

# 精神医学総論： 医師になる全ての方に 知って頂きたいこと

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

# 本日の講義内容

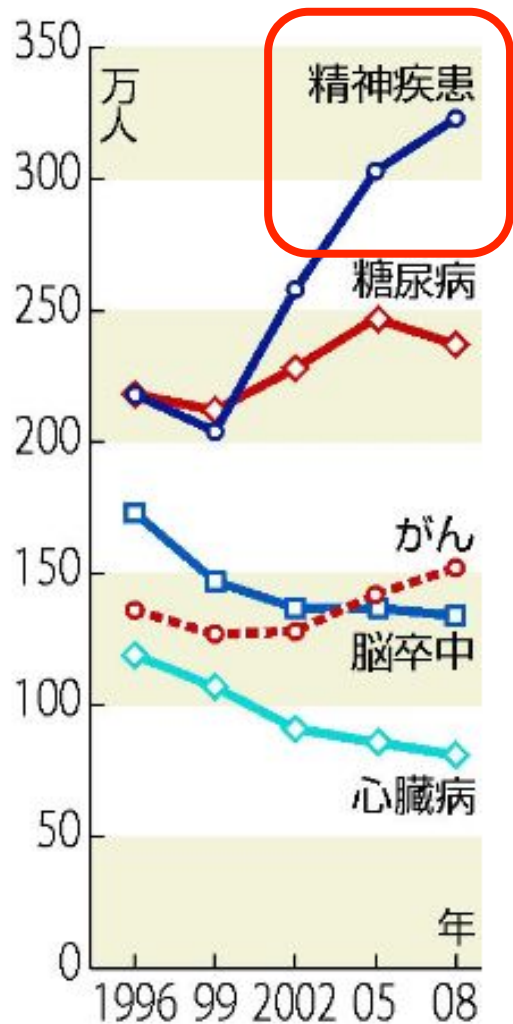
- ◆ 精神障害の頻度とそれがもたらす損失
- ◆ 必修化された精神科卒後研修で学んで欲しいこと
- ◆ 患者の人権に対する配慮
- ◆ 身体疾患と精神障害の関係
- ◆ 精神障害の診断体系
- ◆ 脳科学・ゲノム科学の進歩と精神医学
- ◆ 推薦図書

# 本日の講義内容

- ◆ 精神障害の頻度とそれがもたらす損失
- ◆ 必修化された精神科卒後研修で学んで欲しいこと
- ◆ 患者の人権に対する配慮
- ◆ 身体疾患と精神障害の関係
- ◆ 精神障害の診断体系
- ◆ 脳科学・ゲノム科学の進歩と精神医学
- ◆ 推薦図書

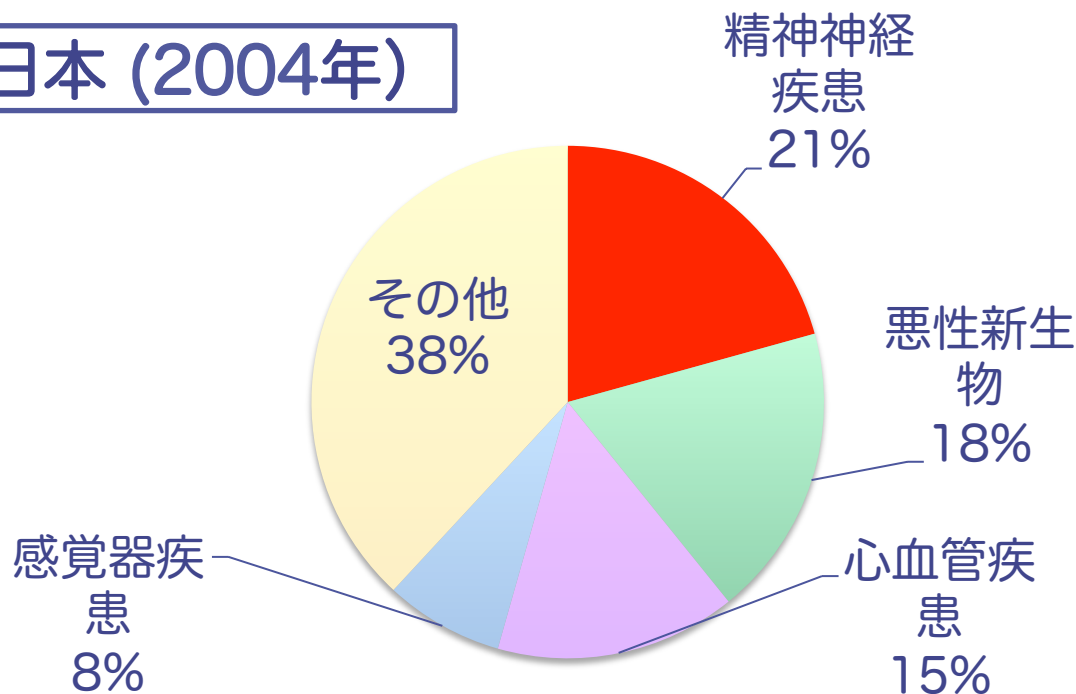
# 5大疾病に選ばれた精神疾患は大きな社会的損失をもたらす

◆5大疾病患者数の推移 厚生労働省調査



病気がおよぼす影響には、「命を失うこと」と「生活に障害を受けること」の二つがあり、WHO や世界銀行は、この両者を合計した障害調整生命年（DALY）を算出  
精神神経疾患はわが国DALYのトップ

日本 (2004年)

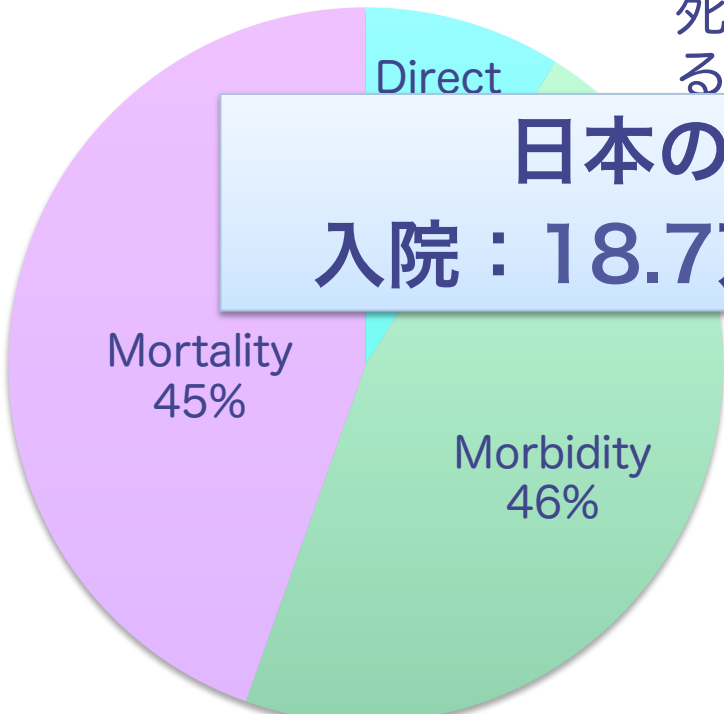


精神神経疾患はDALYのトップ：医療上、医学研究上、最大の標的

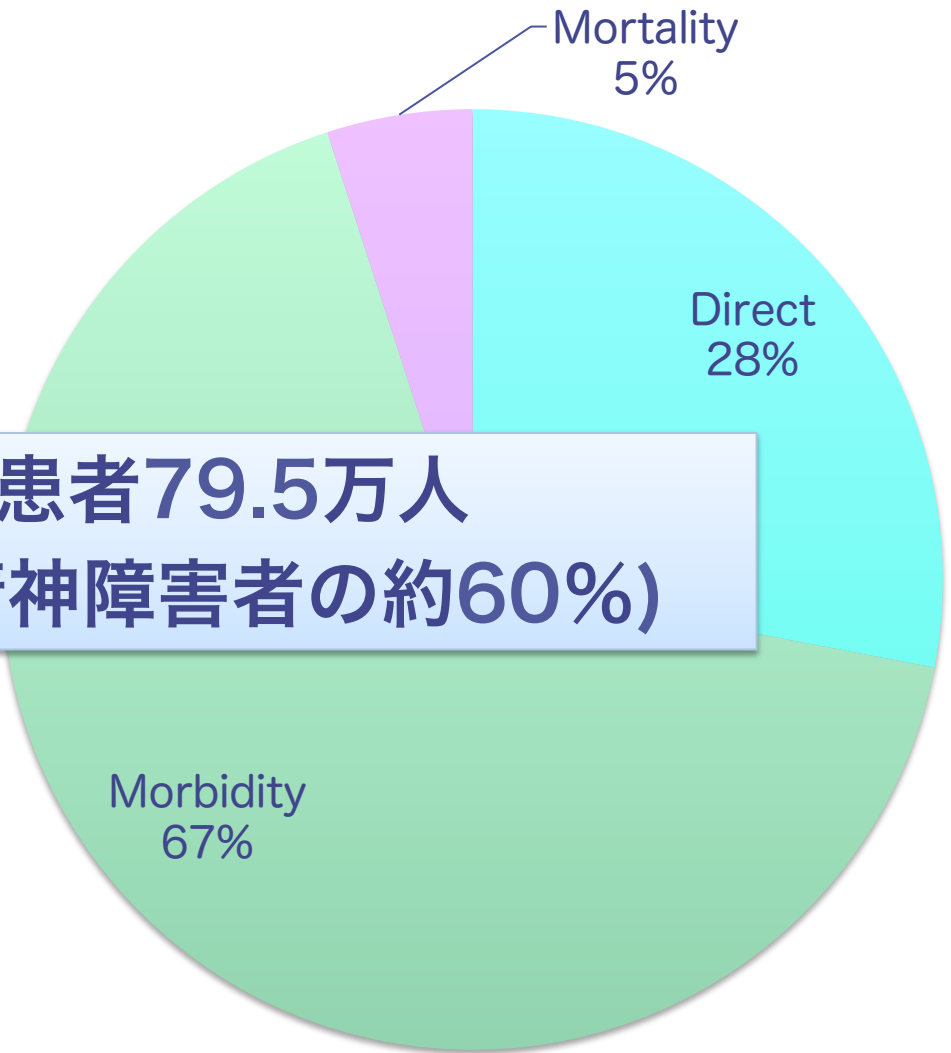
# うつ病と統合失調症、我が国の経済損失/年

- ◆ Costの分類
- ◆ Direct:医療費
- ◆ Morbidity:履患により喪失した所得
- ◆ Mortality:疾患で死亡したことによる喪失した所得

**日本の統合失調症患者79.5万人  
入院：18.7万人(入院精神障害者の約60%)**



**うつ病：2兆円**



**統合失調症：2.77兆円**

# 発達障害者支援法(2005年)

- ◆ 目的：発達障害者の心理機能の適正な発達及び円滑な社会生活の促進のために発達障害の症状の発現後できるだけ早期に発達支援を行うことが特に重要であることにかんがみ、発達障害を早期に発見し、発達支援を行うこと
  - ◆ 発達障害者の自立及び社会参加に資するようその生活全般にわたる支援を図り、もってその福祉の増進に寄与すること
- ◆ 定義：「発達障害」とは、自閉症、アスペルガー症候群その他の広汎性発達障害、学習障害、注意欠陥多動性障害その他これに類する脳機能の障害であってその症状が通常低年齢において発現するもの



# 障害者基本法の改正（平成23年8月）

- ◆ 改正法では、発達障害を含めることを明記
- ◆ 発達障害者の医療と地域生活：障害者総合福祉法に関する提言
  - ◆ 発達障害者にとって、地域で生活できるためには、障害者総合福祉法に基づく生活支援とともに、身近なところで専門的な治療を受けられる体制の確立・整備が求められる。
  - ◆ 発達障害の診断・治療に係る指針等を普及させ、これらを担う能力を十分に備えた医師等の医療従事者を増やすことにより、医療の質を上げる(不必要な投薬を避け、適切な支援を提供する)体制の確立・整備が求められる。

# 発達障害DSM-VTRからDSM-5(2013)へ

通常は乳児期，児童期，青年期に  
最初に診断される精神障害：DSM-IV

- ◆ 精神遅滞
- ◆ 学習障害
- ◆ 運動能力障害
- ◆ コミュニケーション障害
- ◆ 広汎性発達障害
- ◆ 注意欠如および破壊的行動障害
- ◆ 乳児期および児童期早期の哺育と摂食の障害
- ◆ チック障害
- ◆ 排泄障害
- ◆ 乳児期，児童期，青年期のその他の障害

神経発達障害：DSM-5

- ◆ 知的障害
- ◆ コミュニケーション障害
- ◆ 自閉スペクトラム症
- ◆ 注意欠如／多動性障害
- ◆ 特異的学習障害
- ◆ 運動障害
- ◆ その他の神経発達障

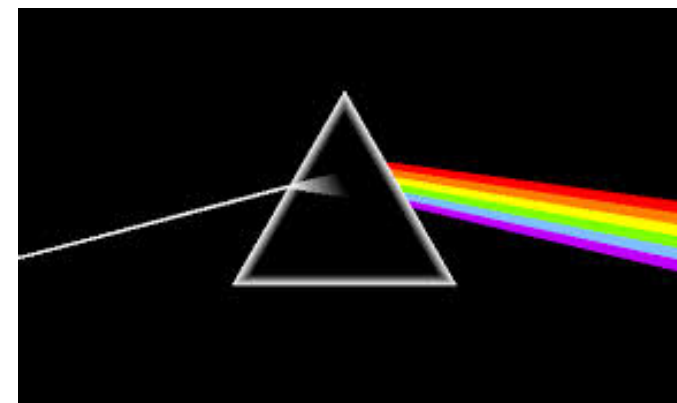
DSM-5では，  
赤：神経発達障害へ  
緑：一部が神経発達障害へ



# スペクトラム???

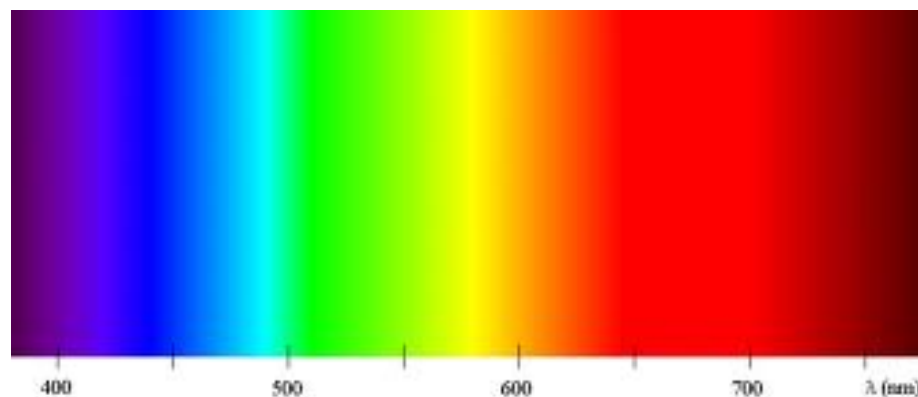


夕日：光の中の赤い成分

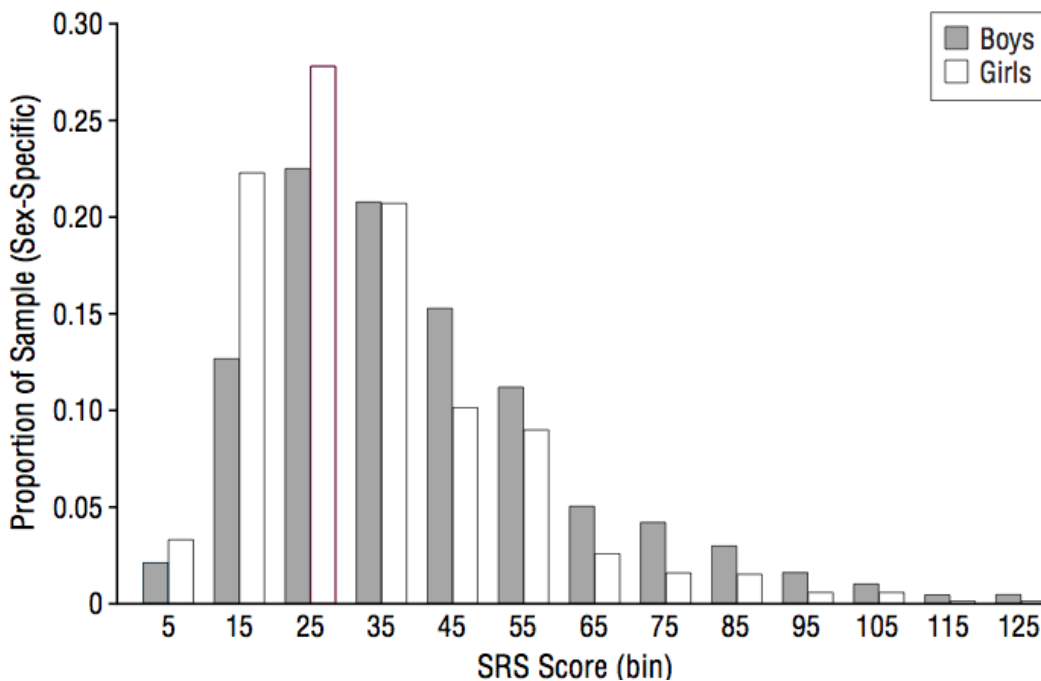


連続スペクトル

光はあらゆる波長の成分を含む

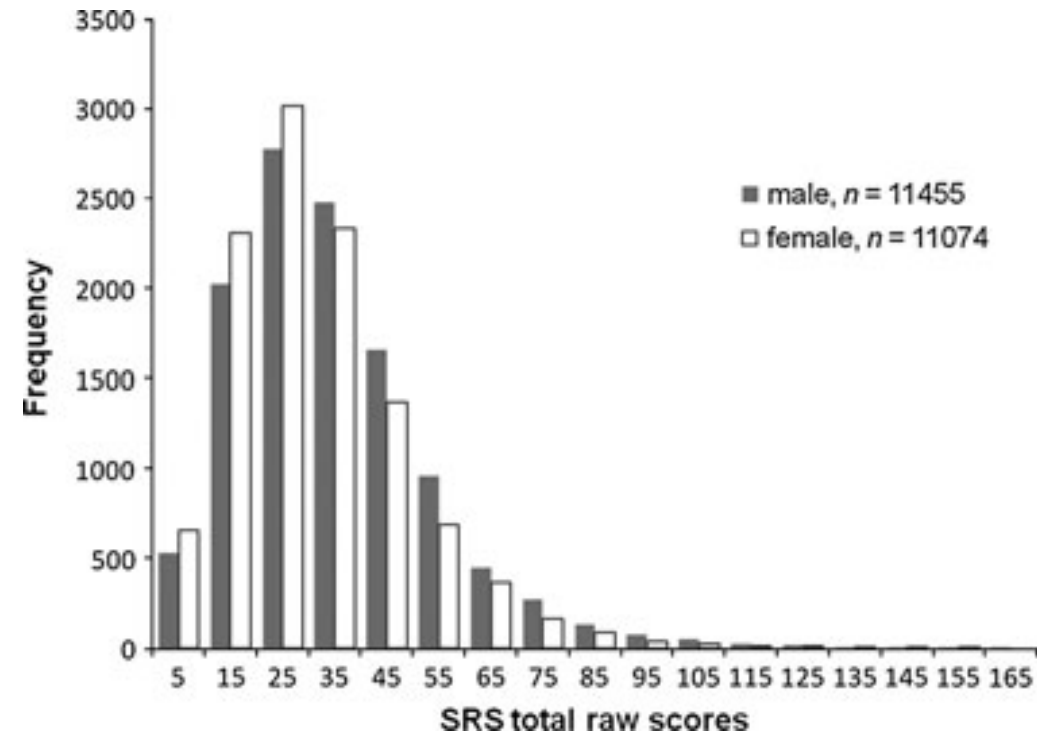


# 対人応答性尺度 (Social Responsive Scale) を用いた検討 → 自閉症傾向は連続的



アメリカ：7-15歳、1,567人対象

Arch Gen Psychiatry 60,5 p524-30,2003



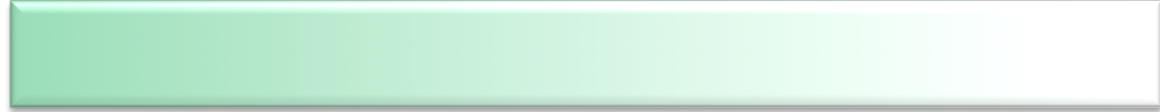
日本：6-15歳、22,529人対象

Acta Psychiatr Scand 128,1 p45-53,2013

# 我々の特性は連続的



対人関係



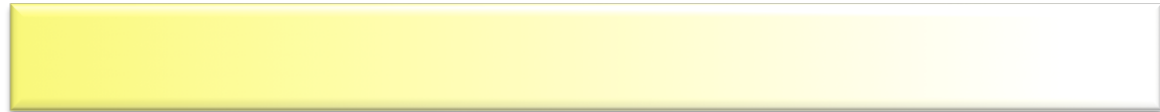
コミュニケーション



興味・活動の幅



知的能力



知覚



不安・恐怖



# 我々の特性をスペクトラムで見ると

対人関係

不安・恐怖

知的能力

興味・活動の幅

知覚

コミュニケーション





# ある特性は長所であり短所

大らか



ルーズ

場面や状況により長所にも短所にもなる

きちんと  
している



細かいと  
ころに  
こだわる



# ある特性は長所であり短所

臨機応変・  
即断即決



無謀

場面や状況により長所にも短所にもなる

慎重



優柔不断

長所を活かす方法を考える！

# 1990年代前半に一般アメリカ人に行ったアンケート結果

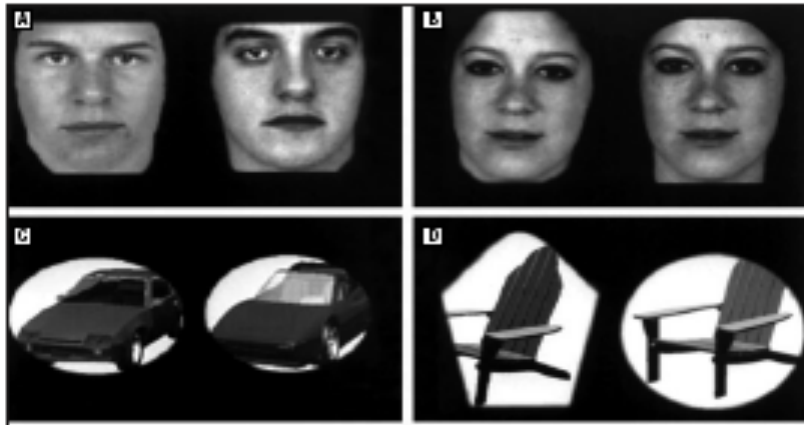
精神疾患について、どう考えているか	
本人の情緒的な弱さによる	71%
誤った親の養育態度による	65%
当人の自己責任（自分の意志で克服可能）	45%
治らないものだ	45%
罪深い行いの結果	35%
生物学的な基礎があり、脳が関係	10%

# 自閉スペクトラム症(ASD)者の視線





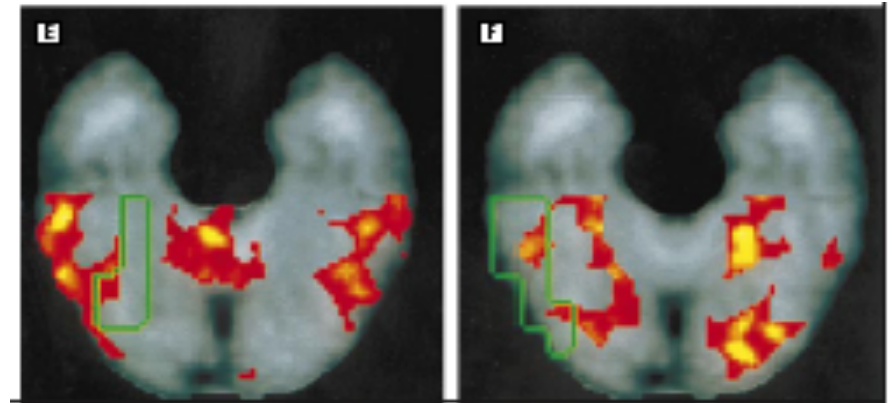
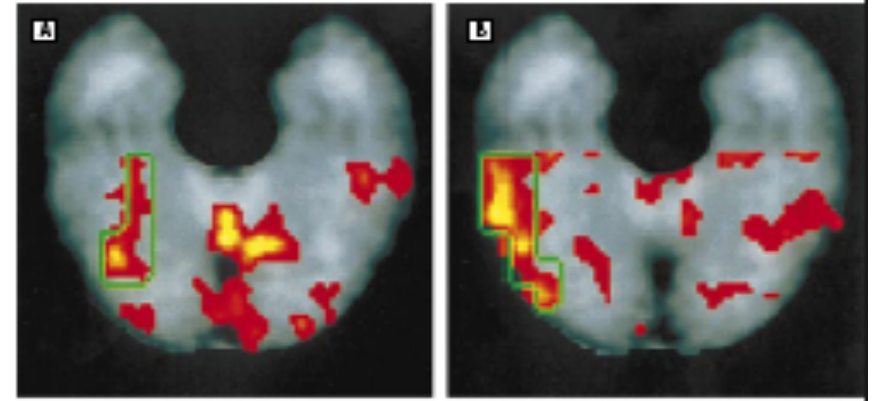
# ASD者が顔を認識するときの脳の様子



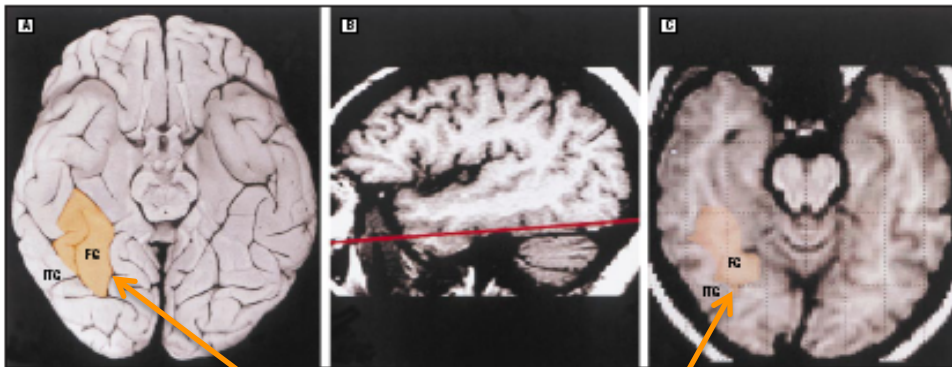
Control

Face

Object



Autism



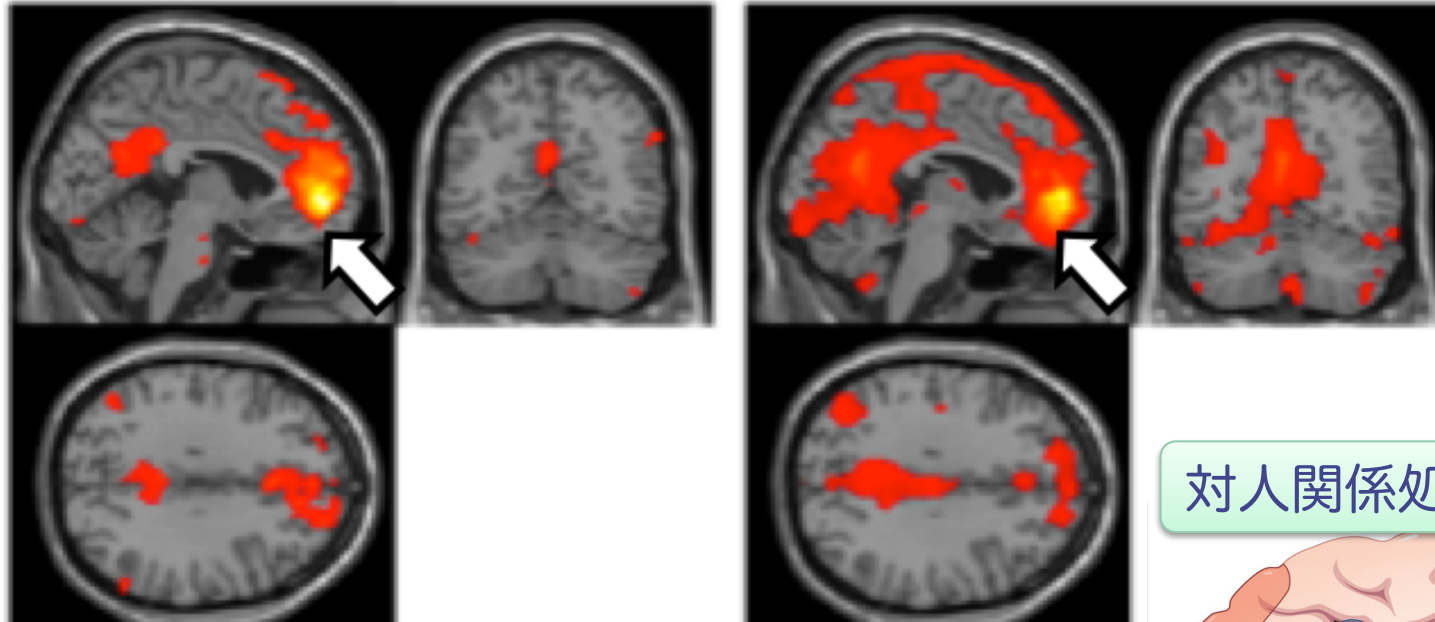
紡錘上回：表情認知

顔認知の際、紡錘上回の反応が少ないことは再現性をもって確認 (Lancet 374,9701 p1627-38,2009)

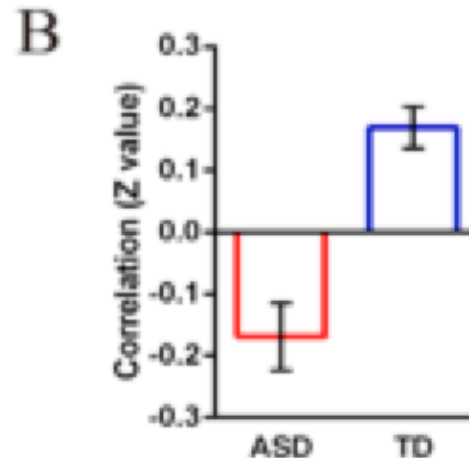
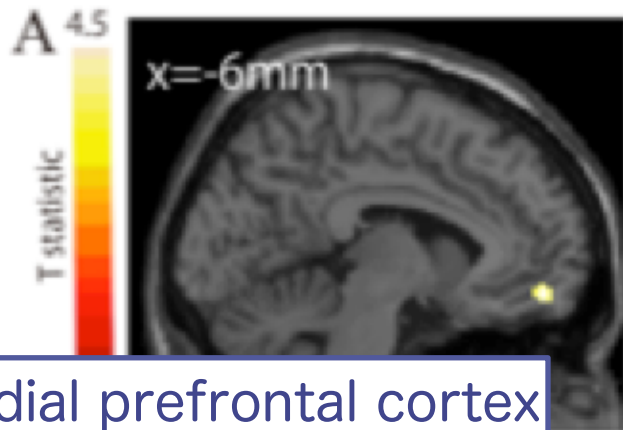
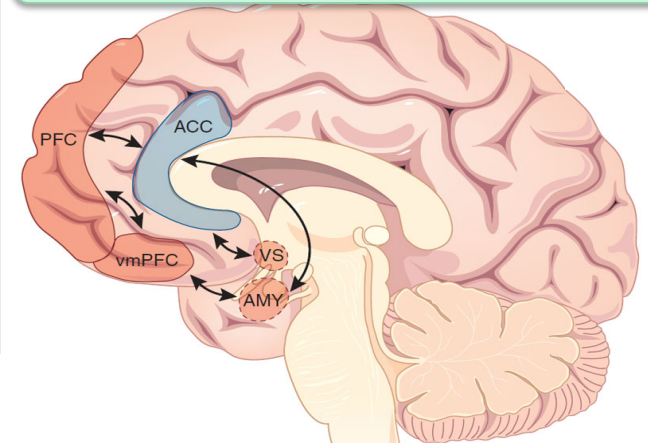
# 自閉スペクトラム症者の安静時の脳活動

ASD

定型発達(TD)



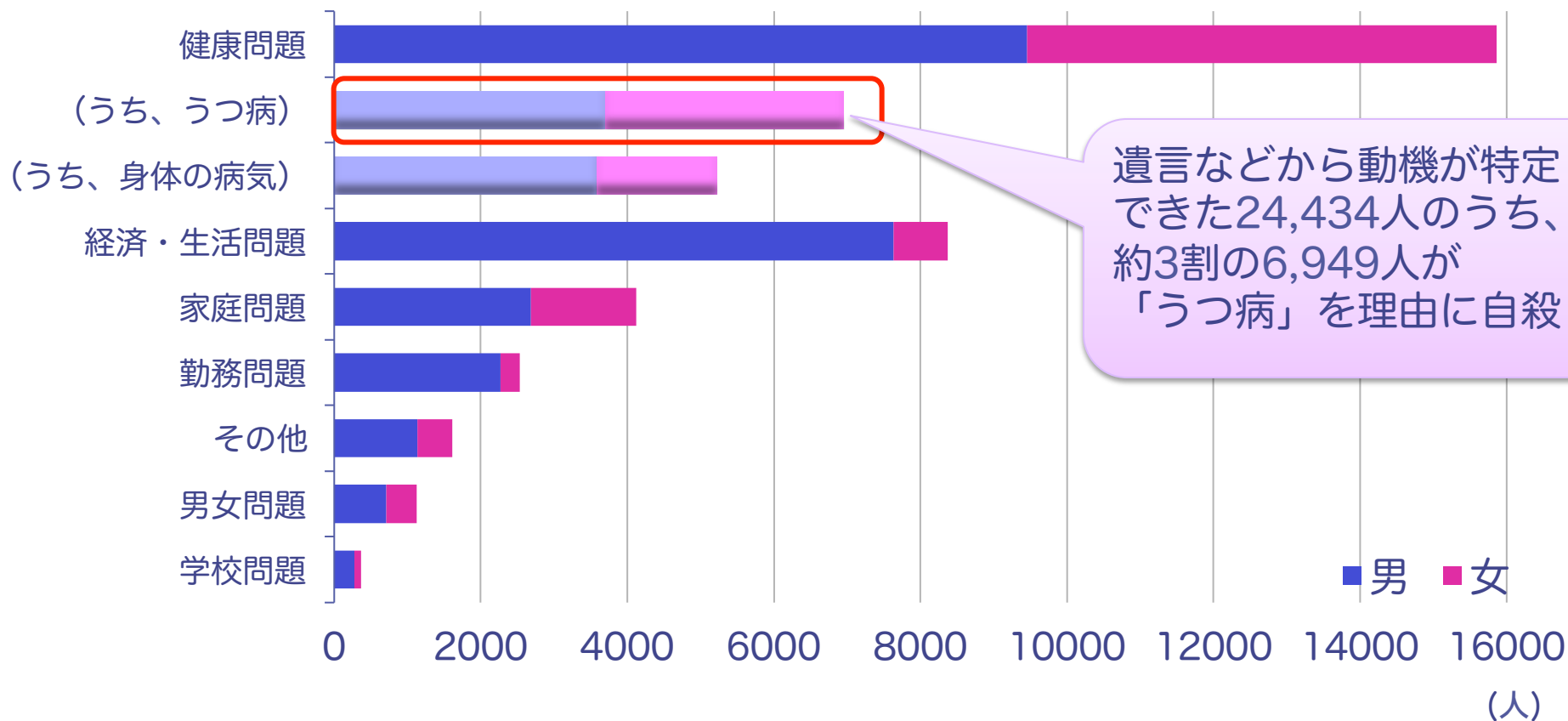
対人関係処理の神経回路



Nat Med 18,2 p211-3,2012

The medial prefrontal cortex

# 「自殺の動機」は多岐にわたるが



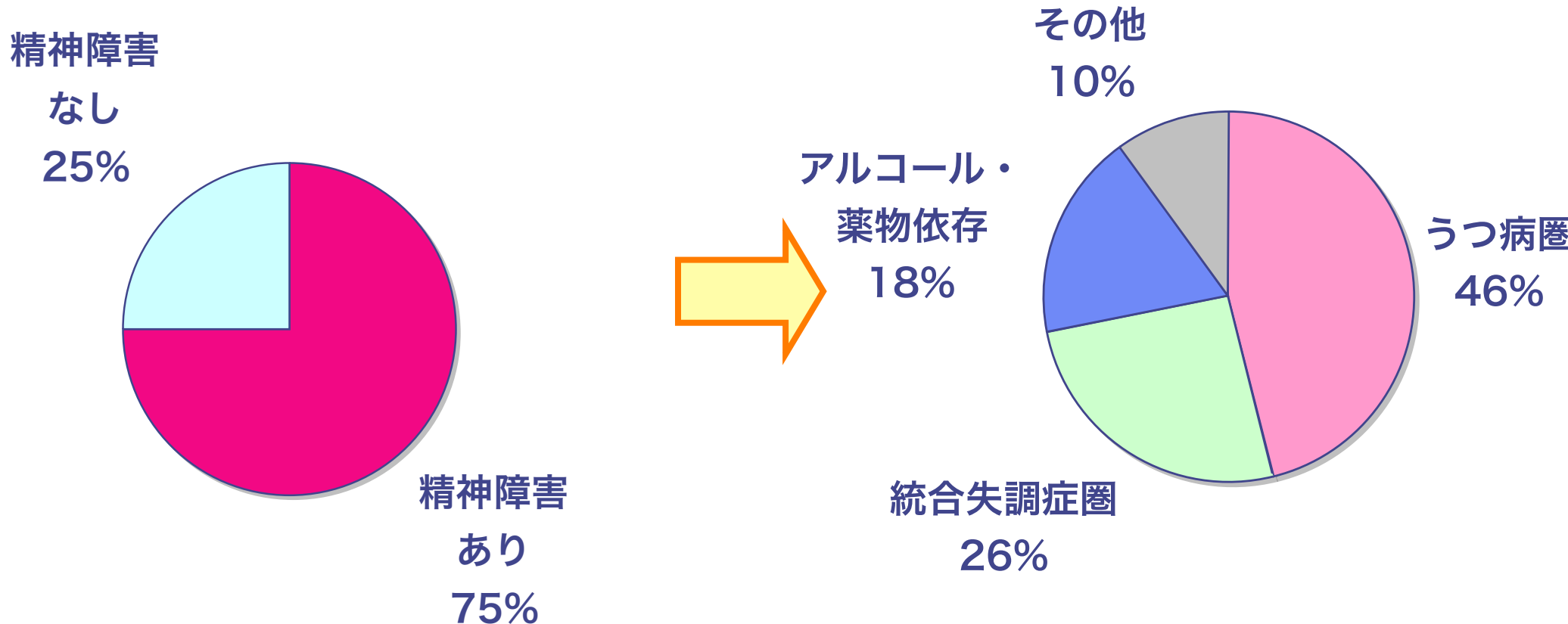
警察庁生活安全局生活安全企画課「平成21年中における自殺の概要資料」より

(注)遺言等の自殺を裏付ける資料により明らかに特定できる原因・動機を自殺者1人につき最大3つまで計上した

# 自殺総合対策大綱：平成19年内閣府発表

- ◆ うつ病患者の早期発見・治療のため、**かかりつけ医が重要**
  - ◆ 患者と接する機会の多い**かかりつけ医を「ゲートキーパー」**として位置づけ、早期に対応することができる環境整備に取り組む
  - ◆ **臨床研修や生涯学習**などを通じ、**かかりつけ医の精神疾患の診断能力を高める**
- ◆ うつ病の受診率の向上
  - ◆ **かかりつけ医が患者を専門医につなぐための診療報酬上の評価を決定**

# 自殺企図者(生命の危険性高い企図手段) の背景にある精神障害



**全体の35%はうつ病圏、20%は統合失調症圏**  
**WHO: 30%は気分障害圏、15%は統合失調症圏**

# 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

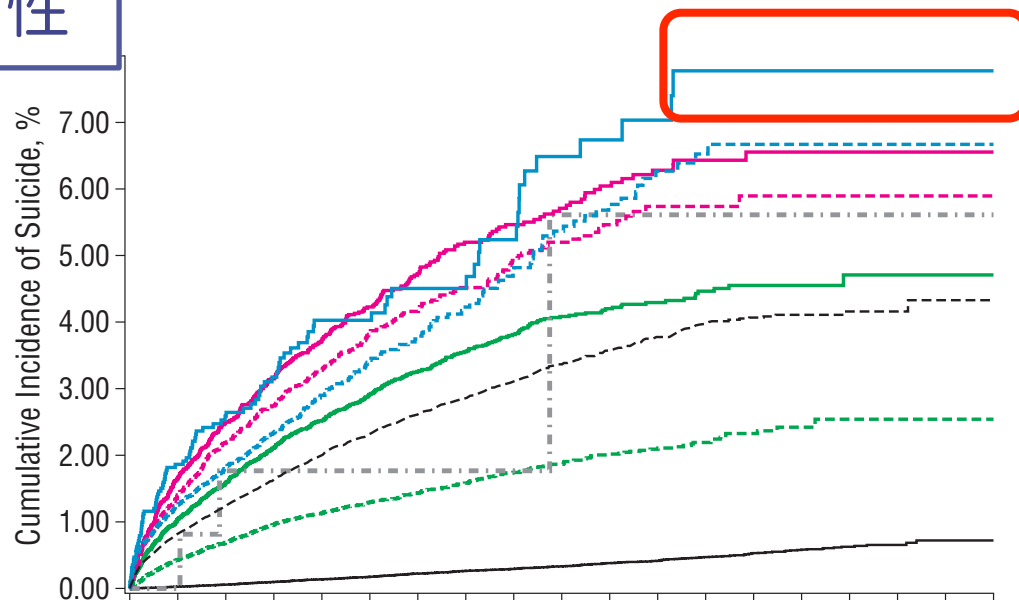
対象：15歳以上で精神科受診した  
176,347人(1955から1991生まれ)

結果：初診以降の自殺既遂リスク

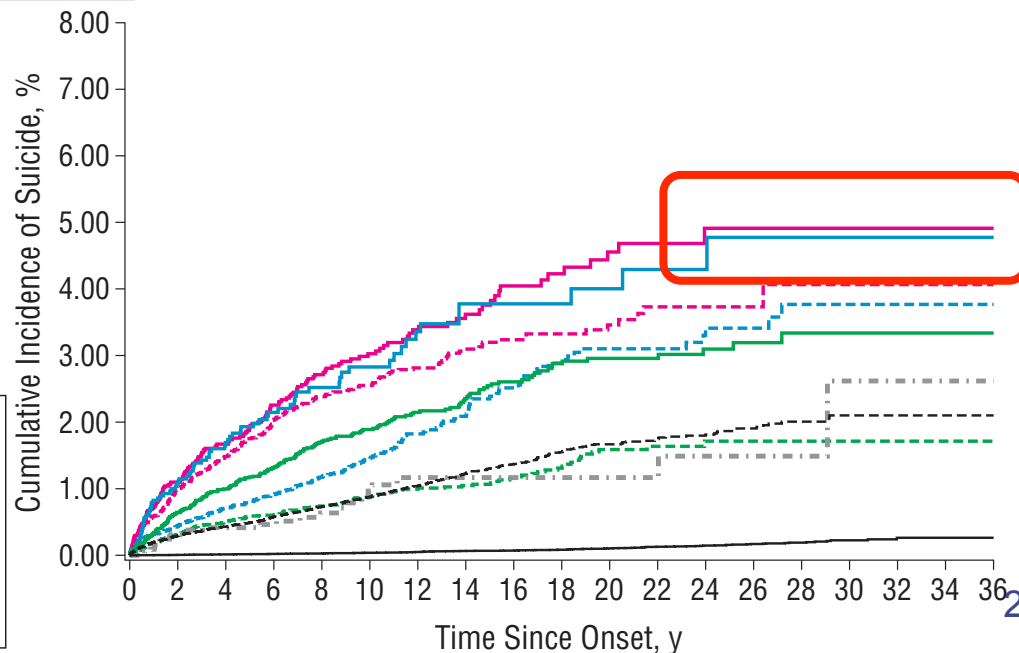
男性— 双極性障害が一位 (7.77%;  
6.01%-10.05%).

女性— 統合失調症が一位 (4.91%; 95%  
CI, 4.03%-5.98%), 双極性障害が二位  
(4.78%; 3.48%-6.56%).

## 男性



## 女性



- Anorectic disorder
- Any mental illness
- Bipolar affective disorder
- No mental illness
- - - - Unipolar affective disorder
- - - - Substance abuse, somatic
- Schizophrenia
- Substance abuse, psychiatric
- - - - Schizophrenialike disorder

# 救急医療での経験から

- ◆ 救急医療に2年間従事(1982-1984)
  - ◆ 自殺企図をした方々に救急外来、病棟で対応
- ◆ パラコートを服用し、入院後悪化の一途を経る患者さんから伺った言葉

「どうして自分はこんなことをしてしまったのか」

# 自殺総合対策大綱改正(平成24年8月28日)

## 重点施策；適切な精神科医療

- ◆ 精神科医療を担う人材の養成など` 精神科医療体制の充実
  - ◆ 保健・医療・福祉 のネットワークの構築を促進
  - ◆ 心理職等の精神科医療従事者に対し、精神疾患に対する適切な対処等に関する研修を実施
- ◆ うつ病の受診率の向上
  - ◆ かかりつけの医師等のうつ病等の精神疾患の診断・治療技術の向上
  - ◆ 子ども` もの心の診療体制の整備の推進
  - ◆ うつ病スクリーニングの実施
- ◆ うつ病以外の精神疾患等によるハイリスク者対策の推進
- ◆ 慢性身体疾患患者等に対する支援



# 医師臨床研修必修化

- ◆ 将来の専門性にかかわらず、社会的ニーズを認識しつつ、日常診療で頻繁に遭遇する病気に対応できるよう、プライマリ・ケアの基本的な診療能力（態度、技能、知識）を身につける。
- ◆ 経験すべき症状・疾患・病態
  - ◆ A疾患（全部で10）：必ず入院患者を受け持ちレポートが必修
    - 気分障害、統合失調症、認知症
  - ◆ 頻度が高い症状（35項目中20項目をレポート）：自ら診療し、鑑別診断を行う
    - 不眠

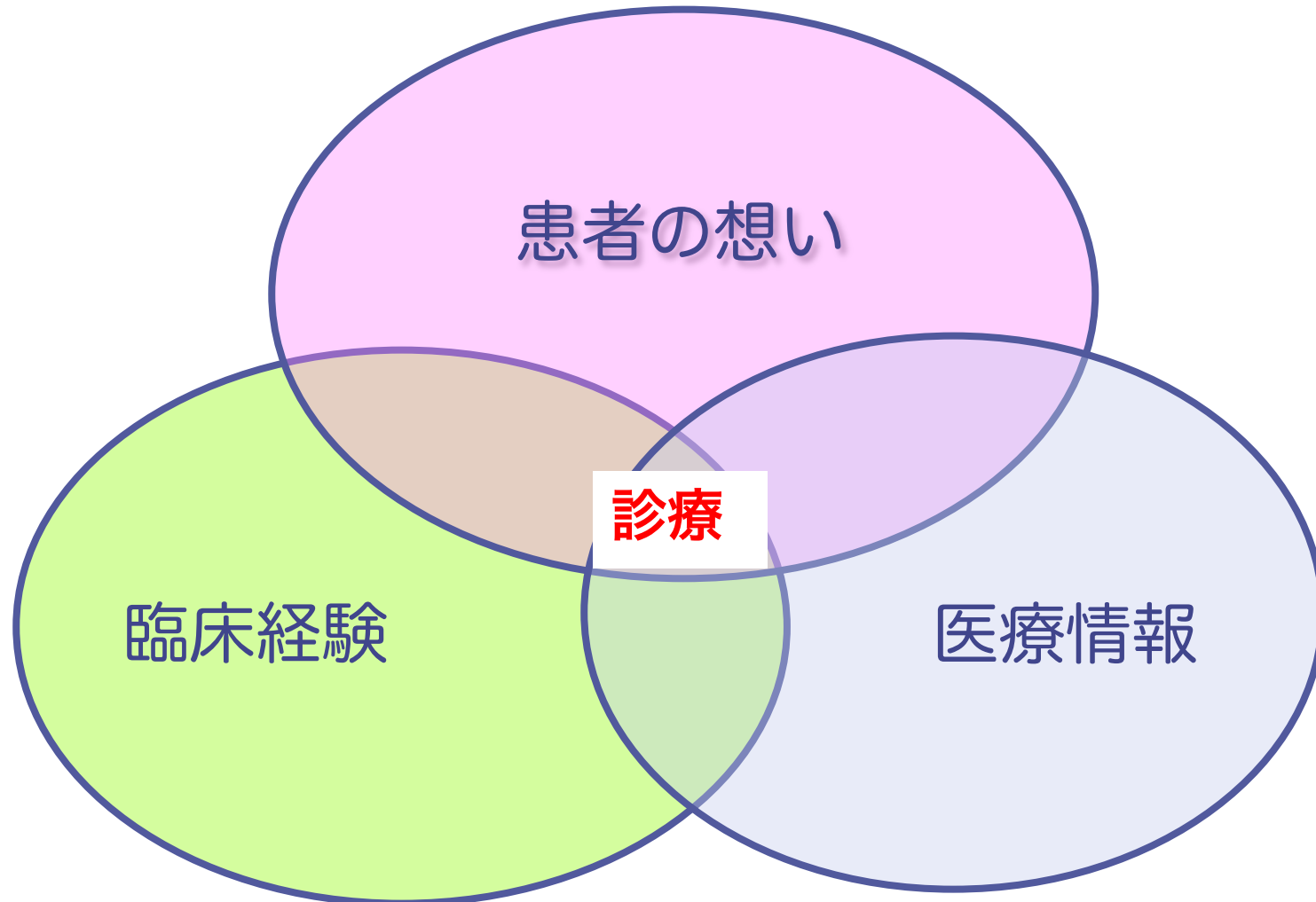
# 本日の講義内容

- ◆ 精神障害の頻度とそれがもたらす損失
- ◆ 必修化された精神科卒後研修で学んで欲しいこと
- ◆ 患者の人権に対する配慮
- ◆ 身体疾患と精神障害の関係
- ◆ 精神障害の診断体系
- ◆ 脳科学・ゲノム科学の進歩と精神医学
- ◆ 推薦図書

# 精神科研修の目標（私論）

- ◆ 患者の**人権配慮**に留意し、**精神保健福祉法の実践**を知る
- ◆ 心理社会的配慮を考慮した**医療面接技術**習得
- ◆ **高頻度の疾患・症候の診断と初期治療**習得：気分障害、不安障害、統合失調症、一般身体疾患に伴う精神障害（せん妄）、睡眠障害
- ◆ **コンサルテーション・リエゾン精神医学**の経験：精神障害者の身体治療と身体疾患患者への精神医学的介入
- ◆ 精神障害者に対する**社会復帰支援活動**（SSTなど）と**心理教育**の経験

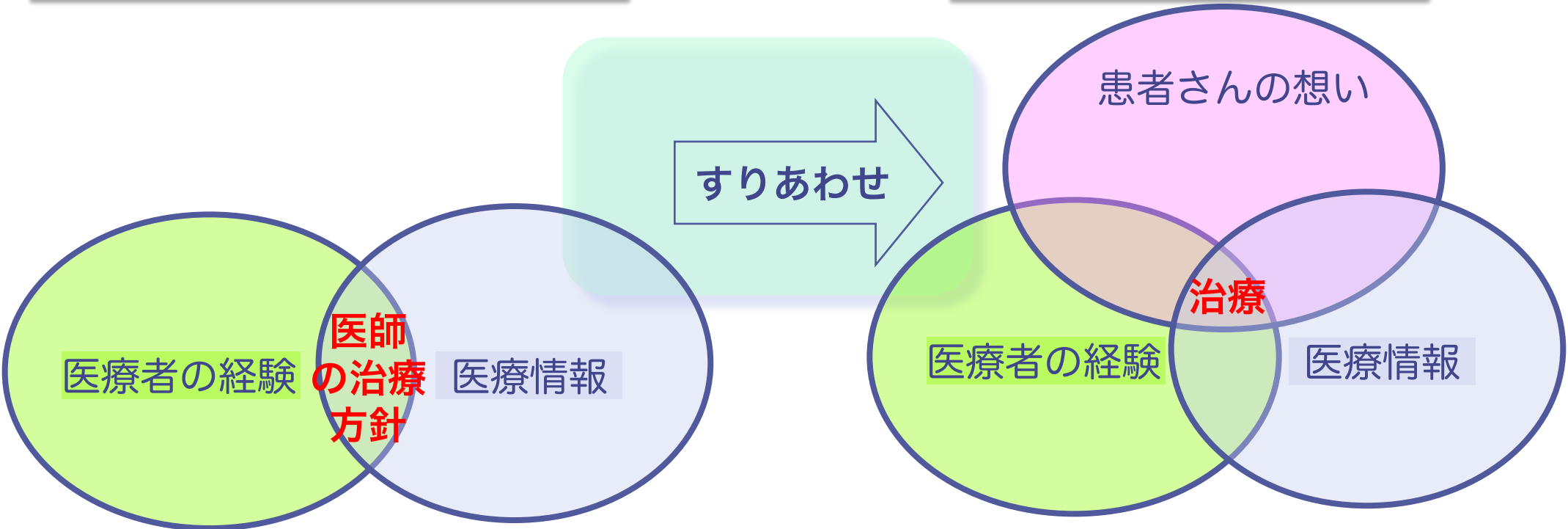
# エビデンスに基づく診療を決定する要素





1) 経験と情報をあわせて  
治療方針を立てる

2) 治療は三つが交叉  
して成り立つ

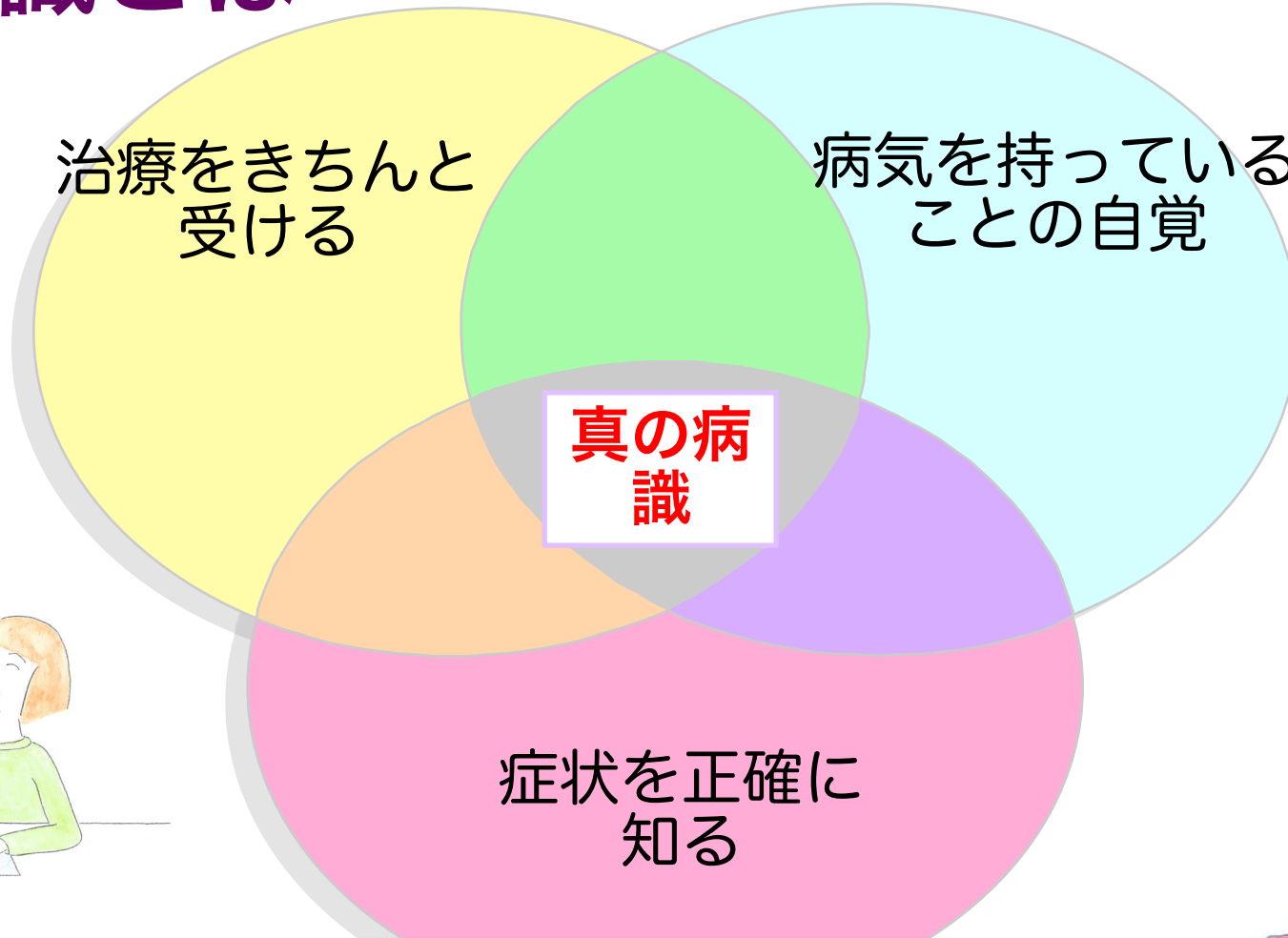


# 診療における医療面接の役割

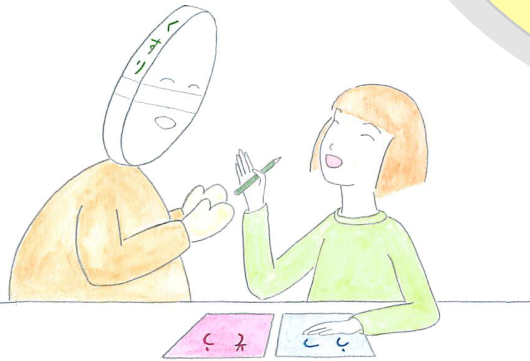
- ◆ 患者・家族のニーズを明確化すること
  - ◆ 主訴（眠れない）と来院理由（家族から「病院に行った方が良い」と言われた）
- ◆ 診断と評価の材料を得ること
- ◆ エビデンスと臨床経験から判断した方針を患者・家族のニーズとすり合わせる
- ◆ 心理・社会的治療を行う

**精神保健福祉法指定医：本人の意志に反して精神科治療を行うことができる。**

# 病識とは



症状が「良くなる」、「悪くなる」切っ掛けがわかり、自分でも対応出来る



# 心理教育の必要性

- ◆ 心理教育の目的は、患者の疾患や治療に対する理解、薬物治療へのアドヒアランスの改善
  - ◆ 患者が実際に行動を修正し、新しい対処や問題解決技術を学ぶ助けとなる、系統的・包括的・多面的な心理教育モデル
- ◆ 治療者のインスピレーションやカリスマ性といった曖昧で“自己流”の精神医療や心理療法の古い概念（パラダイム）を排除できる
  - ◆ 「自分の力で救ってやろう」とする医師と「ひたすら受身的な患者」という望ましくない治療モデルを避ける
- ◆ 医療従事者は、治療に関する以外の情報は患者に提供しない傾向が過度に強い。そのため、「医療従事者は患者に起きていることを、本当は理解していないのではないか」という感覚を患者が抱いてしまう
- ◆ 心理教育の過程で患者は、
  - ◆ 「不名誉や孤立、自分は変わりものであるという思いとともに患者が生きていることを、精神科医は理解している」という感覚をもつ
  - ◆ 「医療従事者が自分たちを理解している」ことを理解し、良好な治療関係の構築に繋がる



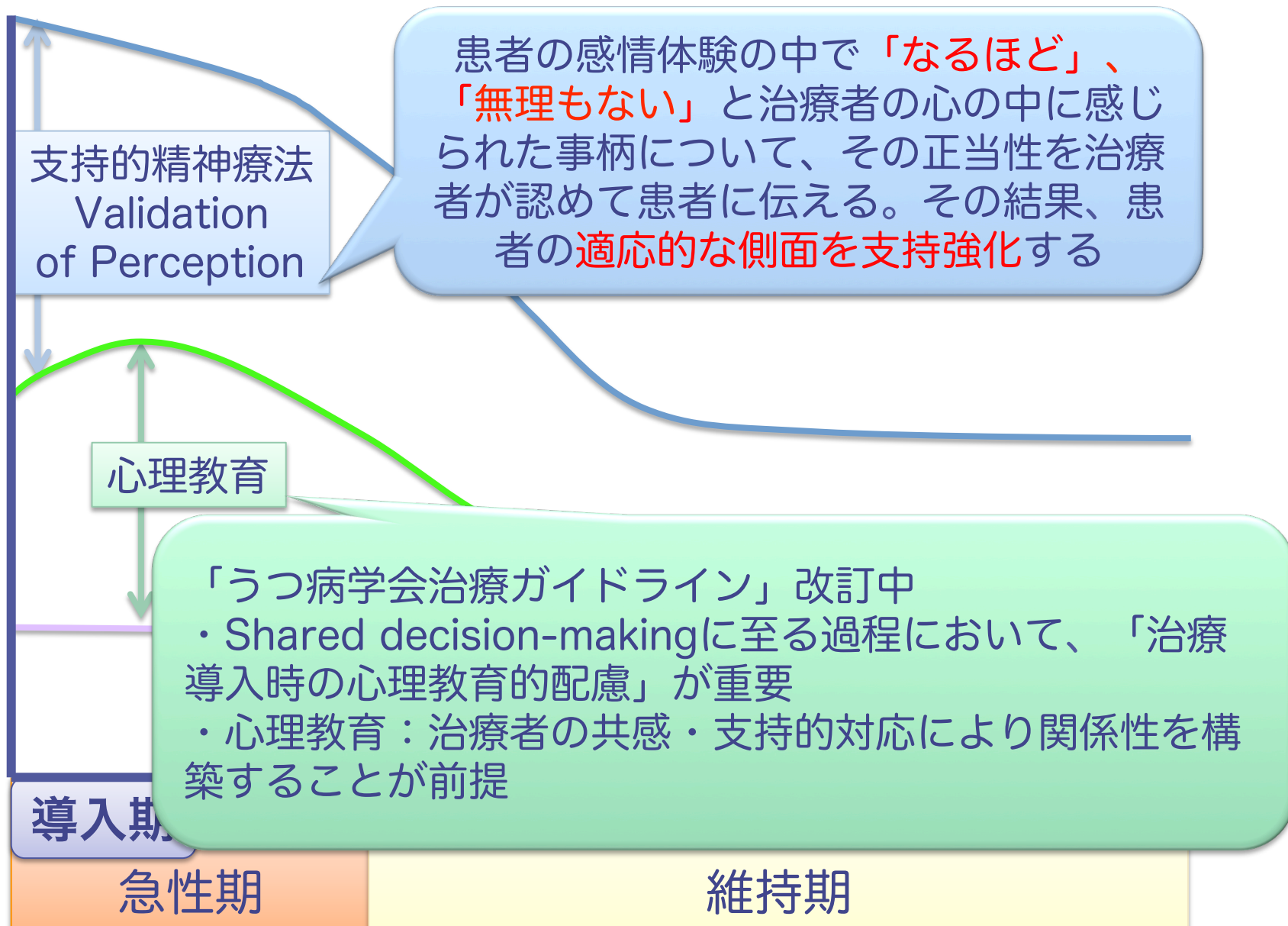
# “Validation of Perception”

・患者の感情体験の中で「なるほど」、「無理もない」と治療者の心の中に感じられたもの、つまり共感できた事柄について、その正当性を治療者が認めて患者に伝える。その結果、患者の**適応的な側面を支持強化**することを企図した精神療法的配慮

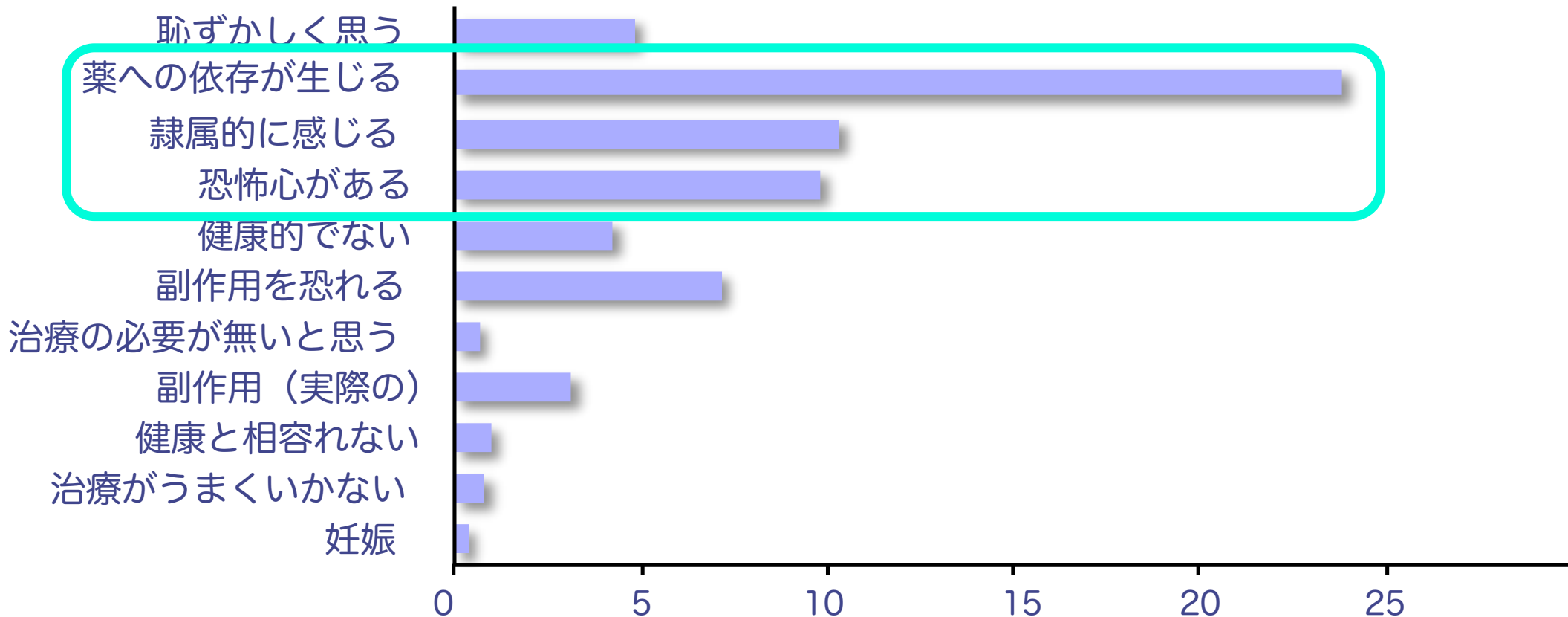
(木村哲也: 個人精神療法の実際, in 境界性パーソナリティ障害の精神療法. 編: 成田善弘. 東京, 金剛出版, 2006)

治療者が「なるほど」、「無理もない」と考えるには、治療者自身も身体、脳、心といった多様な引き出しを持つことが必要!!

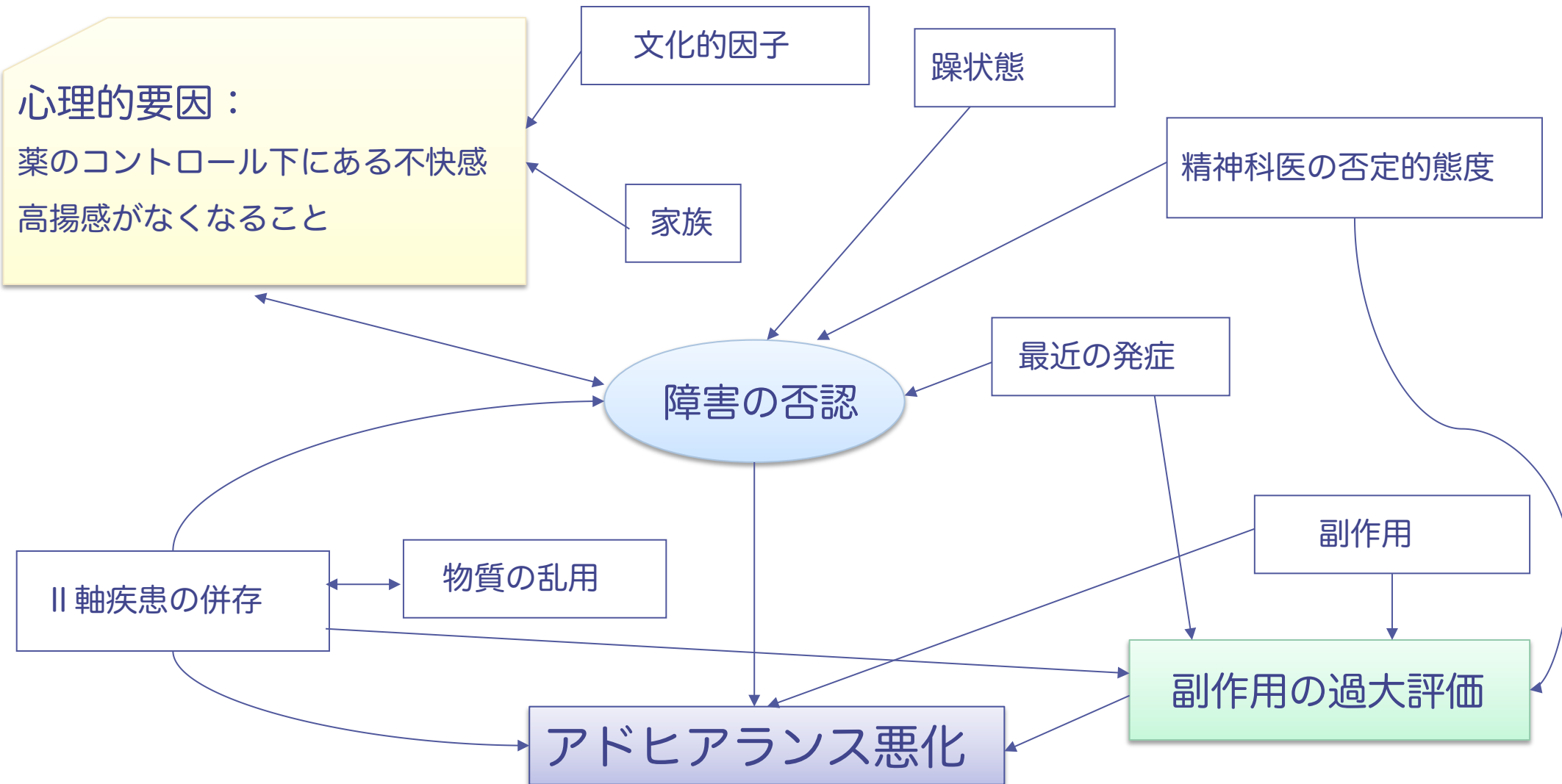
# うつ病の経過と治療の推移



# 双極性障害患者が治療を中断する理由



## 双極性障害患者さんの治療アドヒアランス悪化と関連する要因



# かつて精神障害者は私宅監置されていた 1950年、私宅監置制度の撤廃まで



母親は「病気のことを祖母に話しても理解してくれないから、話しても仕方がない」と言うが、自分としては、自分の病気のことを、祖母も含め皆にきちんと説明し、理解してもらいたい。でも、この病気がどうして起こるのか、うまく説明できない。**この病気のことははっきりさせ、自分が説明できるようにして欲しい**

「我が国の精神病者は、実にこの病を受けたるの不幸の外に、**この国に生まれたるの不幸を重めるもの**というべし（呉秀三・東大精神科教授：私宅監置の実況—1918）」

# Informed Consent

- ◆ 医療一般は法律行為であり、契約(Contract)の元で行われる
- ◆ 契約が有効であるためには
  - ◆ 必要な情報の開示(Information)
  - ◆ 判断能力(Competency, Capacity)
  - ◆ 自発的決定 (Voluntarism)

# 判断無能力と強制治療

- ◆ 医療従事者は判断能力のある患者の自己決定は尊重する必要があるが、判断無能力の患者については、その生命・健康・尊厳を保護しなければならない
- ◆ 判断無能力の患者に対しては強制的に医療を行ってもよいし、また社会はこうした患者に医療を与える責任がある
- ◆ その場合には、なんらかの者（医療、代諾者、司法）が、最善の利益(best interest)の観点から、治療内容や強制治療の是非の判断を代行する

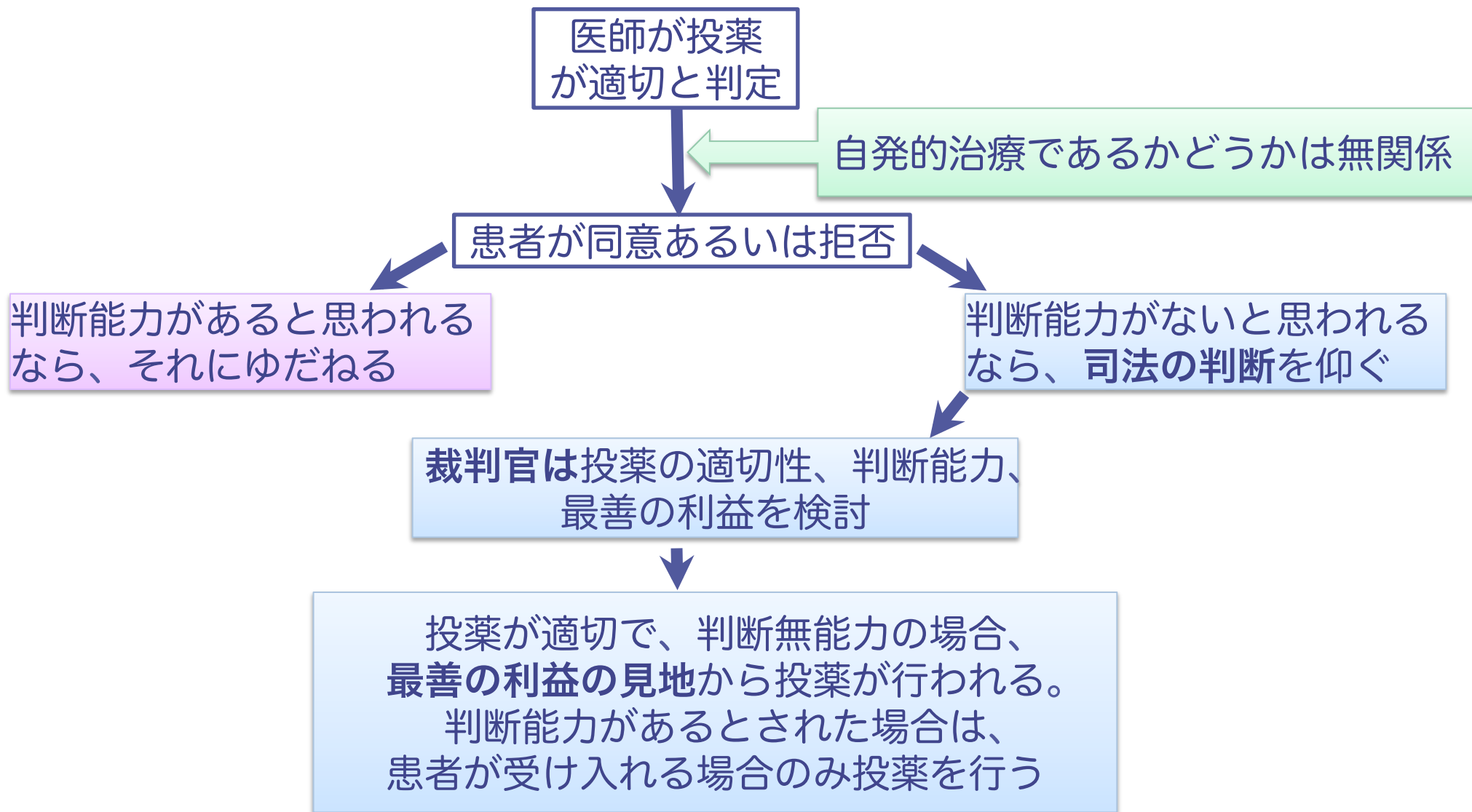
判断能力が回復した場合、本人が望むことを想定

# 判断能力とは？

- ◆ 判断能力を構成する因子
  - ◆ 情報の理解
  - ◆ 我が身に合わせて情報を認識
  - ◆ 論理的な検討
  - ◆ はっきりと選択
- ◆ 全般的判断能力と特定の判断能力
- ◆ 判断能力は変化することがある



# 欧米で主流の治療拒否に対する人権優先モデル



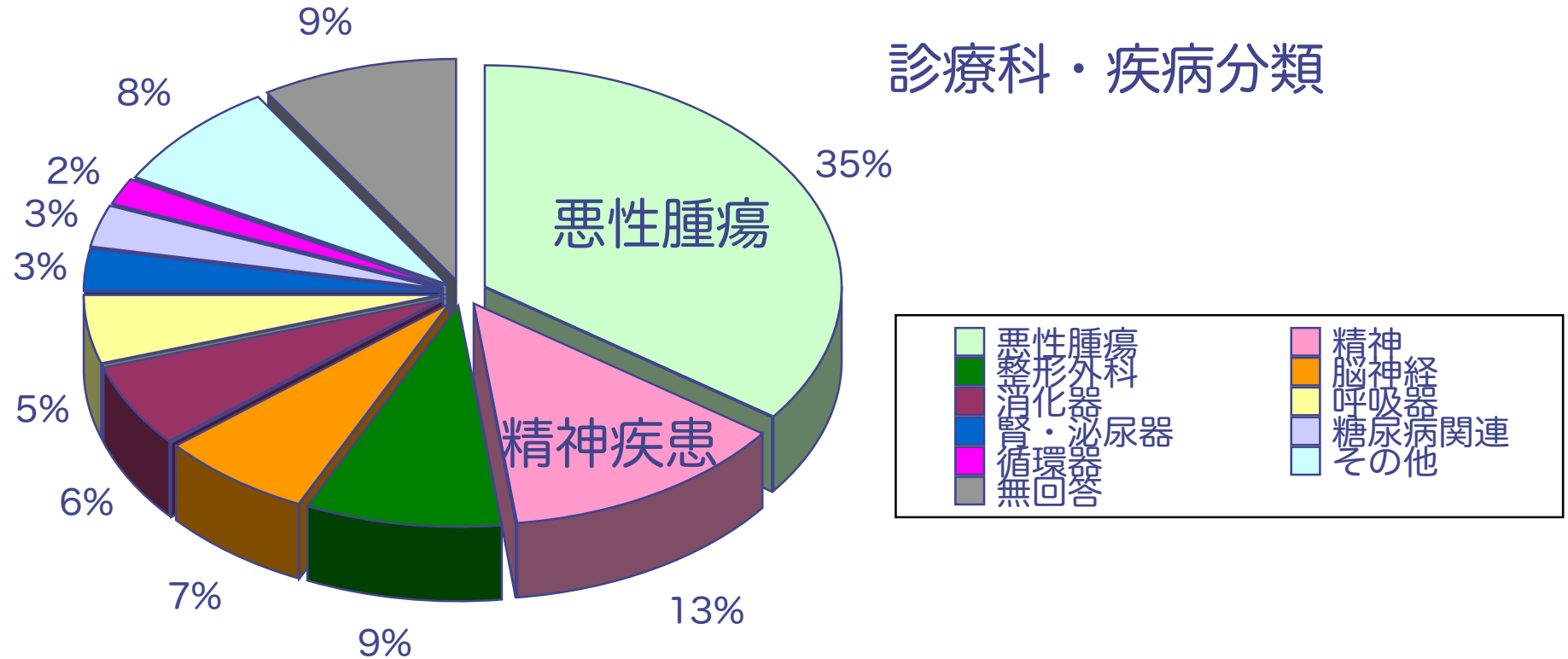
# 精神科研修の目標（私論）

- ◆ 患者の**人権配慮**に留意し、**精神保健福祉法の実践**を知る
- ◆ 心理社会的配慮を考慮した**医療面接技術**習得
- ◆ **高頻度の疾患・症候の診断と初期治療**習得：気分障害、不安障害、統合失調症、一般身体疾患に伴う精神障害（せん妄）、睡眠障害
- ◆ **コンサルテーション・リエゾン精神医学**の経験：精神障害者の身体治療と身体疾患患者への精神医学的介入
- ◆ 精神障害者に対する**社会復帰支援活動**（SSTなど）と**心理教育**の経験

# 総合病院の自殺事故

【対象】 総合病院 575

【過去3年間の院内自殺】 117病院 (29%) , 347件



ガン患者の自殺率：一般人口の約2倍(国立がんセンター)

# 身体疾患のうつ病併発率

身体疾患	うつ病発症(%)
心疾患	17-27
脳血管疾患	14-19
悪性腫瘍	22-29
アルツハイマー病	30-50
疼痛	30-54
一般人口	10.3

# No health without mental health

## : 身体疾患と精神疾患に関するエビデンス

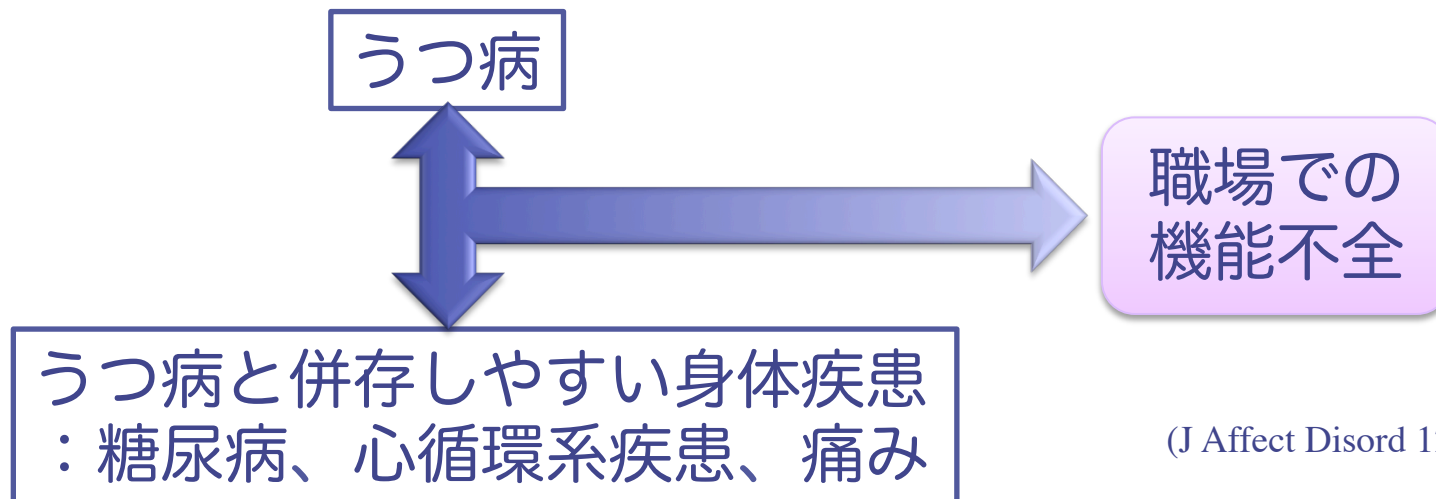
MD: Mental disorders	MDは身体疾患のリスクファクタ	身体疾患治療アドヒアランスへの影響	身体疾患の予後・アウトカムへの影響	MDの治療効果	
				精神症状への効果	身体疾患への効果
冠動脈疾患 (MD)	++++	++	+++	+	-
脳卒中 (うつ病)	+++	なし	+++	-	-
糖尿病 (MD)	+	+++	+++	+	+
糖尿病 (統合失調症)	+	++	なし	なし	なし

++++メタ分析等によるエビデンス、+++複数の研究による一貫したエビデンス  
 ++一つの研究によるエビデンス、+結果が一致せず、-ネガティブな報告

1. 精神疾患は、身体疾患のリスクファクター
2. 身体疾患には、精神疾患を伴いやすい
3. 合併する精神疾患は、身体疾患の予後を悪化

# うつ病罹患による各種身体疾患のリスク増加

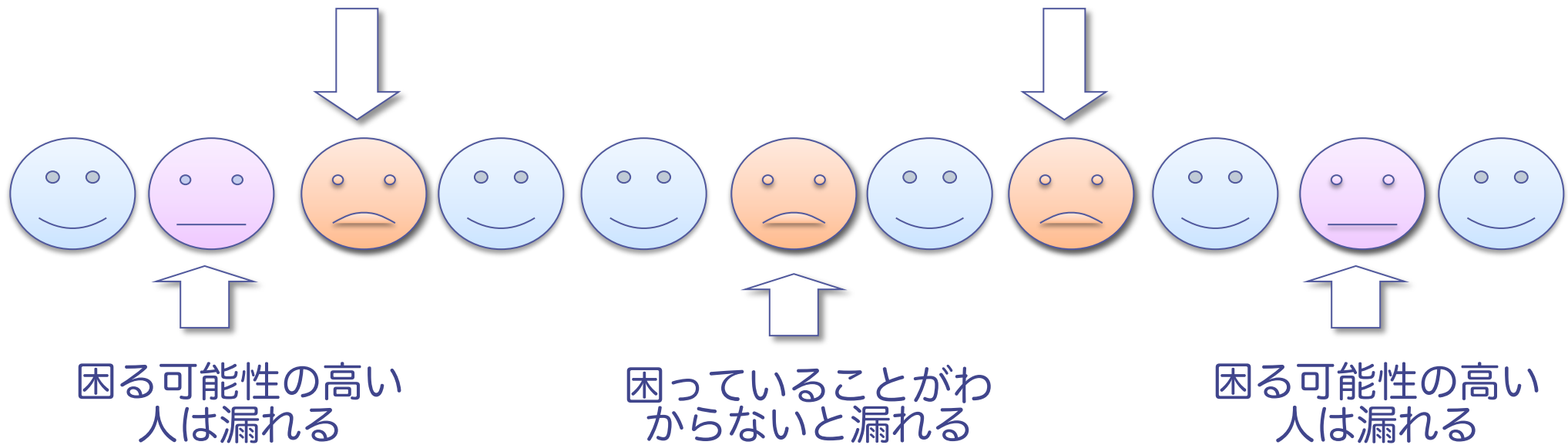
発生する疾患	統合リスク（倍）	95%信頼区間
全般的死亡率	1.81	(1.58-2.07)
心疾患	1.81	(1.53-2.15)
高血圧	1.42	(1.09-1.86)
脳卒中	1.34	(1.17-1.54)
糖尿病	1.60	(1.37-1.88)
アルツハイマー病	1.66	(1.29-2.14)
肥満 (BMI $\geq$ 30)	1.58	(1.33-1.81)
がん	1.29	(1.14-1.46)



# リエゾン精神医学とは

困っていることがわかった人を診察：  
コンサルテーション精神医学

困っていることがわかった人を診察：  
コンサルテーション精神医学

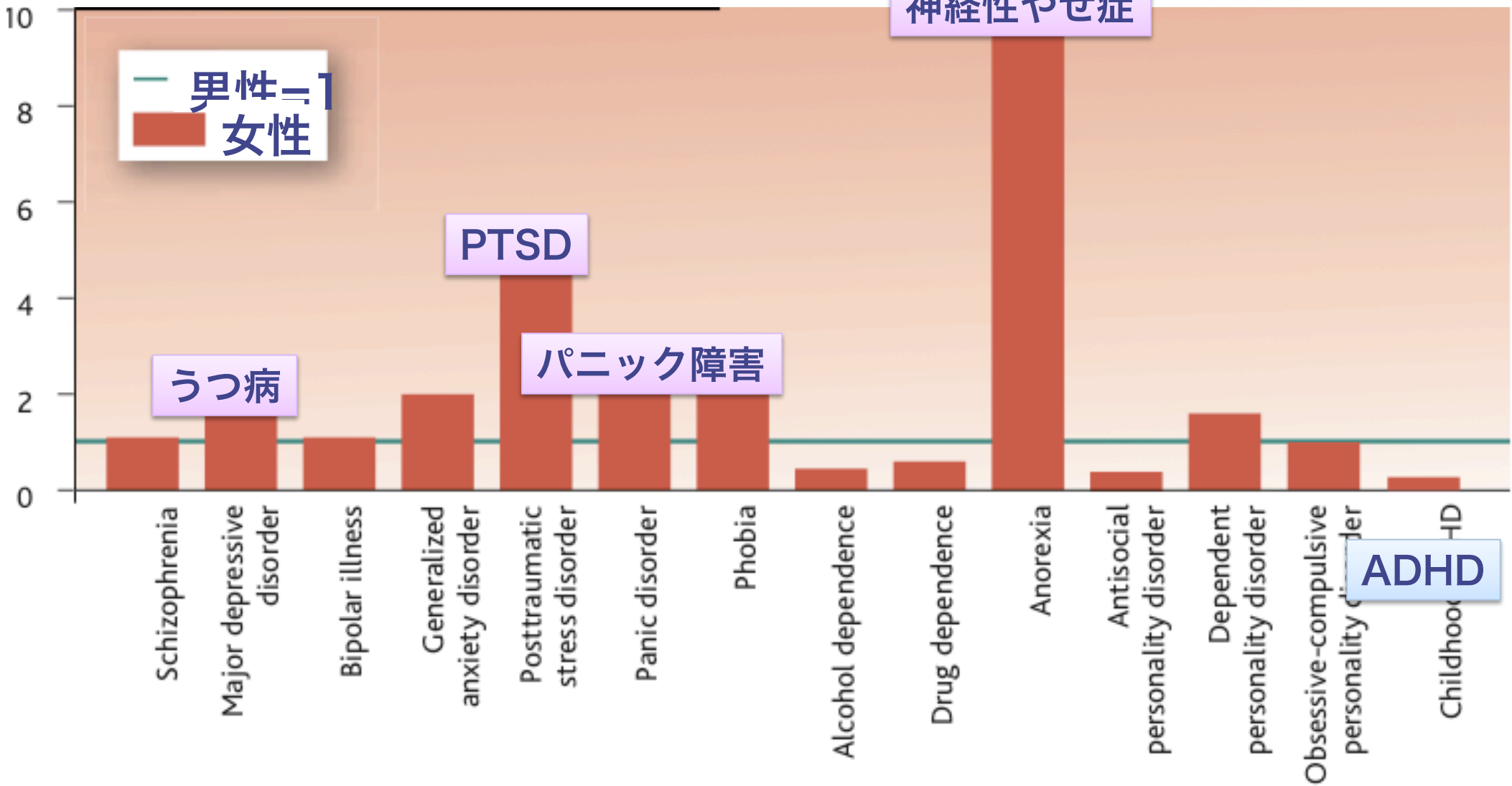


精神医学的問題発覚の有無によらず面接→予防・早期発見・介入

問題惹起因子を研究により同定して予防・早期発見実現

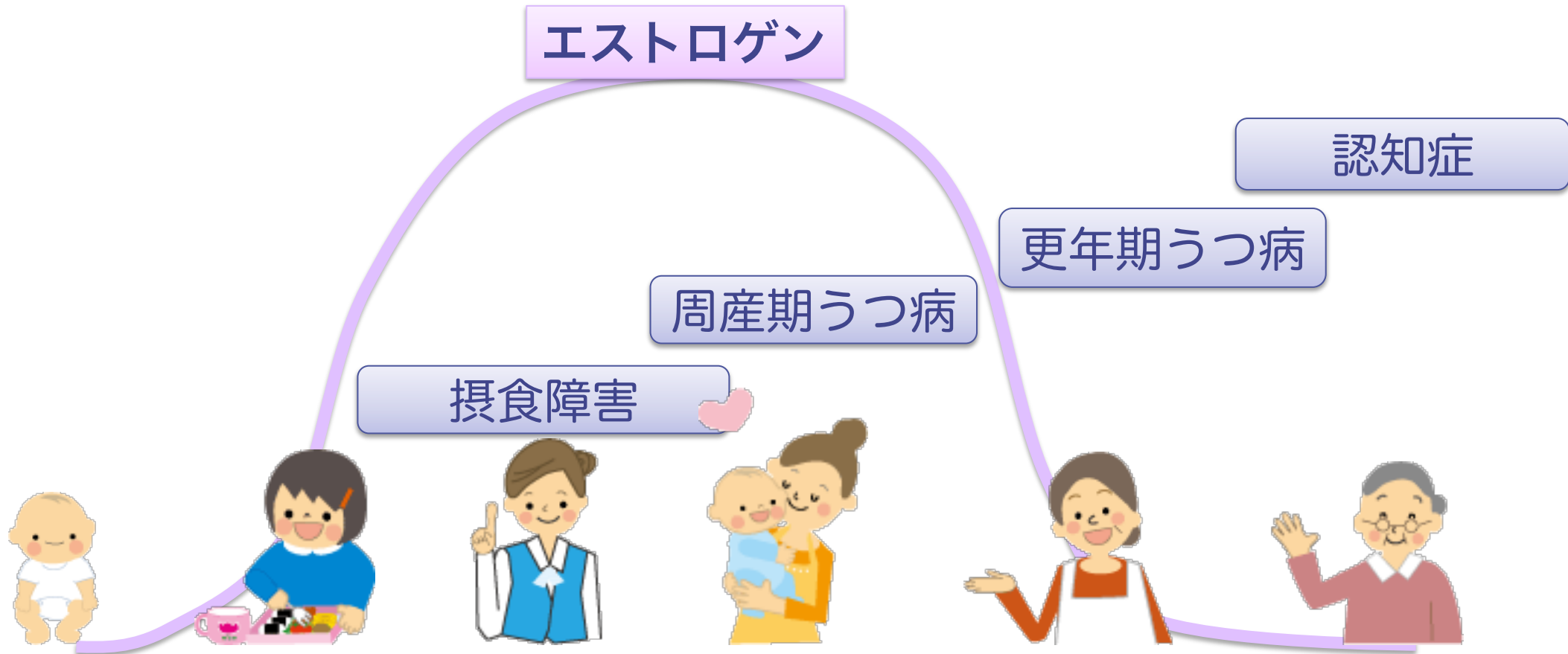


# 精神疾患発症率の性差



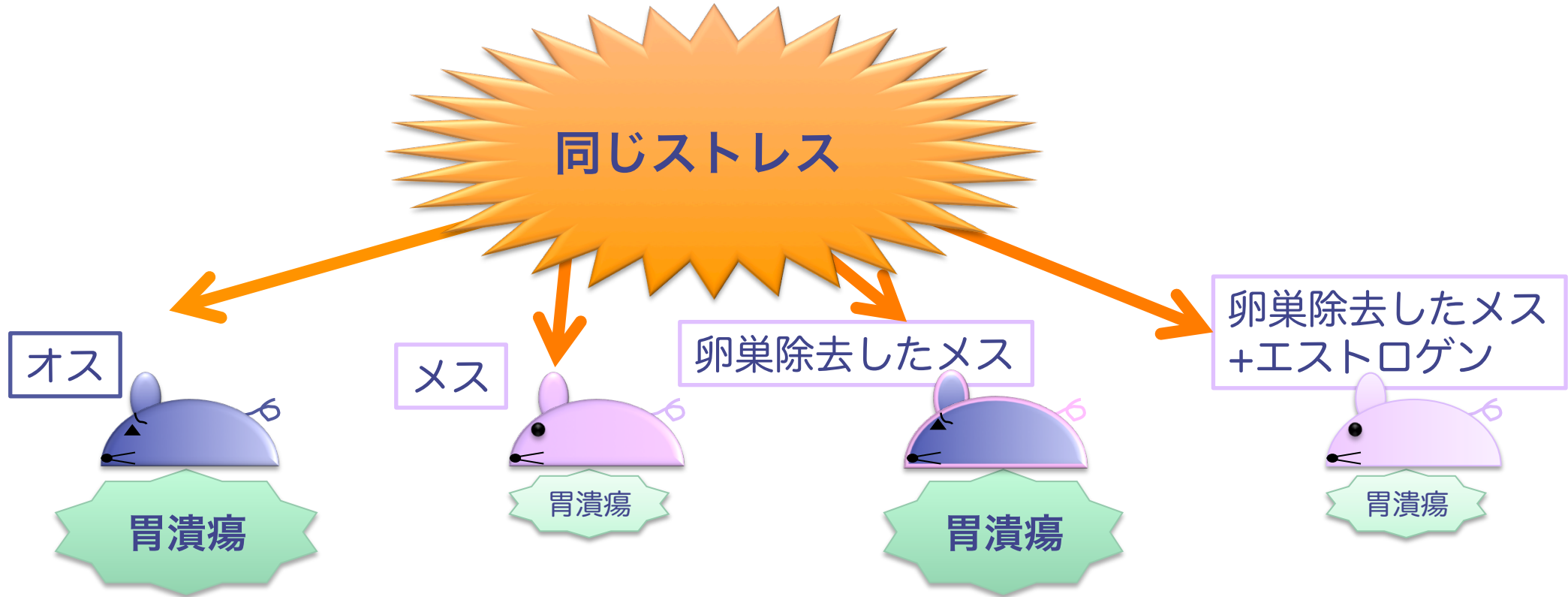


# 女性のライフステージと心の病



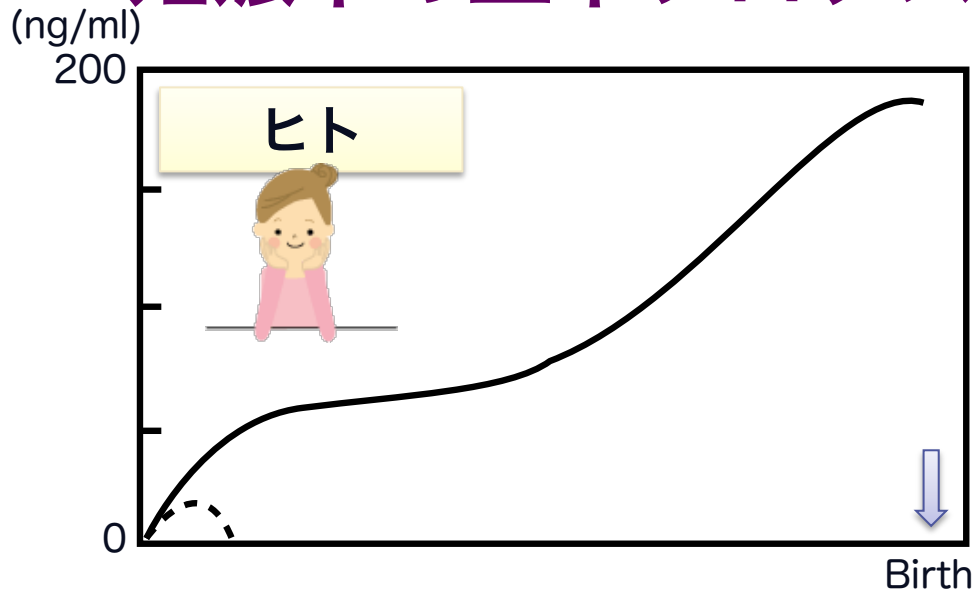
うつ病発症率の男女差の主たる理由は「25-45歳の経産婦の発症率が高い」ことによる(Br J Psychiatry Suppl 10 p22-9,1991)

# エストロゲンは抗ストレス作用を持つ

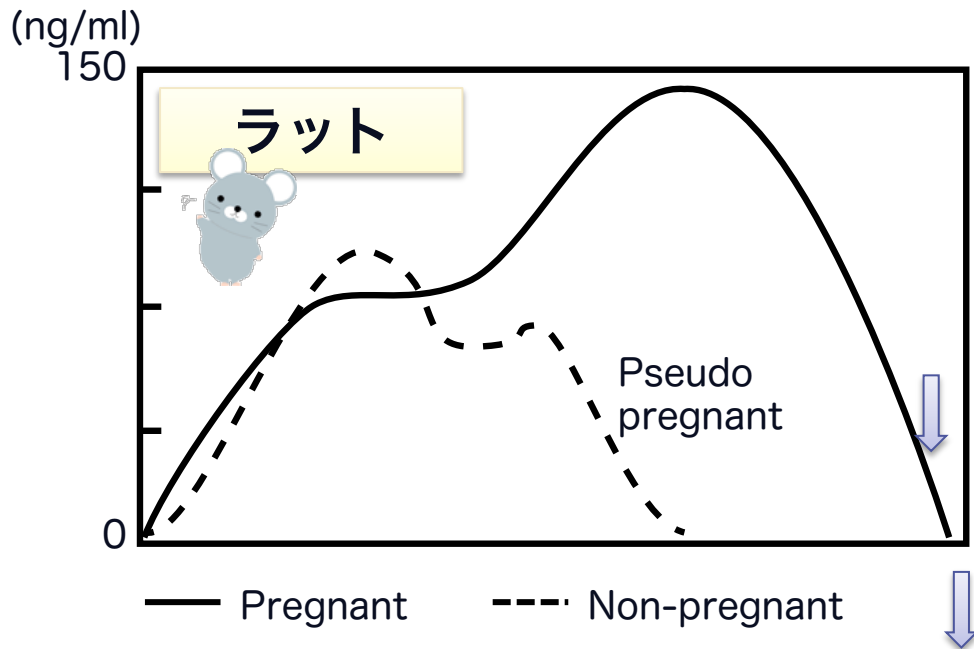


一方、エストロゲン服用は血栓症を起こし易くするなど、過剰になると問題

# 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（ストレス応答ホルモン）なども、出産とともに一気に変化

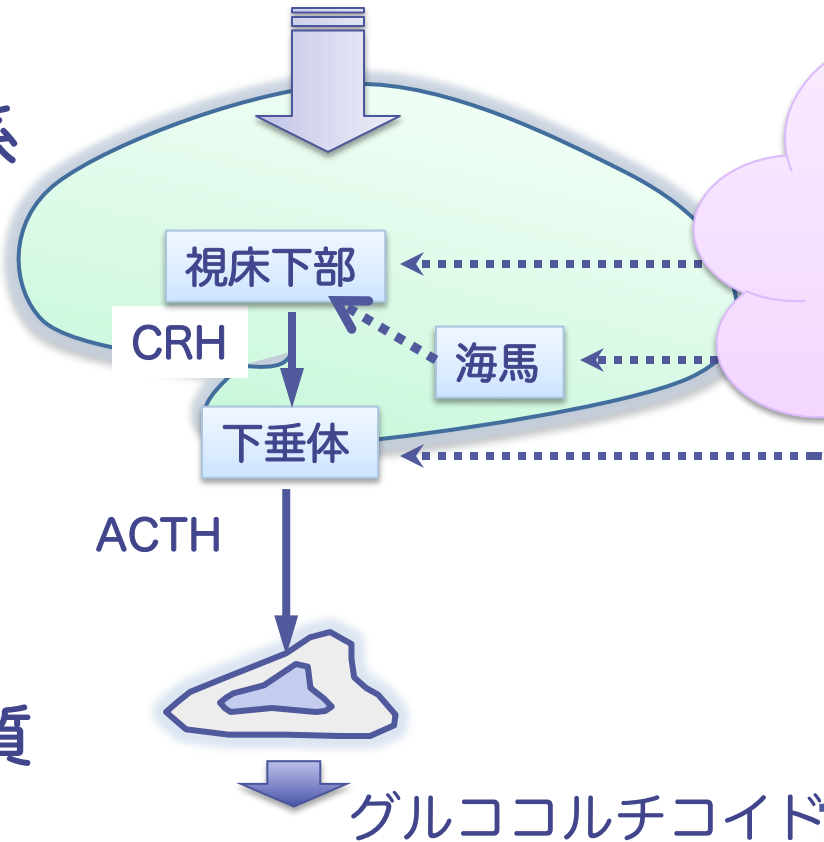


# ストレス応答系（視床下部・下垂体・副腎系）



CRH：コルチコトロピン遊離促進ホルモン  
ACTH：副腎皮質刺激ホルモン  
視床下部：室傍核

中枢神経系



うつ病で破綻→  
副腎皮質ホルモンの  
過剰分泌  
→神経細胞の新生低下

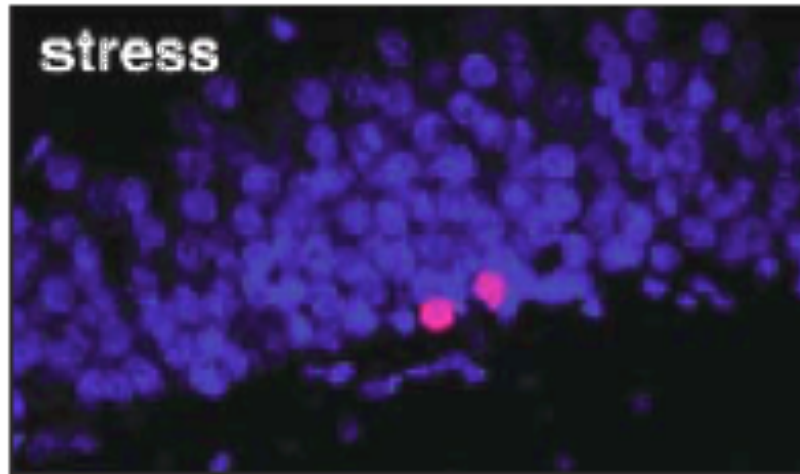
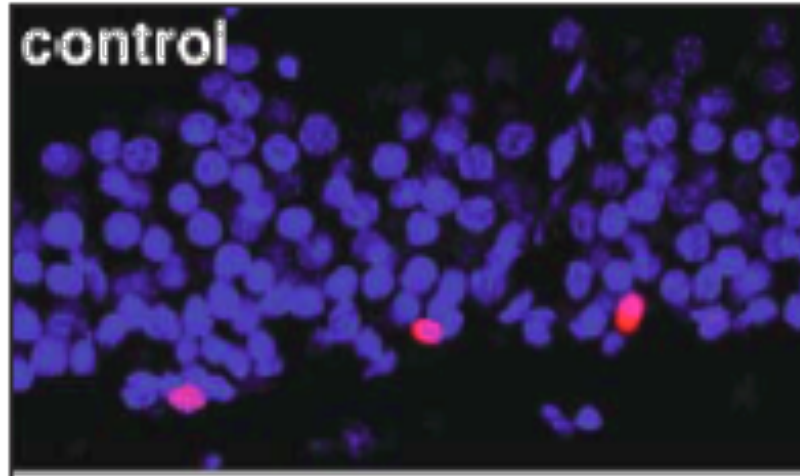
刺激にならないため  
：負のフィードバック機構

副腎皮質

グルココルチコイド

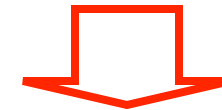
糖新生を促進して血糖値を上昇  
抗炎症作用

# うつ病患者では副腎皮質ホルモンが過剰分泌し、 神経細胞新生が低下

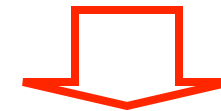


Science 2003

ストレス→コルチゾール↑

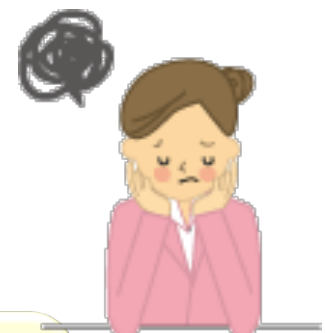


BDNF (神経栄養因子) ↓



神経細胞新生 ↓

# 産褥期うつ病は、物事の捉え方、過去の養育体験の回想、 児への愛着に影響



マタニティブルーは  
産後うつ病発症の予測因子

産後うつ病

否定的な捉え方  
(損害回避)  
“取り越し苦労と  
悲観主義”、  
“不確実さに対す  
る恐れと焦り”

子どもへ  
の愛着が  
低下

発達へ  
の影響?

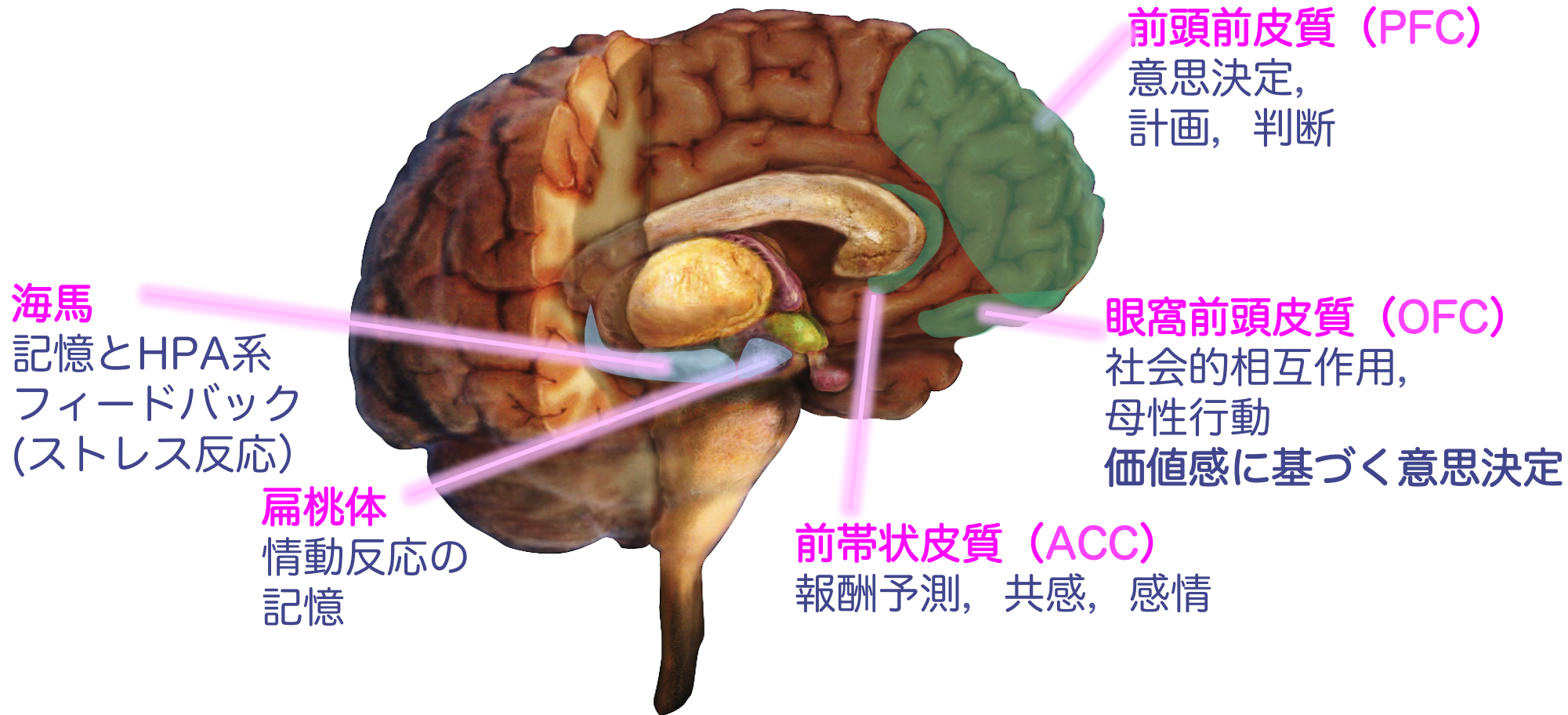
悪循環

「母には頼れ  
ない」と抱え込み  
サポート不足

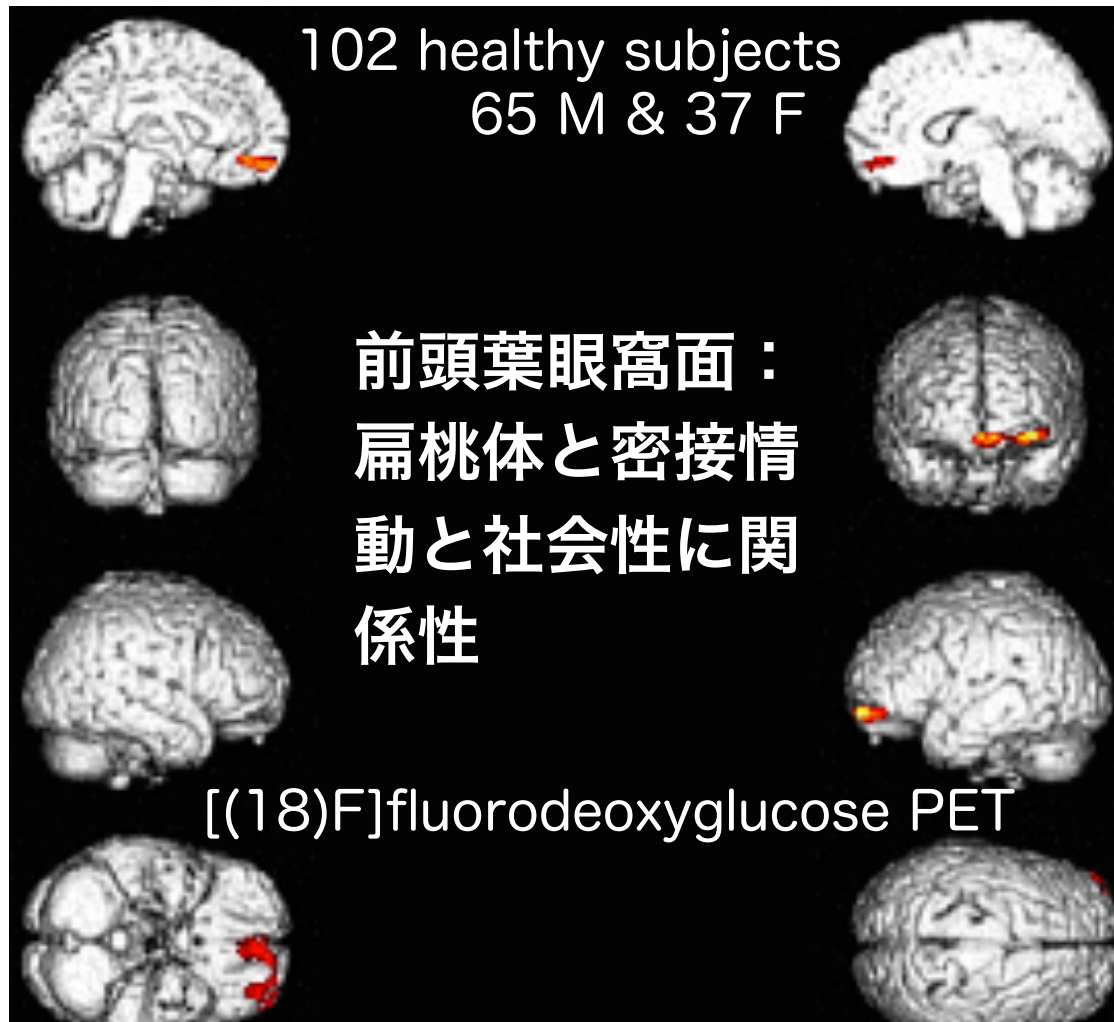
「母は自分をケ  
アしてくれなか  
った」と捉える

課題：  
損害回避の  
脳基盤は？

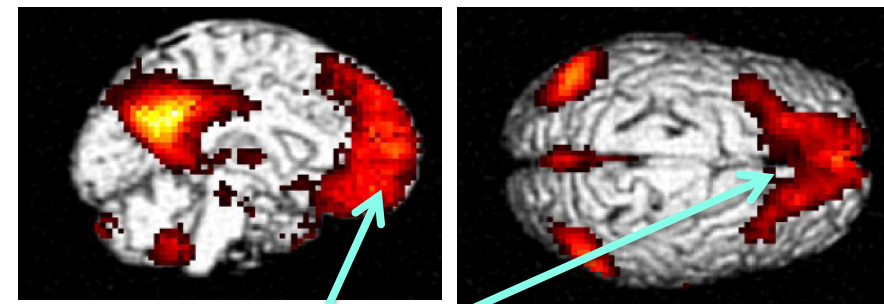
# 情動と社会性に関与している脳領域



# 女性は前頭葉眼窩面の代謝が低いと損害回避が高い



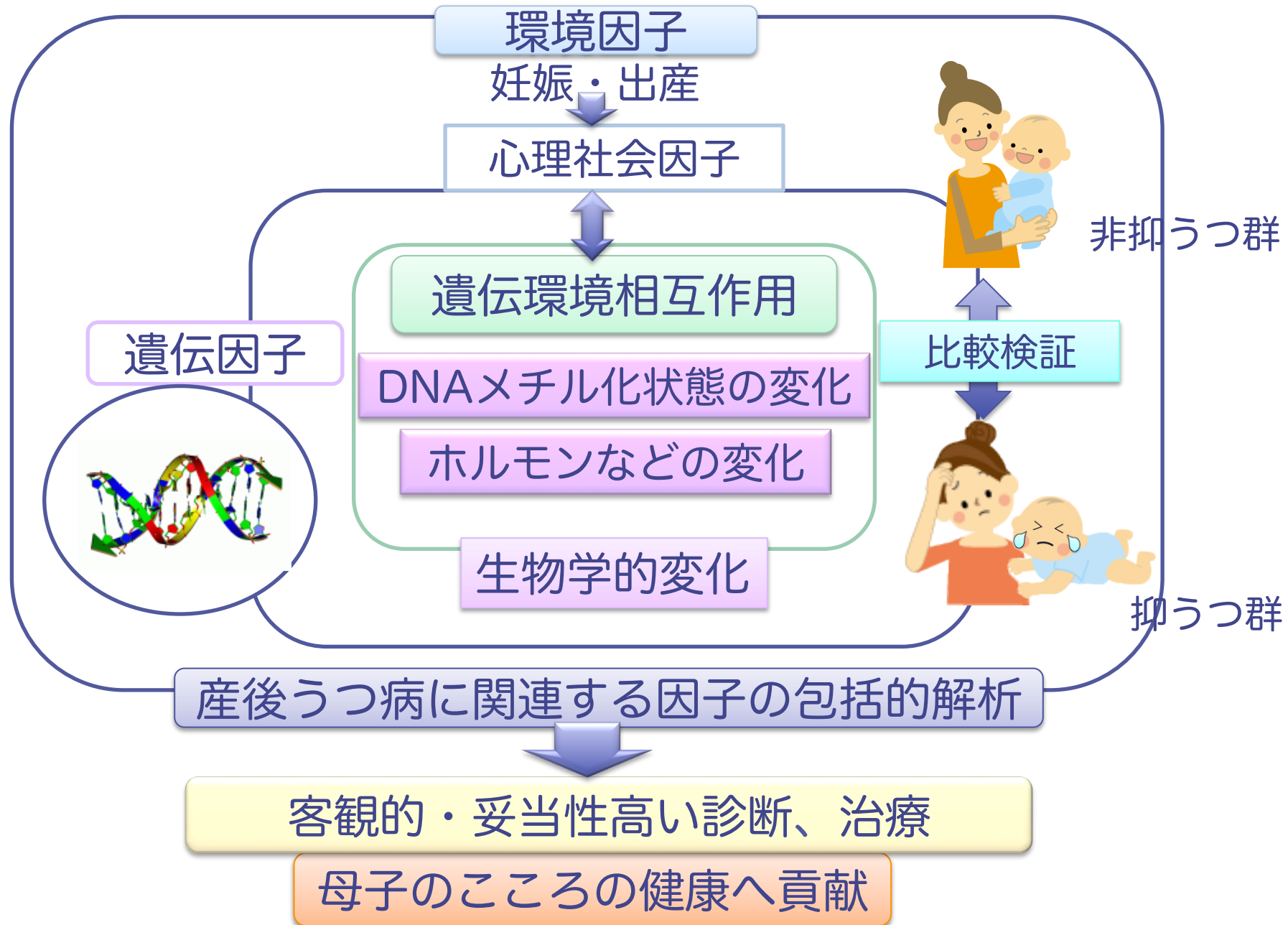
fMRIで測定した安静時の活動  
： Default mode network



前頭葉眼窩面：情動コント  
ロールに関連し、安静時に  
活発化する→損害回避の高  
い女性は、情動コントロー  
ルが難しい



# 産後うつ病に関わる心理社会生物学的因子の同定



# 統合失調症の患者さんは身体の病気を持つことが多く、寿命が短い

- ◆ 死亡率が高い（一般の1.6-2.8倍）
  - ◆ 自殺以外の自然死によるものも高い
  - ◆ 心循環系疾患によるものが多い
- ◆ 平均余命が一般人口より12-15歳短い
  - ◆ 近年、この差は増える傾向
- ◆ 平均余命が短い理由
  - ◆ 医療受診が少ない、
  - ◆ 栄養のかたより、運動不足、肥満、喫煙



# No health without mental health

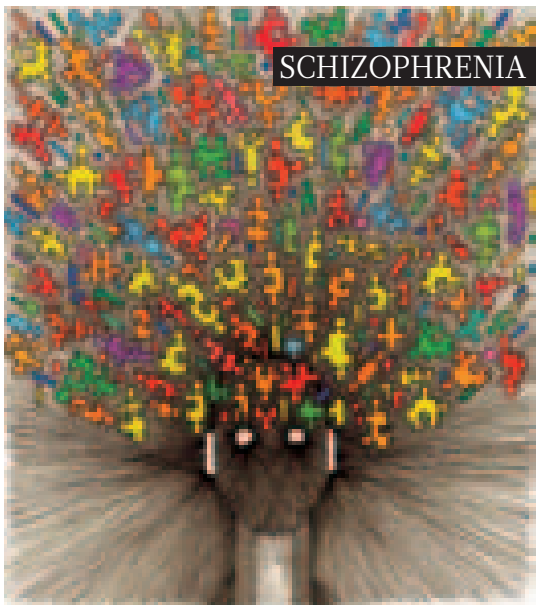
## : 身体疾患と精神疾患に関するエビデンス

MD: Mental disorders	MDは身体疾患のリスクファクタ	身体疾患治療アドヒアランスへの影響	身体疾患の予後・アウトカムへの影響	MDの治療効果	
				精神症状への効果	身体疾患への効果
冠動脈疾患 (MD)	+++++	++	+++	+	-
脳卒中 (うつ病)	+++	なし	+++	-	-
糖尿病 (MD)	+	+++	+++	+	+
糖尿病 (統合失調症)	+	++	なし	なし	なし

++++メタ分析等によるエビデンス、+++複数の研究による一貫したエビデンス  
 ++一つの研究によるエビデンス、+結果が一致せず、-ネガティブな報告

1. 精神疾患は、身体疾患のリスクファクター
2. 身体疾患には、精神疾患を伴いやすい
3. 合併する精神疾患は、身体疾患の予後を悪化

natureOUTLOOK



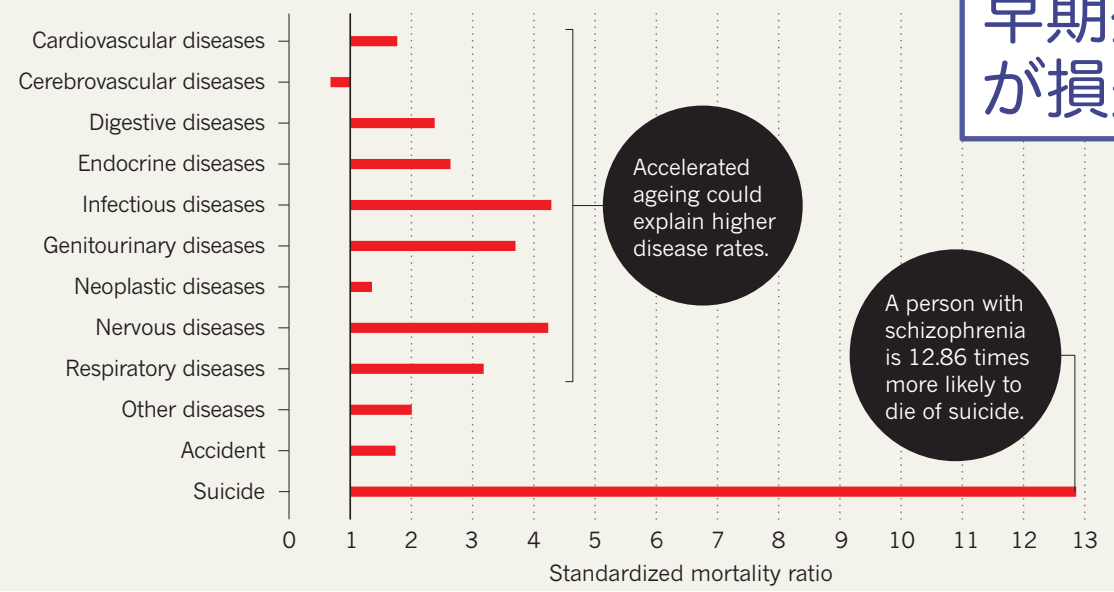
SCHIZOPHRENIA

Putting the pieces together

# Ageing: Live faster, die younger

## SCHIZOPHRENIA'S HEALTH BURDEN

People with schizophrenia are much more likely to die of suicide than those in the general population — but they also have higher death rates from a wide range of diseases.



早期死亡  
が損失の13%

Accelerated ageing could explain higher disease rates.

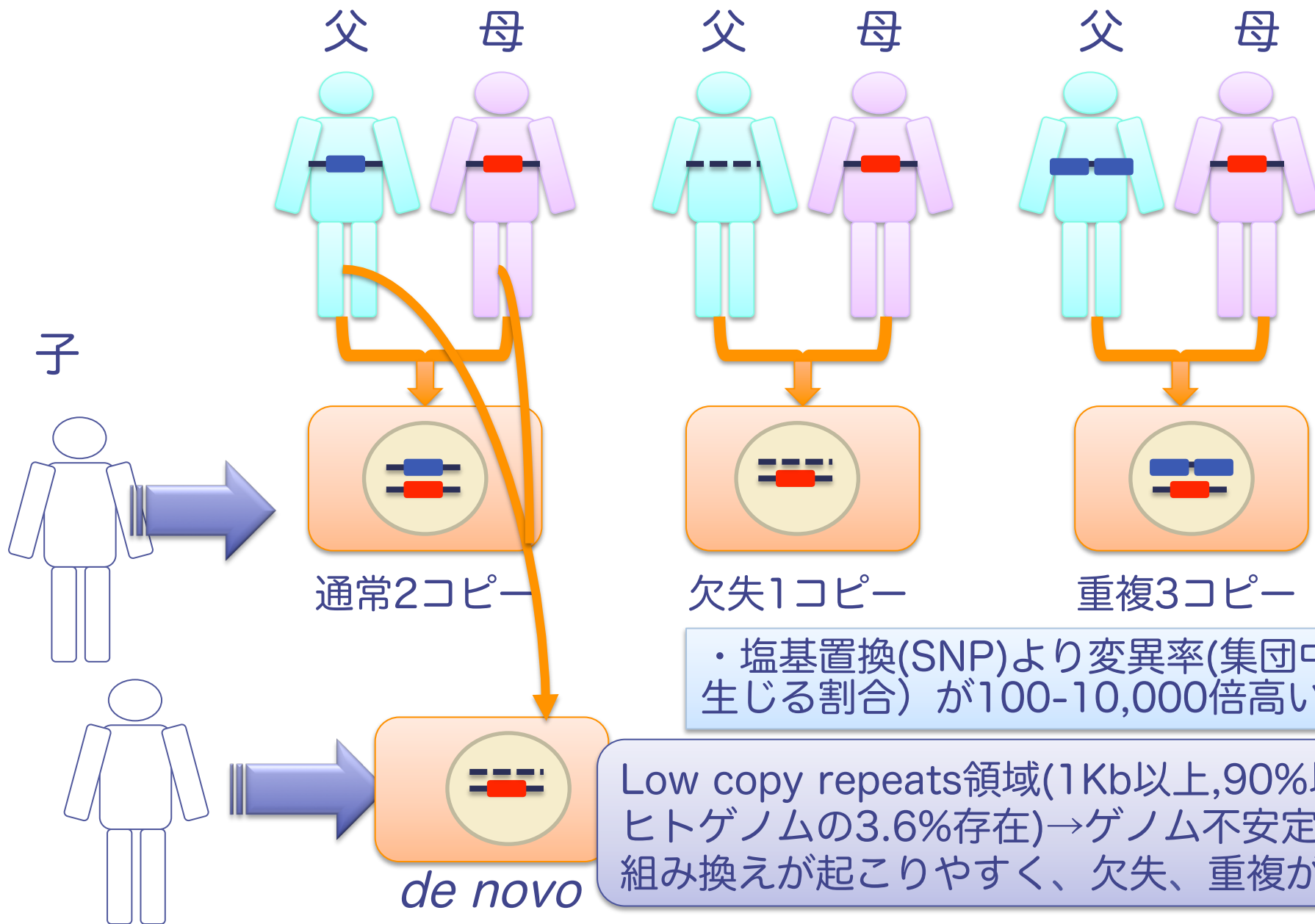
A person with schizophrenia is 12.86 times more likely to die of suicide.

<b>ASDの併存疾患</b>		Lancet 383,9920 p896-910,2014	
<b>神経発達障害</b>			
知的障害	45%	チック障害	14-38%
注意欠如多動症	28-44%	運動系障害	≤79%
<b>一般身体疾患：死亡リスクが非ASD者に比べ 2.8倍</b>			
てんかん	8-30%	遺伝性症候群	~5%

**No mental health without physical health**  
(Lancet 377,9766 p611,2011)

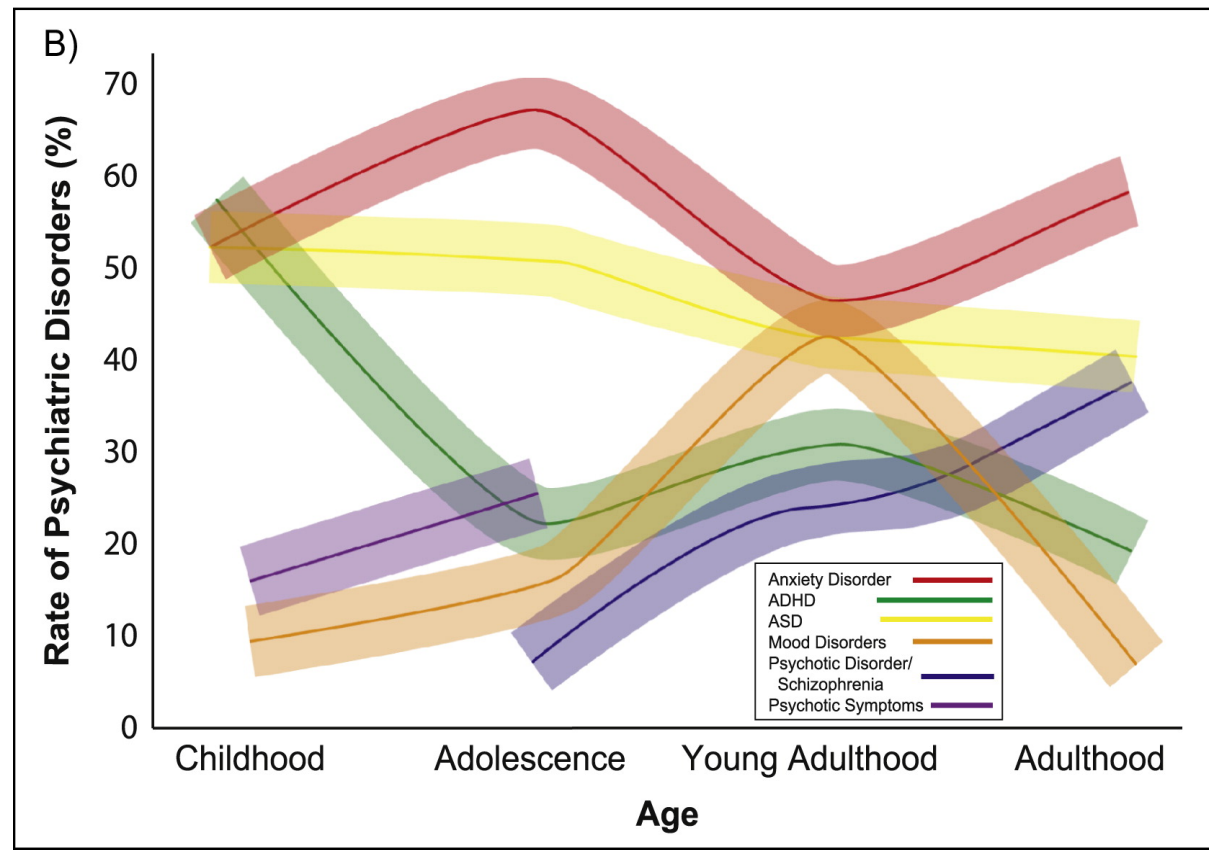
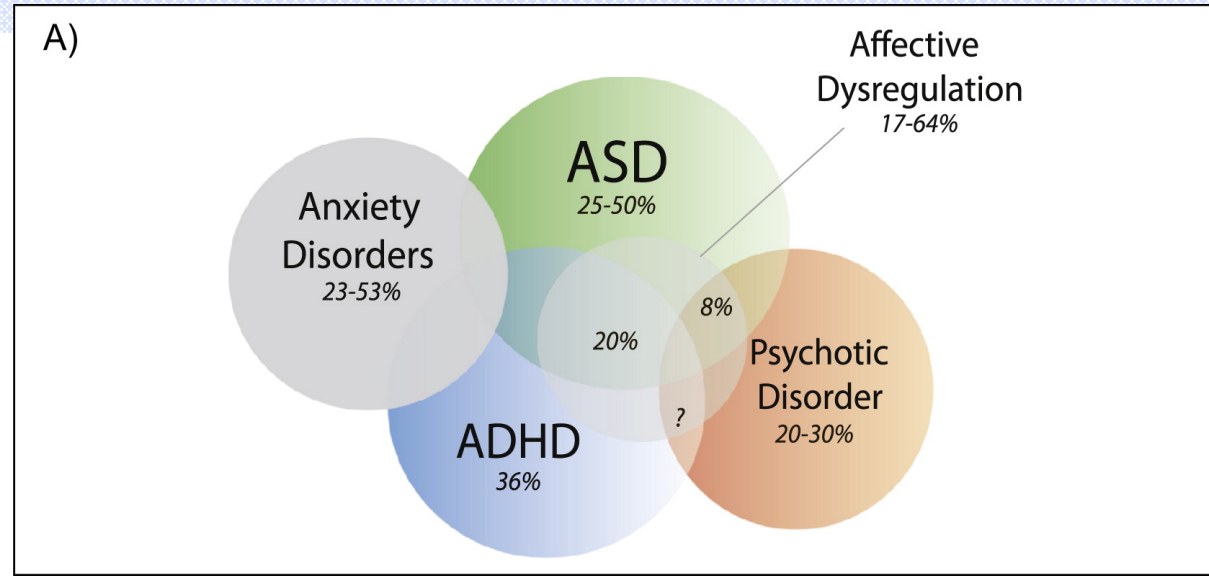
# ゲノムコピー数変異 (CNV)

1細胞あたりのコピー数が個人間で異なるゲノム領域



# 22q11.21欠失を持つ つと多様な精神障害 を各年齢で示す

Biol Psychiatry 75,5 p351-60,2014



# 22q11.2欠失は様々な臓器に影響を与える : :4000人に1人・統合失調症0.3-0.8%

数十の遺伝子が抜ける

22番染

欠失する遺伝子に**RTN4: Nogo receptor 1**が含まれる

- ・ Nogoは軸索伸長の阻害効果を有し、ミエリンに含まれる軸索損傷後の再生を阻害
- ・ 学習・記憶のプロセスを強化する過程において重要な役割

"p" arm

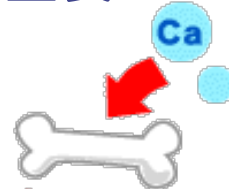
"q" arm



先天性心疾患:75%



口唇口蓋裂:70%

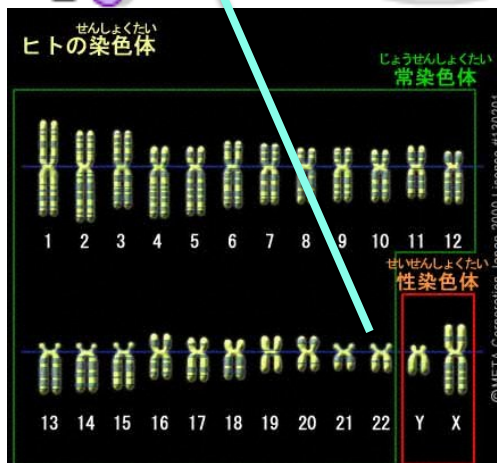


低Ca血症:60%

免疫機能不全:40%

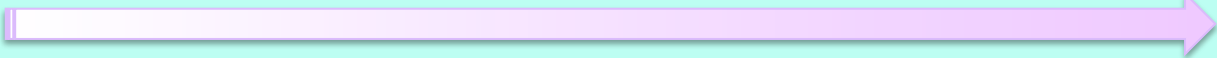


統合失調症25%,  
ASD10%



©METRA Corporation Japan 2000 License #130201

# 年齢による主症状の変化

	着目度 		
出生時	低カルシウム	摂食	心臓
1歳	心臓	摂食	発達
2歳	摂食	感染	発達
3歳	感染	行動	発達
4-9歳	感染	行動	認知
10歳台	感染	行動	認知
成人	感染	精神疾患	雇用

22q11.2欠失症候群の診療には複数の診療科の連携が不可欠



# 本日の講義内容

- ◆ 精神障害の頻度とそれがもたらす損失
- ◆ 必修化された精神科卒後研修で学んで欲しいこと
- ◆ 患者の人権に対する配慮
- ◆ 身体疾患と精神障害の関係
- ◆ 精神障害の診断体系
- ◆ 脳科学・ゲノム科学の進歩と精神医学
- ◆ 推薦図書

# 従来の精神科診断分類

- ◆ 原因に基づく三分類
  - ◆ 内因：遺伝的な原因
  - ◆ 心因：心理的原因
  - ◆ 外因：脳を含む身体の病気か中毒性物質が原因
- ◆ 原因分類の根拠がないことが判明
  - ◆ ほとんどの精神障害は「**遺伝も環境も**」その発症に関係する
  - ◆ 抗うつ薬だけでなく、**精神療法も**、プラセボによる効果も、**脳に影響**を与えていることが神経画像等によって立証
- ◆ 「心因（ストレス性・神経症性）」という言葉？
  - ◆ 検査所見が見つからない訴えは全て『心因性・・・』とされがち
  - ◆ 「心因（環境因、性格因）」は検討されていない



# 現在の精神障害の診断分類(DSM)

## ◆ 操作的診断基準の採用

◆ どの症状に着目し、その症状が幾つあれば、ある精神障害と診断するかが明確化（原因は問わない）

◆ **信頼性の確保**：同じ患者を**反復して診断した際、同じ結果が得られる**

◆ 精神医療に関わる全ての関係者の間で診断が一致

◆ 現時点で妥当な治療法を見いだすにも診断が重要

◆ 世界の新たな臨床研究の結果（治療法など）は同一の診断基準DSMに基づいた診断をもとに発表

# DSMは多面的診断と評価を行う

1. 精神障害：うつ病に併存を許可されているもの（不安障害の併存は特に多い）は列記する
2. 人格・知能：うつ病に併存しやすい(10-15%)境界性パーソナリティ障害
3. 身体的疾患：併発している身体の病気はすべて記載
4. 心理社会的要因：環境調整の標的
5. GAFによる重症度と社会適応度の評価：治療目標の設定で重要

DSM-5は、診断（I、II、III軸）の軸を用いない記載方法に移行し、心理社会的要因（IV軸：ICD-9-CM-Vコード, ICD-10-CM-Zコード）と評価（V軸：世界保健機関能力障害評価表（WHODAS））は別個に記載

# 統合失調症における多面的側面の重要性

- ・ 煙草の脂で茶色になった指を例として

- ◆ 統合失調症に伴う喫煙率の高さ(75% vs 50% in US)
- ◆ 生物学的側面
  - ◆ 喫煙：ニコチンが脳に与える影響
  - ◆ 身体合併症や平均余命に影響
  - ◆ 前頭葉症状としてのoral tendency
  - ◆ 痛みや熱にたいする感度の異常
- ◆ 統合失調症の症状：「みなり」や「衛生」に対する無関心
- ◆ 統合失調症がもたらす社会的側面
  - ◆ 喫煙の害を教育される機会が少ない
  - ◆ 失職による経済的困窮

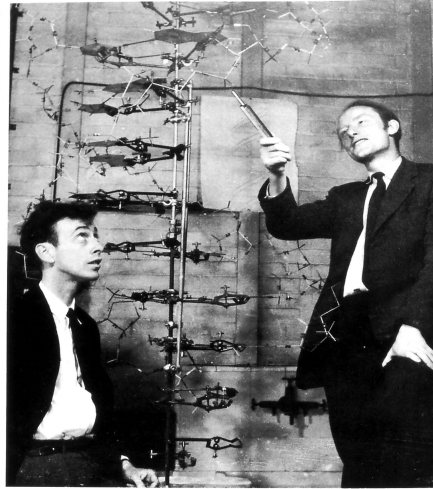
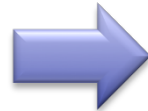
# DSMの変遷と限界

- ◆ DSMIIIの導入される1980以前
  - ◆ 統合失調症の発症率：USA > UK
  - ◆ 双極性障害の発症率：USA < UK
  - ◆ 診断一致率の悪さに起因
- ◆ DSMII：信頼性の確保
  - ◆ 同じ患者を反復して診断した際、同じ結果が得られる
  - ◆ 操作的診断基準：どの症状に着目し、その症状が幾つあればその精神障害と診断するかが明確化
- ◆ 問題点：改訂は試みられているが？
  - ◆ 妥当性が不十分
    - 測定しようと意図したものを実際に測定できる
    - 何らかの特異性を持った群を抽出することができる
  - ◆ 病態生理研究に不向き：精神症候学的な診断基準で定義された精神障害において、モデル動物の有用性が検証できない

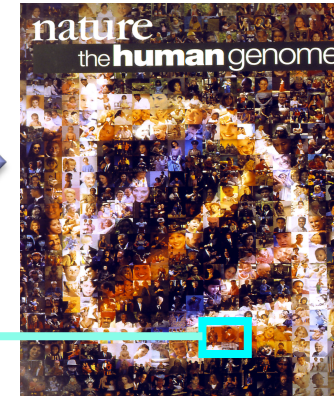
# 生物学は観察と分類から始まる

Table 16.1 The Results of Mendel's F<sub>2</sub> Crosses for Seven Characters in Pea Plants (True breeding: itself x itself)

Character	Dominant Trait	×	Recessive Trait	F <sub>2</sub> Generation Dominant:Recessive	Ratio
Flower color	Purple	×	White	705:224	3.15:1
Flower position	Axial	×	Terminal	651:207	3.14:1
Seed color	Yellow	×	Green	6022:2001	3.01:1
Seed shape	Round	×	Wrinkled	5474:1850	2.96:1
Pod shape	Inflated	×	Constricted	482:209	2.95:1
Pod color	Green	×	Yellow	428:152	2.82:1
Stem length	Tall	×	Dwarf	787:277	2.84:1



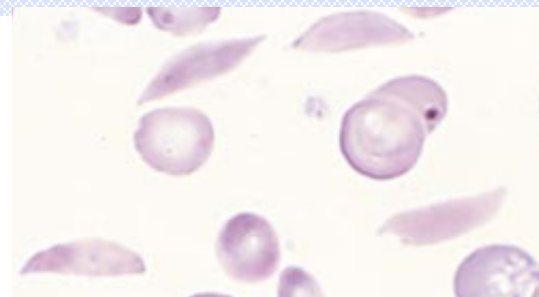
DNA モデルを見つめるジェームズ・ワトソン(左)とフランシス・クリック, 1953年 (J. Watson, 1968, *The double helix*, p.175. Atheneum, New York. より引用. Cold Spring Harbor Laboratory Archives の厚意による)



## ◆ 疾病(disease)とは

- ◆ 特定の臨床症状、経過・予後、病理組織所見、検査法、病因（発症原因）、病態生理（発症後のメカニズム）、（可能なら）治療方法が揃うもの

# 鎌状赤血球貧血



- ◆ ヘモグロビンS( $\beta$ 鎖6番目グルタミン酸がバリンで置換) ホモ接合体が貧血等臨床症状を示す
  - ◆ 特有の鎌状赤血球とヘモグロビンSにより診断
- ◆ ヘテロ接合体は症状を示さず
  - ◆ 低酸素条件下 (例, 標高の高い場所) で溶血
  - ◆ 鎌状赤血球も混在するが、数は少ない

臨床症状として何に着目するか、置かれる環境により、  
疾病か否かは異なる

↓  
疾病と健康とは可變的



# 本日の講義内容

- ◆ 精神障害の頻度とそれがもたらす損失
- ◆ 必修化された精神科卒後研修で学んで欲しいこと
- ◆ 患者の人権に対する配慮
- ◆ 身体疾患と精神障害の関係
- ◆ 精神障害の診断体系
- ◆ 脳科学・ゲノム科学の進歩と精神医学
- ◆ 推薦図書

# 1990年代前半に一般アメリカ人に行ったアンケート結果

精神疾患について、どう考えているか	
本人の情緒的な弱さによる	71%
誤った親の養育態度による	65%
当人の自己責任（自分の意志で克服可能）	45%
治らないものだ	45%
罪深い行いの結果	35%
生物学的な基礎があり、脳が関係	10%

# うつ病は「弱い人」がかかる病気？

- ◆ 「今、学校の先生でもうつ病で休業している先生たくさんいらっしゃるでしょ？国会議員の中には1人もいませんよ。そんな気が弱かったらつとまりませんから」
  - ◆ 自由民主党の笹川総務会長、2009年3月14日



## Kjell Magne Bondevik 前ノルウェー首相

首相就任の際、うつ病になった体験を2007年英国議会で語り、「議員自らがうつ病について積極的に話すことが、国民に対するうつ病啓発に繋がる」と述べる。

英国議会、当事者・家族会、精神医学会から賞賛を受けた。

# 双極性障害の当事者が、言われて困る言葉 ノーチラス会会員など

## ◆ 疾患に関する誤解

- ◆ 「あなた、病気に見えないよ。正常じゃない」「元気そうだね」
- ◆ 「原因は何なの?」「気の持ちようだよ」「真面目すぎるんだよ」
- ◆ (姉妹から)「あなたが弱いから病気になる」と言われた

## ◆ 治療に関する誤解

- ◆ (毎日、親から電話)「いつになったら治るの」
- ◆ (親友から)「治す気があるのか。自己管理がなってない。病気を自慢するな。人生の言い訳にするな」
- ◆ 「何時まで薬を飲み続けているのか。薬に頼るな。病気に甘えている」
- ◆ 「きっと薬のせいだよ」

**双極性障害に関する正確な情報の普及が必要!**

# Rett症候群:広汎性発達障害(DSM-VITR)に含まれる

## ◆ 広汎性発達障害

- ◆ 自閉性障害、アスペルガー障害、小児期崩壊性障害と Rett症候群

## ◆ Rett症候群

- ◆ 生後5-48ヶ月：頭部成長の減速
- ◆ 生後5-30ヶ月：獲得した手の技能喪失、常同的手の動き出現
- ◆ 对人的関与の消失、協調不良の歩行と体幹の動き
- ◆ 重症の精神運動制止を伴う、重篤言語発達障害

DSM-5：病因が特定されたRett症候群は除外

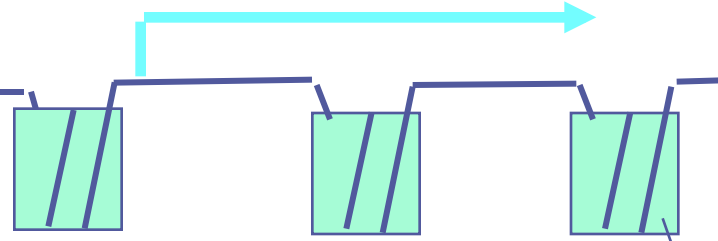
# Rett 症候群の病態



## 活性状態

Methyl CpG binding Protein 2  
メチル化したDNAのシトシンに結合  
→発現を抑制

転写因子

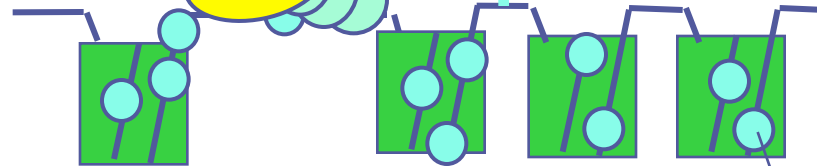
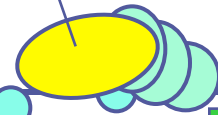


ヒストン蛋白

## 不活性状態

Xq28に存在

MeCP2

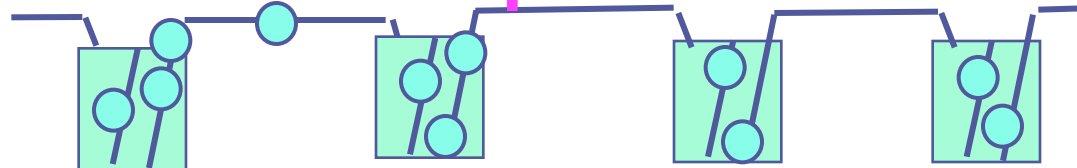


メチル基

変異MeCP2:Frame shift

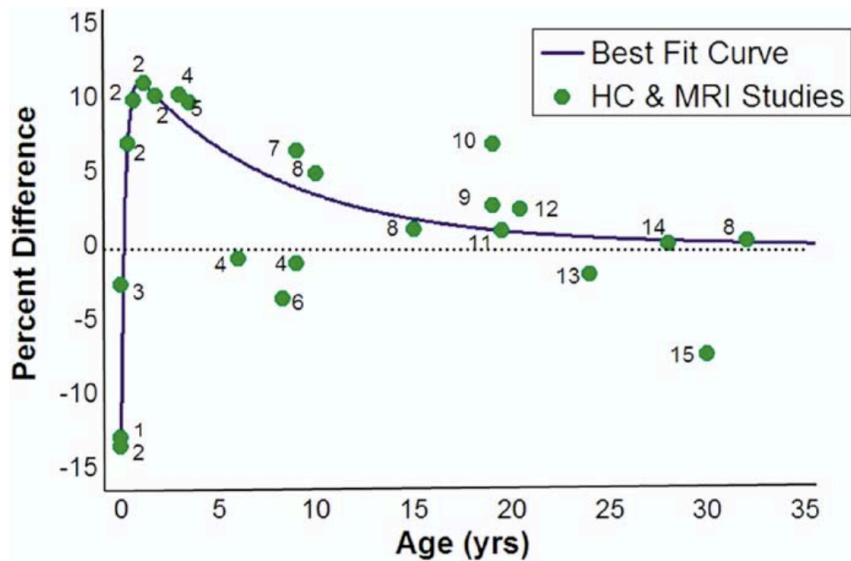


## 病的活性状態 (Rett 症候群)



# 自閉スペクトラム症の脳発達

Biol Psychiatry 58,1 p1-9,2005

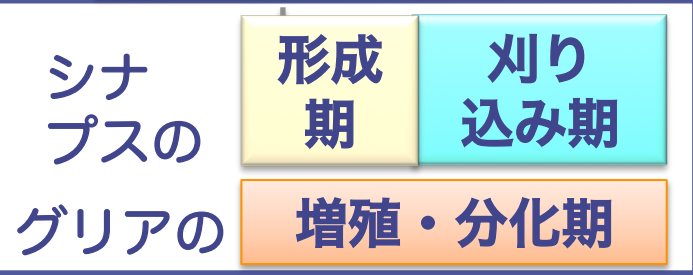
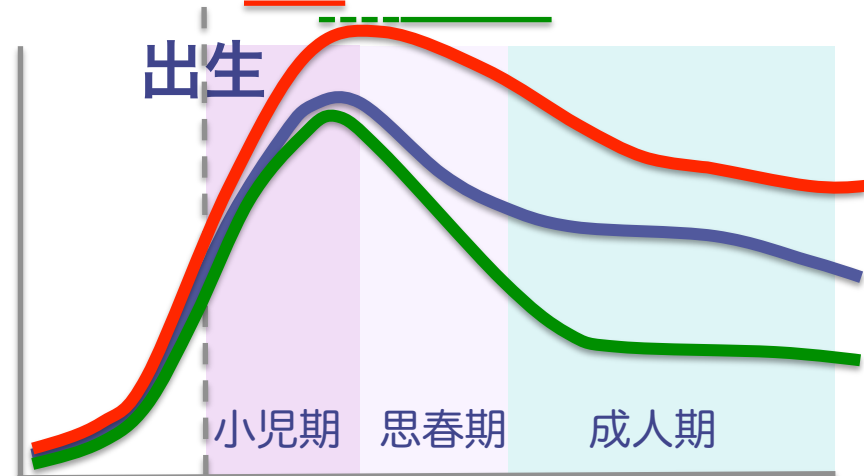


自閉症スペクトラムと統合失調症では  
グリア細胞の増殖・分化期に一致して  
シナプス密度の異常が発生する

発症時期

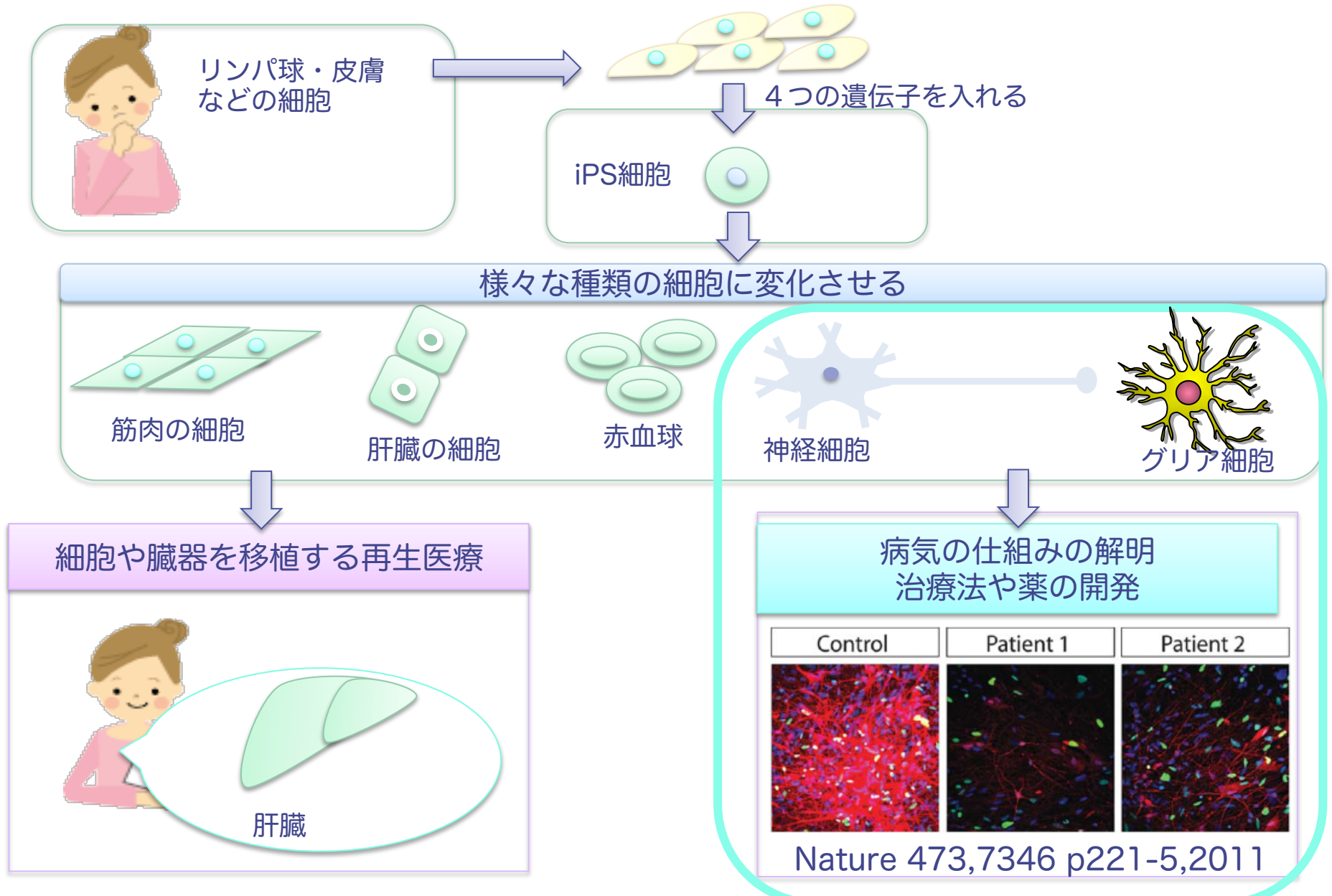
自閉症 統合失調症

シナプス密度



Nat Neurosci  
14,3 p285-93,2011

# iPS細胞からの分化誘導を用いた解析





## 研究を「民主化」しよう

### ・研究の優先順位を患者さん、臨床医、研究者が共同で決めよう

- ◆ 研究の優先順位は民主的に決められないのがほとんどである。例えば、治療薬の目標は、実際に薬を服用する患者さんの利益を考慮したものになっていない。
- ◆ 解決策は、患者さんや臨床医の考えを入れることである。



What Makes Clinical Research Ethical?

# 臨床研究 7つの倫理要

社会的・科学的価値及び  
妥当性のない研究は、  
非倫理的である！

倫理原則	詳細要件
Social or scientific value 社会的/科学的価値	診断・予防・治療の向上に貢献、疾患・健康に有用な知識を得る、既にある知識や無駄な重複ではない
Scientific validity 科学的妥当性	一般的に認められた科学的方法論 適切な統計学的手法を用いた正しいデータ
Fair subject 適正な被験者	社会的・科学的価値のある被験者の除外 する集団が解離しない
Favorable 適切なリスク/ベネフィット	社会的・科学的価値 社会的ベネフィット
Independent 第三者審査	独立した第三者による 研究の利益とリスクの客観的な評価
Informed consent インフォームドコンセント	研究目的・方法・リスク・ベネフィット・代替治療の十分な説明 (information)、理解 (comprehension)、自発同意 (voluntariness)
Respect for potential and enrolled subjects (候補者を含む) 被験者の尊重	同意撤回の自由、プライバシー保護 開始後の新知見や研究結果の説明 継続的な被験者保護の監視

社会的・科学的価値  
・日々の臨床疑問を解決  
・病因・病態を解明し、病因・病態に即した診断、治療・予防法を開発

上から順に検討

# 精神神経疾患克服に向けて



## 臨床研究

ゲノム研究 (遺伝要因)

疫学研究 (環境要因)

脳画像研究 (中間表現型)

バイオマーカー研究

患者由来iPS細胞

死後脳研究

病態に基づく診断体系の確立

病態に基づく診断・評価系の開発

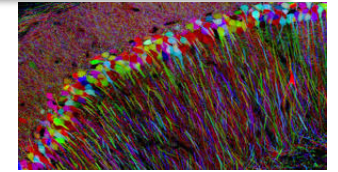
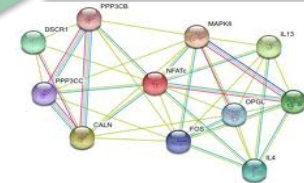
臨床試験

## 基礎研究



動物モデル作成

分子・神経回路病態の解明



・病態に基づく根本的治療法・  
予防法の開発