

## 専門医制度委員会企画

### 第 11 回専門医制度委員会企画

# 気 分 障 害

山脇 成人, 高橋 輝道, 今中 章弘, 木下 亜紀子

(広島大学大学院医歯薬学総合研究科・精神神経医学)

気分障害の診断分類として、頻用される米国精神医学会 (APA) の DSM-IV ではうつ病性障害と双極性障害に大別され、前者が大うつ病と気分変調性障害、後者が双極 I 型障害、II 型障害、気分循環性障害に細分されている。DSM-IV 診断が一定期間の症状評価、多軸評価を導入した操作的診断のため、客観性や利便性は大きく向上した一方で、従来診断で用いられていた内因・外因・心因といった病因論的観点が希薄化してきた。また、治療においても evidence-based medicine を重視した薬物療法アルゴリズムや APA の治療ガイドラインが主流となり、薬物選択もマニュアル化される中で、精神医療の原点である患者の生育歴などの心理社会的背景を含めた縦断面での力動的理解に基づく治療が乏しくなっているという批判がある。一方、分子生物学や脳画像解析学などの脳科学研究の進歩は著しく、気分障害の病態理解はかなり深まってきており、治療への応用が期待されている。本稿では、精神科専門医が知っておくべき気分障害に関する最近のトピックスについてまとめてみたい。

#### 難治性うつ病

うつ病は「こころの風邪」と称され、早期に適切な治療をすれば治る予後良好の疾患であるとされてきたが、最近の長期予後研究では、完全寛解は 4 割程度にしかすぎず、2~3 割は治療によっても病状が遷延し、社会生活ができない状況にあ

るという報告がある<sup>3)</sup>。また、8 週間以上回復した症例の再発率は 4 ヶ月後には 35 % であったという報告もあり、うつ病は必ずしも予後良好とは言えない。

うつ病の難治性 (治療抵抗性) の要因としては、脳器質病変および内分泌異常などの身体疾患の存在、疾病否認や疾病利得などの心理的・性格的要因あるいはうつ病経過中の身体疾患、喪失体験、環境変化などの状況的要因などの存在、不十分な抗うつ薬投与や副作用による服薬コンプライアンスの低下などが考えられる。

治療反応性の乏しい患者に対して漫然と治療することは精神科専門医として許されることではない。治療初期から患者の年齢に応じた身体疾患の除外診断、心理的・性格的背景を把握した上で、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)、三環系抗うつ薬など薬理作用の異なる複数の抗うつ薬を十分な用量で十分な期間 (6~8 週間) 投与しても効果が認められない症例は早期に難治性うつ病と診断し、リチウムや甲状腺ホルモン剤などによる増強 (augmentation) 療法、さらには電気けいれん (ECT) 療法 (麻酔下での無けいれん ECT が望ましい) を実施することが必要である。

#### 脳血管性うつ病

脳卒中後の患者にうつ状態が 2~4 割に認めら

れ、脳卒中後うつ病 (post stroke depression) と呼ばれている。さらに近年、MRIなどの画像診断の進歩とともに、老年期のうつ病において、神経学的には脳卒中などの徴候は認められないがMRIにより脳梗塞の存在が認められる、無症候性脳梗塞 (潜在性脳梗塞) の合併が多いことから筆者らは pre stroke depression という概念を提唱した。その後、Alexopoulos ら<sup>2)</sup> はうつ病の発症やその臨床経過に脳血管障害の関与しているうつ病を総称して血管性うつ病 (vascular depression: VD) と呼ぶことを提唱し、pre stroke depression は MRI-defined VD に分類された。VD の臨床特徴としては①高齢発症で家族歴が少ない、②抑うつ気分よりも意欲低下 (apathy)、心気的愁訴、身体的不安が前景に出るが、精神病像を示すことは比較的少ない、③精神運動制止や遂行機能障害などの認知機能障害を伴うことが多い、④抗うつ薬への治療反応性が悪く、せん妄などの副作用が生じやすい、⑤認知症への進展や自殺を含む死亡率が高いなど予後が不良であるなどがあげられ、前述した難治性うつ病となりやすい。

VD は抗うつ薬に治療反応性が乏しいとされているが、サートラリン、パロキセチン、フルボキサミンなどの SSRI の VD への有効性を示す報告はいくつか存在する。Apathy に対しては、ドパミン作動薬のアマンタジン、メチルフェニデートの有効性が報告されている。

### SSRI 治療の問題点

SSRI の処方頻度が増えるにつれて、今まで以上にセロトニン症候群、activation syndrome、退薬症候群などについての注意を要するようになっていく。①セロトニン症候群は、SSRI などセロトニン系薬物の追加や増量後に精神状態の変化のほか、ミオクローヌス、腱反射亢進、発汗、戦慄、振戦、下痢、運動失調、発熱などがみられるものである。原因となる薬剤の速やかな中止で対応するが、抗精神病薬などを併用している場合は悪性症候群との鑑別が困難で全身管理が必要になる。② activation syndrome は抗うつ薬、特に

SSRI 投与により、不安、焦燥といった比較的軽度のものから自殺を含めた衝動性の亢進、躁状態がみられるものである。対処方法としては原因薬剤の漸減あるいは中止、また不安、衝動性に対しては抗不安薬や抗精神病薬の投与が必要ことがある。SSRI 長期投与後に出現した場合は、次の退薬症候群との鑑別が必要である。③退薬症候群は少なくとも1ヶ月のSSRI投与後にその中断や減量によって生じるもので、めまい、ふらつき、嘔気、焦燥感や異常感覚といった症状がみられる。通常中断や減量後1日から数日以内に生じる。退薬症状の程度が軽ければ慎重な経過観察で対応可能であるが、中等度以上の症状であれば、減量する前の投与量に戻す必要がある。

一方、18歳未満の小児うつ病患者に関して、SSRI のパロキセチンが自殺のリスクを上げるという報告があり、一時小児患者への投与が禁忌となった。その後の臨床試験において、すべての抗うつ薬が自殺念慮のリスクを上げることが確認されたものの、抗うつ効果の恩恵を受けている患者も多いことから、禁忌ではなくなった。リスク・ベネフィットを考慮して慎重に投与することが求められている。

### 認知行動療法

うつ病に対する認知行動療法 (cognitive behavioral therapy: CBT) は、うつ病患者に特徴的な思考パターンやものの考え方 (認知) を修正し、問題への対処方法を身につけることによって、抑うつ気分を和らげることを目的とした精神療法である。欧米諸国の先行研究から、CBT は①うつ病エピソードへの治療的介入、②慢性期への治療的介入と再発予防に有効であることが明らかにされている。また、CBT と薬物療法、およびそれらの併用療法の有効性を比較したレビュー<sup>4)</sup> によると、併用療法がもっとも効果があるという報告がある。

CBT を行う時期としては急性期・回復期のいずれでも良いが、近年は回復期においてリハビリや復職などの社会復帰の問題に対して CBT を用

いることがある。この時期には、徐々に活動量を増やして生活リズムを整え、職場との環境調整や家族内の調整を行っていくが、患者は急性期のつらい体験や、自己や他者・将来に対する悲観的認知が強くなっているため、挫折を経験しやすい。また、休んでいた罪悪感から社会生活への復帰を焦り、再燃をきたしやすい。そこで、復帰へ向けてのリハビリテーションに CBT を取り入れて日々の生活を見直すことで、調子を崩しやすい行動パターンや自分を苦しめる認知を同定して修正し、ストレス度の高くなるリハビリ期を乗り切り、同時に復帰にむけて適応的な思考・行動を身につけていく事ができると考えられる。

### 養育環境とうつ病

生後早期の母子相互関係や養育環境がその後の精神発達に大きく影響を及ぼすことは、「大脳の発達によって生じる運動、感覚、認知能力の発達(個体化)とそれにより母親から離れて行動できることに伴う分離意識や体験(分離)の2つの軌道が相互に関係しあって固有の体験を生み出し、乳幼児の心を形成する」というマラーの分離・固体化理論に代表されるように、児童精神医学や精神分析学において長年研究されてきたテーマである。幼児に対する性的、身体的虐待、ネグレクトなどが頻繁に報道され社会問題化しているが、最近のうつ病に関する疫学研究において、幼児期の被虐待経験が成人後のうつ病発症や病相の長期化、自殺などの危険因子となることが報告されている。心的外傷後ストレス障害(PTSD)に関しても同様の報告があることから、不良な養育環境はこれらストレス関連精神疾患の発症に共通するストレス脆弱性の形成に関与すると考えられている。

虐待など不良な養育環境で育った子どもたちへの行政・教育機関と連携した注意深い観察とハイリスク児の早期発見システムの確立、さらにはハイリスク児およびその家庭に対する早期精神医学的介入はうつ病の予防医学的観点からも重要となる。

### うつ病の脳科学

うつ病の病態は、従来からモノアミン欠乏という生化学的異常で、神経解剖学的異常はないとされてきたが、MRIによるうつ病患者の脳構造画像解析から海馬の萎縮が相次いで報告され、定説が覆されてきている。また、PETや機能的MRIなどの脳機能画像解析から、情動制御に関わる扁桃体、前頭葉皮質の機能異常も確認され、これらを結ぶ神経回路全体の障害がうつ病の病態形成に関与していると考えられている。

うつ病では視床下部・下垂体・副腎皮質系の機能障害による高コルチゾール血症が高率に存在し、神経細胞を傷害するという「うつ病の神経細胞傷害仮説」が提唱されている<sup>5)</sup>。ニューロンはシナプスを形成する突起(スパイン)を出すことによって神経回路を構築しているが、強いストレスに長期間曝されると、NMDA受容体などを介した細胞内カルシウム過剰によりスパイン形成が障害され、結果として情動制御の神経回路機能不全が生じ、うつ病を呈するという仮説である。また、抗うつ薬の新しい作用として、神経栄養因子や神経新生の増強作用を介して神経細胞傷害を修復する神経保護的作用が注目されている。

一方、PETや機能的MRIなどの脳機能画像解析も進歩し、うつ病ではHPA axisの制御に関わる海馬、情動制御に関わる扁桃体、前頭葉皮質の機能異常が認められ、上述のこれらを結ぶ神経回路全体の障害がうつ病の病態を形成すると考えられている。

### 双極スペクトラム障害

双極性障害は再燃の頻度が高く、しばしば治療に苦渋することが多い。また最近、特に双極II型障害は診断が困難で、適切な治療が遅れることが指摘されている。双極II型障害には不安障害や物質使用障害が併存することが多く、自殺企図率も高い。双極II型障害では軽躁状態で受診することが少なく、単極性うつ病と診断され不適切に抗うつ薬が使用された場合はrapid cyclingの経過をたどり難治化するため、早期診断が必要となる。

Akiskal<sup>1)</sup>は、双極性障害を単なる単極性、双極性の2分法ではなく、単極性の病態から最重症の精神病像を伴う双極I型まで症候論的に連続していると考え、気質や人格をも包括した双極スペクトラムの概念を提唱し、早期診断・治療の重要性を強調している。

双極性障害の薬物療法として、バルプロ酸は急性期・維持期の躁病、混合状態の躁、急速交代型の治療に有効であるが、うつ病相を含めた予防効果を考えて場合、この条件を満たす気分安定薬は現在のところリチウムしかない。最近是非定型抗精神病薬であるオランザピン、リスペリドン、クエチアピンの気分安定化作用を支持する報告も多い。双極性障害のうつ病相に対する抗うつ薬の有効性については、今まで十分研究がなされておらず、今後、双極性障害の診断概念と治療とのより明快な統合が待たれるところである。

#### 文 献

- 1) Akiskal, H.S.: Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord*, 59 (suppl 1); 5-30, 2000
- 2) Alexopoulos, G., et al: 'Vascular depression' hypothesis. *Archives of General Psychiatry*, 54; 915-922, 1997
- 3) Fava, M.: Diagnosis and definition to treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 53; 649-659, 2003
- 4) Friedman, M.A., et al.: Combined psychotherapy and pharmacotherapy for the treatment of major depressive disorder. *Clinical Psychology*, 11; 47-68, 2004
- 5) Nestler, E.J., et al: New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nature Neuroscience*, 7; 137-151, 2006

#### 腕試し問題

問題1 難治性うつ病に対する薬物療法で抗うつ薬に付加する薬剤として適当でないものはどれか。

- a) 甲状腺ホルモン剤

- b) 炭酸リチウム  
c) 非定型抗精神病薬  
d) H<sub>2</sub>ブロッカー  
e) ドパミン作動薬

問題2 脳血管性うつ病の特徴として正しいものはどれか。2つ選べ。

- a) 認知機能障害を示すことが多い。  
b) 抗うつ薬への反応は良好である。  
c) 家族歴が多い。  
d) 精神病像を示すことが多い。  
e) 身体的不定愁訴が前景に立つことが多い。

問題3 セロトニン症候群やSSRI退薬症候群において典型的でない症状はどれか。

- a) 振戦  
b) 下痢  
c) 眼球運動障害  
d) 筋強剛  
e) 焦燥

問題4 うつ病患者に対する認知行動療法的治療介入が有効である時期はいつか。

- a) 急性期  
b) 回復期  
c) 寛解期  
d) 再発期  
① a    ② b    ③ b, c    ④ a, c, d  
⑤ a, b, c, d

問題5 従来診断で用いられていた外因性うつ病の原因として適当なものはどれか。3つ選べ。

- a) パーキンソン病  
b) 抗凝固薬  
c) 悪性腫瘍  
d) インターフェロン  
e) ビタミンB1

問題6 双極II型障害の特徴として適当なものはどれか。2つ選べ。

- a) 診断は比較的、容易である。  
b) comorbidity が問題となる。  
c) 自殺の危険性は少ない。  
d) 抗うつ薬への反応性がよい症例が多い。  
e) rapid cycling 化への留意が必要である。

問題7 以下の中で Akiskal の双極スペクトラムで抗うつ薬によって引き起こされる軽躁（双極Ⅲ型）のリスクの最も少ないと言われている薬剤はどれか。

- a) クロミプラミン
- b) パロキセチン
- c) イミプラミン
- d) アモキサピン
- e) アミトリプチリン

問題8 うつ病の病態において指摘されることが多い内分泌学的異常及び、神経解剖学的異常で適切でないものはどれか。

- a) デキサメサゾン負荷試験での過剰抑制
- b) 海馬の容積減少
- c) PET における扁桃体の機能障害
- d) 視床下部、下垂体、副腎皮質系（HPA 系）の機能障害
- e) functional MRI における前頭葉皮質の機能異常

問題9 うつ病でよく認められる認知様式として誤っているものはどれか。

- a) 全か無か思考
- b) マイナス思考
- c) 結論の飛躍
- d) すべき思考
- e) 過大評価

問題10 早期の養育環境と精神発達について、以下のうち誤っているものはどれか。

- a) 生後早期の母子相互関係はその後の精神発達に及ぼす影響が大きい。
- b) 幼少期の持続的な不遇な体験が成人後にうつ病のみならず PTSD や不安障害などの罹病率も促進させる。
- c) 幼少期の性的虐待が成人後に海馬の容積を増大させるとの報告がある。
- d) 早期の精神医学的介入はうつ病の予防的観点からも重要と言われている。
- e) 虐待など不遇な環境で育った子供たちへ介入するための行政、教育機関の充実が望まれる。

【腕試し問題の解答は次号以降に掲載します】

【第10回専門医制度委員会企画・腕試し問題解答】

- 問題 1：③
- 問題 2：②
- 問題 3：②
- 問題 4：②
- 問題 5：①

- 問題 6：③
- 問題 7：②
- 問題 8：①
- 問題 9：①
- 問題 10：①