

脳の科学 第 5 回

精神疾患

担当：浅川伸一

2009 年 11 月 06 日

1 精神医学

精神医学 psychiatry とは精神 psyche に影響を与える障害の診断と治療に関する医学分野である。ギリシャ神話で Psyche(精神の意) という若くて美しい女性は、人間の魂を具現化したものであった。

いうまでもなく、現代精神医学の基礎はフロイド Sigmund Freud (1856–1939) によって創始された。彼の説は、人間の内面は意識と普段は認識されない無意識とからなっているという。そして現在の行動に影響を及ぼすものとして幼児期の虐待、養育者との分離、性的な体験によるものとされる。Freud によれば、精神疾患は意識と無意識との間に生じる葛藤から生じるとされる。彼の創始したこの精神分析 psychoanalysis はすべての研究者によって指示されているわけではない。むしろその学説の社会的意義から人文科学系の学問にも多大な影響を与えた。

一方、Skinner の始めた行動主義 behaviorism では、人間の行動は、その環境に対して学習した反応であるという。この観察可能な行動だけに着目し行動を変容させていこうとする立場が行動主義心理学である。行動主義の理論によれば、精神障害とは不適切な行動を学習した状態であるという。これに対する治療は、新しい型の行動を強化したり、適切な行動を観察したり、体験したりすることで行動を再形成すること、学習された誤った行動を解放する能動的な試みであるとされる。

精神療法 psychotherapy はすべての人に有効であるわけではない。むしろ否定的な結論を主張する論文も多数ある。しかし、生物的な基盤に基づいた現代の脳科学の進展が起こる以前では、利用できる唯一の方法であった。精神療法は、精神疾患 mental illness が意思の力のみで解決可能であるという間違った考え方に受け取られることもある。しかし、この考え方は誤りである。精神障害を患っている患者の中には、脳の解剖学的、化学的、機能的変化に原因のある場合の方が多い。

2 不安障害

不安 anxiety とは、健常者でも感じることがある。だが病的な不安障害 anxiety disorder とは、直接的脅威が感じられないにも関わらず持続してしまう慢性的恐怖である。症状としては、不安感（恐れ、心配、落胆など）と、精神的**ストレス反応**（頻脈 tachycardia, 高血圧 hypertension, 吐き気, 呼吸困難, 不眠など）などである。アメリカ合衆国では、人口の 15 % 以下の不安障害のいずれかに該当するという（文献 [1]）。イギリスでは毎年、女性の 5 人に 1 人。男性の 10 人に 1 人が抗不安剤を服用しており、人口の 25 % が一生のうちで一度は不安障害になったことがあると推定されている（文献 [5]）。

以下の不安障害の分類はアメリカ精神医学学会によるものである。

パニック障害 panic disorder: (あるいはパニック発作 panic attack) 強い不安、恐怖あるいは脅威が突然始まり、破滅が今にも起こりそうな感じをしばしば伴う。はっきりと他と区別できるパニック発作が頻発する。人口の約 2 % が罹患するといわれ、発症率は女性が男性の 2 倍である。発症時期は思春期から 50 歳までである。

広場恐怖: 逃げるのが困難であったり、恥をかくかもしれないという場所や状況に対して、不安を感じたり、回避したりする。

強迫性障害 obsessive-compulsive disorder: 強い不安や苦痛の原因となる強迫観念と不安を和らげるための強迫行為 compulsion, そのどちらかあるいは両者が起こる。強迫行為とは、たとえば、何度も手を洗うことを繰り返したり、何かが元の場所からずれていないかを確かめる行動である。2 % 以上の罹患率で男女の発症率は同じ。10 代後半の青年に多くみられ、その強迫症状はストレスの度合いに応じて変化する。

全般性不安障害 generalized anxiety disorder: 最低 6 ヶ月以上の持続的かつ過度の不安と心配を特徴とする。

特定の恐怖症: 特定の恐怖を与える対象や状況にさらされることにより誘発される臨床上明らかな不安で、しばしば回避行動が起こる。

社会恐怖症: ある種の社会的、あるいは行動的状況にさらされることにより誘発される臨床上明らかな不安で、しばしば回避行動が起こる。

外傷後ストレス障害 (PTSD): 重篤な外傷的な出来事の再体験で、覚醒亢進症状および外傷的な出来事に関連した刺激の回避行動を伴う。

2.1 不安障害の発生機序

遺伝的要因の関与が指摘されているが、特定の遺伝子の同定には至っていない。

2.1.1 HPA 系

健常者でも不安や恐怖などでストレスを感じることもある。だが不安障害の場合、このストレスが過敏に不適切にストレス反応を引き起こす。ストレス反応には視床下部¹—下垂体—副腎系 hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) system が関与する (図 1)。

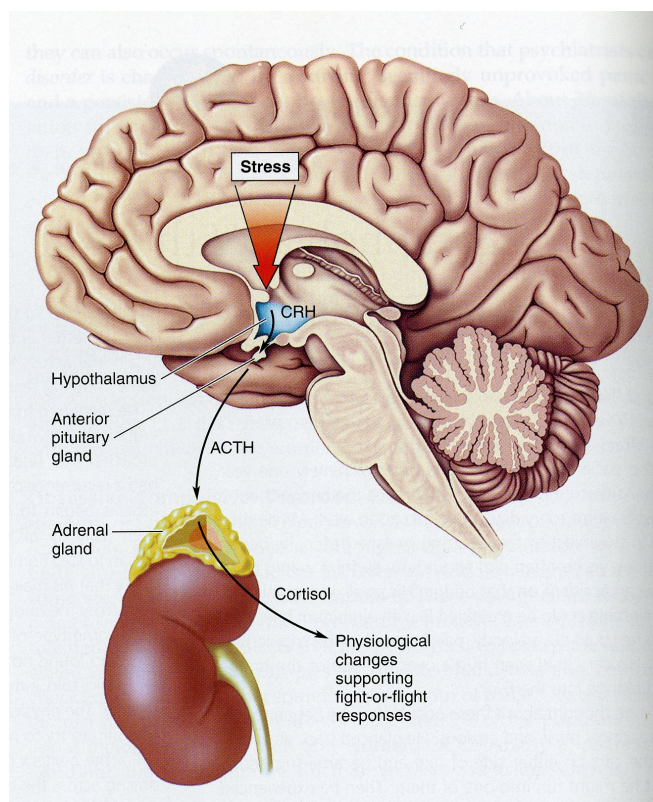


図 1: HPA 系。HPA 系はストレスを受けると視床下部 hypothalamus の室傍核は CRH(corticotropin releasing hormone 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン) を分泌し、これが下垂体前葉 anterior pituitary gland に達して下垂体前葉から ACTH(adrenocorticotrophic hormone 副腎皮質刺激ホルモン) が放出される。ACTH は血液を伝わって副腎 adrenal gland に至り、副腎からコルチゾール cortisol が分泌される。コルチゾールによって「闘争か逃走か」反応が引き起こされる。

¹間脳の一部で視床の前下方にあって第三脳室の側壁下部と底とを囲む部分。下方に突き出して脳下垂体と連なる。体温調節、睡眠、生殖、物質代謝などを司る自律神経系の最高中枢。広辞苑より

2.1.2 扁桃体と海馬による HPA 系の調節

視床下部 hypothalamus の CRH ニューロンは扁桃体 amygdala と海馬 hippocampus によって制御されている。扁桃体は情動反応に重要な役割を果たす。感覚情報は扁桃体の基底外側核に入り、ここから中心核のニューロンに伝えられる。扁桃体の中心核が活性化される結果、ストレス反応が生じる (図 2)。fMRI を用いた研究から扁桃体の不適切な活動が

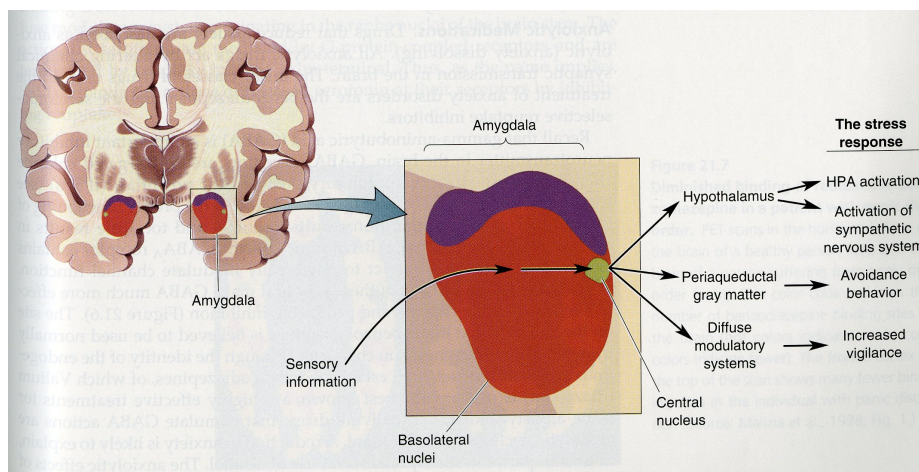


図 2: 扁桃体 amygdala からのストレス反応。扁桃体は視床 thalamus からくる上行性の感覚情報と新皮質からの下行性の入力を受ける。この情報は基底外側核 basolateral nuclei によって統合され、中心核 central nucleus へ伝達される。中心核の活性化は視床下部 hypothalamus, 中脳中心灰白質 periaqueductal gray matter, 拡散調整系 diffuse modulatory systems へと伝達されストレス反応となる。視床下部は HPA 系の活性化, 交感神経の活性化 activation of sympathetic nervous system を, 中脳中心灰白質は逃避行動を, 拡散調整系は警戒の亢進 increased vigilance を, それぞれ引き起こす。

不安障害に関与することがわかってきた。

HPA 系は海馬 hippocampus の支配も受けている。海馬が活性化することによって CRH の分泌は抑制される。海馬は副腎 adrenal gland から放出されるコルチゾール cortisol に反応する糖質コルチコイド受容体 glucocorticoid receptor を多く持っている。海馬は CRH(corticotropin releasing hormone 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン) の分泌を抑えることで血中コルチゾール cortisol 濃度を抑えるフィードバックループを形成している (図 3)。扁桃体 amygdala の活性化は HPA 系とストレス反応を刺激する (図中の緑線)。一方, 海馬 hippocampus の活性化は HPA 系を抑制する (赤線)。海馬は血中コルチゾールに感受性を持つ糖質コルチコイド受容体を多く持つ。そのため海馬は HPA 系の負のフィードバックにとって重要であり, 過剰なコルチゾールの放出を防ぐ役割を果たしている。海馬は記憶にとっても重要な部位であることを注意せよ。海馬ニューロンの死滅はちょうど老

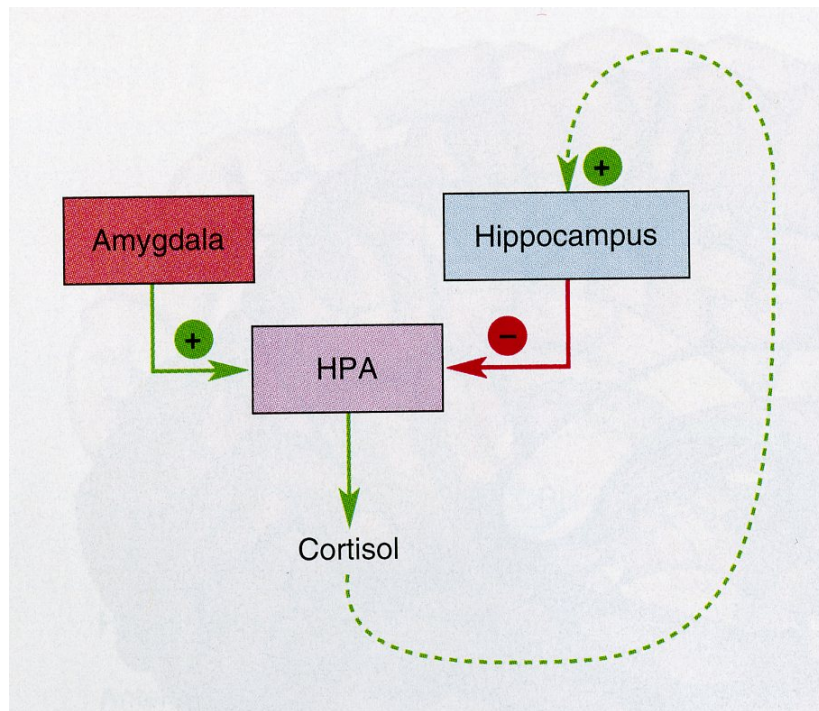


図 3: 扁桃体 amygdala と海馬 hippocampus による HPA 系の制御

化現象のような記憶障害を引き起こす。

継続的なコルチゾール cortisol の暴露は海馬のニューロンの減少，死滅を招く²。

2.2 不安障害の薬物治療

抗不安剤 anxiolytic drug としては，ベンゾジアゼピン benzodiazepine とセロトニン選択的再取り込み阻害薬 selective serotonin reuptake inhibitor(SSRI) (薬品目，ジェイゾロフト，パキシルなど) が挙げられる。

ベンゾジアゼピン benzodiazepine 系の薬は，入眠剤，抗痙攣剤，筋弛緩剤としても処方されることがある。ベンゾジアゼピン benzodiazepine は γ アミノ酸 (gamma aminobutyric acid, GABA³) によるニューロンのシナプスにおけるチャンネル開口を効果的にし，抑制

²ラットにコルチゾールを毎日注射するとコルチコイド受容体を持つニューロンの樹状突起が脆弱になることが明らかになっている。

また野生のヒヒは複雑な社会構造を持っており，下位のオスは上位のオスを可能な限り避ける。ヒヒの数が増えすぎた時に土地の農民は多くのヒヒを檻の中に入れた。すると檻の中では上位のヒヒを避けることができないため，下位のオスはケガや栄養失調ではなくストレスが原因で死んだ。深刻で持続的なストレスによって胃潰瘍，大腸炎を患っていたことがわかり，肥大した副腎，海馬ニューロンの変成が見られた。人間でも，恐怖体験，性的虐待，暴力などで極度に不安が増すと，ストレス性の記憶障害や侵入的な再体験思考といった外傷後ストレス障害 posttraumatic stress disorder(PTSD) が起こる。

³GABA は中枢神経系の抑制性のシナプスの大部分を仲介している神経伝達物質である。GABA が不足すると痙攣が生じ，過剰だと昏睡に陥る

を強く働かせる。ベンゾジアゼピンの鎮静作用は、ストレス反応に関係する脳の神経回路の活動を抑制することによって生じるとされる。すなわち GABA の制御機構の変成が、不安障害の成立機序であることを示す証拠であることが示唆される。

SSRI(セロトニン選択的再取り込み阻害薬 selective serotonin reuptake inhibitor) は気分障害 mood disorder の治療に使われる薬であるが、強迫性障害 (obsessive-compulsive disorder, OCD) にも処方される。セロトニン serotonin は縫線核 raphe nuclei から始まる拡散調節系 diffuse modulatory system⁴によって脳内の至る所に放出される (図 4)。SSRI

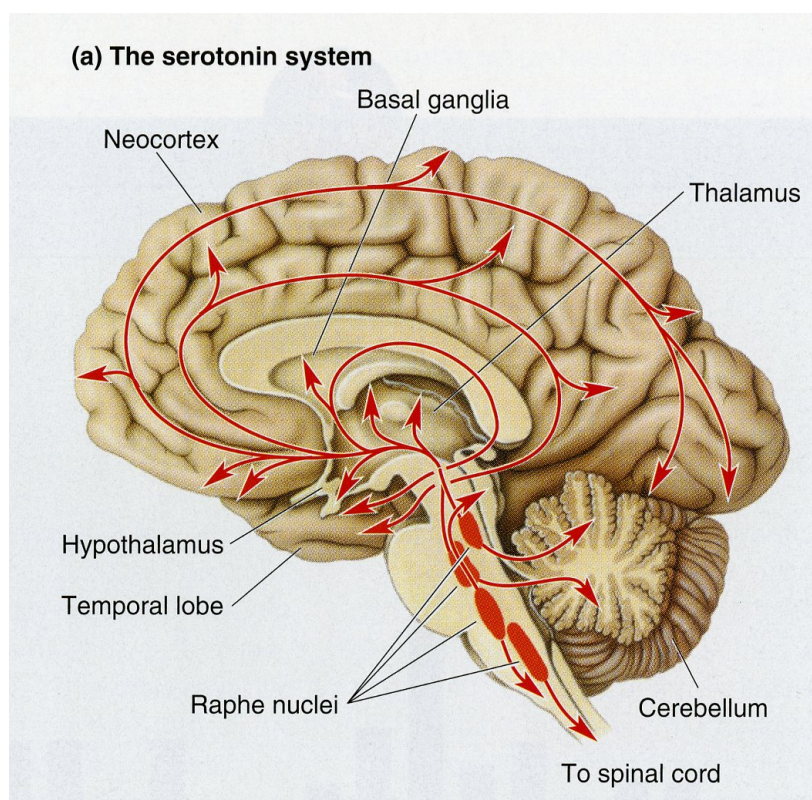


図 4: 感情障害に関与するセロトニン系

はシナプス前細胞のセロトニンの再吸収を妨げることにより、シナプス後細胞の受容体に対するセロトニンの作用を長引かせると考えられている。セロトニン輸送体遺伝子の変異が強迫神経症の発生率と関係するという遺伝学的研究もある。

しかし、ベンゾジアゼピンと異なり SSRI は即効性がない。通常効果を現すまでに数週間かかる。このことは SSRI の細胞外セロトニンの急激な上昇が抗不安作用効果を示すものではないことを意味する。慢性的な脳内セロトニン濃度の上昇に対する脳の順応が不安

⁴中枢神経系内にある、ある特定のニューロン群からなるシステムのこと。このニューロン群は軸索がかなり広範囲に広く分岐しており、脳内の空間的な支配範囲が広い。これらニューロンは神経伝達物質がノルアドレナリン、セロトニン、ドーパミン、アセチルコリンのいずれかであり、代謝調節系のシナプス後受容体が使われる。

神経症の治療に有効であることを示唆するものと考えられる。

3 統合失調症

統合失調症 schizophrenia の原語は精神の分裂を意味している。すなわち患者は、感情、思考、行動などにおける統合が崩壊し、妄想、幻覚、幻聴、解体した会話などの陽性症状 positive symptom から、不眠、抑圧、感情表現の平板化、会話の貧困、記憶障害などの陰性症状 negative symptom までを含む。人口の約 1 % が罹患するとされている。

3.1 統合失調症の分類

妄想型統合失調症 paranoid schizophrenia あるテーマに関連した妄想にとらわれてしまうことが特徴である。同じ妄想の事柄に関する幻聴も伴うことがある。

解体型統合失調症 disorganized schizophrenia 感情表現の欠如を特徴とする。まとまりを欠く行動とつじつまの合わない発言を繰り返す。

緊張型統合失調症 catatonic schizophrenia 奇妙な随意運動、運動の欠如と昏迷を特徴とする。

3.2 統合失調症の原因

統合失調症の罹患率は、二卵性双生児 (10%) よりも一卵性双生児 (45%) の方が高い。養子研究では、養親が罹患している場合よりも、生物学上の親が罹患している方がリスクが大きいことが示された (表 1)。

表 1: 統合失調症における遺伝的要因の重要性 [4] より

	生物学上の親		養親	
	統合失調症	統制群	統合失調症	統制群
慢性統合失調症	2.9	0	1.4	1.1
潜在性統合失調症	3.5	1.7	0	1.1
分類不明な統合失調症	7.5	1.7	1.4	3.3
計	14.0	3.4	2.7	5.5

しかし、一卵性双生児の一致率が 100 % を大きく下回っていることから、環境の影響が重要であると考えられる。

3.3 統合失調症の神経基盤

近年、fMRI や PET などを使って統合失調症の神経基盤を探す試みがなされている。図 5 は一卵性双生児の脳の画像である。

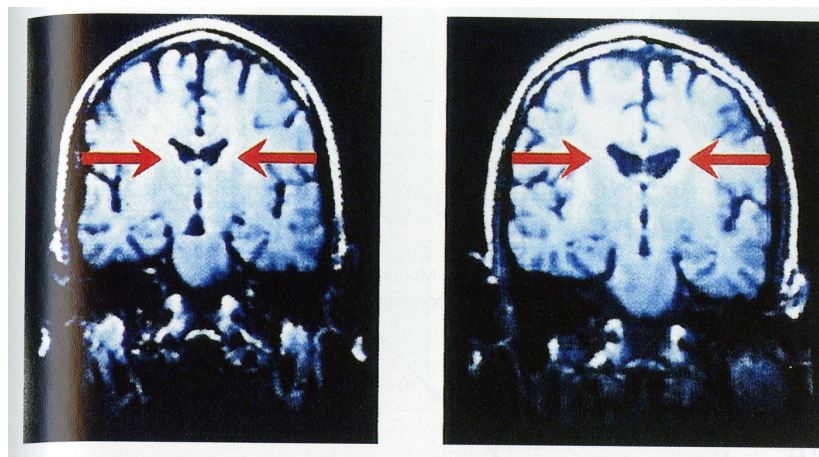


図 5: 統合失調症の側脳室の拡大。一卵性双生児の fMRI 画像。左は正常で右は統合失調症と診断されたものである。統合失調症では側脳室の拡大が認められ、脳組織の欠損が示唆される。

3.3.1 ドーパミン仮説

統合失調症のドーパミン仮説 dopamine theory of schizophrenia とは、ドーパミンの過多が原因であるとする仮説である。統合失調症の治療薬は脳内ドーパミン濃度を減少させることによって効果を発揮していると考えられる。

一方、統合失調症の主因は、ドーパミン濃度の高さではなく、ドーパミン受容体の活性の高さであるとする説もある。ドーパミンは 5 種類の下位分類があるが、そのうち D_2 受容体の活性の高さが統合失調症の原因であるとする研究がある。その後、統合失調症の薬の一種である神経遮断薬 neuroleptic は D_2 受容体に結合する強さに応じて統合失調症の症状を抑える効果に関係があることが示された。

3.3.2 グルタミン酸仮説

グルタミン酸は脳内の興奮性神経伝達物質である。NMDA 受容体 N-methyl-D-aspartate receptor は、グルタミン酸受容体のうちの一つである。グルタミン酸仮説 glutamate hypothesis によると、統合失調症は脳内における NMDA 受容体の活性の減少を反映している。

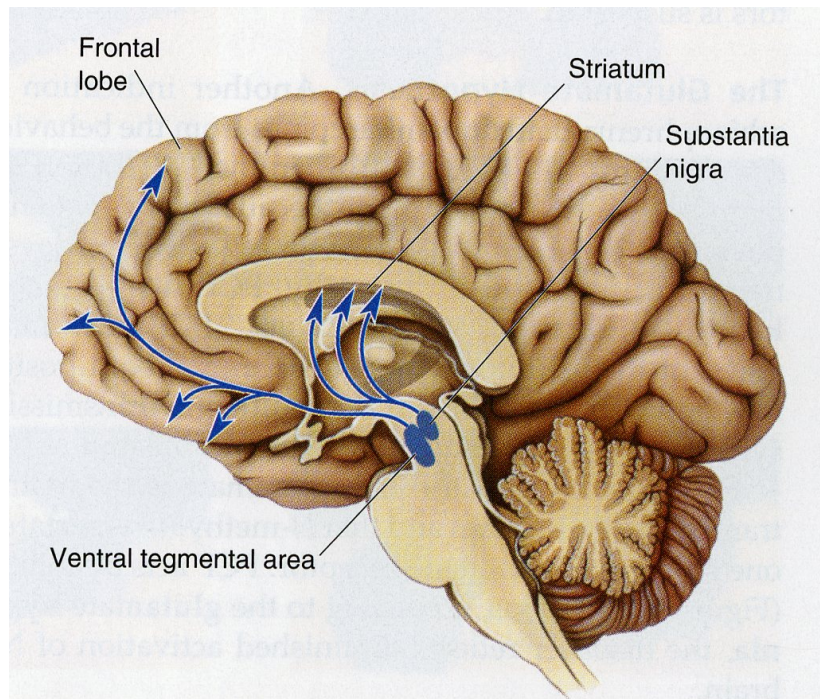


図 6: ドーパミン作動性の拡散調節系。中脳皮質辺縁系のドーパミン系は、腹側被蓋野 ventral tegmental area と黒質 substantia nigra から発生する。腹側被蓋野から前頭葉 frontal lobe に至る経路と、黒質から線条体 striatum に至る経路とがある。

幻覚や妄想など統合失調症の症状を生じる PCP phencyclidine (PCP⁵) 慢性的に与えたマウスは生化学的に、行動学的に統合失調症患者と類似の変化を示す。NMDA 受容体をわずかにしか発現しないように遺伝子操作を行ったマウスは、反復動作、過度の運動活動性、他のマウスとの社会的関わり方など人間の統合失調症に類似した行動を示すことが知られている。マウスが幻聴を聴いたり、幻覚を見たりするかは明らかではないが、マウスの行動が神経弛緩薬の投与により改善されたことは重要であろう。

4 気分障害

人口の 20 % もの人が人生の中で一度は重傷で何も手につかなくなるほどのうつ病に苦しむという (文献 [1])。このうち 17 % は寛解期のない慢性的な経過を辿る。治療を受けていない場合、うつ病は 50 % で再発し、3 回以上の発作の後では 70 % 以上で再発するとされている。

⁵現在では麻薬の指定を受けている

4.1 うつ病

うつ depression は健常者でも経験する感情である。喪失体験 (愛する人の喪失, 自尊心の喪失, 所有物の喪失, 健康の喪失など)。だが, うつが並外れて大きく繰り返すとうつ病と呼ばれる。

大うつ病 major depression と呼ばれる病気の症状は, 以下のようなものである。

- 食欲の減退あるいは亢進
- 不眠あるいは睡眠過多
- 易疲労性
- 無価値観と罪責感
- 集中力減衰
- 反復する希死念慮

陰性経験 (失恋, 友人の死, 失職など) から引き起こされるうつ病を**反応性うつ病 reactive depression** といい, 原因のないうつ病を**内因性のうつ病 endogenous depression** と呼んで両者は区別される。

統合失調症とは異なり, 感情障害の患者には明らかな脳損傷は認められない。fMRI や PET を使った実験では, うつ病では扁桃体と前頭前野の一部に活動性の低下が認められたという。

4.2 うつの自己診断テスト

ベックマンうつ尺度検査というものがある。

(<http://www.pref.gunma.jp/c/05/seishin/selftest/beck.html>)

以下に示す。

この一週間のことについて該当するものを一つだけ選んで下さい質問は (A～U) まで 21 項目です。

A: 0. 私は気分が沈んでいない

1. 気分が沈んでいる
2. いつも気分が沈んで, 悲しみから抜けだせない
3. ひどくつらくて不幸なので, 大変苦痛である
4. ひどくつらくて不幸なので, もう耐えられない

B: 0. 将来について, 特別悲観も失望もしていない

1. 将来に対して失望的である
2. 将来に対する希望が何もない

- 3. 悩みから解放される時はこないと思う
 - 4. 将来に対する希望は全くなく、よくなることはないように思う
- C: 0.** 自分がしてきたことに対して、失敗だったという感じはない
- 1. 普通の人より失敗が多かったと思う
 - 2. 今までに価値あることや意味あることはほとんどしてこなかったように思う
 - 3. 人生をふり返ってみると、失敗ばかりしてきたように思う
 - 4. 私は人間として（親として、夫として、妻として・・・）完全な落伍者だと思う
- D: 0.** 今の生活にだいたい満足している
- 1. ほとんどいつも退屈している感じだ
 - 2. 以前のように物事に楽しみがもてない
 - 3. 何事にも、もう満足感が得られない
 - 4. すべてのことが不満である
- E: 0.** 特に罪悪感を感じない
- 1. 私は自分が悪いとか値打ちのない人間だと思いがちだ
 - 2. ひどく罪悪感を感じる
 - 3. この頃いつも、自分が悪いとか値打ちのない人間だと思う
 - 4. 大変な悪人で値打ちのない人間のように思う
- F: 0.** バチがあたりそうだとはおもわない
- 1. 何か自分に悪いことがおこるような気がする
 - 2. 私は何かバチが当たっているとか、あたりそうだと思う
 - 3. 私は罰せられるに値する人間だと思う
 - 4. 私を罰して欲しい
- G: 0.** 自分自身に失望はしていない
- 1. 自分自身に失望している
 - 2. 自分が好きではない
 - 3. 自分が嫌いだ
 - 4. 自分を憎んでいる
- H: 0.** 自分の弱点や過ちはある程度許せる
- 1. 自分の弱点や過ちを許せない
 - 2. うまくいかない時はいつも自分を責める
 - 3. 私は過ちだらけの人間だと思う

I: 0. 自分を傷つけようとする気持ちはない

1. 自分を傷つけたい気持ちはあるが、実行しないだろう
2. むしろ死んだ方がましだと思う
3. 自殺しようとする計画をもっている
4. 自分が死んだ方が家族にとってはむしろいいだろうと思う
5. できれば自殺してしまいたい

J: 0. ふだん以上に涙ぐむことはない

1. いつもよりよく涙ぐむ
2. この頃、泣いてばかりいて、泣きやむことができない
3. 以前なら泣けていたことでも、この頃では泣けないほどつらい

K: 0. 以前よりもいらいらしない

1. 以前よりもいらいらしたり、悩みがちである
2. いつもいらいらしている
3. 以前ならいらだったことにさえ、この頃はいらだつこともできない（ほど悪い）

L: 0. 他人に対しての興味関心を失ってはいない

1. 以前よりもこの頃は他人に対する関心が薄れた
2. 他人に対する関心をほとんど失ってしまって、他人に対する感情もわからない
3. 他人に対して全く無関心になってしまい、人のことなどどうでもよい

M: 0. いつもと同じように決断できる

1. 今では自信がなくなって、決断を下すのを避けようとしている
2. 自分一人では決断できない
3. 自分で決断することは全くできない

N: 0. 自分より見かけが変わったとは思わない

1. 自分老けた様に見えたり、魅力的でないことが心配になる
2. 見かけが変わってしまって、魅力的な所がなくなってしまったと思う
3. 自分がみにくく、人に不快な感情を与えていると思う

O: 0. いつもと同じように働ける

1. 何かし始めるのに余分な努力がいる
2. 以前のように働けない
3. 何かしようとするためには大変な努力がいる
4. 全く働くことができない

P: 0. いつもの通りに眠れる

1. 以前よりも朝起きたときに疲れた感じがする
2. いつもより1～2時間はやく目がさめて、あと寝つけない
3. 毎朝早くから目が覚めて、5時間以上眠れない

Q: 0. いつもより疲れすぎることはない

1. いつもより疲れやすい
2. 何かするとすぐ疲れる
3. 何をやるにも疲れやすくて何もできない

R: 0. 食欲はいつもと変わらない

1. 食欲がいつもよりおちた
2. 食欲がぐっとおちた
3. 食欲が全くない

S: 0. 体重はほとんど変わらない

1. 2 kg 以上やせた
2. 5 kg 以上やせた
3. 7 kg 以上やせた

T: 0. 自分の健康について、いつも以上に心配することはない

1. 痛みとか、胃の痛みとか、便秘とか、その他の身体のことについていつも心配している
2. 身体の不快感が気がかりで、他のことが考えられないほどだ
3. 体のことばかり考えられている

U: 0. 性欲はいつもと変わらない

1. 性欲が以前より減退した
2. 性欲が以前よりずっと減退した
3. 完全に性欲がなくなった

4.3 双極性障害

うつと対極的な症状として躁がある。気分障害の患者の中である集団は、躁 mania (発狂した、熱狂したという意味のフランス語に由来する) のエピソードとうつのエピソードを繰り返す。これを双極性障害 bipolar disorder と呼ぶ。最近までこの病気は躁うつ病 manic-depressive disorder と呼ばれていた。

躁のエピソードとは以下のものいう。

- 自尊心の肥大や誇大
- 睡眠欲求の低下
- シャベリすぎ、あるいは話し続けなければならないという脅迫感
- 観念の飛躍、あるいは思考が競い合っているという主観的な体験
- 注意散漫。ささいなことで容易に注意がそれる
- 目標志向性の行動の増加
- 易怒性
- 極端な浪費

この結果、北杜夫のように躁の時期には、株に手を出したりして周囲の人間の言うことをまったく聞かなくなる。もちろん思いつきで買った株など利益など出はしない。大躁期の



図 7: 1977 年大躁病の中の北杜夫。本や雑誌が部屋中に散乱している。文献 [6] より

北杜夫のエピソードは文献 [6] に詳しい。

このように双極性障害は芸術家や研究者など、創造的な仕事を職業とする人間に多い。大成した芸術家の伝記研究によれば、芸術家が大うつ病に罹患する割合は一般の人の 10 倍であり、双極性障害に関しては一般の人の 30 倍である。実際、軽躁時には、能率の向上、仕事の完成、創造性の顕著な亢進がみられることがある。しかし、その発現機序についてはわかっていないことが多い。双極性障害であったといわれているシューマンの年代別作曲数と躁うつのエピソード時期を図 8 に示した。図から明らかなように、軽躁の時期

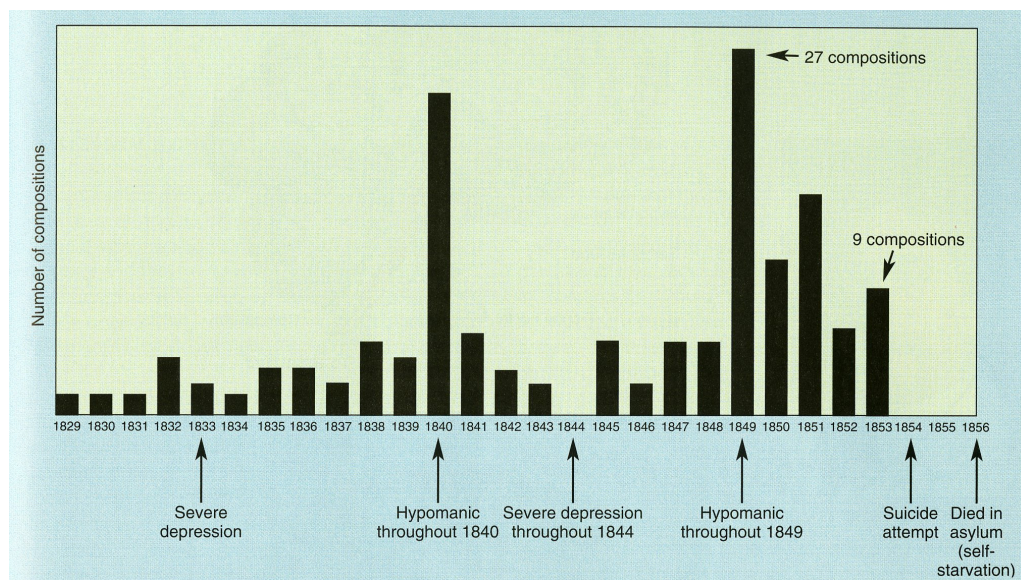


図 8: 作曲家シューマンの年別作曲数と双極性障害の関係。文献 [1] より

(1840 年と 1849 年) に彼の作品は集中し、反対にうつ時期 (1833 年と 1844 年) にはほとんど仕事ができなかったことがわかる⁶。

双極性障害 (躁うつ病) には 1 型と 2 型が区別される。このうち 1 型では躁のエピソードを特徴とし、男女の罹患率はほぼ同じで、人口の約 1 % で起こる。2 型では、判断力や行動力の顕著な障害を伴わない軽い躁、すなわち軽躁 hypomania を特徴とする。双極性障害 2 型の罹患率は 0.6 % 程だといわれている (文献 [1])。

この病気の危険な点は、自殺率が高いことである。

4.4 気分障害の発生機序

気分障害を示す明確な脳内中枢は発見されていない。そうではなく、他の精神疾患と同じく、脳のさまざまな部位で同時に起こる機能変化によるものだと言われている。このことより拡散調節系 diffuse modulatory system の関与、および、視床下部-下垂体-副腎系 Hypothalamic-Pituitary-Adrenal system (HPA 系) の関与が指摘されている。

⁶ 英国首相チャーチルは「黒い犬」と表現した。作家フィッツジェラルドは「眠れない時は夜を嫌い、夜に向かうがゆえに昼を嫌う」と書いた。作曲家ベルリオーズは「ありうるすべての悪霊のなかで最も恐るべき」ものだと言った。ポーは「私には極端に怠惰であるが、時々思い出したようにすばらしく勤勉である」と書いている。詩人ミッシェル・ドレイトン「繊細な狂気、それがまさに詩人の脳にとりついているのかもしれない」と述べている。ロバート・ローウェルにとって躁状態は「悪夢の中の神秘的なオレンジ畑」であった。バーギニア・ウルフの夫は「彼女は、部屋にいる誰に対しても、また話しかけられたことに対してもまったく注意を払わずに、2, 3 日の間ほとんど休まずにしゃべり続けた」と書いている。詩人キーツはうつの中で「もし私が水中にいるなら水面まで上がれないような気分である」と書いている。双極性障害の研究者で自らも双極性障害であるケイ・ジャミソンは「うつはサングラスを通して見た世界観であり、躁は万華鏡を通して見た世界である。しかし、この万華鏡はきらびやかではあるが壊れている」と述べている。文献 [1] より

4.4.1 モノアミン仮説

「気分 mood は脳内に放出されたモノアミン系神経伝達物質であるノルアドレナリンおよびセロトニンのいずれか、または両方に密接に関係する」という仮説のことを気分障害の**モノアミン仮説 monoamine hypothesis of mood disorder**と言う。

しかし、気分と拡散調節系とを直接関連づけるわけにはいかない。なぜなら、抗うつ剤が拡散調節系のシナプス伝達にすぐに効果を持つにもかかわらず、抗うつ作用が現れるまでには数週間を要するからである。コカインのようなシナプス間隙におけるノルアドレナリンの量を増やす他の薬が抗うつ薬としては効果がない、という理由でこの仮説はまだ検証されたわけではない。

4.4.2 素質-ストレス仮説

気分障害の素質-ストレス仮説 diathesis-stress hypothesis of mood disorder とは、HPA系は気分障害を引き起こす主要な脳部位であり、ここに遺伝的および環境的影響が収斂して発病に至るとする仮説である。

素質 diathesis とは遺伝的感受性のことであり、この素質を受け継いだ人が、発達早期にストレスにさらされると、それらのシステムが永久に感受性となり、人生の中で軽いストレスに対して過剰に反応するようになる。

うつ病患者は、視床下部から副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン corticotropin-releasing hormone (CRH) をより多く合成し、下垂体前葉から副腎皮質刺激ホルモン adrenocorticotrophic hormone (ACTH) を多く放出する。さらに副腎皮質からグルココルチコイドを多く放出すると言われている。

コルチゾールによって海馬の糖質コルチコイド受容体が活性化されると、普通は HPA 系に負のフィードバックが起こる。うつ病患者では、このフィードバックが崩壊しており、HPA 系の機能が過剰な活動状態になる。コルチゾールに対する海馬の反応減弱の原因は、糖質コルチコイド受容体数の減少にある。糖質コルチコイド受容体の数を支配している要因は、遺伝子、モノアミン、幼少時の経験である。

すべてのタンパク質と同様にして、糖質コルチコイド受容体は遺伝子発現の産物である。幼少期に母親の世話多く受けたラットは海馬に多くの糖質コルチコイド受容体を発現し、視床下部の CRH は減少し、成体時には不安が少ない。触覚刺激は海馬への上行性セロトニン作動性入力を活性化し、また、セロトニンは長期にわたる糖質コルチコイド受容体遺伝子発現の増加の引き金となる。しかし、この母親の世話による効果は生後初期の臨界期 critical period に限定されており、この期間を過ぎると効果はない。

4.5 気分障害の治療

4.5.1 抗うつ剤

気分障害に高い効果を示す抗うつ剤 antidepressant drug としては

- 三環系抗うつ剤 tricyclic antidepressants (TCA) はノルアドレナリンとセロトニンの輸送体の再取り込みを阻害する。(薬品名トリプタノール, アモキシサンなど)
- セロトニン選択的再取り込み阻害薬 selective serotonin reuptake inhibitor(SSRI) (ジェイゾロフト, パキシルなど)
- セロトニン, ノルアドレナリン選択的再取り込み阻害薬 serotonin norepinephrine reuptake inhibitor (トレドミン)
- MAO 阻害薬 monoamine oxidase inhibitor

これらの薬物は脳内のモノアミン神経伝達物質の量を上昇させる。しかし、治療効果が現れるのは数週間を要する。これらの薬物の脳内反応過程も確実にはわかっていない。それでも抗うつ剤が HPA 系の過剰活動を弱めるのは確からしい。

4.5.2 リチウム

リチウム lithium とは携帯電話などの充電電池として使われているリチウムイオン電池で使われているリチウムである。リチウムがうつ病と双極性障害に効果があることは、偶然によって発見された。リチウムは躁を押さえるだけでなく、深刻なうつにも処方される場合があり、気分安定剤 mood stabilizer と呼ばれる。他の抗うつ剤と同じくリチウムも長期間の投与によって効果が得られる。実際リチウム（薬品名リーマス）は 70 — 80 % の患者に有効であることが明らかになっている。ただし、糖尿病患者がインスリンを生涯にわたって摂取し続けなければならないのと同じく、患者はリチウムを生涯にわたって服用をし続けなければならない。

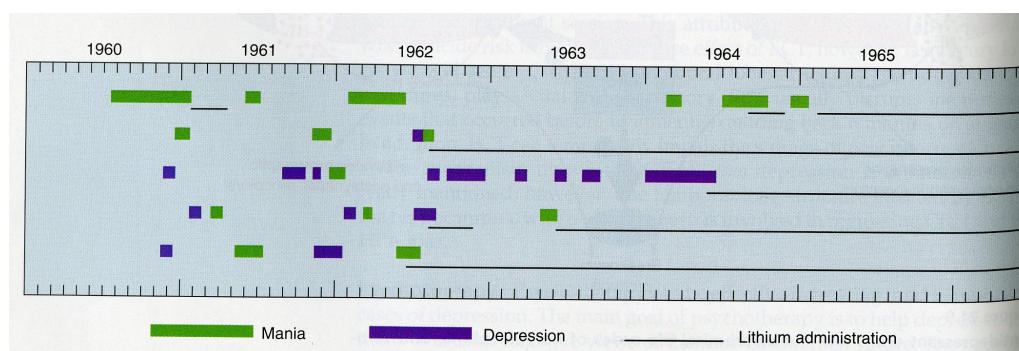


図 9: 双極性障害患者 5 名のエピソード周期とリーマスの効果

図 9 は 5 名の患者の躁とうつのエピソードのサイクルとリチウムを服用して安定していった様子を示している。

リチウムを服薬する場合の留意点としては、中毒症状を起こす血中濃度と有効血中濃度との差が極めて少ないことが挙げられる。有効血中濃度としては、0.8—1.2 mEq/L⁷である[3]。一方、気をつけるべきリチウム中毒の症状としては、1.5—2.0 mEq/L のレベルでは、脱力、下痢、失調、嘔気嘔吐、傾眠。2.0—3.0 mEq/L のレベルでは、めまい、失調、かすみ目、耳鳴り、錯乱、言葉のもつれ、ミオクローヌス⁸、反射亢進、構音障害。3.0 mEq/L を超えると、けいれん、不整脈、血圧低下、昏迷、筋硬直、昏睡から死に至る、が挙げられる。

現在では、リチウム以外に薬品名で、テグレート（カルバマゼピン）、デパケン（バルプロ酸）、リボトリールなども気分安定剤として処方されている。

4.5.3 電気痙攣法

うつ病と双極性障害に効果がある治療法は側頭葉への電気痙攣法 electroconvulsive therapy (ECT) である。患者は麻酔薬と筋弛緩剤を与えられているので治療中の筋運動は抑制されている。ECT は、その作用機序が不明ではあるが、即効性があることが知られている。しかし ECT の副作用として記憶の喪失、記憶の混乱を招くことが挙げられる。

参考文献

- [1] Bear, M.F., Connors, B.W., & Paradiso, M.A. (2001) Neuroscience: Exploring the Brain, *Lippincott Williams & Wilkins*, Baltimore, USA.
- [2] Jamison, K. (1995) An unquiet mind: A memoir of moods and madness, *Alfred A. Knopf*, New York. (田中啓子訳「躁うつ病を生きる わたしはこの残酷で魅惑的な病気を愛せるか?」, 1998, 新曜社).
- [3] 田島治 (2007) 躁うつ病の薬物療法, 加藤忠史編, 躁うつ病はここまでわかった, 日本評論社, p.27-54.
- [4] Kandel, E.R., Schwartz, J.H., & Jessell, T.M. (1991) Principles of neural science, third edition, *Appleton & Lange*.
- [5] Pinel, P.J., (2003) Biopsychology, *Pearson Education*.
- [6] 斉藤由香, 加藤忠史, (2007) 躁うつ病の父をもって, こころの科学, 2007年1月号, 8-17.

⁷mEq (メック) とは, m (=ミリ, 1/1000) + Eq (=Equivalent=当量=分子や原子が 6.02×10^{23} 個集まった量/イオンの荷数) のこと

⁸ミオクローヌス (myoclonus)、ミオクロニー (myoclonic)、ミオクロニアは、自分の意志とは無関係な運動を起こす不随意運動の一つである。複数の筋肉群が同時に素早く収縮する。具体的には、急に物を投げるような動作や立っている状態で急に転倒するなどがある。てんかん発作による症候の一つであり、その場合はミオクローヌス発作とも呼ばれる。一方、この現象は正常でもみられることが少なからずある。よくある例は横隔膜と呼吸補助筋のミオクローヌスによって生じるしゃっくり (吃逆) である。また、手足のミオクローヌスも睡眠中に起こすことがある (ジャーキング)。