

ストレスがどうしてうつ病を起こすのか うつ病の発症脆弱性とは何か

群馬大学大学院医学系研究科脳神経精神行動学分野

三國 雅彦

はじめに

うつ病は辛いことが続いて、ストレスとなり発症するという仮説、あるいはセロトニン選択的再取り込み阻害剤 SSRI が効くことからうつ病はセロトニンが足りなくて発症するという仮説はとても理解しやすいし、ほぼ常識とさえなっている。しかし、最初の発症にはストレス性の刺激が関与していることが多いが、うつや躁の時期を繰り返しているうちに、ストレス性の刺激なしにうつや躁を起こす、「自生性」があることが臨床的には明らかである。しかも、そのストレス性の出来事は親族や友人の死、過労や仕事の失敗ばかりでなく、本来よろこばしいはずの昇進や結婚などであることがあることも明らかにされている。セロトニンの欠乏に関しても、セロトニン前駆体の治療効果が必ずしも確立しておらず、また、低トリプロファン飲食料などの負荷で、血中の遊離トリプロファン濃度を低下させると、脳内のセロトニンの合成低下を引き起こすことができるが、未治療のうつ病にこの低トリプロファン飲食料負荷試験を行った報告では増悪するのは 25%程度で半数は不変、残りは軽快するという (Delgado PL, et al)。ごく最近のトリプロファン水酸化酵素タイプ 2 の遺伝子多型でセロトニン合成低下に関連する SNP をもつうつ病は全体の 10%程度であることが報告され、セロトニンの合成低下で説明できるうつ病はごく一部であることになる (Zhang X, et al)。

このように、常識と捉えられていることでもそう単純ではないとすると、いったいうつ病についてどこまでが確実と言えることなのか？ がんや心筋梗塞などの重篤身体疾患の罹患というストレスに曝されてうつ病を起こす症例は大体 5~10%、軽うつを伴う適応障害が 20%くらいであり、大部分の方々はその生命の危機にも適応して闘病されるようになるので、ストレスに曝されてうつ病を発症するのはうつ病を起こしやすい、すなわち発症脆弱性をもつ個人にストレスが作用するためではないか、うつや躁を繰り返しているうちにその発症脆弱性が一層発症しやすくなってしまくと、自生的にみえるのではないかと考えられる。では、その初発の発症脆弱性についてはどのようなことが明らかになっているのであろうか？ 図-1 に示したように、遺伝的な要因や養育環境因など神経系の発達に関連する発症脆弱性の形成や、加齢に伴う神経系の退行に関連する発症脆弱性の形成が仮説として考えられるので、本セミナーではこのうつ病発症脆弱性についてわれわれが直接関わってきた研究を中心に解説し、みなさんと議論してみたい。

1. うつ病における視床下部-下垂体-副腎皮質系機能調節障害

ストレス性の刺激に対する生体反応として視床下部-下垂体-副腎皮質 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis : HPA) 系があるが、この系はグルココルチコイド受容体を介したフィードバック機能による閉鎖系となっており、ストレス性の刺激が過剰に加わらないようになっている。ところが、うつ病ではこの HPA 系の過剰に対するフィードバック機能が減弱していることがわかってきている。合成ステロイドのデキサメサゾン (DEX) 投与によってグルココルチコイド受容体を刺激すると健常者では ACTH の分泌抑制が起こるので、コルチゾール濃度が低下し、CRH で刺激しても反応しないが、われわれの検討では、約 75% のうつ病症例でコルチゾール濃度が著明に増加し、フィードバック機能の低下が明らかである。抗うつ薬療法が奏功すると、コルチゾールの過剰反応は正常化し、この結果は国内の多施設共同研究によっても確認されている (Kunugi H, et al)。また、抗うつ薬では奏功しなかったうつ病患者に電気刺激療法を施行し、軽快すると、HPA 系の過剰に対するフィードバック機能低下は同様に正常化する (Yuuki N, et al)。このようなストレスの生体反応系の制御機能の低下は非発症のうつ病家族にも軽度ながら認められることが報告されているので (Holsboer F, et al) 発症脆弱性の一つと考えられる。うつ病が発症する際には、ストレスに曝されて、そのフィードバック機能の低下が一層明らかとなり、HPA 系の機能亢進が持続すると、例えばセロトニン受容体の発現に影響し、セロトニン神経伝達も変化することになる。われわれの検討ではコルチコステロンや副腎皮質刺激ホルモンの反復投与によりラット前頭皮質の 5-HT_{2A} 受容体密度の増加が起こり (Kuroda Y, et al) 一方ラット海馬の 5-HT_{1A} 受容体密度は副腎摘除で増加し、コルチコステロンの補充で低下することが明らかにされている (Chalmers DT, et al)。

2. 若年発症のうつ病の発症脆弱性

うつ病の初発年齢には 20 歳代と 50 歳代にピークがあり、若年発症例は精神疾患の遺伝負因の保有率が比較的高く、躁病相を伴うことがあるが、高齢初発例では生活習慣病の保有頻度が高く、躁病相を伴うことは稀であることが知られているので、若年発症と高齢初発例とではその発症脆弱性が異なっている可能性がある。

うつ病に罹患した患者の脳内において神経活動が変化している脳内部位を明確にするための検討が広く行われており (Drevets WC)、われわれも PET (陽電子放射断層法) 検査でグルコースの取り込みを指標に脳機能の変化部位を検索している。図-2 は正中より左 4mm の矢状断の PET 画像で、健常者では前頭葉が白くみえるが、躁うつ病のうつ病期では灰色となっており、回復すると白くなるのが観察できる。多数例で解析すると、左前頭前野 (BA9 野) 右上側頭回や両側前頭葉中心前回でグルコースの取り込み低下が観察され、一方、右前部帯状回では増加が観察されている。

従来からうつ病は症状がよくなると、全く正常になるという経過から、脳器質的な変化はないと考えられてきたが、われわれは死後脳の共同研究を東京都精神医学総合研究所と

本学の倫理委員会の承認を得たプロトコールにしたがって実施している。PET 画像では抗うつ薬が奏功すると、健康対照者と差がなくなるので、うつ状態に依存的な機能的変化と考えられる、左側 BA9 野について死後脳を解析した。双極性障害を中心とした若年発症のうつ病には BA9 野の皮質第二層に微小な神経発達期の障害によると考えられる小型神経細胞の密度の低下所見が見出された（図-3 左）。この微細な変化は発症前や回復期にも存在し日常生活を送るには差し支えなかったものである。うつ病の発症脆弱性の一つであると考えられ、うつ病が発症すると、その脳部位の機能が低下することになる。

3 . 高齢初発のうつ病の発症脆弱性

高齢初発のうつ病では MRI の T2 強調画像における深部白質の高信号の出現が若年初発のうつ病に比較して顕著であることが知られている（Fujikawa T, et al）。当科に入院された若年発症例で現在平均 60 歳になっている感情障害患者と中高年初発の方、並びに年齢・性をマッチさせた健康対照の方の MRI の画像を比較してみると、MRI の白質高信号の出現頻度や程度は若年発症の方と健康対照者との間には有意な差がなく、中高年初発の方では健常者に比較して脳室周囲と前頭葉深部白質において有意に高頻度に発現しているということがわかってきている。一方、われわれは高齢初発のうつ病の前頭前野の死後脳を解析し、図-3 の右のように、前頭前野の白質にある、マクロファージを伴っている細動脈の数が高齢初発のうつ病で有意に増加し、ミクログリアのマーカーである CD4T8 も増加していることを明らかにし、中高年初発のうつ病の方々の前頭葉には動脈硬化に関連する血管性障害の所見があることを示唆した。この微細な脳血管性の変化も発症前や回復期に存在し日常生活を送るには差し支えなかったものである。中高年初発のうつ病の発症脆弱性の一つであると考えられ、うつ病が発症すると、その脳部位の機能が低下することになる。

4 . まとめ

図-4 のように脳の発達期に形成される発症脆弱性と中高年になって脳の退行期に形成される発症脆弱性とは全く別のものであるが、形成されている部位は一部重なっており、ストレスが作用してうつ病が発症する時には、その脆弱性が形成された部位が広範に機能低下を起し、さらに別の脳部位の機能を変動させて、うつ病の病態が脳内に形成されると考えられる。このストレスの作用には HPA 系の制御機能の微小な低下という脆弱性も関与している可能性がある。これらの研究がもっと発展すると、種々の検査で、うつ病にかかりやすいかどうか前もってわかるようになり、うつ病の発症を予防することができるようになると期待される。

5 . 文献

Chalmers DT, et al; Corticosteroids regulate brain hippocampal 5-HT-1A receptor mRNA expression. *J Neurosci*, 13:914-923, 1993

Delgado PL, et al; Rapid serotonin depletion as a provocative challenge test for patients with major depression. Relevance to antidepressant action and the neurobiology of depression. *Psychopharmacol Bull*, 27:321-330, 1991

Drevets WC; Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Ann NY Acad Sci*, 877:614-637, 1999

Fujikawa T, et al; Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke*, 24:1631-1634, 1993

Holsboer E et al; Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuroendocrinol*, 62:340-347, 1995

Kunugi H, et al; Assessment of the dexamethazone/CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal axis abnormalities in major depressive episode: A multicenter study. *Neuropsychopharmacol* (in press)

Kuroda A, et al; Effect of ACTH, adrenalectomy and the combination treatment on the density of 5-HT-2 receptor binding sites in neocortex of rat forebrain and 5-HT-2 receptor-mediated wet-dog shake behaviors. *Psychopharmacol*, 108:27-32, 1992

Yuuki N, et al; HPA axis normalization, estimated by DEX/CRH test, but less alteration on cerebral glucose metabolism in depressed patients receiving ECT after medication treatment failure. *Acta Pyschiatrica Scand* (in press)

Zhang X, et al; Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression. *Neuron*, 45:11-16, 2005

図1: うつ病発症脆弱性とストレス状況因仮説

発症関連遺伝子群
後成的遺伝子修飾機構

劣悪で心的外傷を生む養育環境
過度の気遣いを要する養育環境

神経系発達の多型
(発症脆弱性)

双極性感情障害や
一部の反復性感情障害の
初発年齢は20歳代

発症脆弱性:

発症しやすさはあっても
日常生活能力としては
支障がない状態

潜在性脳梗塞
神経新生機構の障害
(発症脆弱性)

人生の重大な出来事
自分から関与不能の心配事

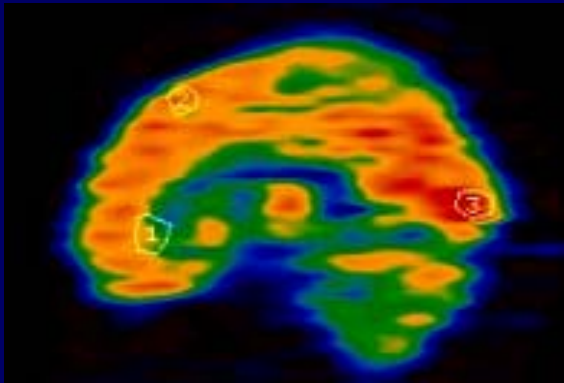
単極性感情障害や
一部の反復性感情障害の
初発年齢は50歳代

うつ病発症

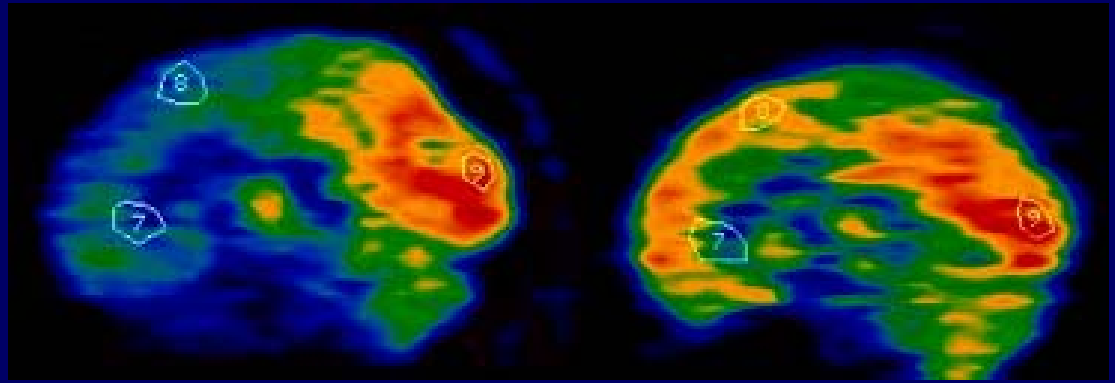
To return depressed patients to health

図2 : [¹⁸F]FDG PET による気分障害の脳内糖代謝

健常者
21歳 男性



双極性障害
43歳 男性

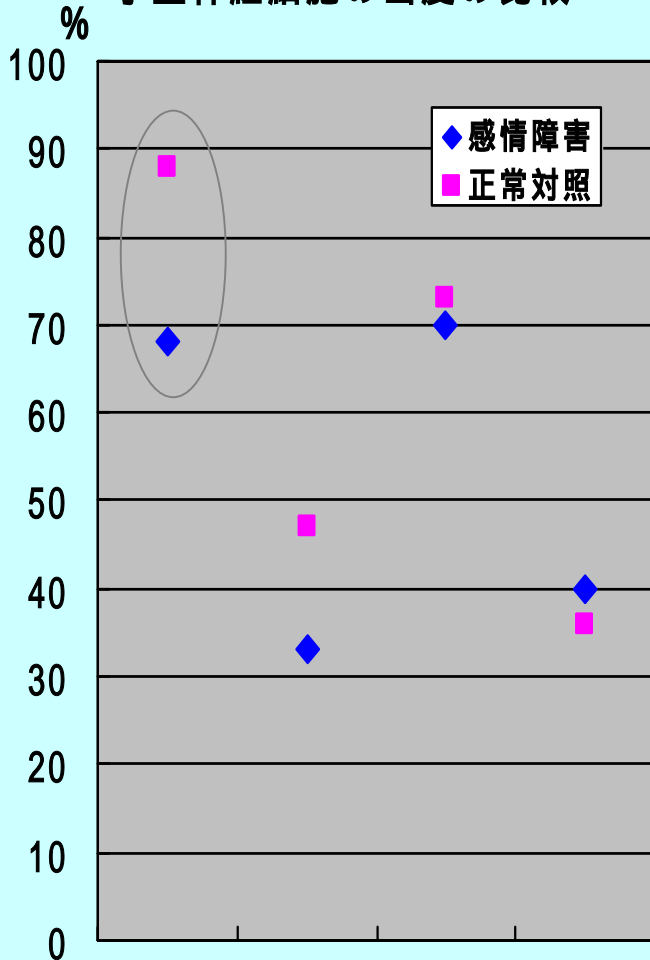


うつ状態

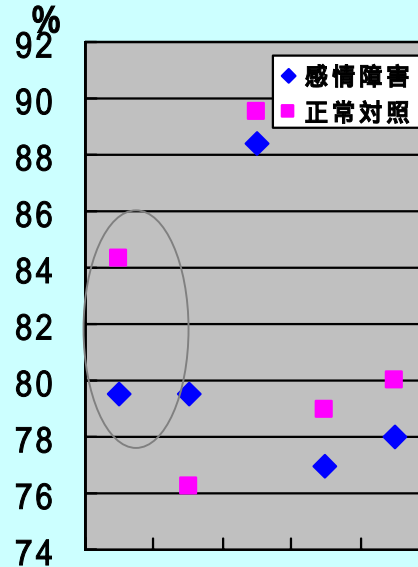
回復期

図3：若年初発と高齡初発のうつ病の発症脆弱性の比較

若年初発うつ病と年齢のマッチした健康対照の全頭全野灰白質の小型神経細胞の密度の比較

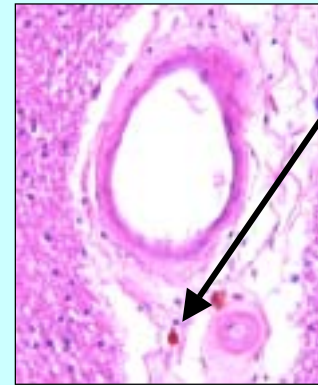


グリア細胞密度



層の小型神経細胞密度の減少があるが、グリア細胞は不変であり、神経発達障害を示唆する。

高齡初発うつ病の前頭前野の細動脈



マクロファージ
この図はマクロファージを伴う前頭前野の白質の細動脈を示す。

マクロファージを伴う細動脈の数をうつ病と正常者で比較

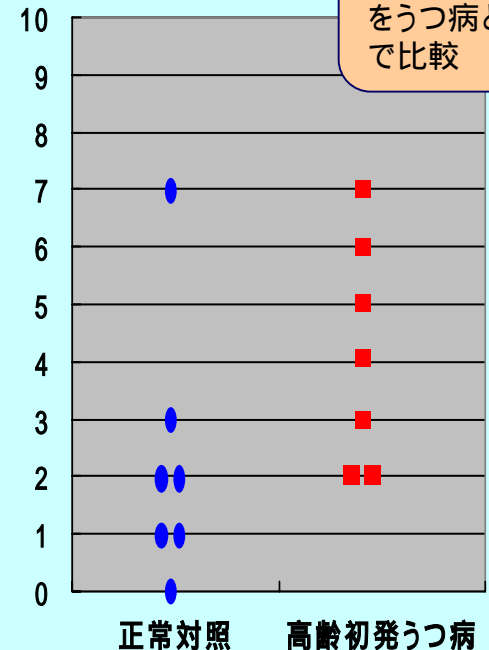


図4

脳の発達期の障害による脆弱性

- 左側前頭前野BA9野の第二層の小型神経細胞密度の低下(グリア細胞数不変)
- 視床下部-下垂体-副腎皮質系の制御機能低下

高齢発症者での脳内脆弱性

- 左側前頭前野背外側部の深部白質高信号
- 前頭葉白質細動脈の血管病変
- 左側前頭前野背外側部BA9野、右側前頭葉BA6野でのグルコース取り込み低下、左側視床での増加

ストレス性刺激

- 近親者との死別
- 心筋梗塞罹患
- がん罹患
- 定年、左遷
- 抜擢、栄転
- 家の新築

うつ病態形成

- 両側前頭前野(BA9)、左側前頭葉BA6野、右側上側頭回のグルコース取り込み低下
- BA9でのセロトニン-2A受容体陽性細胞増加
- 右前部帯状回でのグルコース取り込み亢進
- 視床下部-下垂体-副腎皮質機能亢進

うつ病発症