

第 104 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

## 精神疾患におけるレジリアンス——生物学的研究を中心に——

八木 剛平 (翠星ヒーリングセンター)

## はじめに

筆者は *résilience* (仏; レジリアンス) または *resilience* (英; リジリエンス) の日本語として、同義語のひとつである “*resistance to illness*” の訳語「疾病抵抗性」または「抗病力」を用い、この用語を「発病防御因子と回復促進因子 (疾病抵抗因子) の総称」と定義する<sup>2)</sup>。それは健康時 (健常者) の発病「抵抗力」と発病後の健康「回復力」という二重の意味を持つ概念であり、要するに病気を防ぎ、病気を癒す心身の働きである。そして最近のレジリアンス研究の活発化は、もっぱら発病に関わる「危険因子」と「脆弱性」に注目してきたこれまでの精神医学の偏りを正し、精神疾患の理解と治療に新しい視点を導入するにとどまらず、広く精神保健福祉領域において健康維持論や発病予防論に有用な知見を提供するものと期待している。

ところで「自然治癒力」を、神田橋條治氏 (2002)<sup>3)</sup> にならって「いのち」という物質界が、己に加えられた歪みや傷害に逆らい、復元を図るというあらかじめパターン化されている活動」と定義すれば、「レジリアンス」は自然治癒力という生氣論的用語から機械論的 (物理学) 用語への翻訳、つまり自然治癒力の現代版とみることもで

きる<sup>\*1)</sup>。そしてレジリアンスに関する生物学的研究とは、自然治癒力の科学的解明と治療的活用をめざす医学思想 (ネオヒポクラティズム)<sup>12~16)</sup> の実践にほかならない。レジリアンスの生物学的モデルとしては、これまでのところ免疫系<sup>\*2)</sup> が最適であろう。

ここでは主として 21 世紀に入って報告され始めた生物学的なレジリアンス研究に加えて、それ以前の研究でレジリアンスの視点から注目される生物学的知見を紹介する。

## 1) PTSD

20 世紀の 90 年代になって、レジリアンスの用語は戦争、暴行、事故、自然災害など急性の心的外傷に関連して用いられるようになった。アメリカ人の 50~60% はその生涯でなにかしらの外傷的体験に晒されるが、このうちで PTSD を発症するのは 8~20% であるという。心的外傷を受けても PTSD を発症しない残りの人達が “*resilient*” な個人であり、Hoge ら (2006)<sup>4)</sup> はその心理社会的な疾病抵抗因子を列挙している。

これからの発展が期待されるのは、PTSD をはじめとする「ストレス関連障害」におけるその生物学的研究である。Charney (2004)<sup>1)</sup> の総説

\* 1: 現在ほとんど日常語になったストレス (stress) もレジリアンスと同様に、もとは物理学用語 (外力による物体の歪み) であったことを考えると、ここに欧米現代医学の物理学嗜好を読み取ることができる。

\* 2: 発病防御因子が回復促進因子になることは、生物学的レベルでは感染症における免疫系の働きを考えれば明らかである。ただし、疾病「抵抗」因子が疾病「形成」因子になる場合があることも念頭におかねばならない (例えば自己免疫疾患)。

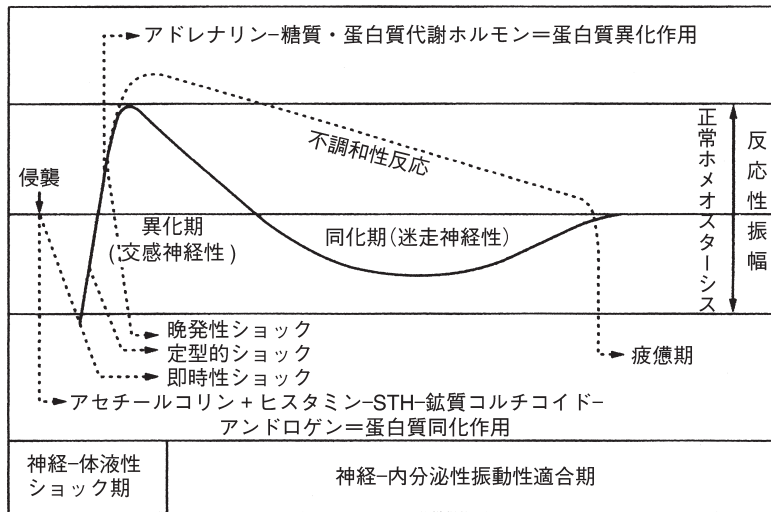


図1 侵襲後振動反応（ラボリ）

[Laborit, H. (山口興一ほか訳)：侵襲に対する生体反応とショックー人工冬眠療法の原理と応用一。最新医学社，大阪，p.23, 1956]

では、前頭前皮質、海馬、扁桃核、視床下部 (HPA 軸) などの脳部位と、モノアミン神経系、神経ペプチド、性腺ホルモンなど 11 種の情報伝達物質の働きが注目されている。PTSD の生物学的理解には、かつて外科的ショックの発症と臨床経過の観察およびその治療経験から提出された生体反応モデル「侵襲後振動反応」(図 1) が有用であろう。

## 2) うつ病

かつて渡辺昌祐氏 (1986)<sup>11)</sup> が、うつ病者に「底力がある」ことを指摘していたのは、うつ病に対するレジリアンスを先取りしたものであった。

最近の知見で興味深いのは、Brody ら (2001)、Martin ら (2001)、Mayberg ら (2002) によって報告された、薬物療法 (抗うつ薬)・精神療法 (対人関係療法)・プラセボ反応者の脳画像 (糖代謝・血流量) 変化の比較研究である<sup>15)</sup>。治療法の違いに関わらず、またプラセボ服用者においてさえ、回復過程では共通の変化の方が多い (表 1)。これはうつ病からの回復に「脳の自己回復作業」が決定的な役割を果たしていることを示唆する知

見であろう。

また Stassen ら (2007)<sup>7)</sup> が、2848 例の治療反応者に関する臨床経過の解析から、うつ病者に共通の“resilience mechanism”の存在を想定したことも注目される。まず 7 種類の抗うつ薬とプラセボ服用者の「改善」(評点の 20% 低下) はいずれも平均第 10~14 治療日、「反応」(同 50% 低下) は平均第 18~24 治療日に生じ (表 2 a)、またイミプラミン・モクロベמיד・プラセボ群 (表 2 b)、さらにフルオキセチンとモクロベמיד (表 2 c) の第 3~28 治療日の累積改善率を比較すると、その推移は極めてよく似ていて薬理作用の有無・内容に関係がない。この結果に基づいて著者らは、治療によって、うつ病者の共有する生物学的な“resilience”-like component の引き金があったん引かれると、これに続いて、プラセボで観察される経過に類似したパターンで、回復が生ずるとみている。

## 3) 双極性障害

Krüger ら (2006)<sup>6)</sup> は双極性障害に関する神経画像研究で、リチウムに反応した寛解患者群とそ

表1 精神療法・薬物療法・プラセボ反応者の脳画像

報告者	対象	測定法	治療法	異なる変化	共通の変化
Baxter ら (1992)	強迫神経症	糖代謝 (PET)	BT SSRI	(-)	↓尾状核 (右, 頭部)
Brody ら (2001)	うつ病	糖代謝 (PET)	IPT SSRI	(-)	↓ PF, 帯状回 (左, 前) ↑側頭葉 (左)
Martin ら (2001)	うつ病	脳血流 (SPECT)	IPT SNRI	↑辺縁系	↑基底核
Mayberg ら (2002)	うつ病	脳代謝 (PET)	プラセボ SSRI	↑脳幹 etc	↑ PF, 帯状回 etc ↓辺縁系, etc
Fumark ら (2002)	社会恐怖	脳血流 (PET)	CBGT SSRI	(-)	↓海馬, 扁桃核, etc

BT: 行動療法, IPT: 対人関係療法, CBGT: 集団認知行動療法, PF: 前頭前皮質, ↑: 増加,  
↓: 減少, SSRI: 選択的セロトニン再取込阻害薬, SNRI: セロトニン・ノルアドレナリン再  
取込阻害薬

表2

## a. 各種治療に持続的な反応を示した時期

Treatment	N	Patients Meeting 20 % Criterion		Patients Meeting 50 % Criterion	
		Proportion, (N) %	Day, Mean±SD	Proportion, (N) %	Day, Mean±SD
Imipramine	509	(420) 82.5	10.6±7.2	(311) 61.1	18.0±7.9
Moclobemide	1020	(801) 78.5	12.5±8.1	(547) 53.6	18.9±8.3
Placebo	316	(184) 58.2	13.3±10.2	(100) 31.6	20.0±10.0
Amitriptyline	167	(134) 80.2	12.2±9.4	(96) 57.5	21.3±11.4
Fluoxetine	444	(341) 76.8	14.2±8.4	(211) 47.5	20.2±8.3
Oxaprotiline	120	(77) 64.2	15.7±11.2	(47) 39.2	23.3±11.6
Mirtazapine	138	(111) 80.4	14.4±11.4	(78) 56.5	19.4±12.2
Paroxetine	134	(102) 76.1	14.2±11.5	(71) 53.0	23.9±11.6

## b. 薬理作用の異なる抗うつ薬とプラセボの累積改善率

Day	Imipramine, n(N)=419(506), %	Moclobemide, n(N)=453(580), %	Placebo, n(N)=111(191), %
3	15.4	17.8	23.3
7	55.1	53.7	54.3
10	61.9	61.2	60.3
14	81.3	80.1	77.6
21	93.5	92.1	89.7
28	97.7	97.0	95.7

## c. 薬理作用の異なる抗うつ薬の累積改善・反応率

Day	Criterion: 20 % Sustained Baseline Score Reduction		Criterion: 50 % Sustained Baseline Score Reduction	
	Fluoxetine, n(N)=345(440), %	Moclobemide, n(N)=348(437), %	Fluoxetine, n(N)=211(440), %	Moclobemide, n(N)=209(437), %
5	7.7	6.5	1.4	1.0
7	33.7	33.8	10.1	11.7
10	43.5	43.7	17.3	11.7
14	67.5	66.8	34.1	40.3
21	79.0	81.9	57.7	59.7
28	94.7	94.8	88.5	87.9

(文献7) より引用)

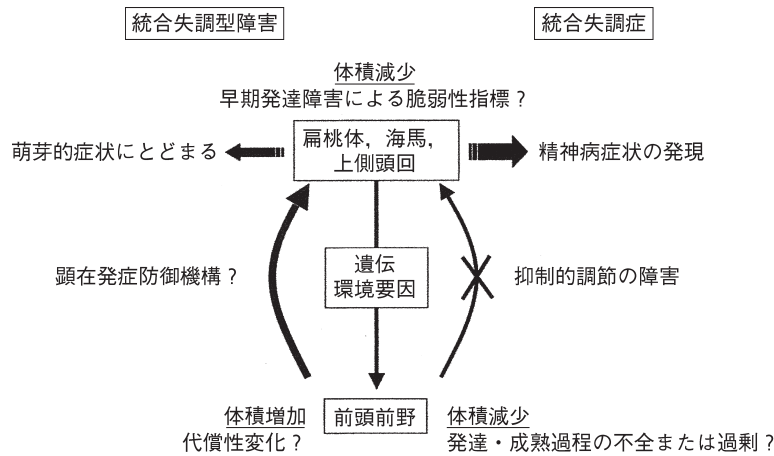


図2 脳形態からみた統合失調症の発症機構と統合失調型障害における防御因子 (文献8) より引用)

の健常同胞群に「悲哀」誘発試験を施行し、脳局所血流量を測定した。それ以前の研究で得られたバルプロ酸反応寛解者の結果も加えて3群を比較すると、患者群とその健常同胞群には脳の各所に、気分障害の家族歴がない健常者には認められない変化が検出され、これは双極性障害への「脆弱性」を示唆する所見と解釈された。患者群とその健常同胞群を区別する唯一の所見は中前頭皮質にみられ（前者で減少，後方で増加），これが双極性障害に対するレジリアンスに関わると考えられている。

#### 4) アルコール症

Volkowら(2006)<sup>10)</sup>は、父親か第1~2度親族にアルコール症をもつ非アルコール症者（いわば高リスク群）と家族歴のない対照群について、PETでD<sub>2</sub>受容体と糖代謝の測定および人格特性の評定を施行した結果、高リスク群で尾状核と腹側線条体のD<sub>2</sub>受容体利用度が有意に高かったことから、これが行動の抑制と情動の統御にかかわる回路を調整することによってアルコール症に対して「防御的」に働いているものと推測した。

#### 5) 統合失調症

統合失調症についてレジリアンスと銘うった研究はまだない。ここではこれまでに発病論的視点から報告されてきた生物学的知見をレジリアンスの視点から見直して、いくつかの知見を補足しておきたい。

##### (1) 発病防御因子

鈴木ら(2008)<sup>8)</sup>は、統合失調症・統合失調症型障害・健常者の脳形態画像を比較して、前2群に共通する側頭葉などの変化は「脆弱性」に、統合失調症で顕著な前頭前野などの体積減少は精神病症状の顕在化に関連するのに対して、統合失調型障害における前頭前野の体積増大は顕在発症に防御的に働いている可能性があるともみた(図2)。

##### (2) 回復促進因子

まずHPA軸や免疫系が非特異的なストレス緩衝システムとして、統合失調症の臨床経過に関わっていることを示唆する知見は多い(八木, 1993)<sup>12)</sup>。

次にDA系については、急性期からの早期回復者に関する血中ホモバニリン酸動態の知見(図3)から、これを生物学的ストレス緩衝システム

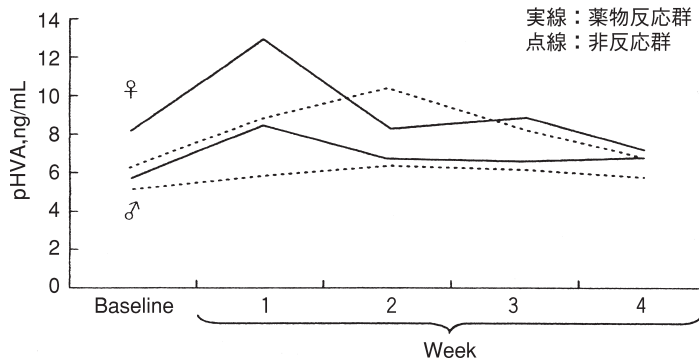


図3 薬物療法中の血中ホモバニリン酸動態  
(Koreen, A. R., et al.: Arch Gen Psychiatry, 51; 132-138, 1994)

表3 ドパミン D<sub>2</sub> レセプター遺伝子 S311C 変異をもつ統合失調症患者の臨床像

	Ser/Ser	Ser/Cys	Cys/Cys	<i>p</i> <sup>*1</sup>
統合失調症患者数	142 名	11 名	3 名	
manchester スケール (平均値±SE) <sup>*2</sup>				
妄想	1.7±0.1	2.3±0.5	0.5±0.5	0.425
幻覚	1.4±0.1	1.9±0.6	0.5±0.6	0.676
滅裂思考	1.7±0.1	0.7±0.2	0.5±0.5	0.022
感情の平板化・不適切な感情	2.1±0.1	1.0±0.3	1.0±1.0	0.006
精神運動減退	2.0±0.1	1.2±0.4	1.0±1.0	0.045
入院日数/罹病期間 (日数) (平均値±SE)	0.67±0.03	0.37±0.12	0.11±0.02	0.002
現在の入院期間 (年) (平均値±SE)	11.9±1.1	3.1±2.0	1.0±0.6	0.0003

\* 1 S311C をもつ患者ともたない患者について Mann-Whitney U テストで比較

\* 2 manchester スケールは、なし (0) から極度 (4) までの 5 段階評価 (文献 9) より引用)

のひとつとする見方がある (Friedhoff, 1989)<sup>3)</sup>。

展が期待される。

### (3) 軽症化 (重症化防御) 因子

また遺伝子レベルでは、融ら (1995)<sup>9)</sup> によって見出された D<sub>2</sub> 受容体の遺伝子変異が注目される。すなわちこの遺伝子変異は健常者にもあり、しかもこの変異を持つ患者群には症状が軽く、経過が良く、抗精神病薬に反応しやすいという臨床的特徴が見出されていた (表 3)。

統合失調症ほどレジリアンス研究を必要とする疾病はないと思われるので、これからの研究の発

### 謝 辞

慶応義塾大学精神神経科・鹿島晴雄教授のご支援を感謝する。

### 文 献

- 1) Charney, D.S.: Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: Implications for successful adaptation to extreme stress. Am J Psychiatry, 161; 195-216, 2004

2) 田 亮介, 八木剛平, 田辺 英ほか：精神疾患におけるレジリエンス研究—— PTSD からの発展. 臨床精神医学, 37; 349-355, 2008

3) Friedhoff, A.J., Simkowitz, P.: A new conception of the relationship between psychological coping mechanisms and biological stress buffering systems. Br J Psychiatry, 154 (suppl 4); 61-66, 1989

4) Hoge, E.A., Austin, E.D., Pollack, M.H.: Resilience: Research evidence and conceptual considerations for posttraumatic stress disorder. Depression and Anxiety, 0; 1-14, 2006

5) 神田橋條治, 八木剛平：対談：精神科における養生と薬物. 診療新社, 大阪, 2002

6) Krüger, S., Alda, M., Young, L.T., et al.: Risk and resilience markers in bipolar disorder: brain responders to emotional challenge in bipolar patients and their healthy siblings. Am J Psychiatry, 163; 257-264, 2006

7) Stassen, H.H., Angst, J., Hell, D., et al.: Is there a common resilience mechanism underlying antidepressant drug response? Evidence from 2848 patients. J Clin Psychiatry, 68; 1195-1205, 2007

8) 鈴木道雄, 高橋 努, 周 世昱ほか：統合失調症

——脳画像研究からみた発症脆弱性と統合失調型障害における顕在発症防御機構. 臨床精神医学, 37; 377-384, 2008

9) 融 道男：ドパミン D<sub>2</sub> レセプターと精神分裂病. Molecular Med, 32; 168-173, 1995

10) Volkow, N.D., Wang, G-J, Begleiter, H., et al.: High levels of dopamine D<sub>2</sub> receptors in unaffected members of alcoholic families. Arch Gen Psychiatry, 63; 999-1008, 2006

11) 渡辺昌祐：うつ病は治る. 保健同人社, 東京, 1986

12) 八木剛平：精神分裂病の薬物治療学——ネオヒポクラティズムの提唱. 金原出版, 東京, 1993

13) 八木剛平, 田辺 英：精神病治療の開発思想史——ネオヒポクラティズムの系譜. 星和書店, 東京, 1999

14) 八木剛平：臨床医は発病論的治療観から脱却せよ. 精神医学, 46; 910-911, 2004

15) 八木剛平：現代精神医学定説批判——ネオヒポクラティズムの眺望. 金原出版, 東京, 2005

16) 八木剛平, 田 亮介, 渡邊衛一郎：精神疾患の回復論, 生体防御論, そして“Resilience”——統合失調症と気分障害を中心に. 脳と精神の医学, 18; 135-142: 2007