

第 103 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

## 感情障害の器質因

三國 雅彦, 福田 正人, 大嶋 明彦, 高橋 啓介, 酒井 勉, 熊野 大志,  
 間島 竹彦, 竹吉 秀記 (群馬大学大学院医学系研究科脳神経精神行動学教室),  
 井田 逸朗 (国立病院機構高崎病院精神科), 池田 研二 (慈恵病院精神科・慈恵精神医学研究所)

## はじめに

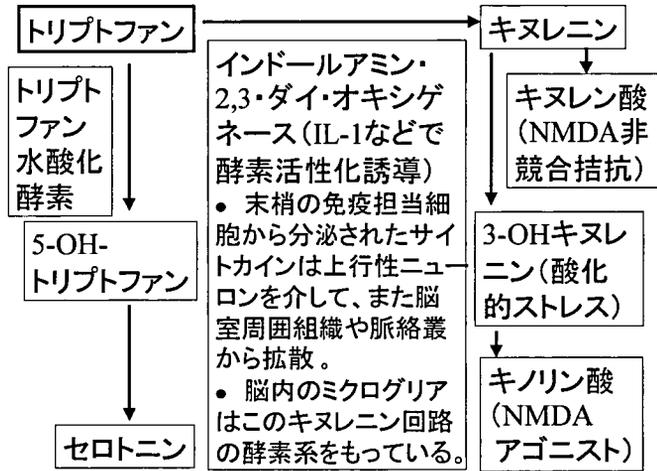
これまでわれわれは感情障害の発症脆弱性として、前頭前野に神経発達期の細胞構築異常と退行期の微細な脳血管障害という別々の微小な器質異常が存在し、それぞれの初発年齢のピークの存在と一致していることを報告してきた (三國)。また近赤外線スペクトロスコピーを用いた認知課題負荷時の局所脳血液量の変化パターンから、双極性のうつ状態と単極性うつ病とは異なる病態が存在することを明らかにしてきており (Kameyama, et al.), 感情障害は単一の疾患ではなく、それぞれの発症脆弱性、病態によって亜型分類される症候群であると考えられる。

この小論では感情障害の器質因として脳卒中後うつ状態や症候性器質因のクッシング症候群やインターフェロン療法後うつ状態を参照しながら、いわゆる内因性のうつ病性障害の器質因についてどこまでわかってきているかを略述してみたい。

## 1. 脳器質性といわゆる内因性の共通点

脳卒中後うつ状態はその卒中発作後半年以内に多く出現、脳幹出血や小脳血管障害に比して、大脳、とくに左前方での血管障害での発生頻度が高いことが知られており、うつ病性障害での PET 画像解析による左前頭前野を中心とするグルコース取り込み低下や局所脳血流の低下知見と符合している。また、症候性器質因のクッシング症候群のように、コルチゾールの分泌過多とフィ

ードバック機能の低下所見は健常者の出現頻度より脳卒中後うつ状態でもうつ病性障害でも有意に高いことが知られている。例えば、脳卒中後の症例でのうつ状態の有無についての臨床診断とデキサメサゾン抑制試験での非抑制か抑制かを比較すると、うつ状態で非抑制という検出感受性は 47% と低いながらも、特異性は 87% と高く、うつ状態を呈していない脳卒中後患者での非抑制の出現は稀であることが報告されている (Harvey & Black, 1996)。うつ病性障害では高コルチゾール濃度暴露により海馬の細胞構築が変化し、海馬容積が低下していることを示す証拠が集積しつつあり、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海馬容積の低下が著明であることが報告されている (Neumeister, et al.)。しかも海馬は視床下部-下垂体-副腎皮質 (HPA) 系を抑制的に調節しているので、これらの海馬損傷がコルチコトロピン遊離促進ホルモン (CRH) 分泌を促進することが動物実験では証明されている。したがって、HPA 系の脱抑制による高コルチゾール濃度暴露で海馬損傷、その結果、さらに HPA 系の脱抑制を生じるという悪循環が生じることになる。われわれの検討でも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き、翌日午後に CRH を注射する負荷試験 (DEX/CRH 試験) を実施すると、わが国の多施設共同



図

研究の結果 (Kunugi, et al.) と同様に約 75 % の未治療うつ病症例で非抑制を示すが、抗うつ療法が奏功すると、抑制パターンになる (Aihara, et al.)。動物実験では各種抗うつ薬の反復投与が海馬のステロイドホルモン受容体の発現を促進して、視床下部での CRH mRNA の発現を抑制する成績が報告され、抗うつ薬によるうつ病の奏功に関する分子機序として注目されている。

このように脳器質性のうつ状態といわれる内因性のうつ病性障害との間の共通点として、画像解析による左前頭前野を中心とするグルコース取り込み低下や局所脳血流の低下知見並びに HPA 系の脱抑制所見とが挙げられている。

## 2. セロトニン合成の低下と免疫系機能異常

従来からセロトニンの前駆アミノ酸によるうつ病治療の効果が必ずしも確認されておらず、また、低トリプトファン食料などの負荷で、血中の遊離トリプトファン濃度を低下させ、脳内のセロトニンの合成低下を引き起こしても、未治療のうつ病で増悪するのは 25 % 程度であり、50 % の症例は不変、残りの 25 % は軽快するという報告がなされているように、セロトニンの欠乏がうつ病の原因であると単純に解釈することはできなかった。

実際、トリプトファン水酸化酵素タイプ 2 の遺伝子多型でセロトニン合成低下に関連する一塩基多型 (SNP) をもつうつ病は全体の 10 % 程度であることが最近報告され、セロトニンの合成低下で説明できるうつ病は一部である可能性が高いことになる。しかし、SSRI で寛解しているうつ病が低トリプトファン食料で急速に悪化するという一連の研究報告はセロトニン濃度の低下がうつ病態に関与していることを明確にしているし、 $\alpha$ -メチル-トリプトファンを PET リガンドとして用い、脳局所でのセロトニン合成能を解析する方法が開発され、内側前頭前野 BA10 や前部帯状回での合成低下という知見 (Rosa-Neto, et al.) がようやく出始めており、うつ病とセロトニンとの関連が一層明らかになると期待される。

これまでもよく知られていたことではあったが、トリプトファンはセロトニンに合成される経路がメインではなく、キヌレニン回路がメインであって、この回路の酵素の活性化がサイトカインで誘導されることが知られているので、キヌレニン代謝回路が亢進するとセロトニン合成に用いられるトリプトファンが欠乏してしまい、セロトニン合成が局所的に低下することがあり得ることになる。種々の身体疾患罹患時にしばしばうつ病が合併す

る機序が実はこれではないかという仮説が提唱されており (Muller & Schwarz), この仮説どおりであるとすると, うつ病の単なる併存ではなく, 一般身体疾患によるうつ病ということになる。

インドールアミン-2, 3-ダイ・オキシゲナーゼ (IDO) はトリプトファンを基質とし, トリプトファン水酸化酵素より 10 倍以上トリプトファンを代謝するキヌレニン代謝経路の律速酵素である。この IDO はインターフェロン  $\gamma$ , インターロイキン- $1\beta$  などによっては強力に活性誘導されることが知られており, インターフェロン療法後のうつ状態の病態生理に関与している可能性が指摘されている。また, 中枢神経系ではミクログリアや侵入した単球のみがこの系の酵素のセットを有していることが知られているが, これまで報告してきたように, 中高年初発うつ病の死後脳では前頭前野白質の細動脈の硬化所見やミクログリアの増加所見などが存在するので, この増加したミクログリアがサイトカインを産生し, IDO の活性誘導を起こしている可能性がある。

その結果, 前頭皮質の灰白質と白質で高濃度のキノリン酸が出現する可能性があり, キノリン酸は興奮性神経伝達を担うグルタミン酸の NMDA 受容体のアゴニストであるので, 細胞内カルシウム濃度を増大させ, 前頭皮質の神経細胞の機能異常を引き起こすことが唆される。一方, セロトニン合成のためのトリプトファン利用が低下し, 前頭皮質でのセロトニン合成が低下することになる可能性がある。

### 3. 抗うつ薬治療抵抗性の中高年初発うつ病に対する抗血小板薬のオーギュメンテーション療法

中高年うつ病は非うつ病群より MRI の T2 強調画像における白質の高信号が有意に多いことが報告されるようになり, 潜在性の微小脳梗塞と脳卒中後うつ病とを合わせて 1997 年に Alexopoulos らにより血管性うつ病という概念が提唱されている。無症候性を含む脳血管性病変を有するうつ病患者では抗うつ薬治療抵抗性となることも多く, 副作用がでやすいことが知られており,

電気刺激療法の治療反応性も乏しく, せん妄を起こしやすいことも報告されている。したがって, 脳血管性因子を念頭においた新たな治療的アプローチが必要とされている。

ところで, Alexopoulos らによる血管性うつ病という概念ではとらえきれない, いわゆる内因性の大うつ病性障害で, MRI の T2 強調画像での前頭葉深部白質高信号を有する症例も考えられている。なぜならば死後脳解析の結果, 前頭前野白質の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が, 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が認められるケースとがあり, 後者は従来診断での内因性に相当し, 脳血管障害性には相当しないうつ病ということになるが, このようなケースでも微細な炎症性の器質病変で血管障害と関連する障害が存在していることになるからである。したがって, その器質因に作用する可能性のある根治療法を探索することが課題となっている。そこで, DSM-IV-TR に従って大うつ病性障害と診断され, 頭部 MRI T2 強調画像で深部白質に高信号が認められ, T2\* 強調画像においてヘモジデリン陰性ということで微小出血がなく, 症状が遷延している症例を対象に, 抗血小板薬であるシロスタゾール (50~200 mg/day) をその時点の抗うつ治療と併用する試験研究を実施している。

すでに報告した症例 (Takahashi, et al.) を紹介すると, 大うつ病性障害の 79 歳女性で, 入院後も薬物療法奏効せず, 電気刺激療法を施行し, うつ状態は軽減したものの, せん妄の出現・増悪を認め, 寛解まで継続困難であった。頭部 MRI では深部白質に T2 強調画像にて高信号を示す病変が出現していたが, T2\* 陰性であり, 脳室拡大もなかった。せん妄改善後も心気症状, 不安焦燥, 活動性の低下を中心とした症状が遷延していたが, シロスタゾール 50 mg/day を追加投与したところ, 投与 1 週間後では活動性, 抑うつ気分などの改善がみられ, その後不安感なども改善していき, ハミルトンうつ病尺度も 21 (投与時)

→ 15 (1週間後) → 6 (5週間後) と改善し、退院となった。シロスタゾールは慢性期の脳梗塞患者において脳機能の改善をもたらしたという報告があり (Mochizuki, et al.), ホスホジエステラーゼの阻害作用を有し、二次メッセンジャーである cAMP の濃度を高めることが血小板および血管平滑筋細胞で確認されている。また慢性脳虚血により障害されたラットの白質においてシロスタゾール投与群では control 群に比べて、リン酸化 cAMP response element binding protein (CREB), Bcl-2, COX-2 の発現が増加し、神経保護的に作用していることが報告されている (Watanabe, et al.)。大うつ病性障害患者に対し、シロスタゾールによる細胞内情報伝達系の活性化を介して神経活動の活性化がおり、結果的にうつ状態の改善をもたらした可能性が考えられ、新たなオーギュメンテーション療法としての可能性が示唆されている。したがって、この器質因に作用する薬物が抗うつ効果を導き出すことに関与したことになり、微小脳血管障害が器質因として作用している根拠を得たことになる。この報告とあい前後して、アセチルサリチル酸の SSRI 治療抵抗性うつ病に対するオーギュメンテーション療法の報告が Mendlewicz らによってなされている。今後、症例を限定して、安全に配慮しながら慎重に治験をすすめていく必要がある。

以上まとめると、少なくともメランコリータイプのうつ病の中核群の発症脆弱性因子としては脳内の前頭前野と辺縁系に微細な器質的多型がある可能性が高くなり、一方、発症の引き金となるストレスと関連する視床下部-下垂体-副腎皮質系の機能亢進や免疫系のサイトカイン類の機能異常が脳内のアミン神経並びに興奮性と抑制性のアミノ酸神経伝達の機能を変化させることも明らかとなりつつある。脳科学の飛躍的な進歩に基づいたこれからのうつ病研究の進展が根治的な治療法の確立を可能にするものと期待される。

#### 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 with alteration of neural activity in prefrontal cortex and limbic/paralimbic regions. *Psychiatry Res: Neuroimaging*, 155; 245-256, 2007

2) Alexopoulos, G.S., Meyers, B.S., Young, R.C., et al.: 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*, 54; 915-22, 1997

3) Kameyama, M., Fukuda, M., Yamagishi, Y., et al.: Frontal lobe function in bipolar disorder: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage*, 29; 172-184, 2006

4) Kunugi, H., Ida, I., Ohashi, T., et al.: Assessment of the dexamethasone/CRH test as a state-dependent marker for HPA axis abnormalities in major depressive episode: A multicenter study. *Neuropsychopharmacol*, 31; 212-220, 2006

5) Harvey, S.A., Black, K.J., et al.: The dexamethasone suppression test for diagnosing depression in stroke patients. *Ann Clin Psychiatry*, 8; 35-39, 1996

6) Mendlewicz, J., Kriwin, P., Oswald, P., et al.: Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation?: a pilot open-label study. *Int Clin Psychopharmacol*, 21; 227-231, 2006

7) 三國雅彦, 福田正人, 池田研二ほか: 感情障害の発症脆弱性. *精神神経誌*, 109(4); 328-332, 2007

8) Mochizuki, Y., Oishi, M., Mizutani, T., et al.: Effects of cilostazol on cerebral blood flow, P300, and serum lipid levels in the chronic stage of cerebral infarction. *J Stroke and Cerebrovasc Dis*, 10; 63-69, 2001

9) Muller, N., Schwarz, M.J.: The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Mol Psychiatry*, 2007 (in press)

10) Neumeister, A., Charney, D.S., Drevets, W.C.: Depression and the hippocampus. *Am J Psychiat*, 162; 1057, 2005

11) Rosa-Neto, P., Diksic, M., Okazawa, H., et al.: Measurement of brain regional alpha-<sup>11</sup>C methyl-L-tryptophan trapping as a measure of serotonin synthesis in medication-free patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 61; 556-563, 2004

12) Takahashi, K., Oshima, A., Inoue, K., et al.:

Novel augmentation therapy with cilostazol for the geriatric major depressive disorder patients with deep white matter hyperintensities on T2-weighted brain MRI: a case report. *Pharmacopsychiatry*, 2007 (in press)

13) Watanabe, T., Zhang, N., Liu, M., et al.: Cilostazol protects against brain white matter damage and cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke*, 37; 1539-1545, 2006

---