

第107回日本精神神経学会学術総会

会 長 講 演

精神科医療におけるイノベーションを目指して

三國 雅彦

(群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野)

第107回の学術総会のテーマは「山の向こうに山有り，山また山 精神科における一層の専門性の追求」である。多職種と連携した精神科チーム医療を進めていく上でも，他診療科とのリエゾン医療においても，精神科医の専門性が問われることになる。サブ・スペシャリティの各々の精神医学会との連携を図りながら，この専門性を追求して質の高い精神科医療を実現していくことが求められている。とくに，問診による診断のみで，補助的診断マーカーという客観的な評価法が確立していないという現実的な問題があり，治療反応性の予測を可能にする客観的な評価法もない。精神疾患の客観的なバイオマーカーの開発研究は世界中で行われているが，再現性のある臨床的に有用なマーカーを残念ながら特定できてはいない。わが国では先進医療として光トポグラフィー (Near Infrared Spectroscopy : NIRS) が承認されており，その他，MRIによる脳の形態計測や白血球の発現遺伝子マーカーなどの補助的診断マーカーが開発されつつある。これらの成功の陰にはICD-10やDSM-IVを用いた操作的診断とともに臨床精神病理学に基づく伝統的診断がまだ用いられているため，多施設での精神科診断の一致率が高い可能性がある。したがって，精神疾患の補助的診断法としての有用性を日本から発信するとともに，当事者自身や家族が精神科医と客観的な機能検査結果を共有でき，その治療の必要性を認識して積極的に治療に参加するという，精神科医療の真のイノベーションを実現したいものである。

Seeking a Technical Innovation in Medical Psychiatry

The central theme of the 107th Annual Meeting of the JSPN, 2011, in Tokyo is that climbing to the summit of a mountain often provides a new view towards a continuous series of mountain summits yet to be attained. In the same way, highly specialized medical psychiatry may be realized through solving clinical problems one after another. Therefore, I would like to talk about developing technical innovation in the practice of medical psychiatry in this address. A central problem is that in the absence of objective diagnostic biomarkers for mental disorders, psychiatrists depend on subjective examinations in order to properly diagnose their patients. Many researchers have studied genetics and investigated objective tools such as magnetic resonance imaging for use as diagnostic markers to aid subjective examinations. None of these findings, however, have been replicated consistently enough to merit widespread clinical use. These controversial results are mainly due to currently no gold standard of psychiatric diagnoses.

In Japan, however, a Near Infrared Spectroscopy (NIRS) technique has been exclusively approved by the Ministry of Health, Labour and Welfare as one of dozens of the

第107回日本精神神経学会学術総会=会期：2011年10月26～27日，会場：ホテルグランパシフィック LE DAIBA，
ホテル日航東京

総会基本テーマ：山の向こうに山有り，山また山 精神科における一層の専門性の追求

会長講演 精神科医療におけるイノベーションを目指して 座長：鹿島 晴雄 (国際医療福祉大学保健医療学部)

Advanced Medical Technology to assist in the differential diagnoses of depressive states, although it should be necessary to accumulate the more supportive evidence to prove clinical usefulness. Additionally, the subjective examinations based on traditional psychopathology are still used clinically in Japan as well as ICD-10 and DSM-IV. To offer better care to people with mental-health problems, we should continue the search for more conventional biomarkers. Techniques such as NIRS combined with other diagnostic techniques, could be a powerful tool to aid in subjective examinations, as part of a continuing progress in the direction of technical innovation in the field of medical psychiatry.

1. はじめに

技術立国で経済的不況を克服するべく、医学-工学の連携による医学・医療のイノベーションが叫ばれて久しいが、精神科領域ではあまり話題にはなっていない。イノベーションどころか、一般病床と精神病床を区別している医療法の改正、精神科と一般身体科との間に存在するマンパワーや医療経済面での格差の是正、障害者権利条約批准のための国内法整備の一環としての非自主的入院手続きや保護者制度の改革などの喫緊の課題が精神科医療には山積みとなっている。このような閉塞した状況を打開するには精神科医学界全体でのあらゆる努力の結集が重要となるが、一方、精神科医療の水準の向上も必須となる。問診と経験で判断しているのが精神科医療の現状であるが、うつ病や統合失調症の補助的診断マーカーを明らかにし、治療反応性の予測を可能にし、治療抵抗性精神疾患の治療法を開発して、当事者や家族が治療に積極的に参加しやすくする精神科医療の真のイノベーションを達成していくことが学術団体としての本学会の進むべき道ではないかと考えている。第107回の学術総会のテーマは「山の向こうに山有り、山また山 精神科における一層の専門性の追求」である。多職種と連携した精神科チーム医療を進めていく上では、精神科医の力量が問われ、一般身体科とのリエゾン医療においても、精神科医の専門性が問われることになる。サブ・スペシャリティの各々の精神医学会との連携を図りながら、この専門性を追求して、質の高い精神科医療を実現していくことが精神科医療改革の要となるといえる。

近年、精神疾患の非侵襲的な脳画像解析法が著

しく進歩し、脳の形態・機能の評価が可能となり、精神疾患の状態像の評価のための有力な武器となり、精神疾患の病態解明に迫る方法論の1つともなってきた¹⁰⁾。しかし、ハウズフィールドがCTスキャナーを開発した1973年以前には、言うまでもなくMRIもSPECTもなく、精神科、神経内科や脳外科で用いられていた脳画像検査は気脳写(pneumoencephalography: PEG)と脳血管写(cerebral angiography: CAG)のみであった。このPEGにより慢性統合失調症に脳室の拡大があることを証明した最初の報告⁷⁾は実に1927年に遡るが、疾病の経過の結果に基づく二次的な変化ではないかとの批判があり、初回エピソードが起こった直後の変化の検討の必要性が当時から指摘されていた。発症から数ヵ月の30症例を含む約50症例の統合失調症における脳室の形態異常についての知見は1934(昭和9)年に北大精神科から報告された¹⁶⁾。この研究によって、統合失調症における脳室の形態の異常出現率が推定発症時期からPEG撮影までの期間が1ヵ月後、3ヵ月後、1年以内と延びれば延びるほど、それぞれ30%、39%、43%と高率となること、同一症例の約3年の経時的変化の有無をみると、その脳室の形態異常が進行的変化を示す群と不変の群とに分かれ、疾患群であることが明らかにされており、日本発の今日的な意義を有する研究報告であったといえることができる。

視床下部ホルモンであるコルチコトロピン遊離促進ホルモン(CRH)と合成グルココルチコイドであるデキサメサゾン(DEX)とを組み合わせたグルココルチコイド受容体機能の解析⁶⁾など、末梢の臨床指標の解析法が近年急速に進歩してき

ているが、この源流の1つとしてはクロールプロマジンなどの向精神薬療法を1954（昭和29）年に導入し、その治療前後での血中ホルモン濃度の変化や情動変化を解析する研究が北大精神科で推進されてきた¹³⁾。このように、今日のような検査技術が発達していなかった時代に先人が切り拓いてきた研究業績に接すると、後に続くわれわれも、うつ病や統合失調症の補助的診断マーカーを明らかにし、治療反応性の予測因子を明らかにして精神科医療の真のイノベーションに関与していきたいものと願わずにはいられない。

2. 客観的、補助的な精神疾患診断法としての 脳形態・機能評価や末梢の 臨床マーカーの探索の試み

適切に診断することが当事者本人を理解し、経過を見通し、治療法を選択していく羅針盤の役割を果たしていることはどの医療現場でも共通している。精神疾患の診断は国際的な操作的診断基準に依拠しつつ、臨床精神病理学的になされているが、残念ながらその診断の妥当性を担保する客観的な脳機能検査、臨床マーカー検査は世界的に見ても確立されていない。このため、当事者自身や家族が一見すれば明らかな異常を示す客観的な機能検査を通してその病態を理解し、治療の必要性や治療の反応性を認識して積極的に治療に参加するという、ごく当たり前のことが実現できてはいない。

これらの実現に向けて、群馬大学ではメランコリー型の特徴を有するうつ病について、疑似糖のフルオロデオキシグルコース（FDG）を用いた陽電子放射断層法（FDG-PET）を用いた脳画像学的解析やデキサメサゾン/コルチコトロピン遊離促進ホルモン（Dex/CRH）負荷による神経内分泌学的解析を行ってきた¹⁾。一方、近赤外線スペクトロスコピー（Near Infrared Spectroscopy：NIRS、光トポグラフィー）を用いた解析により、言語流暢性課題負荷時の前頭葉における酸素化ヘモグロビンの反応パターンが単極性うつ病、双極性障害、統合失調症、健常対照でそれぞ

れ異なっていることを明確にしてきた^{4,8,12)}。幸い2009年に、光トポグラフィーがICD-10でのF2（統合失調症圏）、F3（うつ病圏）のうつ症状の鑑別のための補助的検査法として先進医療に認められた。この反響は大きく、Nature誌でもNews Featureにおいて取り上げられた³⁾。しかしながら、さまざまな施設での再現性の確認の問題や頭皮の血液量変化の影響の排除という技術的な問題など今後の課題がまだ残されている。一方、脳磁図（Magnetoencephalography：MEG）は脳内の電気活動に伴って発生する磁場活動を脳磁場計測装置を用いて記録する方法であるが、当科と東大精神科とが共同で被験者の意欲に左右されない、逸脱刺激後に誘発される磁場フィールド（mismatch negativity：MMNm）の測定を単極性うつ病、双極性障害、健常対照について報告している。視覚的な刺激に注意を向けてもらっている状態で、聴覚的な標準刺激に逸脱刺激を10%程度混在させて、注意が向けられていなくても無意識的に注意を切り替える自動的なMMNmが観察され、しかも単極性でも双極性でも健常対照に比して、MMNmの振幅（反応の大きさ）は有意に低下しており、しかも、MMNmの潜時（逸脱刺激からMMNmが出現するまでの時間）は健常対照と単極性で差がなく、双極性で有意に延長していることが明らかにされている。したがって、MEGを用いた脳機能解析が健常者、単極性うつ病、双極性障害の脳機能的な差異のマーカーとなる可能性を示唆している¹⁵⁾。

この他、富山大学を中心に都立松沢病院などとの共同研究で、三次元MRIでの脳形態解析により統合失調症や双極性障害と健常者との鑑別法の確立に向けた研究が長年続けられて、その成果が目ざされてお¹¹⁾、また山口大学精神科では白血球の各種遺伝子発現の解析により、双極性と単極性の相違点と類似点ならびに精神症状依存のか、素因的かを明らかにする研究が成果を上げてお¹⁷⁾、文部科学省の脳科学研究推進プログラムとして群馬大学との共同研究が実施されている。

しかし、これらの成果はもっともっと多施設、

多数症例で、その再現性が証明されないかぎり、客観的な補助的診断法としては認知されないことは言うまでもない。

3. 多施設、多数症例の共同研究を推進する上での診断と対象の選択の問題

精神科医の臨床診断を取りあえずはゴールドスタンダードとして、精神疾患の補助的な客観的指標の妥当性を検証するしかないので、その妥当性の検証での成果を上げることが出来る第一の条件は各精神疾患群の診断の一致度である。

操作的診断システムが導入され、研究対象の均一化に大きな役割を果たしているという期待があり、発症関連遺伝子の解析やバイオマーカーの検索に際しても診断基準としてしばしば用いられ、成果を上げていることも事実であるが、一方、Andreasenの指摘⁹⁾を待つまでもなく、精神病理学を放棄し臨床的表現型のみで依拠した操作的診断が個々の症例に対する見立てに基づく治療という精神医学の本来の体系を歪めてしまったとの指摘がある。個々の症状項目数だけからうつ病が診断できるとしてしまうことは、客観的な話すスピード、語彙数、表情や立ち居振る舞い、性格傾向など全体をみて診断すべきであるのに、「木を見て森を見ない」の愚を犯していることにもなる。そもそもICD-10でもDSM-IVでもうつ病エピソードと診断した場合には、ICD-10であれば身体性症候群、DSM-IVではメランコリー型の特徴を有するか否かを特定することになっており、自責感が不適切に強くないか、朝方抑うつが強い日内変動がないか、年来の願望が叶ってもうつ状態が改善しない情動反応の欠如が認められるかに注目して特定することになっているが、臨床の実態としてはこの特定がなされていない嫌いがある。身体性症候群やメランコリー型の特徴を有することが確認できると、常識的な臨床病理学に基づく診断としての内因性の概念にほぼ相当するうつ病を診断していることになる。したがって、精神疾患の補助的な客観的指標の妥当性を検証するための多施設、多数症例の共同研究を推進する上での対

象の選択には、まずこのメランコリー型のうつ病を特定して採用することがその一致度を高めるために必須となる。

4. マルチモダリティの脳形態・機能検査や末梢サンプルで絞り込んだ対象から抽出された臨床バイオマーカーの探索

同じメランコリー型と特定できるうつ病でも、初発年齢では20歳代をピークとする亜型と50歳代をピークとする亜型とに分けられ、若年発症群は精神的遺伝負因が高く、性差はないが、中高年初発群は生活習慣病の発症リスクが高く、女性に多いという性差が存在することが知られており、さまざまな亜型からなる症候群である。その神経病理学的基盤としては、若年発症群は微細な細胞構築の障害、高齢初発群は微小脳梗塞などの血管病変が想定されている。高齢初発うつ病のMRI画像解析では無症候性微小脳梗塞が中年以前発症うつ病群より有意に多く観察されることが1980年代後半から報告され始めていた⁹⁾。広島大学精神科からも50~65歳のうつ病患者を、50歳以前と以後の初発年齢で分けると、MRI解析による無症候性脳梗塞の頻度が50歳以降の初発群で有意に高いことが報告され、中高年初発群が神経学的には無症候性梗塞の精神症状としてのうつ病として考察された⁹⁾。われわれも平均60歳のうつ病患者を、若年初発群(平均年齢37歳)と中高年初発群(平均年齢59歳)に分けて比較すると、MRI解析による白質の高信号は中高年初発群で有意に高く、特に前頭葉白質で有意であり、若年発症群の出現頻度や程度は健常対照と有意差がなく、前頭葉白質での微細な虚血性変化が中高年初発群の発症脆弱性と関連することを報告した¹⁴⁾。したがって、若年発症と中高年発症とでは発症脆弱性が異なり、中高年発症では血管性病変の関与が示唆されることになる。

このように初発年齢によって病因・病態の異なるメランコリー型と特定できるうつ病症候群についての類似点と相違点に関する脳科学的なエビデンスを蓄積することが求められている。そこで、

操作的診断とともに、脳形態・脳機能の所見ならびに末梢の DEX/CRH や白血球の遺伝子マーカー所見の一致している、メランコリー型と特定できるうつ病症例の各亜型群について、発現している遺伝子を網羅的に測定し、亜型間で共通あるいはそれぞれの亜型に特徴的な臨床バイオマーカーを明らかにするアプローチが可能になると考えられる。このような臨床バイオマーカーを手に入れた上で、それぞれに特徴的な臨床像、経過、治療反応性に関する臨床研究を実施することによって、臨床バイオマーカーと臨床像、経過、治療反応性によって特徴付けられる新たな疾病分類の試案を作成することが可能になると考えられる。その上、それぞれの亜型群についての分子病態を明らかにすることができる、病態に対応した抗うつ薬の創薬に結び付けることができるのではないかと期待される。

5. おわりに

「辿り来て、今だ山の麓」の感は否めないが、精神疾患の補助的診断法としての脳形態・脳機能解析法、末梢の臨床マーカーを用いた解析法の研究が臨床的に成果を遂げつつあることを振り返ってみてきた。今後、うつ病だけでなく、双極性障害や統合失調症の亜型ごとの臨床バイオマーカーが明らかにされ、それぞれに特徴的な臨床像、経過、治療反応性が明らかにされ、その上多数例、多施設の共同研究でそれらの結果が確認されるようになることが精神科医療のイノベーションには必須である。当事者自身や家族が精神科医と客観的な機能検査結果を共有し、積極的に治療に参加するという、精神科医療の真のイノベーションを日本発で推進することを目指すとともに、次々回の DSM-VI や ICD-12 の改訂には日本からのエビデンスに基づいた疾患分類の提案が一部分でもできるようにすることを願っている。

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) Andreasen, N.C.: DSM and the death of phenomenology in America: an example of unintended consequences. *Schizophr Bull*, 33; 108-112, 2007

3) Cyranoski, D.: Thought Experiment. *Nature*, 469; 148-149, 2011

4) 福田正人, 三國雅彦: 先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」. *精神経誌*, 114; 801-807, 2012

5) Fujikawa, T., Yamawaki, S., Touhouda, Y.: Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke*, 24; 1631-1634, 1993

6) Holsboer, F., von Bardeleben, U., Wiedemann, K., et al.: Serial assessment of corticotropin-releasing hormone response after dexamethasone in depression. Implications for pathophysiology of DST non-suppression. *Biol Psychiatry*, 22; 228-234, 1987

7) Jacobi, W., Winkler, H.: Pneumoencephalographische studien an chronisch schizophrener. *Arch Psychiatr Nervenkr*, 81; 299-332, 1927

8) 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

9) Krishnan, K.R., Goli, V., Ellinwood, E.H., et al.: Leukoencephalopathy in patients diagnosed as major depression. *Biol Psychiatry*, 23; 519-522, 1988

10) 三國雅彦, 福田正人, 功刀 浩編: 精神疾患診断のための脳形態・機能検査法. 新興医学出版社, 東京, 2012

11) 鈴木道雄, 河崎康弘, 高柳陽一郎ほか: 構造MRIによる統合失調症の補助診断の可能性. *精神経誌*, 114; 808-812, 2012

12) Suto, T., Fukuda, M., Yamagishi, Y., et al.: Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: Cognitive brain activation study. *Biol Psychiatry*, 55; 501-511, 2004

13) Suwa, N., Yamashita, I.: *Psychophysiological Studies of Emotion and Mental Disorder*. Buneido, Sapporo, 1972

14) Takahashi, K., Oshima, A., Ida, I., et al.: Relationship between age at onset and magnetic resonance

image-defined hyperintensities in mood disorders. J Psychiatric Res, 42; 443-450, 2008

15) Takei, Y., Kumano, S., Maki, Y., et al.: Preattentive dysfunction in bipolar disorder: a MEG study using auditory mismatch negativity. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 34; 903-912, 2010

16) 内村祐之, 大山恭次郎: えんつえふあろぐらふい

ーニヨル精神分離症ノ研究. 神経学雑誌, 37; 253-295, 1934

17) 渡辺義文, 内田周作, 大舘孝治ほか: 気分障害のバイオマーカー開発, とくに白血球での遺伝子発現からみた気分障害の状態診断, 亜型分類. 精神経誌, 114; 813-821, 2012
