテンションが高くなり元気いっぱいになって、場合によっては家族を困らせてしまうぐらいお金を使ってしまったり、借金をしてきたりで大変です。うつ病だけの方は躁の状態がありません。ところが、躁うつ病の方も最初から躁が出てくるとは限りません。最初のうちはうつをずっと繰り返して、あるところから急に躁が出てくるという方がいて、そうするとうつ病なのか躁うつ病なのかよく分かりません。

そういう方に今のような光トポグラフィーをやると見当が付くということで、最近使われるようになりました。これはまだ保険診療ではなくて先進医療という枠組みです。検査の分の費用だけは個人負担にして、一般診療は保険診療にするということが先進医療で認められています。

この方は40代の男性で、34歳の時に仕事を任されたけれども、この時にうつになりました [図-25]。起きられないし、やる気が出なくなり、何とか仕事を続けたけれども改善しないので、精神科を受診して治療が始まりました。抗うつ薬が投与されたけれど、なかなかうまく反応しなかった。そこで光トポグラフィーをやりました。

[図-26]は光トポグラフィーのパターンですが、非常にたくさんの方が並んでいます。 [図-27]の前頭葉のパターン

を見るとよく分かると思いますが、少し遅れて血流が上がっていきませんが、全体として振幅は結構高いところまで上がってきます。整理すると、こういうパターンを示しています [図-28]。健常者の場合は最初から上がってきますが、これは遅れて上がってきているので、ちょうど躁うつ病に相当するパターンを示していました。

このケースの場合、よくよくこの方の病歴を尋ね返してみると、21歳、大学の頃に昼夜に問わず研究に没頭して業績を積み重ねた時期があって、そういう時には周りの人に対して少し攻撃的になったり、干渉し過ぎたり、周りが少し迷惑に感じる時期があったことが分かりました。 [図-29]パターンを見て、もう一度病歴を聞いて初めてこういうことが分かってきたので、抗うつ薬から気分安定薬という躁うつ病の治療薬に主剤を変更して、症状が次第に改善してきたというケースです。

もっともこれもまだこれだけで診断ができるわけではなく、あくまでも診断の補助という意味で先進医療として認可されていますが、客観的な診断法としては唯一これが挙げられます。

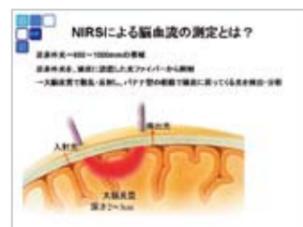
あとはまだ研究段階ですが、うつ病の方はストレスホルモンが過剰に出ていることがあるので、DEX/CRHテストを用いて、ホルモンを分泌させるホルモンを付加していくと、ストレスホルモンが過剰に分泌されてきます。それが治療をしていくと、過剰な分泌がだんだん抑えられて正常に近くなってきます [図-30・31・32]。従って、これは使えるので

はないかと検討されていますが、まだ実際に臨床に利用できるところまではいっていません。

もう一つは、神経保護や神経栄養をつかさどっている物質が脳の中にはたくさんありますが、その中の1つのBDNF（栄養因子）です。前駆体のBDNF（proBDNF）からBDNFができて、このBDNFが栄養因子の効果を発揮し、それが神経の分化、生存、増殖の役割を果たしています。これは私どもの研究所で最近やった仕事ですが、前駆体のProBDNFがうつ病では血中で明らかに高いことがわかり、これがうつ病のマーカーになるのではないかと検討され始めています。

今日のお話をまとめます [図-33]。1つ目は、うつ病の病因は不明ですが、仮説としてはストレス—脆弱性モデルが提唱されています。2つ目は、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2位に位置すると推計されています。3つ目は、原因が不明なので原因究明とまではいかないけれども、およそ7割方のうつ病はお薬と精神療法と環境調整で治療ができます。しかし再発をしやすいうところが問題です。4つ目としては、客観的診断法の確率が急がれていて、その中では先進医療で認められたNIRSが今のところ一番有力です。その他のことについてはまだ研究段階です。

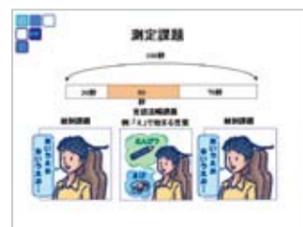
今日の私のうつ病に関するお話は以上です。ご清聴ありがとうございました。



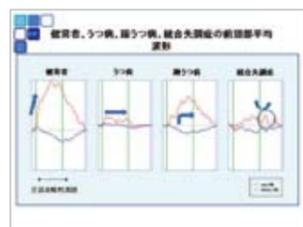
[図-20]



[図-21]



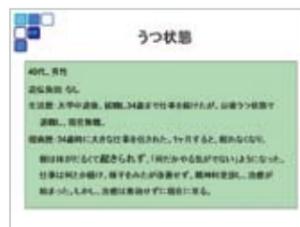
[図-22]



[図-23]



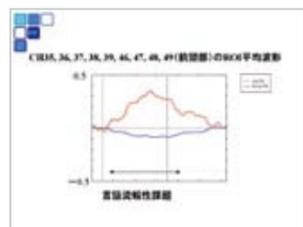
[図-24]



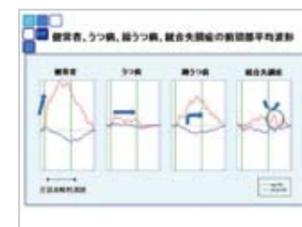
[図-25]



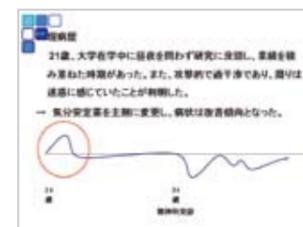
[図-26]



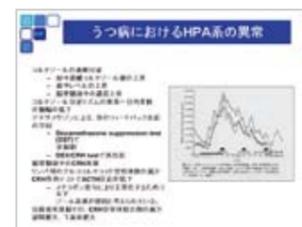
[図-27]



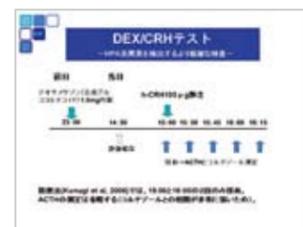
[図-28]



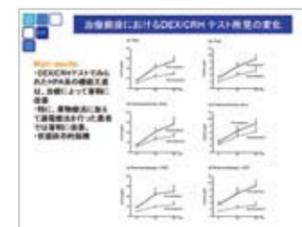
[図-29]



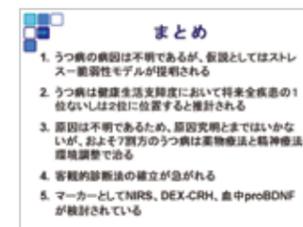
[図-30]



[図-31]



[図-32]



[図-33]