

第 105 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

## うつ病の生物学的問題

清水 栄 司 (千葉大学大学院医学研究院神経情報統合生理学)

我々は、未治療うつ病患者の血清中の脳由来神経栄養因子 (BDNF) 濃度が、健常者と比較して有意に減少している一方で、抗うつ薬治療中のうつ病患者では、健常者と同レベルであることを発見した (Shimizu, et al., 2003)。うつ病の発症に、BDNF などの因子が、遺伝と環境の相互作用により、影響を与えている可能性が考えられる。個人差ということでは、児童期のトラウマがある慢性症例には、抗うつ薬は、効果が乏しく、認知行動療法が効果的という報告 (Nemeroff, et al., 2003) がある。一方、うつ病の再燃防止は、抗うつ薬に、認知行動療法を追加することが、効果的という報告 (Paykel, et al., 1999) がある。認知行動療法は、top down 式に、抗うつ薬は、bottom up 式に、脳に作用するというように、異なるメカニズムを考え、両者を上手に併用していくことが重要である。また、英国の stepped-care model では、うつ病の再燃は、治療抵抗性と同じステップ 4 という高いランクに位置付けられ、薬物療法と認知行動療法などの心理的介入に併用が推奨されている。我々は、重要なうつ病の再燃防止のために、「心の健康問題により休業した労働者の職場復帰が成功する条件因子の抽出調査」により職場復帰には、本人の治療だけでなく、受け入れる職場側の準備も重要であることを、明らかにしてきた。職場の環境調整が、最初の心理的介入として、再燃防止に重要であろう。

BDNF (brain-derived neurotrophic factor ; 脳由来神経栄養因子) は、脳内で最も豊富な神経栄養因子で、NGF (nerve growth factor ; 神経成長因子), neurotrophin-3 (NT-3), neurotrophin-4/5 (NT-4/5) などから成る NGF ファミリーである。神経系の成長や維持の増強作用、さらには、学習記憶などの神経可塑性の機構にも重要な役割を果たしていることが知られている。

うつ病には神経栄養障害仮説がある<sup>7)</sup>。正常では、BDNF が十分に存在して、脳の神経細胞が元気な状態である。しかし、うつ病では、BDNF が減少し、脳の神経細胞が枯れたような状態になる。抗うつ薬の投与により、BDNF が再び正常なレベルまで回復して、脳の神経細胞も元の状態に戻るといえるものである。

この仮説は、動物実験では、うつ状態の動物モデルである強制水泳試験や慢性拘束ストレスにお

いて、BDNF の mRNA レベルが低下すること、抗うつ薬慢性投与動物の海馬で BDNF が増加すること、BDNF の海馬投与は、動物モデルで抗うつ効果を示すことや、臨床研究では、抗うつ薬内服例の死後脳で、BDNF 増加がみられたこと、血清 BDNF は、うつ病患者で低下していることのような研究により、支持されている。

我々は、未治療うつ病患者の血清 BDNF 濃度が、健常者と比較して有意に減少している一方で、抗うつ薬治療中のうつ病患者では、健常者と同レベルであることを発見した<sup>9)</sup>。さらに、うつ病患者の血清 BDNF 濃度とうつ症状の重症尺度である HAM-D-17 (ハミルトンうつ症状評価スケール) (Hamilton, 1960) との間に負の相関があることを見出し、BDNF 低下がうつ病の病因となっている可能性を示した。そして、未治療の患者に抗うつ薬による薬物治療を施行すると、臨床症

状の改善に伴い、低下していた血清 BDNF 濃度が増加することを確認した。

うつ病の神経栄養障害仮説に関して、うつ病における BDNF 低下は、後天的か、先天的かという観点があげられる。それぞれ、うつ病では、ストレスによる脳のダメージから、BDNF の低下がおこり、後天的な脆弱性を示すという仮説と先天的に BDNF の低下が存在して、うつ病発症者の遺伝的な危険因子となっているのかという仮説である。実際には、遺伝因子と環境因子の両者を取り込んだ仮説が現実的であろう。海馬におけるストレス誘発性の変化が、遺伝的に脆弱な個人において、うつ病を発症させる中心的な役割を果たすという考え<sup>1)</sup>がそれである。疫学研究で示されるように、うつ病の発症年齢には、若年期と中年期の2つのピークがある<sup>2)</sup>。同じ気分障害の双極性障害の発症年齢が、青年期に比較的多く、加齢とともに徐々に減るのが、遺伝の関与の大きさを推測させる一方で、単極性うつ病の発症年齢の、青年期と中高年期に、2つのピークは、遺伝と環境の両方の影響を示唆するものであろう。そこで、うつ病を、遺伝的な脆弱性の影響を強く受ける若年発症群とストレスによってつくられた後天的な脆弱性の影響による中年発症群と2分して、異なる病因によるうつ病として分類することも一つの考え方であろう。

実際に、老齢ラットでは、ストレスに対する BDNF の反応が減少するという報告<sup>10)</sup>もあり、臨床的にしばしばみられる老年期うつ病の抗うつ薬に対する不応性が、BDNF の増加不全によるものである可能性が示唆される。

個人差については、大うつ病と児童期のトラウマを持つ患者の精神療法と薬物療法の反応性の相違<sup>6)</sup>の報告をもとに考えてみたい。児童期に、親との死別や身体的、性的虐待、ネグレクトなどのトラウマを持つ患者は、トラウマを持たない患者に比べて、大人になって、慢性うつ病になった時に、抗うつ薬での反応が悪い一方で、CBASP と呼ばれる認知療法には反応するのである。児童期のトラウマが、脳に生物学的な脆弱性を与えて、

大人になった時に、抗うつ薬での治りにくさにつながっていると考えられる。

また、うつ病の再発防止は、薬物療法の維持継続が重要だが、薬物を維持した上で、認知療法を加えた認知療法追加グループが、1年で25%の再発に抑えられていたのに対して、薬物継続のみの普通の治療とどめた対照群グループが、1年で50%の再発がみられた<sup>8)</sup>。

このように、薬物療法と認知療法は、相補的に作用するようにみえるが、現在の脳科学研究でも、その仮説がある。すなわち、抗うつ薬の薬物療法は、脳の大脳辺縁系などのセロトニン系や BDNF などから bottom up 式に作用すると想定した場合、これと対比して、認知行動療法は、top down 式に、前頭前皮質を落ち着かせ、前部帯状回を活性化するという考えが、うつ病患者に無作為割付けで抗うつ薬と認知療法を行ったときに変化がみられた脳内糖代謝の部位から想定されている<sup>4)</sup>。

以上のように、生物学的側面からも、うつ病の再燃と個人の脆弱性に対しては、薬物療法と認知行動療法のそれぞれの長所と短所を見極め、対処していくべきであろう。

うつ病患者の増加に対して、イギリスでは、うつ病の NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence: 健康促進と疾病の治療・予防に関して国にガイダンスを提供する英国の国家機関) の診療ガイドラインに、stepped-care model (段階的モデル) (図) というアプローチを取り入れて、軽症うつ病 (軽症の判断は難しいとしているが、目安として ICD の 10 症状のうち 4 個にとどまる) の初期治療としては、薬物療法ではなく、低強度のセラピー [2 週間の観察待機 (watchful waiting), ガイドされたセルフヘルプ, コンピュータにアシストされた認知行動療法, 運動, 7 セッションまでの心理的介入] を提供するシステムを開始した。低強度のセラピーに反応がなければ、中等症から重症のうつ病に対する治療、すなわち、高強度のセラピー (すなわち、正規の認知行動療法) あるいは薬物療法のど

ステップ5 入院ケア 危機チーム	生命の危険、 重度の自己ネグレクト(放棄)	薬物療法、併用治療、 電気けいれん療法
ステップ4 精神保健専門家 (危機チームを含む)	治療抵抗性、再発、非定型、 精神病性うつ病	薬物療法、複合心理学的介入、 併用治療
ステップ3 プライマリ・ケア・チーム、 プライマリケア・精神保健 ワーカー	中等症あるいは重症うつ病	薬物療法、心理学的介入、 社会的支援
ステップ2 プライマリ・ケア・チーム、 プライマリケア・精神保健 ワーカー	軽症うつ病	観察待機 (watchful waiting)、 ガイドされたセルフヘルプ、 コンピュータによる認知行動療法、 運動、短期心理学的介入
ステップ1 家庭医 (GP)、実践看護師 (Practical Nurse)	うつ病であるかどうかを認定	アセスメント (評価)

図 うつ病の stepped-care model (英国 NICE guideline 2007 年 4 月を翻訳、引用)

ちらかへステップアップするというものである。このうつ病の stepped-care model に対応可能な体制づくりとして、認知行動療法セラピストを 7 年間で 1 万人養成するため、当初の 3 年間で合計 363 億円の国費が英国では投じられる。確固としたプライマリ・ケアが発達した家庭医 (General Practitioner : GP) 体制の英国と専門医へのフリーアクセス体制の日本では、医療システムの差も大きい。日本でも、増加するうつ病の診療に関して、stepped-care model のコンセプトを取り入れ、薬物療法以外の選択肢である認知行動療法を十分に準備する必要があるであろう。

また、うつ病の再発は、英国の stepped-care model では、治療抵抗性と同じステップ 4 とされ、薬物療法と心理学的介入 (認知行動療法など) の併用が推奨されている。再発したうつ病は、初発と違う扱いが必要なのである。

そこで、再燃防止のためには、産業メンタルヘルスでは、職場復帰の成功が重要である。

我々は、千葉県多くの精神科医の先生方のご協力を得て、うつ病が治って、職場復帰した、外来通院中の患者さん 73 人 (平均年齢  $43.9 \pm 8.7$  歳、うち男性 65 人) へのアンケート調査「心の

健康問題により休業した労働者の職場復帰が成功する条件因子の抽出調査」を産業医学振興財団の助成により行った。うつ病治療後に、抑うつ気分や意欲低下のような、うつ病の主症状は消失し、職場復帰が許可された勤労者は、予想通り、順調に職場に復帰していける人もいれば、予想に反して、一部には、復帰後も、しばしば病欠を繰り返さざるを得ない人々あるいは、再び休職せざるを得なくなってしまう人が存在している。そのため、平成 16 年 10 月、厚生労働省から、「心の健康問題により休業した労働者の職場復帰支援の手引き」が公表され、労働者のメンタルヘルス対策の一層の推進が図られている。職場復帰支援の流れの大事なポイントとして、「職場復帰後のフォローアップ」があげられ、職場復帰支援プランの作成が各職場で実施するように求められている。一方、その手引きの序文に、「心の健康問題には、様々な要因が複雑に重なり合っていることが多い。職場復帰の可否の判断や職場復帰支援プランの作成には、多くの不確定要素が含まれることが少なくない」と述べられているように、うつ病寛解後の職場復帰が成功するためには、様々な要因が複雑に重なり合っているため、それを少して

表 7つの職場復帰チェックリスト (千葉式)

職場側
<input type="checkbox"/> ①「段階的な作業の増加」
<input type="checkbox"/> ②「能力低下に対する上司の配慮」
<input type="checkbox"/> ③「休職長期化への焦りの上司による緩和」
<input type="checkbox"/> ④「配置転換, 異動の希望への配慮」
本人側
<input type="checkbox"/> ⑤「必要な睡眠がとれる」
<input type="checkbox"/> ⑥「職場に復帰したい気持ちがある」
<input type="checkbox"/> ⑦「うつの症状が十分に良くなっていると感じる」

も, 単純明快にすることが求められていた。そこで, うつ病や適応障害などの心の健康問題により休職した人の職場復帰がスムーズに行くために重要な因子を, 「職場の環境 (配慮)」と「患者さん自身の状態」に分けて, それぞれ 11 項目, 18 項目用意し, その合計 29 項目から, 患者アンケートにより, 特に, 7つの項目が重要としてあげられ, 「7つの職場復帰チェックリスト (千葉式)」とされた (表)。すなわち, 職場復帰は, 本人だけの問題ではなく, 職場や上司が積極的に支援するべきものだという発想の転換が重要である。職場の環境調整が, 最初の心理的介入として, 再燃防止に重要であろう。

## 文 献

- 1) Duman, R.S.: The neurochemistry of mood disorders: Preclinical studies. *Neurobiology of Mental Illness* (ed. by Charney, D.S., Nestler, E.J., Bunney, B. S.). Oxford University Press, New York, p.333-347, 1999
- 2) Hagnell, O., Lanke, J., Rorsman, B., et al.: Are we entering an age of melancholy? Depressive illnesses in a prospective epidemiological study over 25 years:

the Lundby Study, Sweden. *Psychol Med*, 12 (2); 279-289, 1982

3) 原口 正, 清水栄司, 山内直人ほか: メンタルヘルス問題による休職者は復職が成功するために何を重要であると考えているか?: パイロット研究. *産業医学ジャーナル* (印刷中)

4) Kennedy, S.H., Konarski, J.Z., Segal, Z.V., et al.: Differences in brain glucose metabolism between responders to CBT and venlafaxine in a 16-week randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*, 164 (5); 778-788, 2007

5) National Institute for Health and Clinical Excellence: CG23 Depression: NICE guideline (amended), 25 April 2007 (<http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=29615>)

6) Nemeroff, C.B., Heim, C.M., Thase, M.E., et al.: Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100 (24); 14293-14296, 2003

7) Nestler, E.J., Barrot, M., DiLeone, R.J., et al.: Neurobiology of depression. *Neuron*, 34; 13-25, 2002

8) Paykel, E.S., Scott, J., Teasdale, J.D., et al.: Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy: a controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 56 (9); 829-835, 1999

9) Shimizu, E., Hashimoto, K., Okamura, N., et al.: Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*, 54 (1); 70-75, 2003

10) Smith, M.A., Cizza G.: Stress-induced changes in brain-derived neurotrophic factor expression are attenuated in aged Fischer 344/N rats. *Neurobiol Aging*, 17 (6); 859-864, 1996