

気分障害の予防は可能か？

はじめに

予防は、一次予防、すなわち危険因子を除去し、健康を増進することで、発症自体を予防すること、二次予防、すなわち早期発見・早期治療、三次予防、すなわち、リハビリテーションおよび再発予防、3つに分けられるとされているが、本稿の目的は、前2者、とりわけ一次予防である。

気分障害の危険因子

一次予防を考える以上は、まず発症の危険因子について考えねばならない。うつ病、双極性障害共に、発症には環境要因、遺伝因子の双方が関与する。双極性障害では遺伝要因の方が大きく、うつ病では環境要因の関与の方が大きい。危険因子となる環境要因には共通のものも多い。

環境要因としては、発達にかかわるものから、直接の発症の契機となるストレスまで、種々の要因が考えられる。表1に、うつ病の危険因子と考えられるものを列挙した。(ただし、うつ病の原因でなく結果の可能性もあるものも含む。)

双極性障害では、これらに加えて、冬季出生、周産期障害など、統合失調症といくつかの危険因子を共有している可能性がある。

一方、遺伝要因が関与していることは明らかであるが、遺伝要因と言っても単純ではない。性格と遺伝子の研究から、従来性格因とされていたものの一部は、遺伝要因によると考えられるようになってきたが、「ストレスが遺伝する」ことを示すと言ってもよいような研究成果も現れており、性格とストレスが原因とされてきたうつ病においても、遺伝要因は無視できなくなっている(加藤、2002)。

気分障害の一次予防

それでは、気分障害の一次予防として、どんなことが可能であろうか？

養育の問題

幼少期に親と離別することは、うつ病の危険因子の一つである(Kendler 1992)。また、身体的または性的虐待や無視などの、不適切な養育は、成人後のうつ病の危険を約3倍に高める(Brown 1999)。性的虐待の影響は更に大きく、特に自殺企図を繰り返すリスクを8倍に高めるといえる。また、身体的または性的虐待の経験がある双極性障害患者の病状には、発症年齢が早い、併存診断(comorbidity)が多い、病相の周期が早い、自殺未遂率が高いなどの特徴が見られる(Leverich 2002)。虐待は「連鎖」することが臨床的事実であり、虐待の被害者が親になると子どもに虐待を行う傾向が指摘されている(Oliver 1993)。

元々よく養育するラットとあまり養育をしないラットを用いた研究では、母親によく養育されなかったラットは、ストレス脆弱性が生じる上に、子どもをあまり養育しないが、養育しない親から生まれたラットでも、良く養育するラットに「養子」に出すと、ストレス脆弱性が生じないことから、これは非遺伝要因によるもの、すなわち、ヒトにおける、「虐待の連鎖」に対応する所見であると考えられている(Francis D et al, 1999)。

最近では、ラットにおける母子分離飼育や、妊娠中のストレス負荷が、生まれたラットにストレス脆弱性をもたらすとしてよく研究されている。生まれたラットの成熟後、視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質系の異常が見られること、脳内遺伝子発現の変化が見られることなどが報告さ

れ、養育環境によって成熟後の脳機能にこのような変化が生じることが、ストレス脆弱性の分子基盤であると理解されている(Post et al, 2001)。

それでは、こうした養育の問題によるストレス脆弱性の発現や気分障害の難治化を防ぐにはどうしたら良いだろうか。虐待を予防するには、虐待そのものを防ぐことおよび虐待の連鎖を絶つことが必要となる。虐待された者の PTSD (外傷後ストレス障害) については最近研究されるようになってきたが、なぜ虐待するのか、という虐待する側の研究は遅れている。虐待する親の脳内メカニズムを解明することも必要であろう。また、虐待を招く社会環境、例えば核家族の中で母親が誰に相談することもできず悩みを募らせ、欲求不満の矛先が子どもに向いてしまう、といった状況を防ぐような、社会全体としての取り組み、支援体制が必要だろう。

また、幼少期の親の死亡、とりわけ自殺は、子どもの精神発達に大きな影響を与える。これを防ぐためには、自殺予防活動の実践に加え、うつ病の早期発見・早期治療、うつ病や自殺念慮に対する、より即効的な治療法の開発などが必要だろう。

一方、虐待の連鎖を絶つには、虐待されている子どもを保護し、適切な環境で養育することが必要である。母子分離飼育を受けた後、良い養育環境で育てることにより、ストレス脆弱性は改善しうるとは、動物実験でも明らかにされている。従って、問題のある養育環境で育った子どもも、その後の手厚い養育により、ストレス脆弱性を減少させることは可能と考えられ、虐待を受けた子どもの保護、自殺や事故などによる遺児への社会的サポートなどが重要であろう。

性格

既にストレス脆弱性が形成されてしまった場合にはどうすればよいのだろうか。

人格形成期を過ぎてからは、性格に合わせた認知行動療法的なアプローチが必要となるであろう。メランコリー親和型性格、執着性格、あるいは否定的認知のような認知レベルの問題については、幅広いストレス対処法を身につけ、認知スタイルを変換し、といった対応により、同じストレスにさらされても、受けるストレスを軽減させることが可能となるであろう。

ストレス

うつ病において、最大の発症要因は、ストレスである。ストレスを減らすにはどうするか？ ストレッサーそのものを減らすこと、同じストレスにさらされても、受けるストレスを軽減すること、の2つが考えられる。

現代はストレス社会であり、うつ病が増えてきた、と言われるが、本当だろうか？ 飢餓、戦争、天災など、どれをとっても、昔の方がストレスは強かったと思われるが、逆説的ながら、生命の危機が減った分、うつ病を惹起するようなより軽微なストレスが問題になってきたということかも知れない。中でも、長期の人間関係のストレス、失業、といったことが、うつ病の危険を高めていると思われる。こうしたストレスを減らすには、一般論ではあるが、「住み良い社会を作る」以外になかろう。不況・失業対策、偏見のない世の中(心のバリアフリー化)、犯罪・事故の防止、国際社会の安定、個人を尊重し、人と人のつながりを大事にする社会...といった、より住み良い社会こそが、うつ病の発症予防につながるであろう。

しかしながら、そんな悠長なことは言っていられない、となると、同じストレスでも軽く受け止められるように、という方面での対策が現実的ということになるだろうか。そのためには、前述のような認知スタイルの転換、ストレスコーピングなどの対策を含めた、幅広い精神保健活動が必要となるだろう。ここには、適切な危機介入を行うこと、幅広い防衛機制を身につけ、自己洞察を援助すること、家庭、学校、職場、地域社会などにおける、種々の問題への対応などが含まれる。家庭においては、家庭内暴力(ドメスティックバイオレンス)、離婚などの問題に対する相談体制などが必要であろうし、学校では、いじめ、学級崩壊、校内暴力、不登校などの種々の問題に対して、スクールカウンセラーによる活動などが必要となるだろう。職

場では、管理職への適切な精神保健教育、労働環境の整備、適切な休息をとること、従業員がやりがいを持って仕事のできる環境作り、職場で問題が生じた際のカウンセリング体制などが必要となろう。こうしたメンタルヘルス活動は、職場毎にケースバイケースの工夫が必要とされる。

遺伝

一次予防の中で、これまでほとんど検討されてこなかったのが、遺伝についてである。これは、遺伝要因が気分障害の発症にかかわることはわかっているが、具体的にどのような遺伝要因かが判明していないことによる。

うつ病の遺伝的要因としては、セロトニントランスポーター多型のSアリルとうつ病の関連が指摘されているが、オッズ比はわずかに1.2で、臨床的意義は不明である。一人がうつ病に罹患した一卵性双生児では、健常双生児側でも、離婚/別居、失職、経済的問題、友人とのトラブルなどのライフイベントが多かったり、ソーシャルサポートが少ない傾向が見られることから、うつ病になりやすい遺伝的素因とは、周囲からのサポートが得られにくくなったり、ストレスを呼び込むような性格傾向なのかも知れない(加藤 2002)。

双極性障害では、比較的一致した所見として、セロトニントランスポーターの他、モノアミン酸化酵素A、セロトニン2C受容体、神経由来成長因子(BDNF)などの遺伝子多型が双極性障害の遺伝的危険因子になるとされているが、いずれもオッズ比は1~2と、高いものではない。我々も、ミトコンドリア遺伝子(mtDNA)が双極性障害のオッズ比2.3程度の危険因子であると報告したが、これらはいずれも前向き研究は行われておらず、本当に危険因子であるとの証明はなされていない。いずれにせよ、何らかの遺伝子多型が双極性障害の遺伝的危険因子として確立した場合は、それに対する対策が可能となるかも知れない。例えば、mtDNAに関しては、5178Cと10398Aが危険因子であるが、5178A、10398Gという、双極性障害の危険因子でない遺伝子型は、長寿者に多いことが報告されており、C/A型の表現型をA/G型に変えるような薬剤やサプリメントが存在すれば、双極性障害の予防だけでなく、ある種の生活改善薬、場合によっては「長寿薬」にもなりうるかも知れない。

双極性障害では、リチウム、バルプロ酸など、再発を予防する薬が既に存在することから、例えば両親が双極性障害であるようなハイリスク児においては、発症前から気分安定薬を服用するという予防法も検討の余地があるかも知れないが、筆者の知る限り、このような試みについては報告されていない。これらの気分安定薬は副作用が避けられないことに加え、双極性障害では、いったん発症しても、統合失調症のように陰性症状を残したりすることなく、その後の予防ができるため、出来る限り非薬理的な方法で発症を予防しながら、それでも発症した場合には早期に治療すればよいだろう、というのが多くの臨床家の考え方であろう。双極性障害では、初発後受診までに、平均5~10年を要していることから、発症前に予防療法を行うことを検討するより前に、発症したらすぐに治療を受けられるような体制を作ること、すなわち二次予防の充実をまず目指すべきであろう。

薬物

注意すべきなのは、発症予防のための気分安定薬を服用することよりも、発症を促進するような薬剤を使用しないことではなかろうか。メタアンフェタミンのような精神刺激薬服用歴がある双極性障害患者は、発症年齢が低いと報告されている(DelBello 2001)。こうした薬物使用は双極性障害の発症リスクを高めると考えられ、遺伝的なリスクがある場合はなおさら、こうした薬物使用には注意せねばなるまい。

また、クレペリンの報告では、初発の躁状態の再発率は約50%であったが、その後の調査では、次第に100%に近づいてきている(Goodwin & Jamison 1990)。これが診断法の変化によるのか、時代による病状の変化かは判断が難しいが、一つの可能性は、抗うつ薬の登場により、

再発率が高まったのではないかと、ということである。単極性うつ病のため入院した 20 歳代の患者 74 名を 15 年間追跡した研究では、15 年目までに、27%が軽躁状態、19%が躁状態を呈したとされ、半数弱が双極性に転じたことになるが、抗うつ薬を投与しなかった場合はどうかという比較研究は困難であり、治療したことがその後の経過に与えた影響は不明である。しかしながら、抗うつ薬が躁転の誘因になることや、抗うつ薬を持続的に服用することで病相間隔が短縮することが知られていることから、双極性障害の発症予防の第一は、双極性障害の素因を持つ者に対し、うつ状態時に安易に抗うつ薬を投与しないことも知れない。

双極性障害の遺伝的素因の程度が事前に検査で調べられるようになれば、抗うつ薬を使うべきか、気分安定薬を使うべきかを判断でき、うつ病から双極性障害への発展を予防できるようになる可能性がある。

二次予防

こうした一次予防に加え、二次予防も重要であろう。うつ病を有する者の大多数は精神科を受診しないまま過ごし、早期に治療すれば改善するはずのうつ病が放置されているケースが多いと思われるからである。双極性障害も、前述の通り、初めて治療を受けるまでに 5~10 年を要しているのが現状である。

米国では、1991 年以来、毎年 10 月 10 日を全国うつ病スクリーニングデー (National Depression Screening Day、NDS) と定めて、うつ病の早期発見活動を行っている (<http://www.mentalhealthscreening.org/depression.htm>)。NDS は、この種の精神疾患のスクリーニングプロジェクトとしては最初に行われたもので、米国精神保健研究所 (NIMH) がこのプログラムをサポートし、大きなデータベースとなっている。10 万人以上のスクリーニング用紙を解析した NDS のデータによると、うつ病の診断基準を満たす者のうち、80% がその時点で治療を受けておらず、60% は一度も治療を受けたことがないと言う。NDS により治療を勧められた者のうち、65% は勧めに応じて専門家を受診しているという。

こうした米国での非営利団体や国立研究所主導の動きに対し、日本でも、製薬会社主導ではあるが、少しずつ類似のキャンペーンが行われるようになってきた。

2000 年 2 月 5 日に塩野義製薬により打たれた新聞の全面広告は、臨床試験の被験者集めを目的としたものではあったが、うつ病の啓発という点でインパクトがあり、話題となった。「私は、バリバリの『鬱』です」というキャッチコピーで、うつ病を経験した女優の木の葉ナナさんの写真入りで、臨床試験参加を呼びかけた広告により、6000 人から電話があり、基準を満たした 2000 人のうち、600 人が病院を受診し、200 人が新薬の治験に参加したという (<http://www.ojo.ne.jp/ojo/02number/200009/09adf.html>)。

また、グラクソ・スミスクラインによる、うつ病のテレビコマーシャルも話題となった。同社は、2002 年 9 月~12 月に、うつ病に対する誤解や偏見を少なくし、早期受診を促すための全国的な啓発キャンペーンを行い、テレビ CM を流すと共に、うつ病の小冊子を希望者全員に無料配布し、専用電話で病院を紹介するなどの活動を行った (<http://www.utsu.jp/>)。

その他にも、テレビ番組でうつ病が取り上げられたり、うつ病を体験した著名人の闘病記が出版されたりする機会も以前より増えているようであり、うつ病の早期発見・早期治療に向けて、少しずつ前進していることを示すものであろう。

おわりに

このように、気分障害の予防について語ろうとすると、ほとんどメンタルヘルスの全ての局面について語らざるを得ない。うつ病が、その高い生涯罹患率、有病率から、メンタルヘルスの上で最も重要な疾患であることを考えれば、当然のことであろう。

一方、双極性障害の予防に関しては、これまで日本ではあまり検討されてこなかったが、うつ病から双極性障害への進展を予防することが一つのキーポイントとなるかも知れない。

文献

- 1) 加藤忠史(2002) うつ病の遺伝子研究. *Geriatric Medicine* 40: 485-488
- 2) Post RM, Leverich GS, Xing G, Weiss RB. Developmental vulnerabilities to the onset and course of bipolar disorder. *Development & Psychopathology*. 13(3):581-98, 2001
- 3) Leverich GS, McElroy SL, Suppes T, Keck, PE, Denicoff KD, Nolen WA, Altshuler LL, Rush AJ, Kupka R, Frye MA, Autio KA, Post RM. Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. *Biological Psychiatry* 51: 288-297, 2002
- 4) Francis D, Diorio J, Liu D, Meaney MJ. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science*. 286: 1155-8, 1999.
- 5) Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. Childhood parental loss and adult psychopathology in women. A twin study perspective. *Arch Gen Psychiatry*. 49: 109-16, 1992.
- 6) Oliver JE. Intergenerational transmission of child abuse: rates, research, and clinical implications. *American Journal of Psychiatry*. 150: 1315-24, 1993
- 7) Brown J, Cohen P, Johnson JG, Smailes EM. Childhood abuse and neglect: specificity of effects on adolescent and young adult depression and suicidality. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 38: 1490-6, 1999
- 8) Goodwin FK, Jamison KR : *Manic-Depressive Illness*. Oxford University Press, New York, 1990
- 9) DelBello MP, Soutullo CA, Hendricks W, Niemeier RT, McElroy SL, Strakowski SM. Prior stimulant treatment in adolescents with bipolar disorder: association with age at onset. *Bipolar Disorders*. 3(2):53-7, 2001
- 10) Goldberg JF, Harrow M, Whiteside JE. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry*. 158: 1265-70, 2001

表1 うつ病の危険因子

遺伝（親兄弟にうつ病患者がいること）（1.7～4.5倍）

ストレス（ライフイベント）（例えば配偶者の死別の場合、3倍）

別離、喪失が多い

その他、暴行、離婚、仕事など、さまざまなストレスがうつ病の危険を高める。
同時に良いことがあっても、危険が減るわけではない。

複数のイベントがあると、相乗効果で更にうつ病になりやすくなる

何度もうつ病を繰り返している人では、ストレスは余り関係しなくなる

幼少時の問題

幼少時に両親と離別 (Kendler, 1992)

身体的虐待、無視 (Brown J, 1992)

性的虐待 (Weiss EL, 1999)

親の養育の不足 (Parker G, 1995)

妊娠中の母親の精神的問題

母乳保育でないこと

妊娠中（第II期）の低栄養 (Brown AS, 1995)

性格

執着性格、メランコリー型、依存性性格など（3倍）

身体的要因

心血管系の危険因子（動脈硬化、高脂血症）(Musselman DL, 1998)

潜在性脳梗塞 (Fujikawa T, 1993)

一般身体疾患

例えば

HIV 陽性 （2倍） (Ciesla JA, 2001)

軽度の甲状腺機能低下 (Haggerty JJ, 1993)

（中高年で）血圧が低い (Paterniti S, 2000)

身体障害 24倍 (Prince MJ, 1997)

薬剤等

インターフェロン

喫煙、アルコール多飲

社会的要因

都市居住（約3倍） (Crowell BA 1986)

社会的孤立

隣人との問題

農場居住（女性のみ） (Coryell W.1992)

高学歴（女性のみ） (Coryell W.1992)

配偶者との別居、離婚（約2倍）

失業 (Anthony JC1991)

精神的要因

アルコール依存

2週間以上続く不眠 (Gillin JC.1998)

生活に満足感がない

孤独感

性別

女性（約2倍）