

不安障害の病態と診断

穂吉 條太郎

不安障害の病態に関連する重要な因子として、遺伝的要因、環境要因に加え、エピジェネティックな要因が注目されている。ストレスが負荷されると、視床下部-下垂体-副腎皮質系 (HPA 系) が活性化されコルチゾールが分泌される。この応答には CRHR 遺伝子が関係している。うつ病およびパニック障害における CRHR 遺伝子のハプロタイプ分析の結果、この両者には CRHR 1 および CRHR 2 の遺伝子多型が関係することが見いだされた。被虐待児は成長後、うつ病や不安障害を来たしやすいとされるが、これらの障害を来たさないこともある背景にはこれらの遺伝子多型の存在がある。一方、エピジェネティクスの概念では、クロマチン (ヒストンなどのタンパクと DNA の複合体) にメチル基が結合したり (遺伝子オフ)、アセチル基が結合する (遺伝子オン) ことによって、遺伝子配列の変化を伴わずにクロマチン構造が修飾され、表現型に影響を及ぼすと考えられている。たとえば、同じ環境で育った一卵性双生児がともに統合失調症を発症することは約 50% であるが、この差については遺伝子多型のみで説明することができない。副腎髓質系 (SAM 系) のストレス指標である唾液アミラーゼ、HPA 系の指標であるコルチゾール反応を、電気刺激や TSST の施行後に評価する実験では、Selye の学説とは異なり、ストレスや系の違いによってコルチゾール反応が異なる可能性が示唆された。また、パニック障害における感覚運動統合の機能不全とストレスの関連を検討する実験では、パニック障害では感覚情報を利用できない状況において動揺パターンの矯正が困難になること、感覚運動系の統合に障害がみられること、状態不安や特性不安は重心動揺計の各因子と関係があることなども示唆された。

<索引用語：不安障害、ストレス、遺伝子、重心動揺計、fMRI、自律神経>

はじめに

昨年我々のグループは、不安障害についての最近の診断および治療について書籍を出版したが¹⁾、本稿はさらに専門性を高めて我々のグループの成果を中心として記載した。不安障害は、パニック障害・強迫性障害・全般性不安障害・社交不安障害・PTSD・特定の恐怖症など様々な疾患を含んでいる。不安障害は約 20% の国民が罹患していると言われており、また米国では労働現場において最も不適応を起こす疾患と報告されている。その病態については不明な点が多く様々なアプローチが試みられている。本稿では不安障害の診断を含めた病態の最近の流れについて当科における成

果を中心にして論述した。

I. 不安障害と新しい診断基準 (DSM-5)

DSM の新しい診断基準である DSM-5 は、その特徴として、① 30 年以上にわたる精神科診断の根本的な変化をもたらす可能性があること、② 2010 年にアメリカ精神医学会は、WEB 上に新しいマニュアルのドラフトをアップした。50 万人がアクセスし、様々に議論されてきた、③ アスペルガー症候群や妄想性パーソナリティ障害のような精神科診断を廃棄する方針である、④ 小児の顕著な感情の爆発性に関する病気や性的依存のような成人に関する病気が追加された^{9,10)}。

不安障害 (Anxiety Disorder)	分離不安障害 (Separation Anxiety Disorder)
	パニック障害 (Panic Disorder)
	空間恐怖 (Agoraphobia)
	特定の恐怖 (Specific phobia)
	社交不安障害 [Social Anxiety Disorder (Social Phobia)]
	全般性不安障害 (Generalized Anxiety Disorder)
	物質誘発性不安障害 (Substance-Induced Anxiety Disorder)
	一般身体疾患による不安障害 (Anxiety Disorder Attributable to Another Medical Condition)
	他のところに分類される不安障害 (Anxiety Disorder Not Elsewhere Classified Panic Attack)
	急性ストレス障害 (Acute Stress Disorder)
	空間恐怖 [Agoraphobia (with or without a history of Panic Disorder)]
	全般性不安障害 (Generalized Anxiety Disorder:GAD)
	強迫性障害 (Obsessive-Compulsive Disorder:OCD)
	パニック障害 [Panic Disorder (with or without Agoraphobia)]
	恐怖症 [Phobias (including Social Phobia)]
	外傷後ストレス障害 (Posttraumatic Stress Disorder:PTSD)

図1 DSM-5 (ドラフト) の不安障害分類

DSM-5の多軸評定は、I軸は臨床疾患 (clinical disorders) から臨床症候群 (clinical syndromes) に変更された。II軸もパーソナリティ障害と知的障害 (personality disorders and intellectual disabilities) から発達障害とパーソナリティ障害 (development disorders and personality disorders) に変更された。すなわちII軸に新たに発達障害が追加されたことになる。III軸の急性身体状態と身体疾患 (acute medical conditions and physical disorders) は身体疾患 (physical disorders) と変わるが大きな変更はなさそうである。IV軸の心理社会的および環境的問題 (psychosocial and environmental factors) は社会心理的ストレスの重症度 (severity of psychosocial stressors) に変更されている。V軸の機能の全体的評価 (global assessment of functioning) は機能の最も高いレベル (highest level of functioning) に変更されている。

不安障害は、図1のように新たに分類されている。

また新しい概念として混合不安うつ病 (mixed anxiety/depression) が提案されている。これは

従来からうつ病においては、不安を伴うことが多くかつその症状も顕著な場合が多いことが、この疾患概念に反映されたものと考え^{9,10)}。

II. ストレスと不安

Selyeはストレスと身体反応について汎適応症候群という概念を提案した¹⁵⁾。その中でSelyeは様々なストレスを受けても基本的には生体反応が同様であることを示した。この考えが長く信じられてきた。最近我々はストレスと精神疾患の関連についてストレスの生体内反応の指標である唾液コルチゾールと唾液アミラーゼを測定してきた。唾液コルチゾールは視床-下垂体-副腎皮質系であり、唾液アミラーゼは交感神経系であり副腎髄質との関連がある。最近、Maruyamaらは物理的ストレスとして電気刺激、心理的ストレスとしてTrier Social Stress Tests (TSST) という2種類の異なるストレスを同一被験者に与え、その際の唾液コルチゾールと唾液アミラーゼ反応を測定した¹²⁾。異なるストレスに対して唾液アミラーゼ反応には差はなかった。しかし唾液コルチゾール反応ではTSSTの方が電気刺激に対して有意に

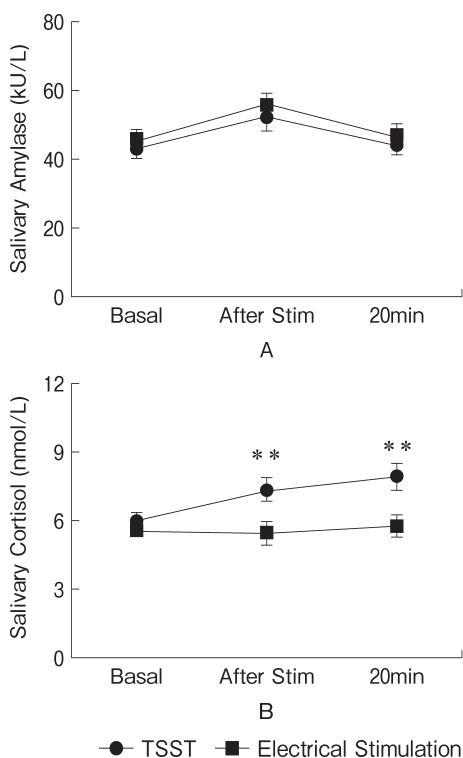


図2 TSSTと電気刺激の間の唾液アミラーゼとコルチゾールの反応
 唾液アミラーゼ反応 (A) は、TSSTと電気刺激の間では有意な差はなかった。しかし唾液コルチゾール反応 (B) は、TSSTは電気刺激に比較して有意に増加していた

増加していた (図2)。唾液アミラーゼは急性反応、唾液コルチゾールは遅延反応と言われてきた。今回の結果は、Selyeの仮説と異なりストレスの違いにより内部反応が異なることを示した (図2)。

また我々は最近これらのストレス反応系を用いて、大うつ病性障害・双極性障害・パニック障害・社交不安障害・強迫性障害・回避性パーソナリティ障害について調べてきた。Tanakaらによれば、大うつ病性障害の中でうつ病患者は電気刺激で唾液アミラーゼが健常人と比較して有意に増加し、唾液コルチゾールは有意な差はなかった^{6,17,18}。これらの結果は物理的的刺激に対して、うつ病患者は反応性が強いことを示唆している。

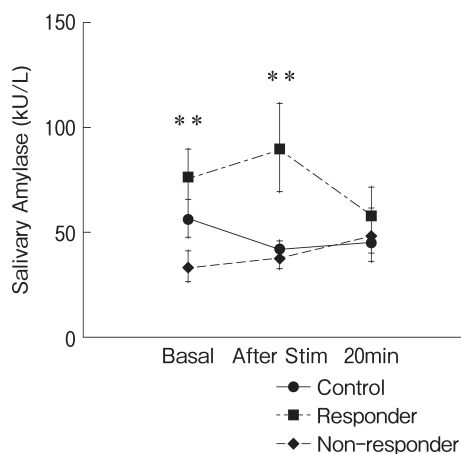


図3 パニック障害における電気刺激による唾液アミラーゼ反応
 治療反応群は、非反応群に比べて有意に増加していた

表1 不安障害の遺伝率

診断	遺伝率 (%)
PTSD	30
全般性不安障害	32
パニック障害	48
社交不安障害	51
注射恐怖	59
空間恐怖	67

この際、うつ状態にある患者が治療によって唾液アミラーゼ系の反応系が健常人のレベルに戻るか否かが今後の興味あるところである (図3)。

III. 児童虐待、遺伝と不安障害

不安障害における遺伝子の役割は重要であり、30~67%に遺伝性が認められると報告されている (表1)^{3,5,13,14}。

最近児童虐待を受けた児童が、成人に達すると大うつ病性障害や不安障害になりやすいことが指摘されている。虐待を受けた患者でも、大うつ病性障害や不安障害になりやすいグループとなくらいグループがあることがあり、これらの差を生む要因としてCRHを受け取るCRHレセプター

表2 うつ病およびパニック障害における CRHR 遺伝子における 6 個の SNP の遺伝子型と表現型

Gene	db SNP ID [M/m] ^a	Chromosome position [bp]	Phenotype	N	MAF ^b	p-value	Genotype distribution			p-value
							M/M	M/m	m/m	
CRHR2	rs4722999 [C/T]	30693775	Control	285	0.444		87	143	55	
			Depression	173	0.384	0.077	70	73	30	0.090
			Panic	180	0.433	0.745	60	84	36	0.748
	rs3779250 [T/C]	30694260	Control	285	0.426		92	143	50	
			Depression	173	0.208	1.75 e¹¹	101	72	0	2.08 e¹¹
			Panic	180	0.394	0.320	66	86	28	0.603
	rs2267710 [C/T]	30696190	Control	285	0.398		99	145	41	
			Depression	173	0.398	0.056	81	68	24	0.029
			Panic	180	0.406	0.890	65	84	31	0.598
rs1076292 [C/G]	30712701	Control	285	0.370		113	133	39		
		Depression	173	0.315	0.090	86	65	22	0.098	
		Panic	180	0.381	0.799	73	77	30	0.591	
rs2284217 [A/G]	30713608	Control	285	0.574		46	151	88		
		Depression	173	0.569	0.892	36	77	60	0.188	
		Panic	180	0.600	0.474	32	80	68	0.186	
rs226771 [C/T]	30716643	Control	285	0.798		10	95	180		
		Depression	173	0.740	0.040	10	70	93	0.112	
		Panic	180	0.797	0.981	5	63	112	0.866	

Statistical analysis was performed using χ^2 test.

^aM, major allele, m, minor allele.

^bMAF, minor allele frequency.

有意差のある数字を太字に表記した。

(CRHR) に遺伝子多型の存在がある。CRHR は、CRHR1 および CRHR2 に分類される。この中で CRHR1 の遺伝子多型の存在が指摘されている。Ishitobi らは、CRHR1 および CRHR2 と大うつ病性障害・パニック障害のケースコントロール研究を行った。この中で我々は CRHR1 および CRHR2 はいずれも大うつ病性障害・パニック障害と関連があることを報告した (表2)⁸⁾。

最近双子研究およびがん研究において、エピジェネティクスという概念が注目されるようになってきた。遺伝子配列が同じであるにもかかわらず、一卵性双生児の統合失調症の罹患率は 50% といわれている。その要因としてエピジェネティクスという概念がこの 50% を説明するのではないかと考えられている。エピジェネティクスは、メチル基などの標識はクロマチン (ヒストンなどのタンパク質と DNA の複合体) を凝集させ、DNA を読む酵素が遺伝子に近づけないようにすること

で遺伝子の活性を阻害する (遺伝子オフ)、アセチル基などの標識は、クロマチン構造をゆるめることで遺伝子の活性を促進する (遺伝子オン) が指摘されてきた。この概念と併せて最近「遺伝子移動」という考えが注目されている。

IV. 重心動揺と不安障害

最近「重心動揺計」を用いた研究において双極性障害では、脳の構造・神経化学・機能的異常姿勢コントロールと、小脳・脳幹・基底核との関連も指摘されている²⁾。そこで我々は、パニック障害の姿勢コントロール検査を用いて、感覚運動統合の機能不全とストレスの関連研究を行った。パニック障害患者は健常人と比較して有意に外周面積の増加や Y 方向中心変位の増加が認められた (図4)。またパニック障害では STAI による特性不安・状態不安検査では明らかにパニック障害患者が健常人と比較して有意に不安が増加していた。

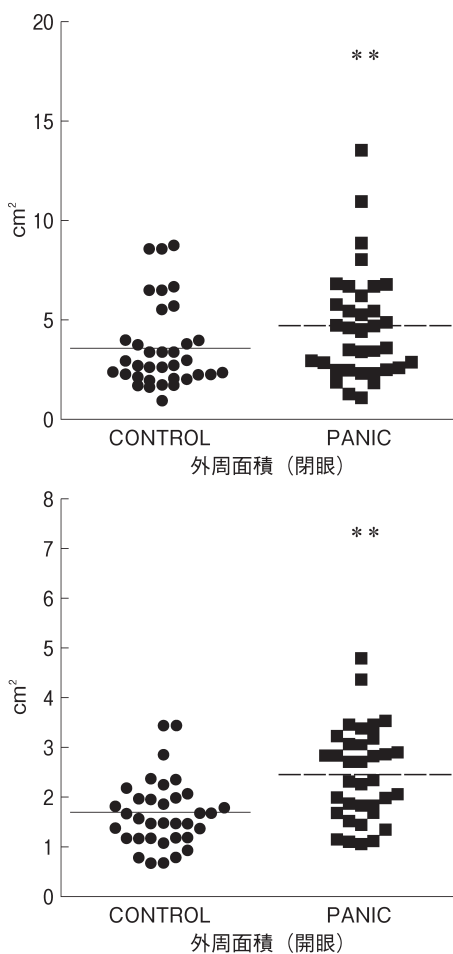


図4 重心動揺計での閉眼・開眼におけるパニック障害患者とコントロールの外周面積比較
** p<0.01

これと同じパターンを我々は双極性障害で見いだしている。これらの結果は、パニック障害では、視覚情報が利用できない時に動揺パターンを矯正することが困難である。動揺面積の拡大と姿勢コントロールの複雑系の機能低下は、感覚運動系の統合の障害を示唆している。

まとめ

不安障害は、治療として精神療法に加えて薬物療法の進歩で治療自体に幅ができてきた。しかし不安障害の予後は従来考えられてきたものより、

長期化しかつ寛解率も高くないことが判明している。今後は長期戦略に立って、不安障害の病態をさらに明らかにするために脳画像・遺伝・ストレス反応などを含めた広範囲な研究が待たれる^{4,7,11,16}。これらの成果は必ずや不安障害の診断への応用および新しい治療法の確立に大いに貢献するものと考ええる。

文献

- 1) 穂吉條太郎, 五十川浩一, 河野伸子: 不安障害の臨床. 新興医学出版社, 東京, 2011
- 2) Bolbecker, A.R., Hong, S.L., Kent, J.S., et al.: Postural control in bipolar disorder: increased sway area and decreased dynamical complexity. PLoS One, 6; e19824, 2011
- 3) Domschke, K., Deckert, J.: Genetics of anxiety disorders status quo and quo vadis. Curr Pharm Des, 2012 [Epub ahead of print]
- 4) Imanaga, J., Ishitobi, Y., Kohno, K., et al.: Postural Control in Bipolar disorder: Increased sway area and decreased dynamical complexity (in preparation)
- 5) Ishii, T., Akiyoshi, J., Hanada, H., et al.: Association between the obestatin and BDNF gene polymorphism and panic disorder, and depressive disorder. Psychiatr Genet, 19; 159, 2009
- 6) Ishitobi, Y., Akiyoshi, J., Ando, T., et al.: Elevated salivary α -amylase and cortisol levels in unremitted and remitted depressed patients. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 14; 268-273, 2010
- 7) Ishitobi, Y., Kohno, K., Kanehisa, M., et al.: Serum Ghrelin Levels and the Effects of Antidepressants in Major Depressive Disorder and Panic Disorder. Neuropsychobiology, 66; 185-192, 2012
- 8) Ishitobi, Y., Nakayama, S., Yamaguchi, K., et al.: Association of CRHR1 and CRHR2 with major depressive disorder and panic disorder in a Japanese population. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 159B; 429-436, 2012
- 9) Jabr, F.: Psychiatry's "Bible" Gets an Overhaul. Scientific American Mind, May, 2012
- 10) 貝谷久宣, 兼子 唯, 巢山晴栄: 不安障害. 特集

精神科診断分類の改訂にむけて—DSM-5の動向—。臨床精神医学, 41; 577-587, 2012

11) Kanehisa, M., Ishitobi, Y., Ando, T., et al.: Serum hepatocyte growth factor levels and the effects of antidepressants in panic disorder. *Neuropeptides*, 44; 431-435, 2010

12) Maruyama, Y., Kawano, A., Okamoto, S., et al.: Differences in salivary alpha-amylase and cortisol responsiveness following exposure to electrical stimulation versus the Trier Social Stress Tests. *PLoS one*, 7:e39375, 2012

13) Mizuta, N., Akiyoshi, J., Sato, A., et al.: Serotonin receptor 3A (HTR3A) gene is associated with personality traits, but not panic disorder. *Psychiatr Genet*, 18; 44, 2008

14) Nakashima, K., Akiyoshi, J., Hatano, K., et al.: Ghrelin gene polymorphism is associated with depression, but not panic disorder. *Psychiatr Genet*, 18; 257,

2008

15) Selye, H., McKeown, T.: Studies on the physiology of the maternal placenta in the rat. *Proc Roy Soc Lond*, 119; 1-31, 1935

16) Tanaka, Y., Akiyoshi, J., Kawahara, Y., et al.: Infrared radiation has potential antidepressant and anxiolytic effects in animal model of depression and anxiety. *Brain Stimul*, 4; 71-76, 2011

17) Tanaka, Y., Ishitobi, Y., Maruyama, Y., et al.: Salivary alpha-amylase and cortisol responsiveness following electrical stimulation stress in major depressive disorder patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 36; 220-224, 2012

18) Tanaka, Y., Ishitobi, Y., Maruyama, Y., et al.: Salivary alpha-amylase and cortisol responsiveness following electrical stimulation stress in panic disorder patients. *Neurosci Res*, 73; 80-84, 2012

The Pathophysiology and Diagnosis of Anxiety Disorder

Jotaro AKIYOSHI

Departement of Neuropsychiatry, Oita University Faculty of Medicine

In addition to genetic factors, the role of epigenetic and other environmental factors in the promotion of anxiety disorder has attracted much attention in psychiatric research. When stress is encountered in the environment, the hypothalamus-pituitary-adrenal system (HPA system) is activated and cortisol is secreted. CRHR gene function is closely related to this response. As a result of haplotype analysis of CRHR genes in depression and panic disorder patients, it was found that genetic polymorphism of CRHR1 and CRHR2 was related to both disorders. It is reported that abused children are more susceptible to developing depression and anxiety disorder upon reaching adulthood, but there also exist genetic polymorphisms that may moderate this relationship.

Direct methylation of DNA (typically repressing gene expression) and modification of chromatin structure (complexes of histone proteins and DNA) via acetylation (typically facilitating gene expression) represent epigenetic modifications that are thought to influence

behavioral phenotypes. For example, it is rare that schizophrenia develops in identical twins brought up together in the same environment, and thus phenotypic differences cannot be explained simply by genetic polymorphism.

We also evaluated salivary cortisol and amylase reactivity (indices of the HPA system and sympathoadrenal medullary system, respectfully) after electrical stimulation stress and Trier Social Stress Test (TSST) administration. Here we found differences in the cortisol stress response between electrical stimulation and TSST stressors, in contrast to the theory of Selye. In addition, we found alterations in activity patterns and difficulties integrating sensorimotor information in panic disorder patients, suggesting links between sensorimotor integration and stress in panic disorder. Moreover, state and trait anxiety may be associated with stabilograph factors.

<Author's abstract>

<**Key words**: anxiety disorder, stress, gene, stabilograph, fMRI, autonomic nerve>
