

# 精神医学分野・精神生物学分野・老年発達精神医学 分野・親と子どもの心療学分野の研究について

尾崎紀夫

介をしつつ、今後の方向性を考えたい。

## ・我々が行っている研究分野

近年、新しい向精神薬が次々と日本の臨床現場に導入されると同時に、認知行動療法、心理教育など有効性が立証された心理社会的治療法も一般化しつつある。しかし、現在の治療法では十分な効果をもたらさない症例や、再発を繰り返す症例も多いのが現状である。

この様な難治例に対して、診断や評価を再検討した上で実行可能な治療法を試みることは、我々、臨床家の努めである。その際、「現在利用可能な診断・評価法や治療法が持っている特性」が明らかになっていることが重要であり、臨床研究の目指すところである。

また、早期に的確な診断を立てて治療を開始するには、ある疾患の発症頻度を知り、その疾患の可能性を推し量ることが必要である。発症頻度のデータに加えて、病態研究に繋げるためには、発症に関与する因子を特定することが必要であり、この様な疫学研究も临床上、重要な研究分野である。

さらに、「現在の診断法・治療法ではいかんともしがたい症例の存在」も、日々の臨床で実感するところであるが、難治例の解決を実現するには、病態生理を解明して、病態生理に即した治療・予防法の開発を目指す病態生理研究が必要である。

以上述べた臨床研究、疫学研究、病態生理研究を、我々の医局でも行っており、その紹

## ・臨床研究：現在利用可能な診断・評価法や治療法が持っている特性を明らかにする

「現在利用可能な診断・評価法や治療法が持っている特性を明らかにする」ことこそ、臨床研究の目指すものである。

例えば、抗うつ薬を含むほとんどの向精神薬の添付文書には、「本剤投与中は眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること」と記載されている。うつ病治療の目標は、患者が本来持っていた就労などの社会的機能を回復することと、回復した状態を維持するためにも再発を予防することである。この再発予防のために有用な「抗うつ薬」を服用している間、運転等の危険業務を一切させない、という就業制限を付与し続けていると、「自分も働くことができる」という就労上の達成感の回復を得ることは困難である。

抗うつ薬を服用していれば、いかなる抗うつ薬でも、「自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう」にするべきだろうか？

抗うつ薬などの向精神薬が運転技能にどのような影響を与えるかという検討は、我が国ではほとんどなされておらず、従来、欧米人を対象とした研究結果に頼らざるを得なかつ

た。また、欧米での検討も、実際に自動車を運転してデータサンプリングを行っているため、詳細な検討、例えば、前の車に追従して車間距離を維持することは可能か、といった検討はなされていない。ところが、日本人と欧米人では薬剤に対する反応性が異なる場合があり、さらに日本の交通事故で一番多いのは追突事故であり追従課題での車間距離の変動に関する検討は重要である。

以上を踏まえ、我々は、抗うつ薬の服用前後で模擬運転装置による追従課題（先行車との車間距離をどれだけ維持できるか）、車線維持課題（横方向での揺れの程度）、飛び出し課題（ブレーキ反応時間）の3課題に関する検討を行った。その結果、三環系抗うつ薬であるアミトリプチリンの服用後は、追従課題や車線維持課題が影響を受けるが、SSRIであるパロキセチンはプラセボと比較して差異がないことを実証した。すなわち、服用中に運転を中止すべき抗うつ薬もあるが、一概に全て中止すべきではないと考えられる。

この運転技能と向精神薬との関係性に関する研究は、抗うつ薬以外の抗不安薬が運転技能に与える影響を確認すること、運転技能に影響を与える要素として認知機能、平衡機能との関係などを検討中である。

現在、気分障害、統合失調症、認知症、発達障害などに関連する多様な臨床研究を行っており、日常臨床に還元できる成果を上げることが出来るよう努力している。

・疫学研究：ある集団に、どれくらいの精神障害の患者が生じており、その発生に影響を与える要素は何か？

一般臨床の診断において「どの疾患の可能性が高いか」を検討する際、あるいは疾患の二次予防（早期発見による早期治療）対策を

講じる際、発症頻度の情報は極めて重要である。また、二次予防の際に高リスク群を同定する場合や、疾患の一次予防（発症予防）を考えるには、発症に関与する因子（発症危険因子）を確認することが必要である。

この様な点を考え、我々は精神障害の疫学的検討を行っており、ガン、移植などの身体疾患を持っている患者を対象とした気分障害、不安障害などの疫学研究については、別項のリエゾン・コンサルテーションの部分で述べた。

女性のうつ病の発症頻度は男性の約2倍であるが、中でも産後はうつ病の発症頻度が高く、母親に生じた産後うつ病は子どもの養育環境や発達にも影響を与えることが報告されている。我々も妊産婦を対象とした気分障害の疫学調査を行っており、以下に紹介する。

妊産婦を対象として、妊娠中から産後まで縦断的に調査を行い、妊娠期うつ病、マタニティ・ブルーズ、産後うつ病の有病率と経過、並びにうつ病出現に影響を与える生物・心理社会的因子、妊産婦のうつ病が子どもに与える影響を明らかにすることを目的とした研究を行っている（図1）。

これまでに、300名以上の妊産婦の協力を得ており、その結果によると、26.8%の女性がうつ的な気分を妊娠中から産後1ヶ月の間に経験している。しかも、妊娠期の精神状態に関しては、妊娠期に一過性だが抑うつ的な群と妊娠期も産後も継続して抑うつ的な群を合わせると18.8%にうつ状態が見られた。すなわち、妊娠期は精神的に安定しているという一般に流布されている見解は、今回の調査結果からは否定的であった。

今後、妊産婦の抑うつ状態に影響しうる因子として、人格傾向、周囲のサポートの有無、養育体験、遺伝因子などを検討し、さらに、

妊産婦のメンタルヘルスが、児に対する愛着や、その後の母子関係、児の発達にどのような影響を持ちうるのか、といった点も含めて検討する予定である。

その他の疫学研究としては、職域での気分障害を主たる対象とした調査や、発達障害圏の疫学的検討も進行中である。

疫学研究の成果は、診断の過程や二次予防（早期発見）の立案において、重要な情報を与えるものであり、今後も力を入れるべき研究分野であろう。

さらに、疫学研究によって発症危険因子が明確化されることにより、以下に述べる病態生理研究へと繋げることが可能である。

#### ・病態生理研究：病態生理に即した治療・予防法の開発を目指す

精神障害の病態生理解明に関して、その困難さから「実現不可能だろう」という悲観論が、かつては支配的であった。第一の理由は、精神障害は中枢神経系の高次機能（人間固有の思考・認知機能とそこから派生する情動）の障害である、という点に由来する。その結果、1) 中枢神経高次機能の生理機構を解明するためには動物実験では本質に迫り難い。2) 一方、病態生理の解明も疾患動物モデルではアプローチしづらい。したがって、どうしても人を対象として検証せざるを得ず、実施が困難である。

加えて、標的臓器が中枢神経系であるため、血液疾患や皮膚科疾患などの様には、病的組織をある程度非侵襲的に得ることが不可能である。確かに、死後脳研究という可能性はあるが、以下の様な問題点がある。第一に、中枢神経系は臨死過程や死後変化を受けやすい。さらに、精神障害発症から死に至るまでには長い年月が経過しているため、1) 長期

にわたって治療薬である向精神薬の影響を受ける。2) 発症時に生じた中枢神経系の病的現象が死の時点でも残存しているかどうか不明である。

以上の理由から、精神障害の病態生理解明は遅々として進まなかったが、近年、ゲノム科学、分子生物学、認知科学、バイオインフォマティクスが長足の進歩を遂げており、我々を含めて多くの研究者が、精神障害の病態生理解明を目指した検討を続けている。

例えば、遺伝と環境の双方が発症に関与している多因子疾患の中で、うつ病は環境要因の寄与が比較的高いと考えられている。したがって、うつ病では疫学研究にゲノム解析を加えて、環境要因と遺伝要因の双方からのアプローチ、すなわちゲノムコホート研究が必要であり、我々が妊産婦を対象としたゲノムコホート研究を行っていることは、疫学研究でも述べたとおりである。

一方、統合失調症は発症における遺伝要因の寄与が高く、その分子病態を検討するにあたりゲノム科学を活用した手法を中心にしている。すなわち、全ゲノムをスキャンした結果得られる染色体上の位置情報に加え、統合失調症の神経発達障害仮説に基づいた生物学的特性を踏まえて候補遺伝子を選択し、候補遺伝子領域の多型を用いて遺伝統計学的検討を行っている。

現在の症候学的診断体系を用いた場合、ゲノム上多型と診断結果との関係を遺伝統計学的に検討することは可能であるが、細胞あるいは動物モデルを用いて生物学的な検証を行うことは困難である。したがって、生物学的検証を可能とする表現型である神経画像や認知機能などの中間表現型を活用することが必要であり、我々もこの様な中間表現型を加味したアプローチを行っている。

いずれによせ、統合失調症の分子病態を検討するにおいては、多面的なデータを確認していくことが必須であり、図2で示したようなプロセスが必要と考える。その完遂には、多くの患者・家族と、多方面の臨床家、基礎研究者の協力なしにはあり得ない。教室員各位のこれまでのご協力を深謝すると同時に、一層のご理解とご協力をお願いする次第である。この様な検討が実を結んで統合失調症の分子病態が解明され、それが統合失調症に対する偏見の打破、新しい治療法の開発、新たな診断分類の提唱に繋がることを期待したい。

さらに、統合失調症の病態解明に関するアプローチは、双極性障害、発達障害にも応用可能であり、今後、取り組む予定にしている。

なお、紙幅の制限があり、研究の詳細に関

しては省略せざるを得なかった部分がある。その点に関しては、いくつかの総説にまとめておいたので、参照していただければ幸いである。

(名大精神医学)

### 文献

- ・尾崎紀夫、池田匡、高橋長秀：統合失調症の分子病態解明に向けた研究の動向. 臨床精神医学 36(1)：25-31、2007
- ・尾崎紀夫：精神科臨床における遺伝カウンセリング. 精神神経学雑誌、109、8：786-796、2007
- ・石原良子、吉田製造、尾崎紀夫：うつ病と遺伝環境相互作用. 分子精神医学 6(2)：149-154、2006
- ・尾崎紀夫：アドヒアランスを重視した統合失調症の治療 再発予防の視点から. 精神神経学雑誌 108(9)：991-996、2006
- ・尾崎紀夫：精神障害の診断体型と病因論について. ヒューマンサイエンス 16(2)：18-21、2005
- ・白井比奈子、尾崎紀夫：精神障害と性差医療. 臨床と研究 82(8)：61-65、2005

