

第104回日本精神神経学会総会

シンポジウム

神経化学はうつ病をどう分類してきたか
——過去から将来を見つめる——

仙波 純一（さいたま市立病院精神科）

神経化学はうつ病をどのように分類してきたかを批判的に紹介し、将来うつ病はどのように分類すべきかを考えた。うつ病における神経化学的な研究は、血液や尿などの体液サンプルの分析に始まった。その後デキサメサゾン抑制試験などの内分泌学的な研究、血小板を用いたモノアミンの受容体、トランスポーターや細胞内伝達機構の研究へと進み、いわゆるうつ病の生物学的マーカーが探求されてきた。また抗うつ薬の作用機序から、セロトニンとノルアドレナリンがそれぞれ病因となっている異種のうつ病が存在するのではないかと推測もなされた。これらの研究の目的は、うつ病を健常対照群と比較することにより、うつ病に特異的な生化学的異常を明らかにしようとしたものである。さらにはこれらの生物学的マーカーを用いることにより、いわゆる内因性のうつ病を、神経症性うつ病や統合失調症などのうつ状態から区別できるようにすることが期待されたのである。しかし現時点にいたってもこのような試みは成功していない。それは、生物学的な研究では診断がDSM-IIIやIVなどの操作的な診断に基づいて行われているために、これらの診断基準を超える分類ができないというパラドックスによるためでもある。うつ病の遺伝子研究でも事態は同じである。しかし、より適切な中間表現形を見出すことにより、この問題を解決できるかもしれない。今後は、うつ病は多様な生物学的な成因を持った多種の疾患であることを前提として、生物学的な種々の方法論に基づいた分類法と、症状に基づいた診断分類とが、調和をもって確立されていくことが期待される。

1. はじめに

近年うつ病概念が拡散し、いわゆる内因性うつ病を前提に作られていた従来のうつ病の診断や治療を再考しなければならなくなってきている。抑うつ症状はうつ病だけでなく多くの精神疾患で出現し、しばしばその鑑別も容易でないことは周知のことである。なかでも、従来からいわれている内因性のうつ病と神経症性うつ病や気分変調症などの軽症慢性うつ病の鑑別は、教科書通りには行かず、実際の臨床場面で難渋することは少なくない。このときに、両者を鑑別する何らかの生物学的なマーカーを求めることは自然な成り行きであろう。つまり、症状によらない客観的で信頼性の高い所見があれば、少なくともそれを参考にして、うつ病が鑑別できるはずである。さらに、もしこ

のようなマーカーが存在すれば、そこから直ちにうつ病の生物学的な病因解明の糸口が得られるはずである。

しかし、精神医学ではそもそも診断は症状に基づかざるを得ず、身体疾患のように病因に直接結びつくような可視的あるいは定量的な所見があるわけではない。したがって、生物学的な研究を行うときにも、すでに診断の段階から、対象集団は均一でなく実際は多様な病因が組み込まれている可能性を排除できない。そのため、得られた結果の解釈も常に控えめなものになってしまう。

精神医学における生物学的研究は、このような問題をはらみつつも、実際は精神医学研究の中心であり続けている。このシンポジウムでは、生物学的研究分野の中でもとくに神経化学をとりあげ、

そこでは従来うつ病をどのように分類してきたかを批判的に紹介し、将来うつ病はどのように分類し、臨床に活用すべきかを考えた。

2. うつ病の生物学的研究の歴史

うつ病は症状経過から単極型と双極型、精神病理学的視点からは神経症性と内因性あるいは反応性などと分類されていた。神経化学からは、初期のうつ病のモノアミン仮説に基づき、セロトニン性とノルアドレナリン性のうつ病が想定された^{1,12)}。つまり、モノアミンのなかでも、とくにセロトニンが欠乏しているうつ病と、ノルアドレナリンが欠乏しているうつ病の2種類があり、それぞれ症状や抗うつ薬に対する治療反応性が異なるのではないかという仮説である¹³⁾。この仮説のもとに多くの実験が行われた。しかし、当時は脳内のモノアミン動態を直接に測定することは、脳脊髄液の分析を除くとほとんど不可能であり、末梢の体液（血液や尿など）中に存在するモノアミン関連物質の分析から、中枢での機能を類推するにとどまっていた。脳脊髄液中のモノアミン代謝産物を測定した研究は数多いが、一例として、男性うつ病患者の脳脊髄液中のモノアミン代謝物を測定した Koslow ら⁹⁾の結果を示す(図1)。ノルアドレナリン系、ドパミン系、セロトニン系のそれぞれの代謝物である MHPG, HVA, 5-HIAA の濃度は、うつ病、躁病、対照の3群間で統計的な差異を認めていない。モノアミン仮説と並んで、うつ病ではストレスに対する副腎皮質ホルモンの反応性が減弱しているのではないかという HPA (視床下部・下垂体・副腎皮質) 軸の異常説も提唱された。Carroll ら⁴⁾はうつ病患者にデキサメサゾンを投与して、翌日の血中コルチゾール分泌の抑制の程度から、HPA 軸の感受性を検討した(デキサメサゾン抑制試験, DST)。彼らうつ病では分泌の抑制が減弱しており、内因性うつ病における HPA 軸の障害を提唱した。その後、この DST の研究は 1980 年代に盛んに行われた。初期にはもっぱら臨床的な興味から行われ、内因性うつ病と神経症性うつ病の鑑別、治

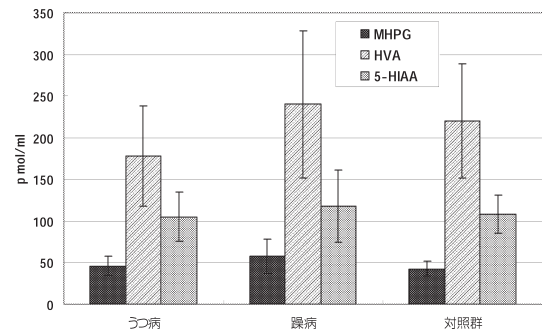


図1 脳脊髄液中のモノアミン代謝物の濃度
MHPG, HVA, 5-HIAA はそれぞれ、ノルアドレナリン、ドパミン、セロトニンの代謝産物。どのグループ間にも有意な変化は見られない。Koslow ら⁹⁾による論文から作図。

療反応性との関連などが世界中で報告された。現在では、DST の結果を診断に用いるには感度が悪く(検査が陽性でも 40~50% がうつ病であるに過ぎない)、特異度も低い(うつ病でなくとも、検査で陽性に出ることがある)という結論に至っている。つまり、統計的にはうつ病と対照では異なるとしても、その差は小さく、診断に使えるほどのパワーを持つものは見つからなかったことである。このことは、よりうつ病に特異的とされた REM 睡眠潜時の短縮の所見¹⁰⁾などでも同様である。しかし最近では、デキサメサゾン投与にさらに CRH を負荷することにより、うつ病診断の感度と特異性があがるという dex/CRH テストの有用性も提唱されている⁸⁾。

神経科学的な研究は、技術的な進歩に規定されるとはいえ、たかだか 30 年あまりの歴史しかない。この間に盛んに研究された DST, REM 睡眠潜時, 血小板イミプラミン結合能(セロトニン取り込み部位を反映)⁹⁾, 血小板モノアミン酸化酵素活性¹¹⁾などの発表数の推移を図 2 に示す。生物学的研究テーマの栄枯盛衰がうかがわれる。最近では遺伝研究や脳画像研究が体液研究に取って代わって盛んになっていることがわかる。

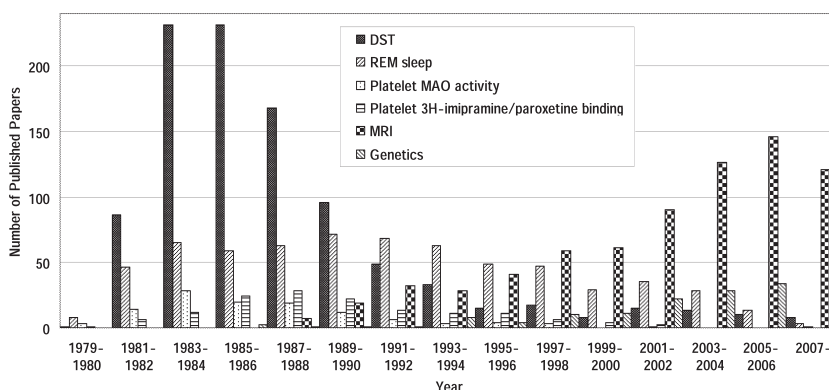


図2 うつ病の生物学的な研究の推移

DST：デキサメサゾン抑制試験，REM Sleep：レム睡眠研究，Platelet MAO activity：血小板モノアミン酸化酵素活性，Platelet 3H-imipramine/paroxetine binding：血小板³H-イミプラミン/パロキセチン結合，MRI：MRIによる脳画像研究，Genetics：遺伝子研究

3. うつ病の生物学的指標 (biological marker)

うつ病の生化学的研究の多くのエネルギーは、うつ病に特異的な生物学的マーカーを探すことに向けられた。生物学的なマーカーは症状依存性の state marker と素因依存性の trait marker に分類される。前者はうつ病の場合病相が過ぎ去れば健常群と差がなくなるもので、後者は病相が終了しても変わらないばかりでなく、病前から存在していることが推測され、さらに家族にも同様の傾向が見られるものを言う。当然、病因研究では state marker を追求することになる。初期には DST の異常や血小板イミプラミン結合能の低下などの所見は、trait marker であることが期待された。しかし、研究の不一致が多く、再現性も不良であった。結局これらの指標は現在では state marker であると考えられている。State marker であると推定されているものには、CSF 中の 5-HIAA 濃度の低下²⁾、REM 睡眠潜時の短縮¹⁰⁾、トリプトファン枯渇による抑うつ⁵⁾の悪化⁵⁾などがあるが、十分な合意までには至っていないのが現状である。

これらの生物学的マーカーの研究からは、いくつか統計的に有意な変化が発見されたが、その効果は小さく、診断に使えるほどの決定的な生化学

的マーカーは解明されていない。いずれの研究所見も感度や特異度が低いのが現状である。すなわち、うつ病であってもその所見が見られないこともあり（感度が低い）、うつ病でなくてもその所見が見られることがある（特異性が低い）ということである。この原因は必ずしも研究技術上の問題ではなく、対象とするうつ病という母集団の非均一性によるらしいことが推測される。症状レベルで診断し集めたうつ病という集団が、生物学的に不均一であるらしいということであれば、どのような研究をしてもはっきりとした結論が出てこないのは当然ともいえる。しかし、科学研究で重要な再現性や信頼性を確実にするためには、DSM などの操作的な診断基準をもとに対象を選択していかなければならない。

そもそも、うつ病研究は統合失調症の研究よりも困難な点が少なくない。うつ病自体の多様性や正常との境界があいまいな点はさておき、病相性の経過をとり正常に戻ることもあること、双極性障害の混入を排除できないこと、不安障害などの併存症の多いこと、しばしば薬物やアルコールの乱用が重畳することなどは、できるだけ生物学的に均一な集団を対象としたい生物学的研究では大きな重荷になる。

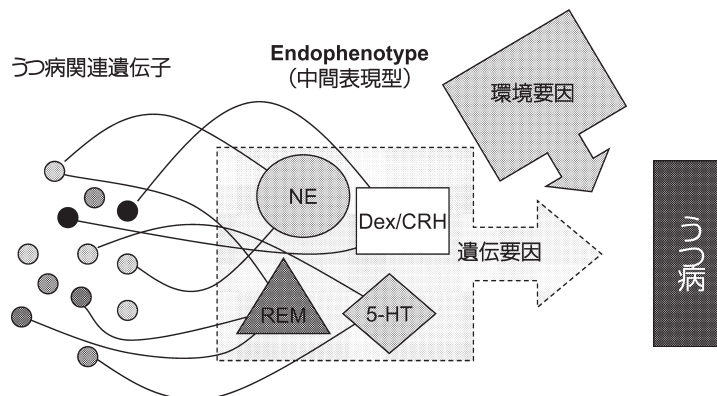


図3 うつ病における endophenotype の概念

略号：NE；Norepinephrine, Dex/CRH；Dexamethasone/CRH - test, REM；REM sleep latency, 5-HT；Serotonin. それぞれの機能の異常が endophenotype である。この endophenotype は比較的少数の遺伝子によって規定されている。

4. うつ病の中間表現型 (endophenotype) の発展

生物学的マーカーを求める研究の限界から、最近ではうつ病の中間表現型という概念を発展させて、生物学的な研究を進める流れが作られている⁶⁾。中間表現型とは、生化学的検査などによって初めて観察可能となる内的な表現型をいう。たとえば、糖尿病における耐糖能異常や喘息における IgE の高値などである。図3に示したように、うつ病の場合、表現型とはうつ病それ自体である。中間表現型がセロトニン代謝異常、DST 異常、グルココルチコイド受容体の異常、REM 睡眠の異常などの所見となる⁷⁾。先に述べた、state marker と結果的にはほぼ同じ所見を指すこととなる。それぞれの中間表現型は比較的少数の遺伝子によって規定されている。中間表現型の集合が遺伝子要因となり、これに環境要因が加わって、疾患が発症すると考える。

このような中間表現型の概念が作られた背後には、従来の連鎖解析や関連研究などの遺伝子研究では、結果の不一致が目立ち、うつ病と遺伝子の関連が混沌としていたことによる。表現型の定義（つまりうつ病の診断）があいまいな限りは、いくら遺伝子の研究を重ねてもむだであろうという

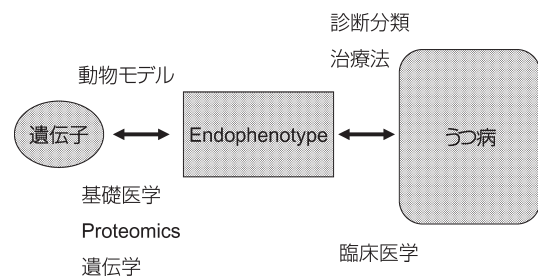


図4 Endophenotype 概念を用いたうつ病の研究法
Endophenotype を仲立ちとして、遺伝子研究、動物実験、臨床研究などが協調性を持って進歩することができるようになる。

ことである。むしろ、より遺伝的に強く規定されている生物学的な指標（つまり、中間表現型）を探し出し、これと疾患の病因や病態生理との関連を調べるほうが、研究としては賢明であろうという判断である。実際、中間表現型は定量化できる指標であるために、生物学的な研究で扱いやすく、動物モデルへの発展可能でもある。中間表現型を介在とした遺伝子とうつ病の研究の概念図を図4に示した。

5. 今後のうつ病分類へのコメント

以上のようなうつ病の生化学的研究の流れの中

から、うつ病分類へのコメントを私見を交えて紹介したい。ひとつは、DSM-IIIに始まる操作的診断基準の功罪である。生物学的研究の現実として、操作的診断基準によらない臨床研究はできない。そもそも、そうでなければ診断の信頼性を担保できず、国際誌への発表はできない。確かにDSMなどの操作的診断基準は、評価者間で高い一致性があり、信頼性も高い。しかし、それは必ずしも妥当性を保障するものではない。つまり、操作的に分類された集団が、病態生理まで同一であるという保証はないのである。しかし、自然と同一であるはずという暗黙の了解が形成されてしまった。これが実際の治療にあたる臨床家を迷わせているのである。次に、現時点では感度も特異度も高いうつ病のマーカーは知られていないという現状である。しかし、これは先に述べた中間表現型の採用により克服できるかもしれない。診断に有用な中間表現型が確立されれば、病因研究にも大きな発展が期待できるかもしれない。しかし、遺伝子とは関連していても、症状と関連しない所見が中間表現型として見出される可能性もある。このときには、たとえば双極性や単極性といった、症状論的には自明の分類が崩れていってしまう可能性もはらんでいる。

それではどのような分類システムがあれば、生物学的研究者を満足させるであろうか。私見であるが、研究を前提としている以上DSMなどの操作的診断基準はやはり有用である。操作的な診断システムには限界があるにしても、臨床研究だけではなく薬物の臨床試験では信頼性の担保は何といても重要である。一部にはスペクトル概念やディメンジョン診断の要素も組み込む必要があるであろう。しかし、臨床的な有用性を考えると、多軸診断をさらに活用して行くのが賢明かもしれない。薬物反応性や中間表現型などの診断軸を追加する必要があるであろう。しかしこの時に、臨床家は操作的な診断基準の限界を知り、たとえば第1軸の診断名だけで治療方針を決めてしまうようなことがないように、つねに慎重な態度が必要となるであろう。最終的には、うつ病は多様な生物

学的な成因を持った多種の疾患であることを前提として、生物学的な種々の方法論に基づいた知見と、症状に基づいた診断分類とが調和をもって確立され、治療に生かされていくことが期待される。

文 献

- 1) Asberg, M., Thoren, P., Traskman, L., et al.: "Serotonin depression"—a biochemical subgroup within the affective disorders? *Science*, 191; 478-480, 1976
- 2) Asberg, M., Traskman, L.: Studies of CSF 5-HIAA in depression and suicidal behaviour. *Advances Exp Med Biol*, 133; 739-752, 1981
- 3) Briley, M. S., Langer, S. Z., Raisman, R., et al.: Tritiated imipramine binding sites are decreased in platelets of untreated depressed patients. *Science*, 209; 303-305, 1980
- 4) Carroll, B. J., Feinberg, M., Greden, J. F., et al.: A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry*, 38; 15-22, 1981
- 5) Delgado, P. L., Price, L. H., Miller, H. L., et al.: Serotonin and the neurobiology of depression. Effects of tryptophan depletion in drug-free depressed patients. *Arch Gen Psychiatry*, 51; 865-874, 1994
- 6) Gottesman, II, Gould, T. D.: The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 160; 636-645, 2003
- 7) Hasler, G., Drevets, W. C., Manji, H. K., et al.: Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology*, 29; 1765-1781, 2004
- 8) Holsboer, F., Lauer, C. J., Schreiber, W., et al.: Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuroendocrinology*, 62; 340-347, 1995
- 9) Koslow, S. H., Maas, J. W., Bowden, C. L., et al.: CSF and urinary biogenic amines and metabolites in depression and mania. A controlled, univariate analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 40; 999-1010, 1983
- 10) Kupfer, D. J.: REM latency: a psychobiologic marker for primary depressive disease. *Biol Psychiatry*, 11; 159-174, 1976
- 11) Murphy, D. L., Weiss, R.: Reduced monoamine

oxidase activity in blood platelets from bipolar depressed patients. *Am J Psychiatry*, 128 ; 1351-1357, 1972

12) Schildkraut, J. J., Orsulak, P. J., Schatzberg, A. F., et al.: Toward a biochemical classification of depressive disorders. I. Differences in urinary excretion of

MHPG and other catecholamine metabolites in clinically defined subtypes of depressions. *Arch Gen Psychiatry*, 35 ; 1427-1433, 1978

13) 仙波純一: うつ病治療における SSRI の意義. *日本薬理学雑誌*, 116 ; 79-84, 2000
