

陽性率は4%~5%ということになっています。このように正常者で抑制が非常に少ないという点と、また、精神疾患の中で鑑別に使うという意味で、分裂病とか神経症とか、各疾患の中で、DSTがうつ病で非常に多くみられる、かつ特異性が高いという点でも、診断的意義があるのではないのでしょうか。それから、病勢については、これは、うつの病気の症状程度、たとえば、レーティング・スケールでやっていきますと、その重さとは、あまり関係がないという報告が多いです。また、先程、内因性うつ病という言葉を使いましたけれども、いわゆる

古典的な、非常に精神運動抑制が強くて、抑うつ感情が目立ち、日内変動があるうつ病で、非常に多くこのDSTの異常が起こります。さらに最初にDSTが非抑制であったのが抗うつ剤投与で症状が改善してきますと、電気shock療法でも、そうですけれども、抑制に転じてくる例が非常に多いのです。こういう例では、また予後がかなり良いということが言えます。

司会 他に何か意見とか、ご質問とかございませんか。どうも有難うございました。では、最後に富樫先生お願いいたします。

6) うつ病の生化学的研究の現況

精神科 富 樫 俊 二

I. はじめに

うつ病のノルエピネフリン(NE)及びセロトニン(5-HT)の欠乏仮説が出されて約30年近いが、研究が進むにつれ単純な欠乏仮説では説明できなくなっている。当初、三環系抗うつ薬はアミンの前シナプスへの再取り込みを阻害し、アミン機能を増強することにより抗うつ効果を示すと考えられていた。しかし、最近の抗うつ薬の中でイプリンドールやミアンセリンのように、再取り込みを阻害しないのに抗うつ効果を示すものがあることや、取り込み阻害作用は生体内で直ちに生ずるが、臨床効果発現には1~2週間以上を要することなどの矛盾が指摘された。アミン学説は、抗うつ薬の急性の薬理作用に基づいて想定されたのであるが、臨床効果をあらわす慢性投与の際の薬理作用は急性の作用と異なるものであることが明らかにされ、慢性投与の薬理作用から新たな仮説が提唱されてきている。

ここでは、抗うつ薬の慢性効果、特にモノアミンの受容体に関する研究を紹介し、更に抗うつ薬そのものに特異的な受容体に関する研究、そして死後脳の研究についても述べる。

II. 抗うつ薬の慢性効果

Charneyらがそれまでの抗うつ薬長期投与がモノアミン受容体に及ぼす影響をみた実験をまとめているので、彼らの論文¹⁾より紹介してみる。

(1) NE, 5-HT メタボリズムに及ぼす影響

うつ病者の脳脊髄液(CSF)で5-HTの主な代謝産

物である5-HIAAが減少している、セロトニンの代謝回転が低下しているという臨床データはあるが、一致した所見ではない。抗うつ薬を慢性に投与した場合、CSF中の5-HIAAは抗うつ薬の種類を問わず減少する²⁾。しかし、臨床効果との関連はなく、5-HIAAの減少は、うつ病の素因と関連があると考えられている。

一方、NEの主な代謝産物であるMHPGがうつ病者の尿中で減少しているという報告もあるが一致した見解でない。また、抗うつ薬の慢性投与と尿中MHPGとの関連も一定していない。

(2) 受容体感受性に及ぼす影響

(イ) NE-刺激-環状AMPの変化

抗うつ薬だけでなく、モノアミン酸化酵素阻害薬(MAOI)や電撃刺激(ECT)でも、慢性にラットに与えた場合、大脳皮質、辺縁系前頭脳のスライスでNEに対する環状AMP反応が低下してきて³⁾、後シナプスに於いて低感受性をひきおこす。また、この効果発現までの時間が、臨床効果発現までの時間に相当するとしている。

(ロ) 受容体結合能の変化

表に示されるように、抗うつ薬の慢性投与で β -NE⁴⁾と5-HT⁵⁾(特に5-HT₂)受容体の数が種々の抗うつ薬にはほぼ共通して減少しており、MAOIの慢性投与でも同様にみられる。一方その他の受容体では、一定した結果が示されていない。この慢性効果は、急性投与では認められないものであり、抗うつ効果発現までの時間に相当するとされる。

以上のことから、抗うつ効果は、 β -NEや5-HT₂受容体の感受性を低下させることによって発現されるもの

表 Receptor Binding Changes After Long-term Antidepressant Treatment

Brain Region	Drugs	Receptor					
		NE (α)	NE (α_2)	NE (β)	5-HT ₁	5-HT ₂	Ach
Cerebral cortex	Imipramine	O	↓↑	↓	↓	↓	O
	Clomipramine		↑	↓	O	O↓	
	Amitriptyline	O		↓	O	↓	O
	Doxepine			↓			
	Desipramine	O	↑	↓	C↓	C↓	O
	Nortriptyline			↓			
Hippocampus	Imipramine			↓	↓		
	Amitriptyline	↑	↓				↑
	Desipramine		↑	O↓	O		
Whole brain	Imipramine	O		↓	↓		
	Amitriptyline	↑			↓		↑
	Desipramine			↓	↓		
	Doxepine			↓			
Cerebral cortex	Mianserin		↑	O			
	Iprindole	O	↑	↓	O	↓	O
	Zimelidine						
	Trazodone				C↑		
	Bupropine			↓			
Hypothalamus	Zimelidine			↓↑			
Striatum	Iprindole						O
Whole brain	Iprindole			↓			
Cerebral cortex	MAOI	O	↓↑	↓	↓	↓	O
Cerebral cortex	ECT	O		↓	O	↑	

と推測され、うつ病では β -NE、5-HT 受容体活性が増加しているのではないかと「受容体過感受性仮説」が新たに立てられた。

III. 抗うつ薬の受容体

抗うつ薬であるイミプラミンの特異的結合部位が、ラット脳や人の血小板に存在することが、Langer らによって確認された⁶⁾。その部位は、5-HT の再取り込み機構と密接に関連した部位と考えられている⁷⁾。うつ病者の血小板で、イミプラミン受容体の数が減少しており、同時に 5-HT の取り込み部位も減少していることが示され、これらは抗うつ薬の治療で臨床症状が改善されたにもかかわらず変化しないことから、うつ病の素因と関連するものと考えられた⁸⁾。しかし最近、別のグループ

が寛解状態となった2ヶ月後に調べたところ、イミプラミンの結合数は元に戻っていたとして、うつ病の状態像を反映したものであるとしている⁹⁾。常識的には、イミプラミンを慢性に投与すればイミプラミン結合数は減少すると思われ、又その報告もあるが、この矛盾を乗り越えるものとして、内在性のイミプラミン阻害物質の存在が示唆されている¹⁰⁾。この内在性の物質は、同時に 5-HT の取り込みも阻害し、三環系抗うつ薬と似た作用をもっていることから、内在性の抗うつ物質である可能性もある。この物質の性状はまだ明らかでないが、プロナーゼ処理しても作用が失なわれないことから、ペプチドではなさそうである。

この物質がうつ病とどの程度関連しているのか興味もたれるところである。

IV. 死後脳の研究

うつ病者の死後脳を検索したデータは多くない。死後変化、服薬の有無、日内変動、年齢、性差などの影響も考慮する必要があり、大きな困難を伴う。1960~70年代の報告では脳内 5-HT 及び 5-HIAA が減少しているもの、変化ないとするものが相半ばしている。最近、自殺者の前頭葉で、イミプラミンの結合数が減少しており¹¹⁾、同時に、スピロペリドール (5-HT₂) の結合数がコントロールに比べ増加していたという報告がある¹²⁾。うつ病で自殺した人ばかりではないが、うつ病のセロトニン受容体過剰説を支持する傍証となるかも知れない。

V. おわりに

現在、うつ病の生化学的研究は、神経内分泌学的なもの、時間生物学的なもの、神経ペプチドを関連させたもの、微量アミンの研究、更には動物のうつ病モデルを使用したものなど多方面に及んでいるが、それらに対しても活性アミンの関与は大きい。そしてうつ病の活性アミン仮説は、抗うつ薬の作用機序が受容体への作用面から研究されるにつれて、当初のアミン欠乏説から受容体の過感受性説へと移行してきている。Leonard¹³⁾ のように NE の方を重視する人もいるし、又、5-HT の関与を大きく見る立場の人もいる¹⁴⁾。しかし、抗うつ剤は両方に作用するし、またセロトニンニューロンを破壊したあとで抗うつ剤の慢性投与をしても NE の受容体は減少しないという実験もあることからどちらか一方が原因であるというより、両者が関与しているのであろう。また、抗うつ剤と似た作用を持つ内在性の物質の存在も示唆されており、今後の発展が注目されるところである。

参考文献

- 1) Charney, D.S., Menkes, D.B., and Heninger, G.R.: Arch. Gen. Psychiat., 38: 1160, 1981.
- 2) Post, R.M., and Goodwin, F.K.: Arch. Gen. Psychiat., 30: 234, 1974.
- 3) Mishra, R., Janowsky, A., and Sulser, F.: Neuropharmacol., 19: 983, 1980.
- 4) Sellinger-Barnette, M.M., Mendels, J., and Frayer, A.: Neuropharmacol., 19: 447, 1980.
- 5) Savage, D.D., Frayer, A., and Mendels, J.: Europ. J. Pharmacol., 58: 87, 1979.
- 6) Raisman, R., Briley, M., and Langer, S.Z.: Nature, 281: 148, 1979.

- 7) Segory, A., Raisman, R., Tateishi, T., Schoemaker, H., Hicks, P.E., and Langer, S.Z.: J. Neurochem., 44: 349, 1985.
- 8) Langer, S.Z., and Briley, M.: Trends in Neurosciences, 4: 28, 1981.
- 9) Suranyi-Cadotte, B.E., Quirion, R., Nair, N.P.V., Lafaille, F., and Schoary, G.: Life Science, 36: 795, 1985.
- 10) Barbaccia, M.L., Gaudolfi, O., Chuang, D.M., and Costa, E.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80: 5134, 1983.
- 11) Stanley, M., Virgilio, J., and Gershon, S.: Science, 216: 1337, 1982.
- 12) Stauleg, M., and Mann, J.J.: Lancet, 1: 214, 1983.
- 13) Leonard, B.E.: Neurochem. International, 4: 339, 1982.
- 14) 高橋 良: 神経精神薬理, 4: 149, 1982.

司会 どうも有難うございました。ただ今のご発表に対して、何かご意見とかご質問とかございましたら…。どうぞ、長谷川先生。

長谷川 うつ病者にみられる口渇なども内因性の物質が関与しているのではないのでしょうか？

富樫 この内在性の物質は、イミプラミンの結合をおさえ、セロトニンの取り込みを阻害する作用をもっていると考えられますので、抗うつ剤と同じ作用をするわけで、内在性の抗うつ物質である可能性も十分にあるわけです。抗うつ剤の投与でも口渇は生じますので、うつ病者にみられる口渇などの症状にもこの内在性の物質が関与している可能性はありますが、詳しいことはわかりません。

司会 脳研の高橋教授がみえておられます。高橋先生、何かご意見とかございましたら、一言簡単に……。他に何かございませんか。どうも有難うございました。

一応、これで全部の講演とそれについての質疑応答が終わったわけですが、もし、またご質問とか、どなたに対してでも結構ですが、ご意見があれば……。塚田先生どうぞ。

塚田 2つほどお聞かせ下さい。1つは木村先生にですが、私が市民病院ヘリエゾンの型で診療に行っていた時、約8年間で私のかかわりを持った自殺が2例ございました。1例は内科からの紹介で胃腸症状が主訴でした。“うつ”だということをお話しして、翌週にまた来てもらうようにしたのですが、当日警察から電話があっ

て、焼身自殺をしたというようなことで、強烈に印象に残っているわけです。こういう身体的な症状を出す患者さんというのは、先生の体験から、自殺が多いのか少ないのか、体験的にどうだったのかということをお聴かせいただきたいと思います。それからもう1つは、身心症レベルでは、喪失体験が身体症状の発現に関係するといわれ、うつ病が悪性腫瘍を発現させる何かをもっているのではないかという考えがあります。そこで、木村先生の話された、うつ状態では、腫瘍が活発化しないで、遂にうつ状態が治ったら、症状が悪化していったという症例を含めまして、今日は、免疫御専門の青木先生が来ていらっしゃるので、うつ病と免疫との関係で何か新しい知見がありましたら、お教え願いたいと思います。特に鑑別診断上の検査がありましたら、御教授下さい。

木村 私がかわった身体的な症状を中心にしたうつ病の患者さんで、強烈な印象のある1例があるのですが、これは、便秘で私が前に勤務していた病院に訪ねてまいりました。本人は、サラリン錠を1日、50錠くらい飲んでも便秘すると訴えており、入院精密検査を行いました。本当の病態は便秘ではなく、大量の下剤を使う結果、腸の内容はほとんどない状態となっており、少しでも食物が中に入ると、すぐに出したい欲求にかられると言うことで、入院中も病院から脱け出して下剤を買ってくるという患者でありました。色々やってみたのですが、結局、私どもの治療に納得できず、退院し、1ヶ月後に投身自殺をしたという例があります。私は当初、その患者がうつ病だと診断できなかったわけです。したがって、身体症状が前面に出ているようなうつ病患者は、自殺をする可能性がないとは言えませんが、私の印象では、精神症状はあまり強くないし、自殺企図は少ないと考えています。

司会 関連しますが、須賀先生の診ていたケースで、自殺企図の症例はありますか。

須賀 外来で診ていて、1人自殺されております。その人は、やはり身体症状はあまり持っていないで、抑うつ感が続いていました。全体的に症状はマイルドだったのですけれども、抑うつ感が中では強かったという印象を持っています。

司会 どうも有難うございました。それでは、青木先生、塚田先生のご質問にお答え下さい。

青木 私は、うつ病を中心として研究をやっていたわけではないのです。しかし、偶然、AIDSの問題を研究しているさなかに、AIDSを起こすHTLV-IやⅢ、L-AVといったようなvirusに対する抗体が、ぜんぜん

なくて、免疫機能を低下させる、いわゆる、natural killer cell だけが、選択的に数の減少ではなくて、機能低下を起こしているという症状を中心とした患者を検討しました。その人達のanamnesisをよく聞いていますと、routineの臨床検査では、特別の所見がなくて、東京の大学へ半年ぐらい入院したり、あるいは、3つ、4つの病院で精査しております。そして、女性の場合ですと、主たる症状は、「発熱」と、それからgeneral dullnessという言葉以上に、さらにuncomfortableということをつけ加えなければならないほどのだるさが、半年以上、長い人では、10年以上続いている。最終的には、診断がつかないで、よく内科医が逃げ道として、neurosis、自律神経失調、あるいは、depressionというような診断ををつけてしまいました。私どもが注目しはじめました熱型が、女性ですと、排卵後の高熱相で高くなるという特徴的な点があります。一般的には、何も変化はなくて、免疫学的にも、色々な検査をやってみたのですが、たった1つ、natural killer activityだけがやられておりました。これは、私の同僚のDr. Herbermanが確立した概念ですが、その概念の確立以前には、このような現象はcatchされなかった。これがpopularになってきましたのは、1980年から81年を過ぎてなのです。それが、現時点でも、例えば新潟地区でもやれる施設が少ないというようなことで、見落とされておったのではないかと思います。これらの患者にimmunopotentiatorsを与えていくと回復がみられ、精神状態も非常によくなる。本人は長い間、からだの調子が悪いし、仕事も手がつかないので、周囲から怠け者病であるとか言われ、最終的にはうつ病的なものを隠れ持っている判断されたりする。実際に抗うつ剤を飲まされてはおります患者もありましたが、そういうものは効果がない。私どもは、こういった一連のparametersさえきちんとしておけば、診断は、somaticなものとしてつけることができるだろうと思います。このように免疫能が低下した時に、私共が今問題にしておりますのは、complicationsとしてどういふものがあるかということです。例えば、pneumoniaあるいはpneumonitisのようなsecondary infectionやopportumistic infection、同時に今、塚田先生が指摘なさいましたように、malignancyが伴っている。こういうような事が新しい面じゃないかなと思ひ、Dr. Herbermanの所へも問い合わせしてみたのですが、未だにこういう点に着目された事がないとのこと。このような疾患に関心をもたれたというのは、今まで

natural killer activity というものが治療面にのみ応用されようとしておったのですけれども、診断面に応用されることは今回が初めてです。それで心因的なものだけにもっていかないで、やはり somatic な何かが、完全に否定されるかどうかということもよく検討してみるべきではないかと思えます。逆に、私どもは、その心因的な所になりますと、わかりませんので、専門でいらっしゃる精神科医のみなさんのご協力が得られれば、非常にありがたいなと思っております。

司会 どうもありがとうございました。

最近、雑誌などに depression と免疫学に関する論文がのっています。今後の重要な研究領域だと思います。色々御教示いただければ幸いです。他にご意見とか、ご質問ありますか。内藤先生、いかがですか……。高橋先

生、何か一言、おっしゃっていただければ……。

他にございませんでしょうか。

今日は、精神科主催で、うつ病についての色々な問題点をとり上げて、シンポジウムを聞くことができ、また、活発な討論をいただきまして、大変有意義だったと思います。うつ病は、近年、精神科の臨床のみならず、一般の科においても非常に増えてまいりまして、診療の上で非常に重要な疾患になってきていることは確かです。今後、臨床、研究の上で一層の努力が要請されます。本日のシンポジウムがそのための1つの道標となれば幸いに思います。

では、この辺で終わらせていただきます。

今日は、どうも有難うございました。