

## 気分障害

大野 裕 (慶應義塾大学保健管理センター)

### I. 歴 史

気分障害は古くから認識されており、旧約聖書のサウル王の物語には抑うつ症候群が、ホメロスの叙事詩『イリアス』にはアイアスの自殺の話が記載されている。古代ギリシャ時代、紀元前 400 年には、ヒポクラテスが精神障害に対して“メランコリー”と“マニー”という言葉を用いた。ここでは、恐怖、苦悩が続くメランコリーは体液の不均衡によって生じており、黒胆汁が冷たくなり量が増えることによりうつ状態になると考えられている。一方、マニーの概念は曖昧で、メランコリーと同じ意味で使われたり、興奮する精神病全体をさして使われたりしていた。また、アリストテレスは、気分の低下と高揚の両極性を黒胆汁で説明している。

中世の暗黒時代には進歩は停滞したが、17 世紀になって、気分が滅入る状態に depression という用語が初めて用いられた。19 世紀中頃にはフランス学派が活躍し、エスキロール Esquirol がメランコリーを lypemanie (悲しみの精神病) と呼んだ。また、ファルレ Jules Farlet はうつ病と躁病を交互に経験する状態を循環精神病 folie circulaire と呼び、バイヤルジェ Jules Bailarger は抑うつ症状から混迷状態に陥り最終的には回復する重複型精神病 folie a double forme の概念を提唱した。一方ドイツでは、1882 年にはカールバウム Karl Kahlbaum が、躁病とうつ病を同一疾患の過程として述べている。

1899 年には、クレペリン Emil Kraepelin が、

教科書第 6 版で躁うつ病 manisch-depressives Irresein について記載しているが、さらに 1913 年にその概念を広げて躁うつ病の概念を確立した。彼の言う躁うつ病は軽症のうつ状態から躁病までを含む広い概念で、単一の病的素因に由来する内因性の疾患であり、躁とうつが挿話的に出現し周期的に経過するが、早発性認知症 (早発性痴呆) と異なり病相間欠期には完全に寛解するとした。その後、キールホルツ Kielholz が、うつ病を身体因性、内因性、心因性に分類したことはよく知られている。

しかし、気分障害の原因はまだ解明されるには至っておらず、アメリカ精神医学会が 1980 年に発表した『精神疾患の診断統計マニュアル第 3 版, DSM-III』は病因ではなく症状に基づく疾患分類を採用しており、躁状態やうつ状態を主症状とする疾患は「感情障害 affective disorder」として分類された。ちなみに、感情障害という呼称を初めて使ったのは、モーズレイ Maudsley であるとされている。しかし、「感情 affect」という用語は、その時点の情動内容の外界への表現を意味することから、必ずしも病状を的確に表してはいないと判断され、『精神疾患の診断統計マニュアル第 4 版, DSM-IV』および世界保健機関 (WHO) の ICD-10 では、個人の持続的、内面的な情動状態を表す気分 mood という用語を用い、「気分障害 mood disorder」という呼称を採用することになった。

なお、ICD-10 (表 1) と DSM-IV (表 2) にお

表1 気分障害の分類 (ICD-10)

<ul style="list-style-type: none"> <li>・躁病エピソード (F 30)</li> <li>・双極性感情障害 [躁うつ病] (F 31)</li> <li>・うつ病エピソード (F 32)</li> <li>・反復性うつ病性障害 (F 33)</li> <li>・持続性気分 (感情) 障害 (F 34)</li> <li>・他の気分 (感情) 障害 (F 38)</li> <li>・特定不能の気分 (感情) 障害 (F 39)</li> </ul>
--

表2 気分障害の分類 (DSM-IV)

<ul style="list-style-type: none"> <li>・うつ病性障害             <ul style="list-style-type: none"> <li>—大うつ病性障害</li> <li>—気分変調性障害</li> <li>—特定不能のうつ病性障害</li> </ul> </li> <li>・双極性障害             <ul style="list-style-type: none"> <li>—双極 I 型障害</li> <li>—双極 II 型障害</li> <li>—気分循環性障害</li> <li>—特定不能の双極性障害</li> </ul> </li> <li>・一般身体疾患による気分障害</li> <li>・物質誘発性気分障害</li> </ul>
---

表3 抑うつ関連症候群 (DSM-IV 付録)

<ul style="list-style-type: none"> <li>・小うつ病性障害</li> <li>・反復性短期抑うつ障害</li> <li>・月経前不快気分障害</li> </ul>
---

ける気分障害の分類をみると、ICD-10における気分障害の分類では、躁病エピソード、双極性感情障害 (躁うつ病)、うつ病エピソード、反復性うつ病性障害、持続性気分 (感情) 障害、他の気分 (感情) 障害、特定不能の気分 (感情) 障害に分類され、DSM-IVのそれでは、うつ病性障害 (大うつ病性障害、気分変調性障害、特定不能のうつ病性障害)、双極性障害 (双極 I 型障害、双極 II 型障害、気分循環性障害、特定不能の双極性障害)、一般身体疾患による気分障害、物質誘発性気分障害に分類されている。また、DSM-IV付録 (表3) には、抑うつ関連症候群として、小うつ病性障害、反復性短期抑うつ障害、月経前不快気分障害が挙げられている。

この他、笠原と木村のうつ状態分類は病前性格、発病状況、病像、経過に基づく臨床的分類として広く認められている。また、近年では、アキスカルの bipolar spectrum が注目されている。

## II. 疫 学

### 1. 有病率と性差 (DSM-IV-TR)

DSM-IV-TR によれば、大うつ病性障害の生涯有病率は女性 10~25%、男性 5~12%であり、時点有病率は女性 5~9%、男性 2~3%であるとされている。有病率は、人種、教育、婚姻状況とは関連しない。気分変調性障害の生涯有病率は約 6%、時点有病率は約 3%である。双極 I 型障害の生涯有病率は 0.4~1.6%、双極 I 型障害は 0.5%である。

性差に関して、大うつ病性障害の発症率は、前思春期では男女で均等であるが、青年期・成人期

では女性が男性の 2 倍であることがわかっている。気分変調性障害は、小児では男女の発症率は均等であるが、成人期では女性は男性の 2~3 倍となる。双極 I 型障害は、男女でほぼ同じ頻度であり、双極 II 型障害は、男性よりも女性に多い可能性があるとしてされている。

### 2. わが国の気分障害有病率と受療行動

わが国では、厚生労働科学研究「こころの健康についての疫学調査」研究班によって地域住民 4,134 名の面接調査が行われている。これは、鹿児島、長崎、岡山、神奈川、栃木、山形の各県で対象地域を選び、各地域で選挙人名簿を用いて無作為に抽出した住民に対して CIDI と呼ばれる構造化面接を行って気分障害、不安障害、物質使用障害、間欠性爆発性障害について調べたものであり、回収率は 55.1%であった。その結果の一部を表 4 に示すが、大うつ病性障害、気分変調性障害、双極 I 型障害、双極 II 型障害の生涯有病率はそれぞれ、6.16%、0.72%、0.08%、0.13%であり、気分障害全体の生涯有病率は 6.52%であった。また、12ヶ月有病率はそれぞれ、2.13%、0.32%、0.03%、0.09%であり、気分障害全体の 12ヶ月有病率は 2.30%であった。

表4 わが国における気分障害の有病率 (厚生労働科学研究「こころの健康についての疫学調査」研究班)

	生涯有病率			12ヶ月有病率		
	合計	男性	女性	合計	男性	女性
大うつ病性障害	6.16	3.84	8.44	2.13	1.17	3.08
気分変調性障害	0.72	0.35	1.08	0.32	0.20	0.44
双極性障害 (I型)	0.08	0.10	0.06	0.03	0.00	0.06
双極性障害 (II型)	0.13	0.11	0.16	0.09	0.07	0.12
いずれかのお気分障害	6.52	4.09	8.90	2.30	1.24	3.33

面接対象者 4,134 名 (男性 1,871 名, 女性 2,263 名) (回収率 55.1%)

この研究では、主要な精神疾患を経験した人の専門家への相談・受療行動に関しても調査をしているが、「これまでの生涯に大うつ病性障害を経験した人の相談・受療行動の頻度」をみると、3割弱の住民しか医師を受診していないことがわかった。また、「過去12ヶ月間に大うつ病性障害を経験した人の相談・受療行動の頻度」をみると、約5分の1しか医師を受診していなかった。

このように精神疾患を経験した人で医療機関の受診が遅れた(受診しようと思ってから4週間以上受診しなかった)理由を多い順に並べると、「自力で対処できる」(68.8%)、「ひとりでの改善するのではないか」(48.4%)、「最初はそれほど困らなかった」(46.9%)という回答が続いており、病気に対する理解がまだ不十分であることがうかがえる。

なお、「これまでに自殺を真剣に考えたことのある人の割合」をみると、「真剣に考えた」住民は男性8.7%、女性10.6%であり、「自殺を計画した」住民は男性1.7%、女性1.9%、「自殺を試みた」住民は男性1.1%、女性2.0%であった。

なお、2000年にWHOが発表したデータによれば、自殺した人の98%が自殺直前に精神疾患にかかっており、その内訳は気分障害(30.2%)、物質関連障害(17.6%)、統合失調症(14.1%)、パーソナリティ障害(13.0%)等で、気分障害の関与が大きいことがわかっている。

### 3. Social burden (社会的負荷)

WHOが行った各疾患の社会的負荷の調査では、単極性うつ病が1位、双極性障害が6位と、気分障害が社会的にも非常に重要な課題になっていることが示されている。

### 4. 発症年齢と経過

#### 1) 大うつ病性障害

DSM-IV-TRによれば、平均発症年齢は25歳(男性25.8歳、女性23.4歳)で、男性は55歳までに、女性は43歳までに95%が発症する。より最近生まれた世代ほど初発年齢は低下している。

心理社会的ストレス因子は、1回目または2回目のエピソードの引き金としてより重要な役割を果たすが、それ以降のエピソードの発症においては役割が低下する。

発症後の経過であるが、自然史的追跡研究からは、①40%で1年後に大うつ病のエピソードの診断基準を満たす、②20%でいくつかの症状を示す(大うつ病、部分寛解)、③40%で気分障害症状が消失することが示されている。

また、大うつ病性障害のうち、完全に治るのは約2/3で、部分的に治るまたは全く治らないのが約1/3である。持続性エピソードの危険因子としては、①最初の大うつ病エピソードの重症度、②慢性の一般身体疾患の併存、などが挙げられている。

再発の可能性に関して、単一エピソードでは約50~60%が、2回のエピソードでは70%が、3

回のエピソードでは90%が次のエピソードを体験する。

また、オーストラリアにおける入院患者の15年間のフォローアップ研究によれば、回復した症例は1/5、回復はしたが再発した症例は3/5、自殺または機能障害が持続した症例は1/5であった。英国における89人の入院患者のフォローアップでも、回復した症例は1/5であり、不自然死または機能障害の持続した症例が1/3以上であった。なお、症例のうち半数が再入院しており、そのうちの半数は3年以内に入院していた。

単一エピソードを持つ患者の約5~10%は後に躁病エピソード（双極I型障害）を発症している。一方、双極性障害の患者の60~70%の初発時は、うつ病エピソードである。しかし、うつ病エピソードで初発した患者に躁病エピソードが発症する可能性を予測することは困難であるが、重症のうつ病、特に精神病性の特徴や精神運動性抑制を伴って急性発症する例や、双極性障害の家族歴のある例では注意を要する。

## 2) 双極性障害

躁病エピソードは、男性20.5歳、女性20.0歳で、男性は26歳までに、女性は25歳までに95%が発症する。

### a. 双極I型障害

性別は、躁病エピソードおよび大うつ病エピソードの出現順位に関連する。最初のエピソードは男性では躁病エピソード、女性では大うつ病エピソードであることが多い。躁病エピソードの60~70%が大うつ病エピソードの直前または直後に起こる。双極I型障害の女性は、次のエピソード（しばしば精神病性）が出産した後に出現する危険性が高い。双極I型障害の10~15%が自殺で命を落とし、単一の躁病エピソードの90%以上が次のエピソードを発症する。生涯のエピソード数（躁病エピソードと大うつ病エピソードの両方）は大うつ病性障害、反復性に比べて多い。リチウム維持療法を行う前の躁病エピソードの経過の研究では、①10年に平均4回のエピソードを発症する、②年をとるにつれてエピソードの間

隔が短くなる傾向がみられる、③生活のリズムの乱れが躁病エピソード、混合性エピソードまたは軽躁病エピソードの誘因・増悪因になることが認められている。双極I型障害の患者の大多数はエピソード間に完全な機能水準に回復するが、20~30%は気分の不安定性および対人関係または職業面の障害を残し、約5~15%が急性交代型に移行する。

精神病性の特徴を伴う躁病エピソードの場合には、その後のエピソードで精神病性の特徴が現れやすく、気分不一致な精神病性の特徴をもっている場合には、エピソードの間欠期の不完全回復が多い。

### b. 双極II型障害

双極II型障害の軽躁病エピソードの約60~70%は、大うつ病エピソードの直前または直後に生じる。双極II型障害患者の約5~15%が発症後5年の間に躁病エピソードを発症する。生涯のエピソード数（軽躁病エピソードと大うつ病エピソードの両方）は、大うつ病障害、反復性よりも多い。大多数は間欠期には完全な機能水準に回復するが、約15%は気分変調や対人的・職業的な問題を残す。

間欠期は年齢が進むにつれて短くなる傾向があり、出産直後に次のエピソードが現れる危険性がある。また、患者の約5~15%が急速交代型に移行する。

## III. 気分障害の病因の研究

### 1. 生物学的研究

#### 1) 病態生理・生理学的研究

うつ病患者におけるデキサメサゾン抑制試験における血清コルチゾールの抑制の欠如、血清コルチゾールの上昇、尿中MHPG（ノルエピネフリンの代謝産物）の低値、髄液中の5-HIAA（セロトニンの代謝産物）の低値、TRH刺激試験によるTSHやGHの分泌低下が報告されている。

大うつ病エピソードの睡眠脳波の異常が、外来患者の40~60%、入院患者の90%以上に見られる。睡眠時脳波所見としては、睡眠持続の障害

(例：睡眠潜時の延長，中途覚醒の増加，早朝覚醒)，ノンレム睡眠段階3および4の減少と第1ノンレム期からの徐波活動の消失，レム潜時の短縮（第1ノンレム期の短縮），相性レム活動の増加，夜間の早い時間帯でのレム睡眠持続時間の増加，などが認められている。

## 2) 精神薬理学的研究

### a. モノアミン欠乏仮説

うつ病ではモノアミン伝達機能が低下し，躁病で亢進しているとする仮説である。その根拠として，①抗うつ薬の多くにモノアミンの再取り込み阻害作用がある，②神経終末のモノアミンを枯渇させるレセルピンによってうつ状態が引き起こされる，③神経終末のモノアミン酸化酵素の阻害薬に抗うつ効果がある点が挙げられている。

### b. モノアミン受容体過感受性仮説

うつ病の発病前にはモノアミンの放出が少なく，アドレナリン $\beta$ 受容体，セロトニン受容体（5HT<sub>2</sub>）の感受性が亢進してバランスを保っているが，ストレスなどのために急激にモノアミンの放出が高まると，受容体が過剰に反応してうつ病になるとする仮説である。

### c. その他の生化学的仮説

①G蛋白への作用，②微小管蛋白質MAP2のcAMP依存性リン酸化の増加作用，③c-fosやzifのmRNAの発現増加作用，④CREBなどの遺伝子転写調節物質の産生促進，⑤BDNFやNT3などの神経栄養因子mRNAの発現増加作用，⑥神経新生促進作用，⑦気分安定薬の神経保護作用，神経細胞新生を増加させる作用などがある。

## 3) 遺伝要因の研究

家族研究，養子研究，双生児研究，遺伝子研究がある。

### a. 双極I型障害

生物学的第1度親族に双極I型障害は4～24%に，双極II型障害は1～5%，大うつ病性障害は4～24%にみられる。双生児および養子研究からは，一卵性双生児の一致率が60%など，双極I型障害への遺伝的影響が強く示唆される。

### b. 双極II型障害

生物学的第1度親族に双極II型障害，双極I型障害，大うつ病性障害が高率にみられる。

### c. 大うつ病性障害

生物学的第1度親族では一般人口中の1.5～3倍多く，生物学的第1度親族の成人でアルコール依存の危険が高い。また，患者の子どもにも注意欠陥・多動性障害が増加している可能性がある。

### d. 今後の課題

双極性障害には遺伝子が関与している可能性があるが，単一遺伝子はみつかっていない。双極性障害の候補遺伝子座位はアーミッシュの11番染色体の連鎖研究のあと，多くの有力候補が挙げられている。また，最近では，単一遺伝子ではなく多数の遺伝子多型の組み合わせの研究なども行われている。その他，コピー数多型ミトコンドリア機能障害仮説などの研究も行われている。

## 4) 画像研究

双極I型障害では，皮質下白質高信号の増加，大脳辺縁系の体積変化，脳エネルギー代謝の変化などが報告されている。その他，脳梁膝下部の萎縮，再発性うつ病患者の海馬の萎縮，局所脳血流量（SPECT，PET），グルコース代謝率の低下などが報告されている。

## 2. 心理社会的要因の研究

ライフイベントと環境のストレスの影響，病前性格，学習性無力感，認知理論，精神分析理論などに基づく研究が行われている。病前性格としては，Kretschmerの循環気質（社交的，他者と同調，現実的な考え方），心理学的視点からのTellenbachのメランコリー親和型性格論，生物学的視点からの下田の執着気質（「几帳面」「熱中性」：仕事熱心，凝り性，正義感，一度起こった感情が長く続く），笠原と木村の病前性格，発病状況，治療転帰を統合した臨床的分類をはじめ，精神力動医学的理解（口唇期固着性，強迫性，ヒステリー性格），NEO（neuroticism），TCI（損害回避，報酬依存）などとうつ病もしくは気分障害の関連についての研究が行われている。

精神分析的・精神力動的な理解としては、対象喪失と取り入れ、攻撃衝動の内向を提唱したフロイド Sigmund Freud, うつ病と抑うつ態勢 (Schizoid position と depressive position) および躁的防衛を提唱したメラニー・クライン Melanie Klein, 自己対象と自己愛に注目したコフート Heinz Kohut の理論が知られている。

ベック Aaron T. Beck に代表される認知行動療法理論では、うつ病と否定的認知の3兆候 (自己, 周囲, 将来) に注目するが、薬物療法に匹敵する治療効果のエビデンスを挙げていることから臨床的にも注目されている。

さらに最近では、遺伝要因と環境要因の相互作用など、従来の生物学的視点と心理社会的視点をもとに含んだ研究が行われるようになっていく。

#### 文 献

1) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., text revised, American Psychiatric Association, Washington D.C. 2000 (高橋三郎, 大野 裕, 染矢俊幸訳: DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル, 医学書院, 東京, 2003)

2) 樋口輝彦, 本橋伸高: うつ病の病態生理と診断・治療. 真興交易医書出版部, 東京, 2000  
 3) 樋口輝彦: 気分障害. 新興医学出版社, 東京, 2005  
 4) 上島国利監修: 気分障害. メジカルビュー, 東京, 2005  
 5) 加藤忠史: 双極性障害. 躁うつ病の分子病理と治療戦略. 医学書院, 東京, 1999  
 6) 加藤忠史編: 双極性障害. こころの科学, 131, 2007  
 7) 神庭重信, 坂本 薫, 樋口輝彦: 気分障害の臨床. エビデンスと経験. 星和書店, 東京, 1999  
 8) 川上憲人: 平成16~18年度厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業「こころの健康についての疫学調査に関する研究」報告書, 2007  
 9) 武田雅俊, 加藤 敏, 神庭重信: Advanced Psychiatry 脳と心の精神医学. 金芳堂, 京都, 2007  
 10) World Health Organization: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders, Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. World Health Organization, Geneva, 1992 (融 道男, 中根允文, 小見山実ほか監訳: ICD-10 精神および行動の障害—臨床記述と診断ガイドライン. 医学書院, 東京, 2005)