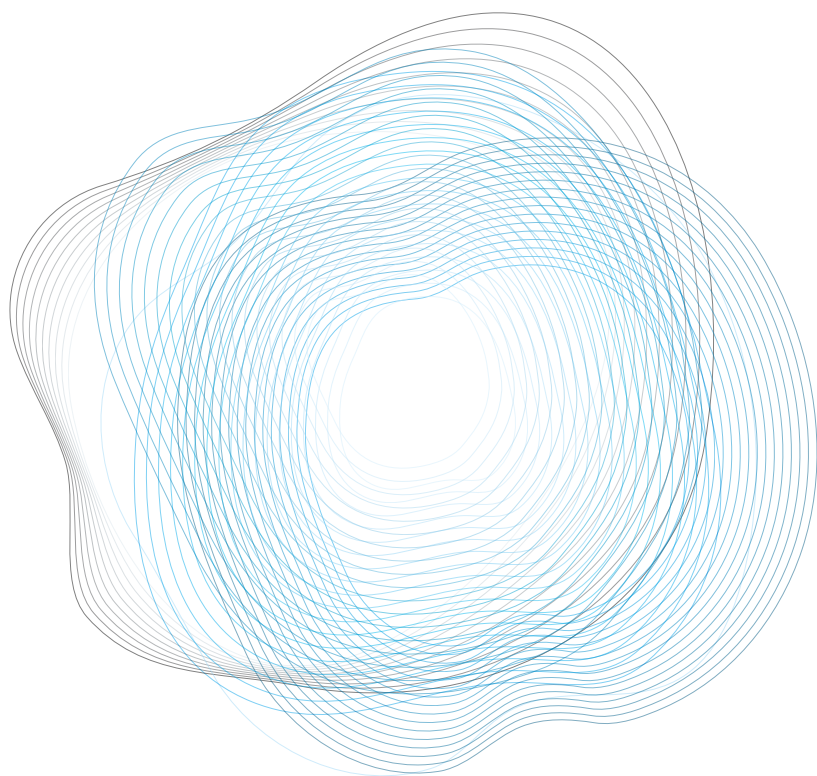


# うつ病

診断・治療から病態の理解まで

改訂2版

加藤忠史 [著]



中外医学社

|                  |                                   |           |
|------------------|-----------------------------------|-----------|
| <b>CHAPTER 1</b> | <b>概念の変遷</b>                      | <b>1</b>  |
|                  | 歴史                                | 1         |
|                  | DSM-5                             | 2         |
|                  | DSM-5-TR                          | 2         |
| <b>CHAPTER 2</b> | <b>症状</b>                         | <b>5</b>  |
|                  | 必須項目                              | 5         |
|                  | 身体症状                              | 7         |
|                  | 中核症状以外の精神症状                       | 8         |
|                  | 認知機能障害                            | 9         |
| <b>CHAPTER 3</b> | <b>診断</b>                         | <b>11</b> |
|                  | DSM-5-TR による診断基準                  | 11        |
|                  | ■ A 項目: 症状                        | 11        |
|                  | ■ B 項目: 臨床的に意味のある苦痛と社会的, 職業的な機能障害 | 14        |
|                  | ■ C 項目: 身体疾患と薬剤性の除外               | 14        |
|                  | ■ D 項目: その他の精神疾患との鑑別              | 21        |
|                  | ■ E 項目: 双極症（双極性障害）との鑑別            | 21        |
|                  | うつ病の診断基準を満たさない場合                  | 24        |
| <b>CHAPTER 4</b> | <b>うつ病の特徴づけ</b>                   | <b>28</b> |
|                  | うつ病の特徴づけとは                        | 28        |
|                  | DSM 分類にない注意すべきうつ病                 | 38        |
|                  | うつ病分類の現状                          | 42        |
|                  | 併存症                               | 42        |

## CHAPTER 5 治療 48

---

|                           |    |
|---------------------------|----|
| うつ病の診療ガイドライン              | 48 |
| うつ病診療総論                   | 49 |
| 軽度うつ病                     | 50 |
| 閾値下抑うつ状態                  | 51 |
| 中等度・重度うつ病                 | 52 |
| 維持療法                      | 53 |
| 後続治療（next-step treatment） | 54 |
| さらなる段階の治療                 | 57 |
| 児童・思春期                    | 59 |
| 老年期                       | 60 |
| 妊娠・授乳期                    | 61 |
| うつ病と睡眠                    | 63 |
| 特定用語                      | 63 |
| ニューロモデュレーション              | 65 |
| STAR*D との比較               | 66 |

## CHAPTER 6 治療に用いる方法 69

---

|                    |    |
|--------------------|----|
| 治療薬・ニューロモデュレーションなど | 69 |
| 精神療法（心理療法）         | 85 |
| 危機介入               | 93 |
| 自殺予防               | 94 |
| リハビリテーション          | 96 |
| 共同ケア               | 97 |
| ケースフォーミュレーション      | 98 |

## CHAPTER 7 症例 100

|                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| ■ 症例 1: 特に誘因なく発症し、休学に至った大学生     | 100 |
| ■ 症例 2: 母国が戦争に巻き込まれ日本に避難してきた女性  | 103 |
| ■ 症例 3: 家庭内の慢性的なストレスが要因となっている男性 | 104 |
| ■ 症例 4: 上司の叱責で休職した症例            | 106 |
| ■ 症例 5: 糖尿病が併存した男性              | 108 |

## CHAPTER 8 検査法 110

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| 一般臨床検査                | 110 |
| 脳画像検査                 | 111 |
| 脳波検査                  | 112 |
| 脳脊髄液検査                | 112 |
| 心理検査                  | 113 |
| その他の補助的なあるいは研究的な脳画像検査 | 115 |
| ゲノム                   | 117 |

## CHAPTER 9 原因 119

|                           |     |
|---------------------------|-----|
| うつ病の危険因子                  | 119 |
| ゲノム解析                     | 121 |
| ストレス反応                    | 122 |
| 炎症                        | 123 |
| 抗うつ薬の作用機序とうつ病におけるモノアミンの役割 | 125 |
| うつ病の分子細胞病態                | 129 |
| 今後の展望                     | 132 |

|               |     |
|---------------|-----|
| 文献            | 135 |
| あとがき          | 145 |
| おことわり/利害関係の開示 | 146 |
| 索引            | 147 |

# 概念の変遷

## 歴史

うつ状態を示す最も古い記載は、紀元前の古代ギリシャ時代のメランコリーであるとされている。メランコリーという言葉の語源は「黒胆汁」であり、うつは黒胆汁という体液によって起こるとされていた。アリストテレスによるメランコリーの記載には、現代のうつ病の考え方に通じるものもある。しかし、当時こうした状態を呈した人たちには内科疾患の人も多く含まれていたと考えられ、古代ギリシャ時代にメランコリーとされた人が現代においてうつ病と診断される人との程度重なるのかは不明である。

19世紀末にクレペリン (Kraepelin) が、周期性に経過して人格の欠陥を残さない精神病を「躁うつ病」として、慢性に経過し、人格に欠陥を残す早発性痴呆（現在の統合失調症）と並べて二大精神病に位置づけ、この躁うつ病には、重症な単極性の反復性うつ病も含まれていた。現在は、「躁うつ病」という用語は用いられていないが、使われるとしても双極症について述べる場合のみである。

クレペリンは、精神疾患をストレスに対する心理的反応である「心因性」、脳に病変がある「脳器質性」、そしていずれでもない「内因性」に分け、躁うつ病は内因性の精神疾患であるとしていた。そのため、抑うつにも、心因性、あるいは神経症性の抑うつと、内因性のうつ病があると考えられていた。

1980年に登場した、アメリカ精神医学会による初めての体系的な操作的診断基準、DSM-III（精神障害の診断と統計のためのマニュアル）では、躁うつ病とされていた疾患のうち、躁状態を伴うものは「双極性障害」とされた。そして、心因を伴う、伴わないにかかわらず、ある程度重症な抑うつ状態を呈する疾患が、大うつ病 (major depression) とされた。「定型うつ病」といった訳も提案されたが、major

であろう。うつ病でみられる抑うつ気分は、そのようなあるべき意欲が湧いてこないという状態とは異なる。また親しい人やかわいがっていたペットが亡くなった時に感じる悲しさとも、性質が異なっている。何とも形容しがたい非常に嫌な気分が、一日中、毎日、2週間以上続いている時、はじめて抑うつ気分が存在するとされるのである。

必須項目のもう一つの症状は、興味・喜びの喪失である。興味喪失といっても、勉強への興味を失う、仕事への興味を失う、ということは誰にでもある。一番好きだったことを含め、すべてのことに対する興味を失ってしまうのがうつ病の症状としての興味喪失である。学校は全くおもしろくなくて行くのもつらいが、家に帰ってネットでゲームをしている時は楽しいとか、仕事には全く興味を持てず、仕事に行くのがつらいが、週末の予定は楽しみ、といった状態は、うつ病の症状としての興味喪失とはいえない。

一方、喜びの喪失は、どんなに良いことがあっても全く喜びが感じられなくなる症状であり、アンヘドニア（快感消失）ともよばれる。

特に抑うつ的な気分には襲われていないものの、何となく意欲が出ず、だらだらと過ごしてしまい、生産的なことはできていない、しかし、実際に動き出してみれば楽しめる、という状態であれば、うつ病の中核症状を満たしているとはいえない。

このように、気持ちが晴れることが全くなく、ほとんど一日中、ほぼ毎日、うつとうしい気分には襲われている、あるいは、一番好きなことにも興味が持てず、どんなに良いことがあっても全くうれしい、楽しいとは思えない状態がほとんど一日中、ほぼ毎日、2週間以上続く、というのが、うつ病の必須項目ということになる。

産業保健の場面では、この必須項目2つを尋ねる2質問法が、うつ病のスクリーニングに用いられることがある。この2質問法によるスクリーニングは、他のスクリーニングツールと同等の高い診断精度を持つ<sup>2)</sup>。

うつ病の診断において、この中核症状、**抑うつ気分または興味・喜びの喪失が、ほとんど一日中、ほぼ毎日、2週間以上続く**、という点が重要である。スクリーニングツールの中には、ほとんど一日中、ほぼ毎日、2週間以上、という要素が含まれていない場合があり、こうなるとかなり擬陽性が増えてしまう。

これら2つの中核症状のうち、少なくとも一つが存在するとされた時、はじめてうつ病と診断される可能性が出てくる。

## 身体症状

必須項目である、ほとんど一日中、ほぼ毎日、2週間以上続く抑うつ気分、興味・喜びの喪失の2つのうち、どちらかが存在する場合、うつ病の可能性が出てくる。その場合、身体症状、精神症状を含む他の7項目の症状を確認していく。

身体症状として4つあげられており、食欲の問題、睡眠障害、易疲労性、精神運動制止または焦燥である。これらが、必須症状がみられる2週間の間、続けて存在しているかどうかをみる。

食欲の問題は、通常、食欲が低下し、顕著な場合には体重が減少する。全く食欲がなく、食べても砂を嚙んでいるようでおいしく感じられない、という状態となる。重症なうつ病では、体重が5～10 kg と大きく減少することは珍しくない。一方、非定型の特徴を伴う場合、季節性の特徴を伴う場合など、逆に食欲が亢進する場合もある。過食といっても、食欲が亢進して摂食量が増える場合の他、イライラを抑えるために短い時間に大量の食物を摂取する過食は、神経性過食症でみられるものであるが、うつ病と神経性過食症が併存する場合も少なくない。

睡眠障害は、眠れなかった日もあった、という程度ではなく、必須症状がみられた2週間、ほとんどずっと不眠であった、という場合に症状があるとみなす。不眠には、入眠障害、睡眠持続障害、早朝覚醒など、いろいろな場合がありうる。また、うつ病では不眠がみられることが多いが、過眠の場合もある。過眠がみられるのは、非定型の特徴を伴う場合、季節性の特徴を伴う場合などが多い。

易疲労性は、疲れやすく、気力が低下する症状である。一日仕事をする夕方には疲れ、一晩寝れば回復する、というのは誰にでもあることで、病的ではない。一方、うつ病に伴う易疲労性は、少し動いただけでも容易に疲れてしまい、疲れが一晩寝てもとれない、という状態である。こうした状態はまるでエネルギーが切れたような状態であり、気力低下は、英語では loss of energy とされている。この疲れやすさは、身体的活動に伴っても起きるが、精神活動でも同様であり、少しの精神作業（文書を読む、人と話すなど）でも疲れてしまい、休んでもその疲れがとれない。そのため、こうした症状があると日常生活に支障が出てしまい、全てのことが億劫になってしまう。

# 治療に用いる方法

## 治療薬・ニューロモデュレーションなど

精神疾患に対して用いられる薬を総称して、向精神薬とよぶ。

うつ病に用いられる可能性のある向精神薬として、抗うつ薬、ズラノロン、抗精神病薬、リチウム、ベンゾジアゼピン系抗不安薬、睡眠薬などについて説明する。

### ●抗うつ薬

抗うつ薬は、一般には、1950～1970年代に開発された第一世代と、1980年代以降に開発された第二世代に分けられている。

第一世代には、三環系抗うつ薬（イミプラミンなど）と四環系抗うつ薬（ミアンセリンなど）などが含まれる。

第二世代には、SSRI＝選択的セロトニン再取り込み阻害薬、SNRI＝セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、ノルアドレナリン $\alpha_2$ 受容体阻害薬などがある。

しかしながら、第二世代の $\alpha_2$ 受容体阻害薬で、製薬会社がNaSSA（ナッサ noradrenergic and specific serotonergic antidepressant）と名付けているミルタザピンの構造と作用機序が、第一世代の四環系抗うつ薬であるミアンセリンとよく似ているなど、第一世代、第二世代という分類は、開発された年代に基づいた便宜的な分類にすぎず、薬理学的分類とは対応していない。

このように、マーケティング目的での命名が行われやすいことから、neuroscience based nomenclature (NbN) (<https://nbn2r.com/>) という、神経科学に基づいた分類の使用が推奨されている<sup>61)</sup>。

現在用いられている全ての抗うつ薬は、神経伝達物質であるセロトニン、ノルア