

第 102 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

感情障害の発症脆弱性

三 國 雅 彦 (群馬大学大学院医学系研究科脳神経精神行動学分野)

福 田 正 人 (群馬大学大学院医学系研究科脳神経精神行動学分野)

池 田 研 二 (慈恵病院精神科・慈恵精神医学研究所)

井 田 逸 朗 (国立病院機構高崎病院神経科)

はじめに

感情障害の初発年齢のピークは 20 歳代と 50 歳代にあること、ストレスを誘因として発症することが多いことが臨床研究で明らかにされている。ところが、その発症誘因となるストレスは誰でもが経験するようなライフ・イベントであり、例えば、がんや心筋梗塞などの重篤身体疾患の罹患というストレスにさらされた後にうつ病を起こす症例は大体 5~10%、適応障害が 10~20% であることが報告されていて、残りの大部分の方々はどううつ病や適応障害を発症していないことになる (Uchitomi, et al, 2000)。発症年齢のピークが 20 歳代にあることから考えて、何らかの神経系の発達多型がうつ病の発症脆弱性となっていると考えられ、もう 1 つのピークが 50 歳代であり、女性に多いことから、加齢に伴う内分泌機能障害や微細な脳血管障害などが脆弱性を形成している可能性がある。すなわち、神経系の発達期や退行期にうつ病発症脆弱性が形成されている個人に、ストレスが作用すると感情障害が発症すると考えられる。この発症脆弱性はうつ病の病前性格、完璧にやらないと気が済まず、やり過ぎてしまう、そういった性格とも関係があると考えられるが、脳画像や死後脳の解析の結果との連関についてはまだ知られていない。いずれにしても、この発症脆弱性の生物学的基盤を解明し、ストレスが作用して形成される感情障害の病態生理を解明することが

根治的治療法の開発と予防法の確立にとって必須であると考えられる。

それでは、このうつ病の発症脆弱性を明らかにしていくためにどのように取り組むかであるが、脳機能画像で脳の中のどの部位がこのうつ状態時に機能的変化を示しているかを明らかにした上で、(1)抗うつ療法が奏功してもうつ状態時と同様に変化したままである、すなわち非状態依存的変化である脳部位を明らかにし、(2)その素因的变化が発症前から存在することを明らかにすることができれば、その部位は発症脆弱性が存在している脳部位の候補ということができる。また、(3)その機能的変化が抗うつ療法奏功時には正常化する状態依存的変化であっても、その脳部位の死後脳の解析で微細な器質的な変化を伴っていることを明らかにできれば、その脳部位ではうつ病の病態が形成されやすいことになるので、うつ病の発症脆弱性の研究を進める脳部位の一つとすることになる。

一方、強大なストレスに曝されると、副腎皮質ホルモンが過剰に分泌され、海馬の CA3 領域の神経細胞の細胞死を誘発し、また歯状回での神経新生を抑制することが動物実験などで明らかにされている。その海馬容積が感情障害患者で低下していることを示す MRI の解析結果が集積されつつある。特に、初発年齢が低いほど、反復する病相回数が多いほど、未治療の期間が長いほど、幼児虐待の既往のあるものほど、その容積低下が著

明であると報告されている。この低下は寛解症例でも認められるという報告もある (Neumeister, et al, 2005)。したがって、ストレスに関連した海馬の微細な形態学的異常が再発しやすさに関連している可能性も推測されている。

われわれは感情障害の発症脆弱性や再発脆弱性を神経発達期と退行期との両面から死後脳解析で明らかにする研究、ストレス性刺激に対する内分泌の調節機能の面から解析する研究、がん患者について前方視的に発症脆弱性を追跡する脳画像研究などに従事しているため、この報告ではそれらの成果について略述し、このシンポジウムの議論に供したい。

1. 微小な脳器質的因子とうつ病発症脆弱性

従来の感情障害死後脳解析は自殺既遂者脳が主であるので、自殺時点でうつ症状の有無を心理学的剖検によって推定するという限界を包含した研究であった。われわれは倫理委員会での承認を得て、東京都精神医学総合研究所と共同研究を実施し、感情障害の病死脳を対象に、その微小な脳器質的变化を神経発達期と退行期との両面から検索している。

検索脳部位はFDG-PET解析により、うつ状態依存的にグルコースの取り込みが低下し、うつ状態から回復するとほぼ正常化する前頭前野BA9野とした (Aihara, et al)。この背外側の前頭前野は状況に応じて意味のある情報を処理しながら「答え（決断や行動）」を導き出していくワーキングメモリー機能を担っており、困難や逆境に直面しても、それをいかに克服し、切り抜けるかという働きを担っているため、この部位の神経活動の低下はうつ病の患者さんが主観的に訴える「考えが頭に浮かんでこない」、「仕事の段取りが頭に浮かばない」などの思考の抑制や、「新聞・雑誌を読む気がしない」、「テレビも見たくない」などの意欲や関心の低下という症状と関連していると考えられる。死後脳解析の結果、青年期初発の感情障害ではBA9野の皮質第二層における小型神経細胞の全神経細胞に対する構成比が有意に

低下しており、グリア細胞の増加を認めず、この知見は神経発達期の細胞移動や生理的細胞死などに関連する微細な神経発達障害を示唆している。この皮質第二層の微細な細胞構築の異常がストレス性刺激などの情報受容・情報処理機構の異常と何らかの関連がある可能性がある。

一方、中高年初発のうつ病の死後脳の解析では前頭前野白質における細動脈の動脈硬化と周囲の微小軟化巣が存在するケースと、細動脈の動脈硬化はないものの、細動脈周囲へのマクロファージの出現やCD68陽性のミクログリアの増加、すなわち炎症反応を示唆するケースとが観察された。このことは、MRIのT2強調画像で健常者にも見出される白質高信号の出現頻度が中高年初発うつ病では有意に高いというFujikawaらの報告 (Fujikawa, et al, 1993) と一部一致する所見であり、微小脳梗塞や炎症反応など細動脈の微小な脳血管性障害が中高年初発うつ病の発症脆弱因子である可能性を示唆している。

2. 感情障害における視床下部-下垂体-副腎皮質系機能調節障害と発症脆弱性

感情障害では視床下部-下垂体-副腎皮質系 (hypothalamo-pituitary-adrenal axis: HPA系) に対するフィードバック機能が減弱している。すなわち健常者に長時間作用する合成ステロイドのデキサメサゾン (DEX) を前夜に投与してグルココルチコイド受容体を刺激しておくと、翌朝、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の分泌が抑制されているので、コルチゾール濃度が低下し、午後に副腎皮質刺激ホルモン遊離促進ホルモン (CRH) を注射しても (DEX/CRH試験)、ACTHやコルチゾール分泌反応はほとんど起こらない (DEX/CRH試験での抑制反応)。しかし、約75%のうつ病症例ではDEX/CRH試験でコルチゾール濃度が著明に増加し、フィードバック機能の低下が明らかである (非抑制反応)。抗うつ薬療法が奏功すると、コルチゾールの過剰反応はほぼ正常化し、抑制反応になる (Kunugi, et al; Aihara, et al)。これらの結果は国内の多施設共

同研究によっても確認されている (Kunugi, et al, 2006). したがって, この感情障害における HPA 系の過剰に対するフィードバック機能低下はうつ症状の改善とともに正常化する状態依存的な性質をもつうつ病の生物学的マーカーと考えられている. 動物実験では抗うつ薬の反復投与が海馬のグルココルチコイド受容体発現を増加させ, HPA 系を抑制することが知られている (Brady, et al, 1991). この抗うつ薬の効果がうつ病の HPA 系の非抑制を正常化している可能性があるが, うつ病の海馬におけるグルココルチコイド受容体発現の異常についてはまだ解明されていない.

しかし, DEX/CRH 試験でこの HPA 系の制御機能低下を最初に報告した Holsboer, F. らは非発症のうつ病家族にも軽度ながら認められることを報告している (Holsboer, F., et al, 1995), うつ状態非依存的な素因的マーカーである可能性もなることになり, ストレスによって誘発されるうつ病の発症脆弱性のひとつである可能性がある. Aihara らは DEX/CRH 試験での非抑制のうつ病群では抑制群よりも右側内側前頭前野 BA10 野のグルコース取り込みがより低下していることを FDG-PET 検査で明らかにしたが, 興味深いことに内側前頭前野 BA10 野は抗うつ薬療が奏功しても, 治療前と同様にグルコース取り込みが低下し続ける, 状態非依存的な変化を示す脳部位の一つであることを明らかにしている. この素因的変化を示す内側前頭前野 BA10 野が HPA 系の調節に関与していることを示す動物実験の成績もある (Diorio, et al, 1993), 確定的な証拠はまだ示されていない. HPA 系の非抑制と内側前頭前野 BA10 野の役割, 海馬と BA10 野との関連に関する今後の研究の進展を待たねばならないが, 素因的機能低下した内側前頭前野 BA10 野がストレス負荷で HPA 系の機能亢進を起こすことに関与している可能性が示唆されている.

このフィードバック機能の低下という脆弱性をもった個体がストレスに曝されて, HPA 系の機能亢進が持続し, 高コルチゾール血症となると,

通常の血中レベルのコルチゾールでは部分的にしか占拠されていないグルココルチコイド受容体が刺激され続けることになり, 摂食行動の抑制, 意欲的行動の抑制, 悲哀感の増加を引き起こすとともに, 嫌悪体験の記憶の促進, 嫌悪刺激に対する過剰反応を引き起こす機序のひとつであると考えられる.

3. がん罹患ストレスとうつ病や 適応障害の発症脆弱性

2005 年からの 10 ヶ年計画として閣議決定された健康寿命延長戦略はがんや心筋梗塞, 糖尿病などの生活習慣病対策によって達成すべく, 数値目標が並んでいるが, 本来は世界最高水準に達した高齢者の QOL を改善しようという計画であり, それを達成する戦略のひとつがうつ病の早期発見と根治的治療, できれば発症予防ではないかと考えられる. 多くの中高齢者ががんや心筋梗塞, 糖尿病などの生活習慣病に罹患することになるが, これらの生活習慣病罹患後にうつ病や不安・抑うつを伴う適応障害を併存してしまうと, QOL や ADL の低下を起こし, まさしく健康寿命を損なうことになるからである. 実際, 早期がんの患者でも, 進行がん患者や終末期がん患者でも 20~30% の方々がうつ病や不安・抑うつを伴う適応障害を発症することが報告されている (Uchitomi, et al, 2000).

そこで, われわれはがん患者の同意と協力により, うつ病や不安・抑うつを伴う適応障害の発症しやすさを解明するために, できるだけがん患者に負担をかけないことを前提に前方視的研究を計画した. したがって, 間接的にしか精神症状を評価できず, また, うつ病を起こしやすい可能性の高い群の方々がこの研究への参加には同意せず, 追跡調査に含まれていない可能性が大きいという研究上の制約があることは否めない.

がん罹患まで精神科的既往のないがん患者が転移病巣検索や治療効果判定のために全身 FDG-PET 検査を受ける際に, 研究協力を依頼し, 117 名の患者から同意が得られた. そのがん患者に

「Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)」という自記式の不安や抑うつアンケートに答えてもらうとともに、精神科医による面接をその時点で実施し、その後1年間追跡調査した。初回のHADS得点が14点以下で、うつ病や適応障害がその時点で否定され、それらの既往もなく、脳転移もない患者で、3ヵ月後、6ヵ月後、12ヵ月後のHADS得点が14点以上に悪化したか、うつ病や適応障害のうつ状態を発症し精神科を受診した、悪化群12症例が認められた。一方、初回、3ヵ月後、6ヵ月後、12ヵ月後のHADS得点がいずれも13点以下であった症例から無作為に不変群として12症例を抽出した。その後、再度同意を取り直し、悪化群10症例と未変化群9症例に半構造化面接を行うことができ、精神科診断をつけることができた。悪化群ではうつ病が3症例、適応障害が7症例であり、未変化群では精神的診断はつかなかった。その悪化群10症例と未変化群9症例とでの初回時のPET画像の差異をSPM解析した。

悪化群では悪化前から右上前頭回(BA6野)の一部でFDG-PETでのグルコースの取り込みが低下していた。また、悪化群で両側前部帯状回(BA25野)と右後部帯状回での取り込みがすでに増加していた。従来からうつ病患者のFDG-PETでのグルコース取り込み能が低下していると報告されることの多い両側中心前回のうち、右側での低下が悪化群ではうつ病や適応障害の精神症状の出現前からすでに認められていたことになる。一方、うつ病でグルコース取り込み能が増加していると報告されることの多い前部帯状回での増加が悪化群では精神症状の出現前から認められていた(Kumano, et al)。辺縁系の機能亢進、特に扁桃体や前部帯状回の機能亢進は嫌悪刺激に対する情動反応を増大させ、恐怖、不安焦燥感の出現と関連していると考えられている。これらの脳部位の変化は発症前から存在し、発症脆弱性と関連する部位である可能性が示唆されているので、死後脳での細胞構築学的な解析が待たれる。臨床的には、うつ症状や不安症状を自覚していたにも

かかわらず、調査終了後に精神科医が評価できた10症例中4症例のみが精神科や心療内科を受診しているだけであったので、受診を促す方策を工夫することが重要であることが示された。また、大規模な前方視的研究を実施することにより、がん罹患後の精神症状の発現を予測できる検査法を確立することができれば、うつ病の発症予防も夢ではないと期待できる。

なお、以上の研究は松田博史(埼玉医科大学放射線診断部)；新井哲明(東京都精神医学総合研究所)；遠藤啓吾、織内昇(群馬大学大学院医学系研究科画像核医学)；上原徹、米村公江、大嶋明彦、間島竹彦、相原雅子、伊藤誠、須藤友博、亀山正樹、野崎裕介、結城直也、熊野大志、熊野澄江、山岸裕、高橋啓介、武井雄一、酒井努、佐藤大仁(群馬大学大学院医学系研究科脳神経精神行動学)の諸先生との共同研究であり、ここに謝意を表する次第である。

文 献

- 1) Aihara, M., Ida, I., Yuuki, N., et al.: HPA axis dysfunction in unmedicated major depressive disorder and its normalization by pharmacotherapy correlates alteration of neural activities in prefrontal cortex and limbic/paralimbic regions. *Psychiatry Res Neuroimaging* (in press)
- 2) Brady, L.S., Whitfield, H.J., Jr., Fox, R.J., et al.: Long-term antidepressant administration alters corticotropin-releasing hormone, tyrosine hydroxylase, and mineralocorticoid receptor gene expression in rat brain. Therapeutic implications. *J Clin Invest*, 87; 831-837, 1991
- 3) Diorio, D., Viau, V., Meaney, M.J.: The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *J Neurosci*, 13; 3839-3847, 1993
- 4) Fujikawa, T., Yamawaki, S., Touhoda, Y.: Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke*, 24; 1631-1634, 1993
- 5) Holsboer, F., Lauer, C.J., Schreiber, W., et al.: Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuroendocrinol*, 62; 340-347, 1995

6) Kumano, H., Ida, I., Oshima, A., et al.: Brain metabolic changes associated with predisposition to the onset of major depressive disorder and adjustment disorder in cancer patients. A preliminary PET study. *J Psychiat Res* (in press)

7) Kunugi, H., Ida, I., Ohashi, T., et al.: Assessment of the dexamethazone/CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal axis abnormalities in major depressive episode: A

multicenter study. *Neuropsychopharmacol*, 31; 212-220, 2006

8) Neumeister, A., Wood, S., Bonne, O., et al.: Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biol Psychiat*, 57; 935-937, 2005

9) Uchitomi, Y., Mikami, I., Kugaya, A., et al.: Depression after successful treatment for nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*, 89; 1172-1179, 2000
