

ライフイノベーション領域の科学技術シナリオ
プランニングに向けたうつ病に関する研究会
(開催結果)

2015 年 12 月

文部科学省 科学技術・学術政策研究所

科学技術動向研究センター

重茂 浩美、小笠原 敦

NISTEP NOTE(政策のための科学)は、科学技術イノベーション政策における「政策のための科学」に関する調査研究やデータ・情報基盤の構築等の過程で得られた結果やデータ等について、速報として関係者に広く情報提供するために取りまとめた資料です。

NISTEP NOTE (Science of Science Technology and Innovation Policy) No.16

The Result of the Workshop on Mood Disorders toward
Scenario Planning in the Field of Life Innovation

December 2015

Hiromi Omoe, Atsushi Ogasawara
Science and Technology Foresight Center (STFC)
National Institute of Science and Technology Policy (NISTEP)
Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT)

本資料の引用を行う際には、出典を明記願います。

ライフイノベーション領域における科学技術シナリオプランニングに向けたうつ病に関する研究会(開催結果)

文部科学省 科学技術・学術政策研究所 科学技術動向研究センター

重茂 浩美、小笠原 敦

要旨

文部科学省科学技術・学術政策研究所科学技術動向研究センターでは、第10回科学技術予測調査の一環として、社会経済的インパクトが大きいと考えられているうつ病を対象に、科学技術シナリオプランニングに向けた調査を実施した。

その調査の一環として、うつ病に関わる研究開発や社会・経済状況などを広く情報収集・整理する目的で「ライフイノベーション領域における科学技術シナリオプランニングに向けたうつ病に関する研究会」を開催し、同疾患の克服に向けた科学技術イノベーション政策上の課題を検討した。検討の結果、①研究における共通基盤としてのリサーチリソース、②疫学・コホート研究の方向性、③新たな研究領域の展開、④ライフステージを見据えた研究を推進するための方策、の4つの観点から課題とその解決に向けた方策を提案した。

The Result of the Workshop on Mood Disorders toward Scenario Planning in the Field of Life Innovation

Science and Technology Foresight Center (STFC), National Institute of Science and Technology Policy (NISTEP), MEXT

ABSTRACT

As part of scenario planning in the field of life innovation, the NISTEP STFC (hereinafter STFC) conducted a survey on mood disorders that have an impact on the Japanese socio-economic situation. The STFC held a workshop to discuss the research and development and the socio-economic situation in terms of mood disorders. Based on the discussion, four strategic issues, research resource, epidemiology and cohort study, emerging research area, and life-stage approach, were identified. Conclusively, countermeasures against these issues were proposed.

目 次

1. 研究会開催の趣旨	1
(1) 背景と経緯	1
(2) うつ病の現状	1
2. 研究会のプログラム	5
3. 科学技術イノベーション政策上の課題とその解決に向けた方策—総合討論の概要—	9
(1) 研究における共通基盤としてのリサーチリソース	10
(2) 疫学・コホート研究の方向性	10
(3) 新たな研究領域の展開	11
(4) ライフステージを見据えた研究を推進するための方策	12
4. テーマ別の議論等	15
(1) 総論 うつ病診断と治療の現状と課題	15
(2) テーマ1. うつ病に関する基礎研究、橋渡し研究、応用研究の動向	19
(3) テーマ2. 就労年齢層におけるうつ病の現状	31
(4) テーマ3. うつ病のバックボーンとしての大人の発達障害	44
(5) テーマ4. 子どもの発達障害、親と子どもにおけるうつ病の現状	48
(6) テーマ5. 高齢者におけるうつ病、うつ病に関する医療の現状、経済的影響	58
5. 科学技術イノベーション政策的観点からの所見	73
(1) 早期診断、介入に向けた分野横断的なアプローチ	73
(2) 労働生産性を向上させるためのアプローチ	73
発表資料（発表者、敬称略）	75
総論 うつ病診断と治療の現状と課題（樋口輝彦）	75
テーマ 1. うつ病に関する基礎研究、橋渡し研究、応用研究の動向	93
● 精神疾患の病態を反映した鑑別診断、重症度予測が可能な血中バイオマーカーの実用化研究（神庭重信）	93
● うつ病治療標的のイメージング（須原哲也）	103
● ニューロフィードバックのうつ病治療への応用—現状と展望—（岡本泰昌）	111
● うつ病の基礎研究の現状と展望（加藤忠史）	121
● 抗うつ病薬の研究開発の変遷と動向（菊地哲朗）	127
テーマ 2. 就労年齢層におけるうつ病の現状	133
● 国内外におけるうつ病の疫学と予防医学研究の現状（川上憲人）	133
● 企業内アンケートに基づくうつの実態調査—企業側から見た意義や必要性—（根本忠一）	147
● 我が国におけるストレスチェック制度の義務化（倉林るみい）	151
テーマ3. うつ病のバックボーンとしての大人の発達障害	159
● 発達障害者就労の課題（梅永雄二）	159
テーマ4. 子どもの発達障害、親と子どもにおけるうつ病の現状	163
● 周産期のうつ病及びうつ病と双極性障害（尾崎紀夫）	163
● 子どもの発達障害とうつ病（神尾陽子）	183
テーマ5. 高齢者におけるうつ病、うつ病に関する医療の現状、経済的影響	191
● 高齢者におけるうつ病と認知症（三村將）	191
● うつ病治療の現場における現状と課題（渡邊衡一郎）	201
● うつ病がもたらす経済的損失（佐渡充洋）	215
調査担当者及び外部有識者	221

1. 研究会開催の趣旨

1. 研究会開催の趣旨

(1) 背景と経緯

文部科学省科学技術・学術政策研究所科学技術動向研究センター(以下、科学技術動向研究センターと記す)では、科学技術イノベーション関連政策・戦略の策定に向けた議論に資することを目的として、科学技術予測調査により目指すべき社会の姿を描き、その実現に貢献する科学技術の抽出を試みてきた。2013年～2015年にかけて実施した第10回科学技術予測調査においては、将来社会ビジョンに関する調査、健康・医療・生命科学分野を含む8つの分野を対象とした科学技術予測、及び国際的視点からの科学技術シナリオプランニングを実施した。

上記調査研究の一環として、科学技術動向研究センターでは「ライフイノベーション領域における科学技術シナリオプランニングに向けた調査研究—うつ病を事例として—研究会」(以下、うつ病研究会と記す)を開催した。政府の「健康・医療戦略」(平成26年7月22日閣議決定)の「脳とこころの健康大国実現プロジェクト」において取組むべき疾患の一つに掲げられているうつ病を取り上げ、研究開発や社会・経済状況などについて幅広く情報を収集・整理し、科学技術イノベーション政策や健康・医療政策への寄与を図った。

以下(2)に示すように、うつ病は社会経済的インパクトが大きい疾病である。したがって超高齢社会の我が国においては、労働力を質的・量的に確保する上で対策を講じるべき重要な疾患だと考えられる。また、その対策としては医療のみならず、社会を巻き込んだ総合的なアプローチが必要である。この点で、うつ病対策は科学技術イノベーション政策上の重要な課題となっている。

うつ病対策を検討する上では、個々人のライフステージに応じた取組みが必要である。具体的には、現時点での労働力人口へのメンタルヘルス対策、将来的に労働力人口を構成する学童～青少年へのメンタルヘルス対策、及び高齢者における社会参加と就労形態の多様化に向けたメンタルヘルス対策が考えられる。こうしたライフステージアプローチの観点も取り入れて、うつ病研究会では、科学技術イノベーション政策における課題の抽出とその解決に向けた方策を検討した。

(2) うつ病の現状

(2)-1 うつ病の総患者数、罹患率

厚生労働省が3年ごとに全国の医療施設に対して行っている「患者調査」によると、うつ病を含む気分障害の総患者数は、1996年は43.3万人、2008年は104.1万人、2011年には95.8万人と2.2～2.4倍に増加している。しかしながら、この数値は実際に患者が増加したのか、受診率があがった結果なのかは判断がつきにくいところである。いずれにせよ、この「患者調査」は医療機関に受診している患者数のみを集計したデータであることから、未受診患者を含めると、実際には上記の数値より多くの患者がいることが推測される。

これまでのうつ病の罹患率に関する報告では、一般人口におけるうつ病の生涯有病率は6.7%であると報告されている(川上憲人、2006年)。さらに、うつ病や双極性障害などの気分障害の12ヶ月有病率は3.1%と報告されている(Kawakami N. et al., 2005)。

(2)-2 うつ病と自殺との関係

警察庁によると、2014年中における我が国の自殺者の総数は25,427人と報告されている。1998年以来、14年連続して3万人を越える状況が続いていたが、2012年以降3万人を下回っており

減少傾向が見え始めた状況にある。しかしながら、自殺は我が国における死因の第 7 位を占めており(2009 年報告)、深刻な問題であることには変わりはない。自殺の背景は経済的問題や家庭的な問題など種々あると考えられているが、重大な自殺を図った者の 75%に精神疾患があり、その 46%はうつ病であったとの報告がある(飛鳥井望、1994 年)。

(2)-3 労働者におけるうつ病

15 歳～64 歳の生産年齢層において、精神疾患患者は 161 万人と報告されており、糖尿病とその関連疾患である循環器疾患と脳血管疾患を合わせた患者数 287 万人に次いで多い。このことから、うつ病を含む精神疾患は、労働力の確保と医療費の適正化の双方の観点から重要な疾患だと考えられる(重茂浩美ら、2014 年/重茂浩美ら、2015 年)。

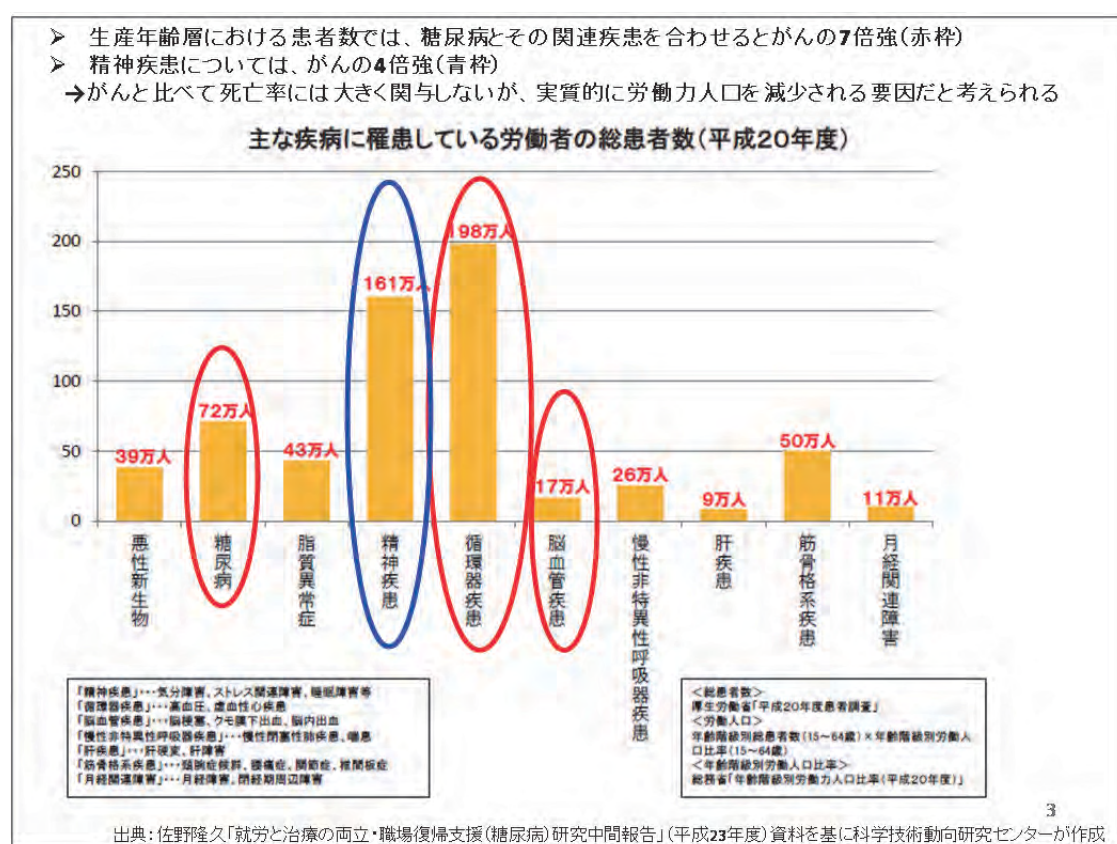


図 1. 生産年齢層における各疾患の患者数 (出典: 文部科学省科学技術・学術政策研究所調査資料 227)

厚生労働省の「平成 24 年(2012 年)労働者健康状況調査」によれば、自分の仕事や職業生活に関することで強い不安、悩み、ストレスとなっていると感じる事柄がある労働者の割合は 60.9%と報告されている。メンタルヘルス上の理由により連続 1 か月以上休業し、又は退職した労働者がいる事業所の割合は 8.1%であり、そのうち職場復帰した労働者がいる事業所の割合は 55.0%となっている。

上記の状況を受けて、精神障害等による労災支給決定件数は増加傾向にある。厚生労働省の

2014 年度「過労死等の労災補償状況」によると、精神障害に関する事案の請求件数は 1,456 件で前年度比 47 件の増、支給決定件数は 497 件（うち未遂を含む自殺 99 件）で前年度比 61 件の増となり、いずれも過去最多となっている。

(2)-4 うつ病がもたらす社会経済的なインパクト

うつ病は、我が国の社会経済に大きな負のインパクトを与えている。厚生労働省障害者福祉総合推進事業の報告書によると、2008 年の我が国におけるうつ病性障害（ICD-10 の F32.0, F33.9 に該当する障害）の疾病費用は 3 兆 901 億円、その内訳として直接費用は 2,090 億円、罹病費用は 2 兆 124 億円、死亡費用が 8,686 億円と推計されている。同事業で調査対象とした他の精神疾患と比較して、うつ病性障害では死亡費用が高いことが特徴であり、自殺予防の有効な介入によって疾病費用を抑制できる可能性があると考えられている（学校法人慶應義塾、2011 年）。

参考資料

- 川上憲人、医学のあゆみ 219、925-929 ページ、2006 年
- Kawakami N et al. Twelve-month prevalence, severity, and treatment of common mental disorders in communities in Japan: preliminary finding from the World Mental Health Japan Survey 2002-2003. Psychiatry Clin Neurosci. 2005;59:441-452.
- 飛鳥井望、自殺危険因子としての精神障害 生命的危険の高い企図手段を用いた自殺失敗の診断学的検討、精神神経学雑誌 96、415-443 ページ、1994 年
- 重茂浩美、小笠原敦、健康長寿社会の実現に向けた疾病の予知予防・診断・治療技術の俯瞰 ―生活習慣病（2 型糖尿病）を対象として、文部科学省科学技術・学術政策研究所調査資料 227、2014 年、<http://data.nistep.go.jp/dspace/handle/11035/2928>
- 重茂浩美、小笠原敦、超高齢社会における持続的な労働力の確保に向けたうつ病対策―疫学・コホート研究の方向性―、第 30 回研究・技術計画学会年次学術大会、2015 年 10 月
- 厚生労働省、平成 24 年(2012 年)労働者健康状況調査、
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/h24-46-50.html>
- 厚生労働省、平成 26 年度(2014 年度)「過労死等の労災補償状況」、
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000089447.html>
- 学校法人慶應義塾、精神疾患の社会的コストの推計、平成 22 年度(2010 年度)厚生労働省障害者福祉総合推進事業補助金事業実績報告書、2011 年
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/shougaihoken/cyousajigyou/dl/seikabutsu30-2.pdf>

2. 研究会のプログラム

2. うつ病研究会のプログラム

文部科学省科学技術・学術政策研究所(以下、NISTEP)の榊原裕二所長が開会挨拶をした後、NISTEPより当研究会の趣旨説明を行い、参加者の間で意識合わせをした。

次に、座長である国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター総長の樋口輝彦氏より、うつ病診断と治療の現状と課題について説明いただいた。その後、うつ病に関する5つのテーマに沿って、専門家より最新のトピックスを発表いただき、議論を進めた。さらに、樋口座長の進行の下、4つの視点よりうつ病に関する科学技術イノベーション政策上の課題とその解決に向けた方策について総合討論を行った。

総合討論の後、NISTEPの斎藤尚樹 総務研究官、及び小笠原敦 科学技術動向研究センター長より、科学技術イノベーション政策的観点からうつ病対策に関する所見が述べられた。

当日のプログラムは以下の通りである(専門家及び科学技術・学術政策研究所スタッフの所属・職名は研究会開催当時のもの)。

ライフイノベーション領域における科学技術シナリオプランニングに向けた調査研究—うつ病を事例として—研究会

- 開催日時: 平成27年3月26日(木) 10時～17時
- 場所: 科学技術・学術政策研究所会議室
- 主催: 文部科学省科学技術・学術政策研究所

10:10～12:15 午前の部

(1) 開会挨拶

科学技術・学術政策研究所 榊原裕二 所長

(2) 出席者の紹介

(3) 当会合の趣旨説明

説明者: 科学技術動向研究センター 重茂浩美 センター長補佐

(4) うつ病診断と治療の現状と課題

プレゼンテーション: 樋口輝彦 座長

(5) テーマ 1—うつ病に関する基礎研究、橋渡し研究、応用研究の動向—

- プレゼンテーション 1: 神庭重信 氏(テーマ: うつ病の診断用バイオマーカーの開発と臨床応用の可能性)
- プレゼンテーション 2: 須原哲也 氏(テーマ: うつ病治療標的のイメージング)
- プレゼンテーション 3: 岡本泰昌 氏(テーマ: ニューロフィードバックのうつ病治療への応用)
- 資料提供 1: 加藤忠史 氏(テーマ: うつ病の基礎研究の現状と展望)

- 資料提供 2: 菊地哲朗 氏 (テーマ: 抗うつ薬の研究開発の変遷と動向)
- 質疑応答、討論

(6) テーマ 2—就労年齢層におけるうつ病の現状—

- プレゼンテーション 1: 川上憲人 氏 (テーマ: 国内外におけるうつ病の疫学と予防医学研究の現状)
- プレゼンテーション 2: 根本忠一 氏 (テーマ: 企業内アンケートに基づくうつの実態調査—企業側から見た意義や必要性—)
- プレゼンテーション 3: 倉林るみい 氏 (テーマ: 我が国におけるストレスチェック制度の義務化)
- 質疑応答、討論

13:00～17:00 午後の部

(7) テーマ 3—うつ病のバックボーンとしての大人の発達障害

- プレゼンテーション 1: 梅永雄二 氏 (テーマ: 大人の発達障害と就労の現状)
- 質疑応答、討論

(8) テーマ 4—子どもの発達障害、親と子どもにおけるうつ病の現状

- プレゼンテーション 1: 尾崎紀夫 氏 (テーマ: 周産期のうつ病及びうつ病と双極性障害)
- プレゼンテーション 2: 神尾陽子 氏 (テーマ: 子どもの発達障害とうつ病)
- 質疑応答、討論

(9) テーマ 5—高齢者におけるうつ病、うつ病に関する医療の現状、経済的影響—

- プレゼンテーション 1: 三村將 氏 (テーマ: 高齢者におけるうつ病と認知症)
- プレゼンテーション 2: 渡邊衡一郎 氏 (テーマ: うつ病治療の現場における現状と課題)
- プレゼンテーション 3: 佐渡充洋 氏 (テーマ: うつ病がもたらす経済的損失)
- 質疑応答、討論

(10) 総合討論

- 研究における共通基盤としてのリサーチリソース (ブレインバンク、画像データリソースなど)
- 疫学・コホート研究の方向性
- 新たな研究領域の創設 (認知行動療法の進化、ニューロフィードバックなど)
- ライフステージを見据えたうつ病研究を推進するための方策

(11) 科学技術イノベーション政策的観点からの意見

- 文部科学省科学技術・学術政策研究所 斎藤 尚樹 総務研究官
- 文部科学省科学技術・学術政策研究所 科学技術動向研究センター 小笠原 敦 センター長

(12) 閉会

資料

資料 各委員からの提出資料

参考資料 1 今後の脳科学研究の方向性について-第 10 回科学技術予測調査より-(科学技術・学術審議会研究計画・評価分科会/学術分科会 脳科学委員会(第 26 回) 参考資料 4)

参考資料 2 健やかな次世代育成に関する提言、日本学術会議 臨床医学委員会出生・発達分科会、2014 年 8 月 21 日

外部専門家（発表あるいは資料提供順、敬称略）

樋口輝彦	独立行政法人国立精神・神経医療研究センター 総長
神庭重信	九州大学医学研究院 精神病態医学分野 教授
須原哲也	独立行政法人放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター 分子神経イメージング研究プログラムプログラムリーダー
岡本泰昌	広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 応用生命科学部門・精神神経医科学准教授
加藤忠史	理化学研究所 脳科学総合研究センター精神疾患研究動態チーム シニアチームリーダー
菊地哲朗	大塚製薬 (株)Qs' 研究所 大塚製薬フェロー/所長
川上憲人	東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻精神保健学分野 教授
根本忠一	公益財団法人日本生産性本部 ヘルスケアマネジメントセンターメンタル・ヘルス研究所 研究主幹/主席コンサルタント
倉林るみい	独立行政法人労働安全衛生総合研究所有害性評価研究グループ 部長
尾崎紀夫	名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学・親と子どもの心療学分野 教授
神尾陽子	独立行政法人国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 部長
梅永雄二	宇都宮大学教育学部特別支援教育 教授
三村將	慶應義塾大学医学部精神神経科学教室 教授
渡邊衡一郎	杏林大学医学部精神神経科学教室 教授
佐渡充洋	慶應義塾大学医学部精神神経科学教室 助教

3. 科学技術イノベーション政策上の 課題とその解決に向けた方策 —総合討論の概要—

3. うつ病に関する科学技術イノベーション政策上の課題とその解決に向けた方策—総合討論の概要—

うつ病に関する科学技術イノベーション政策上の課題とその解決に向けた方策について、「研究における共通基盤としてのリサーチリソース」、「疫学・コホート研究の方向性」、「新たな研究領域の展開」、「ライフステージを見据えた研究を推進するための方策」の4つの視点で総合討論を行った。これら4つの視点は、「うつ病対策の総合的提言」（日本生物学的精神医学会、日本うつ病学会、日本心身医学会、2010年11月1日改訂）、及び「精神疾患克服に向けた研究推進の提言」（日本精神神経学会、日本生物学的精神医学会、日本神経精神薬理学会、日本うつ病学会、日本統合失調症学会、2013年5月）に基づき、かつ最新の科学技術的知見を加味した上で設定した。

図2に上記4つの視点と、うつ病研究会での議論により抽出された科学技術イノベーション政策上の課題をまとめる。

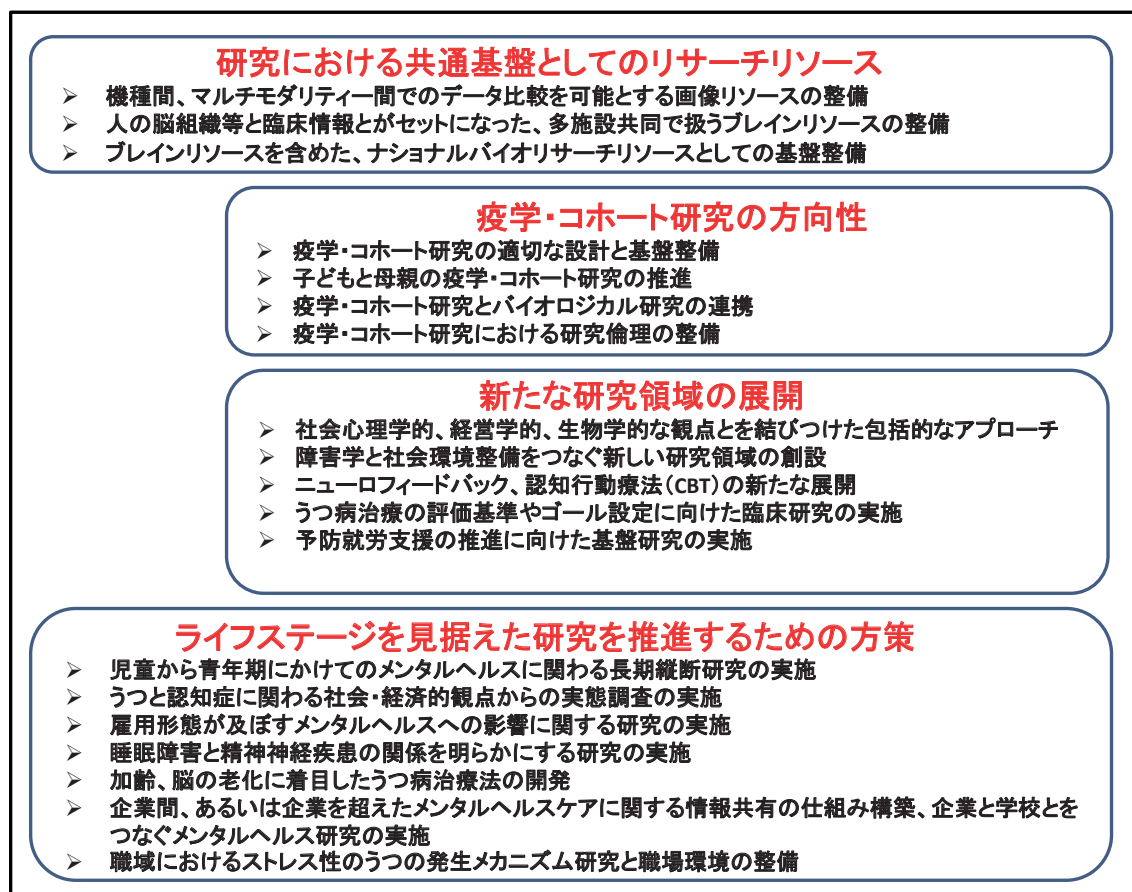


図2. うつ病にかかわる科学技術イノベーション政策上の課題—4つの視点より—

以下では、科学技術イノベーション政策において特に重要と考えられる議論の内容について、4つの視点毎にまとめる。

(1) 研究における共通基盤としてのリサーチリソース

- 画像データについては、標準化した撮り方や機器について考えていくのが非常に重要で、幾つかの中心的な機関で共通プロトコルのようなものを決めるのが一案である。
- 次々に新しい画像データの撮り方が開発されていくため、それにどうやって対応していくかが課題であり、目的に応じた画像データのリソース化が必要である。
- 機種間、種々のモダリティー間で得られた画像データの比較ができることが、今後は重要だと考えられる。例えば、モダリティー間では NIRS、SPECT、PET、fMRI で撮った画像の比較など。
- 画像データのバリデーションを行うことが非常に大切である。病理と画像との相関をみたり、いろいろなパラメーターを変化させたときの画像の動きを検証するなど、一つ一つ積み上げていく必要がある。
- 人の脳組織等を多施設共同で扱うというような枠組み、すなわちブレインリソースを検討する必要がある。ナショナルセンター・バイオバンクネットワークプロジェクトを拡張して、脳組織も対象とすることも一案である。
- 人の脳組織等を恒常的に確保するために、死体解剖資格を有する精神科医育成の枠組みをつくる必要がある。
- 人の脳組織等には、生前の臨床情報も揃えることが必要である。
- 大学病院での剖検率が低下していることもあり、例えば特定の病院で、臨床的に献体をフォローできるシステムをつくるなどの取り組みが必要である。

(2) 疫学・コホート研究の方向性

- うつ病は、遺伝要因、児童～学童期の経験、それまでの生活における様々なストレス等が複雑に絡み合って発症すると考えられているため、ライフ コース全体を見渡して疫学・コホート研究を進める必要がある。
- これまで成人の疾患と考えられてきたうつ病や不安障害の約半数が、14 歳までの児童期に初発している状況が明らかになってきており、出生から思春期くらいまでの間のコホート、いわゆる出生コホートをとることが非常に重要だと考えられる。
- ニュージーランドや英国の出生コホート研究では、子どもの情報を家族だけでなく、学校などから収集し、多面的な把握を行っている。我が国においても、精神病理を含む精神発達にかかわるコホート調査のデータの信頼性を高めるためには、医療、教育、福祉、司法など関係する省や組織間で必要な情報を共有する仕組みを構築することが必要である。
- うつ病研究では、疫学、生物学的研究、臨床・治療研究の連携が重要であるが、日本ではこれらの研究がばらばらに行われる傾向にあり、国際競争力としてかなり後手にまわってしまう可能性がある。米国ジョンズ・ホプキンズ大学 Department of Mental Health の研究を参考として、我が国でも疫学、生物学的研究、臨床・治療研究の連携を積極的に図るべきである。
- うつ病患者が休職後に復職する過程で不具合が生じる場合が多々あることが問題視されてお

り、心理社会的なアプローチが必要である。復職が難しい原因として、雇用側の受け入れ体制の問題やプレゼンティズムの問題等が考えられ、その場合は職場や社会環境の整備といった心理社会的なアプローチが有効だと考えられる。

- 海外におけるコホート研究の成功事例では、積極的に必要な研究をするために主体的に倫理のスタンダードを作っていく姿勢があり、日本でもこうした発想の転換が必要である。
- 研究対象の健康に関する情報は研究者のものだけでも研究機関のものだけでもなく、対象者個人のものでもあるという考え方は、最近、日本でも意識されるようになってきたが、さらに社会全体の公共物であることの認識を明確にしていくことが、コホート研究の持続可能性、ひいては成功に関係すると考えられる。海外の成功事例では、研究対象となる住民も含めた関係者の合意のもと、独自の倫理のスタンダードを作っていくという姿勢があり、日本でもこうした発想の転換が必要である。
- 日本、中国、シンガポールでは高学歴の人にうつ病が多く、その他の国はどちらかというと低学歴の人が多いたことが明らかになっている。アジア諸国における学校教育とうつ病との因果関係を明らかにし、今後の学校教育システムのあり方を検討する目的でコホートを組むのも一案である。

(3) 新たな研究領域の展開

- 精神疾患に対しては、心理社会的な要素と生物学的な要素との総合的なアプローチが必要であり、治療法も生物学的な方法だけでは不十分であるという点も、国にはぜひ配慮いただきたい。認知リハビリテーションといった心理社会的な介入法に関する研究開発プログラムを、国には積極的に検討いただきたい。
- 障害、つまり慢性化したうつ病の方が、機能障害があっても社会参加できるという社会環境をつくるというのも非常に大事な側面であり、障害学と一緒にそういう一つの領域を立ち上げるのも一案である。
- 認知行動療法自体も日進月歩しており、10年前にコモンセンスだったことが、10年経つとかなり変わってきており、新しい技法がどんどん開発されている。しかしながら、日本においてそうした技法は必ずしも検証されておらず、体系的に検証を進めていくべきである。
- 認知行動療法が多くの人に提供できている環境かというと、必ずしもそうではない。コモンディジーズであるうつ病は予防が重要であり、予防のプログラムを広く提供できるようにアクセスしやすい新世代の媒体（スマートフォンなど）を用意するのが重要である。
- 認知機能の改善効果が顕著ではなくても、機能レベルは上がる。うつ病治療の効果指標としては、機能レベルこそ重要である。
- これまでのメタ解析で、認知リハビリテーション単独よりも、ソーシャルスキルトレー

ニング(SST、社会生活技能訓練)や就労支援をあわせたほうが治療効果として優るということがほぼ確定されている。そうした技法に生物学的なニュアンスも入れながら、どのようにして就労支援をしたらよいのかを検討することが重要である。

- 発達障害のような慢性的な障害が背景にある場合、うつ症状以外の指標、例えば自己効力感や全般的適応のような指標もうつ病治療の評価に入れておく必要がある。
- うつ病治療のゴールとして、症状のみに依存するのではなく、QOLも考慮するべきである。社会心理的な観点、例えばどれぐらい自立できているかとか、個人の満足度などが重要だと考えられ、そういったことも包含した高い治療のゴールを掲げるべきである。
- うつ病の薬物療法には限界があると正直考えている。社会心理的なテクニックとあわせて治療を行わないと、高い治療ゴールは設定できないと思われる。
- うつ病の薬物療法においては、これまでの薬効の評価基準とは異なり、新たな評価基準を設定する必要に迫られている。評価基準の設定には、症状のデータ、パフォーマンス、日常の人間関係などのビックデータ解析が、新たなアプローチとして有望だと考えられる。
- 身体障害の場合は訓練して就職させることが可能であるが、知的障害や発達障害の場合は就労先でも継続して支援することが有効だと考えられている。就労先での支援者、所謂エンプロイメント・スペシャリストを育てるための研究が今後必要である。
- 発達障害に併発した不安症状やうつ症状などの症状に対する治療は、通常のうつ病や不安障害に準じて行われることになるが、薬物治療の副作用の危険性の高いこの群については、安全性と有効性を検証する治療研究をもっと積極的に進めるべきである。
- うつ病に対しては、どう診断するか、どう治すかということとともに、どう予防するかという視点に立った大きな研究開発プロジェクトを立ち上げるべきである。研究開発プロジェクトを立ち上げる際に基本的に必要なのは疫学データであるが、脳に関するデータだけではなく、身体に関するデータが必要である。
- 2014年11月に開催されたAPECの会議において、労働コホートをつくることが決議されたことを考えると、日本がアジア全体のうつ病対策でイニシアティブをとるための研究プロジェクトを立ち上げる必要がある。

(4) ライフステージを見据えた研究を推進するための方策

- このところ女性の摂食障害が大きな問題となっており、日本ではどんどん若い女性の体重が落ちていて、メタボの反対の方向にいつている。うつも併発することが多く、そうした問題も含めて検討することが、ライフステージを考える上で重要である。

- 長期のコホート研究では、うつ病の予測因子として児童期の虐待が挙げられることが多いが、我が国では被虐待児に関する情報が研究目的では入手しにくく、コホート研究を養育環境の視点も含めた枠組みでとらえることが難しい状況にある。倫理の観点から適正に検討したうえで、児童相談所や学校などから情報提供が可能となる倫理も含めた仕組みを整備する必要がある。
- 我が国において、不安定雇用者の精神的な問題については十分に把握されておらず、非正規雇用者を含む不安定雇用者のコホート研究が必要である。
- 企業、経営者が自分の組織の心理社会的な要因を可視化して、そこに対策を立てられるような取組みを講じる必要がある。
- うつ病と認知症の関係は明らかで、そこでは睡眠障害の問題も出ている。睡眠のパラメーターは客観化しやすく、例えばレビー小体型認知症であれば、レム睡眠時に異常言動がみられるか否かを確認して、その上で前向きに経過を追うことにより、早期診断することが可能だと考えられる。
- 加齢に伴ううつに注目した場合、いつから加齢が始まるのか、また神経変性が始まるのかについて、PET イメージングにより精緻に見ていくことができるようになりつつある。その結果、うつ病の治療ではないけれども、アルツハイマー病の治療を可能とする時代が来るかもしれない。
- 企業間でのメンタルヘルスケアに関する情報共有の仕組みを構築することと、企業と学校とをつなぐメンタルヘルス研究を立ち上げることが必要だと考えられる。
- 職域におけるストレス性のうつ病の発生メカニズムについては、今後研究を進めるべきである。
- うつ病に対する企業の取組みが従業員の励みになっているというところが少ないという実感が拭えない。働く人を応援し、そのことで企業を元気にしていく構造をどうつくるかが本質的な道筋であり、うつ病への対策につながる。

参考資料

- うつ病対策の総合的提言、日本生物学的精神医学会、日本うつ病学会、日本心身医学会、2010年11月1日改訂
- 精神疾患克服に向けた研究推進の提言、日本精神神経学会、日本生物学的精神医学会、日本神経精神薬理学会、日本うつ病学会、日本統合失調症学会、2013年5月

4. テーマ別の議論等

4. テーマ別の議論等

初めに、樋口座長による「診断と治療の現状と課題について」のプレゼンテーションに基づいて、うつ病の全体像を整理した。次に、うつ病に関する5つのテーマ「うつ病に関する基礎研究、橋渡し研究、応用研究の動向」、「就労年齢層におけるうつ病の現状」、「うつ病のバックボーンとしての大人の発達障害」、「子どもの発達障害、親と子どもにおけるうつ病の現状」、「高齢者におけるうつ病、うつ病に関する医療の現状、経済的影響」に沿って、専門家から提供されたトピックスを基に議論した。それらの議論を横断する形で、科学技術イノベーション政策上の観点からの意見と、うつ病対策の展望について意見が出された。

(1) 総論 うつ病診断と治療の現状と課題

樋口輝彦 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター 総長（発表資料 P75）

うつ病の患者は、この10年間で2倍に増加したということが言われている。そして、2008年には100万人を突破したと報告されているが、これは実際に患者数が増加したのか、それとも受診率が高くなった結果なのかということについては判断が付きにくいところである。東京大学の川上憲人先生が約10年前に行った疫学調査をベースとして、再度、地域における正確な疫学調査が今実施されている。その調査結果を見てみると、患者の実数が増えているのか、あるいは受診率が上がっている、受診している回数が増えている結果として患者数が増えているのかということの判断が出来ない。

自殺の問題が非常に大きくクローズアップされてもう15年くらい経つが、ようやくこの2～3年減少の傾向が見え始めたところである。自殺の背景は種々あるが、その一つとして精神的な疾患、8割ぐらいは何らかの精神疾患を抱えて自殺に至っているという状況がある。したがって、治療であるとか、アルコールの問題とか、統合失調症とか、そういった精神疾患に対するきちんとしたアプローチをするということのも自殺の予防をするためには必要だと考えている。

うつ病は、昔と比べて一般の方にも知られるようになり、それから、メディアもしばしばうつ病を取り上げて、その状況についての情報発信をしている。その中で一般的な論調を幾つか挙げると、1つ目は5分診療ということで、ろくに患者の話も聞かずに抗うつ薬を出しているのではないかとということが挙げられている。

2番目は、治療といえば薬だけであり、薬物治療に依存しているのではないかと。諸外国を見るともう少しほかの治療を含めた、幅の広い治療を実施していると指摘されている。

3番目は、1種類の薬にとどまらず、多種類かつ大量になっているのではないかとということが挙げられている。

4番目は、認知療法が導入され始めているが、その臨床への汎化に遅れがあるのではないかということが指摘されている。

5番目として、精神科のクリニックがたくさん日本にできたが、クリニックのクオリティがきちんと保たれていないのではないかとことが挙げられている。大学でいえば、これから若い医師を教育する側に就くくらいのレベルの、10年くらいの経験の人がどんどんクリニックを開業していることが問題なのではないかと言われている。

6番目は、これも医療面での問題になるが、診断がばらついていることが挙げられている。精神科診断は、症状をベースとした診断法に依存しているので、診断でばらつきが生じやすい。高血圧症であれば血圧を測定して、糖尿病であれば血糖値を測定して、診断ができるが、うつ病にはそれらに相当するような診断法がない。

上記の論調の中では5分間診療が挙げられていたが、医師が好んでそうしているわけではないのが現状である。一部にそういうことがあるかもしれないが、診断出来る医師の数が少ない現状や、医療機関を維持していくという経営上の観点などからして、とても1人あたり30分かけて診療することは現実的にはできないということも事実である。

ここで示す8つの事項は、大分前に、日本うつ病学会が「うつ病の事実」と題して発表したものである。1番目に、うつ病は、がんに次ぐ社会的損失の原因となっていることを取り上げている。うつ病の社会的損失に関する最近の調査によると、年間2兆7,000億円というコストがかかることが報告されている。

2番目は、生活の障害を来す疾患として最大の原因がうつ病であるということで、多くの社会問題になっている。

3番目と4番目に示しているように、国民の40人に1人は自殺で亡くなっている、あるいは国民の12人に1人が、現在精神疾患にかかっているというような調査の結果もある。

5番目として、うつ病になると、がんによる死亡率が高くなることが挙げられている。うつ病自体は当然問題であり、それはうつ病になると社会的な活動ができなくなって、そのために休業したり、自殺のきっかけになったりする。それと同時に、うつ病になるとがんの死亡率、あるいはがんの治療にマイナスになってがんの治療費が増えていくことが明らかになっている。これはがんだけではない。6番目に示すように糖尿病であるとか、心筋梗塞もしかりであり、最近はこちらのほうもかなり注目をされてきた。

7番目、8番目の問題だが、これは要するにうつ病に対する偏見だとか、うつ病を身内に抱えていることが恥ずかしいと思われていることとか、そういったさまざまな偏見差別の問題である。諸外国を見ると、ここに示すようにノルウェーにしろ、イギリスにしろ、政治家自らが国民に向かって自分がうつ病であることを公表していると、こういう姿勢が基本には必要になるかと思われる。

なぜうつ病対策が重要なのかといえば、1番目として、うつ病を初めとした精神疾患は、国民の多くが体験していることが挙げられる。うつ病は診断されている人だけで100万人であり、その診断されている人は多分、全体の4分の1であると推計されているので、そうすると300万、400万のうつ病の患者が潜在していることになる。

2番目には、うつ病を初めとする精神疾患が精神障害の最大の原因であることが挙げられる。うつ病を初め、精神疾患が自殺の重要な要因であること。3番目に、うつ病は身体疾患を悪化させる、あるいは治療を遅らせるということ。4番目としては、十分な治療を受けていない患者が多数存在していること。要するに、まだ治療の軌道に乗っていない患者が多数存在すること。これらのことが、うつ病対策を進めるべき理由であると思われる。

診断のことに関しては、今、我々が用いている方法として、最近改訂されたDSM診断というのがあり、それまでDSM-IV-TRというのを使っていたのがDSM-5に改訂された。これが、今、日本での診断のスタンダードになっている。

2013年、そのDSM-5の改定があったが、うつ病そのものの診断基準はそれほど大きな変更はなかった。一部変更された内容の例としては、人を失ったことが原因の抑うつ状態の場合も、うつ病として含まれるようになった。DSM4-TRでは少なくとも2カ月間はうつ病とは考えずに死別反応とみなすという考え方があったのが、今回は抑うつ障害といううつ病の中に含むことになった。そういう細かい修正はあるが、それほど大きな修正はない。

一方、うつ病以外では分類上の大きな変更があった。これまでは双極性障害、すなわち躁うつ病はうつ病と同じカテゴリーに属する、すなわち気分障害と非常に近い関係だと考えられてきた。しかし、このDSM-5では、双極性障害は精神障害としてむしろ統合失調症と同じランクに分類されている。また、内在化障害群と言われる、いわゆるうつ病、不安障害、強迫神経症、PTSDといったものが含まれている。大きな枠組みが少し変わっている。

うつ病診断の問題点だが、これは、一つは根拠となる科学的な指標がないことである。うつ病というものは、客観的にこういうものであると、こういう検査をすればうつ病を診断できるというところに至っていない。全て症状のみに基づく診断である。抑うつ気分であるとか、思考が働かないとか、意欲がわかないとか、死にたくなるとか、そういうような症状を組み合わせで診断しているのが現状である。

2つ目は、特にDSM診断になってからうつ病の診断の概念が少し広がったということがある。そうすると、今度は3つ目の問題点として、他のうつ状態を伴うような病気との鑑別が難しいということがある。例えば、双極性障害もうつの時期がある。また、適応障害と言われている、特に社会人になって最初のころにうまく企業に適応できず休んでしまうといったことがあるが、適応障害者もうつ状態を呈する。パーソナリティ障害と言われているものにもうつ状態があるので、これらを鑑別するというのが大変難しい。

さらに、4つ目の問題として、確定診断のためのバイオマーカーが不在ということがある。まだ研究途上であり、今かなり研究があちこちで進められているが、まだ確定診断の域に至っていない。

5つ目の問題としては、どうも遺伝子的に見てもうつ病というのは単一の病気ではな

いと考えられていることが挙げられる。遺伝子も原因の一部だが、環境要因が非常に大きいところがあると考えられている。そういう意味で、ヘテロな集団であるということがもう一つ診断的に困難な理由であると思われる。

DSM以前、診断基準がまだなかった時代には、我々が現在メランコリー型と呼んでいるものがうつ病と考えられていた。DSM診断は、1980年にDSM-Ⅲが作成されてから現在まで改訂が繰り返されて現在の形になったわけだが、いわゆる大うつ病という概念になって非常に広がりを見せたのであり、そうすると、適応障害、気分変調性障害や双極性うつ病とオーバーラップしていることが、診断を困難にしている原因でもあると思われる。

治療の点で問題を挙げると、1番目の問題としては、うつ病は原因が未だ究明されたわけではないことが挙げられる。したがって、根治療法は未だない。2番目の問題としては、根治とは言わずとも治療薬が現在あるわけだが、それらは病因が解明されてできた薬ではないので、それらの薬を治療に使うにも限界がある、ということが挙げられる。現在の治療法、薬を使って、あるいは認知行動療法をやっても、患者全体の3割程度の方は難治性であるのが現状である。

3番目として問題になるのは、うつ病は、他の病気のように手術をして1週間入院したらあとは体の回復を待って仕事に100%復帰できるというふうにはいかない、ということが挙げられる。職場復帰、社会復帰にはそれなりのプロセスが必要である。

4番目の問題は、これも根治療法がないということにも関係するが、うつ病が治療でよくなったとしても、それで終わりというわけではない、再発の問題も抱えているということが挙げられる。がんの場合では、5年生存率とか、5年間再発しなければほぼ完治というふうに言えるのだが、うつ病の場合はどうもそうはいかない。5年間再発しなければ大丈夫というふうには言えない。

5番目には薬の開発の問題であり、抗うつ薬の開発が難渋していることが挙げられる。一つは開発の効率が悪い。基礎研究から始まって、臨床研究に至るまでに相当の予算が必要であり、その途中途中で結果が出なくて挫折しているのが現状である。最終的に薬剤として到達したのは、1000分の1ぐらいではないか。加えて臨床治験においては、プラセボ反応率が非常に高いということが知られているので、症状改善の効果判定が難しいといった問題も出ている。

難治性うつ病に対する治療の一例として、ここに示すSTAR*Dという米国で有名な試験について説明する。その中でステップ1、2、3、4についても、最終的に寛解に至るのはせいぜい70%弱であるということで、この矢印で書いてある部分がすなわち治療抵抗性うつ病ということになる。

(2) テーマ 1. うつ病に関する基礎研究、橋渡し研究、応用研究の動向

テーマ 1-1. 精神疾患の病態を反映した鑑別診断、重症度予測が可能な血中バイオマーカーの実用化研究

神庭重信 九州大学医学研究院 精神病態医学分野 教授（発表資料 P93）

臨床の現場ではうつ病の診断が不一致である場合が多いため、我々は厚生労働省の研究を通じて、その問題を解消するための診断法の開発を目指した。重症度の評価においても、診断も、客観的な指標が求められており、しかもそれを様々な場で広く利用いただくためには、簡易に測定できるバイオマーカーに落とし込む必要があると考えている。

末梢血の検査に落とし込めれば臨床的に、あるいは検診の場で大いに利用してもらえるのではないかと考えている。網羅的な研究をやみくもに進めていても、なかなか有用なマーカーのキットを開発するまでに至らないのではないかと危惧されている。

うつ病では脳の中で変化が起こっているはずであり、脳の機能をつぶさに調べていくと、そこに恐らくうつ病と統合失調症、適応障害と双極性障害を区別できる何らかのマーカーが見つかるだろうと考えられる。そして脳内活動の少なくとも一部は末梢血データに反映されるはずである。その末梢血液成分や細胞を介して、脳内で起こっているであろう現象を*in vitro*で観察できないかと考えている。これは、実は最新医学の技術を用いてかなり可能になってきている。

血液マーカーの有用性を確立させるためには、トランスレーショナルな研究、例えば血液細胞、あるいはリンパ芽球や皮膚繊維芽細胞のデータに突き合せて、さらには中枢での脳画像の生理学的手法と突き合わせて、さらにはモデル動物でマーカーの妥当性を検証して、精度の高いキットを開発したいと考えている。

過去3年間で、例えば国立精神・神経医療研究センターでは脳脊髄液を使ったバイオマーカー探索が進められ、名古屋大学や大阪大学ではiPS細胞を介してニューロンをつくる、九州大学では繊維芽細胞から直接ニューロンをつくる、あるいは血液細胞から直接グリアを誘導するという技術が確立された。

末梢バイオマーカーに関しては、血液のサンプル800以上、リンパ芽球500以上を蓄積しており、IL-6、フィブリノーゲンなどの候補分子をかなり絞り込んできている。

これらのバイオマーカーシステムを確立して、最終的には産業界と連携して、先進医療の進展へと進みたいと考えている。

この3年間、かなりの業績を出しており、学術論文もここに挙げたもの以外に40以上の論文を発表し、特許に関しては9件に至っている。

その一例を紹介すると、例えば、脳脊髄液－血液サンプルを扱った場合のマーカー、幾つかこのように見出されてきているが、これを今後3年間の研究（日本医療研究開発機構、AMEDの研究開発プロジェクトの採択が決まったところ）でさらに絞り込みたい

と考えている。興味深いのが、例えば末梢の脳脊髄中のフィブリノーゲンが亢進しているうつ病の患者では、脳内炎症を疑う所見なのだが、それに呼応したように脳のある特定部位の委縮が観察されている。このように、マーカーと脳で起こっている現象を突き合わせることができることである。これは、名古屋大学が中心となった研究であるが、統合失調症、双極性障害のトランスクリプトーム解析で判別解析を行って統合失調症を診断する、あるいは双極性障害を診断することが可能な遺伝子候補を同定している。

また、大阪大学が中心となった研究であるが、iPS細胞からニューロンへの分化を導き出してみると、これはある一卵性双生児で、クロザピンの反応性の不一致例だが、クロザピン反応性が悪い患者のほうでは、ある特定の遺伝子の発現が高まっているということが明らかになった。

そのほか、繊維芽細胞から直接誘導した神経細胞によって健常者と患者、あるいは統合失調症の方で、カルシウムイメージングの違いを見出すことが可能であった。また単球から直接誘導したミクログリアによって、慢性疼痛の方と健常者でミクログリアの違いを見分けることが出来た。あるいは双極性障害の患者で、躁の状態の時とうつ病の状態の時に誘導してつくったミクログリアのタイプに変化が見られるということがわかってきている。

九州大学に他施設からのサンプルを集めてもらい、メタボローム解析をした。九州大学で集めたサンプルでは、双極性障害、うつ病、統合失調症、健常者を比較的きれいに判別することができるというようなモデルの開発に成功している。

さらに重要だと考えているのは、うつ病患者においてメタボロームで4つの物質を測定した結果と、精神科医がうつ病患者の重症度を実際に評価した結果とでは、かなり高い相関が見られるということである。すなわち将来、適応障害、双極性障害、うつ病、いずれであっても、うつ状態の重症度をはかるマーカーとなる可能性があるのではないかと考えている。

今後の研究では、2次サンプルで検証する必要がある、マーカーを生物学的な裏づけの強いもの、つまり診断特異性の高いものに絞り込んでいく必要がある。これらの研究によってバイオマーカーを同定し、診断するためのキットを作成し、それを将来的には保険適用に申請することを目指している。さらに、こういったバイオマーカーは病態と裏腹の現象なので、バイオマーカーを標的にした医薬品の開発等につなげることも我々の目標である。

テーマ1-2. うつ病治療標的のイメージング

須原哲也 独立行政法人放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター 分子神経イメージング研究プログラムプログラムリーダー（発表資料 P103）

うつ病の治療は、薬の標的分子が神経伝達をつかさどる機能タンパクであるということが分かって、精神疾患の研究は薬の作用機序の研究によって大きく進化してきた。

アルツハイマー病のように、脳内に異常なタンパクが蓄積する病気とは異なり、精神疾患の場合は脳内に明らかな疾患特異的なマーカーがない。偶然に発見された治療薬の作用機序研究を突破口に、いろいろな脳内分子が研究されてきたのが精神疾患の研究の流れであり、現在もこれまでの治療薬から出てきた仮説のもとに薬の開発が進んでいる。

このような向精神薬の治療標的というのは、我々が使っているポジトロンCTという方法を用いると、標的を生体で可視化することが可能となる。標的に結合する分子、これは薬そのものである場合もあるのだが、そういう化合物を炭素11 (^{11}C) というアイソトープで標識して体に投与すると脳内の標的に結合して、例えばセロトニントランスポーター、あるいはMAOという酵素、あるいは受容体、といった脳内の機能分子が見えてくる。こういう方法を利用するとどういことができるかということ、薬を投与したときに、この標的分子にどのくらい薬が結合しているかということが画像で見ることができる。例えば、現在臨床で使われている抗うつ薬のように、セロトニンのトランスポーターを遮断するような薬の場合、セロトニンのトランスポーターに結合する標識化合物を投与することによりトランスポーターを画像化して、そこに薬を投与すると、薬が同じ部位に結合するので、標識した化合物の結合が下がってくる。こういう方法によって何%の標的分子に薬が結合しているかということを定量的に解析することができることから、イメージング技術が創薬においても用いられるようになってきている。

このような技術を利用して、我々は抗うつ薬の用量の設定を行っている。これまでの報告から80%以上のセロトニントランスポーターをブロックすると明確な抗うつ効果が出るということがわかっている。一方、ある新しい薬を投与した時、どの程度のセロトニントランスポーターがブロックされるかということを測定することができる。そうするとグラフに示すように、この薬(サインバルタ)の場合は、80%を達成する場合には40ミリグラムの投与量が必要だということがわかる。そうすると、このようにわずか、1ポイント3例4用量で計12例のボランティアを使うことによって、今まで時間がかかっていた用量設定を迅速に行うことができ、認可に至ったという実績がある。

抗うつ薬の標的分子であるセロトニントランスポーターがうつ病でどうなっているかということについては、群として評価するとうつ病で有意に増加しているが、グラフで見ると正常との重なりが非常に大きい。もう一つ、我々が最近測定したのはノルエピネフリンのトランスポーターだが、これもやはり群として評価すると、グラフで見るとうつ病の患者で少し高いということがわかるのだが、やはり正常との重なりが大きいことがわかる。うつ病というのは患者さんと正常者との重なりが大きく、明確な境の設定ができないと言っていることを反映しているのだと考えられる。

治療に関連して、うつ病の治療において薬物療法以外に効果が認められている治

療法として電気けいれん療法というのがある。この治療は長い歴史があるにもかかわらず、作用機序が未だにはっきりしていない。我々はPETを用いて治療前後の脳内ドーパミンD2レセプターを測定してみた。その結果、治療によって前部帯状回のドーパミンD2レセプターが減少した。これは、おそらく電気けいれん療法により前部帯状回でドーパミンが放出されることによって、レセプターがダウンレギュレーションを起こしたと考えることができる。脳のこの領域は抑うつ症状の発現に非常に重要な領域で、米国ではこの領域の深部電気刺激によってうつ病を改善するという報告がなされている。

また電気けいれん療法によって神経終末のドーパミンの再取り込みをおこなうドーパミントランスポーター活性は落ちてくるというようなデータも出ている。

このように薬物の標的を見ると、確かに患者と健常者との間で違いはあるが、両者の重なりは大きい。うつ病というのは症候の組み合わせによって診断されている。その見ている症候を反映するような指標に関連して、機能的MRIで測定した安静時の脳血流から機能的なコネクティビティというものが現在いろいろ研究されている。脳内の各領域がどのように同期して結びついているか、それが精神疾患によってどういうふうに変化していくかということが現在調べられている。うつ病では脳内のラージスケールネットワークの機能障害がネガティブ思考の増幅の背景にあるとの報告もある。我々は、このような脳内の機能的結合と神経伝達機能をどう結びつけるかということがうつ病の症状の発現を理解する上で重要だと考えている。たとえば優越の錯覚という一つの自己評価の分子・神経基盤について示す。前部帯状回から線条体への機能的結合が線条体におけるドーパミン神経伝達によって制御されていることが分かってきた。優越の錯覚はうつ病の患者では低下しており、その低下は線条体におけるドーパミン神経伝達が低下することにより、前部帯状回から線条体への機能的結合が強まることを背景にしていることが明らかになってきた。このように症状と回路さらに分子を階層的に調べていくということが重要だと考えている。

一方、精神科領域における薬の開発は近年非常に難渋しているが、薬の開発に重要なうつ病の症状をうまく再現できる動物モデルというものが実はなかなかない。我々はサルを使って、甲状腺機能を低下させて、意欲の低下というものが非常にきれいに出てくるモデルを開発した。このモデルに、例えばL-ドーパを投与すると特定の行動指標が正常化する、また抗うつ薬SSRIを投与すると別の行動指標が正常化するという現象がみられ、これは意欲の低下という症候が独立して機能している二つの因子から形成されていることを示している。こういうモデルを使うことによってうつ病における症候をその要素から解析することができるのではないかと考えている。またこのモデル動物をPETで測定すると、前部帯状回のドーパミンD2レセプターが増加していた。これは、恐らくこの領域でドーパミンの放出が下がっていてレセプターがアップレギュレーションを起こしたのだらうと考えている。これはちょうど電気けいれん療法で症状が改善した時と逆の現象が起こっているわけで、症状に対応した神経回路と分子の動きを見て

いることになると思われる。

このように、これからうつ病の治療標的というのは、セロトニン、ノルアドレナリン、ドーパミンという個々の神経伝達に加えて、それらを結ぶ神経回路というものが非常に重要で、回路とその背景にある分子の機能を統合的に考えていくことが必要ではないかと考えている。

最後に、うつ病は認知症発症のリスクであると言われている。その一方、老年期のうつ病ではアミロイド β の陽性率が高く、老年期発症のうつは認知症の初期症状である可能性が示されている。しかし認知症の初期症状としても、うつ症状がどのような脳内メカニズムで発現するのかは明らかではない。そういう意味からも、精神疾患の研究ではその症状の背景にある回路や分子との関係を明らかにし、それをどうやって動物モデルに落とし込んでいくかということを確認していくことが重要なのではないかと考えている。

テーマ 1-3. ニューロフィードバックのうつ病治療への応用—現状と展望—

岡本泰昌 広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 応用生命科学部門・精神神経医科学
准教授(発表資料 P111)

うつ病にまつわる課題は種々あり、うつ病の診断、治療は十分ではないというような話もあり、そのためにバイオマーカーや新規治療の開発も必要である。今我々が考えるニューロフィードバックというのは、うつ病に対して信頼できるバイオマーカーをつくって、そのバイオマーカー自体を変える、脳のバイオマーカーというものをを変えることによって、それを新規治療法としてつなげることを考えている。

ニューロフィードバックを含む、より広い単位としてバイオフィードバックというものが1920年代からあり、要は生体の情報を工学的な手法によってフィードバックすることを指す。例えば脳波であるとか、心電図であるとか、脈拍であるとか、あるいは皮膚の電気抵抗や汗の具合とか、そういうものをフィードバックすることによって心身の機能状態を自分でレギュレートしようという方法である。この方法の医療分野での応用上のエビデンスを見ると、女性だと尿失禁等で強いエビデンスがある。また、若干弱いのが、慢性疼痛とか、あるいは不安症などはそこそこに治療効果があると言われている。

そういったバイオフィードバックの中で、ニューロフィードバックというのは、主に脳波を使って脳の情報を脳から取り出して、それを患者にフィードバックすることによって自己調節しようという治療法である。主にはうつ病ではこのスライドに示すぐらいの方法がある。1970年代の報告と、それから最近でも行われている方法があるのだが、それらでは何をやっているかという、前頭葉の右側と左側という大きな領域について、アンバランスがうつ病にあるので、その α 波のアンバランスを調節しようとしている。あるいはもう少し高等なやり方をすると、 β 波にLORETAという方法を使って脳波に空間情報を与え

て、その情報をフィードバックしようという方法が行われている。しかしながら、いずれの方法も、さほど強い治療効果は示せていない。

その一方、脳の機能をはかれる方法の中で、このニューロフィードバックに使えるようなものをリストアップすると、PETというのは時間分解能が若干低いので使えなくて、割と時間分解能がいい、例えばMEG、EEGというものから、さらにNIRS、fMRIというものはニューロフィードバックに用いることができるのではないかと考えている。

昨今、ニューロフィードバックが世界的に見ると注目を浴びてきていて、例えばヨーロッパでもこのニューロフィードバックの研究に大きな研究予算がついてどんどんやろうという話になっているようである。

では、ニューロフィードバックは何で脚光を浴びるようになったかというと、主にはfMRIを使ったニューロフィードバックが実現可能なレベルになったということが挙げられる。そこにはfMRIの技術が進んで高速で解析できるようになって、それをフィードバックできるような装置、これはもともとあったようなものだが、これと組み合わせて患者に割と実時間で、要するに数秒単位でリアルタイムでフィードバックできるようになった。数秒単位で出来る。これが出来るようになったということが大きな進歩である。

ここで行われているのは、後で説明するが、脳のある領域を上げたり下げたりということを行ってフィードバックで行われているというのが現状である。そういったことの報告で、うつ病に関して応用した報告を2つ見てみると、どちらもPLoS Oneという雑誌に報告されている。例えば左側の報告では、脳の幾つかの領域を自伝的なHappyな記憶を使って上げる、自伝的なSadな記憶を使って下げるというような教示を与えてのモジュレーションを行っている。こちらはAmygdalaをターゲットとしているが、残念ながら、効果については、さほどぱっとしていないのが正直なところである。

そういった中で、実は日本の優れた技術、テクノロジーとしては、海外でも当然行われているが、日本でやや優位を保っている領域でデコーディング技術というのがある。今まで示したような、あるいは我々が今までfMRI研究でやってきたのは、あるタスクをかけたときに脳の活動がどうであったかを評価することだが、デコーディングというのは、この脳の活動の状態から今どんなことが行われているかということを逆に評価する方法になる。

実は心の有り様を評価しようとしたときに、ある領域が上がった、下がっただけでは、なかなかそこがラベルできないというか、表現できていないのではないかと考えられている。例えばこういう脳の局所の活動(ROI)ベースで上がった、下がっただけでは表現できないものが、もう少しこういう複雑なものの機能的パターンであるとか、脳の結びつきの機能的なパターンを分析すると、より高次なものを表現することができるのではないかとすることがデコーディングの技術である。

これが、主に「脳科学研究戦略推進プログラム」(脳プロ)の課題A研究で、(株)国際電気通信基礎技術研究所(ATR)の川人先生らの大きな業績となる研究である。こ

ここに示すようなじゃんけんロボがいて、じゃんけんをするときに被験者はMRIの中でじゃんけんをするのだが、その時のグー、チョキ、パーの脳の活動パターンをデコーディングする。それを実時間リアルタイムすると絶対負けないじゃんけんができる。そういうことが2005年、2006年ぐらいにできるようになった。しかし、これはグー、チョキ、パーとあるパターンを当てにしていたが、余り高次なものに 응용がきかないため、もう少し高度化された。それぞれのパーツをデコーディングし、そのパーツを再構成するようなことができて、より高次なものがデコーディングできるようになった。

さらには、2013年には夢、要するにMRIのマシンの中で被験者に寝てもらい、中で寝て夢を見ているなと思ったら起こして、今何の夢を見ていたかを1個ずつ報告させることを繰り返す実験を行った。実際に物体を見ている時の脳活動パターンをベースとしてつくったパターン認識アルゴリズムを使って睡眠中の脳活動を解析することで、夢に出てきた物体を予測する、要は夢の判別ができるようになってきた。

その一方で、この技術をニューロフィードバックに 응용しようという試みがプログラムの中で行われている。このスライドは、視覚の違いによる脳の活動性をデコーディングすることを示している。30度、60度、90度例えば傾けてあって、そのときの脳の活動パターンをデコーディングする。

被験者には何も知らせずにある脳活動が出たときにこういう標識がより大きくなるというようなタスクをつくって、これを実証させる。被験者は標的となるターゲットも聞いていない。これを10日間ぐらいやると、このラベルの認識のパターンがぐっとよくなることが明らかになった。すなわち、ある種の訓練を、パターンを訓練することによって、脳のレベルで訓練することによって実際の知覚学習を引き起こすことができたという報告である。

残念ながら、これは、実はその2週間後にはその効果がなくなってくる。故に余り続いていない。その一方で、もうすぐ発表する報告としては、こういうデコーディングのニューロフィードバックの効果を2ヶ月間持続させることができたという報告が間もなく公表される。

こういう知覚学習という比較的単純なものではなく、例えばある顔が好きか嫌いかという顔認識の、その中に好きか嫌いかというものを含めた中でのデコーディングをして、その好きなタイプの顔を嫌いな顔のタイプに変えとか、嫌いな顔のタイプを好きな顔に変えるということも少しできるのではないかというところまで進んできている。こういった技術を少し精神疾患の治療に持ち込めたらというのが我々の考えているところである。

具体的には、ある程度のうつ病のグループ、100例、200例ぐらいを集めて、健康な人も200例ぐらい集めてきて、うつ病に平均的に特徴的なコネクティビティ、先ほど話のあった機能的なコネクティビティを抽出して、健康な人の平均的な機能的なコネクティビティを抽出して、その差分を見ていく。それをうつ病の人が健康な人に近づけると、これはいわゆるレディメードな治療につながる。

さらに、次の目標としてはやはりテイラーメイドのニューロフィードバックを考えている。個人内の活動を予め測定しておく、例えば脳ドックで測定しておいて、健常時のデータをとっておいて、それを将来病気になった時にそれをまた戻すような形とか、うつ病を繰り返す人の場合には、症状が良いときに活動をとっておいて、それを戻すような、こういうフィードバックの開発を考えている。現在の脳活動から目標とする活動の差をフィードバックにかけて、これを調節していけるようにするというのがニューロフィードバックである。

我々が現在行っている研究だが、ニューロフィードバックを行ったときにはバイオマーカーを、脳のレベルのバイオマーカーをつくるということが重要であり、これに向けた研究を進めている。被験者には約10分間、MRIのマシーンに入ってもらい、バイオマーカーの基礎となる安静時の脳活動の計測・解析を行っている。日本はMRI大国と呼ばれていて、先進国の中で一番MRIを使われているので、実効性はある。

ここでもう一つ行っているのは機種間のデータ照合である。あるMRIで撮ったことがほかの場合では全く使えず、これはMRIマシーンの違いに起因している。それを相殺するために、幾つかのMRIマシーンで撮った画像データを照合しており、そのデータに基づいてバイオマーカーをつくっていくという作業をしている。

具体的に何を行っているかというと、安静時のデータを解剖学的な百幾つかの脳領域、例えば150ぐらいの領域に分けて、各領域の脳活動を計算する。分割された各脳領域の平均的な時系列データを算出し、全脳領域間の相関を求めるといったビッグデータ処理を行っている。このビッグデータの処理については、日本がうまくいっているところである。Sparse推定という方法を使って、そこで要らない情報を切り取って必要なものだけ出してきて、それで判別式をつくるということをしている。

そうすると、今健常者とうつ病の患者で200名ぐらい集めてやると、20ぐらいの脳領域が出てきて、これらの脳結合を使って両者を判別できるのが8割ぐらいである。これらの重みづけの判別式をつくり、それを例えば違うMRIマシーンで測定したデータに当てはめると、これも80数%判別できるので、要するに幾つかの異なるマシーンを使った場合でも判別できる、要はよそのMRIマシーンでも汎用できるということまで来ている。

今後は、こういうバイオマーカーを患者にフィードバックする作業が重要になってくると思っており、その事業が今始まっている。今のところは、MRIを使って大型の実験装置の中でやっているが、これをもうちょっと小型のものに落とし込むということが重要で、例えばNIRSとEEGを合体させたような形、これを組み合わせると、実は結構高い精度で判別できるということもわかっている。そうすると、実はMRIのマシーンに入らなくてもニューロフィードバックができる、最終的にはやり方さえ、コツさえマスターすればうちの中でもできるので、何かちょっと調子悪いなと思ったら自己制御できるような治療になればと考えている。

これからの目標としては、例えば認知行動療法、私ももう一つの専門で携わっている

が、治療する側が患者を変えるのではなくて、患者自身が自分を変えるためのすべをマスターしてもらうということである。ある意味、自分を制御するということの治療の枠組みとして、しかも自分でできるということが、将来的には医療費のコスト軽減にもつながるのではないかと考えている。

そのほか補足資料、今後の課題も資料として提出したので、参照いただきたい。ニューロフィードバックについては、欧州委員会のFP7の枠組で取り上げられている。

テーマ 1-4. うつ病の基礎研究の現状と展望

**加藤忠史 理化学研究所 脳科学総合研究センター精神疾患研究動態チーム シニアチーム
リーダー(発表資料 P121)**

現在、主力となっているうつ病の生物学的研究としては、脳画像研究、ゲノム研究、バイオマーカー研究、動物モデル研究などがある。

脳画像研究では、さまざまな心理課題を負荷し、脳の反応を見るファンクショナル MRI (fMRI)、継続して fMRI を撮像し脳の中でどのような回路の連絡が強いかを見る安静時結合 fMRI、神経伝達物質の受容体やトランスポーターのリガンドを用いて、これらの脳内動態を調べる分子イメージング (SPECT、PET) などが中心である。

ゲノム研究は、患者血液由来の DNA を用いて、ゲノムの中の精神疾患に関連している遺伝子の個人差を同定しようとするものである。統合失調症では、22q11.2 ほかに、いくつかの染色体上の大きな領域の欠失 (CNV、コピー数変化) が強いリスク要因となることが報告され、注目された。しかしながら、こうした統合失調症や自閉症におけるゲノム研究の進展に比して、うつ病では大きな進展はなく、出遅れている。

バイオマーカーについては、うつ病では、未だ生物学的な診断法がなく、新しい診断技術の開発が必要である。診断法としては、前述の非侵襲的脳画像法・生理学的測定法、ゲノム解析に加え、バイオサンプルの測定 (血液、脳脊髄液など) が行われている。

モデル動物は、構成概念妥当性、表面妥当性、予測妥当性の 3 つの妥当性を満たすことが望ましい。表面妥当性については、種の違いによる限界があるものの、うつ病では身体症状も多いことから、幻聴、妄想などの体験症状を重視する統合失調症に比べ、動物モデルは比較的评价しやすいといえる。また、予測妥当性においては、疾患の異種性による治療反応性の多様性や、薬の作用時間など、種々の要素を考慮する必要がある。

テーマ 1-5. 抗うつ薬の研究開発の変遷と動向

菊地哲朗 大塚製薬 (株) Qs' 研究所 大塚製薬フェロー/所長(発表資料 P127)

1950 年代、当初は抗精神病薬として研究していたイミプラミンに抗うつ作用があることが発見されてから約 60 年が経過した。本邦においては、1999 年になって初めて三環系抗うつ薬に比べて

安全性・忍容性がより高い選択的セロトニン再取り込み阻害薬が、その後セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、さらにはモノアミン再取り込み阻害作用を有さないノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬が導入された。しかしながら、臨床効果(特に即効性、効果の強さ)および安全性・忍容性において、より優れた治療薬が望まれている。この点より、世界中で新しいターゲット(特にグルタミン酸神経系のターゲット)の抗うつ薬候補化合物の研究開発が精力的に行われているが、まだ既存薬を明らかに上回る有用性を有した抗うつ薬の開発には成功していない。

テーマ1. うつ病に関する基礎研究、橋渡し研究、応用研究の動向に関する質疑応答

○質問者: バイオマーカーに関して質問させていただきたいのですが、さきほどの重症度のバイオマーカーにかなり関心があったのですが、あれはtrait markerですか、それともstate makerですか。

○回答者: マーカーの研究はまず集めてきてここで調べますので、それはどちらかわからないです。それはちょっと、今度病気の変化を見ながら定期的に測定して行って、trendなのか、steadyなのかを切り分けていかないといけないのですが、まだ第1弾の研究ではそこまで明確になっていません。

○質問者: 次の質問は、何人かの先生方が発症メカニズムのお話をされて、何人かの先生が治療の話をしたのですが、発症に関連する機序と治療に関連する機序というのは同じだと仮定して検討されているのか、それとも違うものがあると考えていらっしゃるのか、伺いたいのなのですが。

○樋口座長 いかがでしょうか。

○回答者: 発症していくと、つまりその病態までには自己治癒的なメカニズムが含まれるので、発症を推し進める病態と、治そうとする病態が混ざってくるのだと思います。恐らく僕らが使っている治療薬というのは、これは何の根拠もないのですが……

○質問者: その点も教えていただきたいと思います。

○回答者: 根拠はないのですが、治そうとする生体の力を増強しているような薬が今生まれているのではないかと、そういうふうに思うのです。

例えば外因性の疾患のように、赤痢菌が入ってきて、赤痢菌を殺す抗生物質を出すというのは、先生の言う発症のメカニズムに直接働きかけるモデルだとすれば、かつてから内因と言われている疾患の発症の仕方というのは、体の中の素質と環境との関係の中で、体の中の仕組みが動いて変わってくるのだと思うので、それを修復するメカニズムのほうを評価するのが、恐らくこれまでに生まれてきている治療薬は大半がそちらに属するのではないかと。

○質問者: 大変イメージがつかえました。ありがとうございました。

○樋口座長 ほかにいかがですか。

私から伺いたいのは、1点は、これは昔からの課題であるわけですが、中枢と末梢の関係のところで、ファイナルのゴールとしては末梢でのマーカーが中枢を反映しているということであれば一番理想的だと思います。

ただ、例えばさきほどのfibrinogenなどの検討を今やっているのだろうと思いますけれども、あれは髄液レベル、いわゆる中枢での変化が末梢でも同じように動いているのか検証する作業が必要であると思いますが、末梢から出発した場合、これを中枢で検証する必要があるのか、あるいは、検証しなくても、末梢で成立するものであれば、それは中枢を反映しなくてもいいという考え方もあろうかと思いますが、その辺はいかがでしょうか。

○回答者：末梢で網羅的に調べていって、たまたま見つかったものがあつたと。それは、僕が集めたサンプルでは何度繰り返してやってもそれが出てくるのですけれども、ほかのサンプル、independentサンプルでやると、ことごとく失敗するというのがこれまでの例です。最終的には、やっぱり中枢の状態と直結している物質であるほうがindependentサンプルでの再現性は高いだろうと思います。

そのためには、independentサンプルで、逆に言えばindependentサンプルでも確認されるようなマーカーであれば、病態と直結している可能性が高まるというふうに思います。ですから、それは脳の画像研究、動物モデル、それから僕らがやっているトランスレーショナルなiPSを通したニューロンとかグリアをつくって、病態学的な意義を求めていくことに値するマーカーだと思います。

そうすると、このマーカーこそは、実は逆に治療介入のマーカーにもなってくるのではないかと。新しい治療介入のマーカーになってくるのではないかというふうに、そういう道筋で、事がうまくいくかどうかはわかりませんが、そういうロジックは立てられるのではないかと思います。

○樋口座長 なるほど。もう1点ですけれども、heterogeneityの問題がありますね。常に存在すると思うのですけれども、対象とするうつ病というのは、ある基準で決めて、選んできて、それでその対象に対してメタボロームの解析をしたり、バイオマーカーの解析をして、その場合に、例えば先生が示された大きく3つの方法に分かれますよね。あれだけでいくと、余りheterogeneityの問題は見えなくなりますが、そのほかにはどのようなアプローチがあり得るのでしょうか。

○回答者：統合失調症、双極性障害、うつ病、健常者の中にheterogeneityがないかのごとくの判別関数になっているのです。実はそれぞれ集合体ですよ。

統合失調症の中に加わってくるようなheterogeneityと、うつ病のheterogeneityは距離があるのです。統合失調症の中のAとBというのと、うつ病の中のBとC、AとCの距離は、AとBの距離よりも距離があるわけです。その先はどうしていくかというと、これはもうreconstructionにしていくしかない。例えば統合失調症も陽性症状、陰性症状、緊張病と多分違うと思いますし、うつ病も同様に違う部分があります。そこもreconstruction

していく、そこにバイオマーカーを持ち込んでreconstructionして、だからDSM-10では、不眠症はバイオマーカーXが陽性であるとか、こういう診断基準になってくるのではないかというふうに研究を進めています。

○樋口座長 ほかにご質問、どなたでも結構です。どうぞ。

○質問者:そもそも論なのですけれども、基本的に健常、要するに正常と病気というのが完全に分けられるかどうかという大問題があります。私が示したように、PETで見ると必ず健常分との重なりというのが出てきます。例えばアルツハイマー病は、誰もが、異常たんぱくが蓄積しているか蓄積していないかできれいに分けられると思ったのですけれども、結局、たくさんのデータがそろってくると、健常者でも異常たんぱくが蓄積している人はいることがあきらかになってきました。それを、プレクリニカルアルツハイマー病として、いわゆる病気の前段階として今認識しようとしているのですけれども、でも、これまでのデータから見ると、それでも発症しない人がいるというデータがあるわけですよね。要するに、異常たんぱくを指標としてでさえ、健常と病気の区別がぼんやりしているのです。調べれば調べるほど、ぼんやりとしていくのではないかと。やはり、うつ病は、健常との境目がないのが実は本質なのではないかというふうに思うのですけれども、その辺はどうですか。

○回答者:おっしゃるとおりです。不安症にしても、うつ病にしても、健常との違いがない連動している部分と、それからやはりかけ離れて疾患としてあるサブカテゴリーとがあると思います。これが多分、高血圧や糖尿病のことをイメージすると、その問題に対するアプローチがぼんやり見えてくると思うのですけれども、これが健常と病気のどちらかと決める必要はないですよね。ある程度以上の症状やマーカーの上昇が見られたら、それは経過がこうなるということでカットオフをつくったらいいいと思うのです。

だから、こちらかあちらかという考え方ではなくて、身体疾患の連続性を見ても、マーカーは十分いろんなところで成り立つし、例えばものすごく血圧が高くても、全く脳梗塞も脳卒中も起こさないで元気である人もよくいるので、それを考えるとβアミロイドがたまっても元気な人がいてもいいので。でもその率が多分違うので悩ましいのでしょうね、アミロイドの領域はね。

そうすると、ほかのマーカーを組み合わせてこないと、なぜβアミロイドがたまると認知機能が低下するのかというのはまだわかりませんので、そのブリッジになるようなところのマーカーが入ってくると、もう一段精度が上がるのですよね。

○樋口座長 そうですね。だから、うつ病も先生がおっしゃるように、やっぱり連続性のものとして、予後とか、そういうものとの関係も見ながらやっていくということで、ですから、余り精緻な診断基準というものを求めるというよりは、そのマーカーが持つ意味を見出すというところのほうがいいと思います。

○回答者:そうなのです。膠原病のマーカーもいろいろあるけれども、精緻ではないですよね。何か炎症が高まっているぐらいのものしかわからないのだけれども、でも、内科

ではそれなりに活用されていますから、そういうような活用の仕方ができるマーカーがあれば、それはそれでいいと思います。

(3) テーマ 2. 就労年齢層におけるうつ病の現状

テーマ 2-1. 国内外におけるうつ病の疫学と予防医学研究の現状

川上憲人 東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻精神保健学分野 教授(発表資料 P133)

うつ病の疫学と予防医学研究の現状について、3つ提案したい。

まず、1つ目の提案として疫学の推進について述べたい。現在、世界精神保健日本調査という、全国のうつ病等の精神疾患の疫学調査を実施している。これらを10年前の調査と比較すると、うつ病がふえているのか、それとも受診率が上がっているからうつ病がふえたようにみえるのかということがわかる。現在の調査結果では、うつ病の有病率自体は上がっておらず、受診率の上昇がきいているのかと考えている。

それでも日本の過去12カ月間にうつ病になった方の場合では2%ぐらいであり、世界に比べたら頻度は低い、全国で250万人ぐらいの方がうつ病になっているのが現状である。

既にこうしたうつ病が生活に大きなインパクトを与えることについては多くの研究があり、これについて今日は割愛する。こうした疫学研究をしていると、いろいろなナショナルデータなどを組み合わせて、日本全国で、どこに、どのくらいうつ病が大きく結集しているか、時間的な変化はどうなっているのかを知るための、モニター調査が大事でないかと考えている。うつ病対策の保健医療政策を立てる上でも、こうしたデータの可視化は今必要な動きとなっている。アメリカの一事例だが、NPOが精神保健の問題を州別に分析してパターンを出しており、こういう形で、利用できるビッグデータも使いながら、地域におけるうつ病の頻度を予想し、これに基づいて保健医療サービスを振り分けるのも一案である。これは十分、技術的には可能になっている。

これまでのうつ病に関する疫学調査でわかったことの1つ目として、ライフコースアプローチの重要性が挙げられる。今現在でうつ病になるということは、実は遺伝、子ども時代の経験、学校時代の経験、最近のストレス等の効果が混じり合った結果だと考えられている。ライフコース全部を見た上で原因を調べないと、うつ病の発症を理解できないということがはっきりしてきた。

関連したこととして、イギリスで将来予測研究を行っているグループ(日本からは理化学研究所の加藤忠史先生が参加)が検討したモデルを示す。メンタルキャピタルという心の資源が子ども時代からだんだん増えてきて、それが成人期では生産性や、あるいは心の健康のもとになるという考え方を示している。ライフコースについては、こういう考え方を受けて研究を進めていくのがよいかと考えている。

疫学調査でわかったことの2つ目に、うつ病には社会的な決定要因があるということが挙げられる。本研究会では、生物学的な病理変化がうつ病に関係することが議論されている。しかし実は、うつ病患者がどのような家族と生活しているか、どのような友達を持っているか、どのような社会に住んでいるか、どのような国に住んでいるかということも、うつ病の発症に影響する。こうした社会的決定要因の視点も必要であることが、これまでの疫学研究でわかってきた。

疫学調査からわかったことの3つ目として、精神障害の本質は合併にあるということが挙げられる。うつ病も含めた精神疾患は、ほかの精神疾患と非常に合併をしやすい。また、精神疾患の身体疾患の合併もおきやすいことが重要な要素になってきた。先ほど、炎症とうつ病の話もあったが、このようなうつ病と身体疾患との関係があることが解明されてきた。この点を踏まえて、次の研究を展開するのが大事であろう。

以上を踏まえ、2つ目の提案として、今のような多様な生物学医的研究と、臨床・治療研究を地域の疫学研究と統合する必要があることを述べたい。例えば地域で一般住民の調査をして、さまざまな症状のパターンを探し、その中からある特定のグループだけをピックアップする。ここで、脳画像やIL-6や遺伝子多型などのバイオマーカーをはかる。これに高値だった回答者に病院に来てもらい、そこで臨床試験をする。例えば、多様性に富むうつ病患者の中から特定の症状パターンを持つ患者を選び出して、生物学的な基盤で治療法を検証するということが可能になっている。米国ジョンズ・ホプキンスのDepartment of Mental Healthでは、自己免疫疾患で長期に精神病の症状を出す患者を治療するという形で臨床試験が行われているが、具体的にはボルチモアの住民の基礎調査から特定の精神病症状を持つ人を選び、その人のバイオマーカーをはかって高値の者をrandomized controlled trialに入るという非常に大がかりな仕掛けをしている。こういうことを日本でも考えていく必要があるのではないかとと思われる。非常に可能性があると考えている。

3つ目の提案にいきたい。労働者ではいろいろなメンタルヘルス対策があるが、未然防止、第一次予防、つまりうつ病にならないことを現在が一番の目標にしている。労働者のストレスの予防対策にはこれまで3つぐらいのアプローチがあり、それぞれ抑うつ症状を軽減する方法としては有効で、多くは費用便益もあることもわかってきてはいるが、これまでこうしたアプローチで病気としてのうつ病の予防ができるかどうかははっきりしていなかった。抑うつ症状を減少させる研究はあるが、うつ病が本当に予防できるかどうかはクリアではなかった。

ただ、現在は「精神疾患の第一次予防の20年」の真ただ中にあり、研究が進んでいる。例えばオランダのCuijpersたちが報告しているメタ分析では、心理療法でうつ病のリスクが0.7に低下したということもあり、うつ病の予防自体も不可能ではない時代になっている。

我々もこうした研究を行っており、先ごろうつ病予防によい結果を出すことができた。

漫画を使ったeラーニングで認知行動療法を労働者の方に教えるというプログラムを開発し、randomized controlled trialで12ヶ月間の効果を評価した(Imamura et al., Psychol Med, 2015)。すると何もしなかった群では1年間に4%ぐらいの労働者がうつ病になっているが、eラーニングを最初の1カ月半ぐらい受けた群は0.8%ぐらいしか発症しておらず、リスクが5分の1になっていた。こうした研究も非常に重要ではないかと考えられる。

また、うつ病の発症予防の研究の一方で、例えば、毎月抑うつ症状をチェックする、これまでの値からうつ病リスクはこのぐらいなので、うつ状態をこのぐらいに下げるといい、血圧を毎日計って脳疾患を予防するのと同じレベルの形まで落とし込むことができると魅力的である。

本研究会の参加者の多くは専門的なサービスについて話をしているが、精神保健のサービスというのは階層的になっており、専門的サービスの下に、非専門的なサービス、例えば軽強度の心理療法やグループワークといったものもある。コミュニティーや家族の支援をどれだけ高めるかといったプログラムもあり得る。こうした多様なレベルでのうつ病予防プログラムをそれぞれ実現していくというのがよいと考えられる。

3つの提案の他に、労働者におけるうつ病対策の視点からの新しい動きについて、少し述べる。具体的には、労働者のポジティブメンタルヘルスである(川上、産業医学ジャーナル、2014)。この方法論は、新しい理論的視点、効果をあげるための方略、そして経営者を巻き込んだ実効性のある対策につなげるという3つの側面に複合的な利点がある。労働者のポジティブメンタルヘルス対策では、まずうつや不安を減らすだけでなく、労働者のやる気やいきいきした状態、所謂ワークエンゲイジメントをあげることも目標としている。次に、ワークエンゲイジメントが低いとうつ病リスクが増加することを我々は経験しており、うつ病対策にも関係がある。ワークエンゲイジメントをあげるという目標を達成するためには、労働負荷ではなくむしろ職場の持っているよい組織要因(仕事の意義がある、上司の公正なリーダーシップの下で働く、経営層と信頼関係があるなど)を高める必要がある。こうした組織要因は、職場の第5の資源と呼ばれている。これらの要因が低いことはうつ病のリスク要因であることも明らかになっており、これもまたうつ病対策にも関係がある。最後にポジティブなメンタルヘルスを目標とすることは経営者の合意を得られやすく、また経営者の関与がなければ職場の組織要因を改善することができない。以上、こうした新しいアプローチがあることを伝えたい。

加えて、うつ病に伴う障害、つまりうつ病の病気のために集中力が続かないとか、対人関係がうまく持てないようなdisabilityを持った人々の権利と平等がどう確保されているかというのは気になることである。東日本大震災でも、精神障害者の死亡率が一般の方の3倍に達している。こうしたうつ病を含めて精神疾患による障害を持つ人がいかにきちんと情報を得て、災害に対応できるかとか、あるいはコミュニケーションができるかといった社会参加の平等を担保することも大事だと考えられる。

テーマ 2-2. 企業内アンケートに基づくうつの実態調査—企業側から見た意義や必要性—

根本忠一 公益財団法人日本生産性本部 ヘルスケアマネジメントセンターメンタル・ヘルス研究所 研究主幹/主席コンサルタント(発表資料 P147)

我々の組織は医療機関ではないが、産業界を支援するという目的で1980年から産業界におけるメンタルヘルス向上のための啓発を始め、数多くの企業の調査分析・指導を行ってきた。今まで延べ340万人というデータを蓄積しており、その一部を使って説明する。

うつ病というテーマで本研究会に出席しているが、産業界のうつの実態とそれに対して企業はどう見ているのかを、働く人への心理調査(JMI健康調査)と企業へのアンケート調査を用いて説明する。特に今回のストレスチェックの法制化に照らし合わせて、集団・組織としてうつの問題をどのように考えていくかということに触れてみたい。

最初のデータは、2002年から継続して実施してきた一部上場企業の人事部長に行ったアンケート調査から得られたものである。

このグラフは「心の病のうち、どのような疾患が最も多いですか？」と質問したものである。グラフを見てわかるように、特徴的なのは「うつ病」だけが増えていることである。2002年の時点で76.4%だったのが、2006年では96.7%と上昇している。その一方で、「その他」あるいは「わからない」と答えた人々は逆に少なくなっている。このような結果になった背景には、メンタルヘルスの知識が普及・浸透してきたことも多少影響していると考えたほうがよさそうである。

なお、ここに「気分障害」と書いてあるのは、DSM-IVの分類基準であり、DSM-Vではないので了解いただきたい。

次のグラフは、このあたりから我々の研究の中心となっているところである。「求められる仕事の質が高くなってきていますか？」という質問において、「はい」の比率を見ると、(心の病が)増加傾向と答えた企業においては100.0%、減少傾向と答えた企業においては95.5%と、両者ともに高くそれほど大きな差異は見られない。

また、「従業員が自発的に今までの仕事のやり方を変えていくことが求められていますか？」という質問においても同様の傾向の結果が得られた。「はい」の回答は、増えている企業で95.9%、減っている企業で95.7%とそれほど差がなかった。

一方で、「職場での助け合いが少なくなりましたか？」という質問に対して、「はい」と答えた企業と「いいえ」と答えた企業では、両者の比率に差が出た。「増加傾向」の企業で「はい」と答えたのが49.3%、「減少傾向」と答えた企業で「はい」と答えたのが30.4%であった。

「職場でのコミュニケーションの機会が減りましたか？」という質問においても増加企業で58.9%、減少企業で39.1%と同様の傾向が見られた。

これらの結果から、企業でよく言われる「事業環境が厳しくなって一人ひとりの仕事

の負荷量が増えているからうつ病が増えている」という構図が必ずしも産業界の現場の実態を反映しているとは言えないのではないかという疑問が生まれてくる。社会全体の景気動向やその企業の事業環境といった外部環境による要因が直接従業員にストレスをもたらすとはいえず、もっと別な内因的なものが心の病に関係しているのではないかということがうかがえる。

ここから言えることは、「仕事の量を減らし、仕事の変化から従業員を守る」すなわち＜ストレスを軽減する・避けることでメンタルヘルスを向上させる＞という対応は、企業の実態に即した解決法とは必ずしもいえないということである。それは、精神的不調感を持った個人を対象にした治療論としては当てはまると思うが、健康な従業員を対象とするマネジメント論で考えると、現実にマッチしていないのではないと思われる。企業の取り組みの実態を俯瞰すると、多くの企業でそうしたところまで考えが及んでいないようにも感じられる。

いわゆるストレスコーピングを集団でどう考えるか、これは先ほど来の専門家の方々によるうつ病の説明と似たようなところがあって、メカニズムがなかなかはっきりしていないし、治療効果がすぐ出ない。多くの企業は現実的かつ即応的な目に見える対投資効果を求めているので、＜ストレス対策＝うつ病対応＞という形を取らざるを得ないのだと思われる。

それ故、本研究会で検討されているようにそうした方法論を個人のみならず、組織、集団（企業、職場）としてもきちんと確立して伝えていくことが重要だということになる。それは川上氏が話したこととつながるが、組織の場合には治療モデルとマネジメントモデル、これをきちんと分けて考え、両方からアプローチしていくほうがいいと思われる。

データの話に戻るが、以上の通り、心の病が増加している企業は「職場での助け合いが少なくなった」、また「職場でのコミュニケーションの機会が減った」という傾向が見られる。すなわち、職場の外部環境にどう対応するかよりも、内部環境を整えどのような職場（風土）をつくるかという本来的な経営課題がメンタルヘルスの取り組みにおいて問われていることがわかってくる。それこそがまさに、厚生労働省が今回の労働安全衛生法改正でねらいとしている一次予防の課題だと思われる。このあたりの具体性をどう追求していくかということが重要なポイントになってくるとと思われる。

次に「うつ」の実相について分析した結果を示す。

JMI健康調査の2012年～2013年のデータから3万人を抽出し、職場の「うつ」の分析を試みた。目的変数を「疲労」「抑うつ」においてJMIの重回帰分析を行った。決定係数は、「疲労」も「抑うつ」もともに0.496であった。このことから職場の状況で「疲労」と「抑うつ」をかなり説明できるということになる。その意味で、職場からのアプローチによって「抑うつ」や「疲労」を軽減できる可能性は高いということがいえる。

「疲労」と「抑うつ」の問題について、精神科の医師と話をしていると、内科の医師とは見解が違うように思える。「抑うつ」と「疲労」は、精神科の領域では「抑うつ」の症状

として「疲労」があるのだと捉えている一方、内科の領域では別物と捉える傾向にあるという印象を受けている。先のデータから「疲労」においては、「仕事への適応感」と「仕事への意欲」で有意差が見られない。「抑うつ」に関しては、「仕事への適応感」と「仕事への意欲」とで有意差が見られた。我々は、これまで感覚的に「仕事が好きだったら疲れを感じないだろう」と思っていたのだが、それが覆ったということになる。これは労務管理上非常に大きなポイントになってくると思われる。

ただ、「抑うつ」に関しては、先ほど川上氏が社会的決定要因と述べたように、職場のありようによってかなり別な変数によってコントロールされるようであるということを申し加えておきたい。

先に見たように、心の病の増加に関係する「職場での助け合いが少なくなった」と「職場でのコミュニケーションの機会が減った」という二つを合わせてネーミングすると「孤立感」になると思われる。職場における働く人の孤独感、孤立感がストレス問題に深く関係していると捉えるならば解決の糸口も見えと思われる。エーリッヒ・フロムが「不安の正体は孤立(の不安)である」と言ったように、うつを精神医学の視点だけでなく、より社会心理的に捉える視点も企業に対する説明としては必要かと思われる。

JMI調査の中で最も「孤立感」を説明できる質問項目は、「私が最善の努力で最高の仕事をしていても会社は気づきもしないだろう」「会社は私が期待以上の努力をしていても、あまり価値を認めてくれないだろう」の二つである。この二つの項目を手掛かりに分析をさらに加えてみるとそこから見えて来るのは、「孤立させないこと」と「報われる実感を持つこと」である。

さらに「孤立」をJMI尺度との相関で調べると、ネーミングとして第1因子が「抑うつ」になった。そして2番目が「仕事へのコミットメント」、3番目が「信頼できる上司」、4番目が「疲労」、5番目が「評価の不満」、6番目が「職場からのウィズドローワル(いわゆるひきこもりとか逸脱)」である。以上のことから職場とのかかわり、職場との関係性というものが非常に意味を持つてくることがわかる。

そもそも日本人に限らず、人間は普遍的に、組織や社会の中で一人で生きる、すなわち(極端に言えば)自立するということはあるのかという命題に突き当たる。そこに至ると単なる経済性や合理性(いわば損得)だけでは説明がつかず、人間の論理での解釈が必要になって来るのではないかと思われる。その視点で考えると、どうも組織には人をつなぎとめるという組織哲学がなくてはならず、そのための教育が不可欠なのだろうという考えが自然に導き出されるように思えてならない。

そして、これは哲学的な解釈になるのだが、組織の中にいてこそ自立した個人になり得るという、そういった個人と組織との相互作用の観点で捉える必要が出てくるようにも思える。また同時に、その破綻こそが人に孤立感を与え、うつを発症させる遠因になっているのではないかと考えられる。しかしながら、孤立感、不安感は先に挙げたようなストレス要因であるとともに、その裏腹に組織においては人間を行動に駆り立てる動

機づけ要因として働くこともありえる。そうした働く人の不安をエネルギーにして、組織は活力を得ているという側面も否めない。その状況下で、うつ病に限らず様々な問題が起こっているように思える。

今はうつに対する決定的な治療方法がなくても、多少なりともそういった職場の風土に注目することによって職場のメンタルヘルスを改善する、あるいはうつを発症を食い止めるということが可能なのではないか。

本研究会の主旨は、うつ病という病気そのものへの対策かもしれないが、企業から見ると、従業員が健康であるということにおいて異論を差し挟む人はまずいないと思われる。かといって、企業に健康管理への取り組みを過剰に求めれば、それが結果的にそこで働く当事者の健康管理意識を低下させることになりかねず、今既に一部で問題になっている従業員の組織依存を引き起こさないように注意を払わなければいけない。

治療レベルにおいては働ける状態になったとしても、実際の職場においては十分働くことが出来ず、それでもなかなかその組織をやめることもできず、そこにずっと居続ける、このような事例をたくさん耳にする。こうしたことにいわゆる労務管理のエネルギーを取られ、そこから福利厚生のコストが上がっていくということに企業としても非常に頭を痛めている。

だからこそ、組織がイニシアティブを取ってメンタルヘルスに取り組むことも大切なのであるが、根幹的なテーマである従業員個々の健康管理の主体者意識をどのように上げるかがより重要な問題であるように思われる。

メンタルヘルスの取り組みは、企業にとっては主の目的ではない。もちろん重要な問題であるが、やはり主の目的は従業員の健康を経営の資源として新しい価値を創り出し、そのことで収益を安定させ組織を成長に導くことである。その意味において、一人一人が働きやすさと働きがいを持つことで、活力が再生産されるような構造をつくるのが現実的な企業の課題としてあるのではないかと思われる。

その点において何が重要なのかというと、企業の経営においては、いわゆる疫学的なエビデンスによる対策を立てる以上に、むしろよりプラグマティックな、自分たちがこのことに取り組む明確な根拠、それに基づくモチベーションを獲得することにあると思われる。モチベーションというのは、表面的にはメリット、コストパフォーマンスなどのいわゆるリターン（見返り）で説明されることが多いが、今いろいろな企業にかかわっていると、どうもそうではなくて、組織と人のアイデンティティの問題なのではないかと思うことが多い。自分たちが社会にとって意義のある存在で、自分自身が組織にとって意義のある存在であると感じられる、この視点がどうも揺れているようにみえる。自分が他者の役に立っていることを実感することで自分の存在を確かなものに出来る。この軸をぶれないようにすることが、企業に絶えず求められているのだと思われる。

そのことにおいて、最近関わっている会社で立て続けに見るのは、会社の中での不

祥事である。飲酒のトラブル、交通事故、薬物や麻薬に関わる問題、ありえない事故、不正行為、会社にダメージを与える内部告発、等が表面には表れないところで増えているように思われる。

悪いことはわかっていてもなぜそれをやるのか、いわゆる組織の中で自分自身が抱え込んだストレスへの対応がうまくできなくなり、そこに被害者意識の思い込みが拍車をかけそうした行為へ及んでいることはじゅうぶん考えられる。それに対して、今、日本の企業の多くは、従業員の組織人としてのモラル、言い換えれば規範意識を多少なりとも呼び戻さなくてははいけないと焦っているようにも見える。それを組織側からルールや罰則によってやみくもに統制・規制するのではなく、組織と従業員の信頼に足場を置いた従業員側から発露する主体的な規範意識や職業的矜持をさまざまな教育の機会を通して伝えてゆくことも、ストレス対応において効果があるのではないかと思うところもある。

いわゆる社会心理学的、あるいは経営学的な観点において、そういった組織と個人、集団と個人、社会と個人がどうかかわるかということに視野を広げられれば、先ほどの話題にあったような医療の世界で期待されるバイオマーカーとかそういったものが開発されるまでに、今起こっている問題を少しは食い止めることができるのではないかというのが、話を聞きながらの感想である。

テーマ 2-3. 我が国におけるストレスチェック制度の義務化

倉林るみい 独立行政法人労働安全衛生総合研究所有害性評価研究グループ 部長(発表資料 P151)

まず、ストレスチェックの制度について簡単に説明する。いただいたタイトルは「ストレスチェック制度の義務化」であるが、この制度でストレスチェックの実施を義務づけられたのは事業者、つまり経営者であって、労働者は現在の制度ではストレスチェックを受ける義務はないことを申し上げたい。この制度のポイントとして、事業者は、高ストレスであるとの検査結果を通知された労働者の希望に応じて、医師による面接指導を実施し、その結果、医師に意見を聞いた上で、必要な場合には、労働時間の短縮、その他の適切な就業上の措置を講じなければならない点が挙げられる。

次に、ストレスチェック制度導入のいきさつを説明する。きっかけは、平成22年に、当時の厚生労働大臣から健康診断にうつ病のスクリーニングを設けたらどうかという発言であった。その背景として、平成22年当時はまだ自殺者が年間3万人を超える状況であり、ちょうど時期を同じくして、同年5月に厚労省が自殺防止プロジェクトチーム報告として発表した防止対策五本柱の一つとして、職場におけるメンタルヘルス対策が挙げられていた。

その後、うつ病のスクリーニングというストレスチェックの当初の目的は、大きく変化す

る。すなわち、平成24年末の政権交代・衆議院解散に伴い、審議されないまま同年12月に廃案となり、平成26年6月に労働安全衛生法の一部を改正する法律案としてこのストレスチェック制度が成立したときには、うつ病のスクリーニング目的はもう影も形もなくなった。

廃案となった後の法案の変更点を整理する。まず当初の案にあった精神的健康の状況を検査する、つまりうつ病スクリーニングを初めとするさまざまな心の病気のスクリーニングという目的は全く消失し、新しい案では、心理的負担の程度を把握するというかたちになったのが、第一、そして最大の変更点である。

第二の変更点として、新しい案では、すべての労働者がストレスチェックを受けなければならないのではなく、そういった義務は設けないことになった。これは冒頭に申し上げたとおりである。第三の変更点は、従業員50人未満の事業所については努力義務、つまり実現に向けて努力してほしいけれどもできなくてもしかたない、おとがめなしというかたちに変わったことである。

第二の変更点は、労働者の中でも既にメンタルヘルス不調で治療を受けている人への配慮ときいている。心の病気で既に治療を受けている人にとって、この上ストレスチェックを受検するのは精神的に大きな負担になるのではないかという議論がなされ、労働者全体の受検義務の規定がなくなった。

第三の変更点、すなわち50人未満の小規模事業所での努力義務化であるが、小規模事業所では、ストレスチェックの実施のさいに個人個人の情報管理を適切に行うのは困難で、事業者には各個人の結果を知られてしまう懸念があり、それはストレスチェック制度の精神には反することになるからときいている。本来なら、メンタルヘルス対策を講じる余裕のない小規模事業所の労働者こそ重点的にケアできればよいのだが、そのような実施上の制約から見送りとなったようである。

ここでもう一度、第一の変更点に戻り、ストレスチェック制度の目的がうつ病のスクリーニングから心理的負担の程度の把握に変わり、さらにそれが職場の環境の把握と改善にもつなげられたことについて、問題点も含めて説明したい。

一次予防・二次予防・三次予防という公衆衛生学的な観点から職場でのメンタルヘルス対策を考えてみよう。「うつ病のスクリーニング」は、メンタルヘルス不調の早期発見であり二次予防に分類される。一方、「心理的負担の程度の把握」は、自らの心理的負担への気づきであることからセルフケア、すなわち一次予防に分類される。ストレスチェックの目的は二次予防から一次予防へと大きく方向転換したといえる。

そもそも、職場のメンタルヘルス対策というものの根幹にあるのは一次予防である。つまり、うつ病になった人を見つけるということではなく、うつ病にならないような職場環境をつくるべきだということである。この点からは、職場のメンタルヘルス対策としては、一次予防、それも職場環境の改善を真っ先にすべきであり、今回の法案の方向転換は望ましいものである。しかし当初、二次予防としてストレスチェックの制度の最初の

議論が走り出した経緯があり、成立した法案では、ストレスチェックをうつ病スクリーニング目的ではなく、セルフケア目的となった。そこに、職場のメンタルヘルス対策として本来優先されるべき一次予防の職場環境の改善をやや強引に後付けしたという格好になっている。質問紙を労働者に配付し回収するという質問紙法の形式が前提となったうえで、職場環境の改善まで盛り込むとなると、質問項目も相当多岐にわたっていないと不可能である。当初は、「心身のストレス反応」にあたる項目だけを検査すればうつ病等のスクリーニングになるだろう、同じく「心身のストレス反応」を示す項目の工夫をすれば、心理的負荷の程度の確認というセルフケアも可能という観点から出発していたので、質問項目数もごく少なくて済んでいた。そのうえ職場環境の改善を盛り込むとなると、ストレス者に当たる「仕事のストレス要因」を加え、さらに「周囲(上司や同僚)のサポート」についても併せて質問項目に含めないと、職場の環境の把握と改善には到底至らないので、質問項目が格段に増えたというきらいがある。

現在、ストレスチェックの質問項目としては上記の「仕事のストレス要因」「心身のストレス反応」「周囲のサポート」の3領域を含むことが必要と定められており、質問の標準項目としては、下光東京医科大学名誉教授を中心に開発された職業性ストレス簡易調査票の57項目が推奨されている。これはたいへん優れた調査票であるが、果たして57項目もあるものを中小規模も含めた全国の事業所で毎年1回実施できるかどうかの問題である。中小規模では、ストレスチェック制度の実施を外部委託するケースが多いと思われるが、一人一項目あたりいくらというコスト算出となり、ばかにできない。57項目から抜粋した簡易版で、23項目の質問紙も厚生労働省から提供されているが、外部業者にどの程度普及するか不明である。

他の問題点として、高ストレス者の面接指導希望割合の問題がある。高ストレス者は、自身が希望する場合にのみ面接指導を受けられるという制度であり、希望すると自身の結果が事業者に伝わることになることもあり、高ストレスと判定されても面接を希望しない人が相当数いるのではないかと考えられている。パイロットスタディでも面接希望者は必ずしも多くないという結果も出ており、高ストレス者で面接希望のない人にどのように面接を勧奨するのかという点について工夫が必要になるだろう。

最後に、ストレスチェック制度の位置づけや意義について、私見や感想等もまじえながら話したい。

ストレスチェック制度は、もしうまくいけば世界にもアピールできる職場のメンタルヘルス対策となる。というのは、この制度は世界に例がほとんどないからである。ないことを証明するのは難しいので、ほとんどとっているが、まだ類例を見つけていない。外来のものを加工してよりよいものを作るのは、従来から日本人の得意技である。それに対して、この制度が世界に先駆けて日本で成立したという点、あまり知られていないが、強調してよいことではないかと思われる。

また、間接的なメリットであるが、ストレスチェック制度の成立過程を通して、職場のメ

ンタルヘルスが広く一般社会に関心を持たれたという功績をもたらした点で、制度施行前にある意味すでに意義があったともいえる。

ストレスチェック制度は、平成27年12月1日に施行される。自殺防止の観点からうつ病のスクリーニングをという話が出た平成22年から足掛け5年を経ての法案成立、そして施行になる。途中廃案となるなど紆余曲折を経て、当初の目的とは全く異なる制度となりながらも、法案成立まで持ち込めたのは、関係者の方々の熱意とご尽力の賜物とはたで見えて感じていた次第である。

この制度には現在の時点でも、小規模事業所での実施、高ストレス者への面接勧奨、質問項目の選定、面接指導について面接医師や委託先等の研修、職場環境改善へのつなげ方、というようなさまざまな問題が山積している。12月に制度が実際に施行されると、おそらく今は予想されていない問題点も顕在化するかもしれない。見直しにはさらに数年あるいはそれ以上かかると思われる。頻繁な見直しを経て、このストレスチェック制度が、単に世界初ということだけでなく、世界に誇れるような制度に育ってほしい。

テーマ2. 就労年齢層におけるうつ病の現状に関する質疑応答

○質問者：アンケートについてお聴きしたいのですが、この求められる仕事の質が高くなっている、やり方を変えることが求められている、この質問は、まずどのような方を対象にされたのかということと、答えが、増加傾向、横ばい、減少傾向ということでパーセントが出ていますけれども、実際にアンケートに回答した人は、どういう項目が並んでいて、どういうふうにされたのでしょうか。

○回答者：これは、企業でも特に一部上場企業の人事部長を対象にしております。実際に回答があったのは300人くらいです。「心の病はあなたの会社で増加傾向ですか？、減少傾向ですか？」と聞いています。具体的な数字を挙げてもらっているわけではなく、その人事部長の印象論と捉えていただいて結構です。

○質問者：そうすると、その人事部長さんが、求められる仕事の質が高くなってきている、「はい」、「いいえ」と答えて、これはどういうことなのだろう、そうすると、メンタルヘルスの患者さんが増加傾向だと答えた会社の中で、人事部長が質は高くなっていると答えた方が100%だったと、こういうことでいいですか。

○回答者：説明が足りなくてすみませんでした。まさにそういうことです。「心の病が増加傾向にある」と答えた企業では、「求められる仕事の質が高くなってきている」と答えた人事部長が100.0%であったということです。

○質問者：いえいえ、ありがとうございました。そうすると、減少傾向と増加傾向の間に余り差が見られなかったということですね。了解しました。

もう一つ、今度はストレスチェックに関してお聞きしたいのですけれども、このストレス

チェックの、大変なご苦勞の末にまとめてこられたと思いますが、例えば一部上場の企業だともう既にさまざまな取り組みをしていて、かなりきめ細かい取り組みをしているところもあるので、そこにもやはりこれを義務づけると、つまり二重になるのではないかという心配があるのですが。

○回答者：まさにその懸念もあります。一部上場企業の中には既に、今回の制度で推奨項目に挙げられている職業性ストレス簡易調査票を健康診断の中に盛り込んでいるところもあります。健康診断ですから、これは従業員の方も受検義務があります。その中で高ストレスと判定された方に健康管理スタッフが声をかけて、面接に来ていただくという制度が確立しているところも決して少ないわけではございません。

今度これが健診から外れることになると、高ストレス者に対して健康管理スタッフが呼び出すということができなくなる。ストレスチェックの実施者は誰が高ストレスかを知っていても当事者の従業員が面接を希望しない限り面接することができなくなる。そうした戸惑いが先進的な取り組みをしている企業の健康管理スタッフにあるのは事実です。

ただ、それについて厚労省からのマニュアル(「労働安全衛生法に基づくストレスチェック制度実施マニュアル」のp54-55)に対応方法が掲載されております。すなわち、高ストレス者からそうした面接指導の希望がなかった場合でも、何らかの形で働きかけをしてほしい、面接の勧奨をしてほしい。さらに、面接を申し出やすいような環境づくりが大切だと。その辺、実際に取り組んだ場合にどうなるかというのはまだわかりません。ともかく、これまで先進的な取り組みをせっかくしている企業が退行してしまわないような工夫は必要だと思います。

○回答者：現実には企業の人たちとお話すると、これは簡易調査票となっていますけれども、これが企業としてはスタンダードであると考えられる傾向があるようです。本当の改善を目指すのであれば質問数はもっとなくてはいけないと思います。しかしそういった精密な心理検査が非常にできにくい環境が起こっている。やっぱり企業の実情としては、簡易的なものと精密なものが両方あったとしてどちらかを選ばなければいけない現実があって、多分大企業は、精度は落ちても簡便なほうにシフトせざるを得ないのだろうと思います。

○質問者：私も囑託で上場企業に行っているのでよくわかるのですが、上場企業の社員の方で、もちろんうつ状態であるのだけれども、実は双極性障害の方が結構多いと思っています。恐らく上場企業の人だと、ばりばり働く営業マンだとか、すごく成績のいい人というのがうつ病気質だったりして、その後のいわゆるうつになるときが非常に心配だったりするわけですね。その中で、根本様のアンケート項目を見ていると、例えば仕事への意欲ですとか、例えば負担感のなさとか、そういった項目があったりするわけですが、社員の意欲は満々だし、負担感は全然感じていないし、恐らく同僚との関係を見てもいいし、と回答されているかもしれません。

だから、先ほどのストレスチェックシートを見ている、もちろんうつをdetectするにはとてもいいと思うのですけれども、軽躁だとか、躁的成分だとか、そういったものをdetectするようなシステムや質問というのはあるのか、それをちょっとお聞きできればと思います。

○回答者：ストレスチェックの精神病圏において、高いか低いかということのスクリーニングのためだけではなく、その症状においての適応状態というものをきちんと見ないといけないと思います。例えば本人は非常に精神的なストレス状態にはなくても職場に対する強い不満があらわになっているケースもあります。また本人がストレス状態でありながらも職場に高い適応を示すこともあります。それなどは一概に過剰適応とは言い切れないと思います。

また先生がおっしゃられたように、実は私どものJMI調査によると、日本の管理職はそれでいったらほとんど軽躁状態という傾向が見られます。軽躁状態の上司の下にうつの部下がいるという構図が見られることは少なくありません。そういった職場の構造をどう変えてゆくかにおいても、それをただストレスチェックのところで語られる問題なのかという疑問は拭えません。

またもうひとつの課題として、取り組みの進んだ企業において対象にしているのは、多くがストレス性疾患というよりも精神病群の問題です。職場環境を整えてきたことによって、既にストレス疾患は減少し、個人の属性が絡む問題に特化してしまったというのが目下の課題になっていると聞いています。

そういった意味では先発的なところと後発的なところでは問題認識がかなり違うと思います。先発的な部分は職場のストレスに起因するものが少なく、個人の問題と捉える傾向がみられます。最近では、本人の性格上の問題とか、人格障害的な部分を問題にしているケースがふえているように見受けられます。

だから、企業のメリットとして考えると、組織の生産性をどういうふうに上げるかということと絡めていったほうが、企業はより受け入れてくれやすくなると思います。

以上です。

○質問者：企業アンケートについてお聞きしたいのですけれども、基本的に大企業も含めて、正規社員と非正規社員がいると思うのですけれども、そのあたりを区別してこういう統計というのはとられたのはあるのでしょうか。

○回答者：あります。やはり雇用形態によってどう違うかということは企業にとって非常に大きな問題で、特に企業にとって不祥事や問題が起こるというのは、非正規のところで起こることが多いのです。それは処遇の不満も背景にはあるのですが実際にそれが起こるかどうかは雇用形態のくくりよりも、会社の風土です。決め手は何かというと、その責任者が、リーダーが、正規・非正規を分け隔てなくマネジメントしているところではほとんど問題は起こっていません、ということです。

○樋口座長 まだあろうかと思いますが、時間がまいりましたので、これでセッショ

ンを終わりたいと思います。

(4) テーマ 3. うつ病のバックボーンとしての大人の発達障害

テーマ 3-1. 発達障害者就労の課題

梅永雄二 宇都宮大学教育学部特別支援教育 教授(2015年4月より早稲田大学教育学部教育心理学専修 教授)(発表資料 P159)

もともと私は、障害のある人の就労支援の現場で、障害者職業カウンセラーとして15年ほど働いていた。本研究会では、そうした経験もふまえて述べたい。ちなみに、雇用促進事業団は名前が変わり、今は独立行政法人高齢・障害・求職者雇用支援機構となっている。

障害のある人に限らず仕事に就く場合、手と頭と目がしっかりしていればできる仕事は多いので車椅子の人の就職は何とかなるのだが、知的障害者の就労が難しく、職業センターでも知的障害者の支援がメインになってきた。その知的障害者の中の3分の1から半分は自閉症を重複していた。

それが徐々に、知的障害を伴わない自閉症、いわゆるアスペルガー症候群の方の相談がふえてきた。今、私はカウンセラーとして、6人の大学卒業生を抱えているが、そのうち5人が有名な国立大学を卒業した人たちである。しかし、彼らは面接で失敗し就職できなかった。そこで大学院に進学するように勧めたら、全員簡単に受かった。その大学院も去年の3月に修了したが、まだ就職できていない。

そういった状況をベースに、現在障害者職業総合センターで行っている委員会での結果を紹介する。この委員会で私は座長として関わっているが、全国のLD (learning disabilities, 学習困難症) 親の会とか、自閉症協会とか、JDDネットの方々の協力を得て調査したところ、700名弱の回答を得た。

実は、文部科学省が調査した、小中学校に在籍している発達障害の子どもの中では、読み書き、計算が不得手なLDの児童生徒は4.5%と多いのだが、今回の調査ではほとんどが自閉スペクトラム症の成人であり、その割合は約86%となっていた。また、全国の発達障害者支援センターに來所する発達障害者の障害種でも同様の状況になっている。成人期になるとLDとかADHD (attention deficit hyperactivity disorder, 注意欠如・多動症) よりも、自閉スペクトラム症の問題が多い。

我が国の企業の中で実際に発達障害の人を雇用して、どういう問題が起こっているかということを調べたところ、全国で75社の企業が、高齢・障害・求職者雇用支援機構が応募した「発達障害者雇用における職場改善好事例」に応募してきた。そこで、発達障害者を雇用してどのような問題が生じたかを確認してみると、「上司や同僚が言ったことが理解できない」とか「相手にうまく伝えることができない」「好ましくない言語表現をして不快な思いにさせてしまう」「曖昧な言動が理解できない」「相手の気持ちを無

視して自分の好きなことだけをしゃべり続ける」「自分勝手な行動をしてしまって、周りから嫌がられる」といった回答を得た。これらの特性はやはり自閉スペクトラム症者に多い特性ではないかと考えられる。

東京駅近くに発達障害者を雇用している会社がある。この会社では多くの自閉スペクトラム症者が働いているが、あるとき、昼休みの短い休憩時間にビルのエレベーターに入って、全部階数ボタンを押すということがあった。数にこだわりをもっているようである。

また、別の会社だが、音や光が気になるため、勝手に同僚のパソコンのモニターの電源を切ってしまった人もいる。自閉スペクトラム症者は、よく場の空気が読めないと言われているが、人間関係の問題で二次障害としてうつになる方がとても多いのが、このような問題から生じているのではなかろうか。

私は発達障害の大人の研究会を設けており、40人ほどが参加している。彼らは、就職はできても離職してしまう人が多い。その理由を、ハードスキルとソフトスキルという言葉でまとめて終わりにしたい。

この用語は、職業リハビリテーションの専門用語であり。下記に離職要因を示す。

発達障害者の離職要因

- 簡単な作業が出来なかった
- 自分の能力では手に負えなかった
- 仕事の技術面で追いつけなかった
- 仕事をするのが遅いので向かなかった
- 人より時間がかかった
- 仕事のレベルアップができなかった
- 自分に合わない仕事だった

- 自分のペースで働けなかった
- 仕事がつまらなかった
- ストレスと体力的に続かなかった
- 期待に応えようと頑張ったが疲れた

- 人間関係で問題を抱えた
- 雇用主に自分の障害を理解してもらえなかった
- 普通の人の感覚を身につけさせようとされ精神的なダメージを受けた
- 「障害など関係ない、努力してなおせ」と言われ重圧になった
- 会社でいじめを受けた

- 人間関係のややこしさにパニックを引き起こした
- いじめにあったり、無視されたりした

上記の離職理由の黒いところは「簡単な作業ができなかった」「自分の能力では手に負えなかった」「仕事の技術面で追いつけなかった」「仕事をするのが遅いので向かなかった」「人より時間がかかった」「仕事のレベルアップができなかった」「自分に合わない仕事だった」などがあげられている。これは、仕事そのものができないために離職していることを意味する。この仕事そのものの能力のことを「ハードスキル」と言う。職業リハビリテーションの専門用語である。

一方、離職理由の赤いところはというと、「人間関係で問題を抱えた」「雇用主に自分の障害を理解してもらえなかった」「普通の人の感覚を身につけさせようとされ精神的なダメージを受けた」「障害など関係ない、努力してなおせと言われ重圧になった」「会社でいじめを受けた」「人間関係のややこしさにパニックを引き起こした」「いじめにあたり無視されたりした」などがあげられている。これは仕事そのものができないのではなくて、全て対人関係が理由で離職していることを意味する。

真ん中のブルーの部分では、「自分のペースで働けなかった」「仕事がつまらなかった」「ストレスと体力的に続かなかった」「期待に応えようと頑張ったが疲れた」といった内容があげられている。これは何が原因かという、ミスジョブマッチングである。自閉スペクトラム症者は自分でこの仕事は向いているとかの判断ではなくて、支援者のアドバイスで就職してしまっていることが多いものと考えられる。ハローワークや就労支援機関においても発達障害者に特化した職種の紹介や職場定着指導がなされているとはいえない。結果的に仕事そのものができるという「ハードスキル」が高くても、対人関係でトラブルを生じてしまう。この青い部分と赤い部分のような仕事以外の能力を合わせて「ソフトスキル」と呼ばれている。

私は2006年から1年間、ノースカロライナ大学医学部精神科TEACCH部に留学したが、ここで過去40年、自閉スペクトラム症者の就労支援をしている援助つき就労部門の調査では、離職理由の9割がソフトスキルだと報告されている。つまり、仕事そのものができる、できないということよりも、対人関係とか、仕事に対するモチベーションとか、そういったところの問題が二次障害としてうつにつながる発達障害者が多いのではないかとと思われる。

ハードスキルというのは、簡単に復習すると、仕事そのものの能力のことを言う。例えば作業遂行能力に近いと思われる。スーパーマーケットで働くとなると、いろいろな職務がある。例えば野菜とか果物を梱包したり、そのパッキングしたものに値札をつけていく職務。フロアとかトイレとか清掃する職務、倉庫から品物を出していく品出しの職務、置きっ放しのカートを元に戻す職務、レジ打ちの職務などである。こういった職務を教えることをジョブコーチングというが、発達障害者にはこのジョブコーチングだけでは対応できなくなっている。

ジョブコーチではなく、企業と発達障害者をつなぐジョブコーディネーターのような仕事が必要になってきている。仕事そのものはできるため、ハードスキルの側面では問題は少ない。ソフトスキルというのは仕事以外のものである。例えば1人、私がかかわっている卒業生の例では、ハローワークの求人票に8時半から5時と書いてあったら、8時半ジャストに会社に出勤する。すると、タイムカードが毎日赤になってしまう。つまり、仕事はできるのだけど、毎日遅刻ということで解雇された。そういう日常生活能力とか、対人関係能力とか、挨拶をするとか、協調性だとか、表情を明るくとか、これができないのが自閉スペクトラム症者に多い。

また、毎年3月の日経新聞に、新卒の大学生に望むものというのというテーマで経団連が出しているが、新卒の学生に望む第一の能力として「コミュニケーション能力」が挙げられている。これができないのが自閉スペクトラム症者である。余暇に関しても、先ほど2人の例のように、仕事そのもののときは問題なくても、昼休みの休憩時間にトラブルを生じている。

この休憩時間の過ごし方に関して、ある自閉スペクトラム症の女性は、一番苦痛なのは工作中的の時間ではなくて、昼休みだと話していた。女性同士の会話が嫌ではない。アイドルにも興味がないし、ファッションにも興味がない。だから昼食時には弁当をトイレへ持って行って、トイレでご飯を食べていたとのことである。

彼女は、今まで40社で解雇された。上司との関係が原因である。しばらく就職できなかったが、現在は働いている。社内では、彼女に対する説明は紙に書いてもらっている。彼女は、後ろから声をかけるとパニックになるので、説明者は右横から入ってもらっている。彼女は、メールが一番いいと言っているため、わからないことはメールで確認している。また彼女は、予定が急に変わるとパニックになるため、質問に対しては、同じ時間、同じ人と決めてもらった。彼女は人に見られるのが嫌なので、職場の配置も一番前の一番見にくい、要するに壁側にしてもらおうとともに、ロッカーも一番端にもらった。

昼休みはやはり女性同士の会話が出来ないので、最初は朝10時に出勤したら、12時に帰るとか、午後1時か3時に帰るという短時間就労から始めた。彼女の仕事はテクニカルイラストという、CADを使って難しい車の枠組みのデザインを行っている。そうした特殊な仕事である故、ジョブコーチは出来ないが、彼女の特性を企業の人に理解してもらうことは出来た。

アスペルガーの人は蛍光灯のちらつきまで見えてしまうらしく、我々にとってはちょうど切れかかっている蛍光灯みたいな感じがするらしい。彼女は、蛍光灯のちらつきを遮断するためにアーレンレンズサングラスという、ヘレン・アーレンが開発したサングラスをかけた。彼女は音に対しても敏感で、ノイズキャンセルヘッドホンをしている。また彼女は、社内で、こういうコミック会話という文字と絵を使って会話をしている。

このように、いろいろな彼女の特性を説明して、周りに理解してもらうことで、彼女は

戦力になって仕事をこなしている。そういう状況にもっていかないと、職場に定着できない。どうしても職場を辞めてしまう。こういう状況の人がとても多いというのが現状である。

(5) テーマ 4. 子どもの発達障害、親と子どもにおけるうつ病の現状

テーマ 4-1. 周産期のうつ病及びうつ病と双極性障害

**尾崎紀夫 名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学・親と子どもの心療学分野 教授
(発表資料 P163)**

本研究会では、コホートという話が出た。一方より多く為されている研究は、ケースコントロール研究という、色々な要因について、うつ病と健常者を比較するというやり方である。このスライドで赤い四角があるのがうつ病の患者、一方、四角がない方が健常人で、発症にかかわる要因を探するためには、発症時点より過去に遡って確認する。この図では、青が発症にかかわる要因ではないかと確認することになる。

ケースコントロール研究は、既に発症している人と、同数ぐらいの比較対照者を集めるので、比較的短い研究期間で実施可能である。しかし問題点は、過去の要因について、どれ程度正確な情報が得られるかである。

例えば、うつ病の多くの人にとって、子ども時代を含めて過去のことを正確に思い出すというのはなかなか困難である。さらに、過去の事柄を思い出す際、その時の心の状態により、記憶のあり方も変化する。これはリコールバイアスというが、こういったことが起こるので、過去のデータを正確に得ることは難しい。

一方、コホート研究というのは、要因の有無、図で言えば青なのか、ピンクなのかかわっている段階で、未だうつ病が起っていない人の経過を一定期間観察し続けて、どこかの時点でうつ病になった人を確認するという方法をとる。過去の事柄を聞いているわけではないので、ある要素と、疾患発症の関係が明確化しやすくなる。

病気の頻度の指標として、有病率というのが使われる。有病率はある時点で、この調査対象集団にどれだけ特定の病気の人がいるかを示す。例えばある企業は、ある病気を持った人も積極的に雇用する企業だとすると、たくさんある病気を持った人が就労することで、いかにも有病率が高いように見えてしまう。一方発生率は、一定期間に、ある調査集団内(コホートと言う)で特定の病気が発生することを確認する。発症の原因究明には発生率のほうが重要で、調査集団内の様々な要素を確認しておいた上で、新たな病気の発生を前向きに見ていく。

我々は、妊産婦の方を対象として、気分の変動がどういうふうにかかるのかを妊娠中から産後までに確認している。妊娠中の時点では気分の問題はない時点で、例えば過去の養育体験についてどう言っていたのか、あるいはそのときに物事の捉え方、あるいはそのときに周りのサポートがどうかということを確認しておいて、それが産後、うつになった人が、どういうふう過去の養育体験を思い返すのか、物事の捉え方、周りの

サポートがどうなのかということを確認していく。

2003年頃から研究デザインを検討し始め、2004年頃から倫理委員会の承認を得て、協力機関に説明をし、2005年ぐらいから実際に始めた。現時点では1,000人以上の方に参加いただいている。

名古屋大学病院プラス2つの病院において、20歳以上の妊産婦の方を、妊娠中から出産後にかけて縦断的に、気分の変動を中心に、さまざまな心理・社会変化の状況やその方の状態について調査をしている。また、血液、血漿やゲノムも収集している。

これまでの結果から、論文化されたものを紹介する。出産後1週間以内で一過性に気分が不安定になる、マタニティーブルーというのは、それ自体は病気ではないが、これを持つ人のほうが5倍ぐらい、産後うつにはなりやすいというようなことが明らかになっている。従って、マタニティーブルーが生じる人に対しては、確認を密にするほうがよからうということになる。

また過去の事柄を思い出す際、その時の心の状態により、記憶のあり方も変化するという点だが、妊娠中、調子がよかったときは、幼小児期、自分の母親はケアしてくれていたと答えていたのに、産後抑うつ状態になると、母親の行為はお節介だったと答えるようになる。物事の捉え方がすっかり変わり、過去の事実に対する捉え方まで変わる。その結果、母親から干渉されるのは嫌なので、頼らない、その結果、1人で抱え込んで悪循環に陥る。

さらに、妊娠中は自分の子どもに対して愛着を示していたのに、抑うつ状態になると興味や関心が薄れていき、それが子どもへの愛着にまで影響が及んで、かわいく思えなくなる。産後のうつ病が生じると、この様なことが起こるということを承知いただければありがたい。

ついで、産後のうつ病の危険因子を探索しており、例えば妊娠中ソーシャルサポートが少ない人のほうが、お産の後うつになりやすいことがわかっており、今後どの様な介入をしたら良いかが課題になっている。

加えて、母親の状態が変化することによって子どもへの愛着、感情的な応答の変化をもたらすことが子どもの発達に影響し得るのかという検討を行っている。また子どものASD (Autistic Spectrum Disorders、自閉症スペクトラム)の傾向を確認しながら、対人的な働きかけの少なさや、子どもの特質が母親のほうの抑うつにつながるといったことの検討を進めている。

既に話した心理社会的な事柄とともに、生物学的な変化も捉える必要がある。妊娠中、胎盤から出ていたホルモンが、出産により、一気に低下する。こういった生物学的な変化の影響を確認するため、ホルモンの変化や、ゲノムのメチル化について解析して、母子の心の健康へ貢献するというようなことを考えている。

産後のうつ病とされていた人には、双極性障害が非常に多いということがアメリカ

を中心に確認されている。例えば、双極性障害の女性の6割方はお産の後に気分の何らかのエピソードが起こるとか、お産の後にうつ病だと診断された人の半分ぐらいは、双極性障害とわかったと報告されている。

妊産婦は大体20歳代～30歳代であるが、双極性障害のⅠ型、Ⅱ型の発症年齢は、うつ病に比べて、発症年齢が低いほうにシフトしている。双極性障害は若年発症例が多いということは繰り返し言われており、若年者の問題を考えるときに、双極性障害は不可欠である。

2013年、DSM-5の改訂により、これまで気分障害として一括りにになっていた双極性障害とうつ病は明確に二分された。DSM-5が発表された際、Thomas Inselはすぐさま以下のようにコメントした。「精神科の診断は客観的な検査所見によらず、臨床症状で行われている、症状に基づく診断法は、この半世紀、他の領域ではすっかり置きかえられた、と。米国のNIMH(National Institute of Mental Health)は、旧態依然とした研究にはもう研究費は出さないとして、新たな診断体系を作るため、genetics、imaging、認知科学等を統合したResearch Domain Criteriaプロジェクトを進めている」。その背景としては、症状レベルでも、あるいは病因のレベルでも非常に連続性があるというふうに言われている。

我々としては、環境的な要素は疫学的な研究で、遺伝的な要素はゲノム研究で見出して、モデル動物・細胞のレベルに繋ごうとしている。今後、基礎研究の方々に力を貸していただき、臨床研究で得られた画像、バイオマーカー、iPS細胞、死後脳などから得られた知見と照合させて、分子ネットワークや神経回路を解明し、病態や病因に基づく診断体系をつくる。その上で病態に基づく根本的治療法を開発して、治験に繋げていくということが必要と考えている。

テーマ 4-2. 子どもの発達障害とうつ病

**神尾陽子 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 部長
(発表資料 P183)**

タイトルは子どもの発達障害とうつ病としているが、本研究会では子どもの発達障害や子どものうつ病については割愛する。児童精神科医の立場から、成人期のうつ病をアウトカムしたときの発達障害について述べたい。

(スライド2枚目)まず、児童期の不安・うつが続くと、成人期のメンタルリスクになるということは、非常に重要である。児童期の不安・うつには、しばしば行動の問題も合併するが、成人期のさまざまな精神疾患、さらには生活習慣病などに対しても重要なリスク要因となることがわかってきている。最近の長期のコホート研究でも、この結びつきの強さが確認されている。

成人期のお気分障害であったり、不安障害であったり、統合失調症であったり、今は子どもも大人と同じ診断基準で診断できるというのが一応決まり事ではある。しかしな

がら、このように子どもからおとなまでを前向きにみてみると、必ずしも1対1対応で連続していくわけではないことがわかる。子どもからおとなまでのパスウェイが非常に多様であるというところも、個別に予測することの難しさがある。つまり、どのような子どもではどのくらいの段階で治療介入をするのがよいのか、また治療の長期的効果から考えるとどれがベストなのかなど、十分なデータがないため臨床的判断が大変難しいところである。

この児童期の不安・うつという病態に関しては、研究の手法によって違うが、遺伝要因で説明できるのは40-65%とされていて、残りは遺伝要因のみでは説明できない。そして、特に不安・うつに関しては、繰り返し報告されているのは、虐待とかいじめといった児童期の環境リスクである。ただ、それも、こうした環境要因があればみんななるわけではなく、遺伝と環境の相互作用で、そういった望ましくない環境が加わると発症する脆弱な遺伝型が、実際にいくつかのコホートで統計学的に明らかになっている。

樋口座長もやはりコホートが大事だと言っていたが、それはこういう児童期には未発症だが長期的にみるとハイリスク群を対象とするポピュレーションを長期に追跡することがうつ病研究においても重要だと思われる。また、評価する項目は、もちろん精神発達もそうだが、ゲノムや、脳、その他後になって新しい仮説から再解析を可能にする、多層で多領域に及ぶ項目が必要かと思われる。

(スライド3枚目)では、発達障害は成人期発症の精神疾患とどう関係してくるのかというと、発達障害を基礎疾患として青年成人期にうつ病を発症するケースが多いのが現状であり、現時点での事実である。このスライドの模式図は、横が時間軸として診断可能年齢の低い順に並べている。脳の発達異常が始まる時期は出生前と考えられているが、自閉症、そして遅れてADHD(注意欠如・多動性障害)という発達障害の診断が可能となるのは幼児期である。学童期になると発達障害の多くのケースで不安障害が現れる。うつ病の発症はこれよりも遅く(スライドの左の図の矢印。学童期後半から思春期にかけた時期)、不安症状/障害が先行する場合がある。つまり一対一対応とは必ずしもなっていない。

これは(スライド3枚目の右の棒グラフ)自閉症児の合併精神疾患について調べられた今までの中で一番大規模な疫学研究であるが、うつ病は自閉症児全体のわずか1%にしか見られない(右側の点線矢印)。ただし、閾下も含めたうつ症状に広げると10%に、そしてさらに不安とうつを含む内在化障害でみると44%にもなる(左側の点線矢印)。

ということからも、やはりうつ病をアウトカムとする児童期からのコホートでのハイリスク群には、子どものうつ病だけではなく、不安・うつをもつ子どもたち、さらに合わせて発達障害がある人も捉えられるような視点をもった設計が重要だと考えられる。

(スライド4枚目)発達障害のある子どもの不安に限定して、治療エビデンスの現状について少しご紹介する。

イギリスのNICE(National Institute for Health and Care Excellence)ガイドラインでは、大人の不安障害やうつ病に対して有効性が証明されている薬物で、子どもにも安全性と有効性が示されたものはない。日本と同様である。それ故、既に承認されているにもかかわらず適用拡大のエビデンスがないために、子どもの治療に使われる場合は、適用外となるのが実態である。

それ故、現状としては、子どもの場合、非薬物的治療が第一選択になる。一般の子どもでは有効性が示されているCBT(認知行動療法)プログラムを自閉症スペクトラム障害児のニーズに合わせて調整した修正版のCBTに関しても、定型発達児と同レベルの効果量が報告されているので、NICEガイドラインではエビデンスのある治療法として推奨されている。

不安症状が重症なケースでは、慎重な臨床的判断のもとで薬物治療も検討し、CBTと組み合わせて治療することが推奨されている。

(スライド5枚目)介入時期と場所について、ここが少し子どもに特徴的な点と思われるが、専門クリニックの絶対数が圧倒的に少なく、そもそも症状がある人がクリニックに行くまでのタイムラグが大変長く、発症から数年以上経過して受診する方が多いのが実情で、そうなるともう慢性化した成人になっているわけである。となると、現実的な早期対応を考えると、専門家でないとできない治療だけでは、とても現状のニーズに合わないことになる。

そうすると、予防や一次対応はどこで可能かという点、やはり学校しかないと考えられる。もちろん児童生徒の多くはその時点では何も症状がない方が多いので、こういうピラミッド型になる。グレーで示したリスクがある子どもは、周囲が敏感でなければ見逃されやすい、その時点では特にクリニックに行く必要はないレベルの子どもたち、たとえクリニックに行っても診断には至らないレベルの子どもたちである。ただし、長期経過を考えると、注意してモニターしなければならない子どもたちである。児童期に、成人期のことも含めて考えると、こういう群はまさにターゲットになるし、考えられていた以上に予後が悪いケースが多く、症状は持続しやすいことも、われわれの調査で明らかになっている。

やはりこうしたサブクリニカルな子どもをターゲットに置くということは、もちろん治療とは違って、予防教育的にはなるが、効果も大きいし、ソーシャルコスト的にもよいと思われる。こうした取り組みは教育と医療の連携なしには不可能だが、海外では、うつ病や薬物依存暴力的な問題行動に関して、学校内での介入の予防効果の検証はかなり最近出てきている。故に、強調したいのは、学校での介入研究について、日本でもすすめられる仕組みや仕掛けを作り、この領域のエビデンスを共有すべきだと思われる。

(スライド6枚目)こうした取り組みがすすめば、どういう成果が期待できるかというと、ここで示すような現在のおとなでのアウトカムの改善だと考える。一般精神科の成人クリニックの患者に発達障害のある人が思いのほか多いということが近年明らかになってき

ているが、自閉症スペクトラム障害と診断される人は、大うつ病患者の11%、そして自閉症的症状のあるうつ病患者の自殺企図率は自閉症的症状のないうつ病患者と比べて高いということが、これは琉球大学の調査でわかっている。

ADHDに関しては一般精神科患者の17%から22%を占め、最も診断されることの多い併存疾患が大うつ病である。またADHDやADHD閾下は自殺企図のリスク要因である。日本に関してはこれらのデータがないので、現在、1,000人を超える患者の協力を得て調査中で、今年中にこれらの有病率を明らかにする予定である。

先ほど尾崎氏のスライドにもあったが、疾患横断的な、遺伝的な関連性は自閉症スペクトラムと大うつ病の間は弱いと報告されている。にもかかわらず、現実にはこのように合併がきわめて多いという事実を説明するには、前向きの研究が必要である。やはり環境要因が重要な鍵となると考えられ、つまり可変的ということになるので、このスライドで示した数値は、今後、早期治療や予防などの手立てを始めたときの数値目標になると思われる。この数値が下がるということが早期対応では当然期待される。

(スライド7枚目)これは、欧州の発達障害の専門的なクリニックに来る自閉症スペクトラム障害のある成人患者が、そのほかにもっている精神疾患の種類の頻度を示したものであるが、成人になったときの彼らの精神科的ニーズは発達障害以外のあらゆる精神疾患のリスクが大きいことがこれでわかる。

(スライド8枚目)最後に、繰り返しになるが、私の提案のポイントとして一つ目は、やはり児童期からライフコース過程の長期データ収集があげられる。そのメリットとして、これから始めるとすれば、精神発達に加え、ゲノム、さらに環境情報の蓄積がある。それは医療機関だけでは無理で、医療以外の教育、福祉など多領域が連携した、地域全体で合意のなされた研究のための仕組みが必要である。そして、遺伝環境相互作用に関する仮説は近年、どんどん更新されているため、今後も知識が更新される都度、データに戻って再解析ができるように、データバンクとして国内の、また世界中の全ての研究者が利用可能な、そういったシステムを作る工夫を始める時期にきているのではないと思われる。

二つ目は、発達障害に注目するメリットがいくつかある。まず、発達障害をアウトカムとしてだけではなくて、成人期のアウトカムにかかるリスク要因として強力と思われる点である。その観点から遺伝環境相互作用が発見され、そしてまた分子レベルでのメカニズムがわかれば、今後、早期からわかっている個人特性に応じた早期予防法という提案につながるのではないかと考えられる。

三つ目に、発達障害は、先ほどからも診断閾下という議論もあったように、診断がある・なしではなくて、定量的アプローチで特性の程度を評価でき、その遺伝的妥当性の根拠もあるということである。従来の診断概念が変わるわけで、このことが、まさに一般の人を含む地域研究では、有利に使える。そして、診断だけでなく、特性を明確に定義した研究をすすめていけば、一様ではないヘテロな発達障害における、メンタル

面でのさまざまなリスクに対して適切な治療や予防が提案できるのではないかとと思われる。文科省でも10%近くの数字を出しているような特別なニーズのある児童、診断前の児童、一般の児童、また未診断の成人にも応用可能になると考えられる。

最後に、アウトカムとしてのうつ病に着目し研究を行うメリットとして、うつ病は罹患者が多く、その経済損失が計算されていることもあり、その対策をたてることにつながる。そして、提案しているような早期介入に係る費用対効果は長期的観点からは知られていないため、今後、検討することでエビデンスに基づいた説得力のあるうつ病施策、ひいては心の健康施策を立案できるのではないかと考えている。

(スライド9枚目)そして、こうした一人一人の個性にかなった予防のエビデンスをもとに、こどもの成育環境の向上をはかることが可能になる。これと同時に、すでにうつ病を発症してしまった子どもたちに有用な治療、特に適切な薬物選択のエビデンスが求められる。また子どもの不安・うつに対する早期治療や予防の観点からは、クリニックレベル、学校レベル、さまざまな環境レベルで汎用化が可能な、安全で有効な介入のエビデンスを確立することが急がれる。

こうした治療や予防法が日本で標準化され、日本の教育現場になじむ形に調整されて初めて、次世代の心の健康の取り組みが実装可能なものとなる。そのためのエビデンスに必要な健康に関する子どもたちの情報は、幼児期から成人期まで、ライフコースに応じて有効に収集できる仕組みが必要であり、研究者レベルでの取り組みでは難しいこと、行政の柔軟な態度も求められていることを強調したい。そうした共有から生まれる健康への新しい意識は、学校での健康教育やメンタルヘルス向上の取組にきっと役立つと思われる。

- 参考資料 健やかな次世代育成に関する提言、日本学術会議 臨床医学委員会出生・発達分科会、2014年8月21日

テーマ3. うつ病のバックボーンとしての大人の発達障害、およびテーマ4. 子どもの発達障害、親と子どもにおけるうつ病の現状に関する質疑応答

○質問者:ハローワークへ行ったときに、どうやってこのアスペルガー症候群を見つけるものなのでしょうか。つまりなかなか企業は人間判定で見えないので、どうやって見合った職場を選べるか、難しいなと思ったのですけど。

○回答者:ハローワークで仕事が見つかるのは1割弱ですね。とにかく今は仕事を探すときに、アルバイトニュース、新聞記事、折り込み広告、コネやつてを使っていくのですが、障害のある方の雇用率が2%に上ったものですから、企業も障害のある人を雇わなければいけない。そして平成30年度から精神障害者の雇用が義務化になるので、そういったところを説明すると、どうやって雇用したらいいですかと聞かれるので、1回実

習をしてみましょうという形で、実習をお願いして、それに対応しています。

○質問者：じゃ、やっぱり先生の方がコーディネートしないと、いい職種というのはなかなか難しいということですね。

○回答者：今、発達障害関係の就労支援者はたくさんいらっしゃいますが、実は必ずしも専門性があるとはいえない状況です。ですから発達障害の特性をよく理解した専門性を高めるような研修をしていかなければならないと思っています。

○質問者：ありがとうございました。よくわかりました。

○樋口座長：次に、尾崎先生、神尾先生のお二方から、中身としては子どもの発達障害とうつ病という観点と、周産期のうつ病ということで話をいただきましたが、ご質疑がありましたら、よろしくお願ひしたいと思います。

○質問者：発達障害に関する質問です。もしかすると、梅永先生のご発表時に質問させていただいたほうがよかったのかもしれないのですが。

今、企業で個々の事例で何が一番困っているかといえば、うつ病ではなく、うつ症状を伴っているものの、実際は発達障害あるいは人格障害が絡んでいるケースではないかと思います。

ご本人もつらいかもしれませんが、周りも大混乱に陥れて、困らせているというような方々について、どのように対応したらいいものか・・・実は誰も余りノウハウを持っていず、周囲で毎日困っているのではないかと思います。このことで、何かアドバイス、あるいは研究の方向としてこういう風になっているのだから、こういう風に対応していくのがよろしいのではないかというものがございましたら、ぜひどなたでも結構ですので、お教えいただけたらと思います。

○回答者：私のほうで答えられることで。デンマークのコペンハーゲンにスペシャリスタナという企業がありますが、従業員の75%がアスペルガーなどのASD者です。そこの経営者の方にお会いしに行ったのですけれども、彼はもともと日本でいうNTTみたいなところに勤めていらっしゃって、お子さんが自閉スペクトラム症とわかって、福祉国家ですから、働かなくてもいいという雰囲気があるのだけど、もったいないということで、IT関係の仕事をさせるとその能力を発揮して、今、デバッグというバグを見つける仕事を行っています。

また、アメリカでは、ハリウッドの中に、アスペルガーを対象とした職業訓練校ができました。これはCG、コンピュータグラフィックを使って、映像撮影とか、そういうスキルを身につける訓練校だそうです。欧米ではそういった、彼らの独特の能力をうまく使った就労支援が行われています。

日本には特例子会社というのが400社近くあるのですが、障害のある人を雇うために作られました。ニコンなら「ニコンつばさ工房」とか、ソニーなら「ソニー希望」とか、NTTなら「NTTデータだいち」という特例子会社があります。実は東工大や東大の工学部の大学院を出たような人の中にアスペルガー症候群の人が多く、そのような卒業生の

就労支援も広がってきています。我々は企業とASD者との間に立って、こういう仕事がありますから、そこで実習してみましようかと、そういうような動きを今始めているところです。就労関係ではそういう状況です。

○回答者：ご質問はどういうふうに対応すればいいかということだったと思うのですが、そういった比較的軽度の発達障害やうつ病が絡み合った状態は、それぞれの単一疾患に対する治療法のように一様にいかない難しさがあると思います。まずそういう方は企業に入られているということですので、ちゃんと就職できるまで少なくとも学校卒業まではそれなりによい適応をしてきたと推測されますし、おそらく発達障害などの診断や治療は受けていなかったのではないかと思います。なので、就労してから起きてきた問題の原因を発達障害だけで説明できるとは、ちょっと考えにくいと思うのです。

そういうのも、同じ自閉症スペクトラム障害という診断をもっている、子どものときに診断を受けた人と、大人になってはじめて周囲に気づかれて診断を受けた人では、ずいぶん違う印象をもっています。大人になって発達障害とわかった人は、それらの症状は軽いのですが、それとは逆に対応がずっと難しいのです。ここからはもう仮定でしかありませんけれども、そういう方も早期に診断を受けて、先生が今ご紹介されたような、適材適所の職業訓練を受けて、目標を持って、努力されていたら、予後は違ったかもしれないと思います。

そして、ある意味、成人して社会に出てから「問題行動」とされる行動というのは、多分、学校に行っている間はむしろ周囲から評価されていた行動だと思います。つまり、周りに目立たないように自分の問題を隠す、周囲と異なっていることは恥ずかしいことなので、それを否定して向き合わない。現実逃避もあってある狭い領域、多くは学校の成績は良いので記憶による勉強だけに没頭する。こうしていれば周囲とトラブルを起こさないし、親や教師からは褒められます。ところが、社会にでて自分自身で判断し、組織で仕事をする必要がでてくると、それが逆に問題になって、周りの評価が変わってしまうのです。ずっと周囲に強化されつづけてきた行動を今度は否定されるわけですから、ご本人は大変混乱されていると思います。いったん本人のなかで強化され身についてきた行動を消去したり変えたりするというのは、これから行動を学習していくプロセスと比べて、はるかに難しく、そうした方々にはそれぞれの葛藤しながらも生きてきた確固とした歴史もありますので、一律な対応というのが難しいのはそのへんかな、と思います。

○斎藤総務研究官：私、個人的に科学技術イノベーション政策がバックグラウンドですが、一時期、教育行政を担当いたしました。その際、特に神尾先生には大変お世話になったのですが、やはり早期の診断、介入とかが重要だと思い知らされました。

ただ、母子手帳というのはいまだに紙と鉛筆の世界であるということで、これを電子化したり、個別の支援計画とか指導計画、これは少なくとも小学校、中学校、高校と引き継いでいくのが大変重要なのですが、今は個人情報情報の壁に阻まれて、門外不出に

なっているということが問題視されています。特に中学、高校の段階では、市町村から県と設置者が変わります。そうすると、また組織の壁があって、情報の規制の問題が生じています。

その辺もひとつ、ICTの効果的な活用によって、母子手帳の段階からそういう、例えば環境要因というか予防接種のデータも含めて、全て引き継いでいくということが、これからの大きな課題になるのではないかとというのが一つあります。

もう一つ、これも先ほどの議論なのですが、就学期、小学校に入るまでは3歳児健診とか、5歳児健診というのがあって、ほかの国から見てもかなりしっかりした全数の調査をする機会があるわけですけど、問題は学校に入った後ということで、学校で毎年健診をやっておりますけれども、本当に基礎的な項目だけで、なかなかしっかりした検査というフォローアップができていない。

先ほど、周産期のお話で出たメンタルヘルスの職場チェックのお話でも、やはり全員に対してきめ細かい、非常に負荷のかかる健診・調査は難しいわけですけども、例えば非常にコンパクトな、最低限これだけはチェックする、例えば学校健診に、毎年ではなくても、10歳ぐらいまではそういうアプローチはいかがでしょうか。成長段階に応じて、大きなクラスへ行って初めて実現するケースも多いと思います。そういう学校健診等におけるフォローアップですね、これに関して何か予定があれば教えていただければと思います。これは教育部分の問題になるのですけれども、お伺いしたいところです。

○回答者：ありがとうございます。実はここに参考資料に上げているデータは、斎藤総務研究官が文科省の課長時代に大変なご協力をいただいたおかげで実現できた全国調査のもので、このデータをもとに、今おっしゃっていただいたような、日本の子どもに、高い信頼性と妥当性をもってメンタルチェックができる簡便な尺度を幾つか標準化できました。いろいろな使い方が可能となったわけですが、簡単だからといって簡単に誤った使い方をしてしまう危険性があります。一番気をつけないといけないのは、臨床場面、それも一度きりの適用で、本当は問題を持っている人に、あなたはセーフだと伝えてしまうことです。子どもの心の問題や発達の問題は敷居がまだ高いものですから、一度、大丈夫と専門家に言われると、親のなかなか次に問題があったときに専門家に相談しようと思わなくなりますし、結局、早期の予防という観点からも、逆に診断までのタイムラグが長くなってしまうということがありえます。

だから一番取り入れていただきたいのは、学校での定期的なメンタルチェックです。それは診断が目的ではなく、標準値を参考にして子どものリスクを評価する。偏差値など、集団内での評価は学校の先生が得意な分野ですよ。リスクがあることを知ること、即、今の時点で医学的治療を必要としないけれども、将来、発症の可能性の高い子どもたちに対して、日常環境でも健康教育でも配慮することが可能になります。学校でもメンタルヘルスが重要と指摘されていますが、すでに日本の子どもにおいてエビデンスがありますから学校でのさまざまな取り組みにつながり、予防効果が期待されま

すので、すでにある定期健診にメンタルチェックをぜひ入れてほしいと思っています。言う場所を間違っているかもしれないですけど。それが実現したら、決して個人との契約による医療ではできない大きな効果があがると思うのです。子どもに大きな効果があるだけでなく、学校の中での取り組みの多面的な評価のための大切なデータにもなるのではないのでしょうか。

学校のデータの取り扱いが公文書扱いで、極めて機密性が高いというのはよく伺うのですが、我々研究者もデータは研究者だけのものではなく、希望があれば開示するし、共有の財産だという考えがすこしずつ浸透してきました。

学校も、目的さえきちんとしていけば、家庭、学校外の医療機関などといった関係者の間でデータが共有できることが望ましいのではないかと思います。海外のコホート成功事例では、自動的に学校データが研究用に登録できるように、まず親も入ってインフォームドコンセントの仕組みづくりから始めている。ここら辺の合意形成が関係者全員でできると、学校の固いガードは必要なくなるのではないかなと。

ただ、やはりそのあたりは、国民の合意形成というか、そういう国レベルでの働きかけが必要かなと思います。

(6) テーマ 5. 高齢者におけるうつ病、うつ病に関する医療の現状、経済的影響

テーマ 5-1. 高齢者におけるうつ病と認知症

三村将 慶應義塾大学医学部精神神経科学教室 教授(発表資料 P191)

高齢者におけるうつ病と認知症というテーマを考えたとき、高齢者が急増している現代において、老人性うつ病と認知症との関連がどんどん重要性を増してきているというのは共通認識だと思われる。今日は、この両者の関連性について述べたい。

慶應義塾大学の末松医学部長が、4月からAMED(国立研究開発法人日本医療研究開発機構)の理事長に着任するが、末松医学部長が繰り返し強調しているのは、LIFEというのは3つの視点があるということである。生活、人生、生命・・・その3つの視点において、精神医学という領域は、脳と心の医学であり、LIFEを扱う医学であるという意味では、まさに医学の中核にあるとっていいのではないかなと思われる。

この3つの視点の中で、いかに脳と心との関係を理解して、そして治療につなげていくかが重要であると思われ、またこれは大分前のNatureの記事であるが、人の全体のライフステージは、先ほどお話があったような出生時から発達期、そして今ここで話題にしている高齢者へと連続してつながっている。

高齢者の時代というのは、実はもはやもう超高齢者の時代である。今、日本で100歳以上の人は約5万人だが、2050年には100万人になるという試算もある。その中で、非常に長いライフステージにわたって、うつ病を含む精神疾患を考えていかなければいけない。そして、特に高齢者においてはうつ病と認知症の問題がある。

昨年、慶應義塾大学の医学部では百寿総合研究センターというものをつくった。そういう超高齢社会のスコープの中で、90歳以上の年代の認知症有病率はもはや半分を超えている。

老年期は、ライフステージの最終段階になる。高齢者のうつ病は、実は昔から非常に重要な精神医学的問題であり、Kraepelinが1910年の教科書の中で「初老期精神病は精神医学全体の中で最も不明な領域である」と言っている。そして、その認識は現在も余り変わっていない。医学の急速な進歩の中で、実は高齢者のうつ病を含めた初老期精神病はまだよくわかっていない部分が多々ある。

そういう中で、一つのポイントは、老年期うつ病という病態は非常に多様性があるということである。高齢者のうつ病の状態像には、身体症状が前面に立つタイプ、あるいは不安焦燥が前面に立つタイプなど、いろいろな亜型を考えていく必要がある。そして、これらの亜型は恐らく何らかの生物学的な、特にジェネティックな背景要因を持っていて、その一つの表現型であろうというふうに理解できる。この問題をさらに解明していくには、精神科疾患に関する統合的な理解が必要で、基盤にある生物学的背景と表現型としての精神科症候学とをきちんと合わせていくことが重要である。

老年期うつ病と関連した特殊な病態として、ここに退行期メランコリーというのを挙げている。これは臨床的には、コタール症候群と呼ばれる非常に強い身体に関する否定かつ誇大妄想としてみられる。内臓がなくなってしまったとか、自分は1000年生きていくといったようなことを言ったりする。メランコリーとしているので、メランコリー型うつ病と混同しやすいが、むしろ状態としては妄想性障害に近い。

退行期メランコリーは、実はうつ病の関連疾患の中でも最も自殺企図の可能性が高い、非常に重篤な問題である。したがって、このような病態を見逃さないことは臨床的に非常に重要である。

老年期うつ病と関連したもう一つの特徴的な病態は、遅発緊張病と呼ばれている。これはうつ病の病相も示すが、同時に、緊張病という名前からもわかるように、統合失調症の緊張病に類した状態を示す。こういった遅発緊張病、あるいは退行期メランコリーと、うつ病との関係はどうなのかは非常に重要な問題だが、臨床的にはこれらの病態は薬物が効きにくい。特に遅発緊張病は薬物療法の効果に乏しいために、認知症、特に前頭側頭型認知症との鑑別が難しい場合がある。

退行期メランコリーや遅発緊張病にはしばしば劇的に修正型電気けいれん療法（通電療法）modified electroconvulsive therapy (mECT)が奏功する。慶應病院におけるmECTの数は、今年度はもう既に600件を超えている。しかし、その中で、薬が効かないので、結局、一連のmECTの終了後に薬物療法に戻せずに、持続(continuous)ECTあるいは維持(maintenance)ECTとして通電療法を継続することになる例がどんどん増えてきているのも一つの特徴である。このような維持ECTに至るケースはほとんどが高齢者である。

ECTによる治療技法は非常に重要だが、今後はこのような難治性のうつ病や類縁の病態に対して、経頭蓋磁気刺激 Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)や脳深部刺激 Deep Brain Stimulation (DBS)といったニューロモデュレーション等の持続的で効果的な非薬物療法を検討していくということも非常に重要である。

うつ病と認知症との関連については、両者が関連することはほぼ確実と言っていいと思われる。一方で、まだよくわかっていない部分もある。一つは、老年期うつ病から認知症に移行するというのはわかりやすい部分があるが、若いころにうつ病の既往があった人も間にスパンをあけて認知症になっていくことがある。つまり、うつ病が認知症のリスクファクターになっているということを示唆する研究が最近数多く報告されている。また、うつ病相の再発を繰り返す、つまりうつ病エピソードが多いほど、認知症化しやすいということも言われている。これらの因果関係がどうなっているかというのは今後の課題である。

うつ病と認知症、特にアルツハイマー病 Alzheimer's Dementia (AD)との関係を示唆する一つの所見として、アミロイドの変化を伴っているうつ病の人がいる。したがって、高齢者、あるいはもっと若い人も含めて、うつ病患者にアミロイドPETを実施していくのも一つの研究の切り口としてある。今後はさらに、最近開発されてきているタウPETを行っていくというのも新たな研究の方向性である。

なぜうつ病から認知症になりやすいのかに関する仮説としては、さまざまなカスケードが考えられている。海馬の損傷等によるHPA axis(海馬から視床下部→下垂体→副腎皮質系)のフィードバック機能低下の機序はわかりやすいし、あるいはうつ病の血管病変に伴って血管性うつ病から血管性認知症になるというのもわかりやすいが、今言ったような、うつ病からアミロイド病変を経て認知症に至るというカスケードも考えられる。

そして、その意味で言うならば、健常者が認知症を発症するリスクを減らしていくためには、うつ病自体を予防することが実は認知症の予防にもつながるという観点、さらにうつ病から認知症に至るプロセスを予防するという観点、この2つの視点を考えていくことが重要である。

認知症自体に関しては、今日定説となっているのは、ADは、これは記憶障害などの臨床症状により日常生活の支障が顕在化して病院を受診してくる段階はもはやこの疾患の最終段階といえる。つまり、どんなに物忘れが軽くみえても、その時点では既に病気はかなり進行してしまっている。その状態に至る前に、物忘れはたしかにあるけれども日常生活は保たれているような軽度認知障害 Mild Cognitive Impairment (MCI)の段階が必ずある。MCIのさらに前の段階として、物忘れすらない、しかし将来は認知症に移行するリスクが高い(アミロイド陽性などの)前臨床状態、ないしプレクリニカルAD (Preclinical AD)と呼ばれる状態が存在する。そしてこのような前駆状態は、臨床像が顕在化するよりも15年から20年くらい前から先行していると言われている。したがって、前駆状態から認知症の発症を5年遅らせることができれば、社会的コストを大

く軽減することにつながるといえる。

我々は現在、長野県佐久地域で、国立がん研究センターの津金昌一郎先生が主導するコホート研究の中で、うつ病と認知症をターゲットにした研究を行っている。その中で、地域住民の方の大体2割くらいにMCIがみられ、さらにそのMCIの方の1割くらいは認知症の段階に至っていた。今後、このような方たちの認知症発症リスクをどう軽減できるのかということが大きな課題である。

慶應病院では、神経内科と精神神経科とが連携して、メモリークリニックという専門外来を展開している。通常、ADは認知症全体のだいたい半分くらいということになっているが、実は慶應のメモリークリニックでは、ADの人は受診者全体の3分の1くらいである。なぜこんなにADの割合が少ないのかというと、軽症の人が多いからである。つまり、MCIの人、さらに画像検査と神経心理学検査を含めた精査をしても、正常範囲であるプレクリニカルADと思われる人の割合が相対的に高い。受診者の中には、物忘れは目立たないのに、認知症になることを自分で心配して、あるいは家族が心配してくる人が増えてきている。そして、こういう人たちが「健忘恐怖症」なのか、あるいは将来、本当にMCIないし認知症に至るプロセスの途上にあるのかという判断が非常にクリティカルな問題であるといえる。

したがって、アミロイドPETやタウPETをはじめとした早期診断の精度を上げるのも非常に重要なポイントであり、また将来的には、MCIないしプレクリニカルADの段階での根治薬の導入ということも大きなターゲットである。

MCIとADについては、うつ状態がリスクの一つになるということを先ほど話した。しかし、そのうつ状態というのは、抑うつ気分の目立つ本来のうつと、むしろ抑うつ気分のないけろとした意欲低下、つまりアパシーの2種類がある。MCIやADにおいては、実は抑うつ気分よりはアパシーの方がよくみられる。したがって、認知症の発症予防や進展予防においても、アパシー、意欲低下への対応というのがリスク管理の一つの鍵になると言える。意欲・モチベーションの低下、やりがい・生きがいを持たないということは、高齢者の認知機能低下や認知症への移行を促進してしまう問題である。この点はおそらく今後の高齢者の生活の過ごし方を考える上で大きなポイントになると思われる。

認知症予防の観点からは、睡眠と運動も非常に重要である。地域在住の健常高齢者の方を調査すると、睡眠時間が短い人ほど脳内にアミロイドがたまりやすいという報告がある。睡眠時間だけではなくて、睡眠の質も含め、いかに健常な睡眠をとっていかということが今後の睡眠研究の重要な視点である。運動が認知症予防に有効であることは多くの報告があるが、まだエビデンスは十分とは言えない。我々が今新しく始めている運動介入プロジェクトとして、藤沢市の健常高齢者に対する運動介入プロジェクトがある。プラス10運動といって、通常の生活に10分間の運動を追加することがいかに高齢者の認知機能維持、ないし認知症への移行を予防し得るかがターゲットとなる。

最後に、原発性進行性失語症 Primary Progressive Aphasia (PPA)について話す。ADや前頭側頭葉変性症などの神経変性疾患に伴って、他の認知障害が目立たずに、失語症が進行していく病態があることが症候学的には以前から知られていた。最近はそのPPAの類型が脳のどこに病変を認めるのかということが形態画像解析や機能画像解析でわかってきた。さらにごく最近になって、PPAを反映するタンパク異常、ないしは遺伝子異常も解明されてきている。

そういう中で、同様のことがうつ病という病態についても起こり得るといえるのか、そういうものが背景にあるのではないかと考えられている。つまり、うつ病をある種の変性疾患であるというふうに捉えて、アミロイドの異常、amyloid associated depressionという考え方があるが、同様に、タウの異常、TDP-43 (TAR DNA binding protein of 43 kDa) の異常、またレビー小体型認知症といううつ状態を呈する変性疾患があるが、これは alpha-synuclein associated depressionという見方もできるという意味で、最初に言ったような、こういう全体の中で症候学から画像、そしてその遺伝子的背景というものに至るまでの幅広い領域での精神医学的研究が今後求められるというふうに考えている。

テーマ 5-2. うつ病治療の現場における現状と課題

渡邊 衡一郎 杏林大学医学部精神神経科学教室 教授 (発表資料 P201)

精神科の実臨床において、どんなことが課題になっているかについて、臨床に携わる人間として、また研究者の一人として話したい。

先ほど樋口座長も話されたが、これは有名なアメリカのSTAR*D Studyである。4,000例を超えるうつ病患者に対してSSRIを投与してみて、その後、だめだったら変薬、薬を足す、そして認知療法、そういったものを含めて、考えられるいろいろなことを施したが寛解した人は3分の2ぐらいであって、先ほど資料にもあったように3分の1の人はよくならなかったと報告されている。

これは2000年代前半に企画された研究だったが、一つのポイントとして、実は、今では抗精神病薬の増強がよく行われているものの、この研究には含まれていなかったというのがリミテーションとしてあるかと思われる。

実際、抗うつ薬が効かなかった場合、日常そういったことはしばしば経験しているわけだが、これが非定型抗精神病薬を増強したときの効果を見ている。Olanzapine、Risperidone、Quetiapine、Aripiprazoleを8週間、増強した場合の寛解率だが、見てわかるように効果は2倍である。ということで、今まで出ているように効果はあるという話になるが、ただ、同じメタ解析だが、有害事象における中断率は、このように全体で4倍近くの中断がある。有害事象による中断が4倍近く、プラセボを足すより多かった。そのうちOlanzapineとQuetiapineはメタボリックな問題での中断、Aripiprazoleはアカシジア(静

座不能の症状)での中断が多かったということで、今はとにかく効果ばかり注目されているが、この副作用の問題は看過できない。

さらに、抗うつ薬同士の足し算、いわゆる併用療法において、これもSSRI単剤と、いろいろなメカニズムで考えた併用療法とを比べてみると、結局、何よりもキーとなる寛解率は同じであった。しかし、SSRI単剤のほうが副作用の負荷は少なかった。よく薬の足し算を日常で見かけるが、この例のように、結局、有用性より副作用の方が問題になることがある。

これは英国の有名なモーズレイの最新のガイドラインだが、まず最初にSSRIの単剤投与が推奨され、その次には、まず変薬せよと書いてある。いきなり最初から足し算をする医者もいるようだが、まずは変薬が推奨されている。そして、ミルタザピンに変薬するか、あるいは足し算として、やはり抗うつ薬の併用だとか、非定型抗精神病薬、リチウム、甲状腺ホルモンの足し算、いわゆる増強療法をする。それがだめだったらまた別の増強療法でいろいろなことを考えるということになっているが、いずれにしろ、とにかく何をやってもだめというようなケースはやはり存在するということもわかるのではないかと思われる。

ということで、ここまでのところ、副作用の問題を抱えながら、我々はうつ病治療を結局、足し算に頼っていると、そういうことが現状の解決すべき課題として、まず一つ言えると思われる。

少し話題を変えて、現在の我が国における抗うつ薬の開発状況を話したい。まず海外に比べ使用できる新規抗うつ薬が少ないことが挙げられる。手元の資料には入っていないが、SNRI(セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤)ベンラファキシンがいよいよ今年末か来年に出るという話を聞いている。フェーズⅡとして、別のSSRIだとか、新しいセロトニンに関するメカニズムの薬剤が進んでいるようである。

この辺は今までどおり、うつ病の薬なのだが、いわゆる従来の薬に足し算をするようなドーパミン系の薬、それからオピオイド系の薬というのは、海外では開発が少なくとも進んでいて、もう認められたものもあるらしい。

続いて海外のフェーズⅡの状況であるが、うつ病に対して足し算をする薬の開発が結構進んでいる。さらに、従来の抗うつ剤が効かなかった、あるいは難治性のうつに対する治験もあったりする。麻酔薬であるケタミンが難治性のうつに効くということが最近非常に話題になっているが、これに類似した薬も期待されている。エスケタミンというのは、実は日本ではフェーズⅡであるが、このようにオピオイド系、そしてグルタミン酸系に開発がシフトされているというような状況である。

ただ結局、単純なうつ病治療薬に関しては、白く表したものがそうだが、それよりも足し算だとか、難治性のうつ病に対する抗うつ薬というように開発がシフトしてきているのが現状としてある。

その中で原点に戻ってみて、抗うつ薬が効かなかったらどうすればいいかを考えるに、

今はどんどん足し算の世の中になっているが、改めてアメリカのAPAのガイドラインを見ると、やはり診断を再検討すること、副作用をきちんと評価すること、併存状況や心理社会的な因子を評価すること、そして医師との治療同盟、それからアドヒアランスについて評価すること、こうした検討が必要と書かれている。

他にも、抗うつ薬が効かなかったときに、6つの診断上のパラダイムエラーがあると取り上げられている。

エラー1は、双極性障害の誤診である。エラー2は精神病性うつ病についてで、確かに精神病性うつ病の場合は抗精神病薬をメインにしたほうがいいというメタ解析の結果があり、これをきちんと診断できていない。エラー3は、メランコリー親和型うつ病、典型的なうつ病を診断、対応できていない。あとエラー4としては、非メランコリー親和型をメランコリー型と誤って診断してしまう。エラー5は、不安症だとかパーソナリティ障害の併存への認識不十分。エラー6として、先ほどの三村先生の話にもあったが、器質的因子、いわゆる脳卒中、認知症、これを見落として抗うつ薬を単純に使用しているのではないのかと。こういったことを我々は気を付けなければいけないと、この論文で指摘されている。

精神科医の間では有名な話だが、この研究は米国NIMH (National Institute of Mental Health) が主導したもので、550名のうつ病の患者をフォローしたところ、10年で大体2割ぐらいの人が、躁か、軽躁を経験する。つまり双極性障害になったと理解できる。

同じ双極性障害でも、ほとんどの人はうつで発症するわけだが、その人がずっとうつでいるか、それとも双極性障害になるかというのが今非常にトピックになっている。もともとうつ病だけでも躁や軽躁成分の数が多いこと、あるいは精神病性のうつ、そして双極性障害の家族歴があること、発症年齢が低いこと、先ほど尾崎先生の話もあったが、こういったことがこの研究において予測因子として挙げられていた。

ということで、うつで来院した人が、後に双極性障害になるかどうか。先ほどの神庭先生の話などを聞いていると、とにかく簡便に、すぐに予測できて、この人は双極性障害だ、この人はそのままうつでいくということが予測できるようにはまだ、残念ながら臨床レベルにはおりてきていない、確立されていない部分があると思われる。

実際、うつ病というのは一様な病気なのか。このスライドは、Face to Faceで行われた有名な研究であるが、アメリカ全人口のうつ病の生涯有病率が何と約17%だという、ぞっとした結果がまず報告されている。その17%のうつ病のうち、軽躁のスクリーニングとして軽躁の成分を1つ以上持っている人、ちょっとでも軽躁成分を持っている人は、実はこの6.7%の区域にあり3分の1いると。故に、うつ病だが、そのうちの3分の1は少し双極性障害に近いということがわかった。

あとは、これもよく言われていることだが、不安を持つかどうかのポイントである。これは先ほどのSTAR*Dの第1段階の結果だが、赤い線は不安がある人のうつの寛解、青

い線は不安のない人のうつの寛解を示している。これを見ると、不安があるほうが寛解しにくいということがわかる。これはまさに先ほどのパラダイムエラーの4番に書いてあった不安症の併存を見逃してはならないということにつながると思われる。

その中で、これは抗うつ薬、2剤が効かなかった難治性うつ病の人、356名について、実際治った人たちとの比較で何が違うのかということを見ています。一つに17歳以下発症、いわゆる躁的成分、とすると2倍難治性になるのではないかと、さらに不安症を持っていると2.6倍、パーソナリティ障害を併存していると3.2倍、社交不安を持っていると2.1倍、難治になるのではないかとということが示されていて、改めてこういうことがわかってきた。

我々杏林大学では、難治性うつの入院1週間セットメニューというのを始めた。当事者自身が、うつがよくならないと思い来院した際に、こういうのがあるがどうかと勧める。実際にこれが渡すパンフレットである。特徴として、先ほど来話題に出ているSCIDという構造化された面接を大体3時間ぐらいかけてやったりとか、あと身体チェックをやったりとか、うつの重症度を診たりとか、そして作業療法を通じて、身体的なことや手先を使う様子を見て診断をつけるというようなことをやっている。

最初に入った8例を見てみると、2例が大うつ病性障害とSCIDで診断された人。この順番に来たわけではないが、あと双極Ⅰ型の方が2名。そして5、6番目の人は、いわゆるうつ病、双極性障害の診断は共につかなかった。閾値下の双極性障害、そして発揚気質か循環気質を持った人であった。最後の2名は、SCIDでは知的障害だとか発達障害、ほかのファクターを検査して加味したことで、知的障害だとか、それからADHDがわかった。

もちろんこの後も何名も来院したが、最初の8名においてうつ病は4分の1程度で、あとは双極性障害と双極スペクトラムが25%ずつであった。何よりも驚いたこととして、この表の緑の部分が、実は不安症なのだが、62.5%であり、8人のうち5人が不安症の併存を持っていたということがわかった。我々は実際に治りにくい人たちの中で不安症がいかに多いかというのを改めて理解したわけである。

ということで、精神科疾患については併存疾患を含めて、正しくかつ簡便に診断する方法はまだまだ普及していないのではないかとことを実感している。

アドヒアランスはどうか。これは、600名近くのうつ病の方について、いわゆる普通のメンタルクリニックだとか、そういうところでの治療継続率を見たものだが、何と半年で4割ぐらいの人しか治療につながらなかったということが明らかになった。うつ病は、最初の急性期の症状が改善したとしても普通は開始から10カ月ぐらい治療継続が必要であるが、これほど治療につながっていないのが現状である。

これは我々の別の研究だが、実際2,000人を超える方に、ウェブで何が原因で治療中断したかということ聞いてみた。我々が挙げた選択肢に答えてもらったのだが、1番目として症状がよくなったからという理由。5番目がいつまで薬を飲めばいいかわからな

かったからという理由。2番目が、基本的に抗うつ薬は依存性がないのだが、依存性が心配だからという理由。6番目は副作用が心配だからという理由。あとは、副作用が出たから、そして飲んでも効かなかったからということで、実はいわゆる中断患者は、何よりも説明が必要であることがわかった。我々は普段、患者に対していつまで飲みなさいとは余り言いにくい、薬には依存性がないという当たり前のことを説明しなければならないというのがわかった。あとはいわゆる副作用が出た、効果が少ないということが中断につながったという話になるわけである。

実際に副作用としては、飲んだ人の大体7割強の人が副作用を経験したということが別の調査でわかったが、その中で、眠気、だるさが3分の1以上を占めていた。胃部不快は3番目であった。ということで、7割ぐらいの人が副作用を経験していた。その中で眠気、だるさがつらかったというところを考えると、当事者が納得する薬はまだまだ少ないということがわかった。本研究会ではうつ病だけではなくて、うつと本人が自覚するときの治療ということまで話をしたが、これが、私が考える現状と課題である。

テーマ 5-3. うつ病がもたらす経済的損失

佐渡充洋 慶應義塾大学医学部精神神経科学教室 助教 (発表資料 P215)

うつ病の疾病費用というものは、2008年に我々の慶應のグループで推計をした際、その額はおおよそ日本では、1年間で3兆円ぐらいであった。そのうち直接費用、いわゆる医療費などにかかるのが大体2,000億円ぐらいである。一方、間接費用である罹病費用、いわゆるうつ病になったことで活動できなくなったり、治療を受けるために仕事を休んだりすることで生じる損失が、一番多くて2兆円ぐらいになっている。また別の間接費用である死亡費用、いわゆる自死による損失が8,000億円ということになっている。間接費用である罹病費用と死亡費用の2つを含めると、労働生産性の損失が大半を占めてしまうという状況である。

諸外国はどうなのかというのを見てみると、この表のような感じである。当然、推計している年も違うし、研究によってそれに含まれる費用の項目というのも違う。アメリカの推計結果には失業費用が入っていないし、イングランドのそれには自殺の費用が入っていない。それから各項目の推計の方法も結構まちまちなので、直接的に比較することはできない。故に、参考程度に見ると、うつ病の総費用はアメリカは10兆円ぐらい、イングランドが1兆5,000億ぐらいの金額になっている。

そもそも人口規模が違うので、少しその辺を比べてみると、人口1人当たりの費用で見ると、日本は2万4,000円ぐらい。イギリスが2万8,000円ぐらいで、それほど変わらない。アメリカは若干高くなる。ただ、患者1人当たりの費用で見ると、日本は110万円ぐらい。アメリカは少し低くなっているが、この解釈には注意が必要である。アメリカは有病率が非常に高いので、1人当たりの費用が小さくなっているということがある。また、

失業費用というのがアメリカには入っていないことにも注意する必要がある。アメリカでは日本に比べると、一般に傷病休職の期間が短く、病気によって職を失う人がたくさんいると考えられる。それ故、そういったものが入ってくると、この数字がかなり変わってくと思われる。

一方で、うつ病を日本におけるほかの疾患の疾病費用と比較してみたときにどうかというと、このような感じになる。統合失調症が2兆7,000億ぐらいで、いわゆる不安症が2兆4,000億程度だが、いずれも間接費用のほうが圧倒的に高いという状況になっている。

間接費用の内訳を細かく見てみると、統合失調症では、いわゆる失業費用、職につけていないことによる損失が圧倒的に大きいものに対して、うつ病は、職はあるけど会社に来られないとか、会社に来ているけど働いていないというような、いわゆるアブセンティズム・プレゼンティズムが多くを占めているという状況になっている。これが半分以上であり、うつ病の社会的コストの削減を考える際には、やはりこういう労働生産性の損失をいかに減らしていくかという視点が非常に重要になってくると思われる。

そのためには、先ほどの渡邊先生の話にもあったように、まず適切な薬物治療をしていくというバイオロジカルな視点というのが非常に重要である。さらに、それに加えて、認知行動療法などのサイコロジカルなものをそこに追加していくことも重要になる。そうすることで治療効果が高まるというのはよく知られた事実である。ただ、そういう形でちゃんと治療を受けて、職場に戻ってきたとしても、その後の就業継続率というのは、必ずしも十分なものではない。例えば、某企業では、メンタルヘルス不調者の職場復帰後就業継続率は、5年たつと50%を切ってしまうというような状況であった。

このようなこともあり、バイオロジカル、サイコロジカルな介入に加えて、リワークや職場における復帰支援プログラムといった、サイコソーシャルな取り組みも重要になる訳である。そうすることで、復帰後の就業継続率を改善させていく。この改善がいわゆるソーシャルコストの改善につながっていくのだらうと思われる。

しかしながら、これらの介入は、いずれも医学的、医療的な領域で実施されているように思われる。しかし、うつ病の対策というのが医学的、医療的な対策で全て解決できるかということ、そうではない。うつ病の症状やその経過には、失業や景気の動向といった社会的な背景というものも非常に大きく影響してくる。それ故、やはりソーシャルな介入、つまり社会政策的な介入ということも必要になってくる。しかし、こういった介入が本当にどこまで効果があるのか、あるいは仮に効果があるならば、どの程度の介入効果なのかというのは、実は余り知見がないのではないかと思われる。

これは2009年、Lancetで発表されたStucklerらの論文であるが、結論として、不況時の積極的失業対策が自殺率を下げる事が示されている。不況になると当然、失業率が上がる。失業というのは自殺に結びつく強いリスクファクターであり、失業率が1%上がると、大体自殺率というのは1%上がるというふうに言われている。

ただ、ここで、積極的な失業対策、具体的には単に失業保険を出すということだけではなくて、職業訓練をしたり、あるいはある種のコーディネーターがついて、積極的に再就職を促すような支援が実施され、それに対して国民1人当たり10ドルの上乗せぐらゐの投資をしていくと、自殺率が0.038%下がることが示されている。彼が書いている本を見ると、積極的失業対策に1人当たり100ドルを投資していくと、自殺率というのは1.2%から0.4%に減少する。これが200ドルにふえると、失業と自殺との相関が消えてしまうということが述べられている。

実際の事例を見ると、これはスペインの事例であるが、実線が失業率、点線が自殺率を示している。スペインの場合には、人口1人当たり大体、積極的失業対策、財政出動が90ドルぐらいだったのだが、この二本の曲線は、ほぼ平行に動いている。一方、スウェーデンの場合は360ドルぐらいの投資をしていて、失業がここでバーンと跳ね上がっているけれども、自殺のダウントレンドにつながっている。故に、こういったある種の社会政策を打ち出すことにより、自殺であるとか、うつ病の改善につながり得るというのがここから推論できると思われるし、こういった領域の研究というのも今後必要だろうと思われる。

最後にまとめると、日本におけるうつ病の疾病費用というのは、約3兆円である。間接費用の半分以上が職場で発生する労働生産性の損失である。損失削減のためには、バイオロジカル、サイコロジカルな介入に加えて、ソーシャルな介入も必要と考えられる。ただ、ソーシャルな介入がうつ病の病状や経過にどのような影響を与えるかについては、知見が十分に得られていないところもあるので、今後経済・社会政策に関する研究の推進というのも非常に重要になってくるのではないかというふうに考えられる。

テーマ5. 高齢者におけるうつ病、うつ病に関する医療の現状、経済的影響に関する質疑応答

○質問者:ただいまの佐渡先生のお話、とても興味深く聞かせていただきました。確かに雇用施策と失業というのは関連していますし、最後におっしゃった、バイオロジカルとか、サイコロジカルというのもあるのですが、ソーシャルなサポートというのは具体的にどんなことをすればいいのでしょうか。

○回答者:私も具体的な案が今あるかというと、そういうわけではありません。ただ、ここで述べられていたのは、失業と自殺との関係でしたけれども、やはり失業そのものが自殺につながるというよりは、失業が起きた後の政府の対策とか、そういったものが自殺のリスクにかかわってくる、そのことがここでは重要なポイントだろうと思います。

紹介した事例で具体的に提示されているのは、職業訓練をして、実際にその職場に戻すとか、新たな職場を探して就職をすることを後押しするような、そういう施策だろうというふうに考えています。

○質問者:そうしますと、経済的なサポートというわけではないのですね。仕事に就くこ

とをサポートすると。

○回答者：はい、そうですね。ここで積極的失業対策と書いたのは、いわゆる消極的な失業対策とは区分けをしているという意味です。単純に失業手当をただもらうということだけではなく、それではその効果というのはやはり落ちていて、むしろそれだけではなくて、職業訓練をして、なるべく労働力として社会に返していくという、この後押しというのが必要なのではないかとというのが彼らの見解です。その機序としては、これは彼らの推測ですけれども、1つ目は、そういうサポートがあることで、自分1人で失業の問題を抱え込まなくてよくなることで一緒に支えてくれる人たちがいるという安心感につながるのではないかと。2つ目は、実際に就職できるということで、その不安が減るというのがあるのではないかと。3つ目は、そういうサポートがあって実際社会に戻っていくのを見することで、実際には失業していない人たちも、最悪そういう形で自分が失業したとしてもどうにかなるという安心感を持たせられるからではないかと、そういった推測がなされていました。

○質問者：もう一つだけ、すみません。このうつ病というのは、ピュアなうつ病の方だけではないですね。

○回答者：すみません。少しこれは議論が飛んでいまして、これについては自殺についての話ですので、全てがdepressionに関連しているとは限らないと思います。

○質問者：ありがとうございました。

○質問者：僕もそこをお聞きしようと思っていたのですが。もう佐渡先生に申し上げるまでもなく、アブセンティズムの問題は当然大きな問題なのですが、プレゼンティズムの問題も大きな問題で、特に双極性障害の場合は、企業における社会的損失が極めて大きい。職場に返すのはいいのだけれども、十分に働けない状態だと、企業側も容認しない。そこにおいてはかなりバイオサイコロジカルな枠組みというのがあった上で、ソーシャルサポートが伴わないといけないと思いますが、どうですか。

○回答者：ご指摘のとおりだと思います。今回提示したのは、ヨーロッパの事例です。ヨーロッパと日本とで、産業保健に関わる状況で、何が違うのかということを考えた際に、病気で本来の機能を発揮できなくなった人たちを誰が支えるかという視点がひとつあると思います。日本ではヨーロッパに比べて相対的に会社が支えている部分が大きく、逆にヨーロッパの場合には比較的それが会社から切り離されて、社会が支えているという状況があるのだらうと思います。ですので、そのあたりの日本の現状というのを踏まえた上で、どういった形が日本ではソーシャルなサポートとして必要なのかという議論が必要だと思いました。

○質問者：先ほど根本先生がおっしゃったように、企業では、うつ病、気分障害が九十何%だという話が出ていたのですが、統合失調症の方を、30年ぐらい企業で抱えていて、何とか事なきを得ている人もいます。そういう実情がかなり欧米と日本の企業とでは形態が違うので、そのあたりを踏まえた介入が必要かなと思いました。

○回答者：今ご指摘いただいた点なのですが、やはりうつ病に対するPR、啓発がかなり進んだおかげで、実際には併発している症状というのはあると思うのですが、人事部長としては、まとめてうつと言っている可能性が高いと思います。

そして、さきほどの、ではどうやって生かしていくかということで、具体的な私の今行っている研究で言いますと、職場の風土を変える。どちらかというと個人主義的風土でやっているとというのは、そういったハンディキャップを持っている人というのは生きていけないのですね。ところが、うちの職場の風土はチームワークですというふうなことを言い切れるような職場は、お互いの弱点を補完し合いながら、チームとして仕事ができる。これは多分、日本企業の特長だと思います。ですから、そういったうつ病を予防するという観点から、組織風土のあるべき姿のようなものを伝えていくというのもまさにソーシャルな活動になるのではないかと思います。

以上です。

○質問者：ハローワークの職員がどういうふうに失業をされた方に接するかということで、もう少し何か対応があったらと思うことが実はあるのですね。

それはなぜかという、うつ病で失職、もしくは失職寸前になって、ハローワークに行くと、中高年ですから、もうあなたの年齢では職がありませんと断定的に言われて、それがくんと悪くなったりということがままあるのですね。ですから、中高年で、病気を抱えた方がハローワークに行ったときに、ハローワークの職員の対応というものが、極めて侵襲的に映るということに関して、何ら対応がないのかということはよく感じるのですが。

○回答者：最近のハローワークは単純に、職業を紹介する、年齢とそご様子を見て、だめというのではなく、もう少し、例えばグループワークという言葉だったかわからないのですが、もう少し何か現状を聞いて、少しカウンセリングマインドに対応するとか、そういったことに寄っているように聞いてはいます。

○回答者：場所にもよると思うのですが、いろいろな職場とか医療機関以外に、やはりそういうところでの対応というものが、患者さんの予後をすごく左右するということもあり得るということだと思うのですが。

○回答者：東京の場合はハローワークが17カ所あるのですが、そのうち5カ所に、ナビゲーターとかサポーターというのが配置をされていて、精神障害者、発達障害者を含めてですが、その方の支援をされる研修が始まりました。

おっしゃるとおりで、高齢になったうつ病の方への対応が非常に冷たくて、言い方もきつかったりする場合があるのですね。それを今修正するために、ハローワークの職員ではなくて、ガイドもそういった知識のある方が非常勤として雇用されました。

それともう一つは、東京の場合は、市も区も就労支援センターというのをつくり、そこでは精神障害者と発達障害者の方がメインになってきました。職業センターも全国に47カ所あるのですが、半分以上が発達障害者と精神障害者への対応なのですね。ですから、そういう専門性がこれから変えていくという形で、研修が始まっている状況で

す。

○質問者：東京は、恐らく最初にそういうことがなされていたと思うのですが、ちょっと千葉はまだ。

○回答者：結局、メンタルヘルスのリテラシーですね、メンタルヘルス自体、国民がどれぐらいの知識を持って見ているかというのがすごく大事だと思います。これ、さかのぼっていくと、実は学校教育まで、実は今、中教審で教科書の改訂の最中だと思いますが、保健体育の中で、メンタルヘルスで教えられているのは、PTSDと何かもう一つで、うつ病ですら教えられていません。

○樋口座長：病気のことはほとんど教えていない。

○回答者：ストレスの延長線でPTSDということ。そういう意味では、ぜひ保健体育の指導要領を改訂していただきたいと思います。

5. 科学技術イノベーション政策的観点 からの所見

5. 科学技術イノベーション政策的観点からの所見

3.～4.で記した各テーマでの議論や総合討論を受けて、NISTEP より、科学技術イノベーション政策的観点からの所見が述べられた。

(1) 早期診断、介入に向けた分野横断的なアプローチ

文部科学省科学技術・学術政策研究所 斎藤 尚樹 総務研究官

まず、年度末の多忙中にもかかわらず、一日がかりで本日の研究会に参画いただいた関係者の皆様に深謝する。

本日議論されたテーマは、うつ病に関する研究開発、子どもから高齢者までの各世代におけるうつ病の現状、子どもと大人の発達障害、うつ病に関する医療の現状、うつ病の社会的・経済的影響と非常に多岐にわたっていたが、いずれのテーマにおいても科学技術イノベーション上の課題を抽出し、その解決に向けた方策を提案出来たものと考えている。

うつ病は様々な亜型が存在するため、その鑑別診断法の確立が喫緊の課題とされているが、文部科学省が推進してきた脳科学や疫学・コホート研究を通じて着実に前進していると思われる。一方、先ほど意見を出させていただいたが、かつて教育行政を担当した身として痛感したのは、早期の診断や介入の重要性である。また、そのためには学校での定期的なチェック・健診とそのデータを利活用するための取組みが必要であることも、本日の議論を通じて改めて認識させられた。

学校における喫緊の課題としては、学校の健診等で取得するデータの取扱いの制約に関する問題をクリアすること、信頼性と妥当性がありつつも簡便で検査に負荷のかからないメンタルチェック法を確立し標準化すること、収集した大量のデータを効果的なICT活用によって体系的に整理すること、の3つが考えられる。これらを遂行するためには、最先端の生物学的研究、疫学・コホート研究、情報工学的アプローチ、社会科学的アプローチなどを横断的に取り入れる必要があり、うつ病はまさしく科学技術を駆使して対応すべき疾患だと言える。今後、科学技術イノベーション政策上の観点から、内閣府等に本研究会で提案されたうつ病対策について提言していく所存であり、その折には関係者の方々のご協力を切にお願いする次第である。

(2) 労働生産性を向上させるためのアプローチ

文部科学省科学技術・学術政策研究所 科学技術動向研究センター 小笠原敦 センター長

本研究会での議論は、国の第5期科学技術基本計画へのインプットといった大きな方向性も含めて、今後のフォローアップを検討させていただきたい。冒頭で説明したが、うつは労働生産性の問題に非常に大きく絡んでおり、特に生産年齢にかかるところ、15歳から64歳までの就労年齢帯の疾患としてかなりインパクトがあるということ、それによって労働生産性が落ちると考えられている。

超高齢社会を迎えた我が国において、国民のQOLと量的・質的な労働力を確保することから考えると、やはり心の問題は解決すべき重要な課題になっていると考えられる。その解決策としては、医療技術的なアプローチと、本研究会でも議論があった心理学・社会的なアプローチとの連携というのが大変大きなポイントであると我々も捉えており、その辺の知見がどういうふううつ病対策に活用できるのかを議論しているところである。

行動経済学の専門家であるDaniel Kahnemanがよく相互応報的動機というようなことを言っているが、根本先生も話していた通り、職場の環境はまさしく相互方向であるということを本研究会にて改めて思い知らされた。やはり経営側からも信頼されていないと労働者のほうもそれに応じた答えを出せないということもあり、そのような相互応報性をもった職場をどうやってつくるのか、そういった取組みも広い意味でうつ病対策だと考えている。

一方、医療研究のほうは国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)が本年度立ち上がり、その中で新しく機能していくと期待している。そして、我々の方からは、心理学・社会的なアプローチや経済学といったより広い視点からうつ病に対して取組みたいと考えており、今後新たな科学技術イノベーション政策の展開につなげていくことができれば幸いである。

発表資料 一総論一



うつ病診断と治療の 現状と課題

独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター

樋口 輝彦

2015/3/26

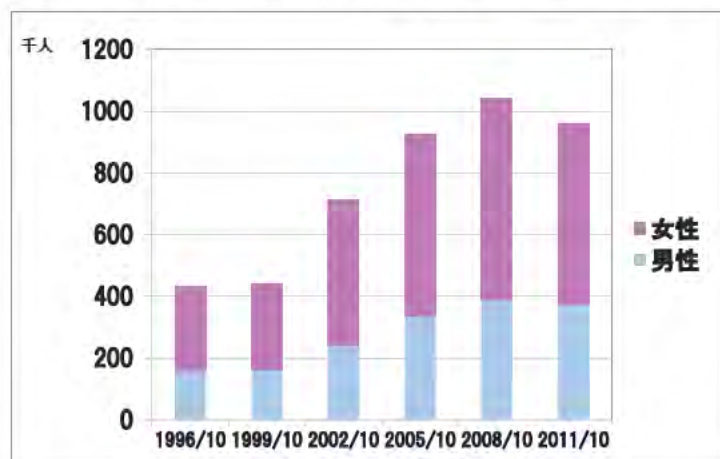


うつ病医療の現況



増加しているのは確か？

- ・実患者数が増加したのか、受診率が高くなったのか



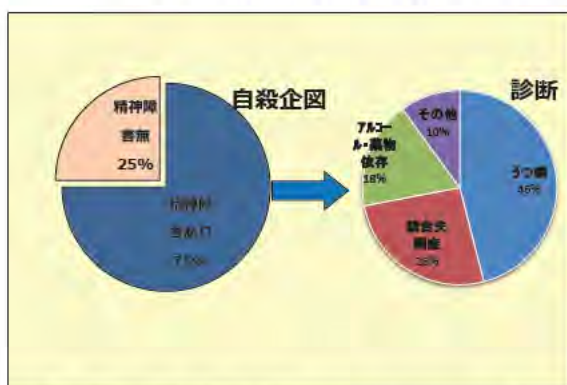
うつ病・躁うつ病の総患者数

厚生労働省「患者調査」より



Suicide and mental disorders in Japan

自殺の背景としての精神疾患（日本の報告）



自殺の危険因子としての精神障害
— 生命的危険性の高い企図手段をもちいた自殺失敗者の
診断学的検討—
飛鳥井望（精神神経誌 96: 415-443, 1994）

Asukai N., 1994



心の健康問題と対策基盤の実態に
関する研究
主任研究者 川上憲人
（平成14年度厚生労働科学特別研究事業）

Kawakami N., 2002.



最近のメディアの論調 －精神科医療あるいは精神科医批判－

1. 5分診察
2. 薬物治療依存体質
3. 多剤大量療法
4. 認知療法導入の遅れ
5. 経験年数の乏しい精神科医のクリニック開業
6. 診断のばらつき/客観的指標の欠如



うつ病の事実

1. うつ病は、がんに次ぐ社会的損失の原因となっている病気です
2. 生活の障害を来す疾患として最大の原因がうつ病です
3. 国民の40人に1人は自殺で亡くなっています
4. 国民の12人に1人が、現在精神疾患にかかっています
5. うつ病になるとがんによる死亡率が高まります
(乳がんの場合3.5倍)
6. うつ病になると糖尿摘や心筋梗塞にかかりやすくなります
7. ノルウェーの元首相は、在任中うつ病にかかり、休職後復帰して、自らのうつ病体験を語りました
8. イギリスにおける国会議員への調査では、議員の19%が精神保健の問題を抱えたことがあると答えています。



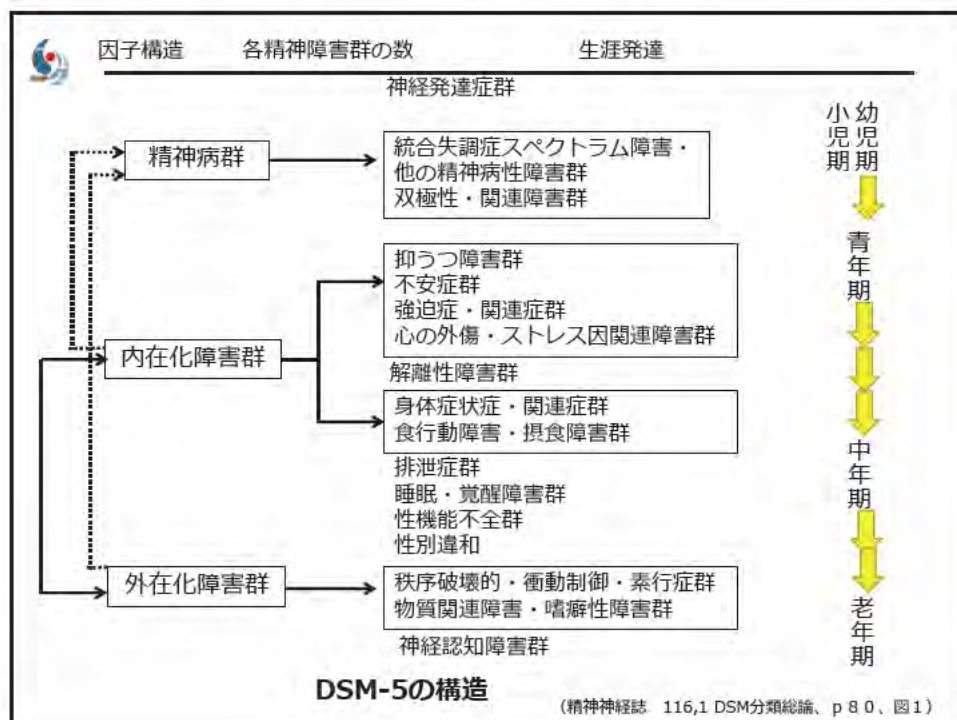
何故、うつ病対策が重要か？

1. うつ病をはじめ精神疾患は国民の多くが体験
2. うつ病をはじめ精神疾患は生活障害の最大の原因、うつ病をはじめ精神疾患が自殺の重要な要因
3. うつ病は身体疾患を悪化させる
4. 十分な治療を受けていない患者が多数存在する



うつ病診断の現状

うつ病はどのように診断されているか (症状のみからの診断)

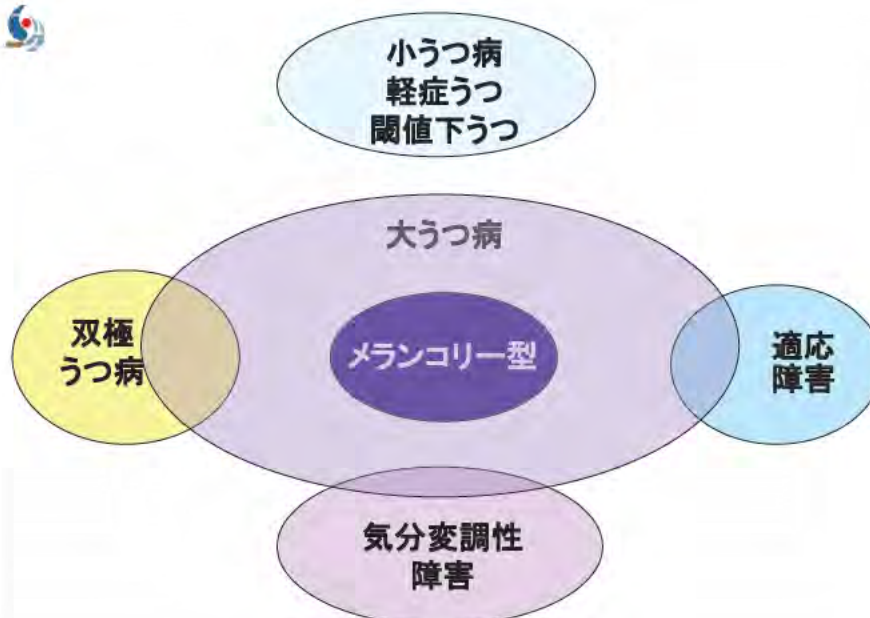






うつ病診断の問題点

- ① 臨床症状のみに基づく診断
- ② うつ病診断概念が広いこと
- ③ 他のうつ状態を伴う病気との鑑別が難しい
(BP、適応障害、パーソナリティ)
- ④ バイオマーカー不在/原因解明されていない
- ⑤ 単一な疾患でなくヘテロな集団



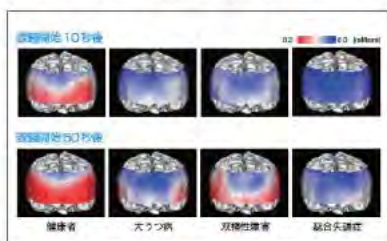


うつ病診断の問題点

- ③他のうつ状態を伴う病気との鑑別が難しい
(BP、適応障害、パーソナリティ)

脳機能画像 その1

光トポグラフィ検査（保険適応：うつ症状の鑑別診断補助）



(福田正人 精神疾患とNIRSより引用)

SPECT検査：e-ZIS画像

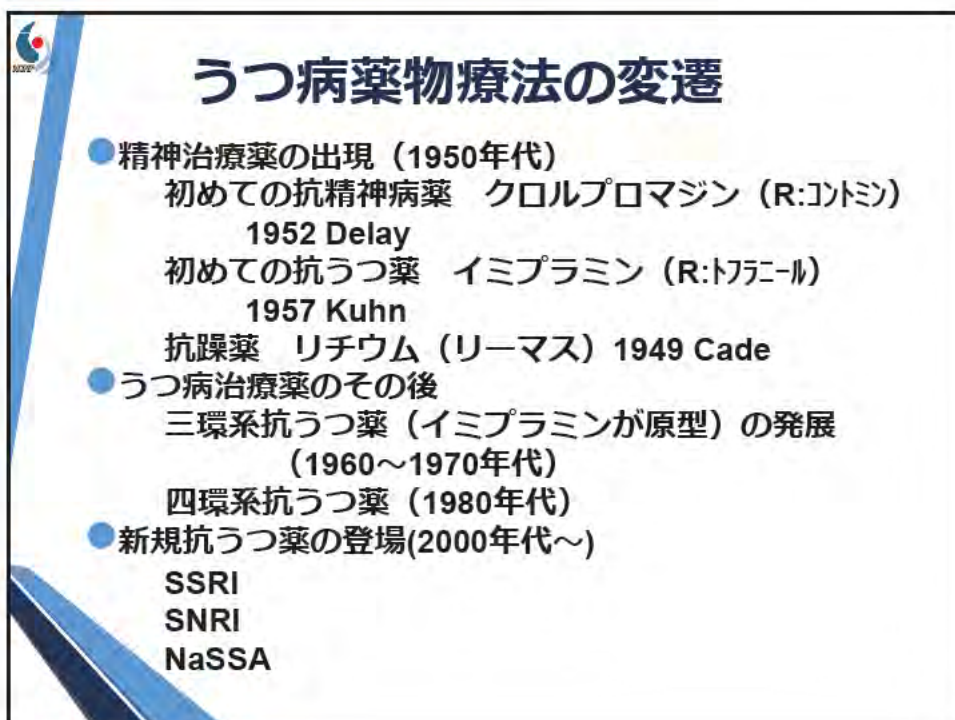


うつ状態で安静時左前頭側頭部の血流低下の所見が多い

(小山文彦らの論文より引用)

光トポグラフィ検査、SPECT検査は診断補助として有用である

竹林 実先生のスライドより



抗うつ薬の改良過程

	ナルドレリン	セロニン	抗コリン	鎮静	起立性低 血圧	心毒性	けいれん	消化器 症状
三環系 (イミプラミン)	++	+++	++++	+++	++	+++	++	-
四環系 (ミアンセリン)	++	-	+-	++++	+	+-	+	-
SSRI (セロトラリン)	-	++++	+	++	-	-	-	++
SNRI	++++	++++	+-	+	-	-	-	++

三環系の時代とSSRIの時代で どううつ病の治療は変わったか？

- 効果の点ではほとんど違いがない、あるいは入院を必要とするような重症うつ病には「三環系」の方が効果がある
- 「服用しにくい」「多量服用で命にかかわる」「日常生活に影響大」（口渇、便秘、排尿障害、目のかすみ、立ちくらみ、眠気など）など三環系、四環系には多くの副作用や安全性の問題があった
- SSRI、SNRI、NaSSAは「心毒性がない」、「日常生活への影響が少ない」などの利点
- 安全性と副作用の点で改良が進んだ
- それでも、いくつかまだ克服すべき副作用があるのも事実（アクチベーション、中止後症状、若年者の自殺関連行動）



抗うつ薬開発遅れの現状

抗うつ薬，セロトニン系抗不安薬の承認状況(2012年現在)

	日本	アメリカ	カナダ	イギリス	フランス	イタリア	ドイツ	オーストラリア	ロシア	中国	韓国	タイ	インド	マレーシア	ブラジル	南アフリカ	
fluvoxamine	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	SSRI
paroxetine	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	SSRI
sertoraline	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	SSRI
fluoxetine	#	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	SSRI
citalopram		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	SSRI
escitalopram	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	SSRI
milnacipran	○			○					○		○				○		SNRI
venlafaxine	#	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	SNRI
duloxetine	○	○		○	○	○	○	○	○			○		○	○	○	SNRI
reboxetine				○		○	○	○			○				○	○	NRIs
atomoxetine*		○	○	○	○	○	○	○	○	○		○		○	○	○	NRIs
moclobemide			○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	RIMA
mirtazapine	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	NaSSA
bupropion	#	○	○								○				○	○	NDRI
nefazodone		○	△	△		△	△	△	/	/	/	/	/	/	/	/	SARI
trazodone	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	SARI
buspirone		○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○		○	○	セロトニン系抗不安薬
tandospirone	○									○							セロトニン系抗不安薬

○：承認(うつ病以外での承認も含む)，*：atomoxetineはADHDの適応症のみで承認)，△：承認後発売中止，/：不明。
 SSRI:選択的5-HT再取り込み阻害薬，SNRI:5-HT/NA再取り込み阻害薬，NRIs:選択的NA再取り込み阻害薬，RIMA:可逆的・選択的MAO-A阻害薬，
 NaSSA:NA作動性・特異的5-HT作動性抗うつ薬，NDRI:NA/DA再取り込み阻害薬，SARI:5-HT2アンタゴニスト・5-HT再取り込み阻害薬。

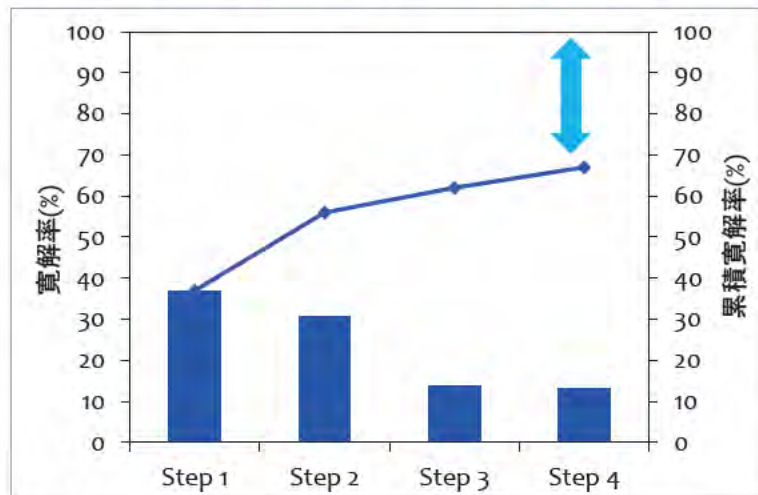


うつ病治療の問題点

1. 根治療法がない（原因が未解明）
2. 現在の治療法を駆使しても、3割は難治性
3. 職場復帰、社会復帰（外科の病気と異なる）
4. 再発の問題
（予防法も十分には確立されていない）
5. 薬の開発
（効率悪く、開発から撤退するグローバル企業）
プラセボ反応率の高さ
改善効果判定の難しさ



STAR*D試験における治療抵抗性うつ病



Remission の定義: \leq QIDS 5

Step 1: Citalopramによる治療

Step 2: 切り替えまたは増強療法 (Level.2)

Step 3: 切り替えまたは増強療法 (Level.2A or Level 3)

Step 4: 切り替えまたは増強療法 (Level.3or Level 4)

Rush AJ et al. Am J Psychiatry 2006



難治性うつ病の治療ガイドライン —WFSBP版より—

- ・異なるクラスの新しい抗うつ薬への切り替え
- ・同じクラスの新しい抗うつ薬への切り替え
- ・2種類の異なるクラスの抗うつ薬の併用
- ・抗うつ薬の効果増強療法
(augmentation therapy)
- ・電気けいれん療法 (ECT)



日本うつ病学会大うつ病性障害治療 ガイドライン

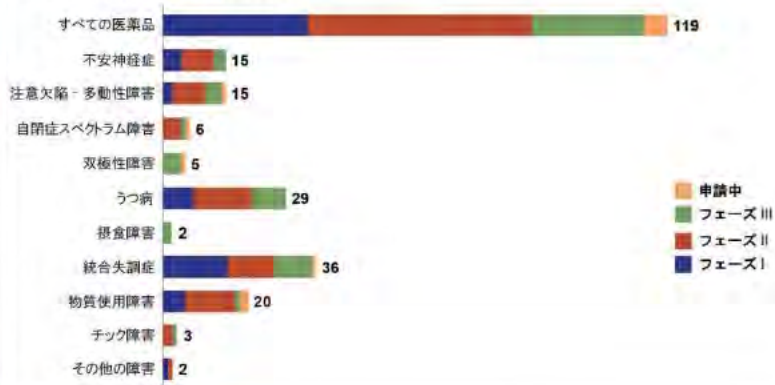
非精神病性、中等症大うつ病に対する抗うつ効果増強療法

1. リチウム (適応外)
2. T 3, T 4 (適応外)
3. ラモトリギン
(BPD追加適応、難治性うつ病に効果なし)
バルプロ酸、カルバマゼピン (適応外)
4. 非定型抗精神病薬
アリピプラゾール (適応追加)
クエチアピン、オランザピン、リスペリドン
(適応外)

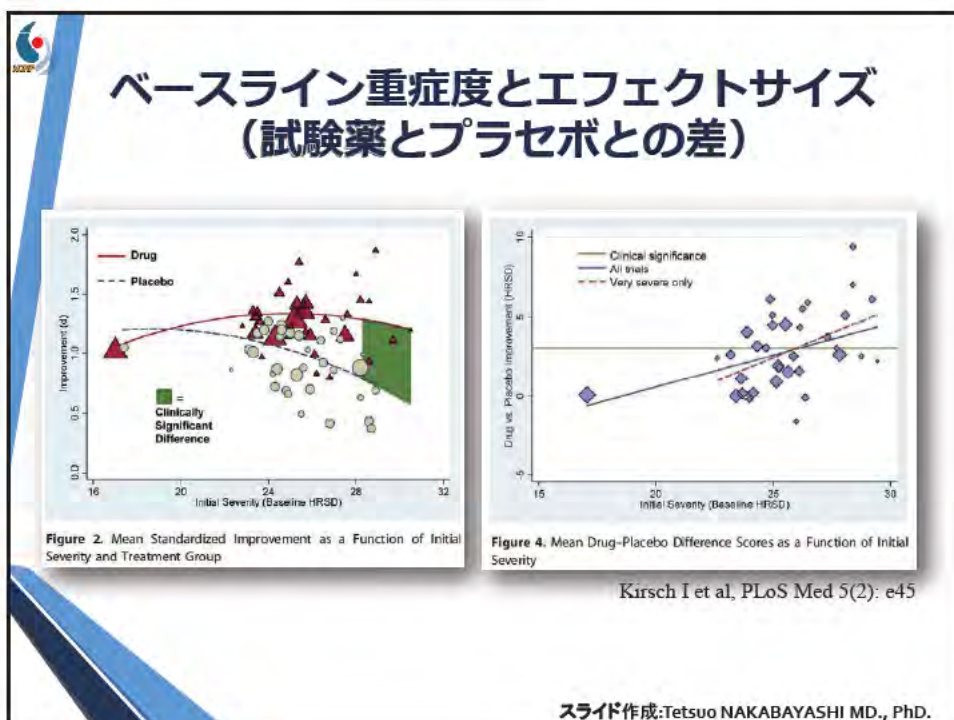
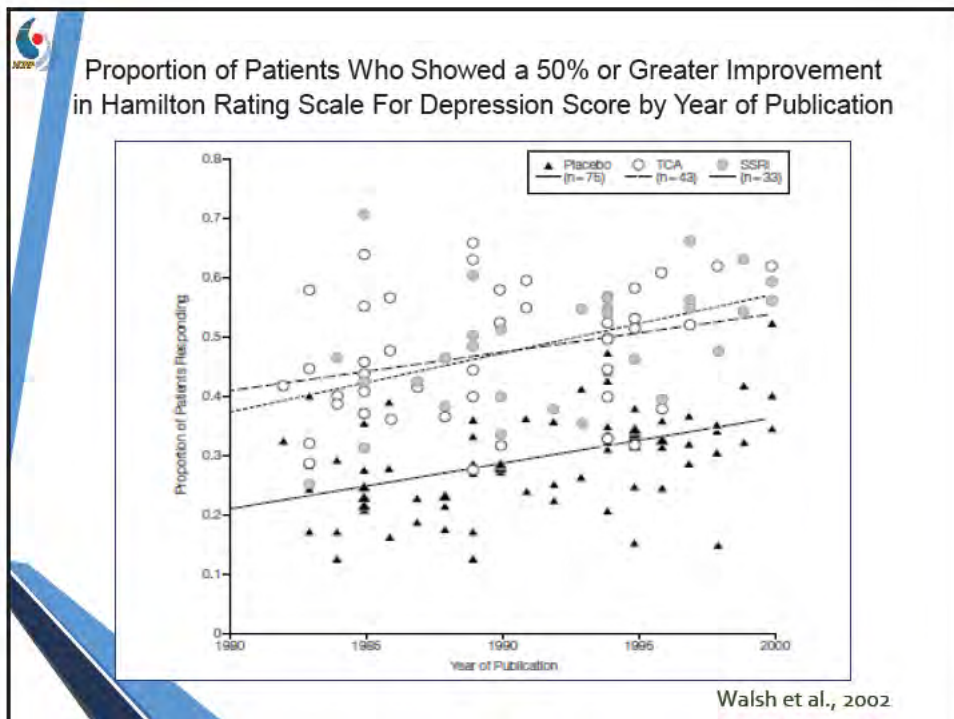


疾病とフェーズで見る開発中の医薬品

複数のカテゴリーにまたがる医薬品もあります。



http://www.phrma-jp.org/archives/pdf/140514_us_pressrelease.pdf



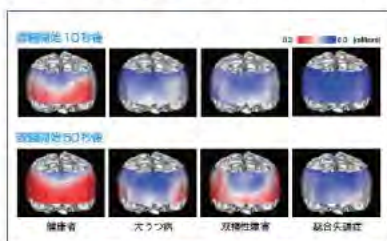


うつ病診断法・治療法開発への期待

1. 脳科学研究の発展とバイオマーカーの確立
例示) Brain Imaging
髄液オミックス解析/血液
血液DNA分析
2. 遺伝子解析研究への期待
GWASからrare variant解析へ
3. 新たなテクノロジーと治療法の開発
ニューロフィードバック

脳機能画像

光トポグラフィ検査（先進医療：うつ症状の鑑別診断補助）



（福田正人 精神疾患とNIRSより引用）

SPECT検査：e-ZIS画像



うつ状態で安静時左前頭側頭部の血流低下の所見が多い

（小山文彦らの論文より引用）

光トポグラフィ検査、SPECT検査は診断補助として有用である

竹林 実先生のスライド

遺伝子 Genomelについて その1

精神疾患における遺伝的脆弱性に関する現段階の仮説

- 1) 影響は弱いが多数のリスク遺伝子多型 (CACNもそのひとつ)
- 2) まれだが影響が大きい遺伝子変異
- 3) 突然変異 (デノボ変異)

1) ~ 3) が複合して疾患に寄与している

現段階では統合失調症、双極性障害については1) が多数見つかってきておりいくつか再現性が得られるものもあるが、影響が弱く疾患特異性が低い

2) がみつかったければ、遺伝子診断として応用される可能性がある

精神疾患の遺伝子診断については倫理的問題への配慮が今後重要

竹林 実先生のスライド

遺伝子 Genomelについて その2

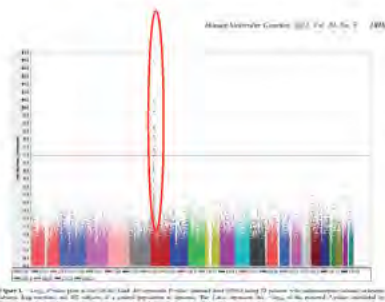
カルバマゼピンの重篤な副作用 (スティーブンス・ジョンソン症候群など) は、HLAの多型と関連している

カルバマゼピンやラモトリジンは
投薬前に遺伝子検査することで、
重篤な副作用を防ぐことができる

→オーダーメイド医療として応用

Genome-wide association study identifies
HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor
for carbamazepine-induced cutaneous adverse
drug reactions in Japanese population

Takeuchi Osamu¹, Takai Ritsuko¹, Akao Yumiko², Akashi Takahiro¹, Matsui Koji³,
Fujikawa Kenji⁴, Zeng Hui⁵, Masutani Hajime¹, Tokuo Shichiro¹, Kaji Hidenobu¹,
Hayashi Kenji¹ and Yasuko Nakagawa^{1,4}



竹林 実先生のスライド



これまでの研究の例

- 前部帯状回の活動制御による慢性疼痛の緩和 (deCharmsら、2005)
- 運動領域の活動制御によるパーキンソン病患者の運動障害の改善
(Subramanianら、2011)
- Ventrolateral prefrontal cortex, insulaのニューロフィードバックによるうつ病患者ハミルトン尺度の改善 (Scheinostら、2013)
- Orbitofrontal cortexのニューロフィードバックによる汚染恐怖の度合いの改善 (Scheinost, 2013)

**発表資料 ーテーマ 1. うつ病に関する基礎研究、
橋渡し研究、応用研究の
動向ー**

精神疾患の病態を反映した鑑別診断、重症
度予測が可能な血中バイオマーカーの
実用化研究

代表

九州大学大学院医学研究院精神病態医学
神庭重信

共同研究者

名古屋大学(尾崎紀夫)・大阪大学(橋本亮太)
精神神経センター(功刀浩)

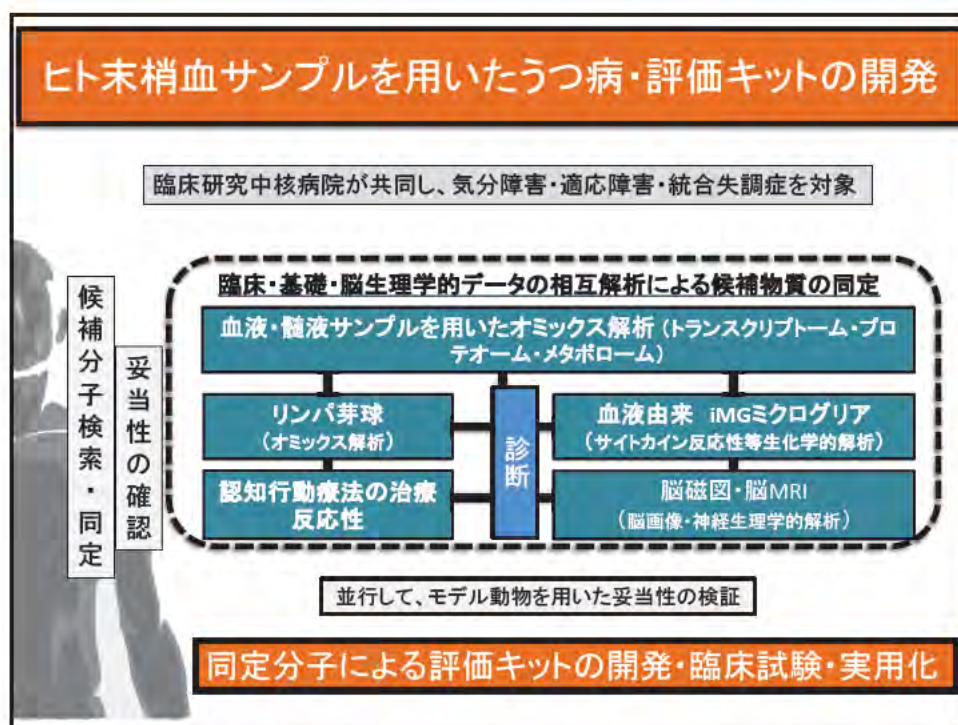
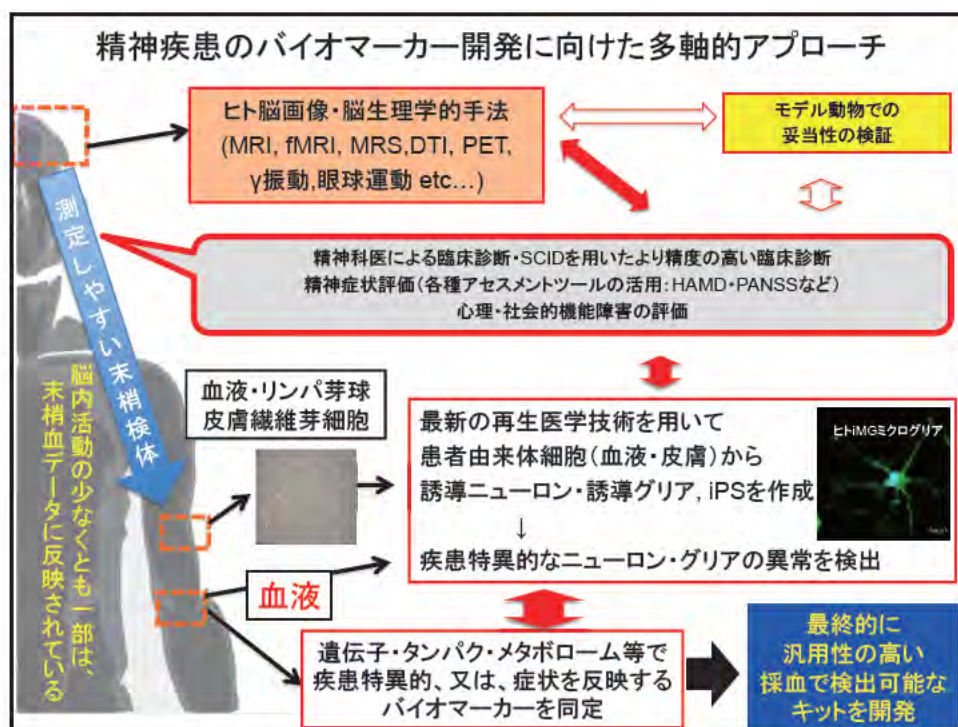
うつ病の病態を反映する血中バイオマ
ーカーの開発・実用化研究(H23-26)

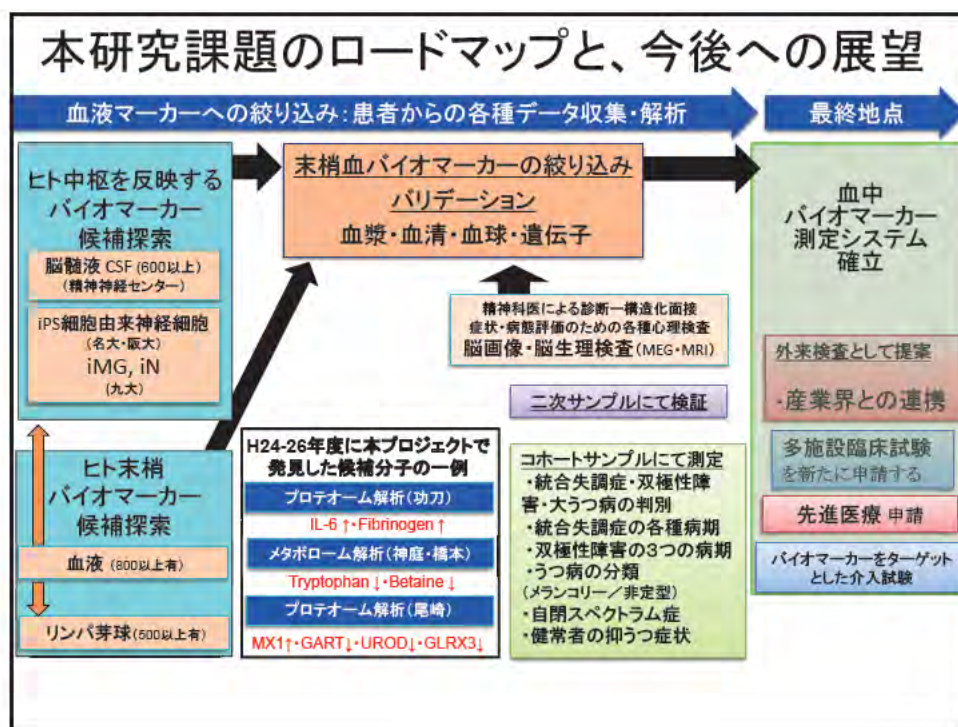
代表

九州大学大学院医学研究院精神病態医学
神庭重信

共同研究者

名古屋大学(尾崎紀夫)・大阪大学(橋本亮太)
精神神経センター(功刀浩)・他





論文業績(ハインパクト誌)

- Nature; 2014, 2014
- Science; 2013
- JAMA Psychiatry; 2015
- Am J Psychiatry; 2013, 2013
- Biological Psychiatry; 2012, 2013
- Schizophrenia Bulletin; 6編

特許 合計9件

九州大

- 加藤隆弘, 原谷昌宏, 神庭重信: Method of producing microglial cells. (整理番号: P13-0218, 特願: 2014-002129) 国内特許出願日 2014.1.9
- 加藤隆弘, 原谷昌宏, 神庭重信: ヒト単球由来ミクログリア細胞のコンパニオン診断・オーダーメイド医療. (国際特許出願準備中)

名古屋大

- 屋嶋紀夫, 永井拓, 吉見陽, 山田真之亮: 統合失調症マーカー及びその利用. 国立大学法人名古屋大学 特願2010-147017, 2010.6.29、特開2012-13415, 2012.1.19、登録2014-11-07、各国移行(日米欧中)が承認され、移行手続き中。
- 屋嶋紀夫, 永井拓, 平川晃弘, 國本正子, 吉見陽, 松本友里恵, 山田真之亮: 統合失調症マーカーセット及びその利用. 国立大学法人名古屋大学 特願2012-228417, 2012.10.15、PCT/JP2013/76918(2013.10.03)、公開番号: WO 2014/061456

大阪大

- 橋本亮太, 三浦健一郎, 藤本美智子: 精神疾患判定装置、及び、精神疾患判定方法(特願2014-182369)国内特許出願日 2014.9.8

NCNP

- 高坂新一, 後藤雄一, 功刀浩, 服部功太郎ほか, 「統合失調症に関するバイオマーカー」特願2013-162136 (2013年8月5日)
- 太田深秀, 功刀浩ほか, 「脳内アミノ酸量の調整剤」特願2014-8576 出願人: 国立精神・神経医療研究センター、太陽化学株式会社2014.1.21
- 服部功太郎, 功刀浩ほか, 「精神疾患判定マーカー」特願2014-102090 出願人: 国立精神・神経医療研究センター、2014.5.16
- 服部功太郎, 功刀浩ほか「miRNAを用いた精神疾患判定マーカー」(発明者: 服部功太郎、功刀浩、後藤雄一、高坂新一) 特願2015-008710、出願人: 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター、2015年1月20日

脳脊髄液—血液サンプルを用いたバイオマーカーの確立



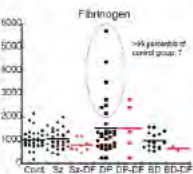
診断	CSF
統合失調	217
うつ病	133
双極	95
健常	157
その他	27
合計	629

脳脊髄液と血液を同時採取したサンプルを多数収集(世界最大級)

プロテオミクス、メタボロミクス
多層的オミックス解析終了
特許出願中
「精神疾患判定マーカー」
特願2014-102090

慢性炎症仮説に合致するマーカーを同定

- 血漿 tryptophan 高値 (J Clin Psychiatry, 2014)
 - CSF IL-6 高値 (J Psychiatr Res, 2013)
 - CSF fibrinogen 高値 (in submission)
- ⇒さらに多検体での検討へ



中枢のfibrinogenはミクログリア集積・活性化を生じ、活性酸素放出を誘発し、軸索傷害を生じる
⇒動物実験での検証

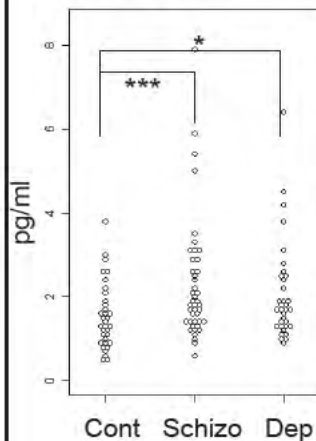
脳脊髄液—血液の分子相関を明らかに
⇒血液マーカーを同定へ

血液と脳脊髄液の多層的オミックス解析データを組み合わせ、抹消と中枢の分子動態を立体的に明らかにし、**特許出願したCSFデータ**をもとに血液マーカーを同定

他施設での検証

IL-6

IL-6がうつ病や統合失調症のCSFで亢進

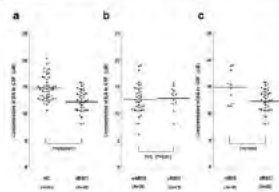


Sasayama et al., 2013

Ethanolamine

HPLCで25種のアミノ酸を解析
→MDDでEthanolamineが低下 (P=0.0000011)

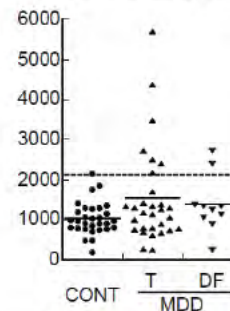
Peak	Retention time (min)	Area	Height	Width	Height	Area	Height	Width	Height
1	1.12	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
2	1.12	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
3	1.12	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
4	1.12	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
5	1.12	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
6	1.12	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
7	1.12	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
8	1.12	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
9	1.12	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
10	1.12	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
11	1.12	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
12	1.12	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
13	1.12	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
14	1.12	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
15	1.12	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
16	1.12	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
17	1.12	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
18	1.12	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
19	1.12	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
20	1.12	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
21	1.12	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
22	1.12	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
23	1.12	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
24	1.12	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
25	1.12	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00



Ogawa et al., Scientific reports, in press

Fibrinogen

Fibrinogenがうつ病のCSFで亢進
亢進例で白質障害



Hattori et al., submitted

統合失調症および双極性障害のトランスクリプトーム解析



統合失調症の候補遺伝子

エクソナーレイ解析 (SCH, CTL各20例)

20種類の候補遺伝子を選出

- Significance analysis of microarrays (SAM) < 0.05

- Logistic regression analysis (LRA) < 0.05

- 発現変化 (減少・減少) 上位各10遺伝子

- 発現減少: *MS4A4A, TAL2, PRH2, OR4L1, GSTM1, NAG18, TAS2R39, KRT6B, KRTAP19-1, T1560*

- 発現増加: *MARCH1, CTSK, KIAA1147, RASSF6, ZBTB80S, LYRM4, GAS2, HIST1H2BB, CXCL10, ANKRD36B*

定量的PCR解析 (SCH, CTL各40例)

20種類の候補遺伝子を選出

- 6遺伝子の発現増加が再確認された: *MARCH1, RASSF6, ZBTB80S, HIST1H2BB, CXCL10, ANKRD36B*

候補遺伝子	SCH/CTL	SCH/CTL	t-test P	遺伝子の機能
<i>ANKRD36B</i>	1.08	1.01	0.001	53kDタンパク質。免疫抑制に関与。
<i>RASSF6</i>	1.10	1.04	0.005	腫瘍抑制因子。アポトーシス誘導。
<i>ZBTB80S</i>	1.10	1.06	0.013	pre-mRNA splicingを促進。
<i>FCST1420B</i>	1.12	1.06	0.016	ヒストンH2Bファミリーをコードする。
<i>CXCL10</i>	1.14	1.00	0.049	CXCR3/CCR5受容体、炎症誘導、NK/T細胞の誘引に関与。
<i>ANKRD36B</i>	1.21	1.05	0.043	細胞骨格と核ラシング受容体に関与。免疫抑制を誘導。

判別モデルの構築を行う

双極性障害の候補遺伝子

エクソナーレイ解析 (BP, CTL各20例)

12種類の候補遺伝子を選出 (SCHと同様の選定方法)

- 発現減少: *ZNF820, GPR150*

- 発現増加: *VTA1, HLA-DRA, PDHX, MRPS21, C5orf51, KIF2A, SFT2D1, GTF2H3, MTPAP, PCMTD1*

定量的PCR解析 (BP, CTL各40例)

12種類の候補遺伝子を選出

- 3遺伝子の発現増加が再確認された (*MRPS21, C5orf51, GTF2H3*)

候補遺伝子	BP/CTL	BP/CTL	t-test P	遺伝子の機能
<i>MRPS21</i>	1.03	1.01	0.004	リボソームタンパク質。
<i>C5orf51</i>	1.03	1.06	0.014	CDP45ファミリー。数値は不明。
<i>GTF2H3</i>	1.02	1.03	0.001	CDP45ファミリー。数値は不明。

判別モデルの構築を行う

統合失調症と双極性障害に共通する候補遺伝子

エクソナーレイ解析 (SCH, BP, CTL各20例)

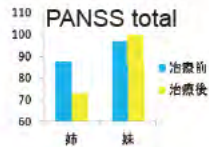
10種類の候補遺伝子を選出 (SCHと同様の選定方法)

- 発現増加: *HP1BP3, PPM1K, WDR26, TXNDC12, PAPOLA, ATP13A3, IFNAR1, USP18, CLDN1, MARCH7*

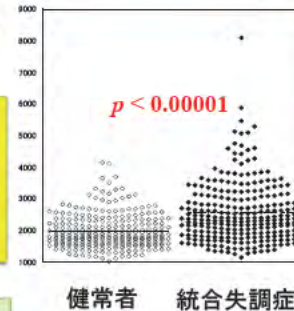
引き続き解析を継続する

大規模リソースによるバイオマーカーバリデーション

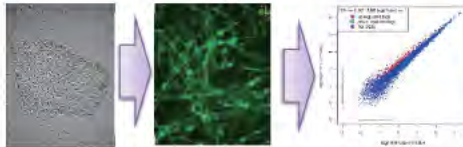
治療抵抗性統合失調症—卵性双生児
クロザピン治療
反応性不一致例



血漿中sTNF α RII濃度



iPS細胞樹立→神経細胞への分化→神経細胞の機能解析
・mRNA発現解析→(エピジェネティクス解析)

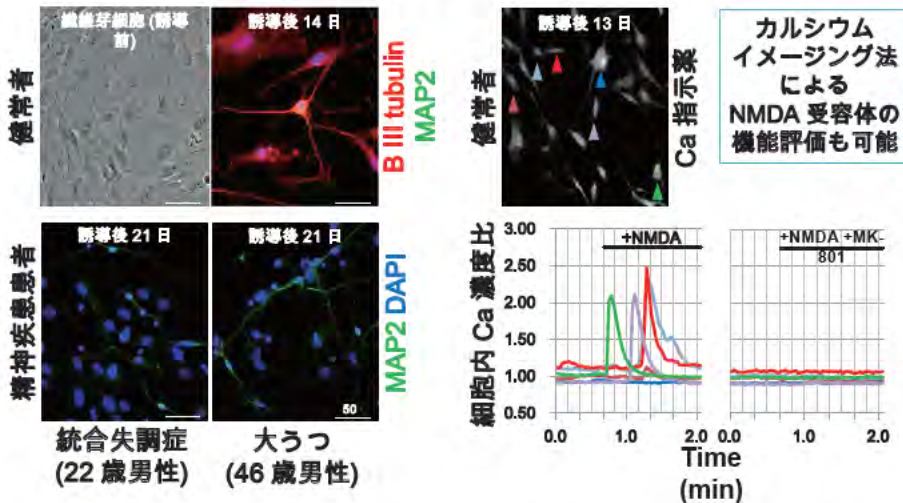


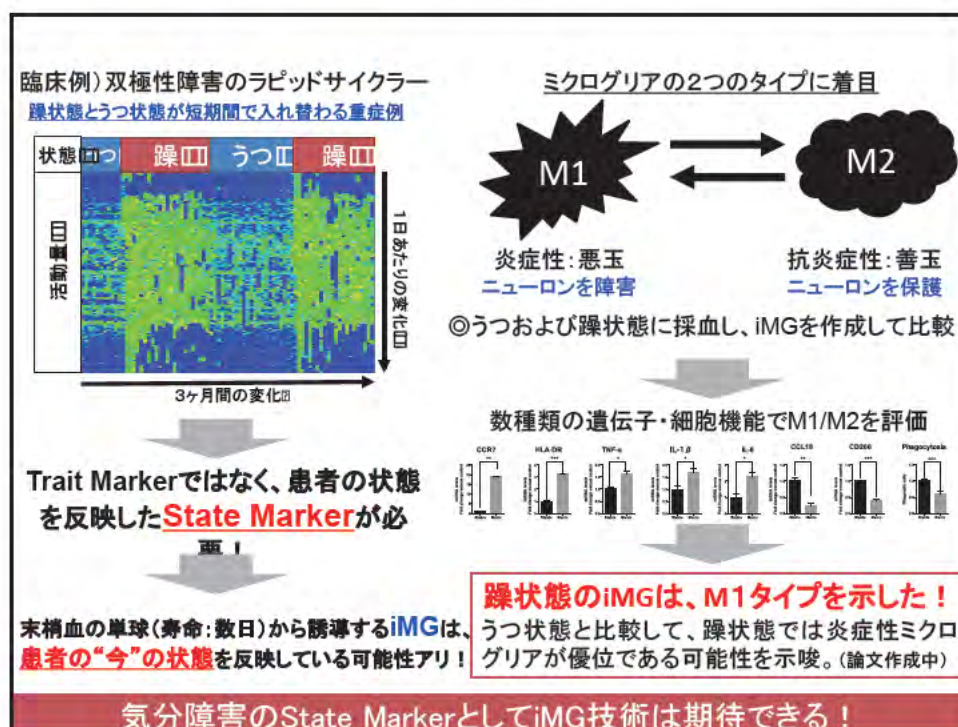
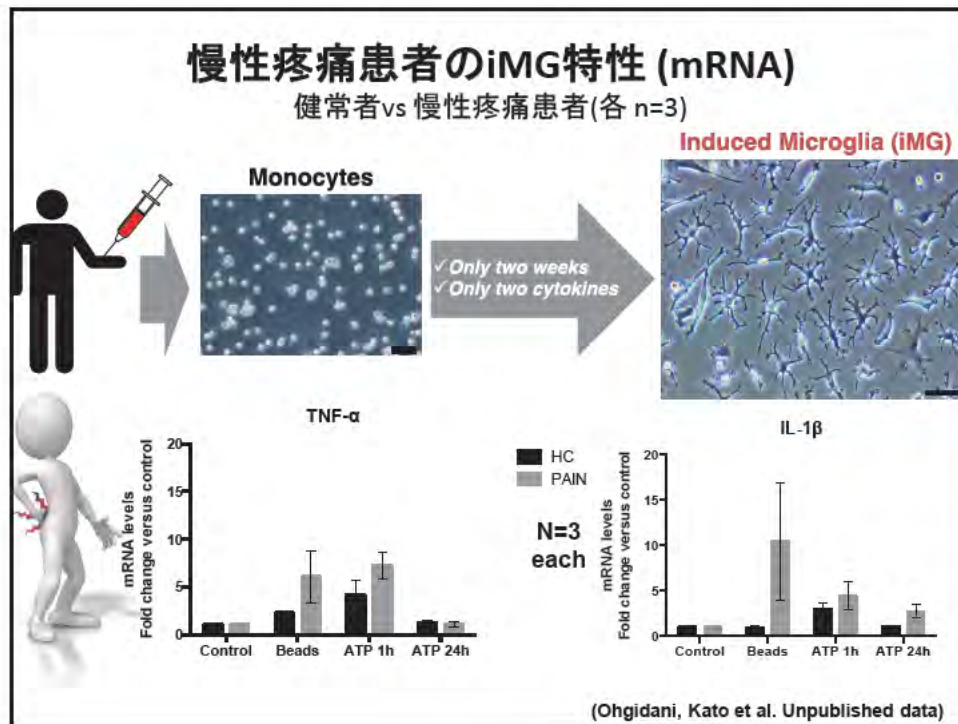
血中
バイオ
マーカー
確立

統合失調症におけるsTNF α RII高値

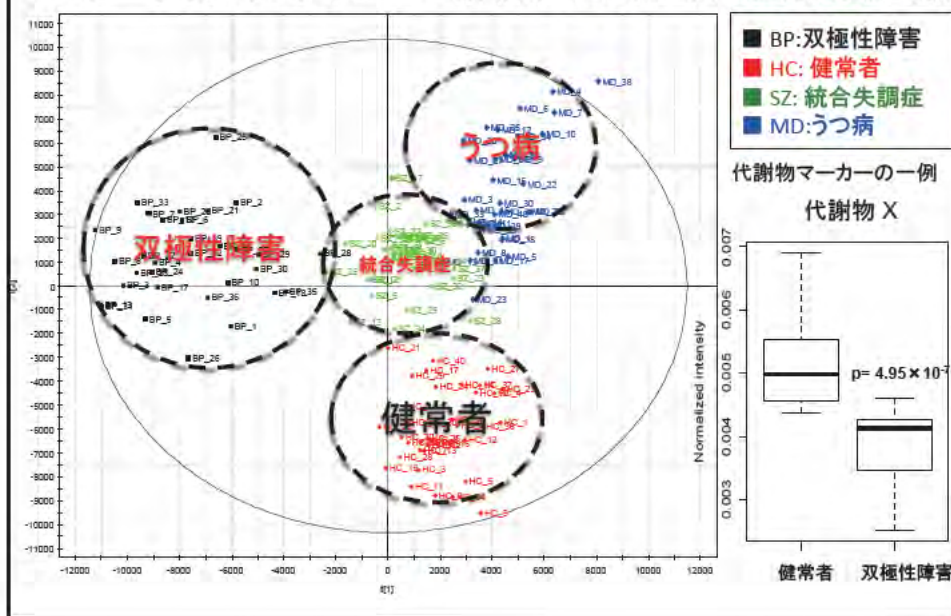
iPS細胞由来患者神経細胞によるバリデーション(神経細胞機能解析)

精神疾患罹患者の皮膚(繊維芽細胞)から 直接誘導した神経細胞(induced-neuronal cells: iNCs)





採血による血液サンプル(各群40名)を用いた
ノンターゲットのメタボローム解析(2000以上)による疾患分類



気分障害の症状の程度を予測可能な回帰モデル開発に成功

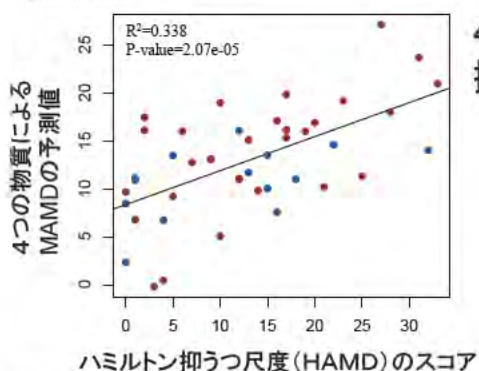
Table 2 Multiple Linear Regression Model

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)	significance
(Intercept)	-3.13E+01	1.24E+01	-2.524	0.015779 *	
物質A	1.57E-07	3.96E-08	3.958	0.00031 ***	
物質B	-3.27E-06	8.12E-07	-4.022	0.000256 ***	
物質C	5.37E-07	3.66E-07	1.465	0.150998	
物質D	7.28E-07	4.34E-07	1.676	0.101655	

Adj R2: 0.2874

*, <0.05; ***, <0.01

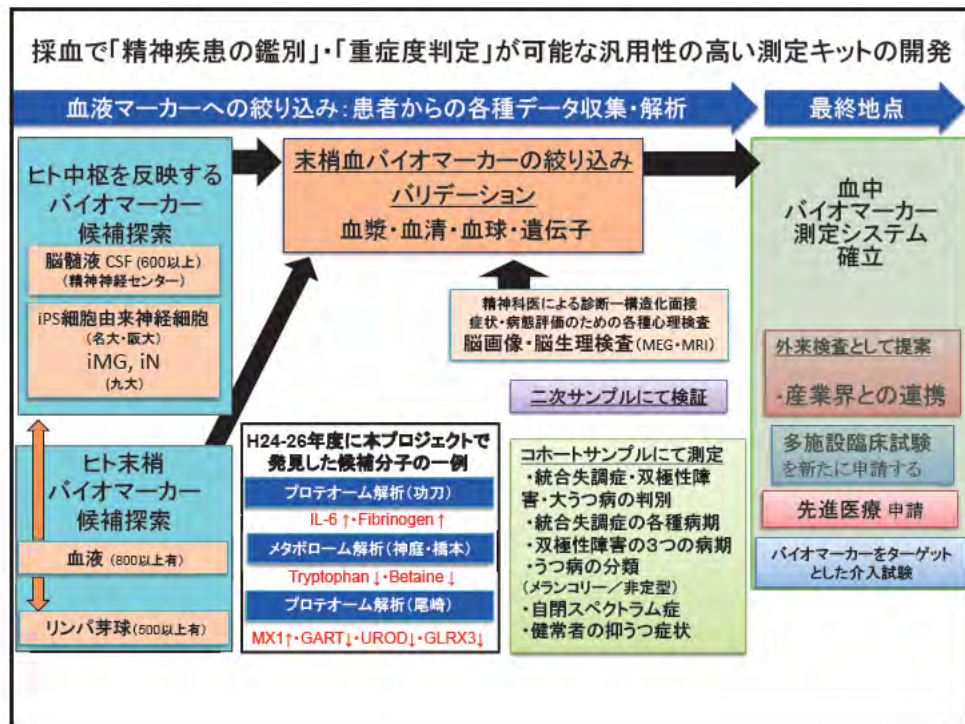
p-value: 0.001587



4つの物質を測定できれば
抑うつの程度が予測できる



抑うつ評価のための
血液キットの開発



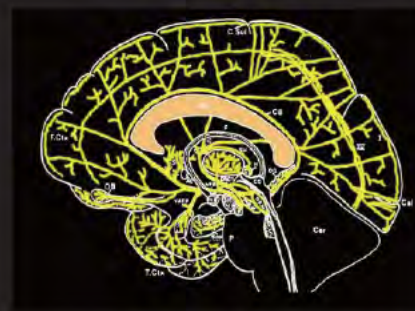
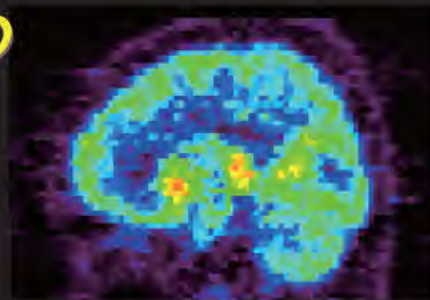
目標: 血液検査による精神疾患の鑑別診断法確立	達成時期: 平成29年10月頃
マイルストーン1: 臨床サンプル数1200到達	達成時期: 平成28年 3月頃
マイルストーン2: 臨床サンプル数1500到達	達成時期: 平成29年 3月頃
マイルストーン3: 血液検査による精神疾患の鑑別診断法の特許出願	達成時期: 平成29年 6月頃
マイルストーン4: 研究で見出したバイオマーカーを標的にした医薬品の効果判定臨床試験	達成時期: 平成30年 1月頃
マイルストーン5: 血液による診断システムの先進医療への申請	達成時期: 平成31年10月頃
マイルストーン6: 血液による診断システムの保険適応への認可申請	達成時期: 平成34年 3月頃
マイルストーン7: 研究で見出したバイオマーカーを標的にした医薬品の先進医療への申請	達成時期: 平成34年 3月頃
マイルストーン8: 研究で見出したバイオマーカーを標的にしたシーズの保険適応	達成時期: 平成37年 3月頃

うつ病治療標的の イメージング



須原哲也

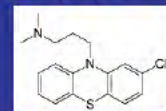
放射線医学総合研究所
分子イメージング研究センター
分子神経イメージングプログラム



現代精神・神経疾患の立脚点—薬物、病理—

1952年 デレー クロールプロマジンの精神病症状改善効果を発表

1956年 クライン イプロニアジドの抗うつ作用を発見



統合失調症 ドーパミン仮説

気分障害 カテコールアミン仮説 インドールアミン仮説

DSM III-R 大うつ病サブタイプメランコリー型を抗うつ薬反応性と仮定した(内因性、非内因性)が関連は認められなかった

Proposed criteria for Alzheimer's disease dementia

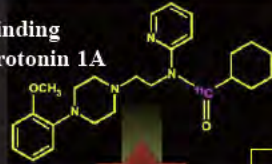
- 1) Documented Decline
- 2) Biomarker Positive:
 1. low CSF A β 42, elevated CSF tau or phospho tau
 2. positive amyloid PET imaging
 3. decreased FDG uptake on PET in temporoparietal cortex
 4. Disproportionate atrophy on structural MR in medial temporal
- 3) Mutation Carrier



2010 Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease (AAICAD)

セロトニン神経伝達のPET イメージング

WAY 100635 binding
specifically to serotonin 1A
receptors



Labeling with ^{11}C
(positron emitter)

^{11}C

PET scanning

Serotonin 1A image



Transporter

^{11}C DASB

Synthesis

^{11}C 5-HTP

MAO

5-HT1A

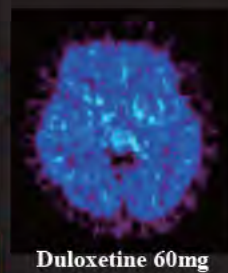
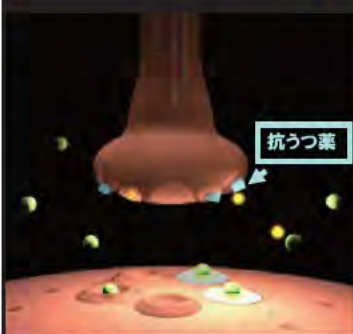
^{11}C WAY100635

5-HT2

^{11}C NMSP

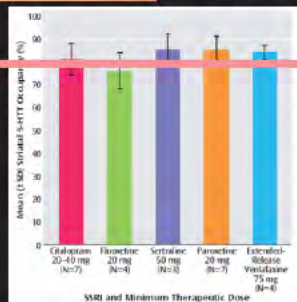
Neurotransmission

抗うつ薬の用量設定

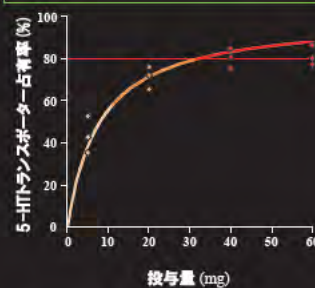


Duloxetine 60mg

80%



$$\text{占有率}(\%) = 100 \times \frac{BP_{\text{free}} - BP_{\text{drug}}}{BP_{\text{free}}}$$



抗うつ薬(SSRI)によるセロトニン
トランスポーター占有率
(citalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine,
extended-release venlafaxine)
(Meyer et al., 2004)

抗うつ薬の用量設定

抗うつ薬によるセロトニン トランスポーター遮断

PETを用いた抗うつ薬の臨 床用量決定試験

(正常者を対象にしたPhase 1試験)

成人には1日1回朝食後、デロキサセチンとして40mgを経口投与する。投与は1日20mgより開始し、1週間以上の間隔を空けて1日用量として20mgずつ増量する。なお、効果不十分な場合には、1日60mgまで増量することができる。

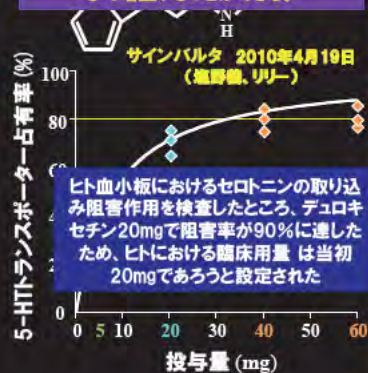
セロトニン



脳内セロトニン
投射系



[¹¹C]DASB



(Psychopharmacology 2006)

わが国におけるサインバルタ開発の経緯

初回申請まで

- 1992年 第I相試験
- 1993年 第II相試験 (5 ~ 30 mg)
- 1998年 第III相試験 (5 ~ 30 mg)
- 2001年 製造承認申請
- 2002年 申請取り下げ (当局: 30 mg以下の用量では効果不十分との見解)

新たに「用量40 ~ 60 mg」にして有効性及び安全性の検討

- 2002年 第I相試験 (反復投与試験, PET試験等)

- 2003年 第II相試験 (オープンラベル試験)
- 2004年 第III相試験 (優越性試験)
- 2006年 第III相試験 (比較試験)
- 2007年 長期投与試験

2008年 製造販売承認申請

2010年 承認

シオナギ製薬

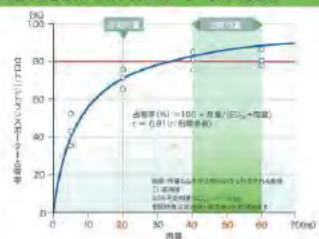
Lilly



抗うつ薬の適切な用量 PETで治験データ 放医研

サインバルタは40 mg以上の用量において、セロトニントランスポーター占有率80%を達成するものと推定されます。

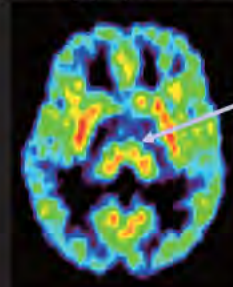
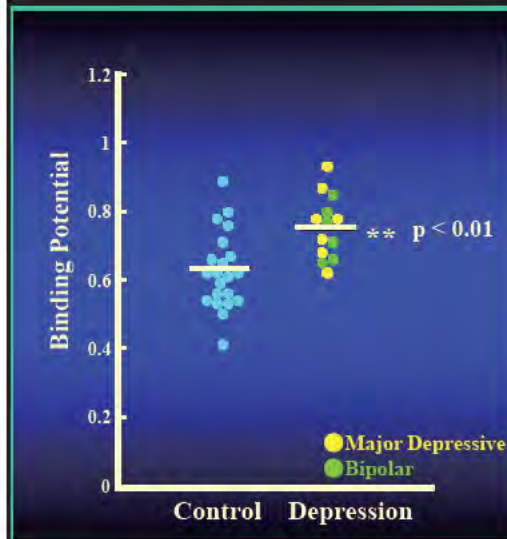
単回投与時の投与量とセロトニントランスポーター占有率の関係



注: 本試験は、成人に1日1回朝食後、デロキサセチンとして40 mgを経口投与する。投与は1日20 mgより開始し、1週間以上の間隔を空けて1日用量として20 mgずつ増量する。なお、効果不十分な場合には、1日60 mgまで増量することができる。

うつ病のセロトントランポーター

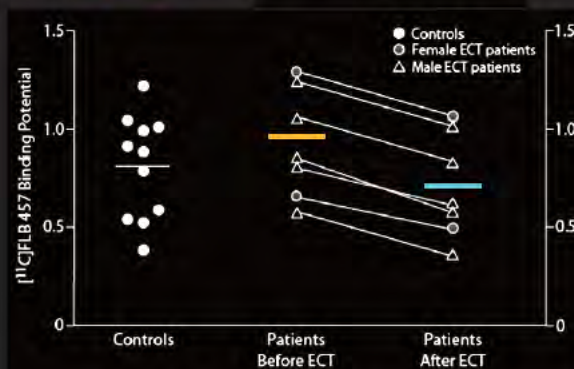
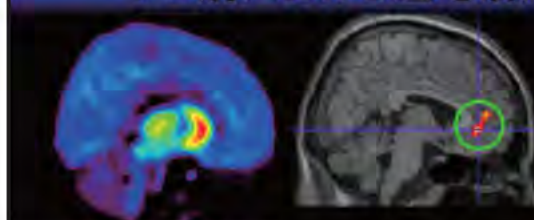
$[^{11}\text{C}](+)\text{McN5652}$



Subjects	N
Major Depressive Disorder	7
Bipolar Disorder	6
Normal control	21

(Biol Psychiatry, 2002)

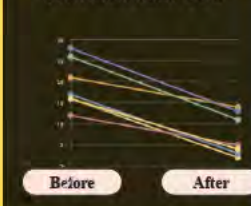
うつ病における通電治療法とドーパミン系



*Horizontal lines indicate means.

(J Clin Psychiatry 2010)

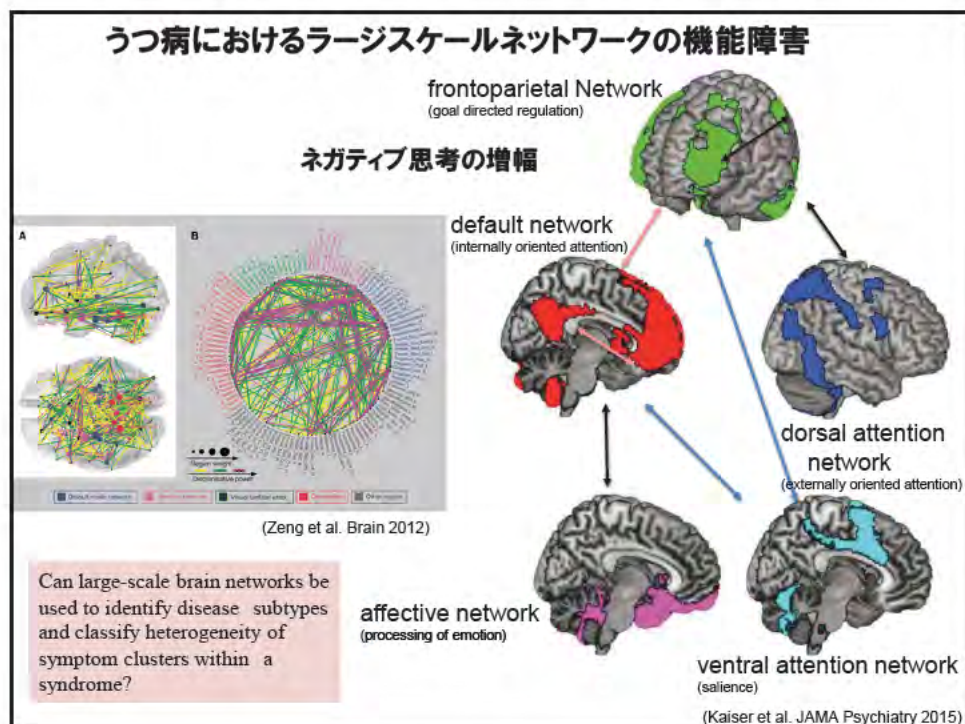
HDRS in Depressed Subjects
Before and After ECT



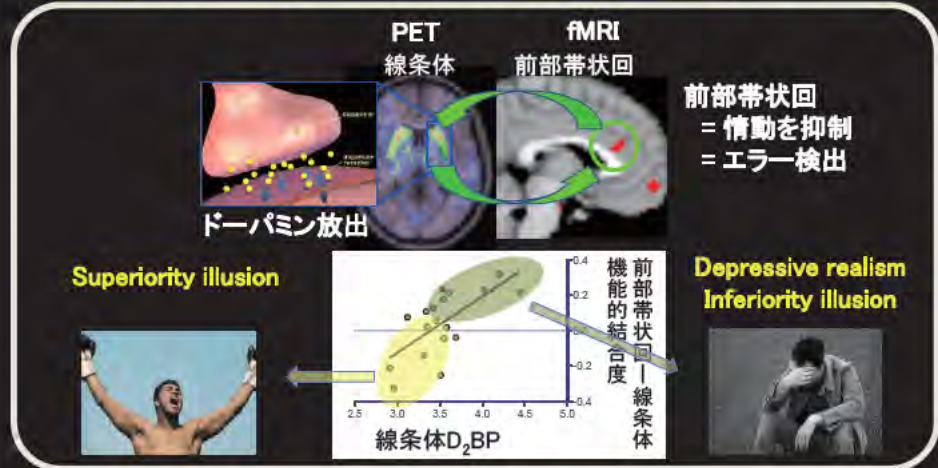
うつ病 (DSM-5) / 大うつ病性障害

- (1) 抑うつ気分
- (2) 興味または喜びの減退
- (3) 食用の減退あるいは増加
- (4) 不眠あるいは過眠
- (5) 精神運動焦燥
- (6) 気力の減退
- (8) 思考力、集中力の減退
- (9) 死についての反復思考

5つ以上の症状がおなじ2週間の間に存在する



Superiority illusionの分子・神経基盤



抑うつ症状の自己否定:
ドーパミン放出低下による抑制系機能ネットワークの亢進

Yamada et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2013

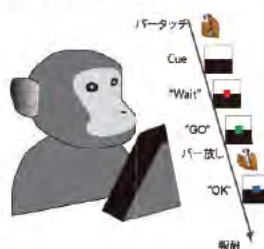
うつ症候モデルにおける意欲低下の回路と分子の解析

サル意欲低下モデル(甲状腺機能低下症モデル)の意欲低下の解析

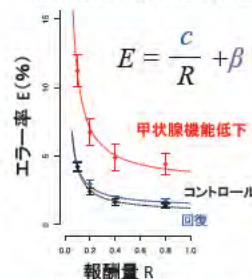
甲状腺機能低下症モデルサル



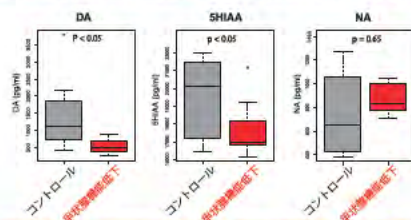
報酬獲得課題



報酬獲得行動の変化の定量

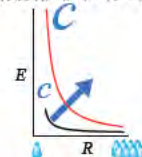


脳内ドーパミン・セロトニンレベルの低下

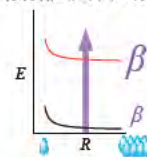


意欲低下の2要因

報酬価値依存的



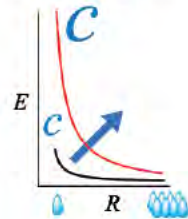
報酬価値非依存的



意欲低下の背後に報酬価値に依存する/しないという2つの機構

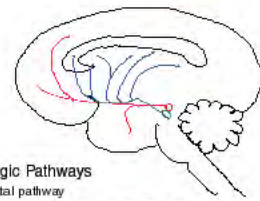
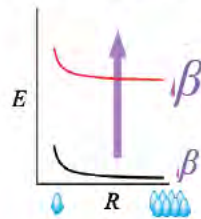
甲状腺機能低下症に伴う意欲低下の2要因とモノアミン

ドーパミン低下
報酬価値依存的

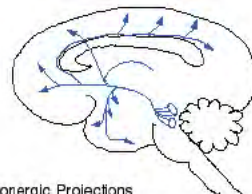


$$E = \frac{c}{R} + \beta$$

セロトニン低下
報酬価値非依存的

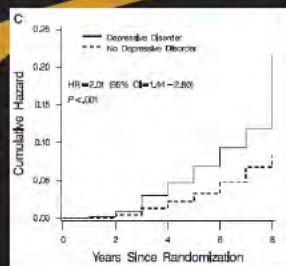


Dopaminergic Pathways
■ Nigrostriatal pathway
■ Mesolimbic and mesocortical projections



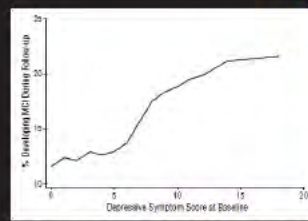
■ Serotonergic Projections

うつ病は認知症発症のリスク要因



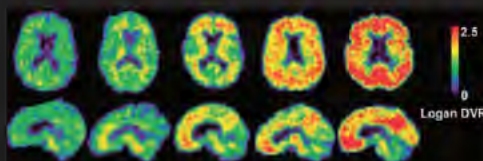
(JS Goveas, et al. JAGS. 2011)

うつ病の人は、高率に
認知機能障害を発症.



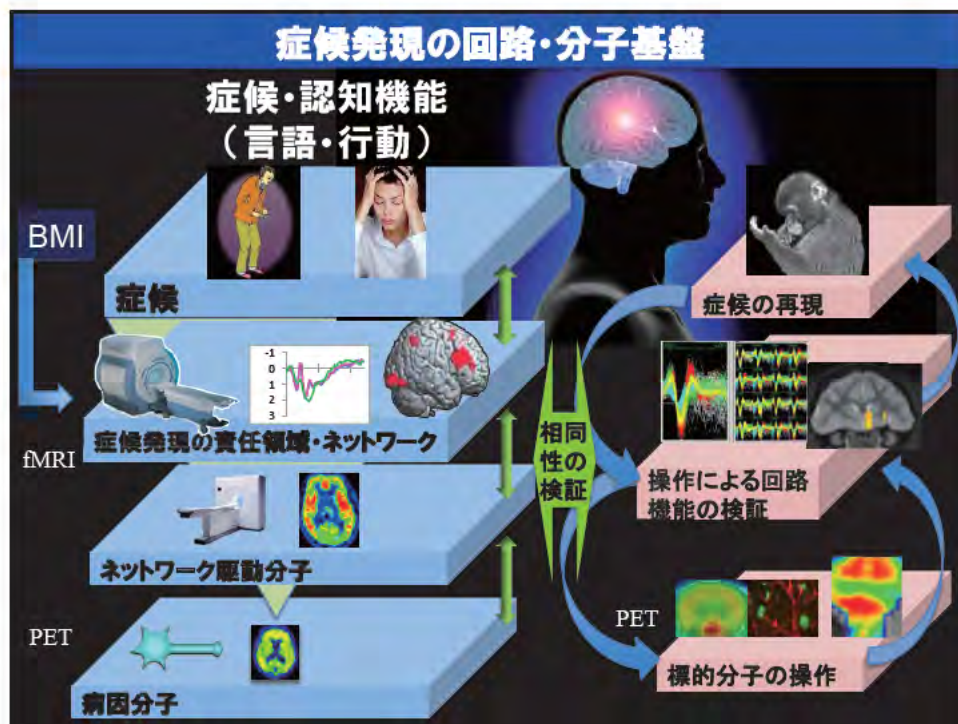
(DE Barnes, et al. Arch Gen Psy. 2006)

抑うつ症状が重度の群では、
認知機能障害の発症率が高まる.



老年期うつ病患者では、
60% の症例でアミロイドが蓄積.

(MA Butters, et al.
Alzheimer Dis Assoc Disord. 2006)



ライフイノベーション領域における科学技術シナリオプランニング
に向けた調査研究 ―うつ病を事例として―



ニューロフィードバックのうつ病治療への応用
―現状と展望―

岡本泰昌
oy@hiroshima-u.ac.jp
広島大学 精神神経医科学

平成27年3月26日
科学技術・学術政策研究所(東京)

うつ病は急増、社会的損失は甚大



うつ病の診断、治療は十分でない



治療抵抗性うつ病、反復性うつ病の存在

- うつ病の20%以上は2年以上たっても症状が続いている
- うつ病の30%は4種類の薬物療法を行っても症状が続いている
- うつ病の50%はエピソードを繰り返す(反復する)

バイオマーカー開発

ニューロフィードバック

新規治療法の開発

バイオフィードバックの医療分野での応用

生体情報を工学的な手段によってフィードバックすることにより、生体状態を意識的に調節することを可能とする技術や現象

対象疾患

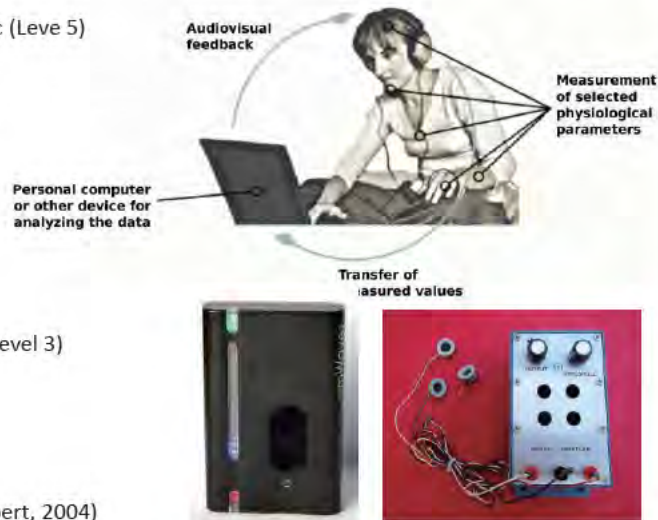
Efficacious and specific (Level 5)
尿失禁(女性)

Efficacious (Level 4)
不安症
注意欠陥性障害
頭痛(成人)
高血圧
顎関節症
尿失禁(男性)

Probably efficacious (Level 3)
不整脈
慢性疼痛

・
・
・

(Yucha & Gilbert, 2004)



EEGを用いたニューロフィードバックのうつ病への適用

α 波が左右の脳半球で対称になるように制御

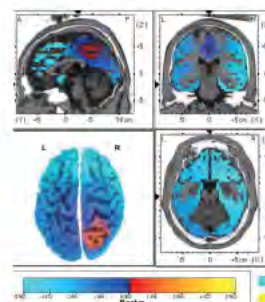
Rosenfeld JP, Cha G, Blair T *et al*: Operant (biofeedback) control of left-right frontal alpha power differences: potential neurotherapy for affective disorders. *Biofeedback Self Regul* 20: 241-258, 1995

Rosenfeld JP, Baehr E, Baehr R *et al*: Preliminary evidence that daily changes in frontal alpha asymmetry correlate with changes in affect in therapy sessions. *Int J Psychophysiol* 23: 137-141, 1996

Choi, S.W., Chi, S.E., Chung, S.Y. *et al*: Is alpha wave neurofeedback effective with randomized clinical trials in depression? A pilot study. *Neuropsychobiology*, 63; 43-51, 2011.

高 β 波の制御

Paquette V, Beauregard M, Beaulieu-Prévost D. *et al*: Effect of a psychoneurotherapy on brain electromagnetic tomography in individuals with major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 174: 231-9, 2009



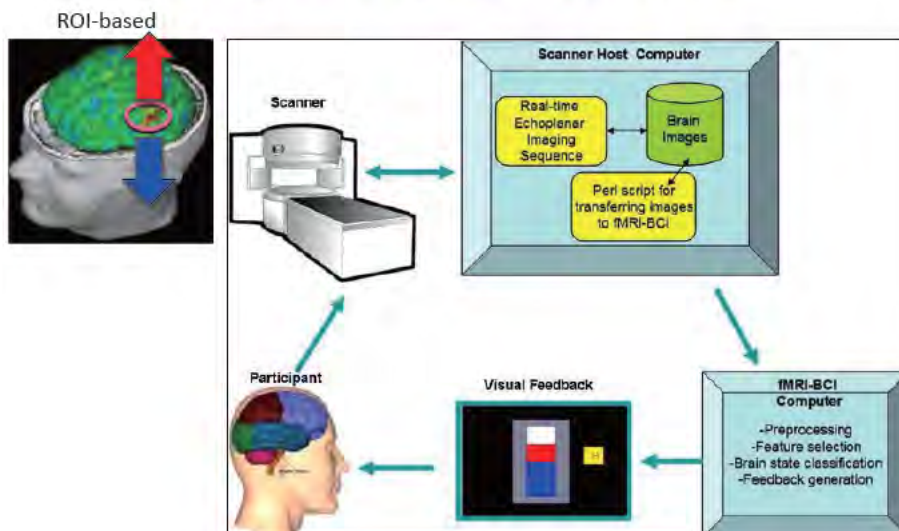
脳機能測定法

	fMRI	MEG	NIRS	EEG
計測対象	血液 deoxy Hb	細胞内電流	血液 oxy/deoxy Hb	細胞外電流
機器の大きさ	大型	大型	小型	小型
空間分解能	◎ (2mm<)	○ (5-15mm)	△ (20mm<)	△ (5-15mm)
脳深部計測	○	△	×	△
時間分解能	○ (数s<)	◎ (数ms)	○ (数s<)	◎ (数ms)
非侵襲性	○	○	○	○
拘束性	×	×	○	△
絶対値評価	×	×	○	×

fMRI; functional Magnetic Resonance Imaging, MEG; Magnetoencephalography, NIRS; Near Infrared Spectroscopy, EEG; Electroencephalography.

ニューロフィードバックに利用可能な脳機能測定機器

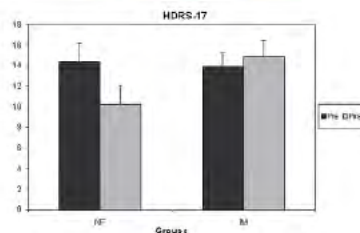
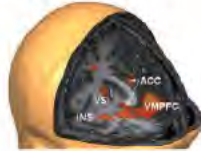
リアルタイム (rtfMRI) ニューロフィードバック



(Sitaram et al., 2011)

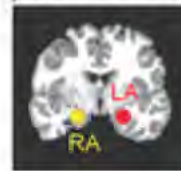
rt-fMRIを用いたニューロフィードバックのうつ病への適用

Real-Time Self-Regulation of Emotion Networks in Patients with Depression



(Linden et al., PLoS One 2012)

Real-Time fMRI Neurofeedback Training of Amygdala Activity in Patients with Major Depressive Disorder

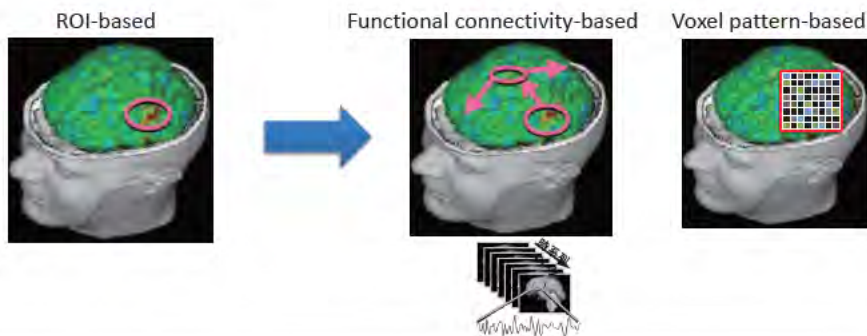
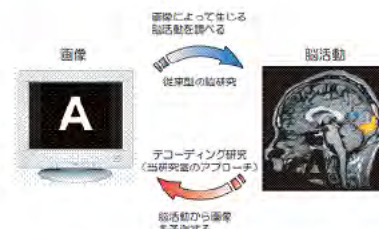


Change Post-Scan	Experimental (n=14)	Control (n=7)
STAI		
State	-2.14 (3.21)*	3.66 (7.65)**
Trait	-3.00 (4.33)*	-1.14 (3.39)
PCOMS		
Depression	-4.51 (8.48)*	-2.43 (5.26)
Tension	-3.00 (6.06)	-1.43 (3.86)
Anger	-2.35 (3.69)*	-3.29 (5.82)
Vigor	-0.29 (5.14)	0.29 (3.48)
Fatigue	0.57 (8.50)	-0.43 (5.32)
Confused	-1.00 (3.98)	1.29 (4.23)
Friendly	0.57 (6.32)	-0.14 (5.54)
Total Mood Disturbance	-9.21 (27.2)	-5.43 (29.6)

(Young et al., PLoS One 2014)

デコーディングとは

脳活動パターンは複雑で高次元であるため、どのような情報が表現されているかを直感的に理解することは困難
 脳活動の時空間活動パターンから、その脳活動を引き起こすもの(画像などの視覚刺激、音などの聴覚刺激、被験者が記憶している内容など)がどんなものであるかを推定



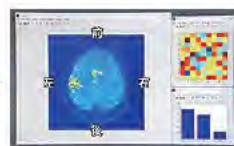


これまで何がデコーディングできているか

じゃんけん動作をロボットハンドに再現



脳活動をMRI装置で撮像

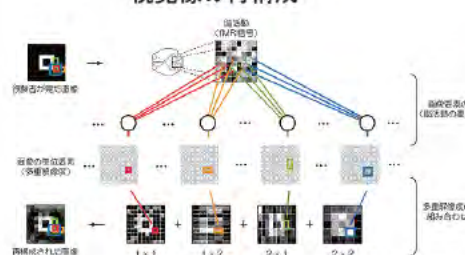


画像データをコンピュータ解析



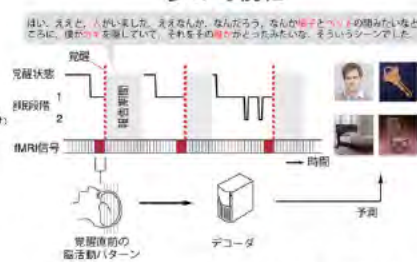
ロボットハンドで再現

視覚像の再構成



(Miyawaki et al., 2008)

夢の可視化



(Horikawa et al., 2013)



デコーディッド・rfMRIニューロフィードバック

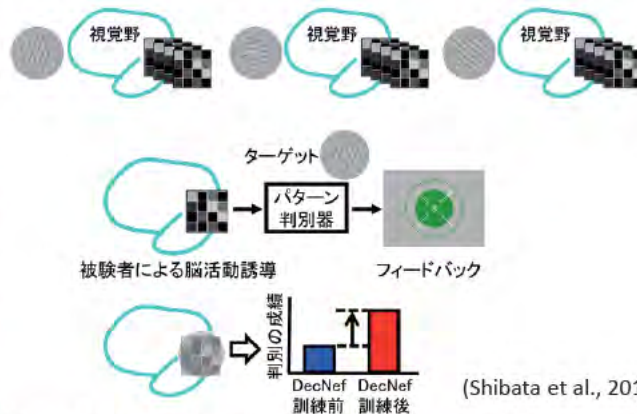
デコーダ作成



ニューロフィードバック訓練



事後
視覚テスト

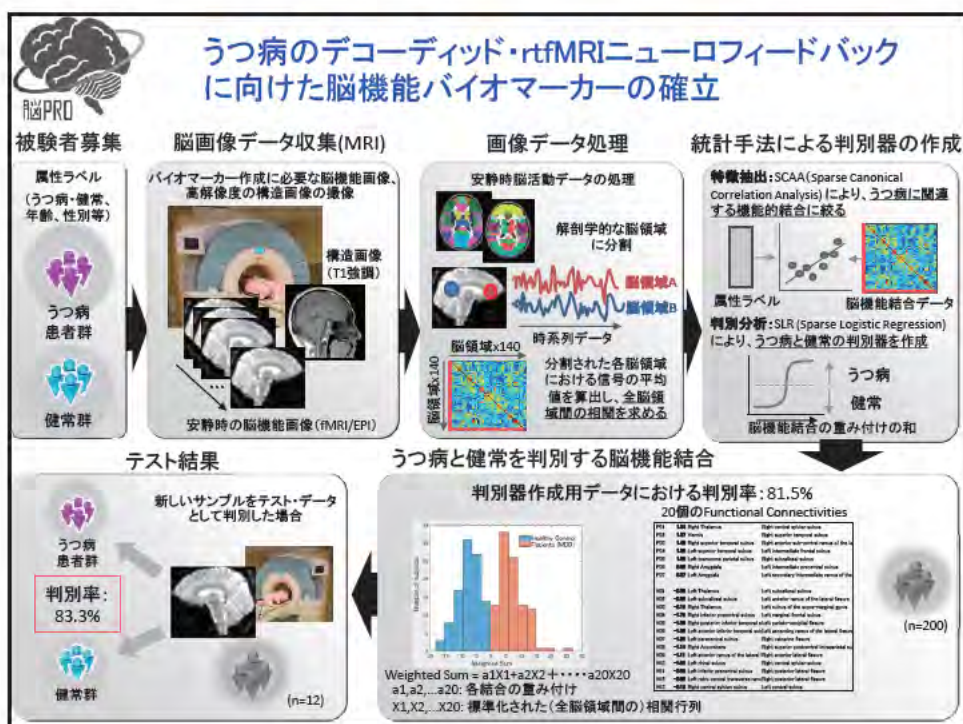
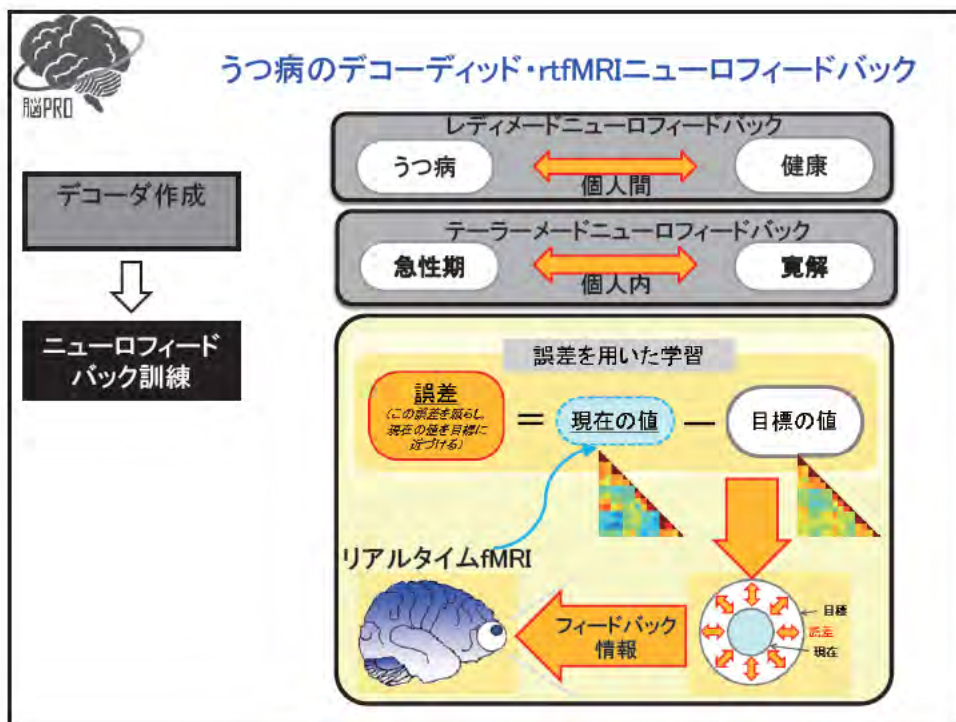


(Shibata et al., 2011)

視覚野における特定の脳活動パターン(ターゲットパターン)のくり返しのみで、そのパターンに対応する視覚特徴(ターゲット方位)に対する知覚学習を引き起こすことが可能

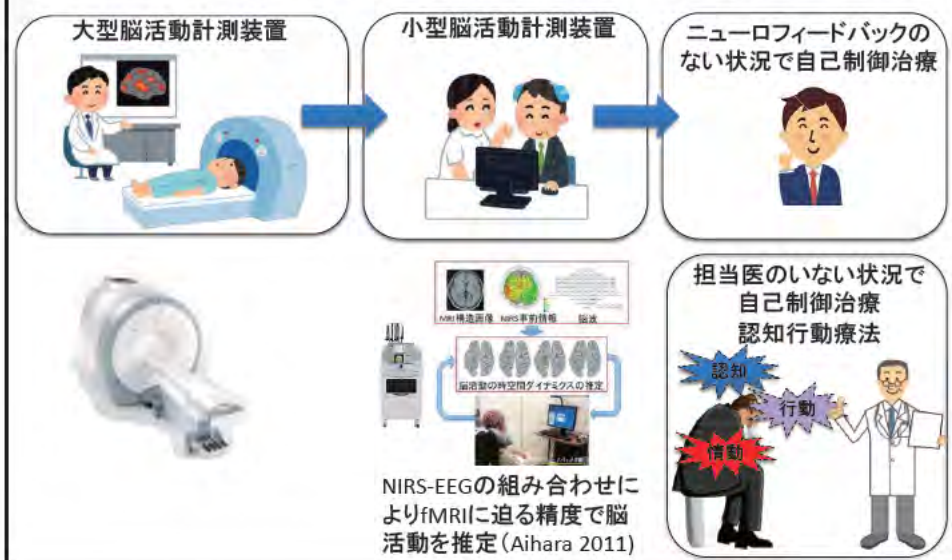
@デコーディッドニューロフィードバックの効果は2ヶ月は持続 (Fukuda et al, in press)

@進行中のデコーディッドニューロフィードバック; ある顔が好きか嫌いか



うつ病のデコーディット・rfMRIニューロフィードバックの展望

ニューロフィードバックによる個人の脳活動に応じたパーソナライズドなうつ病治療



補足資料

うつ病のニューロフィードバックの課題

- * 課題や教示方法を含めた効果増強の工夫
- * ニューロフィードバックの効果検証(RCT)
- * rt-fMRIからNIRS-EEGへデータ変換
- * ニューロフィードバック法のメカニズム解明
- * 倫理的問題

ヨーロッパでの精神疾患へのニューロフィードバックの取り組み

European Commission
RESEARCH & INNOVATION
Health

European Commission's Research & Innovation's Health's Medical Research's Brain Research's

BRAINTRAIN
Taking imaging into the therapeutic domain: Self-regulation of brain systems for mental disorders

Coordinator: David LINDEN
Project Number: 602186
EC contribution: € 5,998,661.00
Project website: under construction

Our proposal is based on the idea that real-time functional neuroimaging can be used to train patients to regulate their own brain activity via neurofeedback training and thus modulate the brain networks of mental disorder, restore function, improve symptoms and promote resilience.

We have brought together the core groups that have been instrumental in the development of methods for real-time functional imaging and fMRI (functional magnetic resonance)-based neurofeedback and have led the initial clinical applications in neuropsychiatric disorders. Our proposal has three main components, the development and refinement of methods for the real-time analysis and feedback of fMRI data and combination with other imaging modalities (WP2), the adaptation of fMRI mapping techniques to localize disease-relevant networks and development of protocols for their self-regulation through neurofeedback (WP3) and the assessment of feasibility and clinical effects in several mental disorders that are characterised by dysfunctional brain systems for motivation, emotion regulation and social communication and by important therapeutic gaps (autism spectrum disorders, alcohol addiction, post-traumatic stress disorder, childhood anxiety disorders, binge-eating disorder) (WP4).

We will also explore the potential transfer of (laboratory-based) imaging feedback training into everyday settings through ambulatory and assistive technologies such as electroencephalography (EEG) and gaming (WPS). We will engage with potential users of these technologies (healthcare professionals and providers, medical instrument and software manufacturers, patient and carer associations) through several workshops, liaise with regulatory authorities and disseminate findings to the academic and user communities in WP6.

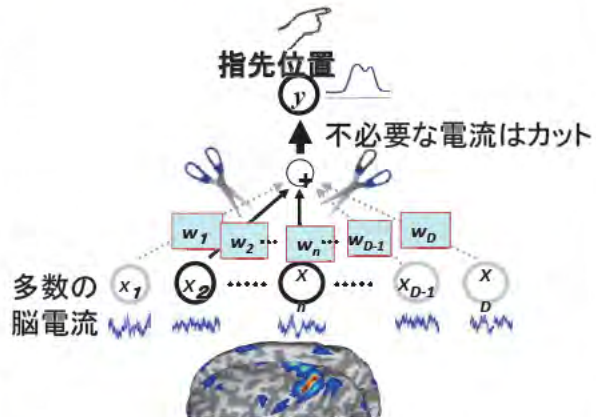
スパース推定法

データの**特徴的な部分**を抜き出せば
正しく推定することができる

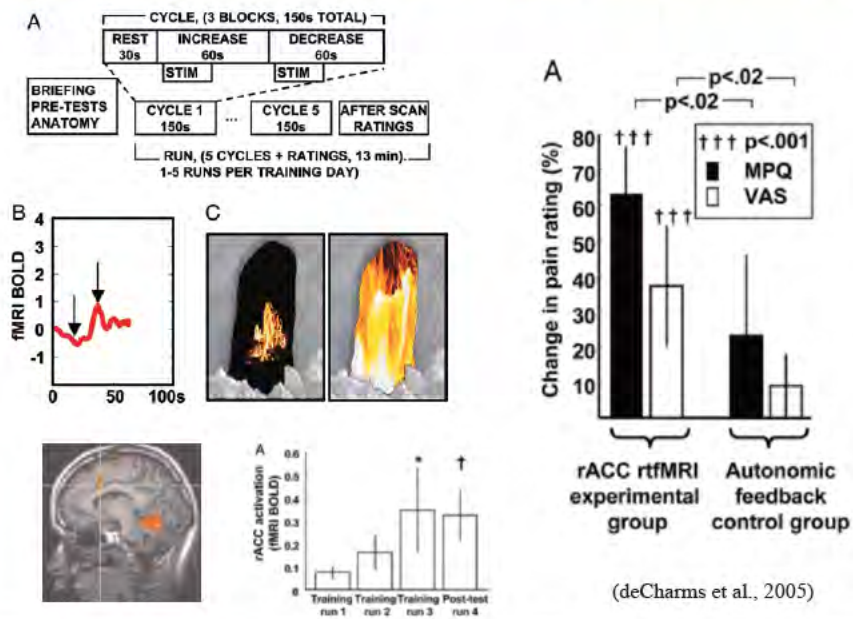
指先位置を知るのに特徴的な電流を自動的・効率的に選択



Albert Einstein (1879–1955)

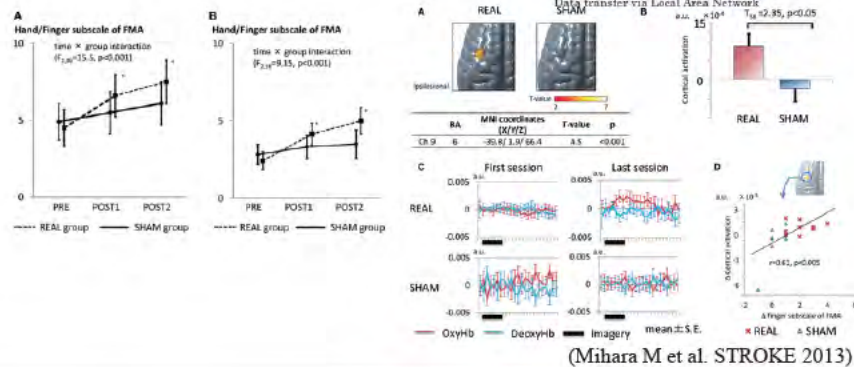


Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI

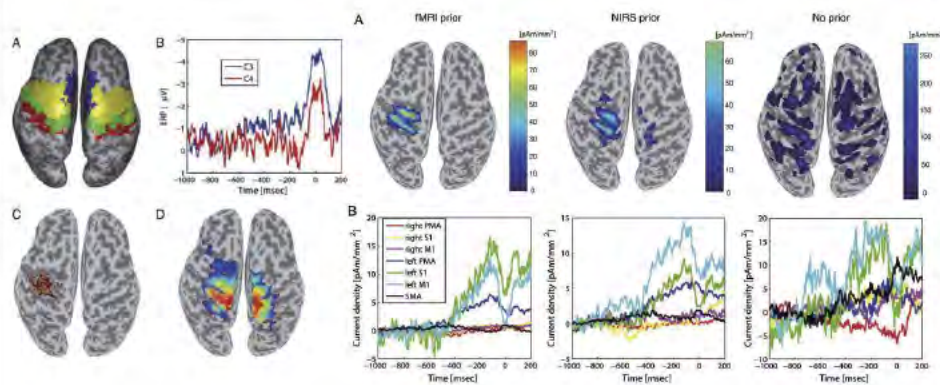


Near-infrared Spectroscopy-mediated Neurofeedback Enhances Efficacy of Motor Imagery-based Training in Poststroke Victims; A Pilot Study

- ✓ 20 hemiplegic subjects with first-time subcortical.
- ✓ inclusion criteria; presence of motor hemiparesis, no sensory loss, no cognitive disturbance, no depression, no carotid stenosis, no history of neurological disorders.
- ✓ excluded criteria; hemianopia, moderate-to-severe aphasia, neglect.



Cortical current source estimation from electroencephalography in combination with near-infrared spectroscopy as a hierarchical prior



VBMEGを用いたNIRS-EEGの組み合わせによりfMRIに迫る精度で脳活動を推定

(Aihara et al., Neuroimage 2012)

うつ病の基礎研究の現状と展望

2015 年 3 月 26 日

理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チーム
チームリーダー 加藤忠史

現在、主力となっているうつ病の生物学的研究としては、脳画像研究、ゲノム研究、バイオマーカー研究、動物モデル研究などがある。

脳画像研究

さまざまな心理課題を負荷し、脳の反応を見るファンクショナル MRI (fMRI)、継続して fMRI を撮像し脳の中でどのような回路の連絡が強いかを見る安静時結合 fMRI、神経伝達物質の受容体やトランスポーターのリガンドを用いて、これらの脳内動態を調べる分子イメージング (SPECT、PET) などを中心である。これらの研究は、精神症状と脳の機能の対応をつけることに對し大きな貢献をしてきた。ごく一例を挙げれば、恐怖表情を見せた時の扁桃体の賦活を測定した研究では、うつ病において、扁桃体の賦活が亢進しているとの結果が比較的一致している。うつ病では、全てか無か思考、過剰な一般化などの特徴的な認知パターンが見られ、これが認知療法のターゲットとされている。情動は、fight or flight、闘争 or 逃走などと言われるように、二律背反の行動出力のどちらかを瞬時に決定する役割を担っている。従って、うつ病で見られる特徴的な認知パターンは情動の特徴そのものであり、扁桃体が賦活しやすいという fMRI の結果は、それによく一致しているともいえる。実際、恐怖表情に対する扁桃体の賦活が強い人のほうが認知療法によく反応するといった報告があり、fMRI が症状評価や治療効果判定に用いられる可能性がある。更に、扁桃体の賦活の程度をリアルタイムでフィードバックすることにより、認知を変えようという試み、すなわちニューロフィードバック療法も検討が始まっている。認知療法とニューロフィードバックの併用により、より有効な治療を目指すことも、今後、現実的な方向性と言えるであろう。

一方、うつ病は異種性の高い疾患であり、メランコリー型、非定型、季節型、双極スペクトラム [双極性障害の初発のうつ状態など]、認知症前駆状態など、さまざまな亜型を鑑別診断できる方法の開発が急務である。中でも、アルツハイマー型認知症の前駆症状によるうつ病については、アルツハイマー病研究の進展により、アミロイドイメージング、タウイメージングなどが臨床現場で用いることができるようになれば、臨床的に診断が可能となることが期待される。また、双極性障害の初発のうつ状態は、双極性障害研究による

成果が応用されることが期待される。

また、現状の治療をより有効に行うことができるようにするため、治療の最適化を可能にする検査法（分子イメージング法による至適用量の設定等）も期待される。

その他、パーキンソン病の診断法として検討されている経頭蓋超音波法、レビー小体型認知症における心筋シンチグラムなど、他のモダリティもある。これらの方法により、臨床症状のみでは診断の困難であったパーキンソン病の前駆状態におけるうつ病、レビー小体型認知症の前駆症状によるうつ病などの診断が非侵襲的に行えるようになると期待される。

脳波・脳磁図は、fMRI と異なり、高い時間分解能で解析を行うことができ、期待されている分野である。統合失調症では、 γ 波の同期性や誘発電位の所見が多く報告されているものの、うつ病ではさまざまな所見が報告されているものの、診断的意義が確立しているとは言い難い現状がある。

また、近赤外スペクトロスコピーについては、既に診断補助目的で保険適用されているが、薬物の影響、頭皮血流の影響、再現性などの課題を克服し、その有用性を確認していくことが期待される。

ゲノム研究

一方、ゲノム研究は、患者血液由来の DNA を用いて、ゲノムの中の精神疾患に関連している遺伝子の個人差を同定しようとするものである。統合失調症では、22q11.2 ほか、いくつかの染色体上の大きな領域の欠失（CNV、コピー数変化）が強いリスク要因となることが報告され、注目された。更に、こうした CNV は、両親は持っていないにもかかわらず、患者で生じている場合があり、これが統合失調症や自閉症のリスク要因となっていることがわかった。自閉症では、多数例の両親と患者のトリオの解析から、10～15%のケースで、両親が持っていない点変異が関係している可能性が示唆されている。こうした遺伝子変異はシナプス機能や神経興奮などに関係するものが多いようである。また、多数例の統合失調症患者でゲノム全体の遺伝子多型を比較する研究で、次々と関連遺伝子が見出されている。こうした研究の結果を解析すると、数千個の遺伝子が関係しているというモデルの一方、数十個関係しているというモデルよりもよく疾患を説明するということがわかり、関連している遺伝子は予想外に多い可能性も考えられている。

しかしながら、こうした統合失調症や自閉症におけるゲノム研究の進展に比して、うつ病では大きな進展はなく、出遅れている。双極性障害のゲノム研究においては、欧米のゲノムワイド関連研究で、1 万人を超えるサンプルの集積により、意義ある結果が得られ始めたが、うつ病に関しては強力なピークは見られておらず、うつ病という診断では、異種性が高く、ゲノム研究には適していない可能性が考えられ、今後は遺伝環境相互作用を含めた解析、ゲノム情報を組み合わせた前向きコホート研究、および環境要因が成長後の疾患

を引き起こすメカニズムを探るエピジェネティクスの観点からの解析が必要と考えられる。なお、臨床で得られるビッグデータの解析からも、コホート研究と同様の意義を持つデータが得られる可能性が期待されることから、ビッグデータ解析研究も必要である。

後述のモデル動物の開発のためには、オッズ比の高いまれなゲノム要因の同定が必要であり、ゲノムワイド関連研究やコピー数解析に加え、全ゲノム／エクソーム解析が必要である。

なお、糖尿病では欧米と日本で異なったパスウェイのゲノム要因が関与していることも観察されており、欧米で見いだされたゲノム要因に基づく動物モデルのみで診断法、治療法開発研究が進んだ場合、日本人には有効でないリスクがあり、日本人におけるゲノム研究は、日本人のうつ病を克服するためには必須である。また、ゲノムデータから脳科学研究につなげ、分子ネットワークレベルの知見を得るためには、バイオインフォマティクスが重要となる。

バイオマーカー

うつ病では、未だ生物学的な診断法がなく、新しい診断技術の開発が必要である。

診断法としては、前述の非侵襲的脳画像法・生理学的測定法、ゲノム解析に加え、バイオサンプルの測定（血液、脳脊髄液など）が行われている。

バイオサンプルを用いた解析では、代謝物（メタボローム）、蛋白（プロテオミクス）、mRNA（トランスクリプトーム）、マイクロ RNA、エピゲノムなどのオミックス解析が盛んに行われており、種々の興味深い知見が報告されているが、多くの研究により繰り返し確認された所見としては、デキサメサゾン-DRH 試験、BDNF、サイトカインなどの免疫マーカーがあるが、これらについても未だ臨床的意義が確立しているとはいいがたい。

なお、精神疾患の診断法開発においては、服用中の薬剤の影響を除外することが難しく、未投薬例の研究のみでは十分な症例数が集めにくいといった問題があること、末梢と中枢の関係を調べるのが難しいことなどから、動物モデルを用い、投薬の影響や末梢と中枢の対応について検証しながら、ヒトと動物のデータを総合的に解釈していくなど、基礎研究と臨床応用との間の谷間を埋める努力が必要である。

モデル動物

モデル動物は、構成概念妥当性、表面妥当性、予測妥当性の 3 つの妥当性を満たすことが望ましい。表面妥当性については、種の違いによる限界があるものの、うつ病では身体症状も多いことから、幻聴、妄想などの体験症状を重視する統合失調症に比べ、動物モデルは比較的评价しやすいといえる。また、予測妥当性においては、疾患の異種性による治療反応性の多様性や、薬の作用時間など、種々の要素を考慮する必要がある。

構成概念妥当性を満たす動物としては、

疾患のリスクを高めるゲノム要因を導入した遺伝子改変動物

環境要因による動物モデル

疾患を引き起こしている神経回路病態を再現した動物

などが考えられる。

モデル動物に用いる動物としては、各動物種の特徴を活かして、

- ・ ゲノム改変が容易で行動解析法が整備されているマウスなどの齧歯類
- ・ ゲノムレベルおよび行動的特徴（社会行動、認知機能、眼球運動など）においてヒトに近く、日本でゲノム改変技術が確立されたマーモセットなどの霊長類
- ・ 透明度が高く生体イメージングに適したゼブラフィッシュなどの魚類
- ・ ライフスパンが短く遺伝学的スクリーニングに有用なショウジョウバエなどが、目的に応じて使い分けられている。

光遺伝学（オプトジェネティクス）・化学遺伝学などを用いた神経回路操作による、急性・可逆性のモデル動物も目的によって有用と考えられ、最近、こうした技術を手綱核、中脳腹側被害、背側縫線核など、さまざまな候補脳部位に適用した研究が神経科学領域で進んでおり、今後の発展が期待される分野である。ただし、これらの動物の行動評価法としては、未だに強制水泳などのうつ病と直接関係のない行動試験が広く行われている現状があり、画期的なブレークスルーには至っていない。

iPS 細胞

ヒトではゲノム研究および画像研究が可能であるが、細胞・神経回路レベルの研究は困難である。一方、マウスではヒトの病気を完全にモデル化できていない。こうした現状で期待されているのが患者由来 iPS 細胞を用いた研究である。

患者由来 iPS 細胞を用いた疾患モデル細胞の解析が、既に双極性障害や統合失調症において報告されているが、これらの所見については、更なる研究で確認していく必要がある。

また、iPS 細胞由来神経系細胞を組織に成長させて解析するオーガノイド、あるいは iPS 細胞由来神経幹細胞を動物に移植する「キメラアッセイ」といった解析にも期待がかかっている。

また、現時点では、iPS 細胞を多数作成することの困難から、何らかのゲノム変異を有する症例に焦点を当てることが多い。こうした研究の実現のためには、これまでのゲノム研究とは異なり、逆表現型同定（reverse phenotyping）あるいは遺伝型先行方式（genotype first approach）と呼ばれるような、ゲノム解析後、ゲノム変異を持つ患者に再度アクセスして、詳しく表現型の解析を行う研究のアプローチが有効であり、そのためには、こうした研究を行うことを可能にするような、倫理・法・社会的問題への取り組みが必要である。

脳病変の探索

これまでのうつ病の死後脳研究では、候補脳部位において研究が進められ、スパイン蛋白の減少等、多くの所見が報告されているが、うつ病の神経病理学的所見として確立しているものは未だ存在しない。このように、うつ病の脳病変が特定されていない中では、候補脳部位にとらわれず、モデル動物で網羅的な脳病変の探索を行い、最終的にこれをヒト脳組織で確認するというアプローチが必要である。

モデル動物における網羅的解析のためには、脳透明化技術を用いた 3D 観察技術などが利用可能であろう。

また、うつ病患者の脳組織における検討については、日本人における脳組織リソースが今のところほとんど神経疾患に限られており、うつ病、双極性障害患者の脳組織リソースはほとんどないに等しい状況にある。今後、うつ病・双極性障害の脳組織リソースを充実させる方策が必要である。

創薬

創薬への応用については、これまでの、既存の抗うつ薬の作用機序を元にした臨床開発、既存の動物モデルと病態仮説を元にした抗うつ薬の開発のスキームが限界に達していることが指摘されている。

今後は、アカデミアにおける独創的な標的分子の発見を創薬につなげていく支援体制（化合物ライブラリーの供給、ハイスループットスクリーニング支援、インシリコ創薬支援、医師主導臨床試験支援等）の充実およびアカデミアと産業界を橋渡しするシステム（研究者による創薬ベンチャー設立支援を含む）により、上記に述べたような、ゲノム研究を基盤とした動物モデルを用いた創薬の進展が期待される。

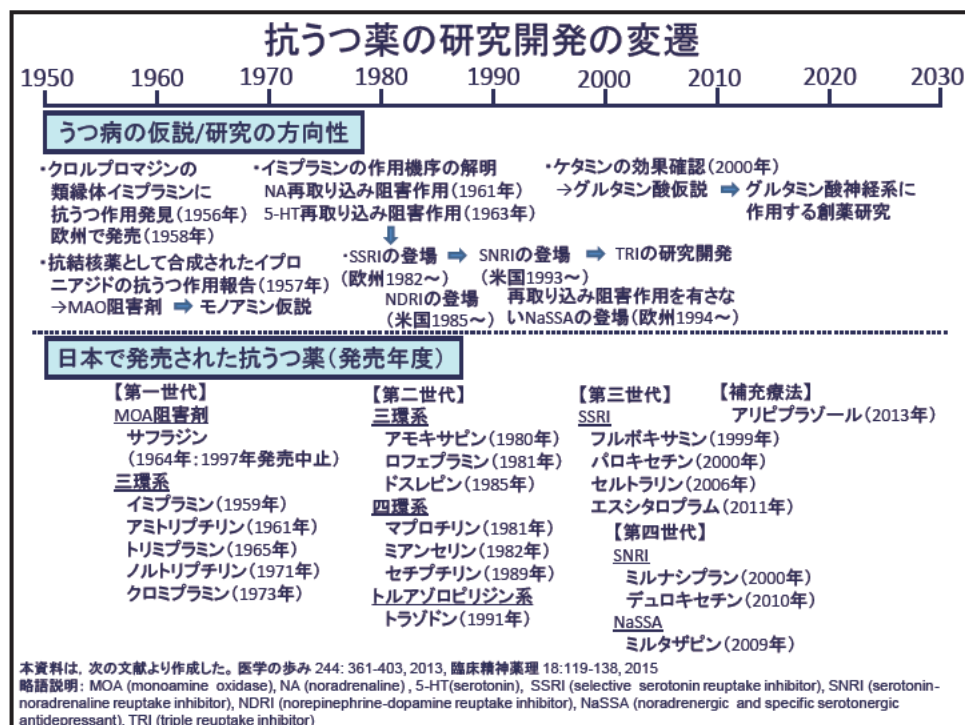
抗うつ薬の研究開発の変遷と動向

大塚製薬株式会社
菊地哲朗

抗うつ薬の研究開発の変遷

- 1950年代、抗精神病薬として研究していたイミプラミンに抗うつ作用があることが発見され、その作用機序はセロトニン及びノルアドレナリン再取り込み阻害作用であることが明らかにされた。そして、イミプラミンを出発点として三環系及び四環系の抗うつ薬が誕生した。
- もう一つは抗結核薬イプロニアジドの有害事象(気分高揚, 多幸)からモノアミンオキシダーゼ阻害作用を機序とする抗うつ薬が誕生した。さらにインドジャボク(印度蛇木, 学名 *Rauwolfia serpentina*) から単離されたレセルピンの長期服用から生じるうつ状態がカテコールアミン枯渇作用によることが明らかにされて、うつ病の「モノアミン仮説」が誕生した。
- 1980年代になって三環系抗うつ薬の効果を残し有害事象を取り除くことを目的として、選択的なセロトニン再取り込み阻害作用を有する選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI) 及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor; SNRI), さらに四環系抗うつ薬からモノアミン再取り込み阻害作用を有さないノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬 (noradrenergic and specific serotonergic antidepressant; NaSSA) のミルタザピンが誕生した。
- 本邦では、これら新規抗うつ薬の開発が10年以上遅れて、1999年に初めてのSSRIであるフルボキサミンが登場した。その後、2000年にSSRIのパロキセチン, SNRIのミルナシبران, 2006年にSSRIのセルトラリン, 2009年にNaSSAのミルタザピン, 2010年にSNRIのデュロキセチン, そして2011年にSSRIのエスシタロプラムが登場した。また、2013年には、ドパミンD2受容体部分アゴニストである抗精神病薬アリピプラゾールがうつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)への補充療法として登場した。

出典:臨床精神薬理 18:119-138, 2015



抗うつ薬の研究開発の動向

- 現在のところモノアミン系以外の新しい機序の抗うつ薬は誕生していない。うつ病のモノアミン仮説から「最も合理的かつ最強の抗うつ薬」としてセロトニン・ノルアドレナリン・ドパミン再取り込み阻害薬(triple reuptake inhibitor; TRI)の研究開発が進められているがまだ実用化していない。
- モノアミン系とは直接関連しない非モノアミン系の作用機序として神経ペプチド系の薬物候補(サブスタンスPのNK1受容体拮抗薬, コルチコトロピン放出因子1(CRF1)受容体拮抗薬, パソプレシンV1b受容体拮抗薬など)の研究開発が行われているがまだ実用化していない。
- 2000年に米国Yale大学の研究者らが、グルタミン酸受容体の一つであるN-メチル-D-アスパラギン酸(N-methyl-D-aspartate; NMDA)受容体拮抗薬ケタミンが、1回の静脈内投与で即効性の抗うつ作用を示すことを報告した。その後、治療抵抗性患者を対象とした複数のプラセボ対照二重盲検試験で追試されている。現在、「うつ病のグルタミン酸仮説」に則ってグルタミン酸神経系に作用する抗うつ剤の研究開発が積極的に行われている。

出典: Eur J Pharmacol. 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.046>
臨床精神薬理 17: 1495-1500, 2014

セロトニン・ノルアドレナリン・ドパミン再取り込み阻害薬 (triple reuptake inhibitor; TRI)

背景

ドパミン機能低下は快楽消失などと関係し大うつ病で脳内ドパミン機能が低下している所見が報告されていることより、セロトニン及びノルエピネフリンに加えてドパミン再取り込み阻害作用を併せ持たせたモノアミン再取り込み阻害薬TRIは、SSRI及びSNRIに比べてより強い(治療スペクトラムの広い)抗うつ薬になる可能性がある(医学のあゆみ 244: 381-385, 2013)。

化合物名	開発会社	開発段階	臨床情報
BMS-820836	Bristol-Myers Squibb (BMS)	Phase 2b	既存薬で十分に反応しない大うつ病患者において、BMS-820836はSSRIであるエスシタロプラム及びSNRIであるデュロキセチンに比べてより優れた効果を示せなかったと報告された(2013年8月14日, http://www.pmlive.com/pharma_news/bms_drops_antidepressant_in_phase_iib_497309)。
Amitifadine/ EB-1010/ DOV 216, 303	Euthymics Bioscience, Inc.	Phase 2b	ファーストラインの抗うつ薬に反応しない大うつ病患者において、amitifadineの50及び100 mgの用量は、プライマリーエンドポイントにおいてプラセボに対して有意差を示せなかった。ただし、100 mgの用量でも安全性に問題なかったことより、より高用量の試験を実施すると発表した(2013年5月29日, http://euthymics.com/press-releases/euthymics-reports-top-line-results-from-triade-trial-of-amitifadine-for-major-depressive-disorder/)。

神経ペプチド系の作用機序の薬物の研究開発－1

背景

神経ペプチドは神経伝達物質、あるいは共存伝達物質(co-transmitter)として作用し、多くはモノアミン神経伝達を調節することが報告されている。それゆえ、新しい抗うつ薬のターゲットとして注目されている。いくつかの神経ペプチドは基礎的に抗うつ薬のターゲットになることが検証されている(Eur J Pharmacol. 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.046>)。

ターゲット	化合物名	開発会社	開発段階	臨床情報
サブスタンスP NK1受容体 拮抗薬	L-759274	Merck & Co	Phase 2	大うつ病患者におけるプラセボ対照二重盲検比較試験(6週間投与)で、L-759274はプラセボに対して有意に改善した。概して忍容性及び安全性は問題なかった。L-759274の性機能不全の発現率はプラセボ群と類似していた(Neuropsychopharmacology 29: 385-392, 2004)。
	Aprepitant/ MK-869	Merck & Co	Phase 3	大うつ病患者におけるプラセボ対照二重盲検比較試験(8週間投与)で、aprepitantはプラセボに対して有意に改善しなかった。しかし、同時に評価したパロキセチンはプラセボに対して有意に改善した(Biol Psychiatry 59: 216-223, 2006)。
	Casopitant	GlaxoSmithKline (GSK)	Phase 2	大うつ病患者におけるプラセボ対照二重盲検比較試験(8週間投与)で、casopitantの高用量(80 mg)はプラセボに対して有意に改善したが、低用量(30 mg)は有意に改善しなかった(J Clin Psychopharmacol 31: 727-733, 2011)。

神経ペプチド系の作用機序の薬物の研究開発ー2

ターゲット	化合物名	開発会社	開発段階	臨床情報
コルチコトロピン放出因子1 (CRF1)受容体拮抗薬	Pexacerfont /BMS-562086	BMS	Phase 2	過去に大うつ病患者においてプラセボ対照二重盲検比較試験を実施したとの報告がある。最近では, Stress-induced Food Cravingで臨床試験を実施中との報告がある (https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=BMS-562086++or+pexacerfont)。
	GSK561679	GSK	Phase 2	米国にてPhase 2試験完了したとの情報あり (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00733980)。
パソプレシンV1b受容体拮抗薬	SSR149415	Sanofi-Aventis	Phase 2	大うつ病患者における2本のプラセボ対照二重盲検比較試験でSSR149415はプラセボに対して有意な改善作用を示さなかった。3本目の試験においてSSR149415はプラセボに対して有意な改善作用を示した。大うつ病に対するSSR149415の更なる評価が必要と記載されていた (J Clin Psychiatry 73: 1403-1411, 2012)。

グルタミン酸神経系に作用する薬物の研究開発ー1

背景

NMDA受容体拮抗薬である麻酔薬ケタミンが、治療抵抗性うつ病患者において単回投与で即効性の抗うつ作用を示したことより、ターゲットとしてNMDA受容体が注目されている。一方、ケタミンは、ヒトに統合失調症と類似した精神症状を引き起こすこと、反復投与による薬物依存の問題より、臨床応用には限界がある。NMDA受容体はいくつかのサブタイプの複合体として形成されているので、副作用と治療効果の分離を目的として、サブユニット選択的NMDA受容体拮抗薬、NMDA受容体コアゴニスト部位の部分アゴニストなどが研究開発されている (臨床精神薬理 17: 1495-1500, 2014)。

ターゲット	化合物名	開発会社	開発段階	臨床情報
NR2Bサブユニット選択的NMDA受容体拮抗薬	CP-101,606	Pfizer	Phase 2	パロキセチンで十分な治療効果を示さない大うつ病患者において、パロキセチンへの上乗せでのCP-101,606の単回静脈内投与はプラセボに比べてより大きな抗うつ作用を示し、さらに、CP-101,606で効果を示した患者の78%は単回静脈内投与後少なくとも1週間効果が持続した (J Clin Psychopharmacol 28: 631-637, 2008)。
	MK-0657	Merck & Co	Phase 2	既存薬で反応しない大うつ病患者における小規模のプラセボ対照の二重盲検/クロスオーバー比較試験において、MK-0657はプライマリーエンドポイントであるMADRSで有意な改善作用を示さなかったが、セカンダリーエンドポイントであるHAM-DとBeck Depression Inventory (BDI) では有意な改善作用を示した (J Clin Psychopharmacol 32: 551-557, 2012)。

グルタミン酸神経系に作用する薬物の研究開発－2

ターゲット	化合物名	開発会社	開発段階	臨床情報
NMDA受容体遮断薬 (迅速可逆的; rapidly reversible)	Lanicemine /AZD6765	Astra Zeneca	Phase 2b	既存薬で効果不十分な大うつ病患者でのプラセボ対照単盲検/静脈内投与比較試験において、既存治療へのlanicemine 100 mg静脈内投与(1週間に1回で3週間に渡って3回投与)はプラセボに比べてMADRSで2週間目から有意な改善作用を示し、この有意な改善作用は5週間まで持続した(すなわち、最終投与後2週間まで持続した)。忍容性は問題なかった。もっとも頻繁に認められた有害事象は頭痛であった(Mol Psychiatry 19: 978 -985, 2014)。
NMDA受容体グリシンサイト部分アゴニスト	GLYX-13	Naurex	Phase 2b	既存薬で効果不十分な大うつ病患者でのプラセボ対照二重盲検/単回静脈内投与試験において、GLYX-13単回静脈内投与はプラセボに比べて2時間以内で効果を発現し、その効果は7日間持続した。また、GLYX-13は精神症状を含めて問題になる有害事象を示さなかった(J Psychiatr Pract 21: 140 -149, 2015)。

グルタミン酸神経系に作用する薬物の研究開発－3

ターゲット	化合物名	開発会社	開発段階	臨床情報
mGlu2/3受容体拮抗薬	RO4995819	Roche	Phase 2	Phase 2 proof-of-concept studyを完了したとの情報あり(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01457677)。
	BCI-838	BrainCells, Inc.	Phase 2	Phase 2 proof-of-concept studyを実施予定との情報あり(2012年12月5日, http://www.prnewswire.com/news-releases/braincells-inc-announces-the-successful-completion-of-a-multiple-ascending-dose-study-of-bci-838-a-group-ii-mglur23-antagonist-and-the-company-plans-for-a-proof-of-concept-study-in-patients-with-treatment-resistant-depression-182166091.html)。
mGlu5受容体拮抗薬	RO4917523	Roche	Phase 2	Phase 2 proof-of-concept studyを完了したとの情報あり(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01437657)。
	AZD2066	AstraZeneca	Phase 2	過去にPhase 2 proof-of-concept studyを実施したとの情報あり(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01145755)。 開発中止の情報あり(Thomson Reuters Cortellis™ 2015)。

**発表資料 ーテーマ 2. 就労年齢層における
うつ病の現状ー**

科学技術・学術政策研究所科学技術動向研究センター「ライフイノベーション領域における科学技術シナリオプランニングに向けた調査研究—うつ病を事例として—」

日時 平成27年3月26日(木) 10時～17時

場所 科学技術・学術政策研究所会議室

情報提供2—プレゼンテーション1 国内外におけるうつ病の疫学と 予防医学研究の現状

東京大学大学院医学系研究科
公共健康医学専攻
教授 川上憲人

本プレゼンの要旨

- 国内外におけるうつ病の疫学と予防医学研究の現状



- 3つの提案
 - 提案1 うつ病を中心とした精神保健の人口内分布の可視化
 - 提案2: 疫学とラボをつなぐうつ病の病因探索・治療研究戦略
 - 提案3: さまざまなレベルでのうつ病予防プログラムの開発と効果検証

世界精神保健日本調査(WMHJ)(こころの健康 についての疫学調査に関する研究)

- ・ 地域住民約4千名を対象としたわが国最大の(非精神病性)精神疾患の疫学調査
- ・ 国際標準の精神科診断面接(WHO-CIDI3.0)による訪問面接調査
- ・ わが国の一般住民における気分、不安、物質使用障害の有病率、受診行動、危険因子、社会機能障害を明らかに
- ・ 平成13～18年度厚生労働科学研究費により実施
- ・ WHO世界精神保健調査(WMH)国際共同研究の一環



3

世界精神保健日本調査セカンド (ストレスと健康・全国調査)



2014

北海道、東北、北陸、甲信越、東海 (N=856)

2015

近畿、中四国、九州、沖縄 (N=1000 予定)

関連調査(別予算)

2014 岩手県仮設住宅

2014 宮城県仮設住宅

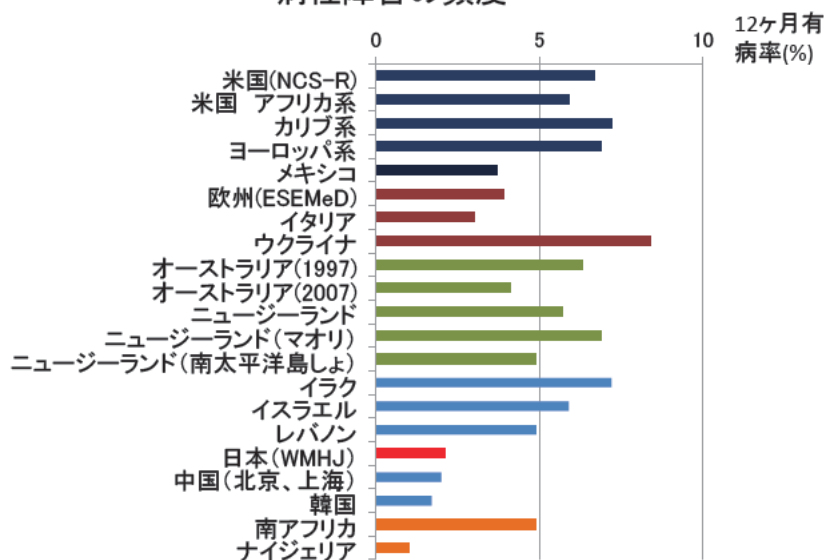
2013 福島県仮設住宅

2013

関東 (N=525)



世界の精神保健調査における一般住民中のDSM-IV大うつ病性障害の頻度



12ヶ月有病率＝過去12ヶ月間に診断基準を満たした者の割合(%)

世界の疾病負担 (Global Burden of Disease, GBD) 2010

全世界		日本	
・ うつ病	11位	・ 自傷行為	7位
欧州、北米各国では 4-7位		・ うつ病	12位
アジア各国では 6-8位		・ 不安障害	23位
アフリカ各国では 3-19位		・ 統合失調症	24位
・ 自傷行為	18位	※DALY(Disability Adjusted Life Year:障害調整生命年)への影響の大きさ $DALY = YLL$ (損失生存年数) $+ YLD$ (障害生存年数) YLDのみならうつ病は腰痛に次いで第二位の原因	
・ 不安障害	26位		
・ 薬物使用障害	31位		
・ アルコール使用障害	35位		
・ 統合失調症	43位		

Murray et al. Lancet, 2012. 日本データは
<http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/country-profiles>

精神障害の社会的コスト

国(使用されたデータ)	社会的コスト／年
日本 (2008) ¹⁾	約15兆円
欧州 (2010) ²⁾	5230億ユーロ
米国 (1990) ³⁾	1478億USDドル

社会的コストには、治療やサービスの費用、生産性損失、インフォーマルケアの費用が含まれている。

1) Greenberg PE, Sisitsky T, Kessler RC, et al. The economic burden of anxiety disorders in the 1990s. J Clin Psychiatry. 1999 Jul;60(7):427-35.

2) Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, et al. The economic cost of brain disorders in Europe. Eur J Neurol. 2012 Jan;19(1):155-62.

3) 伊藤弘人, 福田敬, 岩成秀夫, 他. 平成22年度障害者総合福祉推進事業(精神疾患の社会的コストの推計) 報告書. 学校法人順天堂大学, 2011.

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/shougaioken/cyousajigyou/dl/seikabutsu30-1.pdf>

提案1 うつ病を中心とした精神保健の人口内分布の可視化



米国NPO等による頭脳の健康インデックス (Brain Health Index)
<http://www.beautiful-minds.com/americas-brain-health-index>

うつ病の疫学 成果①ライフコースアプローチ

- ・ 遺伝、発達、脆弱性の形成、環境の相互作用により発症に至る**発達論的視点**。



世界精神保健調査から

子供時代の困難と成人後の
精神疾患の罹患

30歳以後の精神疾患の相対
危険度(HR)
0.0 0.5 1.0 1.5 2.0



Kessler et al. Br J Psychiatry, 2010.

人生早期の精神疾患罹患と
その後の世帯所得

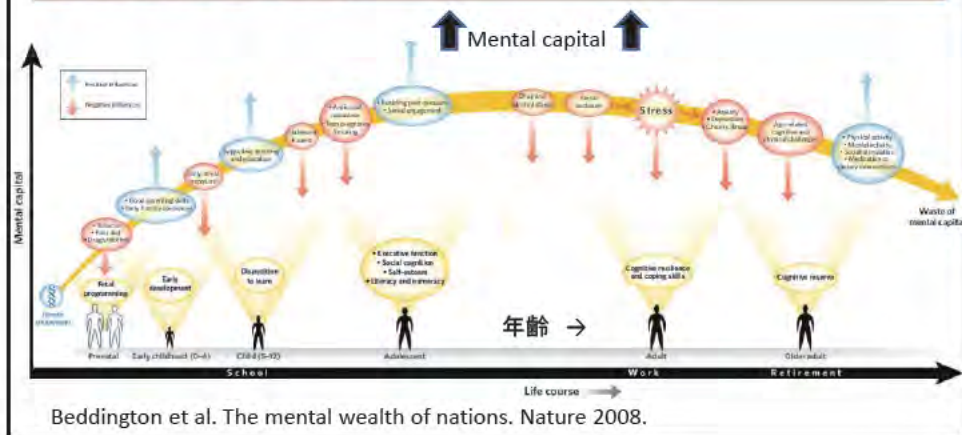
最終学歴卒業までの精神疾患の罹患
経験と現在の世帯所得との関係人口
寄与危険割合(PARP, %)

	PARP %
合計	1.1
低所得国 ／下位中所得国	0.5
上位中所得国	1.0
高所得国	1.4

Kawakami et al. Biol Psychiatry, 2012.

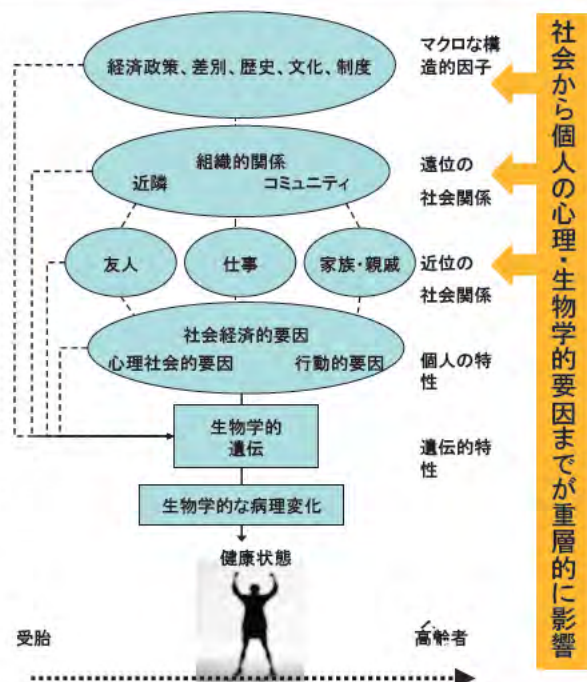
生涯を通じた心の資源の育成

心の資源 (mental capital) とは、個人が社会に貢献し質の高い人生を経験するための鍵となる要素。認知能力、フレキシブルで効率的な学習、情動の知能 (EQ)、社会的スキル、レジリエンスなどを含む (Beddington et al, 2008)。

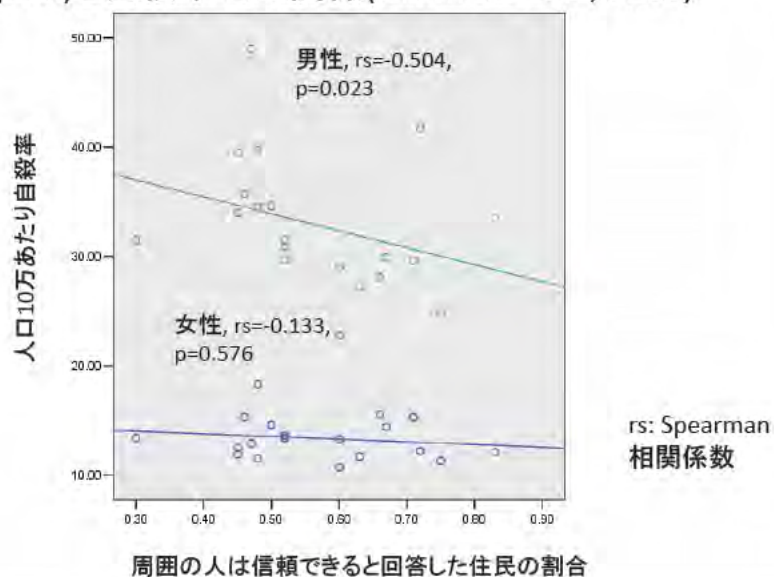


うつ病の疫学成果②うつ病の発症と治療に影響する社会的決定要因

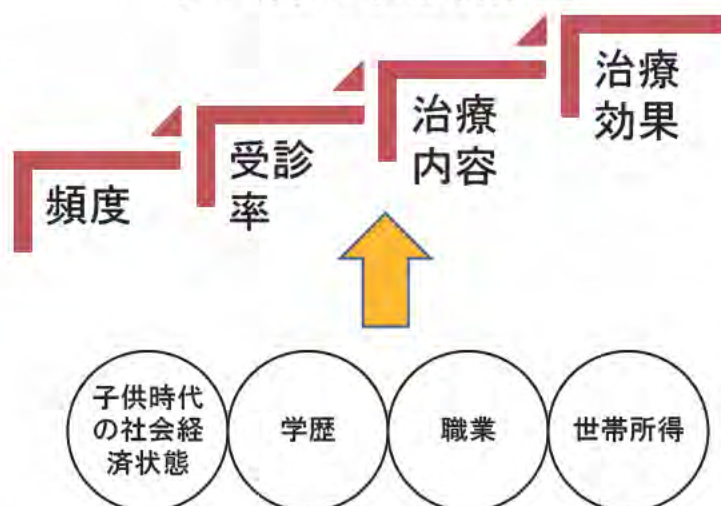
出典: Kaplan GA: What's wrong with social epidemiology, and how can we make it better? Epidemiologic Reviews 2004; 26: 124-135



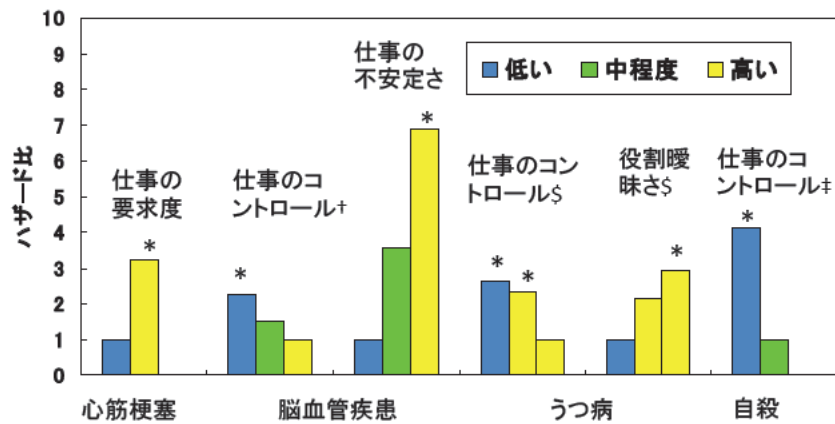
東京都内の20市区町村における社会関係資本(social capital)と自殺率との関係(Okamoto et al, 2012)



うつ病の社会格差



わが国のコホート研究による 職業性ストレスの健康影響



* P<0.05.

† Tsutsumi et al. Arch Int Med 2009; § Inoue et al. J Epi Comm Health, 2009;

‡ Tsutsumi et al. Psychother Psychosom 2007.

参考)労働時間とうつ病発症との関係は6つの研究で報告されているが結果はまちまち.

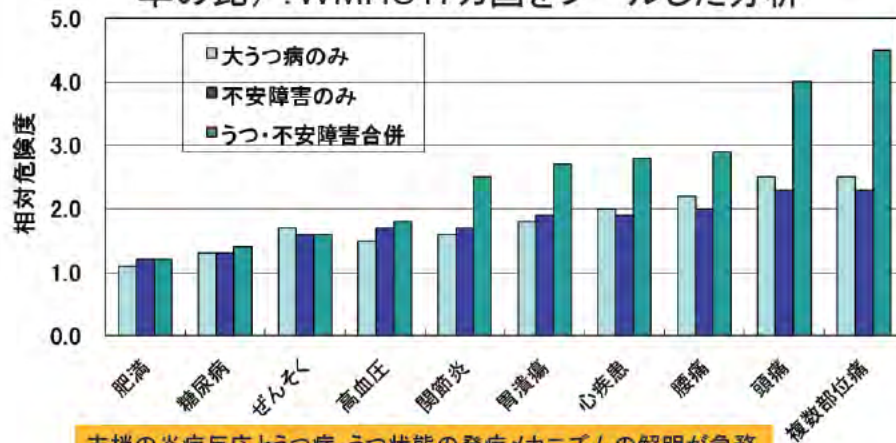
うつ病の疫学 成果③精神障害の 本質は合併 (comorbidity) にあり

- 精神障害と他の精神疾患との合併
 - 大うつ病性障害と全般性不安障害との合併
 - 青年期の社交不安障害がその後の大うつ病発症に影響する、等。
- 精神障害と身体疾患との合併
 - 精神障害が身体疾患の危険因子となる
 - 身体疾患が精神障害の危険因子となる
 - 身体疾患の経過に精神障害が影響する、等。

Prince et al: Lancet 370:859-77, 2007.

精神疾患と身体疾患の合併

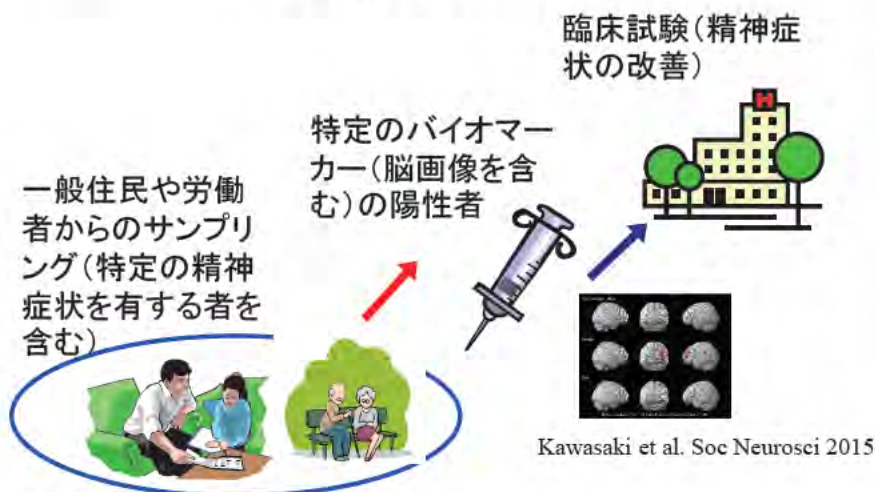
身体疾患と大うつ病・不安障害との関連(12ヶ月有病率の比):WMHS17カ国をプールした分析



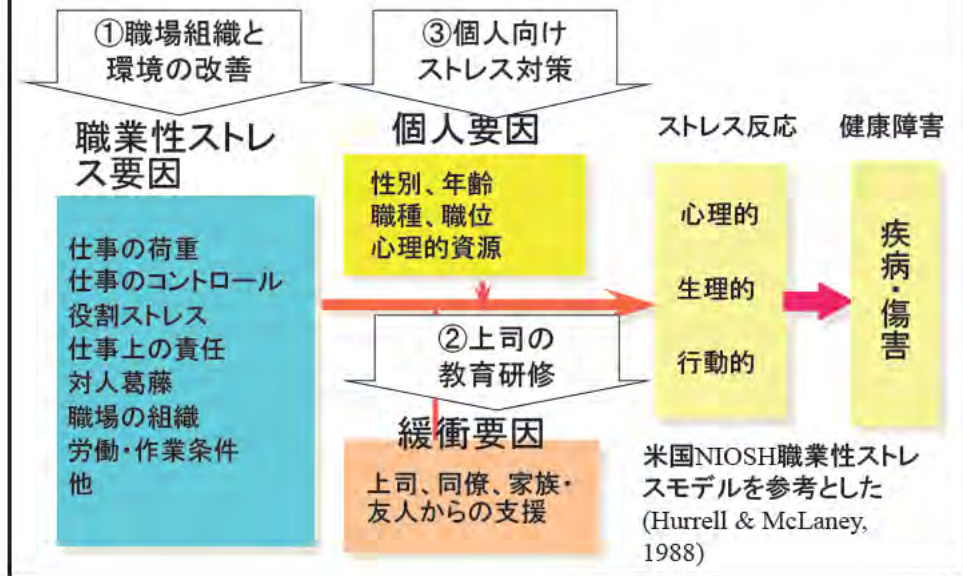
末梢の炎症反応とうつ病・うつ状態の発症メカニズムの解明が急務

相対危険度1.2以上の関連性は有意($p < 0.05$). Scott, K.M., et al. Depression-anxiety relationships with chronic physical conditions: Results from the World Mental Health surveys. *Journal of Affective Disorders*, 2007.

提案2:疫学とラボをつなぐうつ病の病因探索・治療研究戦略

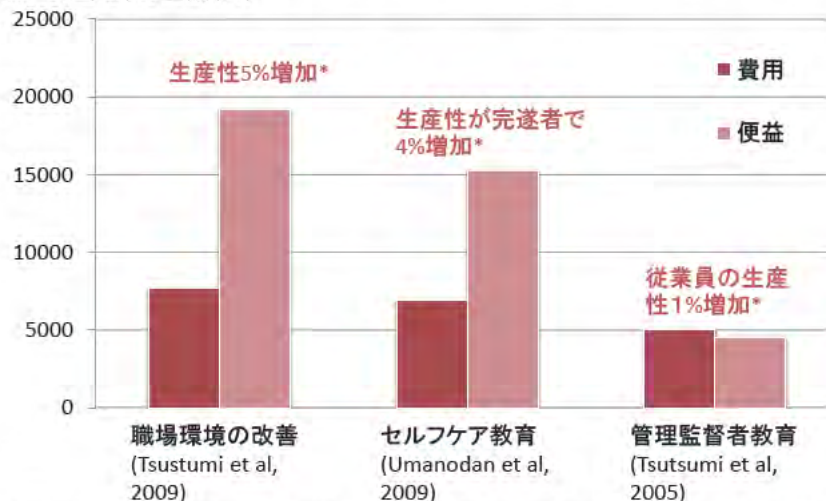


労働者におけるメンタルヘルス不調の予防: 3つのアプローチ



第一次予防対策の費用便益分析

従業員一人当たりの金額(円)

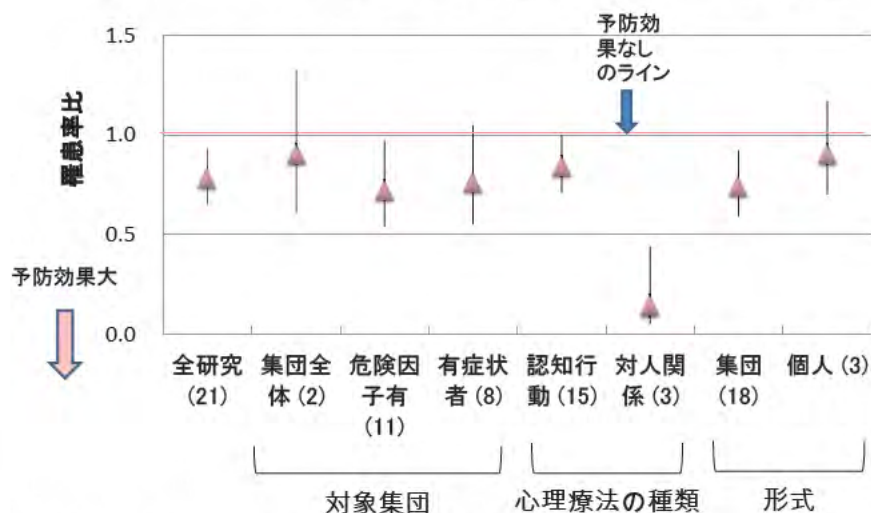


* 生産性増加を金額に換算するにあたって、従業員平均年収500万円のうち能力給はボーナス分(14%)とした。また生産性増加はゆっくり生じるとして1/2を乗じた。吉村他 産衛誌 (2012)

精神疾患の第一次予防は可能か？



心理療法によるうつ病の予防: メタ分析



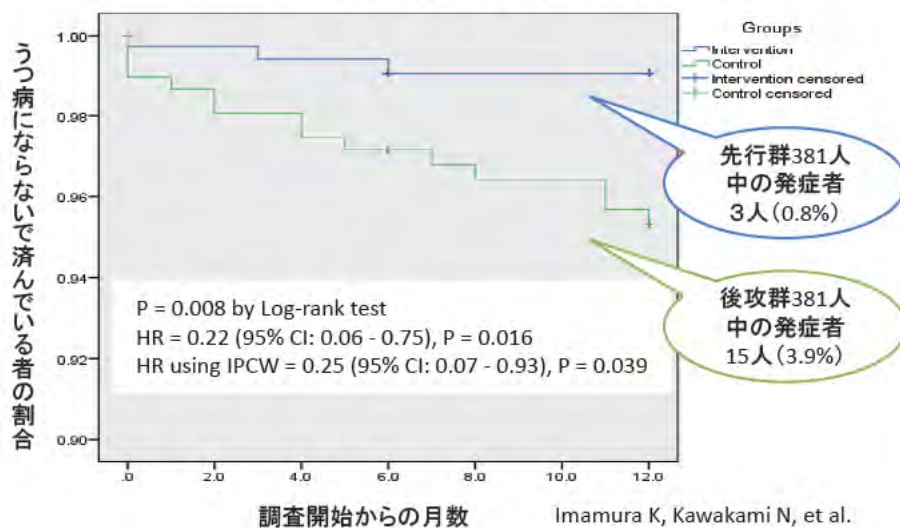
括弧内は分析された研究の数。縦線は95%信頼区間を示す。
Cuijpers et al. Am J Psychiatr 2008.

- 2015年1月13日プレスリリース: 東大、マンガを使ったeラーニングがうつ病予防に効果的なことを明らかに(財経新聞, 2015年1月14日; 日経デジタルヘルス, 2015年1月14日; 科学技術振興機構 Science Portal, 2015年1月19日;他多数)
- 2015年2月9日ワールドビジネスサテライト(WBS)で紹介



- Imamura K, Kawakami N, et al. PLoS One 2014; 9(5): e97167;
- Imamura K, Kawakami N, et al. Psychological Medicine 2015 <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291714003006>

マンガを使ったeラーニングのうつ病予防効果: 労働者における無作為化比較研究では介入(先行実施)群で対照(後攻)群にくらべてうつ病の発症が1/5に



うつ病の発症予測研究

このシートは、以下の質問に「はい」または「いいえ」で答えてください。回答の正確な評価は、画面下部の項目によって異なります。

1. 仕事
2. 家庭
3. 学校
4. 生活リズム
5. 健康
6. 仕事以外の生活

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

画面下部の項目は、画面下部の項目によって異なります。

過重労働等ストレス健康リスク予知チャート

- 大規模コホートデータからうつ病の発症予測式を作成。
- 必要な情報を入力すれば、健康リスクを算定。
- 過重労働リスクマトリックスで、対応の必要性を判断

過重労働リスクマトリックス

業務の過重性 (1月あたり 時間外・休日 労働時間)※	100hr <	④	⑦	⑨
	80hr <	②	⑤	⑧
	45hr <	①	③	⑥
		< 2.5%	2.5~5.0%	10% <=
		精神障害の10年以内発症リスク または、うつ病の1年以内発症リスク		

* 平成18年度厚生労働科学研究費「過重労働等による労働者のストレス負荷の評価に関する研究」(主任研究者 川上憲人)の研究成果。

提案3: さまざまなレベルでのうつ病予防プログラムの開発と効果検証

The Pyramid for
Mental and
Psychosocial Support

The Inter-Agency
Standing
Committee
(IASC), 2007



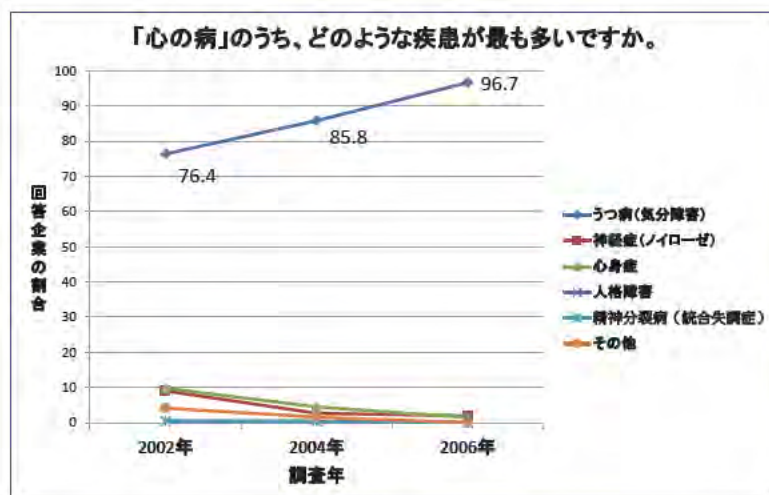
その他のトピックス

- WHOによる精神健康の新しい定義のうつ病対策への組み込み:「心の健康とは、一人ひとりが各々の可能性に気づき、また人生の通常のス^レスに対処することができ、生産的に実り豊かに働くことができ、所属する集団に貢献することができる、満足できる状態(well-being)のこと」(WHO, 2011)
- さまざまなレベルでのうつ病予防プログラムの人材開発
- 国際精神保健と開発の枠組みにおけるうつ病対策(World Bank, APEC road map, UN SDGなど)
- うつ病にともなう「障害」を持つ人々の権利と平等の確保に関する研究

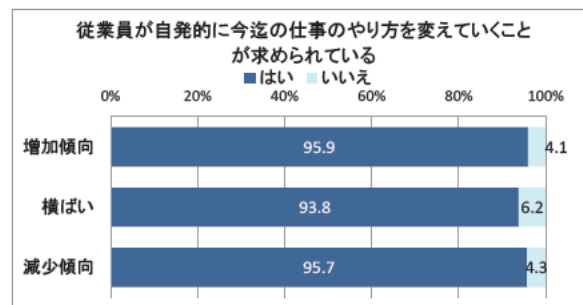
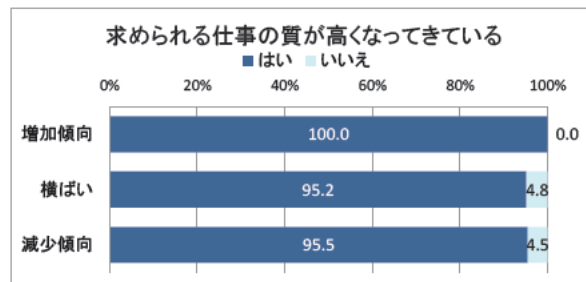
平成27年 3月26日

情報提供2—就労年齢層におけるうつ病の現状
企業内アンケートに基づくうつの実態調査
— 企業側から見た意義や必要性 —

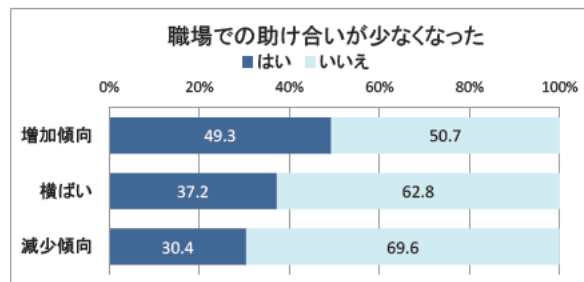
公益財団法人 日本生産性本部
メンタル・ヘルス研究所
根本 忠一



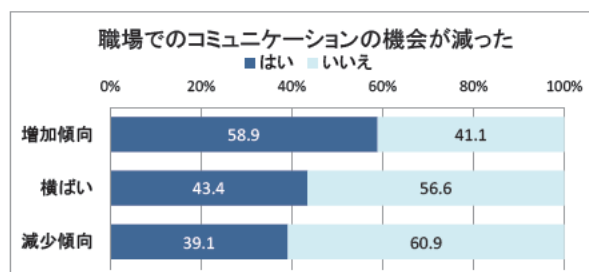
メンタル・ヘルス研究所(2002、2004、2006)
「メンタルヘルスの取り組みに関する企業アンケート調査」



メンタル・ヘルス研究所(2014)「メンタルヘルスの取り組みに関する企業アンケート調査」



P = .048



P = .024

メンタル・ヘルス研究所(2014)「メンタルヘルスの取り組みに関する企業アンケート調査」

JMIによる重回帰分析

目的変数	説明変数	重相関	決定係数
疲労	職場10尺度	0.704	0.496
抑うつ	職場10尺度	0.704	0.496
強迫	職場10尺度	0.644	0.415
不安	職場10尺度	0.656	0.430
アルコール	職場10尺度	0.183	0.034

目的変数: 疲労	標準化係数	有意確率	目的変数: 抑うつ	標準化係数	有意確率
仕事への適応感	-.005	.385	仕事への適応感	.031	.000
上司との関係	.009	.078	上司との関係	.041	.000
同僚との関係	-.096	.000	同僚との関係	-.233	.000
帰属意識	.029	.000	帰属意識	-.005	.379
仕事への負担感のなさ	-.399	.000	仕事への負担感のなさ	-.196	.000
仕事への意欲	.000	.994	仕事への意欲	-.029	.000
仕事の正確度	-.123	.000	仕事の正確度	-.261	.000
評価への満足感	-.021	.000	評価への満足感	.011	.031
将来への希望	-.162	.000	将来への希望	-.107	.000
社会的無責任	.146	.000	社会的無責任	.184	.000

5

組織内の孤立をJMI健康調査の質問項目から探ってみた。

2012年9月から2013年9月に調査をした産業人30,685名(平均年齢40.1歳)を対象に分析を行った。質問400項目のうち、下記の2項目と相関の高い項目を65項目選び、因子分析(最尤法、プロマックス回転、因子数を6に指定)の結果をもとに分類した。

私が最善の努力で最高の仕事をして、会社は気づきもしないだろう

会社は私が期待以上の努力をしても、あまり価値を認めてくれないだろう

[illegible]

6

① 抑うつ	③ 信頼できる上司
いつも自分をみじめだと感じている	私の上司は管理者として信頼できる
後悔することばかりだ	私の上司はよく責任をはたしている
不幸なことがおこりそうな予感がある	上司はめんどろみがよい
私は何のとりえもない人間だ	
私は孤独である	④ 疲労
楽しい気分になれない	体がだるく感じることもある
仕事に身が入らないことが多い	一日中疲れた感じがある
大半の人は、本当には何も信じる事が出来なくなっている	神経が疲れる
② 仕事へのコミットメント	⑤ 評価の不満
今の仕事は将来性があるのではげみになる	自分の評価について納得できないことがよくある
今の仕事は自分の求める生き方に合っている	現在の待遇にとっても不満である
今の会社に誇りを持っている	私はもっと周囲から認められていい
今の仕事に生きがいを感じている	
会社の最高経営層に信頼感を持っている	⑥ 職場からのウィズドローアル
今の仕事に自分の考えを生かすことができる	職場の人達となかなかうまくやっていけない
仕事の配分は能力・性格に応じて公平に行われている	職場の人間関係がわずらわしくて仕方がない
私の努力や能力は正当に評価されている	会社では給料に見合うだけ働けばよい

赤字は「孤立」と正の相関、青字は負の相関

因子相関行列						
因子	1	2	3	4	5	6
1	1.000	-.297	-.295	.662	.305	.572
2	-.297	1.000	.529	-.374	-.411	-.156
3	-.295	.529	1.000	-.316	-.503	-.270
4	.662	-.374	-.316	1.000	.230	.525
5	.305	-.411	-.503	.230	1.000	.108
6	.572	-.156	-.270	.525	.108	1.000

我が国における ストレスチェック制度 の義務化

2015.3.26

独立行政法人労働安全衛生総合研究所

倉林 るみい

1

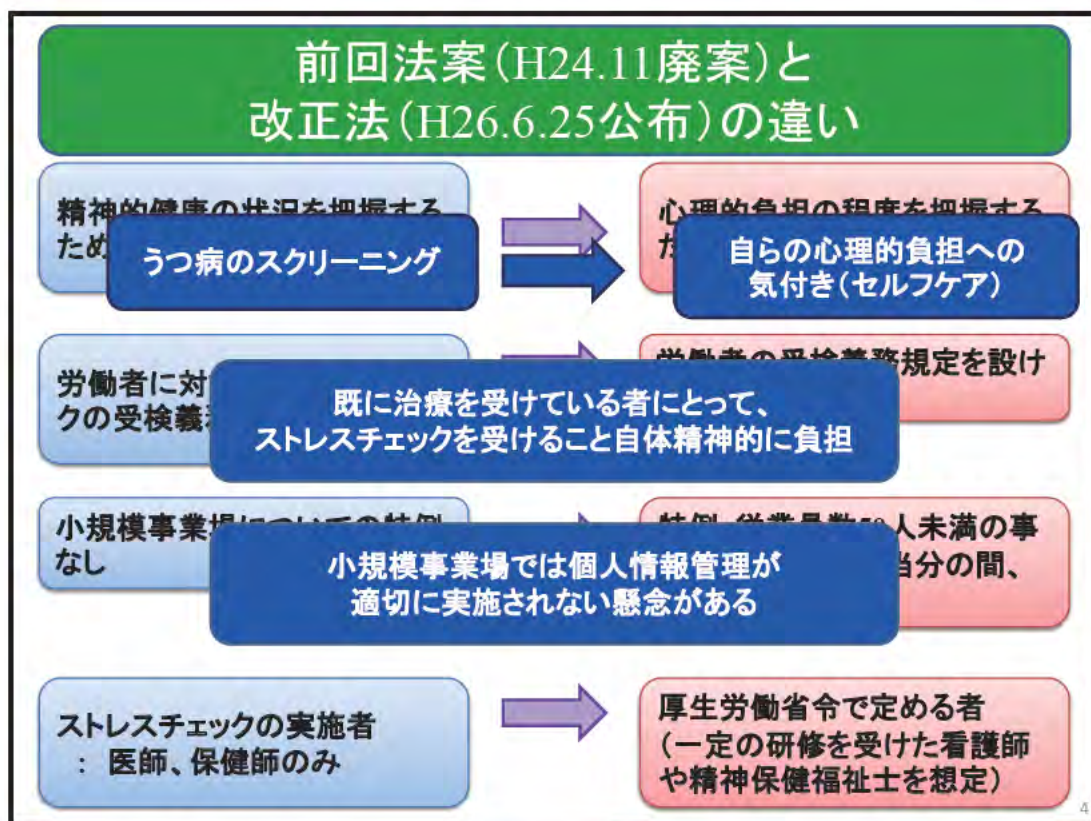
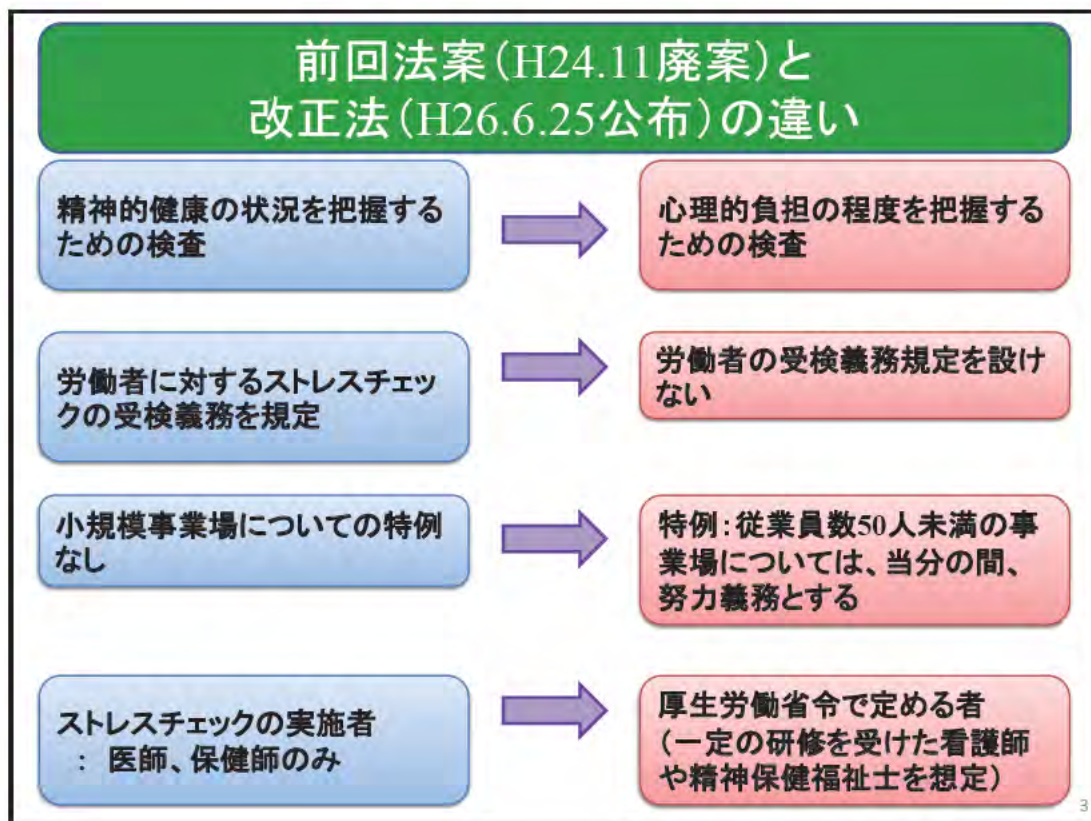
ストレスチェック制度の創設

○労働者の心理的な負担の程度を把握するための、医師、保健師等による検査（ストレスチェック）の実施を事業者に義務づける。

○ストレスチェックを実施した場合には、事業者は、検査結果を通知された労働者の希望に応じて医師による面接指導を実施し、その結果、医師に意見を聴いた上で、必要な場合には、作業の転換、労働時間の短縮その他の適切な就業上の措置を講じなければならないこととする。

○国は、ストレスチェックを行う医師、保健師等に対する研修の充実・強化、労働者に対する相談・情報提供体制の整備に努めるものとする。

報道発表資料(H26.6.25)より抜粋 2



考察：ストレスチェックと面接指導制度 問題点と検討(私見)

1. 小規模事業所の労働者こそケアが必要なのに「努力義務」となっているが・・・
2. ストレスチェック制度の目的が、うつ病のスクリーニング→セルフケアさらに職場環境の把握と改善へ
3. ストレスチェック制度に用いる適切な質問項目とは？
4. 高ストレスと判定された者は、はたして面接を希望するか。
5. 健診の一環で既に職業性ストレス調査票等を用いている先進的事業所は、今後も従前の労働者へのケアが続けられるのか。

5

1. 小規模事業場の労働者のストレスチェック

従業員50人未満の事業場については、当分の間努力義務

(理由)個人情報保護の問題

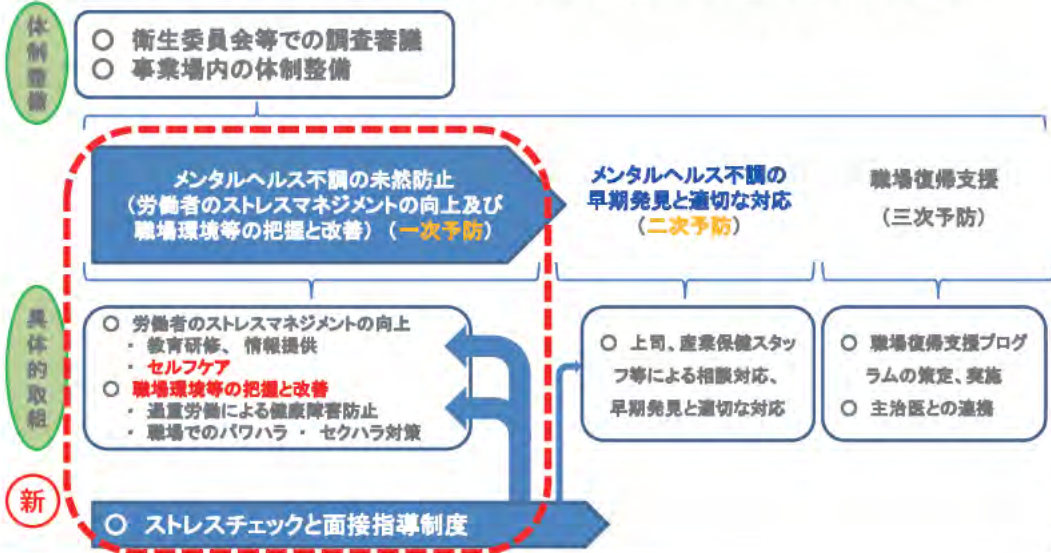
⇒(小規模事業場での実施にあたり、考えられる方策)

産業保健総合支援センターや同業者組合等、事業場の外で実施し、高ストレスの面接希望者だけ事業者に申し出る。

6

2. ストレスチェック制度の目的が、うつ病のスクリーニング→セルフケアさらに職場環境の把握と改善へ

＜メンタルヘルス対策の体系＞（労働者の心の健康の保持推進のための指針）

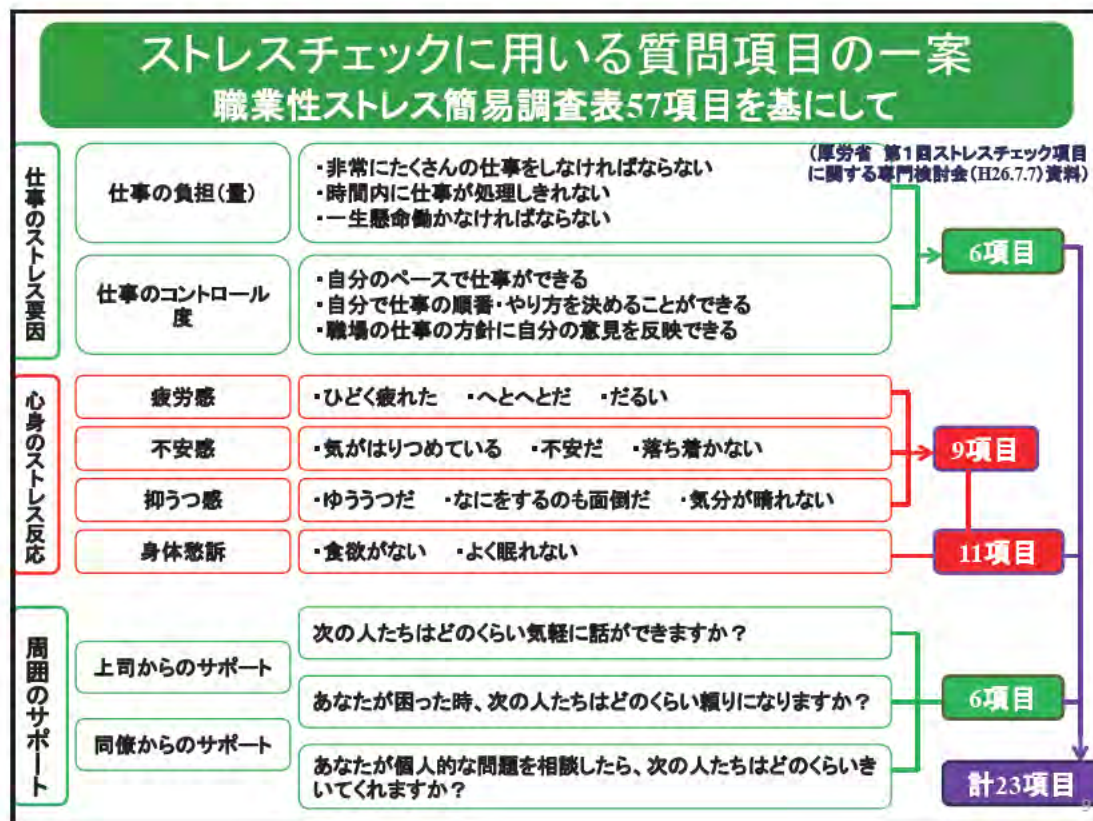


7

3. ストレスチェック制度に用いる適切な質問項目とは？

- ・「**仕事のストレス要因**」「**心身のストレス反応**」
- ・「**周囲のサポート**」の3領域を含めることを必須とする。
 - **職場環境の把握と改善**には当然必要
- ・標準項目は**職業性ストレス簡易調査票57項目**とする。
 - 全国の事業所で実施するには**多すぎるのでは？**
 - 中小規模事業所向けに、より簡易な項目も示す。

8



4. 高ストレスと判定された者は面接希望するか

- ・地方自治体勤務者1931名中で、高ストレスと判定された者のうち、7割程度は面接相談を利用してもよいと回答、3割は利用したくないと回答。

(安衛研2014)

- ・某健診機関でストレスチェックを行い、高ストレスと判定された695名中、面接を受けたのは140名(20.1%)であった。(荒井2012)

⇒高ストレス者で面接を希望しない者に対して 何らかの対応が必要なのは。

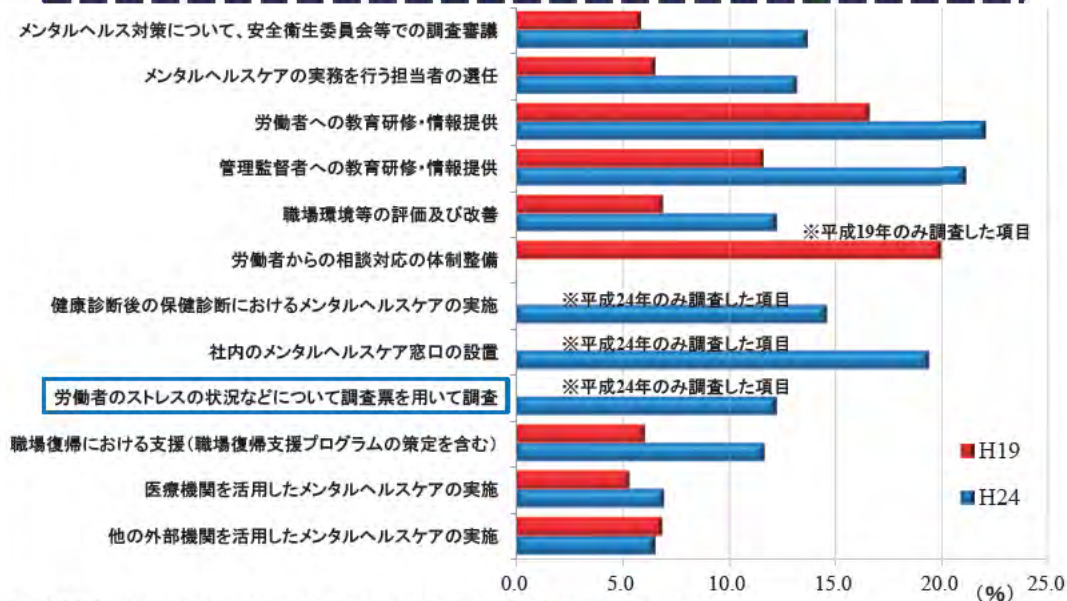
5. 健診の一環で既に職業性ストレス調査票等を用いている先進事業所は、今後も従前の労働者へのケアが続けられるのか？

	健康診断	ストレスチェック制度
事業者	実施義務あり	実施義務あり(ただし50人未満の事業所では努力義務)
労働者	受ける義務あり	受ける義務なし
高ストレス者	「事業者は労働者に対して二次健康診断の対象となる労働者を把握し、当該労働者に対して、二次健康診断の受診を勧奨するよう働きかけることが適当である」(健康診断結果措置指針)	高ストレス者自らの申し出により医師による面接を受ける。 →面接を受けたくない高ストレス者に受けるよう勧奨してもいいものか？

11

メンタルヘルス対策の取組の現状

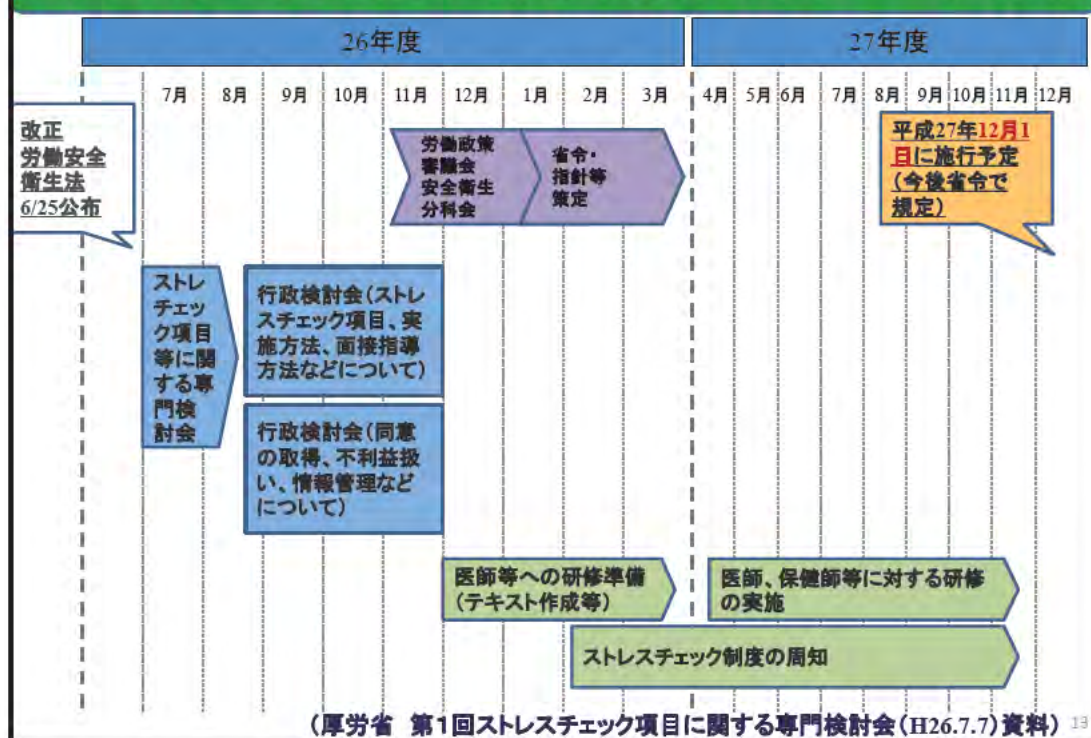
○ メンタルヘルス対策（下のうちいずれか）に取り組んでいる事業場の割合は47.2%（平成24年）
労働者のストレスの状況などについて調査票を用いて調査している事業場は12.2%



※平成19・24年労働者健康状況調査（労働者10人以上の事業所に対して調査）

12

ストレスチェック制度に係る今後のスケジュール(案)



まとめ

- ・「ストレスチェック及び面接指導の実施」制度が当初の趣旨と異なった展開になりながらも、4年以上かかって法案として成立したのは関係者の努力のたまもの。
- ・職場のメンタルヘルスへの関心を高めた功績
- ・小規模事業場での実施、面接希望者割合、チェック項目の選定、面接医師や委託先等の研修、職場環境改善へのつなげ方など問題山積
- ・今後も見直しを頻繁に



ご清聴ありがとうございました

発表資料 ーテーマ 3. うつ病のバックボーン
としての大人の発達
障害ー

発達障害者就労の課題

宇都宮大学教育学部特別支援教育専攻

梅永雄二

発達障害の人の退職理由

ハードスキルとソフトスキル

- ・仕事がつまらなかった
- ・人間関係で問題を抱えた
- ・雇用主に自分の障害を理解してもらえなかった
- ・普通の人の感覚を身につけさせようとされ精神的なダメージを受けた
- ・「障害など関係ない、努力してなおせ」と言われ重圧になった
- ・会社でいじめを受けた
- ・会社の業務、人間関係が出来なかった
- ・仕事をするのが遅いので向かなかった
- ・自分に合わない仕事だった
- ・仕事の技術面で追いつかなかった
- ・人より時間がかかった
- ・簡単な作業が出来なかった
- ・期待に応えようと頑張ったが疲れた
- ・人間関係のややこしさ、指示の多さにパニックを引き起こした
- ・自分の能力では手に負えなかった
- ・自分のペースで働けなかった
- ・リストラにあった
- ・ストレスと体力的に続かなかった
- ・仕事のレベルアップができなかった
- ・いじめにあったり、無視されたりした

- ・簡単な作業が出来なかった
- ・自分の能力では手に負えなかった
- ・仕事の技術面で追いつかなかった
- ・仕事をするのが遅いので向かなかった
- ・人より時間がかかった
- ・仕事のレベルアップができなかった
- ・自分に合わない仕事だった
- ・自分のペースで働けなかった
- ・仕事がつまらなかった
- ・ストレスと体力的に続かなかった
- ・期待に応えようと頑張ったが疲れた
- ・人間関係で問題を抱えた
- ・雇用主に自分の障害を理解してもらえなかった
- ・普通の人の感覚を身につけさせようとされ精神的なダメージを受けた
- ・「障害など関係ない、努力してなおせ」と言われ重圧になった
- ・会社でいじめを受けた
- ・人間関係のややこしさにパニックを引き起こした
- ・いじめにあったり、無視されたりした

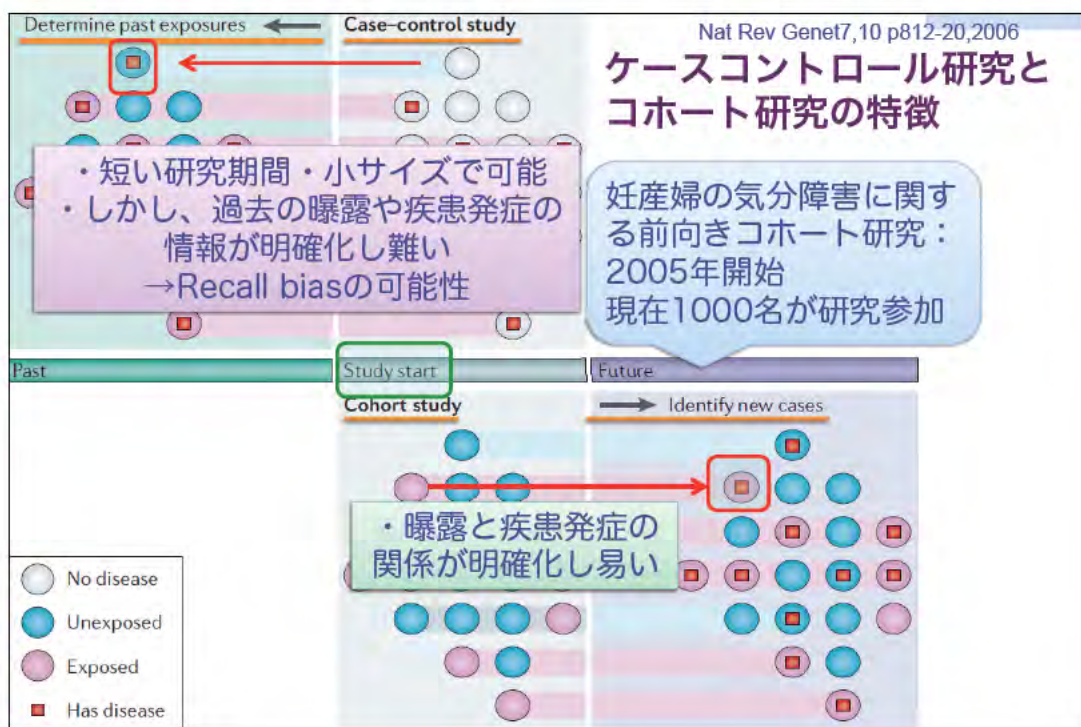
ハードスキルとソフトスキル

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• ハードスキルとは• 仕事そのものの能力 | <ul style="list-style-type: none">• ソフトスキルとは• 仕事以外の能力 |
| <ul style="list-style-type: none">• 作業能力• スーパーでは<ul style="list-style-type: none">→パッキング→値札付け→清掃→品出し→カートの片づけ→レジうち | <ul style="list-style-type: none">• 日常生活能力• 対人関係能力<ul style="list-style-type: none">→挨拶、協調性、表情（明るさ）など• コミュニケーション能力• 余暇活動• 職場での行動<ul style="list-style-type: none">→休憩時間の過ごし方 |

発表資料 ーテーマ 4. 子どもの発達障害、親と
子どもにおけるうつ病の
現状ー

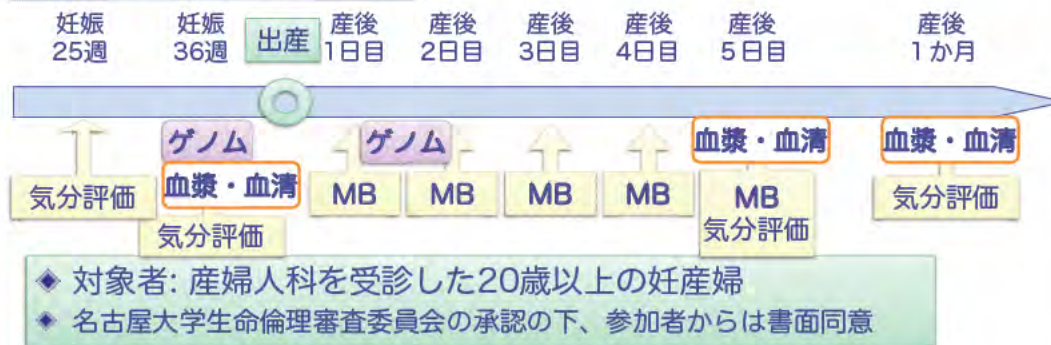
周産期のうつ病及び うつ病と双極性障害

名古屋大学・大学院医学系研究科
精神医学・親と子どもの心療学分野
尾崎紀夫



周産期気分障害研究プロトコール概要

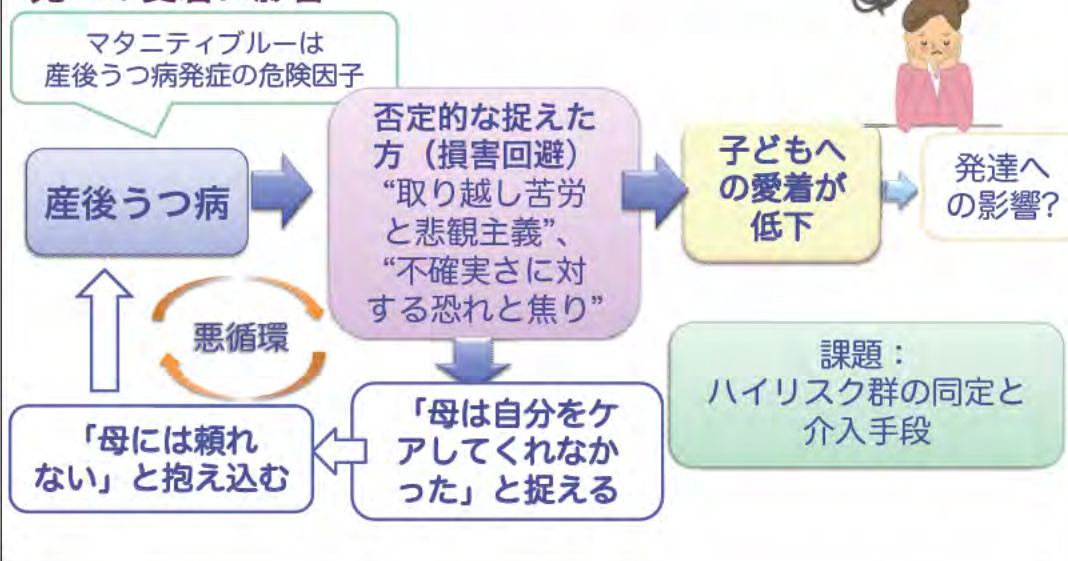
縦断的に調査



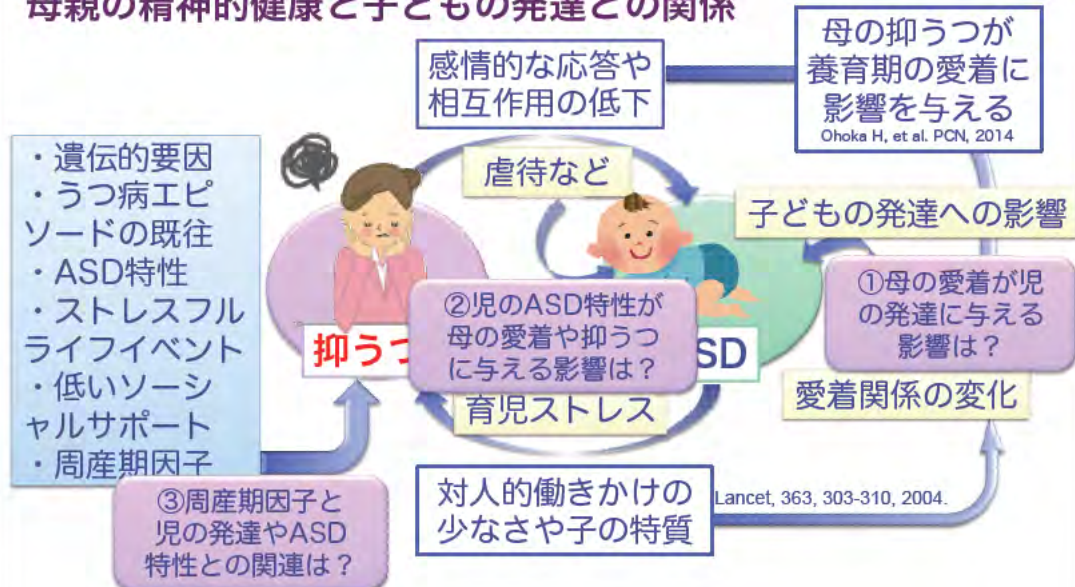
気分等の評価：EPDS, The High+児への愛着、人格傾(TCI)、母の養育体験(PBI)、周囲のサポート(SSQ), MB: マタニティーブルー(Stein's Scale)

Ishikawa N, et al. J Psychosom Res 71,4 p264-9,2011; Furumura K, et al. PLoS One 7,4 pe34725,2012;
 Hayakawa N, et al. PLoS One 7,11 pe50220,2012; Ohoka H, et al. Psychiatry Clin Neurosci 68,8 p631-9,2014

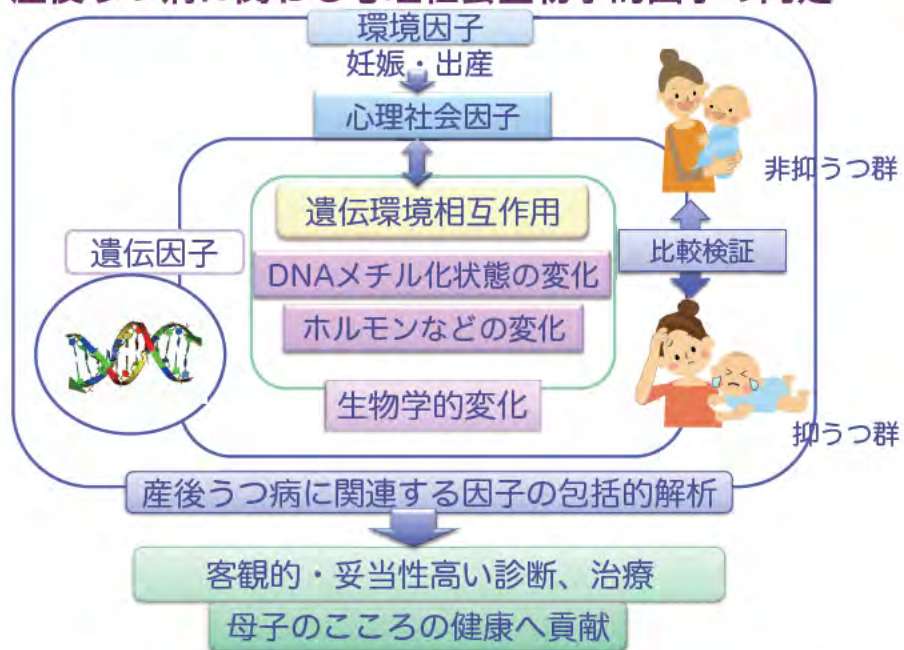
産褥期うつ病は、否定的な捉え方、過去の養育体験の回想、児への愛着に影響



母親の精神的健康と子どもの発達との関係



産後うつ病に関わる心理社会生物学的因子の同定

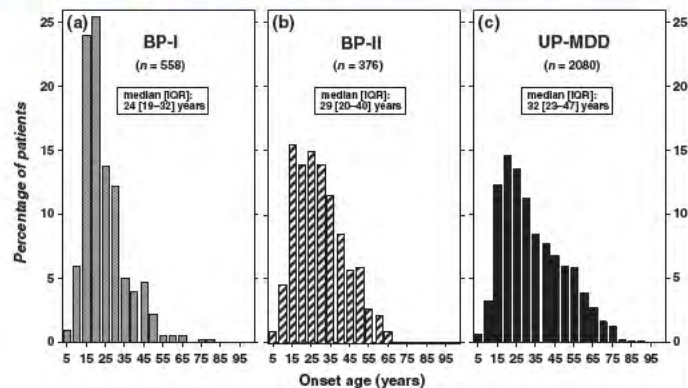


産後のうつ病には双極性障害が含まれている

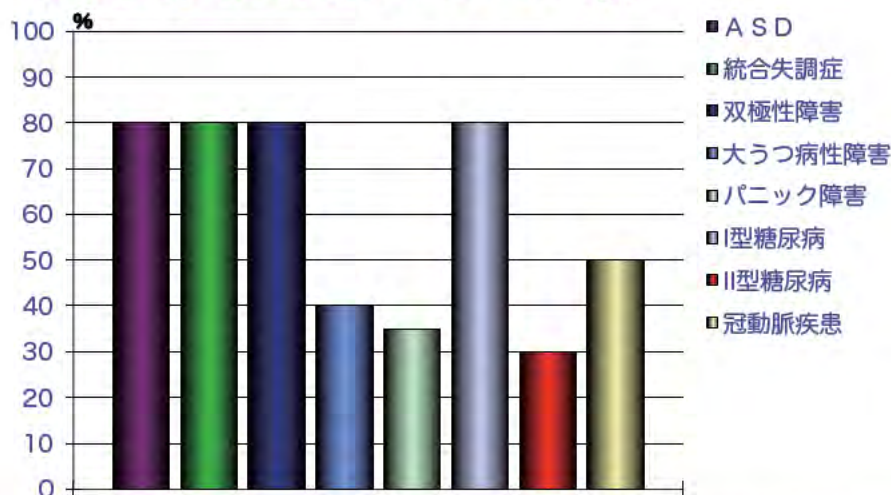
- ◆ 双極性障害女性の63%が産後1か月以内に産後気分エピソード(J Clin Psychiatry 2002;63:284-287)
- ◆ 産後うつ病患者中54%はその後双極性障害と診断 (Bipolar Disord 2008;10:742-747)
- ◆ 児の殺害に至った産後抑うつ的な母は、再診断の結果、2/3は双極性障害 (J Clin Psychiatry 69,10 p1625-31,2008)

うつ病に比して、 双極性障害は若年 発症例が多い

(Acta Psychiatr Scand 121,6
p446-52,2010)

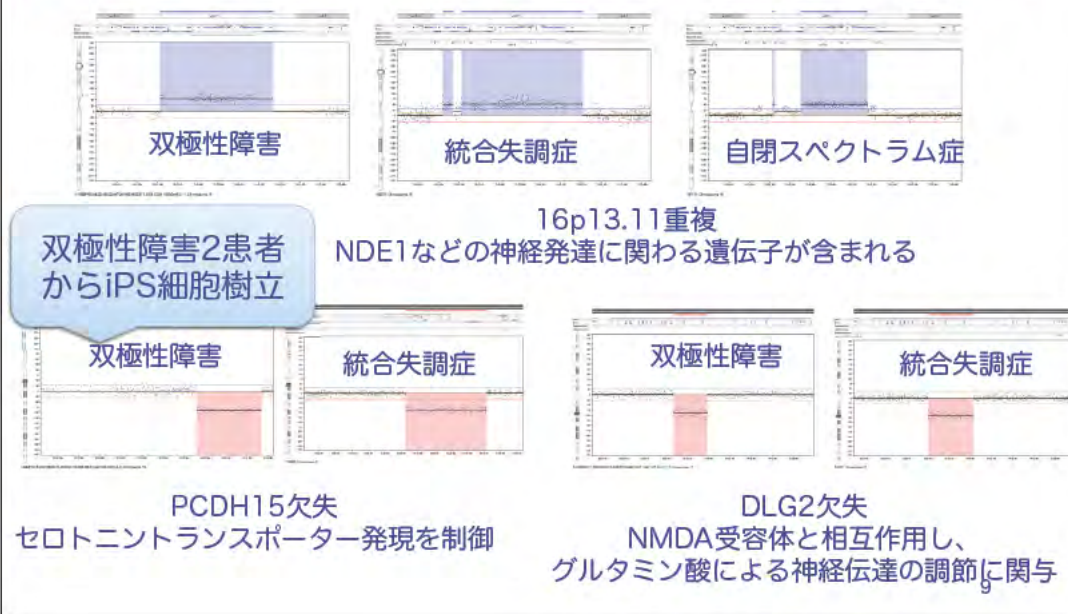


疾患の遺伝率(Heritability)



ASD, 統合失調症、双極性障害発症に強く関わる稀な遺伝子変異同定中

双極性障害等疾患横断的ゲノムコピー数多型 (CNV)



By Thomas Insel on April 29, 2013

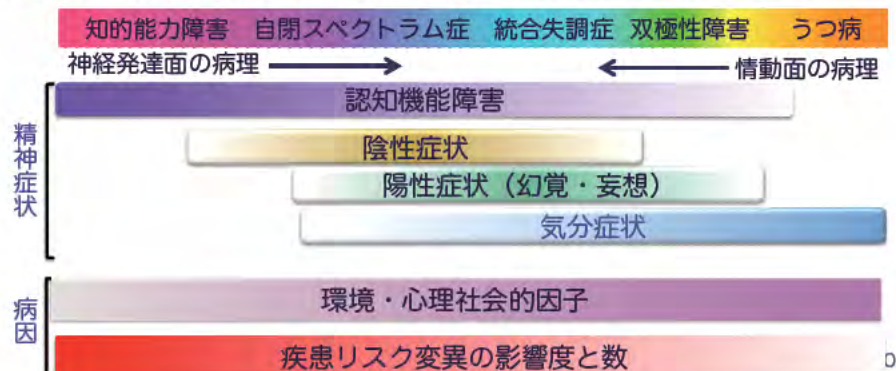


Transforming Diagnosis : Director's Blog

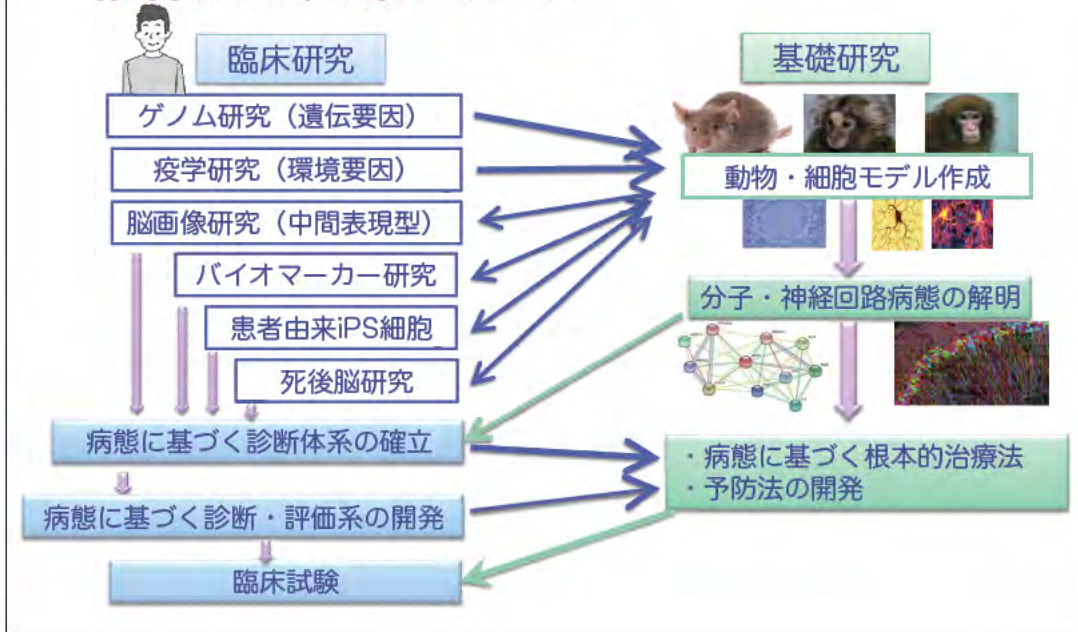
- ◆ DSM診断は、客観的な検査所見によらず、臨床症状に基づいて為される。症状に基づく診断法は、この半世紀、他の領域ではすっかり置き換えられた
- ◆ NIMH は、新たな診断体系の作るため、genetics, imaging, cognitive science等を統合し、診断法を改編するResearch Domain Criteria (RDoC) project を開始

Nature 496,7446 p416-8,2013

病因・病態から精神疾患は、連続性のあるスペクトラムである



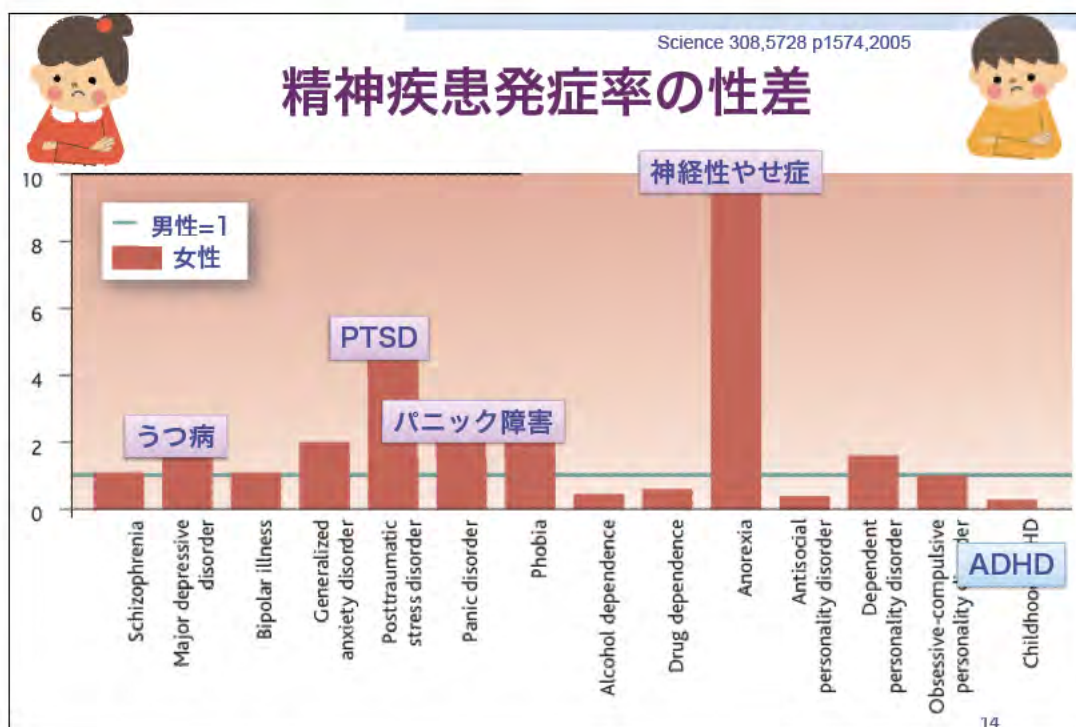
精神疾患克服に向けて



以下、参考資料

経済的損失（1年あたり）

	アメリカ	イギリス	EU	日本
人口 (2013年)	3.16億人	0.64億人	5.05億人	1.27億人
Schizophrenia	627億USD ¹⁾	173億USD ²⁾ (118億GBP)	1174億USD ³⁾ (939億EUR)	238億USD ⁴⁾ (2.77兆JPY)
内訳	直接303億USD (うち医療227億USD) 間接324億USD	直接49億GBP 間接69億GBP	直接No data (うち医療290億EUR) 間接649億EUR	直接65.9億USD (0.77兆JPY) 罹患 158億USD (1.85兆JPY) 死亡13.3億USD (0.155兆JPY)
Depression / Mood dis.	831億USD ⁵⁾	133億USD ⁶⁾ (90.6億GBP)	1418億USD ³⁾ (1134億EUR)	172億USD ⁶⁷⁾ (2兆JPY)
内訳	医療261億USD 自殺関連54億USD 就労コスト515億USD	直接3.7億GBP 罹患81億GBP 死亡5億GBP	直接414億EUR (うち医療260億EUR) 間接720億EUR	直接15.5億USD (0.18兆JPY) 罹患79.1億USD (0.92兆JPY) 死亡75.6億USD (0.88兆JPY)
ASD	小児: 610億USD ⁸⁾ 成人: 1750億USD	小児: 450億USD ⁸⁾ (310億GBP) 成人: 430億USD (290億GBP)	1ドル=0.68ポンド=0.8ユーロ=116.38円	

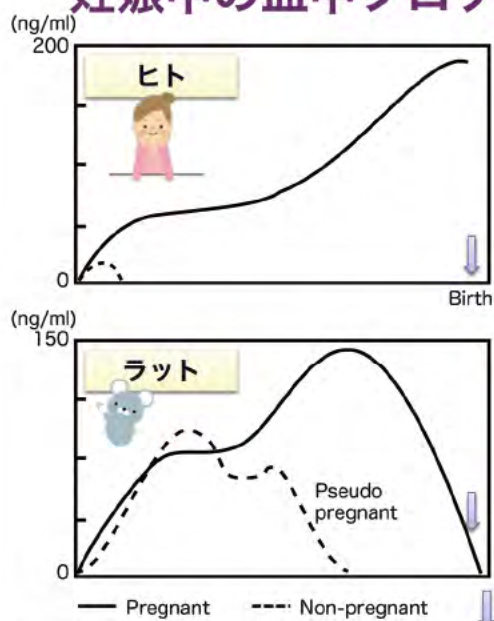


女性のライフステージと心の病



Reproduction in mammals second edition

妊娠中の血中プロゲステロン濃度推移



◆ 妊娠中増加するエストロゲン、副腎皮質ホルモンなども、出産とともに一気に変化



出産後の気分変動



◆ マタニティーブルーズ

- ◆ 分娩後3～10日頃、一過性で短期間で改善する、気分の低下、不安、涙もろさ、不眠。ほとんどが自然軽快するため、特別な予防や薬物療法的な治療を実施しないことが一般的。
- ◆ しかし、マタニティーブルーズが産褥期うつ病に移行する場合、マタニティーブルーズは産褥期うつ病の発症リスクを上昇させる

◆ 産後うつ病（産褥期うつ病）

- ◆ 産後数週間から数ヶ月以内に発症し、出産後1ヶ月頃がピーク。症状は一般的なうつ病と違いはなく、抑うつ気分、不安、意欲の低下、不眠など。未治療のまま放置されると、重症化、長期化しやすい上、子どもの養育環境にも影響を与える。

Ishikawa N, et al. J Psychosom Res 71,4 p264-9,2011

抑うつ状態の経過推移による群分け

◆ 産後1ヶ月のうつ病オッズ比

- ◆ 妊娠中の抑うつ状態4.5 (2.5-8.0)
- ◆ マタニティーブルーズ5.5 (2.7-11.0)

EPDSに欠損値のない
全ての妊産婦

487名

抑うつ状態あり

抑うつ状態なし

一過性
抑うつ群

58名
(11.9%)

持続性
抑うつ群

34名
(7.0%)

産後
抑うつ群

50名
(10.3%)

非抑うつ群

345名
(70.8%)

産後の発症→周産期の発症：DSM-5



産後の発症→周産期の発症

- ◆ 妊娠中または分娩後4週間以内に、気分症状が開始した場合に適用される
- ◆ 気分障害のエピソードは、妊娠中にも、分娩後にも発症しうる
 - ◆ 分娩後の追跡期間により異なるが、3-6%の女性が、妊娠中または分娩後数週から数カ月の間に大抑うつエピソードを発症
 - ◆ 「産後」大抑うつエピソードの50%は、実際には分娩前に開始。これらのエピソードは「周産期の」エピソード
- ◆ 周産期大抑うつエピソード患者は、しばしば強い不安、およびパニック発作を伴う。
- ◆ 前方視的研究では、“マタニティ・ブルー”だけでなく、妊娠中の抑うつ症状および不安症状が、産後発症の大抑うつエピソードの危険を増す

Furumura K, et al. PLoS One 7,4 pe34725,2012

妊産婦の抑うつ経過4群と損害回避の関係

損害回避：“取り越し苦労と悲観主義”、“不確実性さに対する恐れと焦り”といった否定的認知を示す傾向



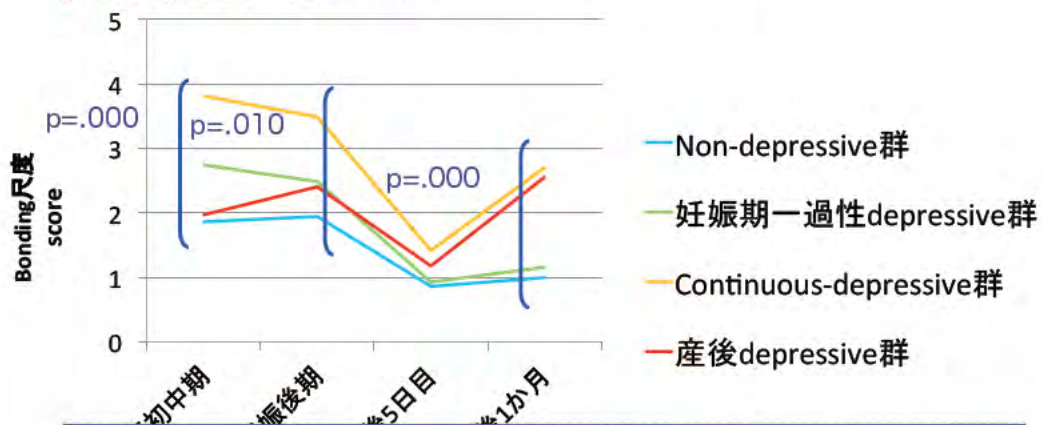
養育体験の評価尺度(父と母の各々) : Parental Bonding Instrument (PBI)-



母親のcareに対する捉え方は、抑うつ状態の程度によって状況依存的に変化 Hayakawa N, et al. PLoS One 7,11 pe50220,2012

Ohoka H, et al. Psychiatry Clin Neurosci (in press)

抑うつ経過4群のBonding(愛着形成) 尺度経過パターン

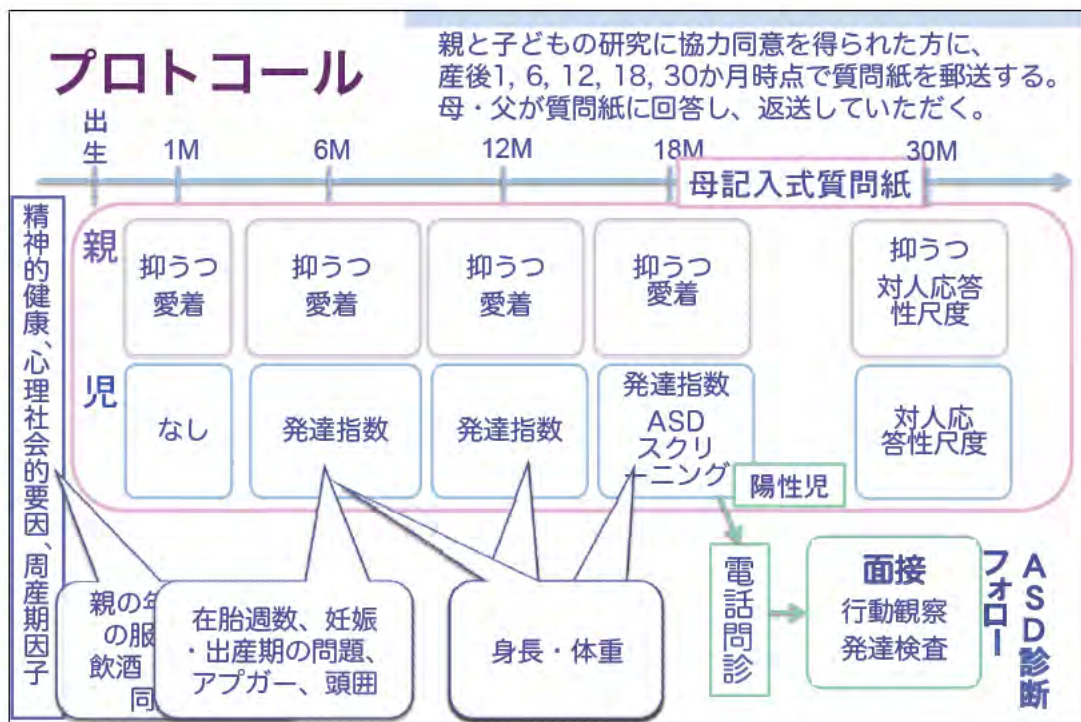
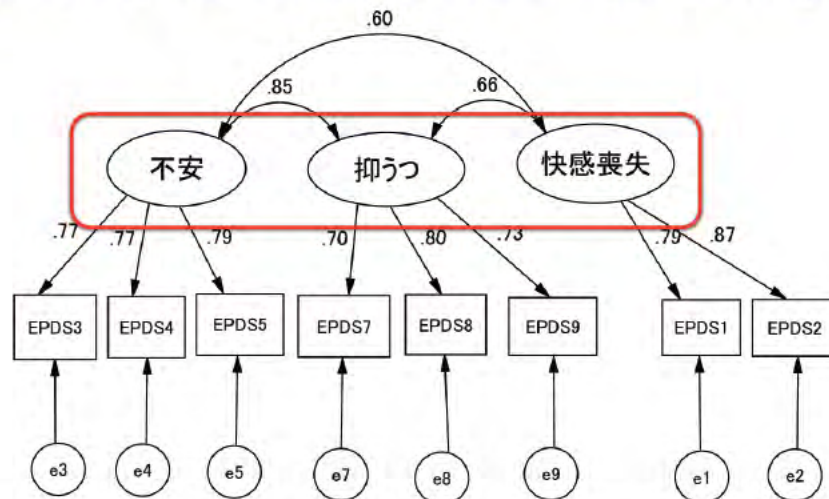


Continuous Depressive群は妊娠期からBonding尺度得点が高く、産後depressive群は妊娠期にはBonding尺度得点が高いものの産後に上昇

日本語版EPDSの因子構造に関する検討

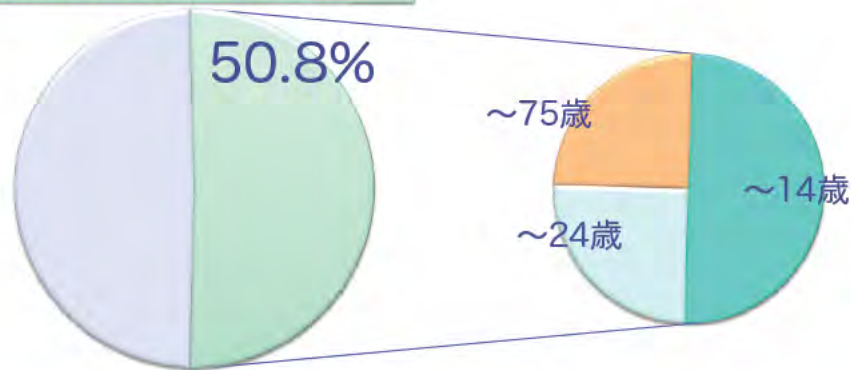
PLoS One 9,8 pe103941,2014

- ◆ 探索的因子分析：不安因子・抑うつ因子・快感喪失因子の3因子構造
- ◆ 確認的因子分析：モデル適合度が良好であることを確認
(GFI:0.954 AGFI:0.902 CFI:0.962 RMSEA:0.092)



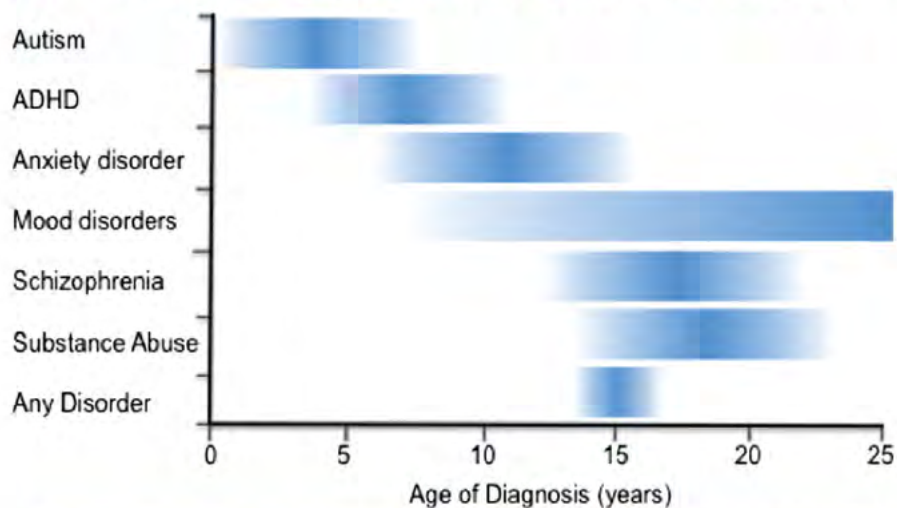
若年期に多くの精神疾患は発症

75歳までに何らかの精神疾患の診断基準を満たした人



全精神障害の半分以上が14歳までに3/4が24歳までに発症

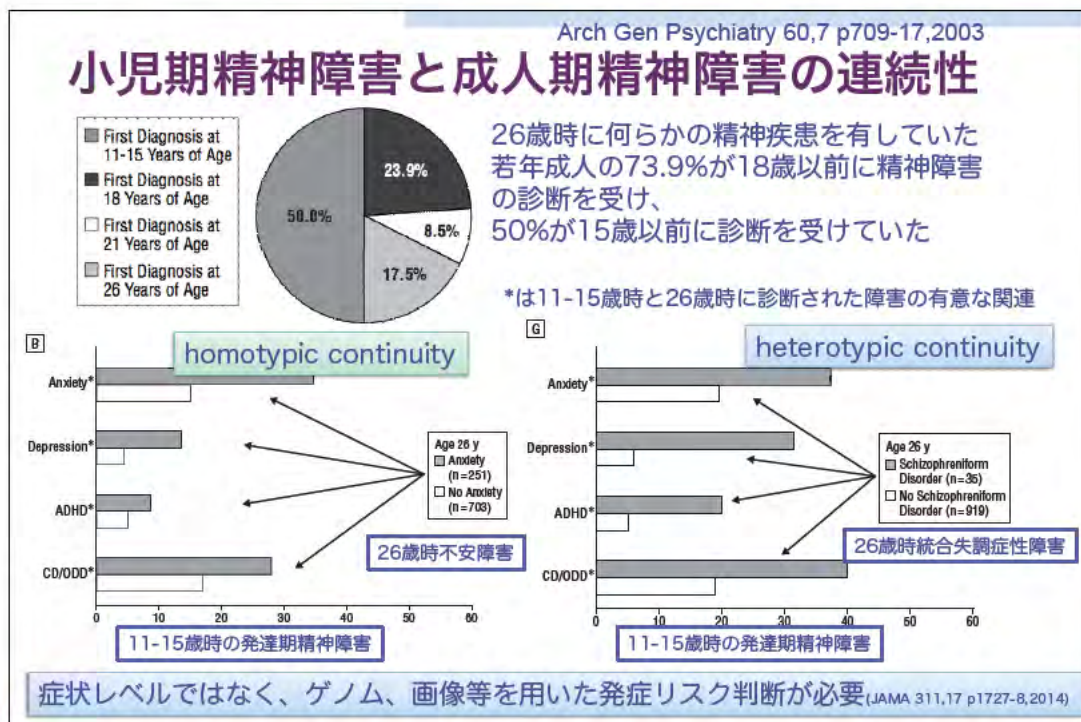
小児・思春期に多くの精神障害が発症（顕在化）



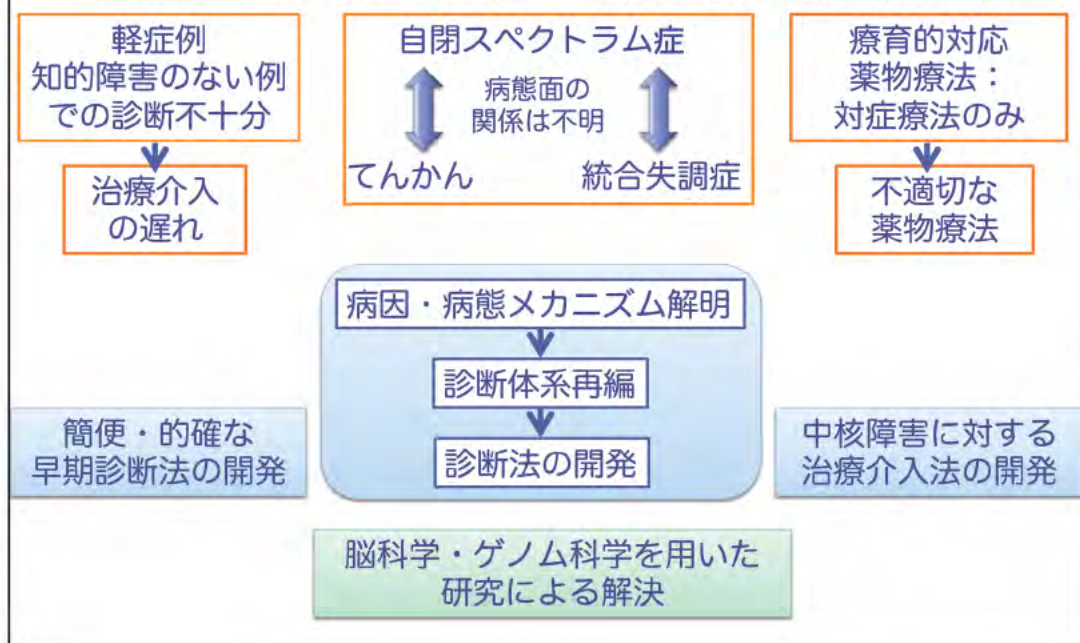
発症時期に重なるがあるのは、病因レベルで何らかの共通点？

自閉スペクトラム症(ASD)に併存する精神疾患

- ◆ フランスのASD成人122人：自閉性障害5名中4名、アスペルガー症候群（AS）と特定不能の広汎性発達障害(PDD-NOS)は全例（117名）は何らかの精神疾患が併発(BMC Psychiatry 9,p35,2009)
 - ◆ 気分障害53%、不安障害50%、OCD24%、精神病性障害12%
- ◆ トルコのアスペルガー症候群（IQ>89）児童（6-11才）23名、adolescents（12-20才）14名の計37名：不安障害22名（59%）、感情障害14名（38%）(World J Biol Psychiatry 11,2 Pt 2 p486-92,2010)

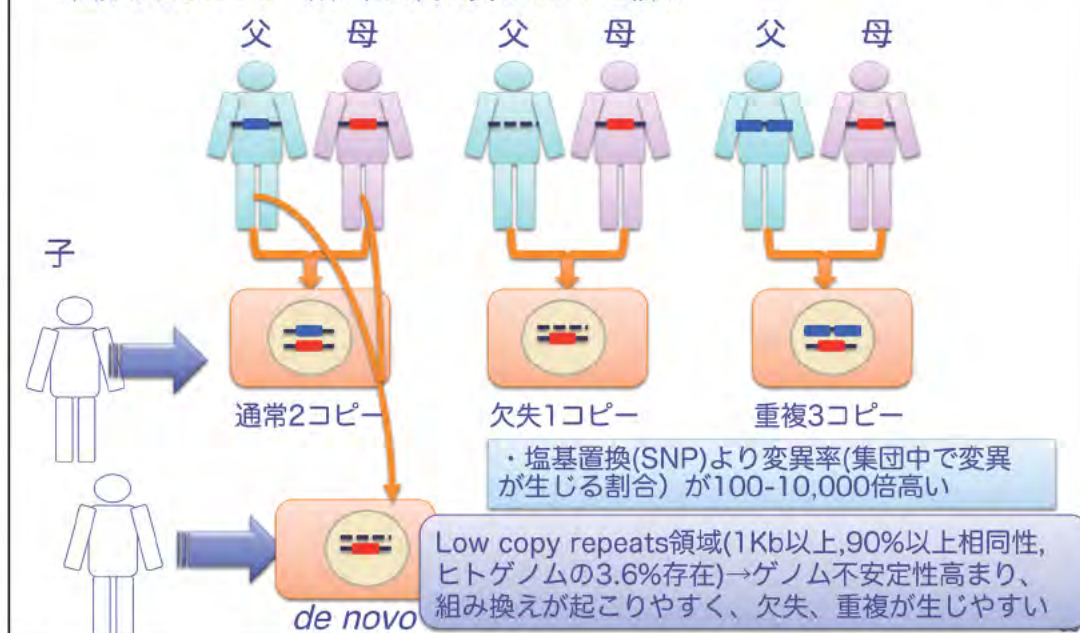


自閉スペクトラム症の臨床的課題と解決法



ゲノムコピー数変異 (CNV)

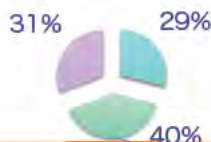
1細胞あたりのコピー数が個人間で異なるゲノム領域



ASDと統合失調症の関係性

小児期統合失調症の前駆状態

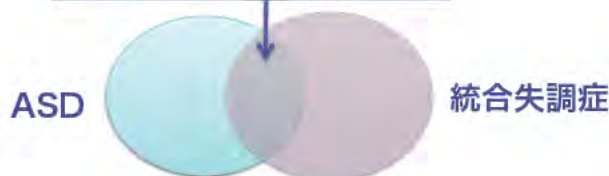
- ASD
- 言語・運動・社会性発達の問題
- 問題なし



神経画像
認知機能
両疾患の共通点

病因仮説：
中枢神経系の発達
過程の障害—共通性

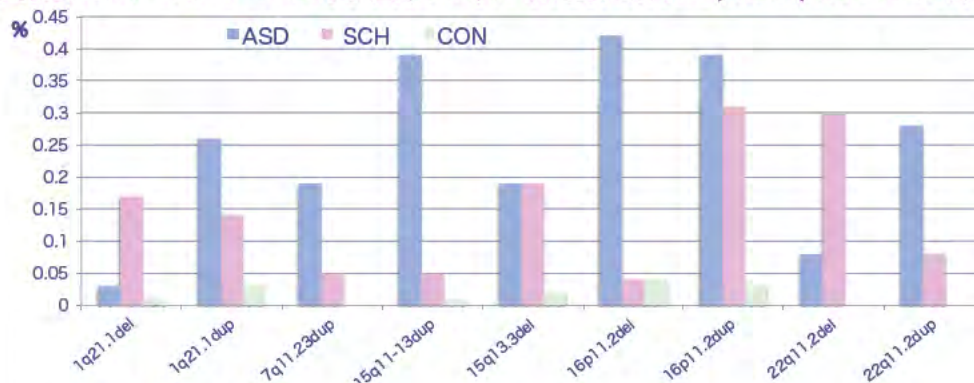
稀なゲノムコピー数変異(CNV)
ASD・統合失調症の
共通発症リスク因子



31

(Cell 148,6 p1223-41,2012)

自閉症スペクトラム障害(ASD)、統合失調症(SCH):CNVの頻度



ASDのリスクCNV

CNV	オッズ比	P value	関連する他の精神・神経疾患
1q21.1 dup	8	3.6×10^{-5}	統合失調症、知的能力障害、双極性障害、再発性うつ病、てんかん
7q11.23 dup	NA	0.0008	統合失調症、知的能力障害、
15q11.2-13.1dup	42.6	1.1×10^{-5}	統合失調症、知的能力障害、
15q13.3 del	10.8	0.001	知的能力障害、てんかん、双極性障害
16p11.2 del	9.5	2.0×10^{-5}	知的能力障害、てんかん
16p11.2dup	11.8	6.2×10^{-11}	統合失調症、知的能力障害、てんかん、注意欠如多動症、双極性障害
17q12del	16	0.01	統合失調症、知的能力障害
22q11.2del	NA	0.002	統合失調症、知的能力障害、双極性障害、再発性うつ病
22q11.2dup	3.3	0.002	知的能力障害

32

オールジャパンの自閉スペクトラム症 ゲノム研究体制



Yuli Mental Health Research Center

Dr Min-Chih Cheng



Mount Sinai Univ

Dr. J Buxbaum

より一層の協力体制が必要



Brain/MINDS

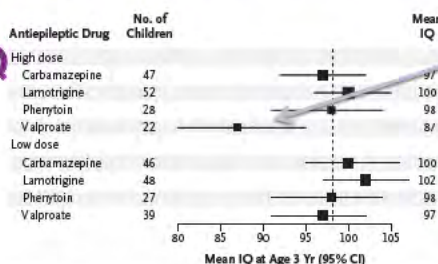
JAMA 309,16 p1696-703,2013

Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism

- ◆ 1996～2006年にデンマークで出生した全小児を対象。全国登録システムを用い、妊娠中にバルプロ酸投与を受けた母親から生まれ、自閉症スペクトラム障害 (ASD) と診断された小児を抽出し、ASDのリスクを評価。交絡因子の可能性がある (受胎時の父母の年齢、父母の精神疾患歴、在胎年齢、出生体重、性別、先天性奇形の有無、出産回数) を調整したCox回帰モデルを用いた。追跡は、出生からASDの診断、死亡、海外移住、2010年12月31日のいずれか早い時点まで実施。
- ◆ **結果**：1996年～2006年に出生した小児655,615人のうち、ASDは5437人、ASDの推定絶対的リスクは1.53% (95% CI：1.47%～1.58%)

抗てんかん薬に子宮 内曝露した3歳児のIQ

N Engl J Med 360,16
p1597-605,2009



バルプロ酸
1000mg≤
がリスク
20mg/kg

Cf.モデル動物
：600 mg/kg投与
(Science 343,6171
p675-9,2014)

34

Arch Gen Psychiatry 68,10 p1058-64,2011

精神疾患患者の 自殺既遂リスク比較

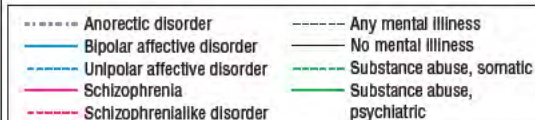
期間：デンマーク、2006年までの36
年間にわたる前向き調査研究

対象：15歳以上で精神科受診した
176,347 人(1955から1991生まれ)

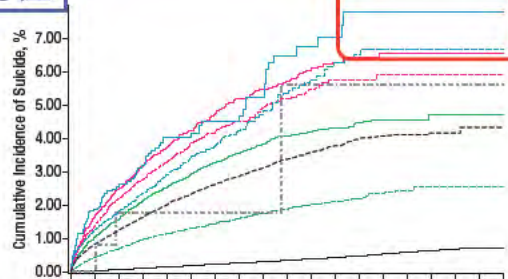
結果：初診以降の自殺既遂リスク

男性— 双極性障害が一位 (7.77%)、
うつ病が二位(6.67%).

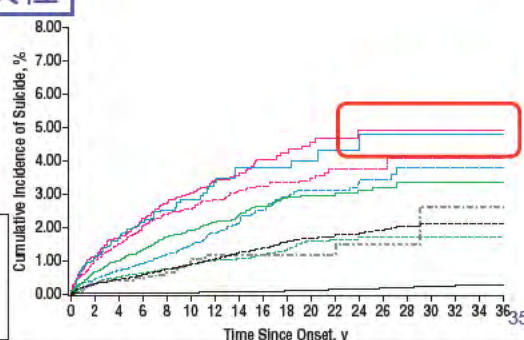
女性—統合失調症が一位 (4.91%), 双
極性障害が二位(4.78%).



男性

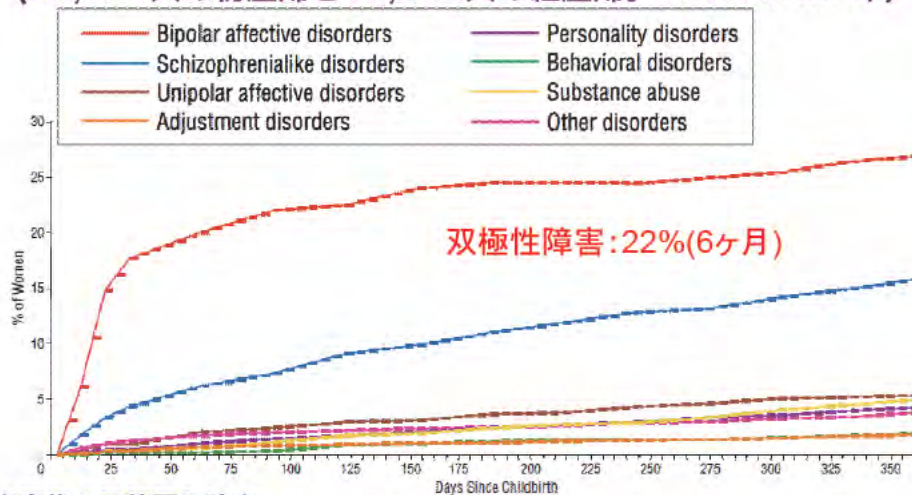


女性



Arch Gen Psychiatry 66 (2):189-95, 2009

デンマークの全精神科入院患者対象：出産後の再入院率調査結果
(28,124人の初産婦と10,218人の経産婦。1973-2005年)



出産後の累積再入院率

考察：妊娠中に双極性障害女性患者が服薬を中止するため？

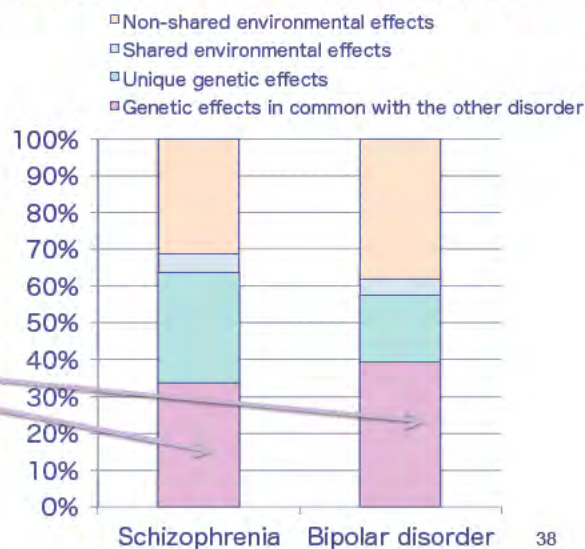
Evidence for biological factors supporting merging in some way schizophrenia, schizoaffective and bipolar I disorder

Biological factor	Strength of evidence
Genetics—Family studies :Increased risk for bipolar disorder in families of individuals with schizophrenia and for schizophrenia in families of individuals with bipolar disorder	Strongest
Genetics—Twin studies :Significant genetic correlations between schizophrenia, schizoaffective disorder, and mania	Moderate
Genetics—GWAS:ZNF804A and CACNA1C may influence risk for both schizophrenia and bipolar disorder	Moderate
Brain—Morphology :Some overlapping white and gray matter deficits, but cortical reductions exclusive to schizophrenia Overlapping white matter volume and areas of thin cortex suggest shared neurodevelopment	Moderate
Pharmacotherapeutics—lithium, divalproex, lamotrigine, antipsychotics	Weak

37

統合失調症と双極性障害発症に関わる共通遺伝因子 ：スウェーデンのpopulation-based studyの結果から

- ◆ 9,009,202 Swedish (2 million nuclear families) between 1973 and 2004.
- ◆ Probands 35,985 (S) : 40,487 (BP)
- ◆ Schizophrenia and bipolar disorder partly share a common genetic cause.



38

若年者で双極性障害を診断すること

- ◆ 米国における外来、入院両方で、BPと診断される若年者は、著明に増加
 - ◆ 外来BP: 1993年は0.42%, 2003年は6.67%
 - ◆ 入院BP: 1996年から2004年にかけて青年で5倍
- ◆ 増加の理由
 - ◆ 小児期のBP概念が変化: 「重篤な易怒性を伴うが、独立した躁病エピソードを伴わない若者」は、躁病の小児期の表現型と見なせるか?
 - ◆ 易怒性、イライラを主とするSevere mood regulation(SMD)の経過研究ではBPとはならず、うつ病が多い。

DSM-5:小児・思春期に、Disruptive Mood Dysregulation Disorder (SMDに類似)の概念を加え、小児双極性障害の過剰診断を予防

オールジャパンの 双極性障害ゲノム研究体制



Georg-August-Universität

Prof. Thomas G. Schulze,



National Institute of Mental Health

Dr. Francis J. McMahon

より一層の協力体制が必要



ライフイノベーション領域における科学技術シナリオ
プランニングに向けた調査研究—うつ病を事例として—

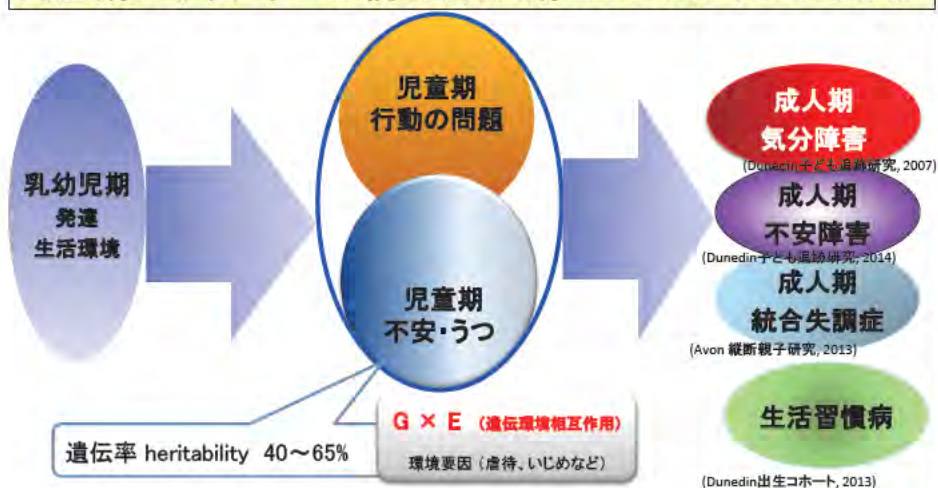
子どもの発達障害、親と子どもにおけるうつ病の現状

子どもの発達障害とうつ病

(独)国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所
神尾 陽子

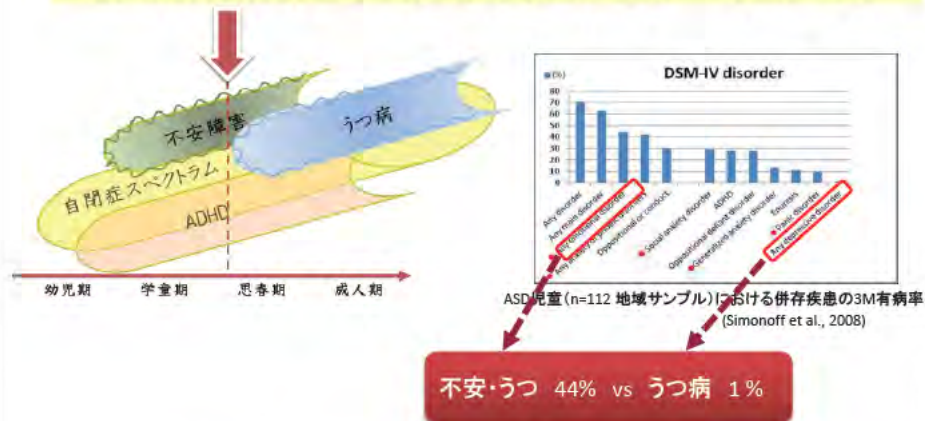
i

児童期の不安・うつが続くと成人期のメンタルリスクとなる



- ポピュレーションの長期追跡
- マルチディシプリナリイな評価

発達障害を基礎疾患として 青年成人期にうつ病を発症するケースが多い



児童期の不安・うつ群をターゲットとする
コホート研究 & 早期介入研究が重要

不安症状のある自閉症スペクトラム障害児 に対する治療エビデンスの現状

NICE(National Institute for Health and Care Excellence) 臨床ガイドライン より

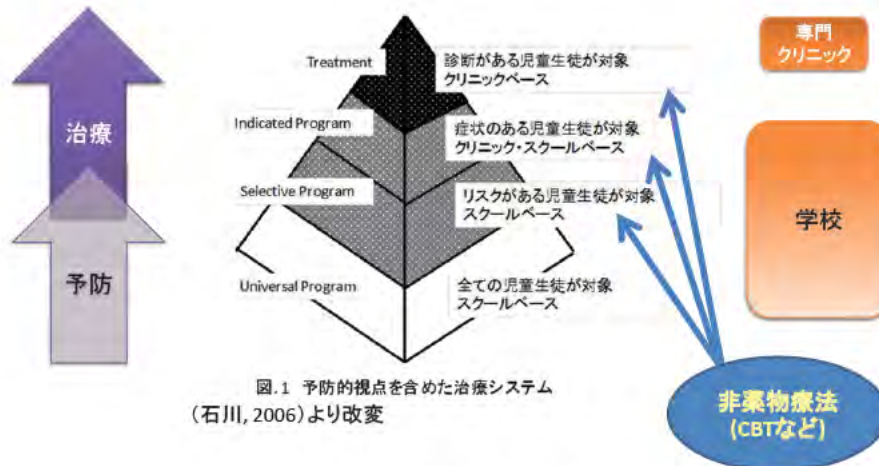
- SSRIなどの薬物治療は未検証
- 非薬物治療: ASD向けにプログラムを調整したCBTが推奨されている

定型発達児と同レベルの効果量

1.19-0.57(親評価), 1.21-0.89(臨床家評価)

(Sukhodolsky et al., Pediatrics, 2013)

介入時期と場所



5

期待される効果： 成人クリニック(一般)の現状から

自閉症スペクトラム障害 (ASD)

大うつ病成人患者の11%

軽度ASDのあるうつ病は自殺企図率高い (日本, 2014)

注意欠如・多動性障害 (ADHD)

精神科外来成人患者の 17~22%

大うつ病の併存率が最も高い (UK 2011, メキシコ 2007)

次に自殺企図率高い

うつ併発の予防

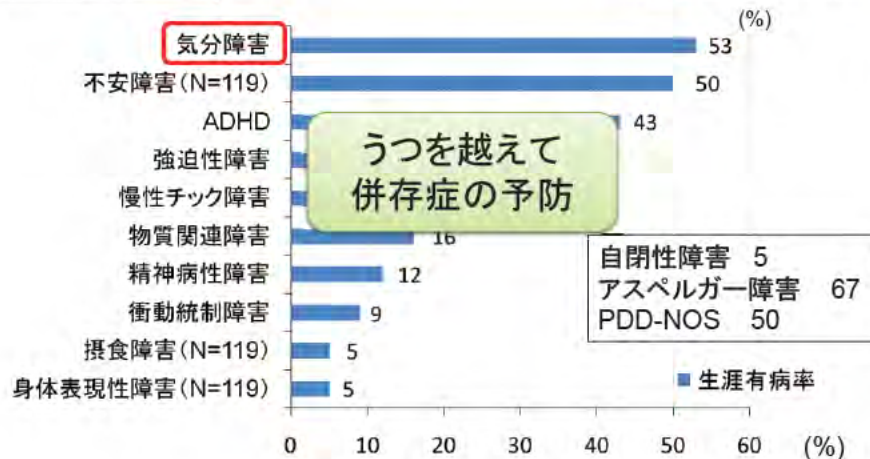
日本の一般精神科外来でのADHD有病率、併存疾患(ASD含む)の有病率、既診断率を明らかにするためのプロジェクト(登録患者1000名超)2015年終了予定

6

期待される効果： 成人クリニック(発達)の現状から

DSM-IV-TR I 軸

(Hofvander et al., 2009)



さいごに: 子どもの発達障害とうつ病

● 児童期からライフコース過程の長期データ収集のメリット

・ゲノム、精神発達、環境情報の蓄積⇒日本のデータバンクとして機能

● 発達障害に着目するメリット

・精神疾患発症のハイリスクな要因⇒ 遺伝環境相互作用の発見
⇒ 個人特性に応じた予防法の提案

・発達障害は一般集団で連続する特性
定量的アプローチ(診断閾下も含)を用いて特性程度を測定
⇒ 特別なニーズのある一般児童・成人にも応用可能

● アウトカムとしてうつ病に着目するメリット

・うつ病患者増による活性化低下、経済損失 vs 早期介入
についての費用対効果の検討

次世代のメンタルヘルスへの発展性

- 児童期からのライフコースにおける、リスク要因・保護要因の特定

成育環境の向上

一人ひとりの個性
にかなった
予防・早期治療

- 子どもの不安・うつ治療(SSRI, CBT)のエビデンスの確立

標準治療の普及・格差解消

- 教育場面での介入のエビデンスの確立

学校健康教育の推進～予防

9

以下、参考資料

10

自閉症スペクトラム障害 (ASD) 中核症状

社会的コミュニケーションおよび社会的相互交流の障害
自意識の乏しさ

行動、興味、活動の限局的、反復的な様式
認知の硬さ

11

ASDとうつ病の重なり:定量的アプローチ

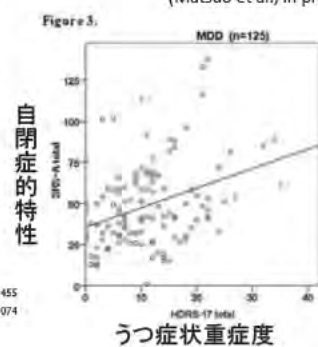
うつ症状重症度と自閉症的特性
の量的関連 (Gotham et al., 2014; Matsuo et al., in press)

(Kamio et al., 2013)



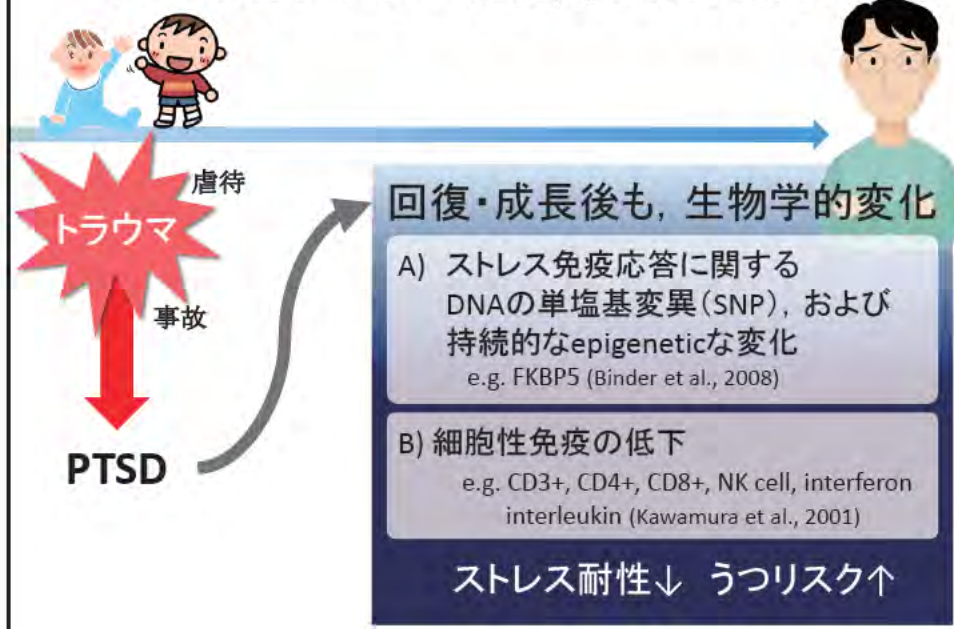
一般児童における自閉症的特性の分布

(Matsuo et al., in press)



12

幼少期のトラウマ経験(E)と成人後のうつ



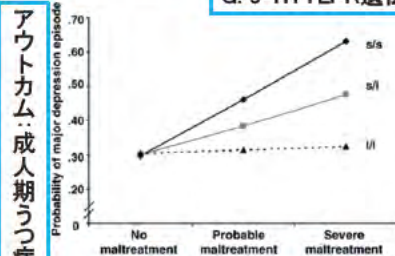
遺伝環境相互作用 (統計学的G×E)

ダニーデン コホート研究(Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study)
(NZ: 1972-1973年にDunedin市のQueen Mary Maternity Hospitalで生まれた1037名)の多職種で様々な角度から身体および精神健康を長期追跡から同定されてきた

(Uher, 2014)

(Caspi et al., 2003)

G: 5-HTTLPR遺伝子



E: 幼少期の虐待

今後、G×E相互作用の分子メカニズムの解明が必要

Table 1 Gene-environment interactions in common mental disorders

Gene	Exposure	Outcome	Original report	Replication			
			Author	Year	Result	Author	Year
ANKK1/62	Stressful event	PTSD	Kessler [27]	2003	No	Cheng [28]	2003
BDNF	Stressful life event	Depression	Kim [29]	2003	Yes	Brown [40]	2004
BDNF	Childhood maltreatment	Depression	Angerer [30]	2000	No	Brown [41]	2004
COMT	Childhood adversity	Alcohol use/dependence	Schulze [31]	2003			
CRHR1	Childhood maltreatment	Depression	Reif [32]	2006	Yes	Holmes [33]	2006
DRD2	Parental roles	Alcohol use/dependence	van der Zee [34]	2005			
DRD4	Stress in pregnancy	ADHD	Quak [35]	2002			
DRD4	Parenting	ADHD/ODD/conduct disorder	Skuse [36]	2007	Yes	Martini [37]	2008
FKBP5	Childhood maltreatment	PTSD	Binder [38]	2008	Yes	Shi [39]	2008
HTT/5A	Parenting	Depression	Jokela [42]	2007			
MAOA	Childhood maltreatment	Antisocial behavior	Caspi [43]	2002	Yes	Spyd [44]	2003
MAOA	Childhood adversity	Depression	Caspi [45]	2007	Yes	Miles [46]	2003
MAOI	Childhood adversity	Depression	Kim [47]	2006			
OPRM1	Parenting role setting	Alcohol use/dependence	van der Zee [48]	2005			
BDNF	Parenting	Genetic risk	Kim [49]	2006			
BDNF	Parenting	Genetic risk	Kim [50]	2006			
SLC6A3	Stressful life event	ADHD	Kohn [51]	2003	No	Brookes [52]	2004
SLC6A3	Stressful life event	ADHD	Brookes [53]	2005	No	Langley [54]	2005
SLC6A3	Stressful life event	ADHD	Brookes [55]	2005			
SLC6A3	Childhood maltreatment	Depression	Caspi [56]	2003	Yes	Kang [57]	2003
SLC6A3	Stressful life event	Depression	Caspi [58]	2003	Yes	Kang [59]	2003

The persistence and stability of psychiatric problems in adolescents with autism spectrum disorders

Emily Simonoff,¹ Catherine R. G. Jones,² Gillian Baird,³ Andrew Pickles,⁴ Francesca Happé,⁵ and Tony Charman⁶

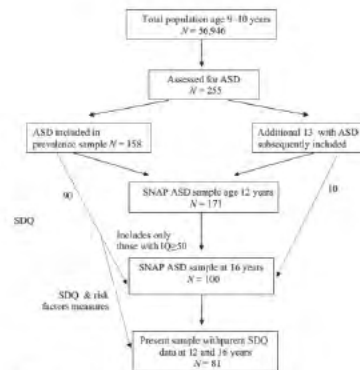
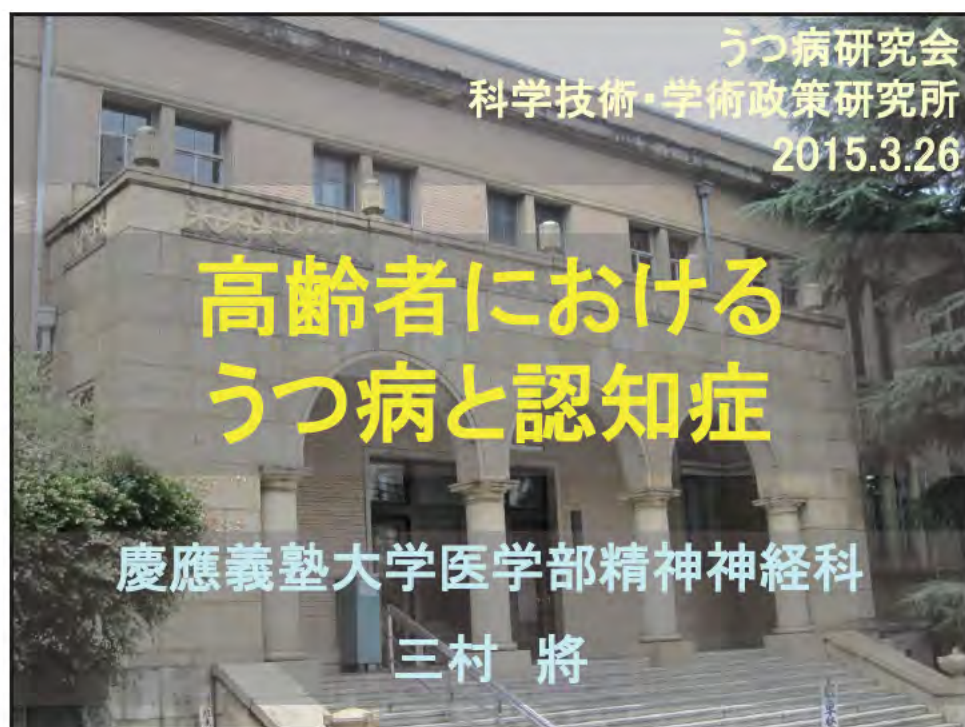


Figure 1 Flow diagram of SNAP sample

発表資料 —テーマ 5. 高齢者におけるうつ病、
うつ病に関する医療の
現状、経済的影響—



精神医学は脳とこころとLifeの医学

3つのLIFEにおける 脳とこころの研究推進

- 生 活
- 人 生
- 生 命

The mental wealth of nations **FEATURE**

Countries must learn how to capitalize on their citizens' cognitive resources if they are to prosper, both economically and socially. Early interventions will be key.

- からだの健康のみならず、**こころの健康**を実現することは、市民ひとりひとりの願いであり、**基本的な権利**である
- **ライフステージ**に沿って、ひとりひとりのこころの健康を育み、実現することが、社会の**豊かさ**にもつながる
- そのために、ライフステージに対応した**精神疾患の予防**や**早期支援**は最重要課題である

Beddington et al. Nature 455: 1057–1060, 2008

高齢者のうつ病の多様性

- 初老期精神病の領域は
現在おそらく精神医学
全体の中で最も不明な
領域である



E. Kraepelin: 教科書第8版「初老期精神病」, 1910

下位亜型分類

初老期・老年期
うつ病

制止型

弛緩性昏迷

不定愁訴型(=仮面うつ病)

焦燥型 (agitated depression)

身体感情中心型

緊張性昏迷

「退行期メランコリー」

コタール症候群、緊張性
昏迷、自殺リスク大

うつ病性混合状態

緊張性昏迷

* 互いに移行はありうる

(古茶, 2009を改変)

背景

躁的要素

緊張病
症候群

退行期メランコリー

- 否定的な自己価値感情
- 原不安 (K.Schneider) の露呈
 - 原不安を主題とする妄想(罪業、貧困、心気: 自己に対する絶望的な不信)
 - 不安焦燥は産出性症状ではなく、原不安に曝された人間の反応
 - 不安と等価な生氣感情症状
- 自閉思考: 世界が排除された自我内的空間へのとらわれ(H.Kranz)

⇒ 特徴的な体験構造の変化

- 自己の存在は「世界の中で存在価値のないもの」
- 自己の行為は、過去の営みは「取り返しのつかない過ち」
現在は「さらなる過ち」、これから行うことは「無駄や手遅れ」
- 外界は「自己に対して負い目のあるもの」「脅威」あるいは「無縁」
- 自己の身体は「生命力を失ったもの」

猪飼, 古茶, 三村: 2012

遅発緊張病 late catatonia



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Comprehensive Psychiatry 55 (2014) 1485–1490

COMPREHENSIVE
PSYCHIATRY

www.elsevier.com/locate/comppsy

Revisiting the concept of late catatonia

Hiroki Kocha*, Sho Moriguchi, Masaru Mimura

Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan

Abstract

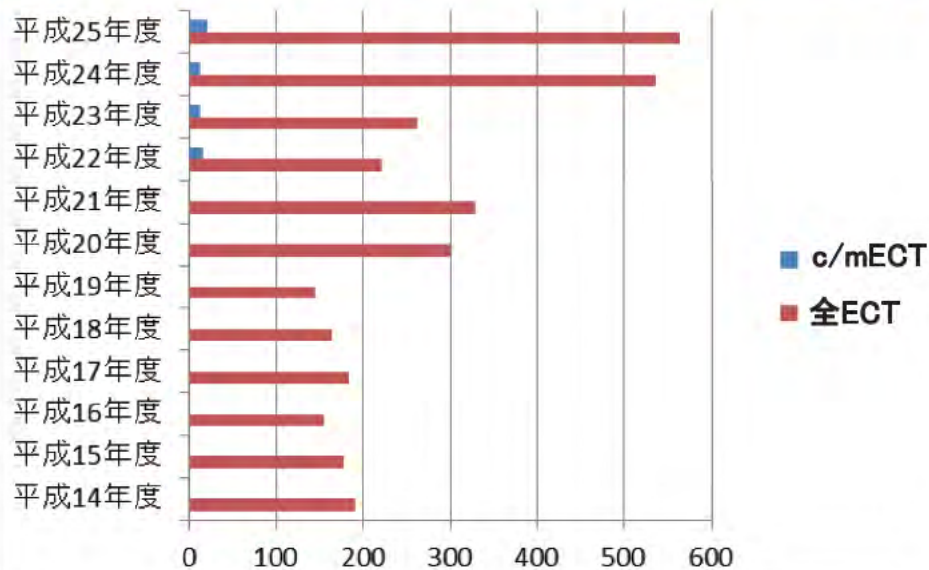
Aim: The objective of this paper is to introduce the concept of late catatonia to foreign readers for the first time in English.

Methods: The original study was conducted about 20 years ago. The subjects were 16 persons who first visited our institutions between 1990 and 1996. They fulfilled the following criteria: 1) late-onset psychosis, with the initial mental changes occurring after 40 years of age; 2) more than one catatonic symptom observed during the clinical course; 3) a total clinical course lasting more than 2 years; and 4) no evidence of apparent organic brain disease. The medical records of individual patients were retrospectively reviewed to summarize the clinical features of this diagnosis.

Results: The crucial feature was the evolution or longitudinal change in the clinical picture over time, with the clinical course being divided into five stages: stage I (prodromal depression), stage II (anxiety and agitation), stage III (hallucination and delusion), stage IV (catatonia syndrome), and residual state. As for treatment, the effect of psychotropic agents was very limited. The electroconvulsive treatment was the most effective treatment option.

Conclusion: Apart from the current diagnostic dichotomy of schizophrenia and mood disorder, the concept of late catatonia is useful in clinical settings and may provide clinically important knowledge.

全ECTおよび継続/維持ECTの数

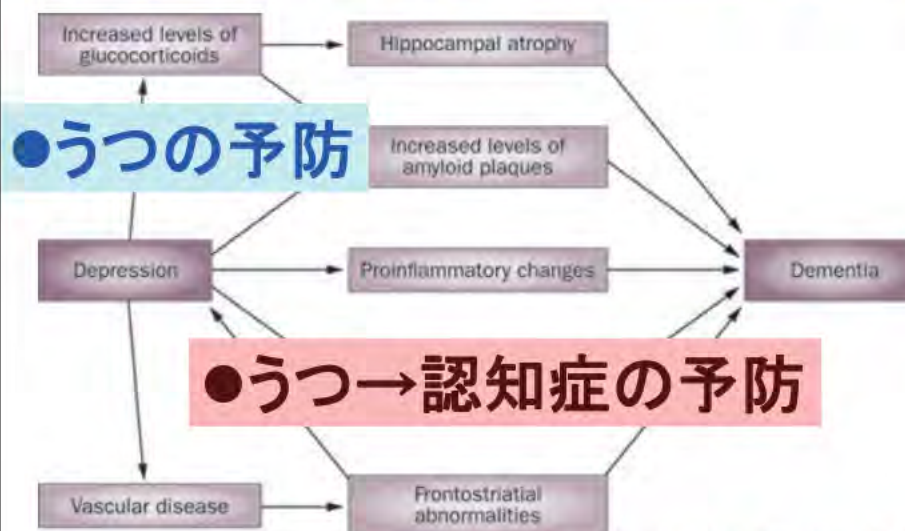


うつ病の既往と認知症との相関

著者	デザイン	対象者数	年齢	うつ病の発症時期	結果
Green(2003)	症例対照	Case/Control 1953/2093	平均70歳	A)うつとADの発症間隔 1年 B)同上>1年	A)は有意な相関 B)、C)はmarginalだが有意
Da	● うつ病エピソード数が多いほど認知症化しやすい (Dotsonら, 2010)				
Ge	● 認知症発症から25年以上前のうつ病の既往についても関連があるとの報告あり (Barnesら, 2010)				
Dotson(2010)	コホート	1239人	50歳以上		うつ病エピソード数が多いほど相関
Barnes(2010)	コホート	13535人	40歳以上		老年期のうつのみ相関するが、中年期にうつがあった場合より強く相関

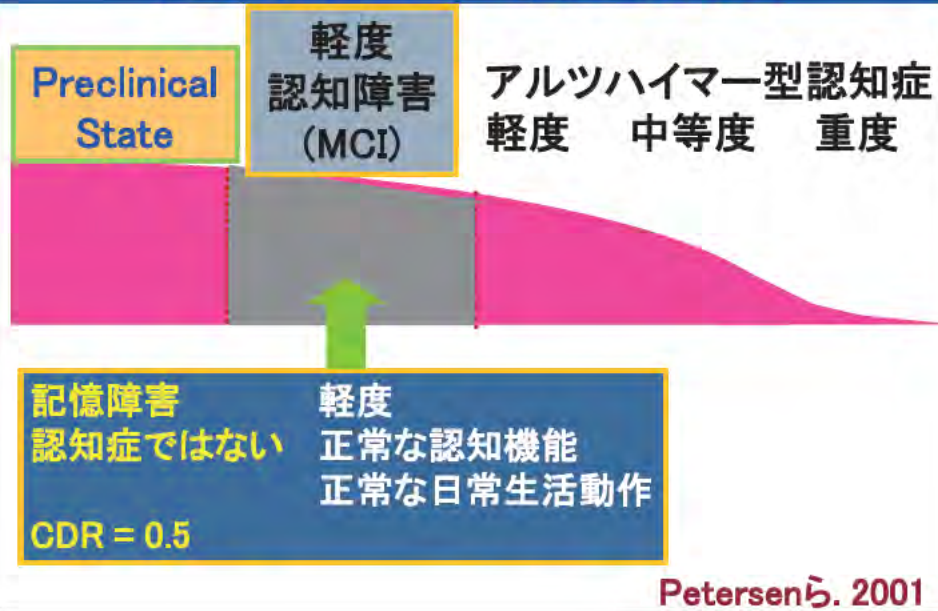
Byers et al: Nat Rev Neurol, 2011

うつ病から認知症発症へのプロセス仮説



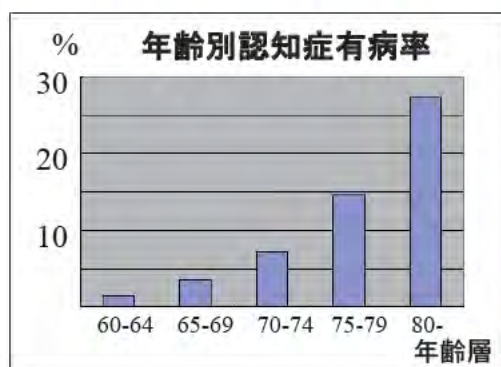
Byers & Yaffe: Nat Rev Neurol, 2011

認知症の進展と予防



社会の高齢化とともに急増する認知症

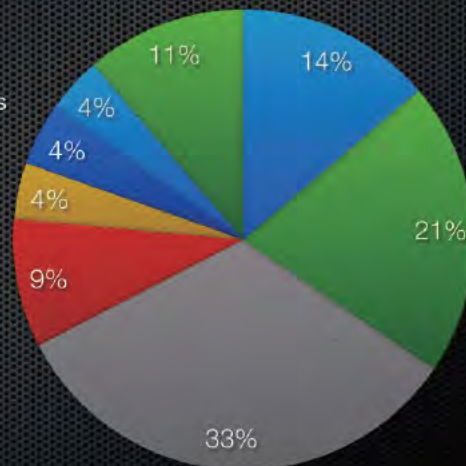
→ 発症を5年遅らせることで社会コストが激減



推計 (年)	平成22年 (2010)	平成24年 (2012)	平成27年 (2015)	平成32年 (2020)	平成37年 (2025)
日常生活自立度 II以上の認知症	280 (9.5%)	305 (9.9%)	345 (10.2%)	410 (11.3%)	470 (12.8%)

メモリークリニック 初診時診断

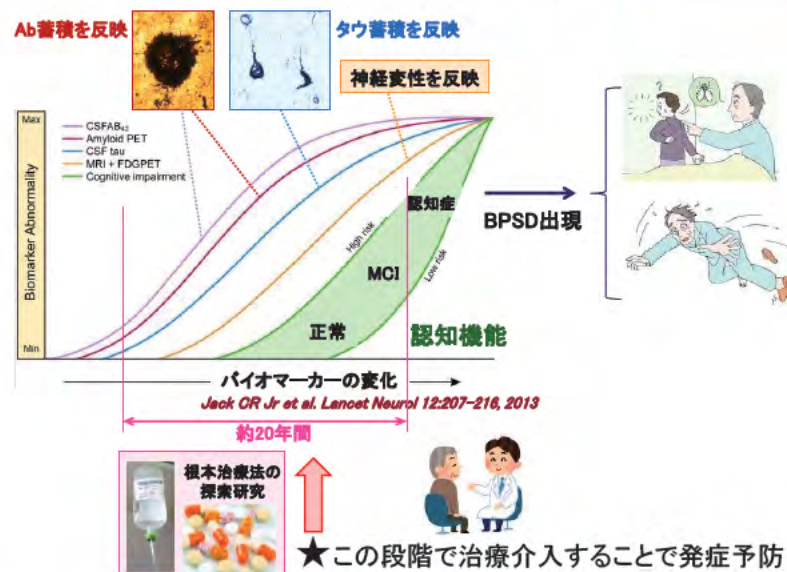
- NL
- AD
- DLB
- Mental Disease
- MCI
- VD
- FTD
- others



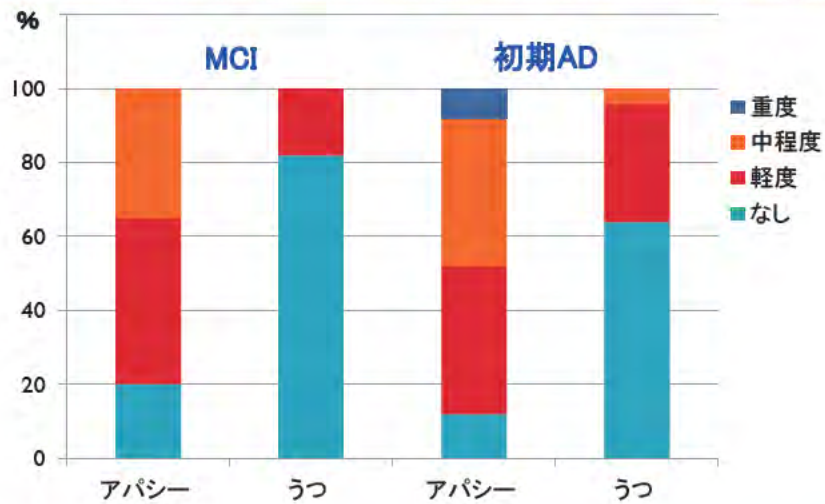
- 2008.2～2012.5
- 総数 1811名

アルツハイマー病(AD)の経過

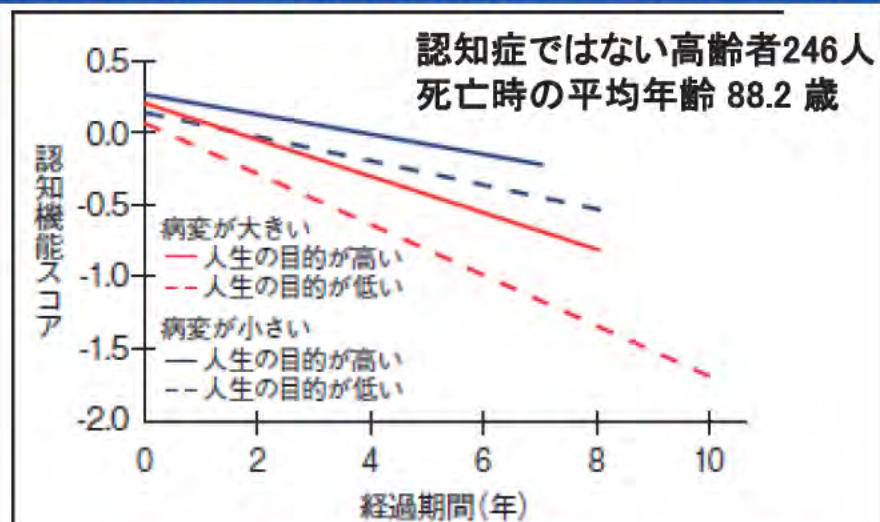
—MCIを発症した時点で脳病変は進行してしまっている—



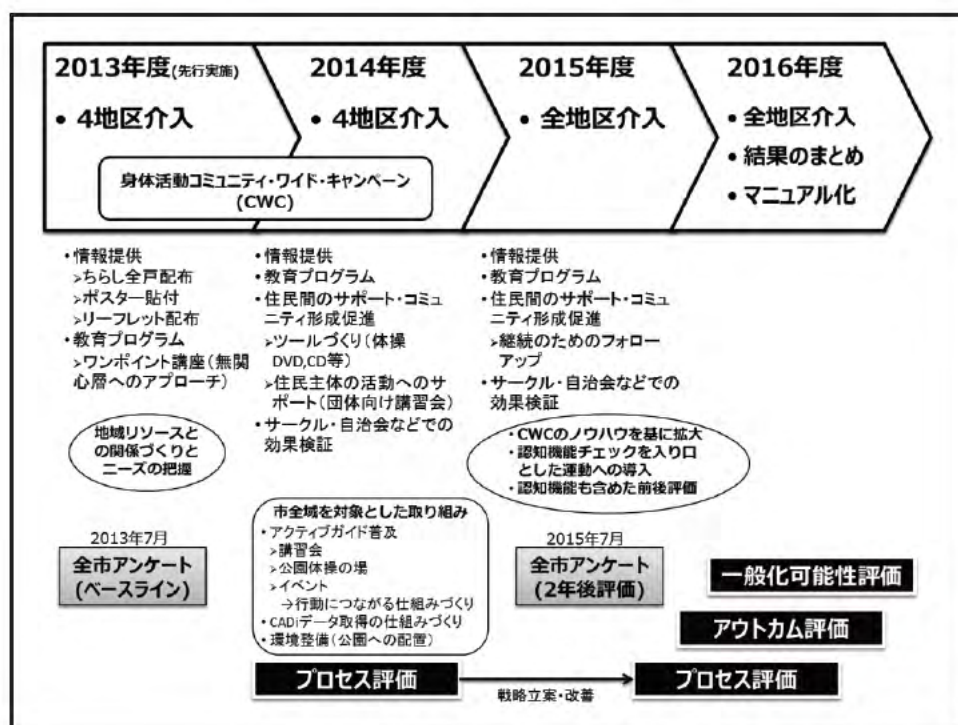
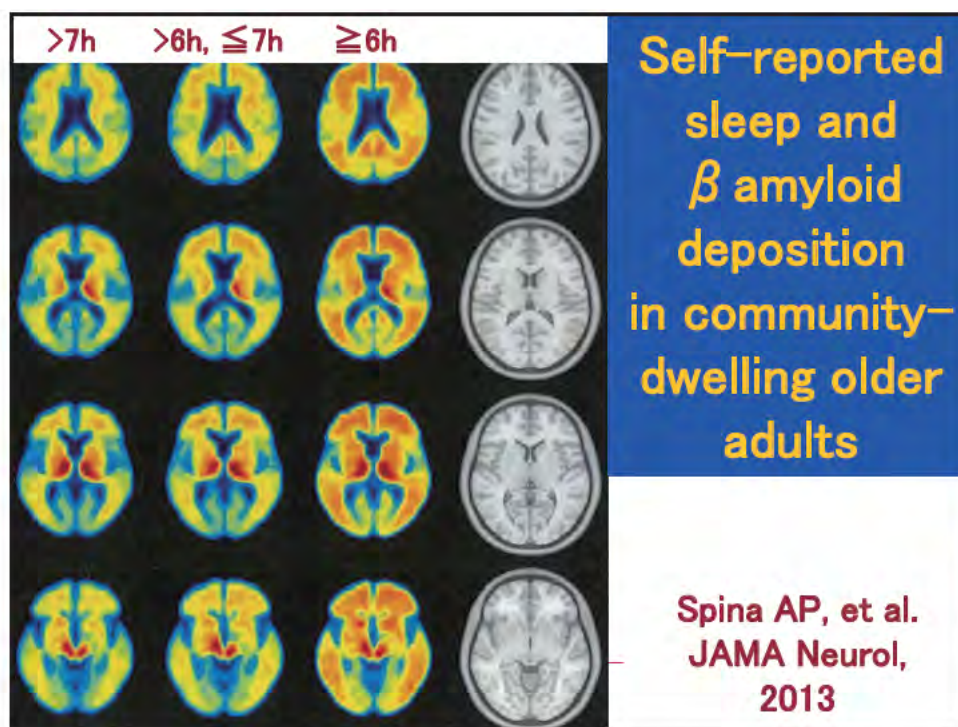
MCI (n=11)と初期AD (n=25)におけるうつとアパシー



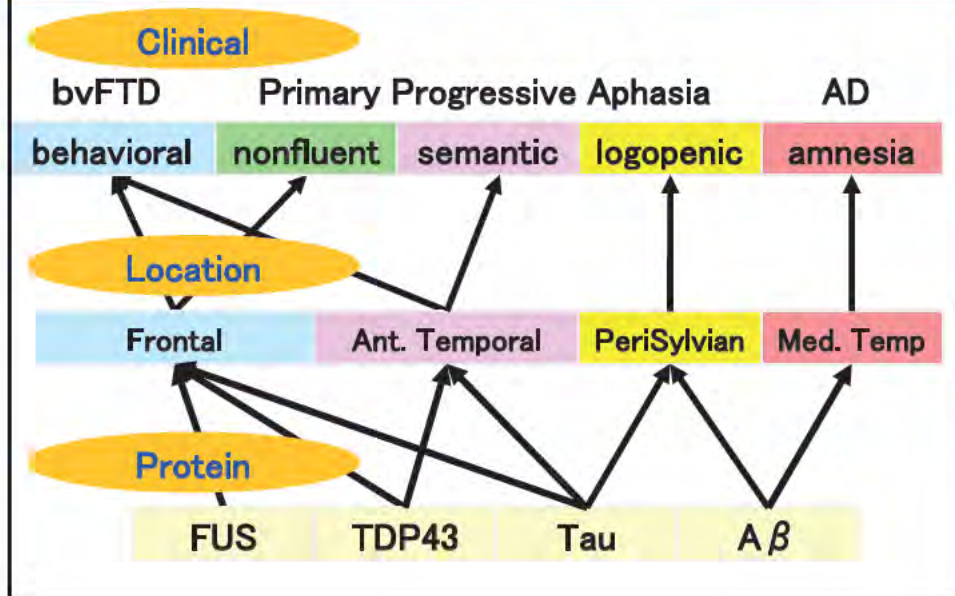
生きる目的は認知機能低下を遅らせる



Boyle PA et al. Arch Gen Psychiatry, 2012



Classification and Pathology of PPAs





うつ病治療の現場における 現状と課題

杏林大学医学部
精神神経科学教室
渡邊 衡一郎



利益相反COI開示 渡邊 衡一郎

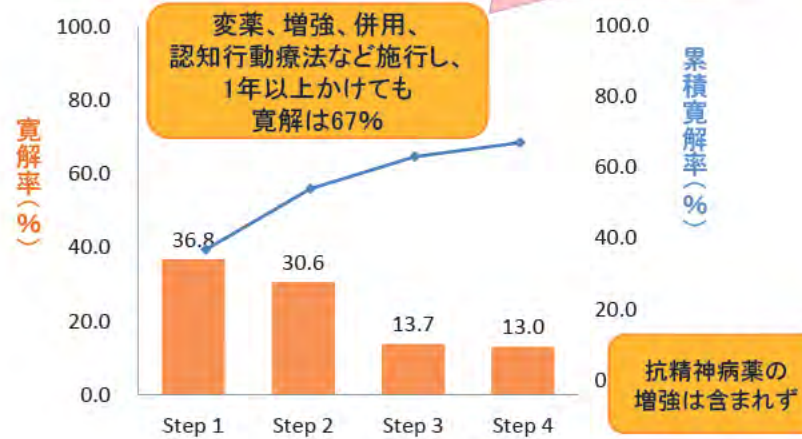
本講演に関連し、開示すべきCOI関係にある企業:

- 講演料等
大塚製薬、グラクソ・スミスクライン、大日本住友製薬、田辺三菱製薬、
日本イーライリリー、持田製薬、ヤンセンファーマ
- 原稿料等
協和発酵キリン、大日本住友製薬、ファイザー



STAR*D Study

4000例を超える大うつ病患者を
寛解を目安にステップの治療



Rush AJ et al. Am J Psychiatry, 2006

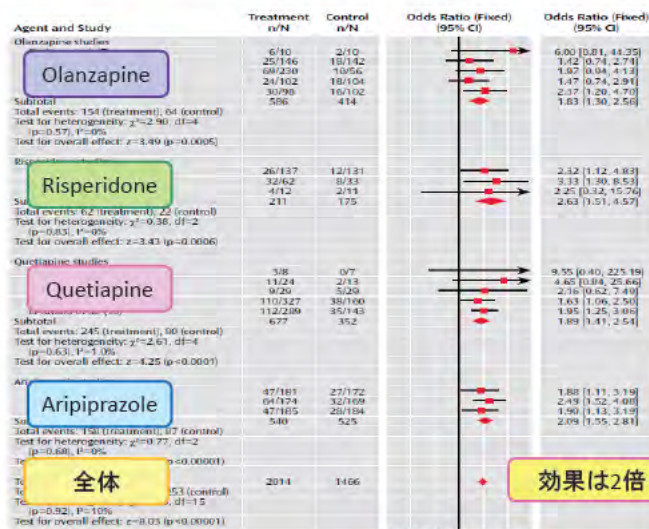


最初の抗うつ薬が効かなかったならば...





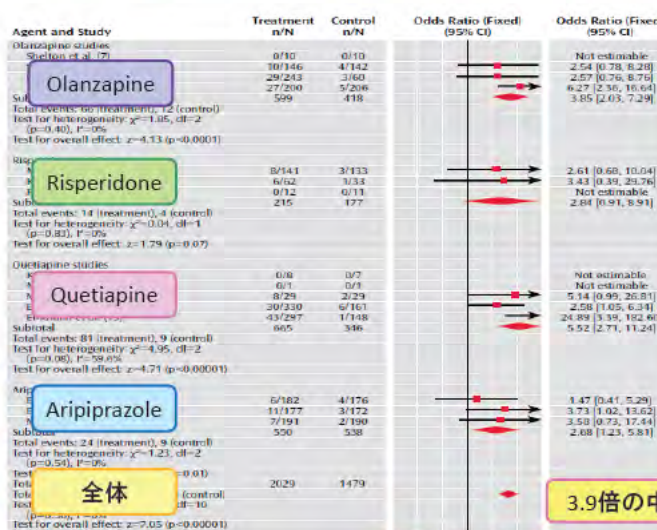
難治性うつ病における 非定型抗精神病薬増強での寛解率のメタ解析



プラセボ優位 非定型薬優位 Nelson J et al. Am J Psychiatry, 2009



同メタ解析における有害事象による中断率



プラセボ 非定型薬 Nelson J et al. Am J Psychiatry, 2009



SSRI単剤 (ESC) vs 抗うつ薬併用療法

665名の外来Pt
中等症以上の
慢性か再発のうつ病
12週間

characteristic	Patient Group			単剤との比較	
	ESC単剤 (+プラセボ)(224)	DNRI +ESC(221)	SNRI +NaSSA(220)	DNRI +ESC	SNRI +NaSSA
7ヶ月目	%	%	%	p	p
早期中断	34.8	38.0	37.3	0.49	0.60
Remission	SSRI単剤の方が副作用の負荷は少ない			0.90	0.38
QIDS-SR 評点 $\geq 50\%$ の減少	59.4	58.4	57.4	0.83	0.68
最大の副作用による負荷				0.14	<0.0001
障害なし	20.2	19.5	14.8		
軽症	50.2	41.9	35.2		
中等症	24.4	28.6	34.3		
重症	5.2	10.0	15.7		

SSRI単剤でも併用と効果、寛解率は同等

Rush AJ, et al. Am J Psychiatry, 2011



難治性うつ病に対する治療選択肢の順序 —英国モーズレイ・ガイドライン2013年より—



モーズレイ処方ガイドライン第11版



副作用の問題を抱えながら 『結局「足し算」に頼っている』



わが国における抗うつ薬の開発状況 as of February 2015

Drug	Company	MoA	Form.	Indication	MDD Status (Filing)	
					Overseas	Japan
Venlafaxine XR	Pfizer	SNRI	PO	MDD	Approved	Submitted
Fluoxetine	Eli Lilly	SSRI	PO	MDD	Approved	P3
Vortioxetine	Lunbeck/Takeda			MDD	Approved	P3
ASC-01	Otsuka			MDD	-	P3
Brexipiprazole	Otsuka / Lundbeck			Adjunctive MDD	Submitted	-
ALKS-5461	Alkermes			Adjunctive MDD	P3*	-
Cariprazine	Gedeon Richter/MTP	Partial D2/D3 agonist	PO	Adjunctive MDD	P3	-
Lurasidone	DSP/Takeda	D2 antagonist	PO	MDD mixed feat.	P3	-
NRX-1074	Naurex	Partial NMDA agonist	PO	MDD	P2	-
LY-2940094	Eli Lilly			MDD	P2	-
Basimglurant	Roche			Adjunctive MDD	P2	P2
Decoglurant	Roche			Adjunctive MDD	P2	-
AVP-786	Avanir			Adjunctive MDD	P2	-
Rapastinel	Naurex	Partial NMDA agonist	IV	Inadequate res.	P2	-
CERC-301	Cerecor	NR2B antagonist	PO	Inadequate res.	P2	-
Esketamine	Janssen	NMDA antagonist	Intranasal	TRD	P2	P2
EVT100 series	Evotec/Janssen	NR2B antagonist	PO	TRD	P2	-

ケタミン他
グルタミン酸系に
開発がシフト

単純なうつ病治療薬よりも
足し算や難治性にシフト



抗うつ薬治療が奏功しなかったならば… —米国APAガイドラインより—

- 診断を再検討
- 副作用の評価
- 併存状況や心理社会的因子の評価
- 治療同盟やアドヒアランスについて評価
- 薬物動態を考えて用量設定を再検討

APA Practice Guideline, 2010



抗うつ薬の治療不成功におけるパラダイムエラー

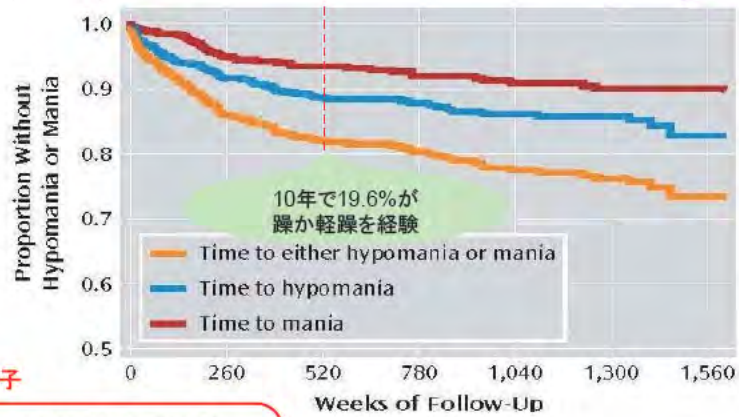
Paradigm Error	詳細
エラー1	双極性障害を診断、対応できない
エラー2	精神病性うつ病を診断、対応できない
エラー3	メランコリー親和型うつ病を診断、対応できない
エラー4	非メランコリー親和型うつ病をメランコリー親和型と誤って診断、対応してしまう
エラー5	不安症やパーソナリティ障害の併存への認識不十分
エラー6	器質因子を見落とす(脳卒中、認知症)

Souery D. et al. J Clin Psychiatry(suppl), 2006



550名の大うつ病患者を平均17.5年経過観察

NIMH主導



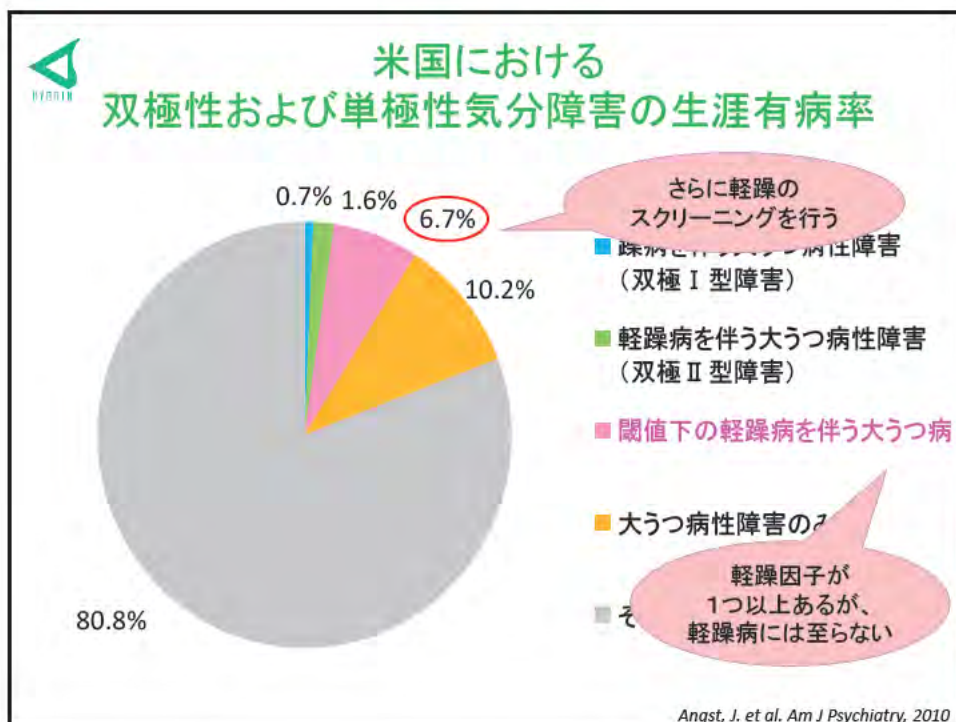
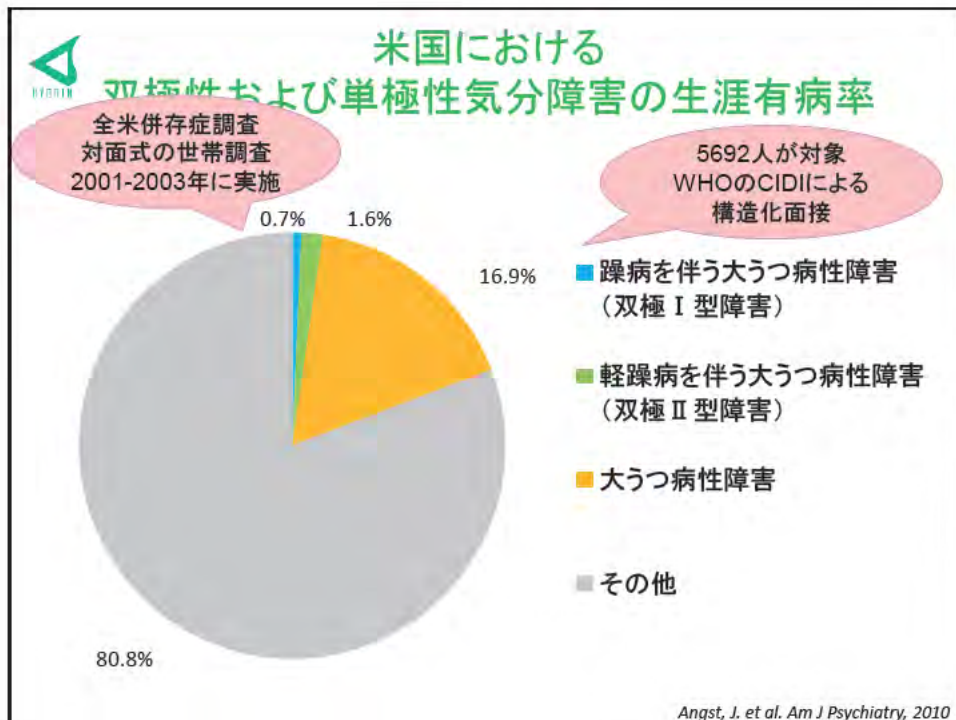
予測因子

- 躁または軽躁因子の数の多さ
- 精神病症状があること
- 双極性障害の家族歴があること
- 発症年齢の低さ

Fiedorowicz JG et al. Am J Psychiatry, 2011

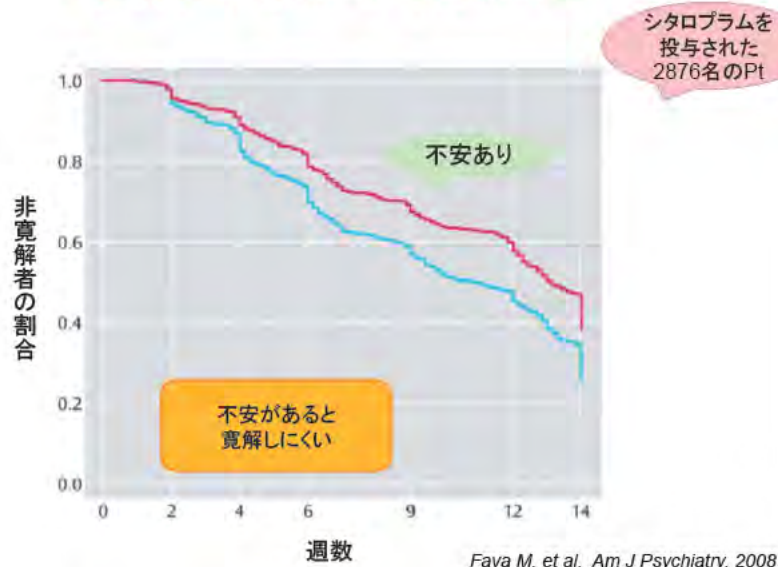


『双極性障害を簡便に予測出来る方法は
まだ確立されていない』





STAR*Dのレベル1における 不安併存の有無による寛解の差



難治性に関連する因子

非難治性との比較

ヨーロッパ多施設研究
2剤で効果不十分
356名

Variable	Initial Univariate Logistic Regression		
	オッズ比	95% CI	P Value
現在の自殺の危険性	2.2	(1.8 to 3.0)	<.001
重症 vs 中等症	1.7	(1.2 to 2.3)	.001
2回以上の入院歴	1.6	(1.2 to 2.1)	.003
再発エピソード vs 単回エピソード	1.5	(1.1 to 2.0)	.009
メランコリー型特徴	1.5	(1.1 to 2.3)	.018
最初の抗うつ薬への非反応	1.6	(1.1 to 2.5)	.019
17歳以下発症	2.0		.009
不安症の併存	2.6	(1.8 to 3.6)	<.001
パニック症の併存	3.2		<.001
社交不安	2.1		.008
パーソナリティ障害	1.7	(1.0 to 2.9)	.049

Souery D. et al. J Clin Psychiatry, 2007



我々の「難治性うつ」入院患者から わかったこと

自分でなかなかうつが良くならないと思った人



入院のお知らせ

「難治性うつ状態」検査・診断入院についてのご説明

以下について伺います

- 病歴について
- アルコールなど嗜好品の摂取について
- これまでの生活歴について
- ご家族について
- ご家族や周りの方からお話を伺えると、より適切な判断が可能となります



これまでの治療について詳しく伺います

- お薬の使用歴やカウンセリングについて
- 前医への信頼度、AAS というテストによって現在の治療状況について検討いたします



病気の診断や性格、発達傾向

- SCID という構造化された面接を行い、診断をつけます
- WAIS-III、AQテスト、ASRS といった精神機能や発達傾向についての検査を心理士が行います



うつ状態の重症度

- 質問によって MADRS、YMRS という尺度を用いて評価することで、うつ、そして躁の症状、さらには現在の重症度について検討します

気質

- TEMPS-A を通じて気質が分かります

身体チェック

- 採血によって現在の身体の状態(甲状腺機能を含む)をチェックいたします
- 心電図と採血によって治療の身体状況に与える影響について調べます
- 頭部 CT によって脳の状態が分かります



作業療法参加

- 軽作業や軽い運動をしていただき、行動面からの評価もします

杏林大学病院精神神経科

難治性うつ入院患者一覧(抜粋)

性別	年齢	SCID診断	ASRS	AQ	知能検査	TEMPS-A	
M		大うつ病性障害、	2/6	23	全検査IQ105、 言語性IQ103、 動作性IQ106、	抑うつ気質、循環気質、発揚気質、 不安気質、分裂気質、 メランコリー型	
F		大うつ病性障害 広場恐怖を伴うパニック障害、 摂食障害 全般性不安障害	4/6	33	全検査IQ81、 言語性IQ85、 動作性IQ79、	抑うつ気質、循環気質、 焦燥気質、不安気質、 メランコリー型	
M		双極Ⅰ型障害、	うつ病は25%のみ 双極性障害や双極スペクトラムが25%ずつ				メランコリー型
F		双極Ⅰ型障害 社交不安障害、 特定の恐怖症、 強迫型パーソナリティ障害	4/6	24	全検査IQ94、 言語性IQ97、	抑うつ気質、循環気質、不安気質、 分裂気質、メランコリー型	
F		全般性不安障害、 過去の大うつ病性エピソード、 統合失調症(閾値下)、 双極性障害Ⅰ型(閾値下)。	2/6	20	言語性IQ77、 動作性IQ87、	発揚気質	
M		該当なし 双極Ⅱ型障害(閾値下) 社交不安障害(閾値下)	0/6	20	全検査IQ97、 言語性IQ100、 動作性IQ94、	抑うつ気質、循環気質、 不安気質、メランコリー型	
F		適応障害、 (知的障害)	0/6	10	全検査IQ67、 言語性IQ78、 動作性IQ61、	抑うつ気質、メランコリー気質	
M		過去の軽躁病エピソード 全般性不安障害 (注意欠如/多動性障害)	6/6	19	全検査IQ83、 言語性IQ91、 動作性IQ78、	抑うつ気質、循環気質、発揚気質、 焦燥気質、不安気質、分裂気質、 メランコリー型	

『精神科疾患(併存疾患を含め)を
正しくかつ簡便に診断する方法は少ない』

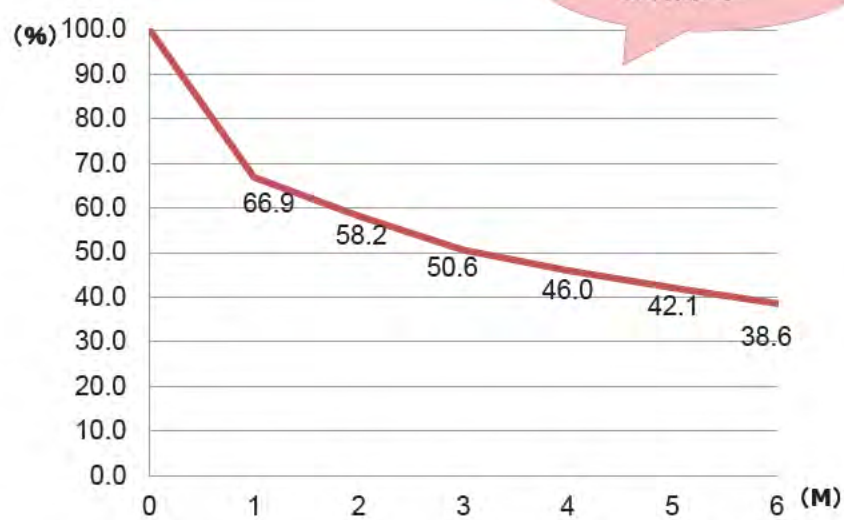


アドヒアランス

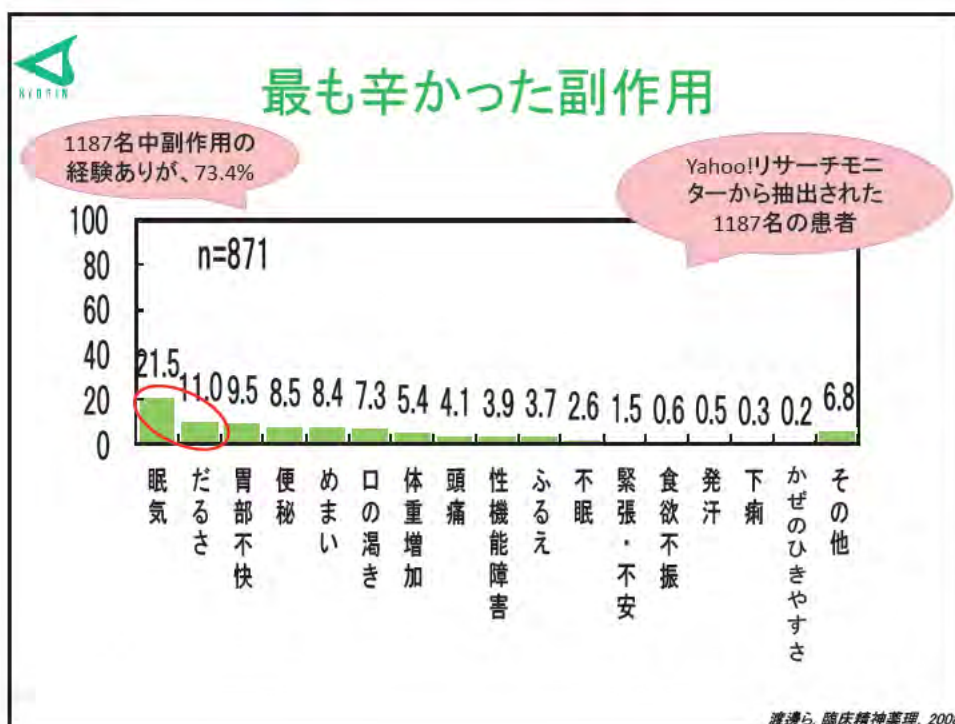
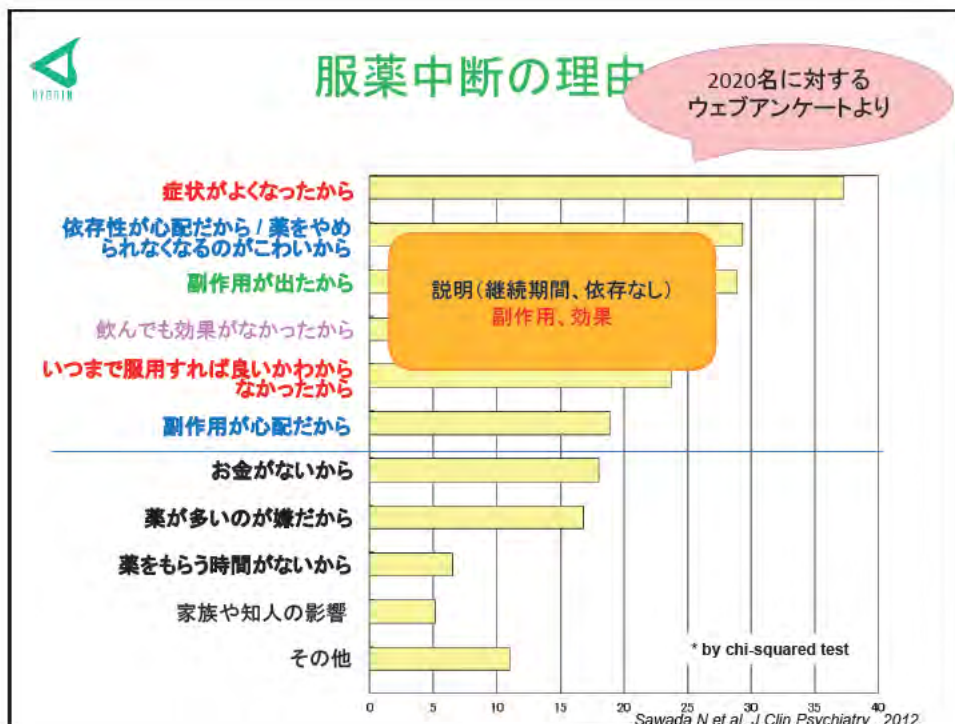


わが国での治療継続率

593名の大うつ病Ptを
6か月間フォロー



Kikuchi T et al. (in preparation)





『当事者が納得する薬はまだ少ない』

うつ病がもたらす経済的損失

慶應義塾大学医学部精神神経科学教室
慶應義塾大学ストレス研究センター
佐渡充洋

うつ病の疾病費用

項目	単位	日本 ¹⁾²⁾	アメリカ ³⁾	イングランド ⁴⁾
総費用	(百万円)	3,090,050	9,969,600	1,500,000
直接費用	(百万円)	209,036	3,130,440	336,000
罹病費用	(百万円)	2,012,372	6,185,160	1,164,000
死亡費用	(百万円)	868,642	654,000	—
推計年		2008	2000	2006
総人口	(百万人)	127.70	282.20	53.01
有病率	(%)	2.20	6.41	2.34
人口1人あたり費用	(円)	24,198	35,328	28,295
患者1人あたり費用	(円)	1,099,897	550,807	1,209,677

(注)

・アメリカの費用に失業費用は含まれない。・イングランドの費用に死亡費用は含まれない。・イングランドの人口は2013年

・1USD=120円、1GBP=200円で計算

1) 佐渡他. 2011. 精神疾患の社会的コストの推計 厚生労働省障害福祉総合推進事業補助金 実績報告書

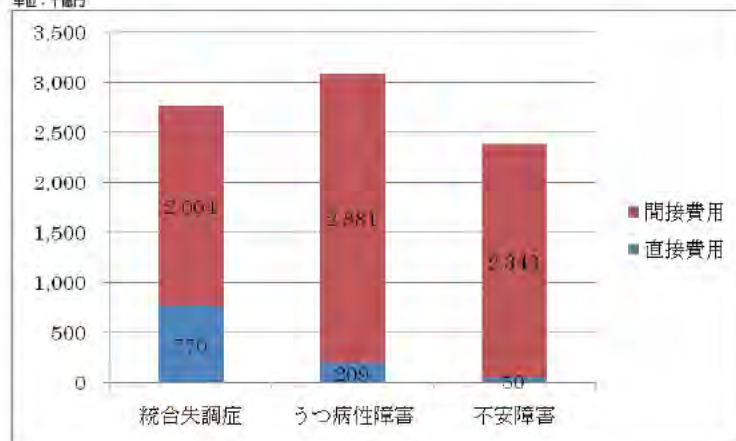
2) 川上他. 2007. こころの健康についての疫学調査に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金II.こころの健康科学研究事業 総合研究報告書

3) Greenberg et al. 2003. *Journal of Clinical Psychiatry*

4) McCrone et al. 2009. *Paying the Price*

精神疾患の疾病費用

単位：十億円



精神疾患の間接費用の構成

単位：十億円



うつ病の社会的コスト削減 のためには・・・

Bio



Psycho



Psycho-Social



Social



経済・社会政策はうつ病の
治療たりうるか？

不況時の積極的失業対策が 自殺率を下げる

	Effect size on suicide rates (95% CI)	p value
1% rise in unemployment rates	1.067% (0.1444 to 1.991)	0.026
US\$10 higher social spending on active labour market programmes	-0.052% (-0.198 to 0.094)	0.460
1% rise in unemployment rate and US\$10 higher spending on active labour market programmes (interaction)	-0.038% (-0.071 to -0.0046)	0.028

Stuckler, et al. The public health effect of economic crises and alternative policy responses in Europe: an empirical analysis
Lancet 2009; 374: 315-23

- ・積極的失業対策に100\$/capitaの投資で自殺率は1.2%から0.4%に減少
- ・積極的失業対策に200\$/capitaの投資で失業と自殺の相関は消失

Stuckler and Basu. 2014. *The Body Economics*, Penguin Books

不況時の積極的失業対策が 自殺率を下げる

スウェーデン



\$360/ capita

スペイン



\$90/ capita

Stuckler and Basu. 2014. *The Body Economics*, Penguin Books

まとめ

- 日本におけるうつ病の疾病費用は約3兆円
- 間接費用の半分以上が職場で発生する労働生産性損失
- 損失削減のためには、Biological, Psychologicalな介入に加えて、Socialな介入も必要
- 不況時の積極的失業対策が自殺を抑える
- 経済・社会政策に関する研究の推進も重要

調査担当者及び外部有識者

○ 調査担当

- 重茂 浩美 国立研究開発法人日本医療研究開発機構戦略推進部研究企画課 課長代理/文部科学省科学技術・学術政策研究所 客員研究官
[研究会企画、とりまとめ、内容分析、報告書作成]
- 小笠原 敦 文部科学省科学技術・学術政策研究所科学技術動向研究センター センター長 [全体統括、～2015年11月] / 滋賀医科大学バイオメディカル・イノベーションセンター 特任教授 [2015年12月～]

○ 外部有識者(うつ病研究会における発表順あるいは資料提供順、敬称略)

- 樋口輝彦 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 総長 (座長)
- 神庭重信 九州大学医学研究院 精神病態医学分野 教授
- 須原哲也 国立研究開発法人放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター 分子神経イメージング研究プログラムプログラムリーダー
- 岡本泰昌 広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 応用生命科学部門・精神神経医科学 准教授
- 加藤忠史 理化学研究所 脳科学総合研究センター精神疾患研究動態チーム シニアチームリーダー
- 菊地哲朗 大塚製薬 (株) Qs' 研究所 大塚製薬フェロー/所長
- 川上憲人 東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻精神保健学分野 教授
- 根本忠一 公益財団法人日本生産性本部 ヘルスケアマネジメントセンターメンタル・ヘルス研究所 研究主幹/主席コンサルタント
- 倉林るみい 独立行政法人労働安全衛生総合研究所所有性評価研究グループ 部長
- 尾崎紀夫 名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学・親と子どもの心療学分野 教授
- 神尾陽子 国立研究開発法人立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 部長
- 梅永雄二 早稲田大学教育学部教育心理学専修 教授 [～2015年3月、2015年4月より宇都宮大学教育学部特別支援教育専攻 教授]
- 三村 將 慶應義塾大学医学部精神神経科学教室 教授
- 渡邊衡一郎 杏林大学医学部精神神経科学教室 教授
- 佐渡充洋 慶應義塾大学医学部精神神経科学教室 助教

NISTEP NOTE(政策のための科学) No.16

ライフイノベーション領域における
科学技術シナリオプランニングに向けたうつ病に関する研究会
(開催結果)

2015 年 12 月

文部科学省 科学技術・学術政策研究所
科学技術動向研究センター
重茂 浩美、小笠原 敦

〒100-0013

東京都千代田区霞が関 3-2-2 中央合同庁舎第 7 号館 東館 16 階

TEL:03-3581-0605 FAX:03-3503-3996