

総 説

うつ病の疫学，病態から最新の治療まで

金 沢 徹 文

大阪医科薬科大学神経精神医学教室

要旨：本邦の医療政策の基本方針である医療計画に「がん」「脳卒中」「急性心筋梗塞」「糖尿病」と共に「精神疾患」が入ったのが10年前で、大げさに表現すると精神疾患は市民権を得てきているように思われる。中でも、うつ病はさまざまな軽い言葉(プチうつ，コロナうつ，新型うつ)で人口に膾炙する一方で、障害調整生命年DALYではうつ病が全疾患中1位になることが予測されており、その克服に大きな期待が寄せられている。特にコロナ禍において急速に広まったパンデミックやロックダウン後に生じた抑うつは医療従事者を含めた少なくない人たちに去来していたことも記憶に新しい。実際に厚生労働省の疫学調査によれば、2017年の厚生労働省患者調査では男性で495,000人，女性で781,000人と120万人をゆうに超える人数にのぼっている。さらに精神科以外の他科でも抑うつを呈する患者は多く見られ、冒頭の4疾患のいずれでもうつが高率に合併することが知られている。

うつ病は一般的に女性の方が男性よりも多く、特に女性では高齢になるとその有病率が増加する一方で、男性は40歳代がピークとされている。病態としては、大きく分けて1.モノアミン仮説，2.神経発達(障害)仮説，3.炎症仮説などが知られている。特に現代の治療薬であるSSRIやSNRIが主に1.に依っており、シナプス間隙におけるセロトニンやノルアドレナリンの働きを増加させることで抗うつ効果を示す。その確かな効果が認められる一方で、治療抵抗性うつ病といわれる一群が約3割存在することも知られている。大学病院にはこういった患者が集まる傾向が昔からあり、一般的に治療抵抗性うつ病とは上記のような抗うつ薬2剤が適切な用量と期間で使用されたにも関わらず、なお期待される生活場面でのパフォーマンスが維持できない方と定義される。その治療について、発達障害や愛着不全、さらに物質使用障害、睡眠障害、不安障害といった併存、あるいは鑑別疾患に対する視点の重要性や、運動療法、認知行動療法などの心理療法とは別にニューロモデュレーション(神経調節)治療と呼称される治療法が進んでいる。電気けいれん療法(mECT)は、本院にて麻酔科の協力により約10年前より行っており、難治性うつ病、中でも緊張病状態を呈している方に著効する治療法としてこれまでも多くの患者を救ってきた実績がある。さらに、2019年に本邦で保険収載された(反復性経頭蓋磁気刺激)rTMS装置治療も早くから当院精神神経科で実施している。メンタルクリニックなどで長年うつ病治療を行ってこられたものの奏功せずに当院に紹介されてきた方が、笑顔で退院していく症例を多数経験しているが、これらの治療法の機序は十分に解明されたわけではない。

精神科ではうつ病の機序の解明といった研究のみならずそのリハビリに向けた取り組みを今後も続けていこうと考えている。

うつ病の定義はこれまで様々な議論がなされてきたが、現在はWHOなどが提唱している以下の9つの症状のうち5つ以上が一定期間示されたものとする定義が一

般的である。すなわち、興味の喪失、睡眠障害、食欲変化・体重減少、抑うつ気分、集中力低下、制止・精神運動焦燥、自責、気力低下、自殺念慮である。さらに「同

じことをぐるぐると何度も考えてしまう」といった思考の円環(狭小)化，もしくは反芻(はんすう)と呼ばれる症状や，「ふとしたことで涙があふれる」といった情動失禁に近い心理状態も患者さんからよく聞かれる訴えである。

うつ病は現代においてごく身近な病気といえる。2017年の厚生労働省患者調査では躁うつ病を含む気分障害全体は男性で495,000人，女性で781,000人と120万人をゆうに超えるほどに患者数が多いと報告されている。患者調査の精神疾患患者数の2002年から2017年の経年変化を見ると，精神疾患の総数として上昇傾向にある(223万人→389万人)にあることは間違いないが，その中でもアルツハイマー型認知症(7万人→51.3万人)とうつ病を含む気分障害(68.5万人→125万人)の伸びが著しいことがわかる。また，うつ病の予備軍といえる神経症性障害，ストレス関連障害および身体表現性障害も同時期に49.4万人から82.8万人とこちらも大きく数を増やしている。そういった状況の中で新型コロナウイルス感染症によるパンデミックが2019年末から発生し，世界的な猛威を奮うこととなった。世界204か国における調査によると，年代や性別に関わらずパンデミックの時期に大うつ病性障害と不安障害の有病率の増加が報告されている²⁾。中でも25歳ごろの若年層，特に女性で増加率が高いことも明らかとなっている。もともとうつ病は女性でも高齢者に有病率が高いとされていたが，感染症の流行などで逃げ場のないシングルマザーなどが強い心理的ダメージを受けていることが明らかとなった。さらに自殺者で見ると，2022年の自殺者数は21,881人で，前年に比べ874人(4.2%)増えていることがわかっている。男女別にみると，

男性は13年ぶりの増加，女性は3年連続の増加となっている。さらに男性の自殺者数は，女性の約2.1倍となっている。

他方で，私達の所属する大学病院で主に診ている患者層の方がうつ病を合併する割合は高い。例えば「がん(6-42%)」「冠動脈疾患(26%)」「糖尿病(19-33%)」や「クッシング病(33-67%)」と多くの身体疾患で，うつ病の一般的な生涯有病率である5.7%を超える数字を示している³⁾⁴⁾。さらに，うつ病がWHOの計算する調整生命年DALYの2030年の予測値において，全疾患の1位となるであろうことも予想されている(図1)⁵⁾。

このようなうつ病であるが病態として確定したものはないのが現状である。それは冒頭に述べた症候学的な定義では生物学的に単一な病態を補足できないため，異種性の高い群を対象としている前提では避けがたいものであろう。しかしながら，ある程度信頼に足る病態として1. モノアミン仮説，2. 神経発達仮説，3. 炎症仮説が挙げられる。現代の治療薬であるSSRIやSNRIが主に1. に依っており，シナプス間隙におけるセロトニンやノルアドレナリンの働きを増加させることで抗うつ効果を示すことが知られていることからうつ病の中でも一定の割合の方がモノアミンの枯渇，あるいはそれに準じた状態にあることは確かだと考える。もともと1950年代に降圧薬であるレセルピンを服用している患者の20%にうつ状態の副作用が発生したことから研究が進められ，レセルピンによりモノアミンが小胞体に取り込まれることが阻害されることでシナプス間隙のモノアミンを枯渇させていた事実から研究が進み始めた経緯がある。2. 神経発達仮説，および3. 炎症仮説は，うつ病の脳画像所見で

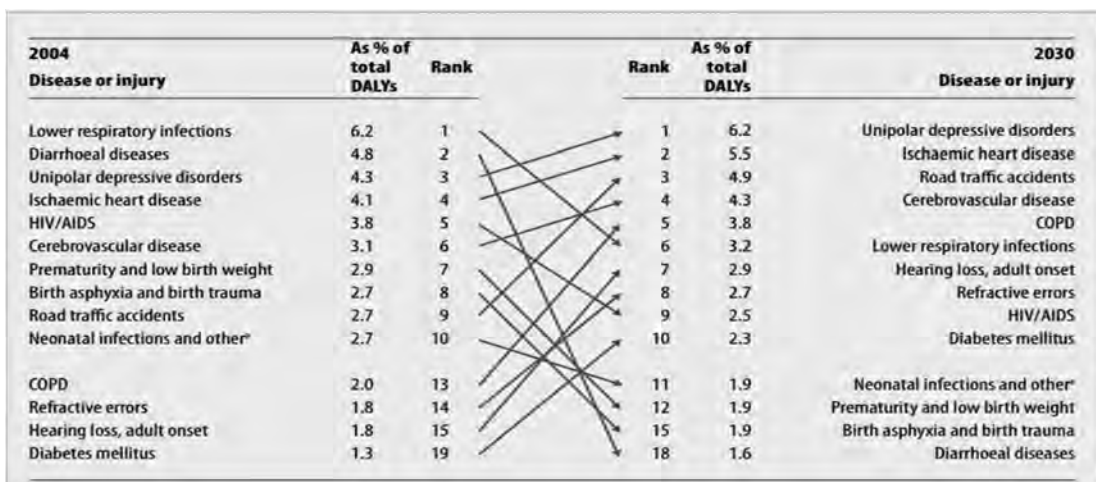


図1 Ten leading courses of burden of disease in the world, 2004 and 2030

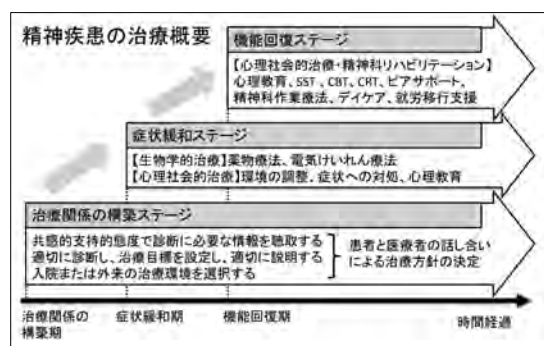


図2 精神疾患の治療概要

灰白質の減少や、感情刺激に対する脳白質内の応答性の低下などが一致した結果として報告されていた。そこから神経発達に問題があるのではとされ病態が提唱されている。IL-1 β , Interferon, TNF- α といった炎症性サイトカインがマイクログリアやアストロサイトといった細胞と協働して上記の神経炎症や発達の阻害が起こっているとされているが詳細な病態や治療的介入方法については今後も研究が進められていくことと思われる⁶⁾。

このように全てのうつ病の患者に共通した病態がない以上、臨床的には各個人にあわせた治療設計が求められる。いうまでもなく精神疾患の治療は図2のように、治療関係の構築ステージ、症状緩和ステージを経て機能回復ステージに展開される⁷⁾。症状緩和ステージにおいて脳に直接働きかけ、脳神経系の機能回復を促す生物学的治療として、薬物治療とニューロモデュレーション(電気けいれん療法、経頭蓋磁気刺激療法など)があり、心理社会的治療としては、環境の調整、症状への対処、心理教育などがありそれぞれを個々の患者の特性に配慮を行い、それらをうまくミックスして展開する必要がある。

一般的に抗うつ薬に対して治療反応が乏しい、あるいは副作用などで忍容性が保たれない治療抵抗性とされるうつ病患者は全体の3割はいるとされている。大学病院にはそういった患者さんや随伴疾患(発達障害、愛着障害、認知症など)が昔から集まる傾向がある。そういった患者さんの治療要請に応じる形で、当科では麻酔科の協力のもとでmECT(modified-Electroconvulsive Therapy修正型電気けいれん療法)治療を行ってきた。さらに、2019年12月から全国に先駆けてrTMS(repetitive Transcranial Magnetic Stimulation反復性経頭蓋磁気刺激装置)治療の導入も進めてきた⁸⁾。これまで60例弱に導入を行い、治療成績はうつ病の症状評価尺度であるHAM-Dで50%以上低下を示した方を反応群、HAM-Dで7以下に至った場合を寛解群とした場合に反応率: 37/59(62.7%)で、

寛解率: 28/59(47.5%)となっている。有害事象も刺激部痛といった程度で、重篤なものは見られていない。これまで他の病院やクリニックで難治とされていた患者さんがrTMS治療を経て笑顔で帰っていかれるのを見ると、医学の進歩を目の当たりにしている気分になる。なお、同治療を求められた紹介先は、診療所・クリニックから72%と多数を占めていた。性別では女性が59%、年代別では40代が36%と中年層が多くを占めていた。

続いて、治療抵抗性うつ病に対しtDCS(transcranial direct current stimulation経頭蓋直流電気刺激法)の保険承認が待ち望まれている。1-2 mA程度の微弱な電流を頭皮上から当てる方式のニューロモデュレーションで、麻酔の必要がなく、副作用のリスクが小さいなどの利点がある^{9) 10)}。長期的な効果はまだ不明な部分も多いが、現在のmECTやrTMSは手術室や大型の装置が必要であることから、遠隔医療とも相性の良いtDCS治療によって救われる患者も少なくないと考えている。

最後になるが、今後もうつ病治療の進展は加速すると思われる。そうすることによって2030年にDALYでうつ病が1位になるという予想が外れると願っている。

文 献

- 1) 石川 華子. Japanese Journal of psychiatric Treatment 2019;34(1).
- 2) Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. THE LANCET 2021;398(10312):1700-1712.
- 3) Massie MJ. Prevalence of Depression in Patients With Cancer. Journal of the National Cancer Institute Monographs 2004;32.
- 4) Massie MJ, Popkin MK. Depressive disorders. Psycho-oncology. Oxford University Press 1998; 518-540.
- 5) WHO; The Global Burden of disease 2004 Up Date
- 6) Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. Nat Rev Immunol 2016; 16(1):22-34.
- 7) 精神疾患の克服と障害支援にむけた研究推進の提言 日本精神神経学会 2023年4月
- 8) 今津伸一ら. 治療抵抗性うつ病に対するニューロモデュレーション. 精神科治療学誌 2022;37(8).
- 9) Nishida Keiichiro, et al. Pre-stimulus brain activity is associated with state-anxiety changes during single-session transcranial direct current

stimulation. *Frontiers in human neuroscience* 2019;13:266.

10) 西田圭一郎ら，神経生理学最前線 うつ病における tDCS (経頭蓋直流電気刺激) の効果，最新精神医学 2016;21(2):111-116.