

精神保健研究

第26号(通巻59号) 平成25年(2013年)

巻頭言

加我牧子(精神保健研究所所長) 1

特集 うつ病研究の現状と課題

特集にあたって

山田光彦 5

うつ病発症と遺伝子/環境相互作用

松本友里恵, 國本正子, 尾崎紀夫 7

うつ病の認知行動療法の脳内基盤

岡本泰昌, 吉村晋平, 神人蘭, 吉野敦雄, 松永美希, 山脇成人 17

うつ病の新規治療法開発の現状と課題

ーグルタミン酸神経調節を標的とした新規治療法開発ー

斎藤顕宜, 山田美佐, 杉山梓, 橋本富男, 牧野祐哉, 大橋正誠, 塚越麻衣,

濱田幸恵, 岡淳一郎, 稲垣正俊, 山田光彦 23

大うつ病性障害の長期予後に影響を与える諸因子と新しい診断治療法

井上猛 33

身体疾患に伴ううつ病

奥村泰之, 伊藤弘人 41

地域医療計画の中のうつ病

堀口寿広, 奥村泰之, 伊藤弘人 49

原著論文

日本語版Suicide Intervention Response Inventoryの妥当性

川島大輔, 川野健治 67

東日本大震災後の岩手県A町生活支援相談員における被災地住民への関わりと

精神的健康度:被災地における自殺対策の可能性

白神敬介, 川野健治, 眞崎直子, 的場由木, 竹島正 75

投稿規定 84

編集後記 85

巻 頭 言

精神保健研究の第26号（通巻59号）をお届けします。平成24年度は当研究所の創立記念日から60年余りが過ぎた節目であり、国立精神・神経（現：医療研究）センターの一翼を担う研究所となつてから四半世紀、市川市から小平市への研究所の移転から7年、東日本大震災から1年を迎えたところで始まりました。このように歴史ある精神保健研究所における研究活動は、年を追うごとに活発になっています。論文発表や学会発表には質・量ともに向上し、研究者それぞれの領域で優秀発表賞を受賞する研究者が急増し、研究所のニューズレター「精研だより」への掲載が間に合わないくらいとなつて、嬉しい悲鳴を上げたりもしております。

本号では精神医学、精神医療の大きな課題である「うつ病」について特集いたしました。背景には平成23年7月に厚生労働省が従来の4大疾病すなわち、がん、脳卒中、心筋梗塞、糖尿病に、精神疾患を加えて5大疾病として、地域保健医療計画のなかで対応をはかっていくという決定があります。精神疾患は、病気に悩む人の数が多く、対応への緊急性の高い疾患として正式に規定されたわけであり、これまで以上に精神疾患に対する医学・医療が注目され、期待されている状況にあります。現実にはうつ病や統合失調症など、精神疾患に悩んでいらっしゃる患者さんの数は従来の4大疾病の罹患者をはるかに超えているという公然の事実もあります。

特集全体のタイトルは「うつ病研究の現状と課題」として、うつ病の新規治療法開発の現状と課題、うつ病の認知行動療法の脳内基盤、地域医療計画の中のうつ病、うつ病研究の現状と課題、という内容で研究所内外の先生方に総説を執筆していただきました。

精神医学／医療、発達障害医学／医療における疾患群は、病態研究だけでは解決できない「過大な課題」を有しています。当研究所では、これら疾患群の病因や病態を知ることのみならず、疾患や障害を抱えながら社会で暮らしている多くの患者さんやご家族を意識した研究をすすめることを旨としています。そのためにも、うつ病という大きな課題に向かうための基礎知識を整理しておく必要があると考えていました。今回の特集が私たち、精神保健研究所のスタッフのみならず、多くの読者の皆様にとっても意義あるものであることを願っております。

本号ではこのほか原著2編も掲載しております。精神保健研究所のofficial journalへのご指導、ご支援を賜りたくよろしくお願いいたします。

2013年3月

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所所長
加我牧子

特 集

「うつ病研究の現状と課題」

特集にあたって

山 田 光 彦^{a)}

うつ病は、日本人において最も頻度の高い精神疾患であり、女性では12人に1人（8.5%）、男性では29人に1人（3.5%）が、生涯に一度はうつ病に罹患すると推定されています。うつ病は、時に自殺にもつながるなど大きな社会問題となっています。実際、うつ病は生活の質を損なう最大の原因であり、さらに今後20年間その損失は増加傾向にあると推定されています。癌や循環器疾患よりも問題が大きいことには驚かされます。一方、うつ病患者さんは精神症状に悩まされる前に、睡眠や身体 の症状を自覚することが一般的です。

うつ病の治療には、効果の検証された様々な抗うつ薬が利用可能です。しかし、国内で販売されている医薬品であっても、その適切かつ効果的な使い方がすべて明らかになっている訳ではありません。また、臨床の現場には、現在の抗うつ薬をもってしても対応しきれない課題が残されています。たとえば、現在の抗うつ薬はその効果が現れるのに数週間単位で時間がかかります。患者さんのつらさを思うと、より迅速に治療効果を発揮する抗うつ療法の開発が望まれます。加えて、現在の抗うつ薬を適切に使用しても効果が現れにくい患者さんも決して少なくありません。そのため、より多くの患者さんで明確な治療効果が発揮される治療法の開発が求められています。もちろん、本人の自己回復力を十分に引き出すこともとても大切です。こうした総合的なうつ病患者さんの支援体制を構築していくためには、従来の狭義の医学モデルにとどまらない多職種による共

同ケアの実現が期待されています。また、臨床をベースにした調査研究に加えて、柔軟な発想と先端的な科学技術を用いて、新しいうつ病治療法の開発を目指して、脳内の情動神経回路と神経伝達の理解に根ざした研究開発を進める必要があります。しかし、医療制度の異なる諸外国の治療モデルをそのまま日本に導入することはできません。国民皆保険をうたうわが国の医療制度の中で適切なうつ病治療モデルを確立していくためには、より効果的な診断治療法について現実的に検討していく必要があるのです。

今回の特集では、上記の点をふまえて、うつ病研究の現状と課題について、実際に最先端の研究を進めていらっしゃる先生に原稿をお願いしました。将来、うつ病の病態が解明され、より効果的な治療法を確立することができればと期待しています。

a) 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所精神薬理研究部
Department of Neuropsychopharmacology, National Institute of Mental Health,
National Center of Neurology and Psychiatry
〒187-8553 東京都小平市小川東町 4-1-1
4-1-1 Ogawa-Higashi, Kodaira, Tokyo, 187-8553, Japan

【特集 うつ病研究の現状と課題】

うつ病発症と遺伝子 / 環境相互作用

Developmental risk of depression and gene/environment interaction

松本友里恵^{a)}、國本正子^{a)}、尾崎紀夫^{a)}

Yurie Matsumoto, Shohko Kunimoto, Norio Ozaki

うつ病は認知や感情の変化、精神活動の低下などを特徴とし、生涯罹患率は15%と高いが、男女比が1対2で女性に多い特徴を有している⁵¹⁾。また、臨床症状の特徴や重篤さ、経過に関して著しい個人差があり、治療反応性と回復力にも同様の違いがみられ、さらにしばしば多様な comorbidity (併存障害) が認められるといった臨床の特徴から、病態としては不均一な精神障害と考えられている⁵²⁾。うつ病は頻度が高く、生涯有病率を例にとると、米国で12~16%、わが国で7%と報告されている。さらに、うつ病は自殺の誘因であること、長期間にわたり就労・就学が困難な状態を引き起こすなど、大きな社会的損失をもたらすことから、その対策が重要視されている⁴⁷⁾。対策を講じるには研究成果による科学的根拠が必要であり、うつ病に関する研究の必要性は極めて高い。

うつ病の発症は遺伝要因と環境要因が関与する多因子疾患であるが、疫学研究によると、双極性障害と比べて、うつ病はより環境要因の関与が高い(遺伝率約40%弱)ことが確認されている^{26, 50)}。従って、うつ病の発症要因同定には、遺伝要因と環境要因を同時に検討する遺伝環境相互作用の検討が必要である。以上を踏まえた、うつ病の研究動向を以下にまとめる。

1. うつ病の発症と経過に関与する 遺伝要因と環境要因

古くから「精神障害の発症に遺伝要因が関与するのではないか」という推測は為されていたが、その根拠となる精神障害の発症と遺伝要因との関連を検

討した遺伝疫学的研究では方法論的に問題があり信頼性を欠いていた。その後、診断基準の整備等がなされて診断の精度をあげるとともに、家族研究のみならず双生児研究、養子研究を組み合わせ、互いの方法論の欠点を補いながらデータ集積が行われ、精神障害の発症や向精神薬の治療反応性には、複数の遺伝的要因と環境要因が相互関係を持って関与していることが明らかになってきた。ただし、各々の精神障害によって遺伝要因が発症に関わる度合いは異なり、うつ病の発症を遺伝要因により説明できる部分は統合失調症や双極性障害に比べると低く、3~4割であると考えられている^{43, 48)}。従って、うつ病の病因・病態を検討するには、遺伝要因とともに環境要因を考慮することが重要であり、遺伝環境相互作用という観点から研究がなされるようになってきた。

近年では、遺伝的要因(遺伝子型、人格、家族歴など)に加え、環境(ストレス、虐待、養育放棄、家族関係の不和など)の影響が人の一生を通じて、うつ病の脆弱性の根底にあると考えられている。特に幼少期は環境変化に対する感受性が高いため、環境要因によってうつ病のリスクが高まるとされている¹²⁾(詳細については後ほど述べる)。

遺伝環境相互作用の観点から解析された実証的な臨床データを紹介する前に、ある表現型が決められるにあたって、遺伝要因と環境要因がどのような関係性を持ちうるかについて簡単に述べる。遺伝と環境の関係は真に動的で双方向的なものであり、遺伝環境相互作用には、「遺伝要因が表現型を決める際には環境要因の影響を受ける」ことを意味する遺伝環境交互作用と、「環境要因は遺伝要因からの影響を受けている」ことを示す遺伝環境相関がある。

1) 遺伝環境交互作用(Gene-Environment Interaction)とは、遺伝的に同じ要素を持っていても、異なる環境にさらされると、違った表現型をとることを指す。例えば、「アミノ

a) 名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学分野

Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

グリコシド系抗生物質を使うと（環境要因）聴覚障害（表現型）が引き起こされる遺伝子（ミトコンドリア内にある DNA 上の変異）を持っていても、アミノグリコシド系抗生物質を使わなければ聴覚は正常である」という現象がある。この様に、「環境要因によって遺伝要因が表現型に与える影響は変わりうる」という現象が確認されている。

- 2) 遺伝環境相関 (Gene-Environment Correlation) とは、ある表現型に関して、遺伝要因と環境要因が同じ方向へ影響することを示す。例えば、親も高血圧であり、塩辛いものを食べるという食習慣を持っている場合、その子は親と食習慣を共有する結果、高血圧が引き起こされる（受動的相関）。また、自分自身も塩辛いものが好きになった結果、自ら塩辛い食べ物を選ぶ（能動的相関）。さらに、自ら「自分は塩辛いものが好きだ」と周囲に伝える結果、まわりの人が「あの人は塩辛いものが好きだから、食べ物は塩辛い味付けにしておいてあげよう」といった高血圧を引き起こす環境を強化する（誘導的相関）。すなわち、「ある表現型に影響を与える環境要因も偶発的なものではなく、ある程度遺伝要因によって規定される」という現象も確認されている。

2. 遺伝環境相互作用を加味した 前向きコホート研究

多様な環境要因と遺伝要因が、ある疾患の発症においてどのような意味を有するかを検討し、前述した遺伝環境交互作用や遺伝環境相関を明らかにすることを目指す場合、ある集団（コホート）を対象として遺伝要因にも配慮しながら、収集した様々な環境要因がその疾患の発症にどのように関係するかを前向きに調べる研究、すなわち前向きコホート研究が有用である。

Case-control 研究では疾患群とコントロール群の間で、過去の環境要因や遺伝要因等を確認して、両群間で比較検証し疾患発症因を同定するという方法論をとるため、以下に述べる種々のバイアスが生じる。第一に、サンプリングバイアスは患者群とコントロール群の対象者が選出される過程で生じるバ

イアスであり、患者群とコントロール群の交絡因子を調整することが困難である。次いで、測定バイアスは、過去に起きた因子を調査するため、因子の測定が不確実となり、とりわけ心理社会的因子に関しては、recall バイアスの可能性が高くなる。

一方、前向きコホート研究は、ある一定集団を経時的に追跡調査して、特定の環境要因に暴露されるか否かと疾患の発症の有無を確認し、環境要因と疾患発症の因果関係を検討する。なお、この研究デザインの場合、対象数の設定は、疾患の発症頻度に左右されるため、発症率が低い疾患では多数例を長期間経過観察する必要があるという方法的な困難さを有するが、うつ病の場合は発症頻度が高いため、コホートがあまり大きくなくても（数千人単位のコホート）このような研究が実現可能である⁴⁹⁾。

これまでに、このような視点から、長期かつ正確に臨床情報が集積・解析され、その成果が発表されている。中でも双生児を対象とした前向きコホート研究により、うつ病の発症と経過に遺伝と環境の双方が関わることに加え、その相互関係の様式を明確化した Kendler らによる研究は注目すべきものとして挙げられる^{22, 24-26)}。双生児研究は、遺伝環境相互作用を実証するのに有効な方法である。同じ遺伝形質を持つ一卵性双生児は、原則的には遺伝要因が同一であり、表現型が遺伝要因だけで決まるとすれば、二人の表現型は 100% 一致するはずである。

Kendler らの報告では Virginia 州およびその近郊で 1934 ~ 1974 年に生まれた全ての双生児女性、2395 人 (64%) を対象とし、一被験者に対して計 4 回の面接を 1988 ~ 1997 年の間に行い、1942 人 (60.4% が一卵性双生児) のデータを 1997 年の時点で収集している。この研究では、一卵性（遺伝的には全く同じ）と二卵性（遺伝的には 50% は同じ）の双生児を比較することによって、遺伝要因の関与の有無を環境要因とともに検討している点が特徴的である。さらに、面接に際して本人から人格傾向、うつ病罹患の有無、ストレスフルライフイベント（人生におけるストレスとなり得る比較的大きな出来事）、ソーシャルサポート（周囲からの人的支援）、を経時的に確認すると同時に、両親からも養育体験、幼小児期の状態に関する情報を得ている。彼らはこのような膨大なデータをもとにして実証的な結果を次々と報告している。

Kendler らの研究は、うつ病の遺伝環境相関に関

して以下のような重要な知見をもたらしている。1. 各個人がストレスフルライフイベントそのものを選択する際に遺伝要因の影響を受けていること²¹⁾。2. うつ病発症の要因としてソーシャルサポートの乏しさが挙げられるが、ソーシャルサポートが遺伝要因によって影響を受けていること²⁰⁾。3. 養育体験がうつ病発症と関連しているが、養育体験は両親と子供の遺伝要因によって影響を受けていること¹⁹⁾。4. 個人がその対人的環境要因を決める上で最も重要なのは本人の対人的行動パターンであり、その総体を人格と称しているが、neuroticism（神経質：敏感で気持ちが動揺しやすい傾向）、と呼ばれる人格傾向がうつ病を惹起しやすく³⁸⁾、このneuroticismは遺伝要因の影響を受けること¹⁰⁾。5. うつ病の遺伝環境交互作用に関しては「環境要因であるストレスフルライフイベントがない場合、遺伝的素因の強さはうつ病の発症率に大きな影響はもたらさないがストレスフルライフイベントがある場合、遺伝的素因の強いものほどうつ病が発症しやすくなる」ということ¹⁸⁾。さらに、最近、うつ病の発症が一致していない、14組の一卵性双生児（平均51.2歳）について面接を行い、うつ病発症不一致の原因として環境要因が強く関連していることを報告している。すなわち、うつ病を発症した双子の片方では、うつ病を発症していない方と比較して、ストレスフルなイベントを多く経験し、特に恋愛問題や失業に関する経験の割合が非常に多いことを示している²⁶⁾。

これらの研究成果に基づき、Kendlerらはうつ病発症に関する遺伝要因、環境要因を統合したモデルを提唱している²²⁾。以下にKendlerらのモデルを若干、単純化して示す。遺伝子が作り出す蛋白質によって脳が形成されているが、遺伝子が蛋白質を生成する過程において養育体験（環境要因）が影響を与える。さらに、外界をいかに認知するか、外界認知に基づいてどのような行動や情動反応の様式を取るか（これを人格傾向と呼ぶ）、という脳の機能を獲得する上で環境要因が強く影響する。このようにして形成された人格傾向としてのneuroticismに由来する対人的過敏さは、養育者の態度に影響を与え、「あれもこれもやらなければならない」といったストレスフルライフイベントを重ね合わせる事となる。これにより、「他人には頼れない」とソーシャルサポートを拒むという形で環境要因への影響を引き起こしうる。一方で、あるストレスフルライフイベン

トに対する脳の反応性に関しても、ストレス下での海馬における神経細胞の新生低下¹³⁾などのストレス脆弱性という特性を獲得するといった際に環境要因が影響する。最終的に遺伝要因と環境要因によって形成された個人がストレスフルライフイベントと遭遇した時、脳に存在するストレス脆弱性と相まって、うつ病が発症すると考えられる。

Kendlerらは、うつ病発症前に存在するストレスフルライフイベントだけを取り上げてうつ病発症との関係を云々するのではなく、これらの実証的なデータにより、個々の症例において多様な要素をうつ病発症の背景に考える必要があるということを示しており、臨床的に意義深い研究成果を積み上げている。

3. セロトニントランスポーター遺伝子多型

うつ病の発症には遺伝環境相互作用が関与していることが疫学研究から明確化されているが、その分子メカニズムを明らかにすべく、ストレスなどのライフイベントなどの環境因子と遺伝子多型の相互作用が、うつ病発症に関与するか否かが検討されている。遺伝子多型のなかでも、うつ病の病態にセロトニンシステムの失調が関与すると考えられていることから、セロトニントランスポーター（5-HTT）遺伝子多型が着目されており、以下に主たる多型を紹介する。

ヒトの5-HTTの遺伝子は第17染色体（17q11.2）上に37.8kbの範囲で存在し、14のエクソンが630のアミノ酸をコードしている。まず、5-HTT遺伝子の代表的遺伝子多型として、転写開始部位より～1.4kb上流の5' flanking regionに存在するくり返し配列、5-HTT gene-linked polymorphic region（5-HTTLPR）がある。5-HTTLPRは約22bpの配列を基本単位としたinsertion/deletion多型で、主として14回（short：S型）と16回（long：L型）の繰り返し配列としてはじめに報告された^{11, 28)}。その後、5-HTTLPRは単なるinsertion/deletionではなく、multi allelicな多型であることが証明され、くり返し配列が14回と16回以外に15、19、20、22回のくり返しを有する多型も報告された³²⁾。さらに、L型に1ヵ所A→G変異した機能を有する多型も報告された¹⁴⁾。また、イントロン2には、反復配列多型（variable number of tandem

repeat: VNTR) が存在し、3 種類の allele (Stin2.9、Stin2.10、Stin2.12) があり、allele によってエンハンサーとしての活性が異なることが報告されている。

5-HTTLPR の S 型と L 型では、5-HTT プロモーターの転写活性調節が異なり、S 型は 5-HTT の発現および機能の抑制と関係すると報告されている。S 型を有する被験者は、トリプトファン欠乏試験において、抑うつ症状の出現リスクが増加し³³⁾、機能画像検査 fMRI を用いた研究で、恐怖刺激に対する右扁桃体の反応性の増強が報告されている⁹⁾。その後、5-HTTLPR と扁桃体の活性についてメタ解析が行われ、その関連が示されている³¹⁾。

また、5-HTTLPR の L 型で A → G 変異する多型は、AP-2 transcription-factor binding site をもち、mRNA 発現量は、LALA 型が最大、SS 型は最小となり、LGLG 型は LALA 型よりも低く、LALG 型の場合は両者の中間の値となり、さらに 5-HTTLPR の L 型の A → G 変異に関して、LALA 型が強迫性障害 (obsessive compulsive disorder : OCD) においてコントロールの約 2 倍の頻度であったという報告がなされた¹⁴⁾。

さらに、近年、精神疾患の発症には、頻度が高いが効果の小さい遺伝子多型のみならず (Common Disease-Common Variant Hypothesis)、頻度は低いが効果の大きい遺伝子多型 (Common Disease-Rare Variant Hypothesis) との関係を検討することの意義が着目されている。この稀な多型のなかでは、5-HTT の TM8 (第 8 膜貫通) 領域の Ile425Val 置換はセロトニンの再取り込み能を増大させ、OCD および関連疾患の 2 つの家系で発見されたが³⁶⁾、今後、うつ病の遺伝環境相互作用においても、このような稀な遺伝子多型への着目も必要となろう。

4. 5-HTT 遺伝子多型を用いたうつ病の遺伝環境相互作用の分子メカニズム検討

うつ病の遺伝環境相互作用が確認され、興味ある遺伝子多型が 5-HTT 遺伝子上に同定されていることから、5-HTT 遺伝子多型 (専ら 5-HTTLPR に限られるが) を用いたうつ病の遺伝環境相互作用の分子メカニズム検討が実施されてきた。

例えば、Caspi らは、ニュージーランドに住む、集学的コホート研究の対象となった 847 人に関し

て、21 歳から 26 歳までの過去 5 年間のストレスフルライフイベント数および過去 1 年間のうつ病罹患の有無を検討した⁴⁾。この研究では、5-HTTLPR 多型 (L/L か、L/S か、S/S の 3 つのタイプに分かれる) が検討された。その結果、ストレスフルライフイベントがない場合は、3 種類の遺伝子型 (L/L、L/S、S/S) の間でうつ病発症率に有意差はみられなかったが、L/L の 5-HTT 遺伝子を持つ人は 4 つ以上のストレスフルライフイベントがあってもうつ病になる率は 17% だった。これに対して、L/S か S/S を持つ人で 4 つ以上のストレスフルライフイベントがある人のうつ病発症率は 33% と高いことが認められた。同様に、L/L 型のものでは幼児虐待の有無が成人後のうつ病発症予測因子とならないが、S/S および S/L 型患者では予測因子となることも示唆された。これはストレスライフイベントがもつうつ病惹起作用に 5-HTT 遺伝子多型が関与しており、遺伝環境交互作用が存在することを報告したものである。

その後も、ストレスフルライフイベントと 5-HTTLPR のうつ病発症における遺伝環境相互作用に関して、興味ある知見が複数報告されている。Kaufman らが被虐待児を対象に行った追試では、有効な周囲のサポートを受けていない S/S 遺伝子型の被虐待児では抑うつ症状評価尺度得点が最も高く、同じ遺伝子型で虐待を受けていない児の 2 倍に達していた¹⁷⁾。しかし、S/S 遺伝子型の被虐待児でも、有効な周囲のサポートを受けている場合は、抑うつ症状評価尺度得点の増加はわずかであった。また、Eley ら、Grabe らは、女性において、ストレスフルライフイベントの存在下で S 型アリルの存在が抑うつ症状の強さと関連していることを報告している^{5,8)}。Kendler らも Caspi らと同じ傾向を示すデータを報告し²³⁾、最近のメタ解析で 5-HTTLPR 多型とストレス、うつ病に関する再検討が行われ遺伝環境相互作用が強く示されている¹⁶⁾。一方、5-HTTLPR 多型とストレスフルライフイベントがうつ病発症に及ぼす遺伝環境相互作用は認められないとする報告もあり⁴⁴⁾、方法論、特にストレスフルライフイベントを確認する際に生じる recall バイアスの可能性や、性差の考慮などが指摘されており、結論に至っていない⁴⁵⁾。

さらに、この S/L 多型は、PET により測定される脳内 5-HTT 結合に影響しないこと⁴¹⁾、前述した

ように、5-HTTLPRの多型はS型とL型の2つではなく、14種類のアリルからなり、それぞれの機能の異なる複雑な多型であること³⁹⁾からS型、L型の2分法での研究自体に疑問が生じているのが現状である³⁰⁾。

5. エピジェネティクスの観点から

5-HTTLPRを代表とする、遺伝子多型を用いた検討では、うつ病発症に関わる遺伝環境相互作用の分子機序を同定するには至っていない。一方、近年、環境要因によって引き起こされるゲノム上のエピジェネティックな修飾が、うつ病を含む精神疾患の病因や病態と密接に関わる可能性が指摘されている。

エピジェネティックな修飾とは、遺伝子の塩基配列の変化を伴わずに遺伝子発現を制御する、クロマチンの後天的で可逆的な修飾のことであり、これらを解析する遺伝学あるいは分子生物学の研究分野はエピジェネティクスと呼ばれている。なかでも、DNAメチル化は、遺伝子サイレンシング制御やクロマチン安定性に重要であり、メチル化状態の差異が遺伝子発現状態を左右すると考えられている。このDNAメチル化解析は、うつ病をはじめとする精神疾患の発症機序を分子レベルで解明する糸口となることが期待されている。実際、筆者らは共同研究により、神経成長因子の一種、brain-derived neurotrophic factor (BDNF) 遺伝子 Exon I 上流 CpG island のメチル化が、うつ病診断の有力なバイオマーカー候補であることを示している⁷⁾。

また、エピジェネティックな変化の解析は、人生の初期にうけるストレスが、塩基配列の変化を伴わずに、いかにして長期にわたって遺伝子活性に影響を及ぼすかを検証する上で重要な知見を与えていると考えられている。例えば、Weaverらはラットを用いた実験から、母親による養育行動が充分であったか否かが、仔の生涯にわたるストレス反応に影響を与えることを示した。その機序としては、養育を十分に受けなかった仔は、グルココルチコイド受容体 (GR) のプロモーター領域のDNAメチル化により、海馬におけるGR発現の低下が生じ、視床下部-下垂体-副腎皮質系 (hypothalamo-pituitary-adrenal axis: HPA系) のフィードバック機能が減弱することでストレス脆弱性が形成され、不安・抑うつなどの反応を示すというものである⁴⁶⁾。同様の所見が、

人においても示されており、自殺者を対象としたヒト死後脳研究では、幼児期に被虐待経験のあった者は、海馬においてGRのプロモーター領域のメチル化が観察されており、GR発現低下と関連することが示されている²⁹⁾。

他にも、遺伝環境相互作用の観点からDNAメチル化と気分障害との関連を示した研究が報告されている。上述のとおり、これまで、抗うつ薬の作用分子であるという理由から、うつ病や双極性障害などの気分障害と5-HTTとの関連が仮説検証的に解析されてきたが、一方で、最近そのような既存の仮説に囚われない網羅的検索の結果でも、5-HTTが発症に影響を及ぼす分子として再発見されている。Sugawaraらは、一卵性双生児双極性障害不一致例 (片方のみ双極性障害を発症) の血液リンパ芽球様細胞由来DNAの全ゲノム領域を対象としたプロモーター領域のメチル化解析から、双極性障害の個体のみで5-HTT遺伝子 (SLC6A4) が高メチル化されていること、その領域はHTTLPRの2~3 kb下流にあるCpG island shoreであることを発見した⁴²⁾。この結果は、Case-Control研究により再現性が確認され、さらに、HTTLPRのSS型をもつ双極性障害の個体ではSLC6A4遺伝子の高メチル化がみられること、SLC6A4の発現量が低下していることも見いだされた。

なお、これまでDNAメチル化の解析は遺伝子プロモーター領域のCpG islandに関して行われてきたが、この研究を含め、近年、転写不活性化と密接に関与することが示されているCpG island shore (CpG islandの~2kb近位に存在する低密度CpG領域) を対象とした解析も盛んに行われている³⁷⁾。

このように、初期のストレスがDNAのエピジェネティックな修飾を引き起こし、遺伝子発現や行動に影響を及ぼすこと、遺伝環境相互作用の結果生じる遺伝子のエピジェネティックな変化が、うつ病をはじめとする気分障害の発症に関与する可能性があることが示されてきた。今後は、養育環境などを含む多数の環境要因、遺伝要因、DNAのエピジェネティックな修飾を遺伝環境相互作用の観点から包括的に検証することにより、うつ病の病因・病態に関与する生物・心理・社会的な要因を明らかにしていくことが重要であろう。

6. 遺伝環境相互作用を踏まえた うつ病モデル動物

先に述べたように、幼年期のライフストレスは、大人になってからの行動やストレスに対する生理反応に変化を生じさせ、うつ病発症への脆弱性につながる⁴⁷⁾。このことは、生後すぐに母子を分離した動物を用いた多くの研究により確認されている。筆者らの研究でも、発達期にあたる生後2週齢から7週齢まで母子分離または隔離飼育ストレスを負荷した動物モデルでは、成人期において社会性行動の減少や不安様行動、意欲の低下、記憶障害、情報処理能力の低下などの精神疾患を反映した行動異常を示している³⁴⁾。また、ストレスの指標となるHPA系の機能亢進からストレス脆弱性の形成が確認されている。さらに、前頭皮質においてノルエピネフリン、ドパミン、扁桃体においてドパミン代謝物、セロトニン代謝物の量的変化が認められている³⁴⁾。他のグループの研究でも、4週間の社会的隔離飼育ストレスにより、うつ様行動や不安様行動が惹起されると報告されている^{2,3)}。

これまで述べてきたように、うつ病の臨床背景には遺伝環境相互作用が深く関係しているが、動物モデルを用いて遺伝環境相互作用を考慮した検討を行っている報告は、未だほとんどないのが現状である。気分障害や統合失調症様病態モデル動物としてDisrupted-In-Schizophrenia 1 (DISC1) 変異遺伝子と妊娠期のウイルス感染を組み合わせる遺伝環境相互作用について検討を行った報告はあるものの、その詳細なメカニズムは明らかにされていない^{1, 15)}。また極度のストレスや慢性的なストレスが精神疾患発症のリスク因子となり^{6, 27)}、発達期の隔離飼育ストレス負荷は成人期において精神疾患様の行動異常や神経系の機能変化を導くと報告されているが^{34, 40)}、精神疾患の病態が顕在化し始めるといわれている思春期の精神的ストレスについて検討している研究はほとんど報告されていない。これらの現状を踏まえ、最近、筆者らは、うつ病様病態モデル動物としてDISC1 変異遺伝子と思春期頃の隔離飼育ストレス負荷を組み合わせる遺伝環境相互作用について検討を行った研究を報告している³⁵⁾。精神疾患に関連する遺伝的要因があると、ストレスに脆弱となり、思春期のストレスはストレスホルモンを介して

神経細胞の特異的な遺伝子に持続的なエピジェネティックな変化を引き起こす事で、成体期に行動異常をもたらすことを明らかにしている。この研究は、生まれ持った遺伝要因と成長期の環境要因との相互作用が成長後にどのようにして影響を与えるか明らかにしたことで、精神疾患の発症するメカニズムの研究の進展や、発症を抑える予防方法やストレスホルモンの過剰な働きを抑制する治療薬の開発など、精神疾患対策に繋がることが期待される。

7. おわりに

今後、遺伝環境相互作用の観点を取り入れる検討によって、うつ病の病因・病態が解明されることが予想される。その結果、分子メカニズムに即したうつ病の診断法が確立し、その診断分類により抽出された対象における分子標的が明確化され、さらにはconstruct validityに富んだモデル動物モデルが開発されることで、‘precision medicine’（分子標的と精密な診断に基づき、厳密に定義された患者群に効果を示す治療法）開発に繋がることが期待される。

文 献

- 1) Abazyan B, Nomura J, Kannan G et al : Prenatal interaction of mutant DISC1 and immune activation produces adult psychopathology. *Biol Psychiatry* 68 (12) : 1172-1181, 2010.
- 2) Agis-Balboa RC, Pinna G, Pibiri F et al : Down-regulation of neurosteroid biosynthesis in corticolimbic circuits mediates social isolation-induced behavior in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104 (47) : 18736-18741, 2007.
- 3) Brenes JC, Fornaguera J : Effects of environmental enrichment and social isolation on sucrose consumption and preference : associations with depressive-like behavior and ventral striatum dopamine. *Neurosci Lett* 436 (2) : 278-282, 2008.
- 4) Caspi A, Sugden K, Moffitt TE et al : Influence of life stress on depression : moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene.

- Science 301 (5631) : 386-389, 2003.
- 5) Eley TC, Sugden K, Corsico A et al : Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Mol Psychiatry* 9 (10) : 908-915, 2004.
 - 6) Fone KC, Porkess MV : Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents-relevance to developmental neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 32 (6) : 1087-1102, 2008.
 - 7) Fuchikami M, Morinobu S, Segawa M et al : DNA methylation profiles of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene as a potent diagnostic biomarker in major depression. *PLoS One* 6 (8) : e23881, 2011.
 - 8) Grabe HJ, Lange M, Wolff B et al : Mental and physical distress is modulated by a polymorphism in the 5-HT transporter gene interacting with social stressors and chronic disease burden. *Mol Psychiatry* 10 (2) : 220-224, 2005.
 - 9) Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A et al : Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 297 (5580) : 400-403, 2002.
 - 10) Heath AC, Neale MC, Kessler RC et al : Evidence for genetic influences on personality from self-reports and informant ratings. *Journal of personality and social psychology* 63 (1) : 85-96, 1992.
 - 11) Heils A, Teufel A, Petri S et al : Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *Journal of neurochemistry* 66 (6) : 2621-2624, 1996.
 - 12) Heim C, Binder EB : Current research trends in early life stress and depression : review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Experimental neurology* 233 (1) : 102-111, 2012.
 - 13) Holden C : Future brightening for depression treatments. *Science* 302 (5646) : 810-813, 2003.
 - 14) Hu XZ, Lipsky RH, Zhu G et al : Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *American journal of human genetics* 78 (5) : 815-826, 2006.
 - 15) Ibi D, Nagai T, Koike H et al : Combined effect of neonatal immune activation and mutant DISC1 on phenotypic changes in adulthood. *Behav Brain Res* 206 (1) : 32-37, 2010.
 - 16) Karg K, Burmeister M, Shedden K et al : The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR) , stress, and depression meta-analysis revisited : evidence of genetic moderation. *Archives of general psychiatry* 68 (5) : 444-454, 2011.
 - 17) Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H et al : Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 (49) : 17316-17321, 2004.
 - 18) Kendler KS, Kessler RC, Walters EE et al : Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *The American journal of psychiatry* 152 (6) : 833-842, 1995.
 - 19) Kendler KS : Parenting : a genetic-epidemiologic perspective. *The American journal of psychiatry* 153 (1) : 11-20, 1996.
 - 20) Kendler KS : Social support : a genetic-epidemiologic analysis. *The American journal of psychiatry* 154 (10) : 1398-1404, 1997.
 - 21) Kendler KS, Karkowski-Shuman L : Stressful life events and genetic liability to major depression : genetic control of exposure to the environment ? *Psychological medicine* 27 (3) : 539-547, 1997.
 - 22) Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA : Toward a comprehensive developmental model for major depression in women. *The American journal of psychiatry* 159 (7) : 1133-1145, 2002.
 - 23) Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J et al : The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression :

- a replication. *Arch Gen Psychiatry* 62 (5) : 529-535, 2005.
- 24) Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA : Toward a comprehensive developmental model for major depression in men. *The American journal of psychiatry* 163 (1) : 115-124, 2006.
 - 25) Kendler KS, Gardner CO : Dependent stressful life events and prior depressive episodes in the prediction of major depression: the problem of causal inference in psychiatric epidemiology. *Arch Gen Psychiatry* 67 (11) : 1120-1127, 2010.
 - 26) Kendler KS, Halberstadt LJ : The road not taken : life experiences in monozygotic twin pairs discordant for major depression. *Mol Psychiatry*, 2012.
 - 27) Leonard BE : Stress, norepinephrine and depression. *J Psychiatry Neurosci* 26 Suppl : S11-16, 2001.
 - 28) Lesch KP, Bengel D, Heils A et al : Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274 (5292) : 1527-1531, 1996.
 - 29) McGowan PO, Sasaki A, Huang TC et al : Promoter-wide hypermethylation of the ribosomal RNA gene promoter in the suicide brain. *PLoS One* 3 (5) : e2085, 2008.
 - 30) Murphy DL, Lesch KP : Targeting the murine serotonin transporter : insights into human neurobiology. *Nat Rev Neurosci* 9 (2) : 85-96, 2008.
 - 31) Murphy SE, Norbury R, Godlewska BR et al : The effect of the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) on amygdala function : a meta-analysis. *Mol Psychiatry* : 1-9, 2012.
 - 32) Nakamura M, Ueno S, Sano A et al : The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Mol Psychiatry* 5 (1) : 32-38, 2000.
 - 33) Neumeister A, Konstantinidis A, Stastny J et al : Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism (5HTTLPR) and behavioral responses to tryptophan depletion in healthy women with and without family history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 59 (7) : 613-620, 2002.
 - 34) Niwa M, Matsumoto Y, Mouri A et al : Vulnerability in early life to changes in the rearing environment plays a crucial role in the aetiopathology of psychiatric disorders. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 14 (4) : 459-477, 2011.
 - 35) Niwa M, Jaaro-Peled H, Tankou S et al : Adolescent stress-induced epigenetic control of dopaminergic neurons via glucocorticoids. *Science* 339 (6117) : 335-339, 2013.
 - 36) Ozaki N, Goldman D, Kaye WH et al : Serotonin transporter missense mutation associated with a complex neuropsychiatric phenotype. *Mol Psychiatry* 8 (11) : 933-936, 2003.
 - 37) Portela A, Esteller M : Epigenetic modifications and human disease. *Nature biotechnology* 28 (10) : 1057-1068, 2010.
 - 38) Roberts SB, Kendler KS : Neuroticism and self-esteem as indices of the vulnerability to major depression in women. *Psychol Med* 29 (5) : 1101-1109, 1999.
 - 39) Sakai K, Nakamura M, Ueno S et al : The silencer activity of the novel human serotonin transporter linked polymorphic regions. *Neurosci Lett* 327 (1) : 13-16, 2002.
 - 40) Sandstrom NJ : Sex differences in the long-term effect of preweanling isolation stress on memory retention. *Horm Behav* 47 (5) : 556-562, 2005.
 - 41) Shioe K, Ichimiya T, Suhara T et al : No association between genotype of the promoter region of serotonin transporter gene and serotonin transporter binding in human brain measured by PET. *Synapse* 48 (4) : 184-188, 2003.
 - 42) Sugawara H, Iwamoto K, Bundo M et al : Hypermethylation of serotonin transporter

- gene in bipolar disorder detected by epigenome analysis of discordant monozygotic twins. *Translational psychiatry* 1 : e24, 2011.
- 43) Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS : Genetic epidemiology of major depression : review and meta-analysis. *The American journal of psychiatry* 157 (10) : 1552-1562, 2000.
- 44) Surtees PG, Wainwright NW, Willis-Owen SA et al : Social adversity, the serotonin transporter (5-HTTLPR) polymorphism and major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 59 (3) : 224-229, 2006.
- 45) Uher R, McGuffin P : The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the etiology of depression : 2009 update. *Mol Psychiatry* 15 (1) : 18-22, 2010.
- 46) Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA et al : Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature neuroscience* 7 (8) : 847-854, 2004.
- 47) 石原良子, 吉田契造, 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.
- 48) 池田匡志, 北島剛司, 岩田伸生 et al : 気分障害の分子遺伝学的研究. *日本神経精神薬理学雑誌* 22 : 137-143, 2002.
- 49) 尾崎紀夫 : 生物学的精神医学研究の現状と展望 - 遺伝と環境がうつ病において果たす役割 ゲノム医学によるうつ病克服を目指して. *脳と精神の医学* 15 (1) : 38-44, 2004.
- 50) 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 : 18-21, 2005.
- 51) 尾崎紀夫 : 気分障害. 標準精神医学第4版, 医学書院, 東京, 2009.
- 52) 尾崎紀夫, 小出隆義, 中村由嘉子 et al : 気分障害研究の現状と展望. *学術の動向* 16 (7) : 20-25, 2011.

【特集 うつ病研究の現状と課題】

うつ病の認知行動療法の脳内基盤

Brain basis of cognitive behavioral therapy for depression

岡本泰昌、吉村晋平、神人蘭、吉野敦雄、松永美希、山脇成人

Yasumasa Okamoto, Shinpei Yoshimura, Ran Jinnin, Atsuo Yoshino,

Miki Matsunaga, Shigeto Yamawaki

【はじめに】

うつ病は抑うつ気分や意欲低下を主症状とする精神疾患であり、これらの症状には認知や感情のバイアスが心理的要因として大きく関与している。うつ病患者の認知や感情のバイアスに介入する心理療法として、認知行動療法（Cognitive Behavioral Therapy: CBT）があるが、近年では主にニューロイメージングなどを用いて CBT の心理-生理学的作用機序に関する研究が始められている。本稿では、うつ病の認知モデルに基づき、認知と感情のバイアスとそれらのバイアスに関連した脳内基盤について概説する。また、これまで発表された研究を挙げながら、バイアスと関連した脳内基盤に対する CBT の効果を論じる。

【うつ病の認知モデル】

代表的なうつ病の心理学的モデルである認知モデルでは、うつ病患者に特有の認知スキーマがストレスイベントをよりネガティブに解釈させるために抑うつ気分が維持・生起すると説明している⁵⁾。その他の心理学的なうつ病の病態モデルも認知と感情の機能障害を中核的な特徴として位置づけており、それに基づいてうつ病患者の認知や感情のバイアスを明らかにする実証的な研究が数多く行われてきた。その中でも記憶、注意、解釈といった認知過程の異常がみられることが知られている¹⁰⁾。

記憶のバイアスに関しては、ネガティブな刺激の記憶の促進や自伝的記憶における過度に一般化された記憶が知られている^{16, 22)}。これらのうつ病患者の記憶バイアスの知見は、うつ病患者では単純にネガティブな情

報の記憶量が増大しているのではなく、うつ病患者の記憶の貯蔵や検索の方略が健常者とは異なることを明らかにしている。注意バイアスに関しては、情動ストループ課題を用いた研究を中心として検証されている。ストループ課題を用いた研究では、一貫してネガティブな情動価を持つ刺激に対する反応時間の遅延が報告されているが、このバイアスは注意資源の配分の偏りでは無く、ネガティブ刺激からの注意の転換が困難であるためと考えられている。さらに解釈に関するバイアスについては、情動価が中性の刺激に対してよりネガティブな評価を行うことや¹⁹⁾、瞬目反応においてうつ病患者が曖昧な刺激に対するネガティブバイアスを示したことが報告されている¹⁴⁾。また、うつ病患者はネガティブ刺激を自己に関連づける傾向があることも知られている。

これらの他にもうつ病患者の知覚バイアス、報酬に対する感受性の低下と罰に対する感受性の上昇、ネガティブ情動のコントロール困難など様々なモダリティにおいて健常者とは異なる機能障害があることが実証されてきた。このようなうつ病患者の非機能的な情報処理の検証は、CBT の理論的背景の実証と新たな技法の開発を進展させた。しかし、うつ病の中核的な特徴である認知と感情の非機能的な相互作用がどのような脳機能によるものかは、近年のニューロイメージング研究の知見の蓄積に伴って明らかにされ始めたばかりである。

【うつ病のニューロイメージング研究】

Positron Emission Tomography (PET) や functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) などのニューロイメージングの方法は、心理実験遂行中の脳活動を測定することで、人間の心の働きとその脳局在の検討を可能にした。つまり、これらの方法を用いればうつ病の生物学的メカニズムと心理学的メカニズムの相互作用を検討することも可能になる。実際、近

1) 広島大学大学院精神神経医科学

Department of Psychiatry and Neurosciences, Hiroshima University

年のニューロイメージング研究は、うつ病患者の特徴的な認知や感情の過程と関連した脳機能の知見を蓄積しつつあり、うつ病の認知モデルと関連した神経基盤が示唆されている。ここではうつ病の認知モデルとの関連が示唆されるニューロイメージング研究の知見を述べるとともに、うつ病における中核的な認知バイアスの一つであるネガティブな自己認知と関連したニューロイメージング研究を概説する。

うつ病における記憶バイアスは、ネガティブな事象の顕在記憶の促進や過度に一般化された記憶として認められる。それと関連して、これまでにうつ病患者においてネガティブ刺激の符号化の促進に伴って扁桃体の活動上昇と扁桃体の活動上昇と関連した海馬や線条体の活動増加が報告されている¹¹⁾。さらに、Bremner et al²⁾はPETにおいて中性刺激語の符号におけるうつ病患者の海馬の糖代謝低下を示している。これらのことからネガティブな情動価を持つ刺激の記憶と関連して扁桃体や海馬などの辺縁系の機能亢進が見られることが示唆される。一方で、Keedwell et al¹²⁾はfMRIにおいて情動価を持つ自伝的記憶の想起に関しては、うつ病患者においてポジティブなイベントの想起に伴う内側前頭前野の活動増加がみられ、ネガティブなイベントの想起に伴って内側前頭前野の活動低下を示したことを報告している。これはうつ病患者がポジティブな記憶の想起の遂行に対する認知的負荷がネガティブ記憶の想起よりも大きいと解釈されている。これらの知見は、うつ病患者の記憶バイアスに内側前頭前野と辺縁系で構成されるネットワークの機能異常が関連することを示唆している。

うつ病患者の注意バイアスはネガティブ刺激に対する過剰な固着によるものと考えられているが、一方でニューロイメージング研究からはネガティブ刺激に対する固着が注意の脱抑制と関連することが示唆されている。Fales et al⁷⁾は中性刺激と恐怖表情の対呈示において恐怖刺激を無視する注意課題において、背外側前頭前野の活動低下がうつ病患者に見られることを報告している。また、Beavers et al¹⁾は、抑うつと注意制御に関連する脳機能を明らかにするために、抑うつ症状の評価尺度によって被験者を高抑うつ群と低抑うつ群に分類し、外的手がかり刺激と位置が一致もしくは不一致に呈示されたプローブ刺激に対してターゲット刺激であるかを反応するように求める外的制御手がかり課題を施行した。同時に測定されたfMRIの結果からは、高抑うつ群にお

いて手がかり刺激とプローブ刺激の位置が不一致の条件で背外側前頭前野や腹外側前頭前野の活動低下が示された。また、情動ストループ課題のネガティブ語に対する前帯状回の活動上昇がうつ病患者でも報告されている¹⁷⁾。これらの知見はうつ病患者においては前頭前野領域の活動低下と関連した扁桃体などの辺縁系の活動上昇が注意課題遂行時に生じることを意味しており、前頭前野の機能低下による注意制御の減弱に伴って辺縁系における情動処理が亢進することを示唆している。

解釈バイアスに関連する神経基盤はうつ病におけるネガティブ事象の自己関連づけの文脈から検討されているものもある。うつ病患者には、ネガティブな事象を自己に関連づけながら非機能的な思考の反復するという、反芻がみられる。反芻は結果として気分の悪化と行動の抑制を生じさせ、抑うつ症状を維持増悪する⁵⁾。Beckの認知モデルでは、うつ病患者特有の認知は自己・他者・未来と言った3つの領域(cognitive triad)を中心に生じるとされており、ネガティブな事象の自己関連づけは、うつ病における認知と情動の複雑な相互作用を理解する上で重要な現象である。そこで、筆者らはうつ病患者の特有の自己に関連したネガティブな認知が、内側前頭前野と腹側前帯状回の活動と関連すると仮定し、うつ病患者の特有な自己に対するネガティブな認知と関連した脳機能を検討することにした²⁰⁾。本研究では、自己に関連した認知を反映する課題として自己関連づけ課題を脳賦活課題(図1)として用いてうつ病患者13名と年齢性別をマッチングした健常対照者13名に対して自己関連づけ課題を実施し、課題遂行中の脳活動をMRIによって測定した。その結果、うつ病患者は健常対照者と比較して、ネガティブな形容詞が自分に当てはまるかどうかを判断している際に内側前頭前野、腹側前帯状回の脳領域の活動が有意に亢進していた。さらに、このときの内側前頭前野、腹側前帯状回の脳活動

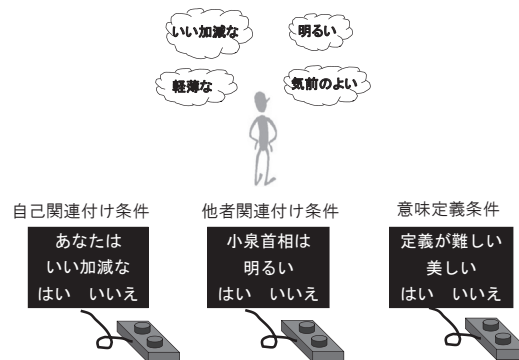


図1 自己関連付け課題

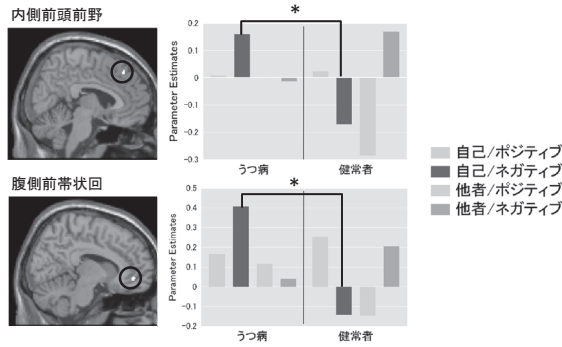


図2 うつ病の自己関連付け処理の脳活動の異常

はうつ病の重症度とも有意な正の相関を示し、sobel-testにより腹側前帯状回は内側前頭前野の活動とうつ病の重症度の間に媒介効果を持つことが示された。これらの結果により、うつ病患者の自己に対するネガティブな解釈が内側前頭前野と腹側前帯状回を含むネットワークと関連していることが明らかになった(図2)。

以上のうつ病の認知モデルに含まれる記憶・注意・解釈のバイアスに関するニューロイメージング研究の知見は、前頭前野と辺縁系の機能異常がこれらのバイアスの背景にあることを示唆している。よって、うつ病に対するCBTは、このような脳の機能障害に対して、より柔軟な思考や認知の学習、あるいは行動の変化を促すことでうつ病の治療を目指す心理療法と考えられる。ところが、うつ病に対するCBT神経科学的メカニズムは十分に議論されていない⁵⁾。それは、これまでCBTによる認知・感情・ストレスの変容とこれらの脳領域の機能の変化は分離して検討されており、CBTの神経科学的メカニズムがほとんど検討されていないためである。よって、うつ病の病態メカニズムを統合的に説明する理論やその理論に基づいて開発された

治療法も無い。うつ病の病態メカニズムの統合的理解および治療の発展のためには、CBTがうつ病の心理社会的要因に関連する脳機能にどのように影響するのかを実証的に検討することが必要である。そこで、次にこれまでに行われたうつ病に対するCBTに関するニューロイメージング研究の知見を挙げて、うつ病に対するCBTの神経科学的メカニズムを議論する。

【うつ病に対する認知行動療法の神経科学的作用メカニズム】(表1)

Goldapple et al.⁹⁾やKennedy et al.¹³⁾などのPETの安静時研究では、CBTによって前頭前野や前帯状回の脳内糖代謝の変化が生じると報告されている。Goldapple et al.⁹⁾は未治療のうつ病患者をCBT群とパロキセチン投与群に分けて治療前後にPETの測定を安静時に行った。CBTとパロキセチンに共通して腹外側前頭前野皮質の代謝減少があり、CBTはパロキセチンとは異なり内即前頭前野皮質や外側前頭前野皮質、後部帯状回皮質の代謝減少と背側前帯状回の代謝増加がみられた。また、Kennedy et al.¹³⁾ではうつ病患者をCBT群とVenlafaxine投与群に分けて治療前後のPETによって測定された脳代謝を比較した。両群ともに治療後には眼窩前頭皮質と内側前頭前野の代謝減少と頭頂皮質の代謝増加がみられた。しかし、CBT群ではVenlafaxine投与群と異なり、後部帯状回と視床、島の代謝減少と下側頭部皮質と膝下前帯状回皮質の代謝増加がみられた。この2つの安静時研究からは、CBTが高次認知機能を担う前頭皮質領域に直接的に作用し、認知機能の変化が皮質下領域での情

表1 うつ病に対する認知行動療法の脳機能画像研究

Authors Published	Trial size Treatment	Functional imaging technique.		Results	
				decrease	increase
Goldapple et al. (2004)	N=14:CBT N=13:Paroxetine	FDG-PET	Resting state	DLPFC VLPFC MPFC PCC	hippo dACC
Kennedy et al. (2007)	N=12 :CBT N=12:Venlafaxine	FDG-PET	Resting state	OFC MPFC PCC	subgenual ACC
Fu et al. (2008)	N=16:CBT N=16: Healthy control	fMRI	Implicit face recognition task	amygdala PCC	DLPFC dACC
DeRubeis et al.(2008)	N=9:CBT N=24:Healthy control	fMRI	Digit sorting task Personal relevance task	amygdala	DLPFC
Dichter et al.(2009)	N=9:CBT N=24:Healthy control	fMRI	Reward selection and feedback task	(reward selection) L amygdala L DLPFC (reward anticipation) L inferior temporal cortex	(reward selection) L putamen L dACC (reward anticipation) L DLPFC R ACC L caudate
Ritchey et al. (2011)	N=22:CBT N=14:Matched control	fMRI	Emotion evaluation task	amygdala (negative stimuli) VLPFC	MPFC Amygdala (positive stimuli)

動反応を抑制するという Top-down modulation の作用メカニズムが示唆される。つまり、CBT は直接的に情動反応を担う皮質下領域を制御するのではなく、前頭皮質における認知や行動といった高次の精神機能の変化を通じてうつ症状の改善をもたらすと考えられる。

次に、PET よりも空間解像度が高く、心理的課題を課した fMRI によるニューロイメージング研究を挙げる。Fu et al.⁸⁾ は、未治療の急性期の大うつ病性障害の患者に対して 16 週間の個人 CBT を実施し、CBT 前後の脳活動の変化を fMRI で測定した。また、健常者に CBT を行わず、16 週間の間隔を空けて 2 回の fMRI 測定を行った。この研究ではネガティブな情動処理の促進がうつ病の中核的特徴であると位置づけており、fMRI の最中には悲しみ表情の程度が異なる男女の顔刺激を被験者に呈示し、顔刺激の性別を判断する潜在的顔表情認知課題を実施している。その結果、CBT 前では、うつ病患者は扁桃体の脳活動が健常者よりも有意に上昇していたが、CBT 後には扁桃体の活動が健常者と同等まで低下することを報告している。

DeRubeis et al.⁶⁾ は、うつ病患者に対して 16 週間の CBT を施行し、CBT の前後で脳活動を fMRI によって測定した予備的検討を行っている。また、健常者を比較対象として 1 回の fMRI 測定を行った。fMRI 測定は情動価を持つ単語が被験者自身の性格や能力に当てはまるかを評価する自己関連性判断課題と数個の数字を順番に並び替えて記憶し、並び替えられた数字の中から特定の数字を見つけ出す Digit sorting test を行っている際に行われた。この研究では扁桃体と背外側前頭前野に焦点を当てて解析されており、CBT を行うことにより自己関連性判断課題を遂行中の扁桃体の活動が有意に低下し、さらに Digit sorting test 遂行中の背外側前頭前野の活動が有意に上昇した。これらの脳部位の活動は CBT 後には健常者と同等の水準に変化していた。このことから CBT が背外側前頭前野の機能を高めることで扁桃体における情動処理を制御することが示唆された。

また、Dichter et al.³⁾ は、うつ病患者に対して CBT の技法の一つである行動活性化療法を平均 11.4 週行い、行動活性化療法前後の脳活動の変化を比較した。健常者もうつ病患者と同様の間隔を空けて 2 回の fMRI 測定を行った。被験者は報酬の量と報酬が与えられる確率が異なる選択肢を選ぶ報酬選択課題を行い、課題遂行中の脳活動を fMRI で測定

した。行動活性化療法の結果、扁桃体や眼窩前頭皮質、尾状核の有意な活動減少と背外側前頭前野や背側前帯状回、被殻などの有意な活動増加が示された。この結果は、線条体を含んだ報酬・罰システムに対する CBT の作用を示唆している。さらに、Dichter et al.⁴⁾ は先の研究と同じ対象に対して、不快あるいは中性の画像刺激が呈示される中で特定のターゲットを挿入し、そのターゲットが呈示されたときにボタン押しを行う Cognitive control task を行っている。その結果、行動活性化療法によって眼窩前頭皮質や背外側前帯状回、背側前帯状回の活動減少がみられており、行動活性化療法が報酬・罰システムだけでなく高次認知機能を担う脳部位にも作用することが明らかにされた。

さらに、Ritchey et al.¹⁸⁾ はうつ病患者に平均 21 週間の CBT を行い、情動画像の情動価（快・不快・中性）を評価する課題を行っている最中の脳活動を fMRI で測定し、CBT 前後の変化を比較した。その結果、扁桃体の活動は CBT 前にはどの情動価に対しても活動の変化を示さなかったが、CBT 後には快情動価画像に対しては活動増加がみられ、不快、中性情動価画像に対しては活動が減少することが示された。このような扁桃体の活動のパターンからは、うつ病において扁桃体が持続的に機能亢進するという機能障害を起こしており、CBT が扁桃体の機能を正常化させる働きを持つことが示唆される。

ここまでの fMRI 研究の知見は、認知あるいは情動のどちらか一側面に注目して CBT の影響を検討しており、情動刺激に対する認知に関連した脳機能に CBT がどのような影響を与えるかは検討されていない。そこで、われわれは情動刺激を用いた自己関連づけ課題を用いて、CBT 前後の脳機能の変化を検討した²¹⁾。うつ病患者（23 例）では CBT 開始前と終了後の 2 回測定し、健常者（15 例）は CBGT と同様の期間（約 3 ヶ月）の間隔を空けて 2 回測定を行った。CBT の結果、Beck 抑うつ尺度の得点は平均 21.4 点から平均 13.1 点に低下し、抑うつ症状の有意な改善がみられた。fMRI の結果に関しては、うつ病患者ではポジティブ刺激の自己関連づけにおいて CBT 後に内側前頭前野、腹側前帯状回の活動が有意に上昇し、ネガティブ刺激の自己関連づけにおいてこれらの領域の活動が有意に低下した。健常者では 3 ヶ月前後の変化はみられなかった。つまり、自己関連づけ処理によってネガティブな認

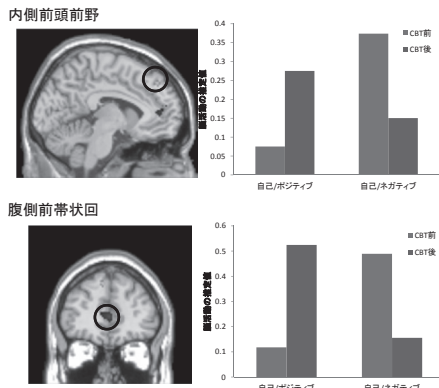


図3 うつ病の認知行動療法による脳活動の変化

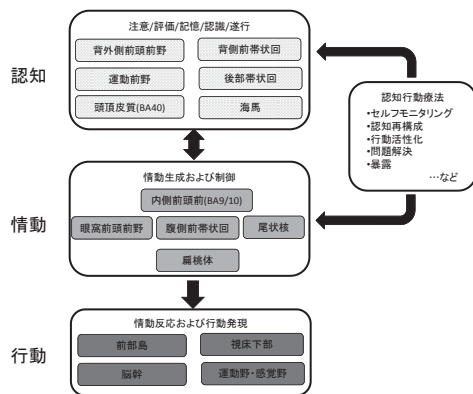


図4 うつ病の認知行動療法の脳内基盤

知が促進され、それが反復的に生じることでうつ病が維持・増悪すると考えられる（図3）。

これらのニューロイメージング研究の知見は、これまでうつ病において機能障害がみられるとされてきた前頭皮質や辺縁系の部位に対してCBTが直接作用することにより治療効果がもたらされることを明らかにした。CBTによって活動が変化する脳領域は、うつ病患者のネガティブな認知と感情の相互作用の神経基盤であり、CBTによる認知と感情の適応的な変化が直接的に脳機能の変化と結びつくことを示唆している。しかし、うつ病は複雑な認知・感情・身体的ストレスの相互作用によるシステム障害であり、CBTは単一の技法ではなく複数の技法を用いたパッケージとして提供される精神療法である。よって、うつ病に対するCBTは、CBTの技法の違いによって脳機能に対する影響も異なると考えられる。この仮説に基づけば、セルフモニタリングや認知再構成などの高次の認知機能に対してアプローチする技法は前頭皮質領域に対して作用し、行動活性化や曝露のような行動にアプローチする技法は線条体や扁桃体などの報酬/罰のモジュールに作用すると考えられる（図4）。だが、これまでCBTの構成要素ごとに脳機能への影響を検討した研

究はなく、各技法の作用機序の違いや技法の相互作用には不明な点が多い。

【おわりに】

これまで、うつ病に対するCBTのメカニズムは心理学的事象として扱われており、そのメカニズムの検討は症状と社会的適応の変化の測定や主観的体験の評価、行動などの心理的変数の測定を通して行われてきた。しかし、本稿で挙げたような近年のニューロイメージング研究の知見は、CBTによる心理学的事象の変化が脳機能と関連することを示している。このようにCBTが脳のどの領域に対してどのような変化をもたらすかを明らかにすることで、うつ病の病態メカニズムの解明だけでなく新たなCBTの技法開発にも役立つはずである。すでに、特定の脳領域の活動をfMRIの測定を通してうつ病患者にフィードバックするNeuro-feedbackを通して、直接的に脳活動をセルフコントロールすることで症状が改善するという報告がされている¹⁵⁾。今後脳情報の解釈を進め、CBTの神経科学的メカニズムが明らかにするとともに、それらの知見を元にしたNeuro-feedbackのような新たな介入方法の開発の進展が期待される。

文 献

- 1) Beevers CG, Clasen P, Stice E et al, Depression symptoms and cognitive control of emotion cues: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience*.167: 97-103, 2010.
- 2) Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E et al, Deficits in hippocampal and anterior cingulate functioning during verbal declarative memory encoding in midlife major depression. *The American Journal of Psychiatry*. 2004; 161 (4): 637-45.
- 3) Dichter GS, Felder JN, Petty C et al. The effects of psychotherapy on neural responses to rewards in major depression. *Biol Psychiatry*. 66: 886-97, 2009.
- 4) Dichter GS, Felder JN, Smoski MJ, The effects of Brief Behavioral Activation Therapy for Depression on cognitive control in affect-

- tive contexts : An fMRI investigation. *Journal of Affective Disorders*. 126 : 236-44, 2010.
- 5) Disner SG, Beevers CG, Haigh E a P, Beck AT. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature reviews. Neuroscience*. 12 467-77, 2011.
 - 6) DeRubeis RJ, Siegle GJ, Hollon SD. Cognitive therapy versus medication for depression : treatment outcomes and neural mechanisms. *Nat Rev Neurosci*. 9 : 788-96, 2008 ; .
 - 7) Fales CL, Barch DM, Rundle MM et al. Altered emotional interference processing in affective and cognitive-control brain circuitry in major depression. *Biol Psychiatry*. 63 : 377-84, 2008
 - 8) Fu CH, Williams SC, Cleare AJ et al. Neural responses to sad facial expressions in major depression following cognitive behavioral therapy. *Biol Psychiatry*. 64 : 505-12, 2008.
 - 9) Goldapple K, Segal Z, Garson C et al. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression : treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 61 : 34-41, 2004.
 - 10) Gotlib, IH. Joorman J. Cognition and depression : current status and future directions. *Annual review of clinical psychology* 6 : 285-312, 2010.
 - 11) Hamilton JP, Gotlib IH. Neural substrates of increased memory sensitivity for negative stimuli in major depression. *Biological psychiatry*. 63 : 1155-62, 2008.
 - 12) Keedwell PA, Andrew C, Williams SCR et al. A double dissociation of ventromedial prefrontal cortical responses to sad and happy stimuli in depressed and healthy individuals. *Biological psychiatry*. 58 : 495-503, 2005.
 - 13) Kennedy SH, Konarski JZ, Segal ZV et al. Differences in brain glucose metabolism between responders to CBT and venlafaxine in a 16-week randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 164 : 778-88, 2007.
 - 14) Lawson C, MacLeod C, Hammond G. Interpretation revealed in the blink of an eye : depressive bias in the resolution of ambiguity. *Journal of Abnormal Psychology*. 111 : 321-8, 2002.
 - 15) Linden DEJ, Habes I, Johnston SJ, et al. Real-time self-regulation of emotion networks in patients with depression. *PloS one*. 7 : e38115, 2012.
 - 16) Matt GE, Vazquez C, Campbell WK. Mood-congruent recall of affectively toned stimuli : A meta-analytic review. *ClinPsycholRev*. 12 : 227-55, 1992.
 - 17) Mitterschiffthaler MT, Kumari V, Malhi GS et al. Neural response to pleasant stimuli in anhedonia : an fMRI study. *NeuroReport*. 14 : 177-82, 2003.
 - 18) Ritchey M, Dolcos F, Eddington KM et al. Neural correlates of emotional processing in depression : changes with cognitive behavioral therapy and predictors of treatment response. *Journal of psychiatric research*. 45 : 577-87, 2011.
 - 19) Yoon KL, Joormann J, Gotlib IH. Judging the intensity of facial expressions of emotion : depression-related biases in the processing of positive affect. *Journal of Abnormal Psychology*. 118 : 223-8, 2009.
 - 20) Yoshimura S, Okamoto Y, Onoda K et al. Rostral anterior cingulate cortex activity mediates the relationship between the depressive symptoms and the medial prefrontal cortex activity. *J Affect Disord*. 122 : 76-85, 2010.
 - 21) Yoshimura S, Okamoto Y, Onoda K et al. Cognitive behavioral therapy for depression reduces hyperactivity in the medial prefrontal cortex and the ventral anterior cingulate cortex associated with self-referential processing of negative emotion. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* (in press)
 - 22) Williams JMG, Barnhofer T, Crane C et al. Autobiographical Memory Specificity and Emotional Disorder. *Psychological Bulletin*. 133 : 122-48, 2007.

【特集 うつ病研究の現状と課題】

うつ病の新規治療法開発の現状と課題 ー グルタミン酸神経調節を標的とした新規治療法開発 ー

Glutamate-modulating drug as a candidate for the new antidepressant

斎藤顕宜¹⁾、山田美佐¹⁾、杉山梓^{1,2)}、橋本富男¹⁾、牧野祐哉^{1,2)}、大橋正誠^{1,2)}、

塚越麻衣^{1,2)}、濱田幸恵²⁾、岡淳一郎²⁾、稲垣正俊^{1,3)}、山田光彦¹⁾

Akiyoshi Saitoh¹⁾, Misa Yamada¹⁾, Azusa Sugiyama^{1,2)}, Tomio Hashimoto¹⁾,

Yuya Makino^{1,2)}, Masanori Ohashi^{1,2)}, Mai Tukagoshi^{1,2)}, Sachie Sasaki-Hamada²⁾,

Jun-Ichiro Oka²⁾, Masatoshi Inagaki^{1,3)}, Mitsuhiro Yamada¹⁾

1. はじめに

抗うつ薬は、1950年代に抗ヒスタミン薬として開発されたイミプラミンの抗うつ作用が、偶然に認められたことから開発が進められた。その後、イミプラミンの薬理作用に、モノアミン神経に対する再取り込み阻害作用があることが見出されたことから、うつ病の病態にモノアミン神経系機能異常が関与しているという「モノアミン仮説」が提唱され、今日に至っている。現在、うつ病治療の第一選択薬として使用されている選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) も、「モノアミン仮説」に基づいた研究から創薬された薬剤である。既存の SSRI や三環系・四環系抗うつ薬といったモノアミン系抗うつ薬は約3割の患者で寛解に至らないことが報告されている。さらに、これらの治療薬は、効果発現までに数週間

を要し、作用発現までの速さについても満足できるものではない。従ってこれらの問題を解決するためには、従来の「モノアミン仮説」とは異なる新たな神経科学的背景に基づいた創薬研究が必要である。

近年、新規抗うつ薬の開発研究においてグルタミン酸神経が注目されている (Kugaya and Sanacora, 2005)。グルタミン酸は、中枢神経系における最も主要な興奮性神経伝達物質であり、脳神経の約60%に存在するアミノ酸である。ドパミンやセロトニンなどのモノアミンよりもはるかに高濃度に存在することが明らかにされている。グルタミン酸は、ニューロンシナプス間の素早い興奮伝達に関わり、シナプス可塑性、記憶・学習、情動などの様々な高次脳機能に関与している。一方、過剰なグルタミン酸刺激は神経毒性を有することが示唆されており、このためシナプス間隙におけるグルタミン酸濃度は厳密に制御されている (Wierowska and Pilc, 2009)。

グルタミン酸の放出は、電位依存性 Na チャネルの開口によって発生した活動電位が、神経終末部までに到達することで引き金となる。神経終末部の膜が脱分極すると、電位依存性 Ca^{2+} チャネルが開き、 Ca^{2+} イオンが流入する。 Ca^{2+} イオンの流入は、グルタミン酸をシナプス小胞からシナプス間隙に放出させる信号となっている。放出されたグルタミン酸は、イオンチャネル型グルタミン酸受容体である N-methyl-D-aspartate (NMDA)、 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)、Kainate、また mGlu1 ~ 8 の各サブタイプに分類された代謝型グルタミン酸受容体に作用し、神経伝達物質としての役割を果たす。シナプス間隙にある余分なグルタミン酸は、シナプス周辺に存在するグリア細胞上の興奮性アミノ酸トランスポーター (excit-

- 1) 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所精神薬理研究部
Department of Neuropsychopharmacology, National Institute of Mental Health,
National Center of Neurology and Psychiatry
- 2) 東京理科大学 薬学部 薬理学教室
Laboratory of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science
- 3) 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所自殺予防総合対策センター
Center for Suicide Prevention, National Institute of Mental Health,
National Center of Neurology and Psychiatry

連絡先

〒187-8553 東京都小平市小川東町4-1-1

(4-1-1 Ogawahigashimachi, Kodaira Tokyo 187-8553, Japan)

atory amino-acid transporter2: EAAT2) によって取り込まれる。グリア細胞に取り込まれたグルタミン酸は、グルタミン合成酵素によってグルタミンに変換され、その後グリア細胞から細胞外へ放出される。放出されたグルタミンは再び、神経終末部の興奮性アミノ酸トランスポーターを介して取り込まれる。取り込まれたグルタミンは、細胞内のグルタミンナーゼによりグルタミン酸に変換され、シナプス小胞存在型グルタミン酸トランスポーター (vesicular glutamate transporter: VGLUT) を介してシナプス小胞に貯蔵される。シナプス間隙のグルタミン酸の濃度を低濃度に保つ上で、このグルタミン酸-グルタミンサイクルは重要な機構の1つとされている。

近年、うつ病患者におけるグルタミン酸—グルタミンサイクルの機能異常を示唆する結果が報告されている (Kugaya and Sanacora, 2005)。核磁気共鳴スペクトル法を用いた検討において、前帯状皮質におけるグルタミン酸や Glx (グルタミン/グルタミン酸混合マーカー) レベルが健常人と比較して有意に低下していることや、後頭皮質において、グルタミン酸レベルが上昇していることが報告されている。また、うつ病患者の死後脳を用いた検討では、内側前頭前野のグリア細胞数やグルタミン酸トランスポーター数の減少、グルタミン酸合成酵素の機能低下が報告されており (Sanacora et al., 2008)、うつ病患者におけるグルタミン酸神経系機能異常が示唆されている。本稿では、うつ病の発症に深く関与すると考えられているグルタミン酸神経系に着目して最近の知見を紹介する。

2. グルタミン酸神経調節薬による抗うつ効果

これまでに、グルタミン酸神経伝達を調節する薬物にうつ病治療効果が認められる臨床報告がされており、グルタミン酸神経を標的とした新規治療法開発の研究が数多く行われている。

1) 気分障害を対象としたケタミンの臨床試験

解離性麻酔薬であり、NMDA 受容体拮抗作用を有するケタミンは、気分障害患者を対象とした臨床試験において、抗うつ作用を示すことが報告されている (表1)。Berman ら (2000) により初めて、ケタミンが大うつ病患者の抑うつ症状を即効性に改善

することが報告された (Berman et al., 2000)。Berman らは、大うつ病患者 (7 名) に対する二重盲検比較試験を実施し、麻酔用量以下の低用量ケタミン (0.5 mg/kg) を 40 分間かけて静脈内投与した患者では、プラセボに比べて、Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) スコアが、投与 4-72 時間において減少していることを報告している。さらに、2006 年には、Zarate らにより、治療抵抗性うつ病に対するケタミンの二重盲検比較試験が実施され、ケタミンが、静注直後 (40 分後) から HDRS スコアの抑うつ症状を改善させ、その効果が 7 日間持続することを報告している (Zarate et al., 2006)。

また、ケタミンは、大うつ病患者や双極性障害患者の自殺念慮を速やかに低減させた。具体的には、治療抵抗性うつ病患者 26 名を用いたオープン試験において、ケタミン静注 24 時間後において、約 8 割の患者が Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) の自殺念慮に関するスコアを評点 1 以下まで低下したことを報告している (Price et al., 2009)。また他の試験でも同様に、治療抵抗性うつ病患者 33 名において、自殺念慮を含む抑うつ気分・不安・絶望感に関する MADRS および HDRS の各スコアの減少が、40 分間の静注直後から認められている (DiazGranados et al., 2010; Price et al., 2009)。最近でも、リチウムもしくはバルプロ酸治療中の I 型 / II 型の双極性障害患者に対して、ケタミン (0.5 mg/kg) を追加療法したところ、投与直後 (40 分後) から約 8 割の患者において MADRS の自殺念慮に関するスコアを含めた各抑うつ症状の著明な改善が認められ、その効果は 3 日後まで続くことが報告されている (Zarate et al., 2012)。

最近では、ケタミンを繰り返し投与した時の治療経過について検討されている。治療抵抗性うつ病患者 (24 名) に対するオープン試験において、ケタミン静注を週に 3 回 12 日間 (計 6 回) にわたって投与したところ、ケタミンは、繰り返し投与においても初回と同様な治療効果を示すことが報告されている。さらにケタミン治療後の再発リスクについても検証されており、約 7 割の患者に再発が認められること、また、その再発リスクの中央値が 18 日であったことが報告されている (Murrough et al., 2012)。

ケタミンは解離性麻酔薬として用いられている。

表1：気分障害を対象としたケタミンの臨床試験報告

Authors	Year	Study design	Study Population	概 要
Berman et al.	2000	Placebo-controlled study	MDD	大うつ病患者（7名）に対する無作為化二重盲検試験を行った結果、麻酔用量以下のケタミン低用量（0.5 mg/kg）を40分間かけて静脈内投与した結果、プラセボと比較して、投与直後にBPRSスコアを増加させ、投与4時間後からHDRSスコアを減少させた。
Zarate et al.	2006	Placebo-controlled study	TRD	治療抵抗性うつ病患者（18名）に対して、ケタミン静注により、投与110分後からHDRSスコアの低下が認められその効果が7日間持続した。
Price et al.	2006	Open-label study	TRD	治療抵抗性うつ病患者（26名）において、MADRSにおける自殺念慮に関するスコアが処置24時間後に低下させた。その後12日間5回の繰り返しケタミン処置によっても同様の効果が持続した。
DiazGranados et al.	2010	Open-label study	TRD	治療抵抗性うつ病患者（33名）において、MADRS、HDRSにおける自殺念慮に関するスコアを静注直後から低下させ、その効果は4時間後まで持続した。
Mathew et al.	2010	Placebo-controlled study	TRD	ケタミン処置により治療効果が認められた治療抵抗性うつ病患者（26名）にリルゾールを4週間投与したが、ケタミン処置後から再発までの期間が延長することはなかった。
Zarate et al.	2012	Placebo-controlled study	BD	リチウムもしくはバルプロ酸治療中のI型／II型双極性障害患者（15名）にケタミンをアドオンしたところ、投与直後から自殺念慮のスコアを含む抑うつ症状を改善させ、その効果は3日後まで続いた。
Ibrahim et al.	2012	Placebo-controlled study	TRD	ケタミン処置により治療効果が認められた治療抵抗性うつ病患者（42名）にリルゾールを4週間投与したが、その効果はリルゾールの追加療法で増強することはなかった。
Murrough et al.	2012	Open-label study	TRD	治療抵抗性うつ病患者（24名）に対して、ケタミンを週に3回投与計6回繰り返し処置した。ケタミンは、繰り返し投与においても同様の治療効果が認められた。また、約7割の患者に再発が認められ、再発リスクの中央値は18日であった。

MDD; major depressive disorder, BD; Bipolar disorder, TRD; treatment resistance depression,
 BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale, HDRS: Hamilton Depression Rating Scale,
 MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

そのため、認知機能障害などの中長期的な有害事象の懸念がある。従って、うつ病治療薬の標準的な治療薬としての開発にはかなりの困難が予想される。しかし、ケタミンの治療抵抗性うつ病に対する有効性や、特に自殺念慮に対する症状を速やかに改善させるといった特徴を考えると、ケタミンには、自殺リスクの高い治療抵抗性のうつ病患者といった特定

の患者に対する短期間の治療方法としての選択肢が残されているかもしれない。

2) 気分障害を対象としたリルゾールの臨床試験

リルゾールはグルタミン酸神経系プレシナプス側の電位依存性 Na⁺ チャンネルやグリア細胞に存在するトランスポーターを介して細胞外グルタミン酸

濃度を調節するとされている。日本で唯一認められている筋萎縮性側索硬化症の治療薬であり神経保護作用を有するリルゾールは、最近のオープン試験の結果（表2）から、うつ病の新規治療法候補の1つとして注目を集めている。

2004年にZarateらにより、リルゾールが、治療抵抗性のうつ病患者（19名）を対象としたオープン試験において有効性を示すことが報告された。この報告では、13人（68%）の患者が、リルゾール（100-200 mg/day, 平均投与量 169 mg/day）の6週間の治療により MADRS スコアおよび Hamilton Anxiety Rating Scale（HARS）スコアを有意に減少させた。また、Sanacoraら（2004）は、治療抵抗性うつ病に抗うつ薬とリルゾール（100 mg/day）の併用療法が有効であることをケースレポートで報告している（Sanacora et al., 2007）。その後、Sanacoraら（2007）は、13名の治療抵抗性うつ病患者を対象としたオープン試験を実施した。抗うつ薬とリルゾール（100 mg/day）の併用は、試験開始1週目より有意な治療効果を示し、2週目で最も低い HDRS スコアおよび HARS スコアを示した。また、寛解した患者は、その後3か月に渡って治療効果を持続させた。リルゾールは治療抵抗性うつ病患者の抑うつ症状だけでなく、不安症状に対する有効性も示した。

双極性障害に対するリルゾールの有効性についての検討もされている。双極性障害患者 I/II 型（14名）

を対象に、リルゾール（50-200 mg/day、平均投与量 171 mg/day）とリチウムとの8週間の併用した結果、MADRS スコアは5週目より有意に減少し、最終投与時には60%の減少を示した。一方で、Young Mania Rating Scale（YMRS）は影響を示さず、躁症状に対する有効性は認められていない。

最近では、ケタミンの抗うつ効果に対するリルゾールの追加療法に関する臨床試験も報告された。治療抵抗性うつ病患者（26名）を対象に、ケタミン処置で治療効果が認められた患者に対して、リルゾール（100-200 mg/day）を4週間投与し、その後の再発期間および治療効果について検討した報告がされている。しかしながら、リルゾールをケタミン治療に追加しても、プラセボに比べて、再発までの期間が延長することや治療効果を増強することはなかったと報告されている（Mathew et al., 2010 ; Murrough et al., 2012）。

不安障害に対するリルゾールの有効性を検討する試験もいくつか報告されている。例えば、全般性不安障害（18名）を対象としたオープン試験において、リルゾール（100 mg/day）の8週間投与により、8名（44%）が寛解を示し、パニック症状に対しても治療効果を示した（Mathew et al., 2005）。興味深いことに、全般性不安障害患者の海馬におけるリルゾール処置後の N-Acetylaspartate（神経細胞マーカー）濃度と HARS の改善率が正の相関を

表2：気分障害を対象としたリルゾールの臨床試験報告

Authors	Year	Study design	Study Population	Dose	概 要
Singh et al.	2004	Case report	BD	200 mg/day	治療抵抗性双極性障害患者（1名）に対してリルゾールの追加療法により改善した。
Zarate et al.	2004	Open-label study	MDD	169 mg/kg (Mean dose)	治療抵抗性のうつ病患者（19名）に対して、6週間単剤治療した結果、リルゾールは有意な抗うつ効果を示した。
Zarate et al.	2005	Open-label study	BD	171 mg/kg (Mean dose)	リチウム治療で治療反応性を示さない双極性障害患者（14名）に対して、8週間のリルゾールの追加療法により抑うつ症状の有意な改善が認められた。
Sanacora et al.	2007	Open-label study	MDD	95 mg/kg (Mean dose)	抗うつ薬治療中の治療抵抗性うつ病患者（10名）に対して、リルゾールを追加療法により、6～12週目以降から抑うつ症状の改善が認められた。

MDD ; major depressive disorder, BD ; Bipolar disorder

示すことが報告 (Mathew et al., 2008) されており、リルゾールの神経細胞保護的な作用が不安障害の治療効果に関与している可能性が示唆されている。また、強迫性神経障害に対する有効性の検討も行われている。抗うつ薬治療抵抗性の強迫性障害患者 (13名) を対象としたオープン試験において、リルゾール (100 mg/day) の6-12週間の抗うつ薬との併用により Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) で評価した OCD 症状が有意に改善することが報告されている (Coric et al., 2003)。

これらはすべてオープン試験の結果ではあるが、既存のモノアミン系抗うつ薬に対して治療抵抗性を示す気分障害や一部の不安障害に対して、リルゾールが有効性を示す知見が蓄積されつつある。リルゾールの非モノアミン系抗うつ薬としての開発可能性が強く期待される。将来、プラセボ対象とした二重盲検臨床試験での検証が望まれるところである。

3. リバーストランスレーショナルリサーチによる動物モデルを用いたリルゾールの機序解明

すでに患者において有効性を示す可能性が示唆されている薬物の作用機序を動物モデルで検討するといったリバーストランスレーショナルリサーチ手法は、新規治療薬の開発に向けてより確実に効果的な治療薬シーズを見出すことを可能とする。

リルゾールは、臨床試験において有効性を示唆する報告がされているものの、リルゾールの作用メカニズムに関する検討は、主に *in vitro* での報告が多く、抗うつ作用・抗不安作用に関するメカニズムの検討については、十分されてこなかった。しかしながら最近、リルゾールのうつ病治療メカニズムを明らかにするための動物モデルを用いた検討が幾つか報告されている。

1) 抗うつ薬評価動物モデルを用いた検討

抗うつ薬評価モデルの1つである慢性軽度ストレスモデルや嗅球摘出モデルを用いて、リルゾールの抗うつ様メカニズムの検討がされている。

動物を繰り返し軽微なストレス (低温、明暗サイクルの変動、フットショック、拘束など) を予測不能な状況下で数週間飼育すると、ショ糖要求性、性行動、自発運動量の低下や逃避行動エラー数の増加

が認められる。この慢性軽度ストレスモデルで認められる行動変化は、anhedonia (無快楽症状) や、helplessness (無力感) といった精神症状と類似の行動変化を示しているとされている。またこれらの行動変化は、抗うつ薬の急性投与では影響を受けず、慢性投与により改善するとされている。従って、本モデルは、構成的妥当性、表面的妥当性および予測妥当性に優れたモデルとされている (Willner, 1997)。

慢性軽度ストレスモデルラットで認められるショ糖要求性の低下および逃避行動エラー数の増加を、リルゾール (4 mg/kg, i.p.) の3週間慢性投与が、回復させた (Banasr et al., 2010)。リルゾールは、慢性軽度ストレスラットの内側前頭前野における Glia Fibrillary Acidic Protein (GFAP: グリア細胞のマーカー) およびグリア型グルタミン酸トランスポーターである EAAT2 の mRNA 発現を増加させたことから、リルゾールの抗うつ様作用に、トランスポーターを介したグルタミン酸取り込み促進作用の関与が示唆されている (Banasr et al., 2010)。

一方、我々は嗅球摘出モデルを用いたリルゾールの抗うつ様作用メカニズムの検討をこれまでに報告している (Takahashi et al., 2011)。ラットの嗅球を摘出後、長期隔離飼育するとラットは様々な行動変化を示すようになる。明るい環境下におけるオープンフィールド装置上での活動性の亢進や、高架式十字迷路試験装置上でのオープンアーム上での探索行動の減少、音刺激に対する驚愕反応性の亢進、攻撃性の亢進といった情動過多反応性や不安感受性の亢進を示す。特に、嗅球摘出ラットモデルの情動過多反応性は、うつ病患者が自覚するつらさの背景として重要な、不安、焦燥、苛々といった精神症状とよく似た行動異常である。そのため嗅球摘出モデルは、うつ病の表面妥当性を一部反映したモデル動物の1つといえる。これらの異常な情動行動は、末梢性の嗅覚障害では同様の変化が認められないことから、これらの行動変化は嗅覚障害によるものではないことが示されている。また、嗅球摘出による神経化学的变化 (脳内ノルアドレナリン、セロトニン神経活性の低下や海馬歯状回神経新生細胞数の低下)、神経内分泌学的変化 (昼間における血漿中コルチコステロン量増加、脳内コルチコステロン放出因子発現増加)、病理学的変化 (脳室の拡大、皮質・海馬・尾状核・扁桃体の委縮)

に加えて、嗅球摘出により食欲の低下、性行動低下、概日リズム障害を示すなど、うつ病患者の他の臨床症状と高い類似性を示すことが認められている。さらに、興味深いことに、嗅球摘出で認められる上記の行動変化や神経化学的变化が、既存の抗うつ薬の単回投与では改善されず、反復投与により改善され、既存モノアミン系抗うつ薬と類似の臨床効果発現パターンを示すことが認められている (Kelly et al., 1997)。従って、嗅球摘出ラットモデルは、抗うつ薬の長期投与により異常行動を改善するという特徴を持った、表面妥当性 / 予測妥当性を反映したうつ病モデルとされている。

嗅球摘出ラットに三環系抗うつ薬イミプラミンまたはリルゾールを1日または7日間投与し、最終投与2時間後における情動過多反応の変化を観察した (Takahashi et al., 2011)。その結果、嗅球摘出ラットの情動過多反応の変化は、イミプラミン 10 mg/kg 投与の1日後では認められなかったが、7日間慢性投与では有意な低下を示し、抗うつ様作用が認められた。一方、リルゾールは、経口投与の1日後、7日後ともに1、3、10 mg/kg の各用量において有意に嗅球摘出ラットの情動過多反応を低下させ、イミプラミンよりも、迅速に抗うつ様効果が認められる可能性が示唆された。なお、偽手術ラットの情動行動は、リルゾール 10 mg/kg 経口投与の1日後、7日後ともに何ら変化を示さなかったことから、リルゾールの情動過多反応の低下が、鎮静作用といった非特異的な作用でないことが示唆された。さらに、リルゾール処置後の嗅球摘出ラット内側前頭前野における細胞外グルタミン酸濃度の変化を *in vivo* 脳内微小透析 (マイクロダイヤリシス) 法を用いて検討した。その結果、嗅球摘出ラットの内側前頭前野における細胞外グルタミン酸濃度が、リルゾール単回投与 60 分後から 120 分後まで減少したことから、リルゾールの抗うつ様作用メカニズムに、内側前頭前野のグルタミン酸放出抑制が関与することが示唆されている (Takahashi et al., 2011)。

本検討結果は、リルゾールがイミプラミンよりも迅速に抗うつ作用を示すことを、さらにうつ病患者の不安・焦燥感といった精神症状をより効果的に緩和させる可能性を示唆しているのかもしれない。これらの知見は、過去の患者を対象としたオープン試験の結果とよく一致するものである。

2) 不安の動物モデルを用いたリルゾールの情動行動へ及ぼす影響

これまでに Mirza らのグループにより、ラットの条件付け情動反応試験におけるリルゾールの抗コンフリクト作用が検討されている (Mirza et al., 2005; Munro et al., 2007)。この試験は、餌報酬と電撃ショック (罰刺激) を組み合わせて、葛藤 (コンフリクト) 行動を評価する試験法である。この条件付け情動反応試験において、リルゾールが、抗コンフリクト作用を示すことが報告されている (Mirza et al., 2005; Munro et al., 2007)。しかしながら、リルゾールが抗コンフリクト作用を示した用量は、ラットが鎮静作用を示す比較的高用量 (10 mg/kg) で検討されており、この濃度では、抗コンフリクト作用と鎮静作用との分離が十分にされていない。また、他の検討では、リルゾール (4 mg/kg) が、抗コンフリクト作用を示さないことも報告されている (Koek and Colpaert, 1991)。一方で、ベンゾジアゼピン受容体逆作動薬である β カルボリン誘導体 FG7142 の処置により不安・葛藤状態を誘発させたラットにおいて、リルゾールが抗コンフリクト作用を示すことが報告されている (Stutzmann et al., 1989)。この結果は、リルゾールの抗不安様作用に対して、脳内 GABA^A-ベンゾジアゼピン受容体複合体への関与の可能性を示唆しているが、試験方法や使用用量を含めさらなる検討が必要である。

一方で我々は、条件付け手法によらない生得的な不安 (例えば、高所、明所、広場など) に対する動物モデル (高架式十字迷路試験、明暗箱試験、オープンフィールド試験) を用いた抗不安様作用について検討した (Sugiyama et al., 2012)。生得的な不安の動物モデルとして現在最も広く使用されている試験に高架式十字迷路試験がある。高架式十字迷路試験は、げっ歯類が持つ新奇環境を探索したいという性質と、高い場所に位置する壁のない走行路を嫌悪する性質との葛藤を利用したモデルである。明暗箱試験およびオープンフィールド試験は照度の高い場所や広い新奇環境に曝された時の比較的緩やかなストレス因子に対してげっ歯類がもつ生得的な嫌悪と探索への強い好奇心との間における葛藤を利用した不安の評価系である。これら動物モデルは、生得的な不安の代表的なモデルとして知られている。リルゾール (3mg/kg) は、ラット高架式十字迷路試験において、経口投与 60 分後を最大に壁なし走行路

滞在時間および進入回数の有意な延長を示した。また、明暗箱試験においてリルゾール (3mg/kg) は、明箱側滞在時間および進入回数の有意な延長を示し、オープンフィールド試験においてリルゾール (3mg/kg) は、中心部滞在時間を有意に増加させた。リルゾールは、複数の生得的な不安の動物モデル(高架式十字迷路試験、明暗箱試験、オープンフィールド試験)において抗不安様作用を示した (Sugiyama et al., 2012)。さらに、リルゾールで認められた抗不安様作用は、benzodiazepine 系抗不安薬であるジアゼパム (1 mg/kg) と同程度であることが示され、リルゾールが強力な抗不安様作用を有することが示唆された (Sugiyama et al., 2012)。

これまでの培養神経細胞や脳スライス標本を用いた検討において、リルゾールがグルタミン酸放出を抑制することが報告されている (Pittenger et al., 2008)。In vivo マイクロダイヤリシス法を用いた我々の検討においても、リルゾールは、嗅球摘出ラットの内側前頭前野における細胞外グルタミン酸濃度を減少させた (Takahashi et al., 2011)。興味深いことに、リルゾールのグルタミン酸神経伝達抑制作用に、電位依存性 Na⁺ チャンネルの遮断を介していることがこれまで多数報告されている (Pittenger et al., 2008)。リルゾールによるグルタミン酸神経伝達の抑制作用は、過剰なグルタミン酸による神経の興奮毒性を抑え、結果として、ALS の運動神経に対する細胞保護作用に繋がっているとされている。そこで次に、リルゾールの抗不安様作用におけ

る電位依存性 Na⁺ チャンネルの関与を明らかにするために、電位依存性 Na⁺ チャンネル活性化薬であるベラトリン処置による影響をこれらの動物モデルを用いて検討した。生得的な各不安の評価系 (高架式十字迷路試験、明暗箱試験、オープンフィールド試験) において、電位依存性 Na⁺ チャンネル活性化薬であるベラトリン (0.1 mg/kg) が、単独処置でラットに影響を及ぼすことのない用量で、リルゾールの抗不安様作用を抑制した。従って、リルゾールのグルタミン酸神経系を介した抗不安様作用に、電位依存性 Na⁺ チャンネルを介したメカニズムが関与する可能性が示唆された。興味深いことにベラトリンは、ジアゼパム (1 mg/kg) の抗不安様作用については、何ら影響を及ぼさなかった (Sugiyama et al., 2012)。このことは、電位依存性 Na⁺ チャンネルを介してグルタミン酸神経を調節する機構が、ベンゾジアゼピン系抗不安薬とは異なる作用機序を持つ新しい治療薬のターゲットとなる可能性を示唆している。

リルゾールと同様に電位依存性 Na⁺ チャンネル遮断作用を有するラモトリジンも、高架式十字迷路試験において有意な壁なし走行路進入回数率を増加し、その作用をベラトリンが拮抗させることが報告されている (Foreman et al., 2009)。ラモトリジンは、双極性障害患者における気分エピソードの再発・再燃抑制を適用とする気分安定薬であり、双極性障害の維持療法に推奨されている。しかし、ラモトリジンは、発疹等の副作用が高頻度に認められ、その

表 3：動物モデルでのリルゾールの抗うつ様・抗不安様作用に関する報告

Authors	Year	Test/Model	Treatment	Strain	Effect
Stutzman et al.	1989	Geller-Seifer test	4 mg/kg (p.o.)	SD Rat	Anxiolytic
Koek and Colpaert	1991	Geller-Seifer test	20 mg/kg (i.m.)	Carneau Pigon	No effect
Mirza et al.	2005	CER	10 mg/kg (i.p.)	Lister rat	Anxiolytic
Munro et al.	2007	CER	10 mg/kg (i.p.)	SD Rat	Anxiolytic
Banasr et al.	2008	CUS	4 mg/kg (i.p.) for 3 weeks	SD Rat	Antidepressant
Takahashi et al.	2011	OB	3 mg/kg (p.o.) for 7 days	Wistar/ST rat	Antidepressant
Shannon et al.	2011	FST	60 ug/mL drinking for 3 weeks	C57BL6 mice	Antidepressant
Sugiyama et al.	2012	EP/LD/OF	3 mg/kg (p.o.)	Wistar/ST rat	Anxiolytic

CER: Conditioned emotional response, CUS: Chronic unpredictable stress, OB: Olfactory bulbectomy, FST: Forced swimming test, EP: Elevated plus maze test, LD: Light/dark test, OF: Open field test

中には稀ではあるが重篤な皮膚障害（スティーブンス・ジョンソン症候群および中毒性表皮壊死融解症）が含まれる。一方で、リルゾールは、重篤な副作用に関する報告はこれまでされておらず（Zarate and Manji, 2008）、さらに、ラモトリジンに対して治療反応性を示さなかった双極性障害患者に対して有効性を示すといったことが報告されている（Zarate et al., 2005）。リルゾールは、ラモトリジンに比べてより安全で効果的な治療薬になるかもしれない。

4. まとめ

近年、ストレスとの関連が注目されるうつ病の病態にグルタミン酸神経伝達系が重要な役割を果たしていることが明らかとなりつつある。この様にうつ病のグルタミン酸仮説が注目される中で、新規抗うつ薬の開発は新しい局面を迎えている。本稿では、うつ病の新規治療法開発の現状と課題について、抗うつ薬開発を中心に、最新の知見を紹介した。今後、ケタミンやリルゾールの情動行動調節における詳細な分子メカニズムの解明が進むことにより、グルタミン酸神経調節を標的とした新規治療法開発が推奨されることが強く期待される。

謝 辞

本総説で紹介した研究の一部は、国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費（21委-2、24-2）によって行われた。また、共同研究者としてこれまでの研究に携わった高橋弘先生、岩井孝志先生に深く感謝の意を表します。

引用文献

- 1) Banasr, M., Chowdhury, G.M., Terwilliger, R., Newton, S.S., Duman, R.S., Behar, K.L., Sanacora, G., 2010. Glial pathology in an animal model of depression: reversal of stress-induced cellular, metabolic and behavioral deficits by the glutamate-modulating drug riluzole. *Mol Psychiatry* 15, 501-511.
- 2) Berman, R.M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D.A., Heninger, G.R., Charney, D.S., Krystal, J.H., 2000. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 47, 351-354.
- 3) Coric, V., Milanovic, S., Wasylinski, S., Patel, P., Malison, R., Krystal, J.H., 2003. Beneficial effects of the antiglutamatergic agent riluzole in a patient diagnosed with obsessive-compulsive disorder and major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 167, 219-220.
- 4) DiazGranados, N., Ibrahim, L.A., Brutsche, N.E., Ameli, R., Henter, I.D., Luckenbaugh, D.A., Machado-Vieira, R., Zarate, C.A., 2010. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 71, 1605-1611.
- 5) Foreman, M.M., Hanania, T., Eller, M., 2009. Anxiolytic effects of lamotrigine and JZP-4 in the elevated plus maze and in the four plate conflict test. *Eur J Pharmacol* 602, 316-320.
- 6) Kelly, J.P., Wrynn, A.S., Leonard, B.E., 1997. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: an update. *Pharmacol Ther* 74, 299-316.
- 7) Koek, W., Colpaert, F.C., 1991. Use of a conflict procedure in pigeons to characterize anxiolytic drug activity: evaluation of N-methyl-D-aspartate antagonists. *Life Sci* 49, PL37-42.
- 8) Kugaya, A., Sanacora, G., 2005. Beyond monoamines: glutamatergic function in mood disorders. *CNS Spectr* 10, 808-819.
- 9) Mathew, S.J., Amiel, J.M., Coplan, J.D., Fitterling, H.A., Sackeim, H.A., Gorman, J.M., 2005. Open-label trial of riluzole in generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 162, 2379-2381.
- 10) Mathew, S.J., Murrough, J.W., van het Rot, M., Collins, K.A., Reich, D.L., Charney, D.S., 2010. Riluzole for relapse prevention following intravenous ketamine in treatment-resistant depression: a pilot randomized, placebo-controlled continuation trial. *Int J*

- Neuropsychopharmacol 13, 71-82.
- 11) Mathew, S.J., Price, R.B., Mao, X., Smith, E.L., Coplan, J.D., Charney, D.S., Shungu, D.C., 2008. Hippocampal N-acetylaspartate concentration and response to riluzole in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 63, 891-898.
 - 12) Mirza, N.R., Bright, J.L., Stanhope, K.J., Wyatt, A., Harrington, N.R., 2005. Lamotrigine has an anxiolytic-like profile in the rat conditioned emotional response test of anxiety : a potential role for sodium channels ? *Psychopharmacology (Berl)* 180, 159-168.
 - 13) Munro, G., Erichsen, H.K., Mirza, N.R., 2007. Pharmacological comparison of anticonvulsant drugs in animal models of persistent pain and anxiety. *Neuropharmacology* 53, 609-618.
 - 14) Murrrough, J.W., Perez, A.M., Pillemer, S., Stern, J., Parides, M.K., Aan Het Rot, M., Collins, K.A., Mathew, S.J., Charney, D.S., Iosifescu, D.V., 2012. Rapid and Longer-Term Antidepressant Effects of Repeated Ketamine Infusions in Treatment-Resistant Major Depression. *Biol Psychiatry*.
 - 15) Pittenger, C., Coric, V., Banasr, M., Bloch, M., Krystal, J.H., Sanacora, G., 2008. Riluzole in the treatment of mood and anxiety disorders. *CNS Drugs* 22, 761-786.
 - 16) Price, R.B., Nock, M.K., Charney, D.S., Mathew, S.J., 2009. Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 66, 522-526.
 - 17) Sanacora, G., Kendell, S.F., Levin, Y., Simen, A.A., Fenton, L.R., Coric, V., Krystal, J.H., 2007. Preliminary evidence of riluzole efficacy in antidepressant-treated patients with residual depressive symptoms. *Biol Psychiatry* 61, 822-825.
 - 18) Sanacora, G., Zarate, C.A., Krystal, J.H., Manji, H.K., 2008. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discov* 7, 426-437.
 - 19) Stutzmann, J.M., Cintrat, P., Laduron, P.M., Blanchard, J.C., 1989. Riluzole antagonizes the anxiogenic properties of the beta-carboline FG 7142 in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 99, 515-519.
 - 20) Sugiyama, A., Saitoh, A., Iwai, T., Takahashi, K., Yamada, M., Sasaki-Hamada, S., Oka, J., Inagaki, M., 2012. Riluzole produces distinct anxiolytic-like effects in rats without the adverse effects associated with benzodiazepines. *Neuropharmacology* 62, 2489-2498.
 - 21) Takahashi, K., Murasawa, H., Yamaguchi, K., Yamada, M., Nakatani, A., Yoshida, M., Iwai, T., Inagaki, M., Saitoh, A., 2011. Riluzole rapidly attenuates hyperemotional responses in olfactory bulbectomized rats, an animal model of depression. *Behav Brain Res* 216, 46-52.
 - 22) Wierońska, J.M., Pilc, A., 2009. Metabotropic glutamate receptors in the tripartite synapse as a target for new psychotropic drugs. *Neurochem Int* 55, 85-97.
 - 23) Willner, P., 1997. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression : a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology (Berl)* 134, 319-329.
 - 24) Zarate, C.A., Brutsche, N.E., Ibrahim, L., Franco-Chaves, J., Diazgranados, N., Cravchik, A., Selter, J., Marquardt, C.A., Liberty, V., Luckenbaugh, D.A., 2012. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression : a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry* 71, 939-946.
 - 25) Zarate, C.A., Manji, H.K., 2008. Riluzole in psychiatry : a systematic review of the literature. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 4, 1223-1234.
 - 26) Zarate, C.A., Quiroz, J.A., Singh, J.B., Denicoff, K.D., De Jesus, G., Luckenbaugh, D.A., Charney, D.S., Manji, H.K., 2005. An open-label trial of the glutamate-modulating agent riluzole in combination with lithium for the treatment of bipolar depression. *Biol Psychiatry* 57, 430-432.

- 27) Zarate, C.A., Singh, J.B., Carlson, P.J., Brutsche, N.E., Ameli, R., Luckenbaugh, D.A., Charney, D.S., Manji, H.K., 2006. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 63, 856-864.

【特集 うつ病研究の現状と課題】

大うつ病性障害の長期予後に影響を与える諸因子と 新しい診断治療法

Factors that influence long-term prognosis of major depressive disorder and new diagnostic
and therapeutic methods

井上 猛

Takeshi Inoue

I. はじめに

うつ病患者の大部分では比較的短期間のうつ病の治療の後、症状は改善する。しかし、複数の治療によっても改善しない症例（難治性）や、いったん改善しても症状が再燃・再発する例（反復性）が、うつ病患者の社会機能、予後を悪化させる。このような治療困難例はうつ病全体の中では少数ではあるが、うつ病患者の12ヶ月有病率は高いため絶対数は非常に多く、現在約40万人のうつ病患者の社会機能が症状のために長期にわたって損なわれている。本稿では、うつ病の自然経過と「反復性」、「難治性」についての最近の研究を紹介し、現時点で臨床導入できる対策法としての新しい診断治療法を紹介する。

II. うつ病の自然経過

DSM-IV-TRのマニュアルには、「大うつ病性障害単一エピソードの60%は2度目のエピソードを持ち、2度目、3度目のエピソードをもった患者が次のエピソードをもつ可能性はそれぞれ70%、90%であり、約5～10%は双極I型障害となる」と自然経過の概要が書かれている²⁾。

本邦で行われた大うつ病性障害の長期経過観察研究（感情障害長期経過多施設共同研究 The Group for Longitudinal Affective Disorders Study, GLADS）は、未治療の大うつ病性障害患者95例の自然史的経過を10年間追跡した⁴⁾。初めの2年間の追跡調査では、26%が1ヶ月までに、63%が3ヶ月までに、85%が12ヶ月までに、88%が24ヶ月までに回復した⁴⁾。この場合の回復の定義は、「無症状となるか、わずかな症状のみが残っていること」とされている。GLADSでいったん回復した大うつ病性障害患者を6年間まで追跡したところ、その間に再燃した患者は38%であったが、大うつ病エピソードの診断基準をみたさない閾値下の再燃は61%で認められた¹⁷⁾。以上をまとめると、未治療の大うつ病性障害患者のほとんどは回復するが、少数（12%）は2年間回復せず、いったん回復した患者のうち約4割は6年までに再燃することとなる。慢性（あるいは難治性）と再発・再燃（反復性）が一部の大うつ病性障害患者で大きな問題であることがわかる。

我々がおこなった後方視的研究では、初診の中等症以上のうつ症状を有する大うつ病性障害患者のうち9%が、「2種類以上の異なる作用機序の抗うつ薬で十分に改善しない、中等症以上の症状が遷延する難治性大うつ病性障害」患者であった⁶⁾。しかし、大部分の患者（86%）は1～2種類の抗うつ薬治療により十分に改善し、寛解あるいは軽症の症状となった。

以上に述べた大うつ病性障害の自然経過から、難治性と反復性がうつ病の経過・予後に大きな影響を与える要因であることは明らかである。これらの要因についての研究を次節以降で紹介する。

所 属：北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座精神
医学分野 (Department of Psychiatry, Hokkaido
University Graduate School of Medicine)

連絡先：北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座精神
医学分野 060-8638 札幌市北区北15条西7丁目
(Kita 15, Nishi 7, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Ja-
pan) E-mail: tinoue@med.hokudai.ac.jp

Ⅲ. 再発と再燃の要因

寛解が長く続くことを回復とよび、寛解状態と回復状態から大うつ病エピソードの診断基準を満たす症状に戻ることを、それぞれ再燃、再発と呼ぶことが一般的である⁹⁾。一旦回復した大うつ病性障害患者の再発・再燃についてNIMH研究は10年間の追跡調査を行った^{15, 23)}。Juddらの研究では、大うつ病性障害回復症例を無症状回復群82例と閾値下残遺症状回復群155例にわけて、10年間調査した結果、閾値下残遺症状回復群のほうが無症状回復群よりも有意に早く大うつ病エピソードが再燃した¹⁵⁾。無症状回復群では、過去のうつ病相が多いほど大うつ病・小うつ病・気分変調症のいずれかのうつ病エピソードが早く再燃したが、閾値下残遺症状回復群では過去のうつ病相の回数は再燃に影響しなかった。Solomonらの研究では、大うつ病性障害の再発に過去の大うつ病エピソードの回数が関連しており、再発のリスクは再発するごとに16%上昇すること、回復の期間が長いほど再発のリスクが下がることが報告された²³⁾。

前述したKanaiらによるGLADSの6年間追跡研究では、回復後の再燃と閾値下再燃の予測因子を検討した¹⁷⁾。様々な要因を検討したが、回復時の17項目HAMD総点(2点以上)だけが閾値下再燃の予測因子として同定され、完全な再燃の予測因子は見いだせなかった。

以上に紹介した大うつ病性障害の長期経過観察研究では大うつ病性障害から双極性障害への移行について報告されていないが、他の横断面的研究では双極性障害では大うつ病性障害よりもうつ病相の反復回数が有意に多いことが報告されている^{18, 21)}。さらに前方視的研究では、4回以上の大うつ病エピソードは双極性障害への予測因子であることも報告されている²⁵⁾。

以上をまとめると、反復性は将来のうつ病相の反復しやすさと双極性障害への移行(いいかえると、まだ確定診断されていない双極性障害の顕在化)と関連している。さらに、再発・再燃の予測因子としては、回復した時の閾値下の(診断基準を満たさない)うつ症状の残遺が重要である。したがって完全回復することは良好な予後を予測することになる。

Ⅳ. 難治性大うつ病性障害の要因

1) 難治性大うつ病性障害の定義の重要性

反復性(再発・再燃)に加えて、うつ病診療で大きな問題は難治性である。難治性大うつ病性障害の議論の際にまず重要なのはその定義である。現在ひろく受け入れられている難治性大うつ病性障害の定義は「作用機序の異なる2種類以上の抗うつ薬を十分量、十分期間用いたのにもかかわらず、十分に改善しない大うつ病性障害」である⁸⁾。ところが2000年以前には1種類の抗うつ薬に非反応であるうつ病を「難治性うつ病」と呼び、様々な研究が行われてきた。しかし、最初の抗うつ薬が無効な場合、次の抗うつ薬に変更あるいは次の抗うつ薬を併用すると、研究によって反応率は様々であるが数十%は反応し²⁷⁾、STAR*D研究では約20~30%は寛解する²²⁾。したがって、1種類の抗うつ薬への非反応をもって「抗うつ薬に非反応あるいは治療抵抗性」と一般化することはできないことは明らかである。2000年以前の難治性うつ病研究はこのように不十分な定義に基づくものがほとんどであり、リチウムや甲状腺ホルモンなどの増強治療の効果に関するエビデンスも現在の基準では難治性うつ病に対する効果とはいえず、見直しが必要である。つまり、従来難治性うつ病に対する有効性のエビデンスとして引用されてきた増強治療研究は、実際は「1種類の抗うつ薬に非反応なうつ病」に関する研究だったということである。

2) 難治性大うつ病性障害の要因

Soueryらはヨーロッパの多施設共同研究で難治性大うつ病性障害356例の特徴を非難治性大うつ病性障害346例と横断的に比較検討した²⁴⁾。不安障害併存(パニック障害あるいは社会不安障害)、パーソナリティ障害、自殺の危険性、重症であること、メラニコリー型特徴、2回以上の入院歴、反復性うつ病エピソード、18歳以前の若年発症、最初の抗うつ薬に対する非反応、などの特徴が難治性うつ病で非難治性うつ病に比べて有意に多く認められた。

第Ⅱ節で述べたように大うつ病性障害単一エピソードと診断された患者の約5~10%はその後双極Ⅰ型障害に診断が変更となる。いいかえるとその大うつ病エピソードは実は双極Ⅰ型障害の大うつ病エピソード

であったということである。Akiskal らの NIMH 長期経過観察研究では、11 年間の追跡期間で 559 名の双うつ病性障害患者のうち 3.9% が双極Ⅰ型障害に 8.6% が双極Ⅱ型障害に診断が変更となった¹⁾。一方、我々が行った難治性双うつ病性障害の自然史的長期経過観察研究では 7 年間で 24% (そのうち 80% が双極Ⅱ型障害) が双極性障害に診断が変更となった⁷⁾。Akiskal らの研究と比べると難治性うつ病では高頻度に双極性障害に診断が移行する傾向がみられたが、その後 Li らの大規模コホート研究により、3944 例の双うつ病性障害のうち、ほぼ難治性うつ病に該当する治療困難例 (25.6-26.6%) では非治療困難例 (6.8-8.9%) よりも双極性障害への診断変更が多いことが証明された¹⁹⁾。したがって、躁病・軽躁病エピソード出現前の双極性障害 (偽性単極性うつ病) が難治性双うつ病性障害の要因の 1 つであり、難治性双うつ病性障害の約 1/4 は実は双極性障害である。

3) 双極性障害と難治性双うつ病性障害の密接かつ複雑な関連の臨床的意義 (図 1)

双極Ⅰ型障害の 55%、双極Ⅱ型障害の 89% はうつ病エピソードで発症するため³⁾、発症後少なくとも数年は双うつ病性障害として治療される。双極性うつ病に対する抗うつ薬の有効性は証明されておらず、むしろ無効であるという報告がある²⁸⁾。したがって、抗うつ薬で治療される偽性単極性うつ病はおのずと難治性うつ病となることになる。長い経過のうちに、抗うつ薬による躁転とはいえない軽躁・躁病相が出現し、診断は双極性障害に変更となるが、前項 2) で紹介したようにこのような診断変更例には難治性でも非難治性でも双極Ⅱ型が多い。双極性障害の治療方針に変更となって、抗うつ薬中心から気分安定薬、非定型抗精神病薬中心の処方になり、はじめて症状改善する患者も出てくる。

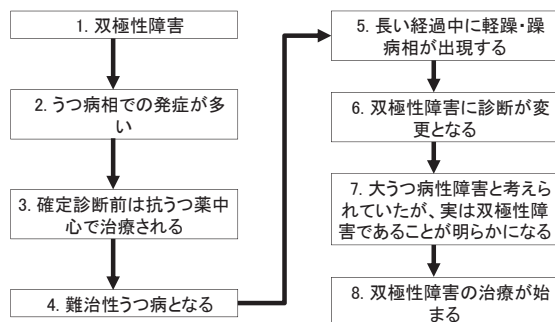


図1 双極性障害と難治性うつ病の密接かつ複雑な関連の臨床的意義

以上のように、難治性双うつ病性障害の主要因の一つは潜在性の、いいかえると確定診断前の双極性障害である。したがって、もし軽躁病・躁病エピソード出現前に双極性障害の診断が可能となれば、少なくとも難治性双うつ病性障害の 25% は解決することになる。次節ではこのような軽躁病・躁病エピソード出現前の双極性障害の診断可能性について、これまでの研究を紹介する。

V. 双極性障害の早期診断

1) 双極性うつ病と単極性うつ病の鑑別点

症状、臨床特徴により双極性うつ病と単極性うつ病を区別できれば、軽躁病・躁病エピソード出現前の双極性障害の早期診断は可能となる。多数の双極性うつ病患者と単極性うつ病患者について横断的な比較研究が複数行われてきた⁵⁾。多くの特徴が鑑別点として指摘されているが、表 1 にまとめた項目が鑑別点として取り上げられることが多い¹⁴⁾。これら 11 項目のうち、第一度親族における躁病 (双極性障害) の家族歴、抗うつ薬による躁転歴、循環気質、過去のうつ病エピソードが多いこと、25 歳未満の若年発症の 4 項目は、双極性障害でオッズ比が高いことが複数の研究で報告されている。しかし、表 1 の項目はそれぞれ単独で双極性障害の診断を疑うことはできても、確定診断することはできない。2~3 個以上の項目が陽性のとき、双極性障害である可能性は高くなるが、確実に診断を予測できる項目の組み合わせは見つかっていない。

2) 偽性単極性うつ病の予測因子

前項で紹介した方法の他に、前方視的に双うつ病性障害を追跡調査し、診断が変更とならなかった患者と双極性障害に診断が変更になった患者を比較し、診断変更前の症状、臨床特徴から双極性障害への診断変更を予測できるかどうかを知ることが必要である。何故ならば、前項の研究ではすでに発症からの罹病期間が 10 数年に及ぶ患者も対象に含まれているため、罹病期間が長くなればわからない臨床特徴も鑑別点になっており、そのような特徴は発症初期の鑑別診断には利用できない。例えば、双うつ病エピソードの反復回数が 4 回以上 (あるいは 6 回以上) であると双極性障害である可能性が高くなるが、この臨床特徴は明らかに発症から数年経って

表 1 双極性うつ病を疑う諸特徴¹⁴⁾

- 第一度親族における双極性障害の家族歴
- 抗うつ薬による躁転歴
- 発揚・循環気質 (TEMPS-A)
- 病相回数が多し反復性大うつ病エピソード
- 非定型うつ病症状
- 精神病性うつ病
- 25 歳未満の若年発症
- 混合性うつ病
- 閾値下の軽躁症状
- 2 種類以上の抗うつ薬に治療抵抗性
- リチウム増強効果が有効な難治性うつ病

から利用できる鑑別因子である。

Ⅲ 節 2) で紹介した Akiskal らによる大うつ病性障害の長期経過観察研究では、後に双極性障害に診断変更となった症例の特徴を示した¹⁾。双極

I 型障害に診断変更となった症例では、重症で短いうつ病、精神病症状が特徴であった。双極 II 型障害に診断変更となった症例では、気分の不安定性、活力に溢れている、夢の多い状態。若年発症 (平均 25 才)、多形性の精神病理、物質乱用、望ましくない社会的状況に陥りやすい傾向などが特徴であった。そのうち、気分の不安定性、若年発症は、本節 1) であげた双極性うつ病と単極性うつ病の鑑別因子 (表 1) に該当する。

我々が行った難治性大うつ病性障害の 11 年までの長期経過観察研究では双極性障害への診断変更の予測因子について検討した¹²⁾。後に双極性障害に診断変更となった群では、第一度親族の双極性障害家族歴の陽性率と抗うつ薬に併用した時のリチウム増強効果の反応率が有意に高かったが、その他の

表 2 単極性うつ病と双極性うつ病 (偽性単極性うつ病) の臨床背景の比較 (文献 12 の未発表データ)

	双極性うつ病群 (n=6)	単極性うつ病群 (n=23)
双極 I 型 : II 型	1 : 5	
性 (女 : 男) *	4 : 2	17 : 6
最終観察時年齢 (歳)	51.7 ± 7.6	51.6 ± 16.9
観察期間 (年)	9.5 ± 4.6	7.7 ± 5.2
気分障害発症年齢 (歳) *	33.5 ± 11.3	35.3 ± 16.0
うつ病相回数 *	2.0 ± 2.4	4.0 ± 12.0
当該うつ病相の期間 (年) *	4.8 ± 4.2	4.7 ± 3.9
初回うつ病相が難治である *	5 (83%)	17 (74%)
精神科的併存症 *	1 (17%)	1 (4%)
双極スペクトラム障害 (BSD) *	1 (17%)	3 (13%)
BSD の陽性項目数 *	1.3 ± 1.2	2.0 ± 1.4
リチウム増強効果前の抗うつ薬による軽躁	0 (0%)	5 (22%)
婚姻 (結婚 : 独身) *	4 : 2	14 : 9
独居 *	0 (0%)	4 (17%)
職業 (有 : 無) *	0 : 6	6 : 17
家庭の主婦 (職業無に分類) *	2	11
教育年数 (年) *	13.7 ± 2.0	13.0 ± 2.4
第一度親族の双極性障害	2 (33%)	0 (0%)
リチウム増強効果 (反応 : 非反応)	3 : 3	1 : 22
最終観察時の GAF 尺度	79.2 ± 13.6	75.2 ± 13.1
最終観察時の完全寛解率 (%)	67%	57%

平均 ± 標準偏差

* リチウム増強効果の治療をうけたときの調査項目

下線は危険率 5% 未満で有意

臨床的特徴には有意な差はみられなかった(表2)。難治性大うつ病性障害の「双極性への変更」(bipolar conversion)についてはこれまでに研究報告はなく、我々の報告が最初の報告である。

以上をまとめると、罹病期間が長い症例、すでに診断が確定した症例を含めた場合、双極性障害と大うつ病性障害の鑑別点は表1にまとめられるが、むしろ躁病・軽躁病エピソードの既往の有無の方が確定診断にはより決定的であろう。重要なのは躁病・軽躁病エピソード出現前の偽性単極性うつ病における予測因子を見出すことである。難治性偽性単極性うつ病では双極性障害の家族歴とリチウム増強効果反応陽性が、非難治性では若年発症と循環気質様の状態、精神病症状などが双極性障害への診断変更の予測因子となり、臨床で注意を要する。

VI. 新しい診断・治療法

1) 新しい気分障害エピソード診断法

時間をかけた丁寧な診察をするのは精神医学の基本であるが、たくさんの情報をもれなく集めるためにしばしば予診票や質問紙が活用されている。

a) PHQ-9

大うつ病エピソードの自記式質問紙としてはPHQ-9が有用であり、その日本語版のプライマリーケアでの妥当性検証研究では高い感度0.84と特異度0.95が報告されている²⁰⁾。PHQ-9はDSM-IV-TRの大うつ病エピソードの診断基準9項目と同じ質問で成り立っていることが特徴であり、DSM-IV-TRの診断基準をわかりやすく表現していることから患者・家族の疾患教育にも利用可能である。精神科領域では気分障害以外の精神疾患においてもうつ病の併存率が高いことが報告されており、併存の見逃しを防ぐためにもPHQ-9を精神科臨床に応用することができる。我々は精神科の初診患者にPHQ-9を施行し、専門医のDSM-IV-TR診断を外的標準として精神科領域における有用性と妥当性を検討した¹³⁾。PHQ-9には「アルゴリズム診断」と「総点 ≥ 10 」の2つの解析方法があるが、大うつ病エピソード診断における感度はそれぞれ0.78、0.94、特異度はそれぞれ0.67、0.50であった。大うつ病エピソードのスクリーニングを目的とするときは、特異度は

下がるが、PHQ-9総点10点以上の基準を用いたほうがよいことが示唆された。偽陽性が多く見られたが、それらの症例の診断は統合失調症、パニック障害、不眠症、摂食障害、適応障害、認知症などであり、うつ症状は認められたが、大うつ病エピソードの診断基準は満たさなかった。一方、PHQ-9を大うつ病性障害の診断スクリーニングに用いるときは特異度、陽性的中率が少し低下する。その理由は双極性障害の大うつ病エピソードが陽性となるからである。精神科臨床では大うつ病性障害以外の疾患でもうつ症状を訴えることが多く、PHQ-9陽性でも2人に1人は大うつ病性障害とはいえず、その一部は双極性障害の大うつ病エピソードであることは使用上留意すべき点である。

b) 躁病エピソードスクリーニングテスト(表3)

本項a)で述べたように、PHQ-9には躁病・軽躁病の除外診断の項目がないために、大うつ病エピソードをスクリーニングできても、大うつ病性障害

表3 過去の躁病あるいは軽躁病エピソードの自記式スクリーニングテスト^{11,16)}

以下の質問があなたにあてはまりましたら「はい」に○を、あてはまらなければ「いいえ」に○をつけてください。

1. これまでの人生で、気分高揚し、ハイテンションで、怒りっぽく、普段の調子(100%)を超えた時期が数日以上続いたことがありますか?

はい いいえ

1で「はい」に○をつけた方は以下の質問にお答え下さい

2. その時、いつもより自信がありましたか?
はい いいえ
3. その時、あまり寝なくても平気でしたか?
はい いいえ
4. その時、いつもよりよくしゃべりましたか?
はい いいえ
5. その時、いろいろな考えが次々に思いつきましたか?
はい いいえ
6. その時、次々に関心や興味がうつりましたか?
はい いいえ
7. その時、活発・精力的に活動できましたか?
はい いいえ
8. その時、買い物・賭け事・投資・異性との交際などが多くなりましたか?
はい いいえ

あるいは双極性障害大うつ病エピソードかどうかを診断することはできなかった。そこで PHQ-9 の短所を補うために、DSM-IV-TR の躁病・軽躁病エピソードの診断基準 8 項目と同じ質問で構成した躁病エピソードスクリーニングテストを我々は最近開発した (表 3)^{11, 16)}。質問 1 は DSM-IV-TR の躁病・軽躁病エピソードの診断基準の必須項目であるが、この質問が気分障害患者で陽性であれば感度 0.75、特異度 0.93 で双極性障害をスクリーニングすることができる。一方、質問 1 が陽性で、質問 2～8 のうち 3 項目以上が陽性であると DSM-IV-TR の躁病・軽躁病エピソードの診断基準を満たす可能性が考えられるが、この場合の感度は 0.68、特異度は 0.94 であり、意外なことに質問 1 だけのときと臨床的有用性はあまり変わらなかった。

スクリーニングの目的には 1 質問のみでよいという点と、患者さんや家族に躁病・軽躁病の診断概念を説明する疾患教育にも利用できる点が、これまでの Mood Disorder Questionnaire (MDQ) や Hypomania Checklist-32 (HCL)、Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS) などの躁病スクリーニング質問紙²⁶⁾に比べて本質問紙が優れている点である。

2) 難治性大うつ病性障害の新しい治療法

筆者らは難治性大うつ病性障害の治療ガイドライン試案をこれまでの臨床研究のエビデンスにもとづいて作成した (表 4)¹⁰⁾。国内外の最近の難治性大うつ病性障害に関する研究では、非定型抗精神病薬 (オランザピン、アリピプラゾール) や反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の有効性が大規模な二重盲検比較試験で報告され、ドパミン・アゴニストの有効性がオープン試験で報告されている。したがって、従来の ECT、リチウムや甲状腺ホルモン併用による増強治療に加えて、以上の治療法が今後わが国でも難治性大うつ病性障害の治療に導入されてくることが期待される。そのうち、アリピプラゾールの抗うつ薬への併用はすでに大規模な偽薬との二重盲検比較試験が国内で施行され、申請中である。

新しい難治性大うつ病性障害の治療法は、rTMS を除くとドパミン系に作用する薬物であること、双極性障害にも有効であること、などが特徴である。Ⅳ節 2) でも述べたが、難治性大うつ病性障害の主要因の一つは双極性障害であり、双極性障害 (特にそのうつ病相) に有効な治療法は難治性大うつ病性

表 4 難治性大うつ病性障害の治療ガイドライン (文献 10 を一部改変)

第 1 選択:

ECT
リチウム
(血中濃度 0.5mmol/l 以上、適応外使用)

第 2 選択:

非定型抗精神病薬併用
(オランザピン、アリピプラゾールなど、適応外使用)
トリヨードサイロニン (T3) 併用
(37.5 μ g/日、適応外使用)

第 3 選択:

L-サイロキシン併用
(freeT4 濃度は正常値の上限の約 1.5 倍となるように用量調整する。ただし、半減期が 5～7 日と著しく長いため、定常状態に達するのに数週間を要する。適応外使用)
ドパミン・アゴニスト
(プロモクリプチン 5～22.5mg/日、プラミベキソール 0.25～2mg/日) 併用 (適応外使用)

それぞれの治療に必要な治療期間は確定されていないが、4～8 週間の治療後、無効であれば、次の治療に進む。

今後、本邦に導入される可能性のある治療: 第 2 選択として反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS、ただし両側性)

障害にも有効である可能性が高い。この点が今後の難治性大うつ病性障害の治療法開発のヒントである。

Ⅶ. おわりに

うつ病の長期予後に影響する主要因として「難治性」と「反復性」を取り上げ、概説した。「双極性」は「難治性」にも「反復性」にも強く関与しており、大うつ病性障害の診断・治療において重要な鍵概念である。躁病・軽躁病エピソードのスクリーニング法開発による見逃しの防止、疾患教育が診断上重要である。難治性大うつ病性障害の治療法としては、ドパミン系に作用する薬物、双極性障害の治療薬が有効であることが示唆されており、今後の治療法開発のヒントになる。これらの要因の解決により、大うつ病性障害の長期予後が向上することが期待される。

文 献

- 1) Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ et al : Switching from 'unipolar' to bipolar II. An

- 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 52 : 114-123,1995.
- 2) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR. 4th edition. Text Revision ed. American Psychiatric Association, Washington, DC, 2000.
- 3) Daban C, Colom F, Sanchez-Moreno J et al : Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Compr Psychiatry* 47 : 433-437,2006.
- 4) Furukawa TA, Kitamura T, Takahashi K : Time to recovery of an inception cohort with hitherto untreated unipolar major depressive episodes. *Br J psychiatry* 177 : 331-335,2000.
- 5) Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness : bipolar disorders and recurrent depression, 2nd ed. Oxford University Press, New York, 2007.
- 6) 井上 猛, 小山 司 : 三環系・四環系抗うつ薬に治療抵抗性うつ病の定義の妥当性に関する研究—第二選択の三環系・四環系抗うつ薬への変更は有効な治療戦略か—. *臨床精神医学* 26 : 1603-1607,1997.
- 7) Inoue T, Nakagawa S, Kitaichi Y et al : Long-term outcome of antidepressant-refractory depression : the relevance of unrecognized bipolarity. *J Affect Disord* 95 : 61-67,2006.
- 8) 井上 猛, 小山 司: 難治性うつ病. 上島国利, 樋口輝彦, 野村総一郎, 大野裕, 神庭重信, 尾崎紀夫 編: 気分障害, 医学書院, 東京, 2008. p. 512-533.
- 9) 井上 猛, 北川 信樹, 中川 伸他 : うつ病における寛解と再発、自殺. *臨床精神薬理* 11 : 421-429,2008.
- 10) 井上 猛, 鈴木克治, 小山 司 : 難治性うつ病に対するドパミン・アゴニストの臨床効果 (難治性気分障害の治療 : エビデンスレビュー). *臨床精神医学* 38 : 1093-1104,2009.
- 11) 井上 猛, 小山 司. 躁状態. 山内俊雄, 岡崎裕士, 神庭重信, 小山 司, 武田雅俊 編 : 精神科専門医のためのプラクティカル精神医学. 中山書店, 東京, 2009. p. 35-40.
- 12) Inoue T, Abekawa T, Nakagawa S et al : Long-term naturalistic follow-up of lithium augmentation : relevance to bipolarity. *J Affect Disord* 129 : 64-67,2011.
- 13) Inoue T, Tanaka T, Nakagawa S et al : Utility and limitations of PHQ-9 in a clinic specializing in psychiatric care. *BMC Psychiatry* 12 : 73,2012.
- 14) 井上 猛 : 双極性うつ病の鑑別診断. *BI-POLAR コンパクトガイド*. 日本イーライリリー, 神戸, 2012.
- 15) Judd LL, Akiskal HS, Maser JD et al : Major depressive disorder : a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord* 50 : 97-108,1998.
- 16) 亀山梨絵, 井上 猛, 田中輝明他 : DSM-IVに基づいた新しい躁病相スクリーニングテストの臨床的有用性. 第24回日本総合病院精神医学会学術総会, 福岡, 2011.
- 17) Kanai T, Takeuchi H, Furukawa TA et al : Time to recurrence after recovery from major depressive episodes and its predictors. *Psychol med* 33 : 839-845,2003.
- 18) Kiejna A, Rymaszewska J, Hadry's T et al : Bipolar or unipolar ? -The question for clinicians and researchers. *J Affect Disord* 93 : 177-183,2006.
- 19) Li CT, Bai YM, Huang YL et al : Association between antidepressant resistance in unipolar depression and subsequent bipolar disorder : cohort study. *Br J Psychiatry* 200 : 45-51,2012.
- 20) Muramatsu K, Miyaoka H, Kamijima K et al : The patient health questionnaire, Japanese version : validity according to the mini-international neuropsychiatric interview-plus. *Psychol Rep* 101 : 952-960,2007.
- 21) Perlis RH, Brown E, Baker RW et al : Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *Am J Psychiatry* 163 : 225-231,2006.

- 22) Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al : Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps : a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 163 : 1905-1917,2006.
- 23) Solomon DA, Keller MB, Leon AC et al : Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J psychiatry* 157 : 229-233,2000.
- 24) Souery D, Oswald P, Massat I et al : Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder : results from a European multicenter study. *J Clin psychiatry* 68 : 1062-1070,2007.
- 25) Takeshima M, Kitamura T, Kitamura M et al : Impact of depressive mixed state in an emergency psychiatry setting : a marker of bipolar disorder and a possible risk factor for emergency hospitalization. *J Affect Disord* 111 : 52-60,2008.
- 26) 田中輝明, 小山 司: 双極性障害の評価尺度: 過小診断と過剰診断の問題をふまえて. *臨床精神医学* 40 : 251-259,2011.
- 27) Thase ME, Rush AJ. Treatment-resistant depression. In : Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology : The Fourth Generation of Progress*. New York : Raven Press : 1995. p. 1081-1097.
- 28) Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A et al : Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder : update 2009. *Bipolar Disord* 11 : 225-255,2009.

【特集 うつ病研究の現状と課題】

身体疾患に伴ううつ病

Depression comorbid with physical illness

奥村泰之、伊藤弘人

Yasuyuki Okumura, Hiroto Ito

はじめに

2005年に世界保健機関は、「精神の健康なくして健康なし (No health without mental health)」という標語を支持し¹⁰⁾、その後、2007年のThe Lancet誌は、その標語の論文を掲載するなど²⁷⁾、身体疾患に伴う精神疾患について注目が集まっている。特にうつ病に関する研究が多く蓄積されており、2010年に英国国立医療技術評価機構は、「慢性身体疾患を有する成人におけるうつ病の治療と管理」という治療ガイドラインを公開するに至っている²³⁾。また、身体疾患の関連学会も、うつ病の治療と管理の重要性を認識しており、例えば、アメリカ心臓協会は、通常診療の一環として、すべての循環器病患者に、うつ病のスクリーニング検査を実施し、適切な治療に結びつけるよう推奨している¹⁵⁾。本稿では、身体疾患の中でも、糖尿病をモデル的に取りあげ、身体疾患に伴ううつ病に関するエビデンスを集積し、我が国のうつ病診療の今後のあり方について考察する際に必要な情報を提供することを目的とする。

糖尿病に併存するうつ病の疫学

糖尿病に併存するうつ病の疫学研究は、数多く実施されており、様々な観点からメタ・アナリシスが報告されている^{1-3, 5, 11, 13, 17, 24)}。そこでは、糖尿病患者に、精神疾患の診断基準を満たすレベルのうつ病が併存する割合は11%であると報告されている³⁾。また、糖尿病を有さない人と比べると、糖尿病を有している人の方が、うつ病を有するオッズが1.5～2.1倍高いと推定されている²⁾。こ

うした糖尿病にうつ病が併存する機序は不明瞭であるものの、「糖尿病はうつ病が発症する危険因子である」²⁴⁾、一方、「うつ病は糖尿病が発症する危険因子である」¹³⁾という双方向の因果関係にあることは確からしい。

糖尿病にうつ病が併存することは、患者・医療従事者・社会全体にとって、様々なネガティブな影響がある。例えば、うつ病は、糖尿病治療のアドヒアランスの低下の一因となっている¹¹⁾。また、うつ病は、生活の質の低下や血糖コントロール不良と関連し^{1, 17)}、糖尿病性神経障害などの糖尿病性合併症の危険因子であると考えられている⁵⁾。さらに、最も強いエンドポイントを取りあげた、10年間にわたるコホート研究では、糖尿病にうつ病が併存すると、死亡率が1.6倍上昇することが示されている²⁸⁾。医療費の観点では、糖尿病にうつ病を併存すると、外来の利用数と処方薬剤数が増えることから、直接医療費が4.5倍になると計上されている⁷⁾。

糖尿病に併存するうつ病の治療

こうした問題を解決すべく、糖尿病に併存するうつ病の治療法を開発することが期待され、うつ病や糖尿病の重症度をエンドポイントとした臨床研究が蓄積されつつある。様々な観点から臨床研究が実施されているため、ここでは、以下の適格基準を用いて、臨床研究を収集した：①主たる調査対象は糖尿病患者であること (i.e., 様々な慢性身体疾患を対象として、糖尿病をサブグループ解析しているものは対象外)、②うつ病の症状の軽減を主要評価項目としていること (i.e., うつ病の一次予防は対象外)、③研究法は無作為化比較試験であること、④英文で出版されている論文であること。

筆者らの知る限り、表1に示す10編の臨床研究がある^{6, 9, 12, 18-21, 25, 26, 29)}。治療法は、抗うつ薬が6編、

心理社会的介入が2編、複合的介入が2編であった。うつ病の重症度が、治療により改善していると、統計的有意性を得ている研究は7編であった。一方、糖尿病の重症度が、治療により改善していると、統計的有意性を得ている研究は2編であった。つまり、これまでの研究では、糖尿病に併存するうつ病の症状軽減に効果のある治療法が明らかにされてきている。

調査対象の適格基準は、研究により多様であるが、「うつ病」と「糖尿病」の重症度の2軸から把握すると理解の助けとなる(図1)。「うつ病」の適格基準として、①うつ病のスクリーニング検査で陽性の症例に限定し、うつ病の診断基準を満たすか否かは問わない研究、②うつ病の診断基準を満たす症例に限定する研究、③うつ病の診断基準を満たし、一定以上のうつ病の重症度の症例に限定する研究の3段階に分類できる。糖尿病の適格基準として、①糖尿病の診断があるとして、血糖コントロールの状態を問わない研究、②一定以上の血糖コントロール不良例に限定する研究、③重篤な糖尿病性合併症を有している者に限定する研究の3段階に分類できる。「うつ病」と「糖尿病」の重症度の2軸は、臨床研究の結果を日常診療に活かす際に参照されたい。

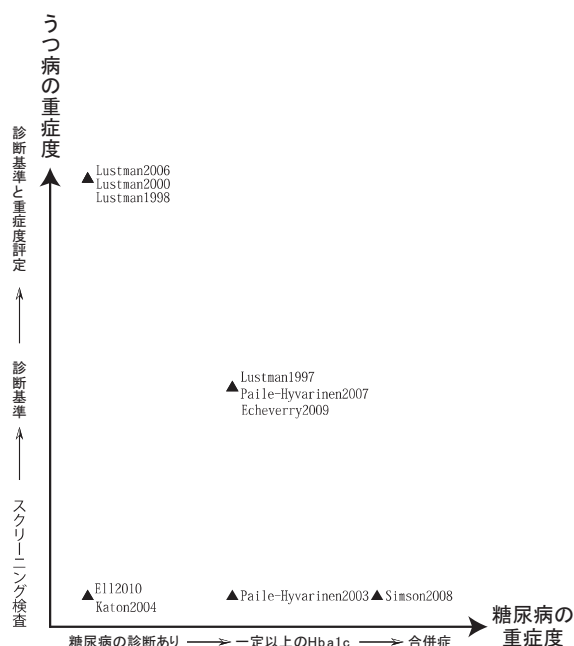


図1 うつ病と糖尿病の重症度の2軸による臨床研究の位置づけ

糖尿病に併存するうつ病に 気づくための4方略

糖尿病に併存するうつ病を治療する前に、糖尿病の診療においてうつ病に気づく必要がある。これまでの臨床研究では、うつ病に気づくために、4つの方略がとられている(表1)。第1に、全例に、うつ病の診断基準を満たすかを検討する方法がある^{20, 21)}。この方法は、うつ病の正確な診断をするという観点からは望ましい。しかし、うつ病の診断基準に精通した専門家の膨大な労力を要するため、研究目的以外で実施することは困難であろう。第2に、全例に、うつ病のスクリーニング検査を実施する方法がある^{9, 29)}。この方法は、うつ病の診断基準に精通した専門家の必要性が問われないため、実施可能性の観点からは望ましい。しかし、うつ病陽性と誤って判断される症例(偽陽性)とうつ病陰性と誤って判断される症例(偽陰性)を排除できないこと、何らかの事情によりスクリーニング検査の得点が一時的に上がっている症例を排除できないなどの限界がある。第3に、全例に、うつ病のスクリーニング検査を実施し、スクリーニング検査で陽性の症例に限定して、うつ病の診断基準を満たすかを検討する方法がある⁶⁾。この方法は、実施可能性とうつ病の診断の正確性の両者の観点からバランスが良い。第4に、全例に、うつ病のスクリーニング検査を実施し、一定期間の後(e.g., 2週間)に、スクリーニング検査で陽性の症例に限定して、うつ病のスクリーニング検査を再度実施する方法がある¹²⁾。この方法は、うつ病の診断の正確性に限界は残されるものの、うつ病の診断基準に精通した専門家の人的資源が十分でない場合には、最善の方法であると思われる。

糖尿病に併存するうつ病の スクリーニング検査

糖尿病患者において、うつ病のスクリーニング検査が機能するかを検討するために、診断精度の研究が蓄積されている⁸⁾。主要なスクリーニング検査の感度/特異度は、Patient Health Questionnaire 9は82%/68%、Beck Depression Inventoryは85%/79%、Center for Epidemiology Studies-Depressionは90%/78%、Hospital Anxiety and Depression Scaleは77%/66%、Zung Self-Rating Depression Scaleは86%/76%と報告されている⁸⁾。数多くのスクリー

表1 糖尿病に併存するうつ病への無作為化比較試験

								主要評価項目 の改善の有無	
研 究	うつ病の 治療法	主な適格基準	標本 抽出法	n	治療者の 職種	治療 期間	うつ 病	糖尿 病	
薬物療法									
Lustman 1997 ²⁰⁾	Nortriptyline (TCAs) vs. 偽薬	1) インスリン依存型 / 非依存型糖尿病 2) HbA1c $\geq$ 9% 3) 大うつ病性障害 (DIS) 4) 21 ～ 65 歳	全例	28	内科医	8 週間	○	×	
Lustman 2000 ¹⁹⁾	Fluoxetine (SSRIs) vs. 偽薬	1) 1 型 /2 型糖尿病 2) 中等症以上 (BDI $\geq$ 14/HAM-D $\geq$ 14) の大うつ病性障害 (DIS) 3) 21 ～ 65 歳	不明	54	不明	8 週間	○	×	
Paile- Hyvärin- en 2003 ²⁵⁾	Paroxetine (SSRIs) vs. 偽薬	1) 診断から1年以上経過している2型 糖尿病 2) HbA1c $\geq$ 6.5% / 空腹時血糖 $\geq$ 126 mg/dl 3) 軽症から中等症のうつ状態 (2.5 $\leq$ MADRAS $\leq$ 12) 4) 閉経後の50 ～ 70 歳の女性	不明	13	内科医	10 週間	×	×	
Lustman 2006 ¹⁸⁾	Sertraline (SSRIs) vs. 偽薬	1) 1 型 /2 型糖尿病 2) Sertraline 治療の開始前は、中等症以上 (BDI $\geq$ 14/HAM-D $\geq$ 15) の大うつ病性障害 (DISH) 3) Sertraline 治療により16 週間以内に寛解	不明	130	内科医、 ナース・ プラクティ ショナー	52 週間	○	×	
Paile- Hyvärin- en 2007 ²⁶⁾	Paroxetine (SSRIs) vs. 偽薬	1) 診断から1年以上経過している2型糖尿病 2) HbA1c $>$ 7% 3) 軽症の大うつ病性障害 (DSM-IV)	不明	37	内科医	6 か月	×	×	
Echev- erry 2009 ⁶⁾	Sertraline (SSRIs) vs. 偽薬	1) スクリーニング検査でうつ病陽性 (二質問法) 2) 大うつ病性障害 (CDIS) 3) HbA1c $\geq$ 8%	二次	75	不明	6 か月	×	○	
心理社会的介入									
Lustman 1998 ²¹⁾	認知行動療法 と糖尿病教育 vs. 糖尿病教育	1) 2 型糖尿病 2) 中等症以上 (BDI $\geq$ 14) の大うつ病性 障害 (DIS) 3) 21 ～ 70 歳	全例	41	心理士	10 週間	○	○	
Simson 2008 ²⁹⁾	支持的心理 療法 vs. 通常治療	1) 糖尿病足病変 2) スクリーニング検査でうつ病陽性 (HADS $\geq$ 8) 3) 入院日数が3 週間以上になる 4) 75 歳未満	一次	30	不明	5 週間	○	NA	
複合的介入									
Katon 2004 ¹²⁾	共同的ケア (問題解決療法 / 抗うつ薬) vs. 通常治療	1) 1 型 /2 型糖尿病 2) スクリーニング検査でうつ病陽性 (PHQ-9 $\geq$ 10) 3) 2 週間後も軽症以上のうつ状態が持続 (SCL-90-D $>$ 1.1)	二次	288	看護師、 内科医、 精神科医	1 年間	○	×	
Ell2010 ⁹⁾	共同的ケア (問題解決療法 / 抗うつ薬) vs. 通常治療	1) 糖尿病 1 型 /2 型糖尿病 2) スクリーニング検査でうつ病陽性 (PHQ-9 $\geq$ 10 かつ中核症状のうち最低1つを選択) 3) 18 歳以上	一次	281	糖尿病うつ病治療 士、内科 医、精神 科医	1 年間	○	×	

BDI = Beck Depression Inventory ; CDIS = Computerized Diagnostic Interview Survey ; DIS = National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule-Version Three-Revised ; DISH = Depression Interview and Structured Hamilton scale ; HAM-D = Hamilton Rating Scale for Depression ; MADRAS = Montgomery-Å sberg Depression Rating Scale ; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire 9 ; SCL-90-D = depression subscale of the Hopkins Symptom Checklist-90 ; 一次 = 一次スクリーニング ; 二次 = 二次スクリーニング .

ニング検査があるものの、「どの検査を選択すべきか？」という臨床的疑問に答えられるような、検査間を比較検討している研究は不足している。

うつ病のスクリーニング検査の実施を、うつ病の診断基準を満たすかを検討する前段階として位置づける場合は、陽性的中率（検査で陽性である者が、真にうつ病である割合）が特に重要となる。図1には、真のうつ病の有病率が5%から20%の状況下で、スクリーニング検査の4パターンの感度／特異度による、陽性的中率の相違を示している。スクリーニング検査の感度／特異度が77%/66%であると、真の有病率が10%の状況下では、陽性的中率は20%程度である。また、スクリーニング検査の感度／特異度が90%/79%でも、真の有病率が10%の状況下では、陽性的中率は30%を超える程度に過ぎない。

この数値実験から容易に想像できる点は、うつ病のスクリーニング検査で陽性の症例に対して、うつ病の診断基準を満たすかを検討しても、多くの場合は「診断の結果うつ病ではない」と判断されることになる。有病率が10%程度の状況で陽性的中率を上げるには、一定の限界がある。

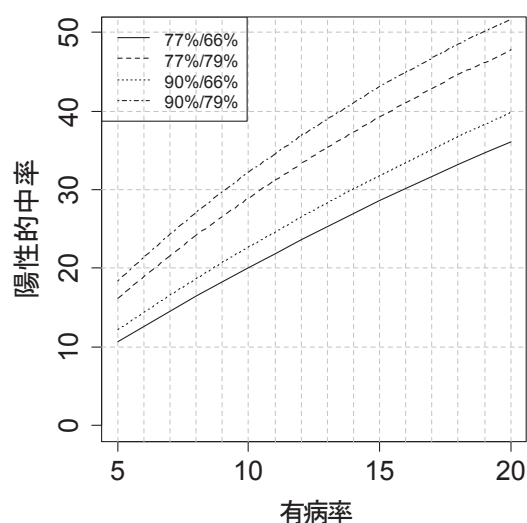


図2 真の有病率と4パターンの感度／特異度による陽性的中率の相違

うつ病のスクリーニング検査に関する臨床的疑問

うつ病のスクリーニング検査は、糖尿病の診療に限らず、様々な身体疾患の診療において実施経験が積み、多くの臨床的疑問が検討されてきている。

ここでは、3つの興味深い臨床的疑問と、その回答を紹介する。

1. スクリーニングは社会全体に利益をもたらすか？

うつ病のスクリーニング検査を実施しないことに比べると、スクリーニング検査を実施すると、検査の実施費用ばかりでなく、治療に伴う薬剤費などの医療費が発生する。一方、スクリーニング検査を実施した方が、適切な治療につながる可能性が上がり、うつ病により低下している労働生産性が向上するなど、社会全体にとっては利益が生じるかもしれない。Valenstein et al³²⁾ は、プライマリ・ケアに受診している、ある40歳の男性を想定した場合に、うつ病のスクリーニング検査を実施しないことに比べ、スクリーニング検査を実施することによる、増分費用効果比を社会全体の観点から検討している。増分費用効果比は、スクリーニング検査の実施頻度が1年に1度であると192,444米ドル／質調整生存年数(Quality Adjusted Life Year: QALY)、3年に1度であると81,686米ドル／QALY、5年に1度であると50,988米ドル、生涯に1度であると32,053米ドル／QALYになると推計されている。この分析には様々な仮定が置かれており、仮定の基になるデータが古いため、推計値の解釈には注意を要する。しかし、費用効果的と考えられるスクリーニングの実施頻度は、生涯に1度であるときに限られるという、衝撃的な結果であった。

2. スクリーニングは患者に利益をもたらすか？

うつ病のスクリーニング検査を実施しないことに比べると、スクリーニング検査を実施すると、治療者がうつ病に気づく割合が増え、適切な治療につながる可能性が上がり、うつ病の重症度の改善につながるであろうか。Gilbody et al³⁰⁾ は、無作為化比較試験のメタ・アナリシスを実施することにより、この疑問に答えている。精神科以外の領域で、スクリーニング検査を実施すると、治療者がうつ病に気づく割合が少し上がること(Relative Risk [RR] 1.27, 1.02～1.59)、治療につながる可能性が少し上がること(RR 1.30, 0.97～1.76)、うつ病の重症度の改善にはつながらないこと(Standardized Mean Difference -0.02, -0.25～0.20)が明らかにされている。つまり、スクリーニング検査を実施するだけでは、患者に利益をもたらすことは、あまり期待でき

ない。患者が利益を享受するには、うつ病治療の体制を組織的に整えることが必要であると考えられている。

3. スクリーニング検査の得点の変化は偶然か？

うつ病のスクリーニング検査の客観性には一定の限界があり、何らかの事情によりスクリーニング検査の得点が一時的に上がることもある。そのため、先に述べたように、スクリーニング検査を一定の間隔を空けて2回実施し、両方の時点でうつ病陽性の症例に限定して、治療を開始するという試みがある⁹⁾。この際、1回目と2回目の測定間で、「真」のうつ病の重症度に変化がなくても、スクリーニング検査の得点は変化し得る。それでは、何点程度の得点の変化までは、偶然により生じ得ると判断できるだろうか。こうした疑問には、尺度特性の中で、測定誤差を検討することにより答えることができる⁴⁾。例えば、Patient Health Questionnaire 9の4点以内の変化は、測定誤差の範囲であると明らかにされている^{16, 22)}。このように、スクリーニング検査の尺度特性として、感度/特異度だけではなく、測定誤差を理解することは、ある患者個人への対処を決定する上で重要である。

おわりに

本稿では、糖尿病をモデル的に取りあげ、身体疾患に伴ううつ病に関するエビデンスを集積した。最後に、我が国のうつ病診療の今後のあり方について考察する。先に述べたように、糖尿病に併存するうつ病を治療する前に、糖尿病の診療において、うつ病に気づく必要がある。そのためには、うつ病のスクリーニング検査を実施するだけではなく、うつ病治療の体制を組織的に整える必要がある。こうした観点から開発されている治療法として、共同的ケアがある^{9, 12)}。共同的ケアの主たる治療者は、内科の看護師や医師である(表1)。精神科医の役割は、主たる治療者へのスーパーバイズと、重症/治療抵抗性の症例への対応である。共同的ケアは、精神科医の人的資源が十分ではない状況下でも、膨大な潜在患者数を占める身体疾患に伴ううつ病に対して、運用可能な治療法となりうる。我が国でも、共同的ケアの臨床試験は、すでに開始されている³¹⁾。さらに、6つの国立高度専門医療研究センターが共同

で、共同的ケアを実施する環境を作るための、教育プログラムを開発中である¹⁴⁾。共同的ケアが、我が国でも、限られた資源を有効に活かすための治療法になりうるか、今後の期待が高まる。

文 献

- 1) Ali, S., Stone, M., Skinner, T. C. et al : The association between depression and health-related quality of life in people with type 2 diabetes : a systematic literature review. *Diabetes Metab Res Rev* 26 : 75-89, 2010.
- 2) Ali, S., Stone, M. A., Peters, J. L. et al : The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 23 : 1165-1173, 2006.
- 3) Anderson, R. J., Freedland, K. E., Clouse, R. E. et al : The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes : a meta-analysis. *Diabetes Care* 24 : 1069-1078, 2001.
- 4) Beaton, D. E. : Understanding the relevance of measured change through studies of responsiveness. *Spine (Phila Pa 1976)* 25 : 3192-3199, 2000.
- 5) de Groot, M., Anderson, R., Freedland, K. E. et al : Association of depression and diabetes complications : a meta-analysis. *Psychosom Med* 63 : 619-630, 2001.
- 6) Echeverry, D., Duran, P., Bonds, C. et al : Effect of pharmacological treatment of depression on A1C and quality of life in low-income Hispanics and African Americans with diabetes : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 32 : 2156-2160, 2009.
- 7) Egede, L. E., Zheng, D., Simpson, K. : Comorbid depression is associated with increased health care use and expenditures in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 25 : 464-470, 2002.
- 8) Ell, K., Katon, W., Lee, P. J. et al : Depressive symptom deterioration among predominantly Hispanic diabetes patients in safety

- net care. *Psychosomatics* 53 : 347-355, 2012.
- 9) Ell, K., Katon, W., Xie, B. et al : Collaborative care management of major depression among low-income, predominantly Hispanic subjects with diabetes : a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 33 : 706-713, 2010.
 - 10) Europe, W. H. O. R. O. f : Mental Health Action Plan for Europe : Facing the Challenges, Building Solutions. First WHO European Ministerial Conference on Mental Health, Helsinki, Finland 12-15 January 2005. World Health Organization, 2005.
 - 11) Gonzalez, J. S., Peyrot, M., McCarl, L. A. et al : Depression and diabetes treatment non-adherence : a meta-analysis. *Diabetes Care* 31 : 2398-2403, 2008.
 - 12) Katon, W. J., Von Korff, M., Lin, E. H. et al : The Pathways Study : a randomized trial of collaborative care in patients with diabetes and depression. *Arch Gen Psychiatry* 61 : 1042-1049, 2004.
 - 13) Knol, M. J., Twisk, J. W., Beekman, A. T. et al : Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* 49 : 837-845, 2006.
 - 14) 国立精神・神経医療研究センター : メンタルケアモデル開発ナショナルプロジェクト (<http://www.mhcnpsakura.ne.jp/>) , 2012, 閲覧日 : 2012.9.12.
 - 15) Lichtman, J. H., Bigger, J. T., Jr., Blumenthal, J. A. et al : Depression and coronary heart disease : Recommendations for screening, referral, and treatment : A science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research : endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation* 118 : 1768-1775, 2008.
 - 16) Lowe, B., Unutzer, J., Callahan, C. M. et al : Monitoring depression treatment outcomes with the patient health questionnaire-9. *Med Care* 42 : 1194-1201, 2004.
 - 17) Lustman, P. J., Anderson, R. J., Freedland, K. E. et al : Depression and poor glycemic control : a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 23 : 934-942, 2000.
 - 18) Lustman, P. J., Clouse, R. E., Nix, B. D. et al : Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 63 : 521-529, 2006.
 - 19) Lustman, P. J., Freedland, K. E., Griffith, L. S. et al : Fluoxetine for depression in diabetes : a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 23 : 618-623, 2000.
 - 20) Lustman, P. J., Griffith, L. S., Clouse, R. E. et al : Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes : results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 59 : 241-250, 1997.
 - 21) Lustman, P. J., Griffith, L. S., Freedland, K. E. et al : Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 129 : 613-621, 1998.
 - 22) McMillan, D., Gilbody, S., Richards, D. : Defining successful treatment outcome in depression using the PHQ-9 : a comparison of methods. *J Affect Disord* 127 : 122-129, 2010.
 - 23) National Institute for Health and Clinical Excellence : Depression in adults with a chronic physical health problem : Treatment and management. British Psychological Society and Gaskell, London, 2010.
 - 24) Nouwen, A., Winkley, K., Twisk, J. et al : Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression : a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 53 : 2480-2486, 2010.
 - 25) Paile-Hyvarinen, M., Wahlbeck, K., Eriksson, J. G. : Quality of life and metabolic status in mildly depressed women with type 2 diabetes treated with paroxetine : a single-blind

- randomised placebo controlled trial. BMC Fam Pract 4 : 7, 2003.
- 26) Paile-Hyvarinen, M., Wahlbeck, K., Eriksson, J. G. : Quality of life and metabolic status in mildly depressed patients with type 2 diabetes treated with paroxetine : a double-blind randomised placebo controlled 6-month trial. BMC Fam Pract 8 : 34, 2007.
- 27) Prince, M., Patel, V., Saxena, S. et al : No health without mental health. Lancet 370 : 859-877, 2007.
- 28) Richardson, L. K., Egede, L. E., Mueller, M. : Effect of race/ethnicity and persistent recognition of depression on mortality in elderly men with type 2 diabetes and depression. Diabetes Care 31 : 880-881, 2008.
- 29) Simson, U., Nawarotzky, U., Friese, G. et al : Psychotherapy intervention to reduce depressive symptoms in patients with diabetic foot syndrome. Diabet Med 25 : 206-212, 2008.
- 30) U.S. Preventive Services Task Force : Screening for depression in adults : U.S. preventive services task force recommendation statement. Ann Intern Med 151 : 784-792, 2009.
- 31) UMIN 臨床試験登録システム : プライマリケアにおけるうつ病診療に対するコラボティブケアの有用性の検討 (オープンラベル多施設共同準ランダム化並行群間比較試験) UMIN000007083 (<https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000008343&type=summary&language=J>) , 2012, 閲覧日 : 2012.9.13.
- 32) Valenstein, M., Vijan, S., Zeber, J. E. et al : The cost-utility of screening for depression in primary care. Ann Intern Med 134 : 345-360, 2001.

【特集 うつ病研究の現状と課題】

地域医療計画の中のうつ病

Support to depressive persons devised in the Medical Care Plan

堀口寿広、奥村泰之、伊藤弘人

Toshihiro Horiguchi, Yasuyuki Okumura, Hitoro Ito

1. 地域医療計画について

地域医療計画とは医療法（昭和23年）の第一次改正（昭和60年）により、同法第30条の4で規定されたもので、厚生労働大臣の定める「良質かつ適切な医療を効率的に提供する体制の確保を図るための基本的な方針」に即して、かつ、地域の実情に応じて、当該都道府県における医療提供体制の確保を図るために定める計画である。策定は都道府県の義務であり、「〇〇県医療保健計画」など、呼称は地域によって異なる。都道府県の施策の基本構想「総合計画」に即した医療部門の個別計画に位置付けられ、まちづくりの長期・中期計画、既存の各部門の計画（障害者基本計画、障害福祉計画、次世代育成支援対策にもとづく地域行動計画、老人福祉計画、健康増進計画など）の理念や施策等との整合性や連携を図りつつ策定される。政令指定都市の中にも地域医療計画を策定しているところがあるが、独自のものを策定する地域と、知事から依頼を受けて策定した二次医療圏の医療計画とする地域がある。その他の市町村には標題に「医療」の語を含むものもあり内容も医療の供給について書かれているが、「21世紀における国民健康づくり運動（健康日本21）」（平成12年3月策定、平成24年7月10日第2次計画策定）を根拠とした地域保健計画であり、さらに地域によっては複数の他の部門計画を兼ねていることもある。

地域医療計画は昭和60年の第一次医療法改正において規定されたものである。その後も改正が行われ、平成16年から進められた「医療計画の見直し等に関する検討会」（座長：黒川 清 東京大学客員

教授）等における、病床数の規制を主とした目標の設定では十分ではないとする意見を経て、平成18年の第五次改正（平成19年4月施行）により、国が基本方針を定め、「疾病又は事業ごとの医療体制構築に係る指針」（平成19年7月20日指導課長通知）により、「生活習慣病その他の国民の健康の保持を図るために特に広範かつ継続的な医療の提供が必要と認められる疾病として厚生労働省令で定めるものの治療又は予防に係る事業に関する事項」として4疾病（がん、脳卒中、急性心筋梗塞、糖尿病）、「救急医療等確保事業」として5事業（救急医療、災害時における医療、へき地の医療、周産期医療、小児医療、その他）に特定して行政・二次医療圏単位を超えて整備することが都道府県等の責務とされた。第五次改正では医療供給体制の改革として、その他に、①都道府県による医療情報の提供制度の創設や広告規制の緩和等（都道府県が医療機関に関する情報を整理してインターネット等を通じて住民が利用しやすいような形で公表すること）、②医療安全支援センターの法制化等による医療安全の確保、が含まれている。

計画（書）は、厚生労働省の示す策定指針に即して、統計情報などを踏まえて現状を記述し、地域の課題を抽出整理し、課題解決に向けて目標を設定するものとなる。策定指針が示す指標は、医療施設等の資源の量を表わすストラクチャー指標、実施した（利用のあった）医療サービス量を内容ごとに表わすプロセス指標、実施した医療の成果を表すと考えられるアウトカム指標とに分けられ、計画に盛り込む必要度に応じて必須指標と任意指標がある。目標については具体的に達成すべき数値を設定することがある。各都道府県は、作業部会（さらには専門部会や地域医療対策部会など）で検討を重ね、医療審議会もしくは医療対策協議会に案を提示し改正の基本骨子を決定し、目標を達成するための施策を立案し、施策を具現化するための事業を計画実施する。ほと

んどの地域では現行の計画は第五次で平成24年度末に改定を迎える。各都道府県は、これまでの計画同様の作業に加えて市町村の意見やパブリックコメントなどを経て平成25年4月を目途に計画を策定する。

2. 精神疾患と地域医療計画

精神疾患の医療施策は、これまで各都道府県において、主として障害者基本計画ないしは障害福祉計画の中で扱われてきた。現行の医療計画書では精神疾患は、4疾病5事業とは別の章にて感染症やリハビリテーションなどと並列して、平均在院日数等を中心に組みの必要性が提示されるくらいであった。平成21年度に厚生労働科学研究による研究班（研究代表者：河原 和夫 東京医科歯科大学教授）が各都道府県を対象に医療計画を調査したところ、調査時点の計画において精神保健医療の必要性と連携方法の記載があったのは救急医療の17団体、小児医療の3団体、がんの2団体、心筋梗塞の1団体のみであった。その後、静岡県は平成22年度からの医療保健計画（同年3月策定）に、当時の4疾病5事業に喘息、肝炎、精神疾患を計画の対象として7疾病5事業とし、精神疾患については2次保健医療圏に応じた医療の提供体制を整備した。

しかし、平成20年の患者調査によると精神疾患によるわが国の受療中の患者数は323.3万人を数えており、既存の4疾病の患者数よりも多いという現状がある。その他、自殺による死亡数が平成10年に3万人を超えた後、13年間ほぼ横ばいの状態にあり、そのうち約9割がうつ病などの精神疾患を有していた可能性のあること、高齢化社会を迎えて認知症を主傷病名とする入院患者の半数以上（51.5%（平成20年））が精神病床を利用していることなどが明らかになっている。精神疾患は国民にとって身近な健康問題であり、精神疾患における医療改革は4疾病と比肩する課題になっていた。そして、その中でも「うつ病と認知症は外来で必ず出会う身近な精神神経疾患」³⁾と呼ばれている。

このような背景から「入院医療中心から地域生活中心へ」を基本的方策とする「精神保健福祉施策の改革ビジョン」（平成16年9月、精神保健福祉対策本部決定）について、「今後の精神保健医療

福祉のあり方等に関する検討会」（座長：樋口 輝彦 国立精神神経センター総長）は、ビジョン後期5か年（平成21年9月～）の重点的施策の策定に向けた意見のとりまとめを行い、統合失調症入院患者数を18.5万人から15万人に減少させること、受け入れの条件が整えば退院可能な者（社会的入院）約7万人の解消などを目標値に定めた。さらに、平成22年から進められた「医療計画の見直し等に関する検討会」（座長：武藤 正樹 国際医療福祉大学大学院教授）の意見を受け、第26回社会保障審議会医療部会（平成23年12月22日）の意見を踏まえて、「社会保障・税一体改革大綱」（平成24年2月17日閣議決定）は、増加する精神疾患患者への医療の提供を安定的に確保するため、医療計画作成指針の見直しとして新たに精神疾患を既存の4疾病に追加して5疾病5事業とし、在宅医療を加え、医療連携体制を構築することとした。

改定された基本方針は、精神疾患の医療連携体制に求められる機能の明示を定めている。医政局長通知（平成24年3月30日）によると、

- ①住み慣れた身近な地域で基本的な医療支援を受けられる体制を構築すること、
- ②精神疾患の患者像に応じた医療機関の機能分担と連携により、適切に保健・福祉・介護・生活支援・就労支援等のサービスと協働しつつ、総合的に必要な医療を受けられる体制を構築すること、
- ③症状が多彩にもかかわらず自覚しにくい、症状が変化しやすい等のため、医療支援が届きにくいという特性を踏まえ、アクセスしやすく、必要な医療を受けられる体制を構築すること、
- ④手厚い人員体制や退院支援・地域連携の強化など、必要な時に入院し、できる限り短期間で退院できる体制を構築すること、
- ⑤医療機関等が提供できる医療支援の内容や実績等についての情報を積極的に公開することで、患者が医療支援を受けやすい環境を構築すること

の5点を基本方針の目的と提示している。

厚生労働省は、これまでに平成24年3月22日、4月27日、8月6日、10月9日に、各都道府県の担当者に対する説明会を開催し精神疾患を新たに加えることについて説明を実施している。各配布資料は、ホームページにて順次公開されている。（http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/iryuu_keikaku/）（註1）

平成18年の第五次改正は、地域連携クリティカル・パスの普及などを通じ、急性期から在宅医療に至るまで適切な医療サービスが切れ目なく提供されるよう、事業別の具体的な連携体制を構築することとした。上記の通知を読めば、この考え方が今回5疾病目として加わった精神疾患にも当てはめられていることがわかる。

「精神疾患の医療体制の構築に係る指針」に示された文言をまとめたものが表1、さらに提供される医療体制について時間軸と重症度に従って配置して示したものが図1である。提供される医療の段階として予防・アクセス、治療・回復・社会復帰

が設定されており、医療の提供される場面として精神科救急、身体合併症、専門医療が設定されている。医療計画策定に当たって現状把握のために使用する指標を表2に示した。

「予防」は医療機関への受療前の段階で、地域・職域・学校で提供される検診等の保健サービスが該当する。「アクセス」はかかりつけ医や身体科医など精神科以外の医療機関での適切な初期診断・治療と精神科医との連携（紹介）が目標となる。

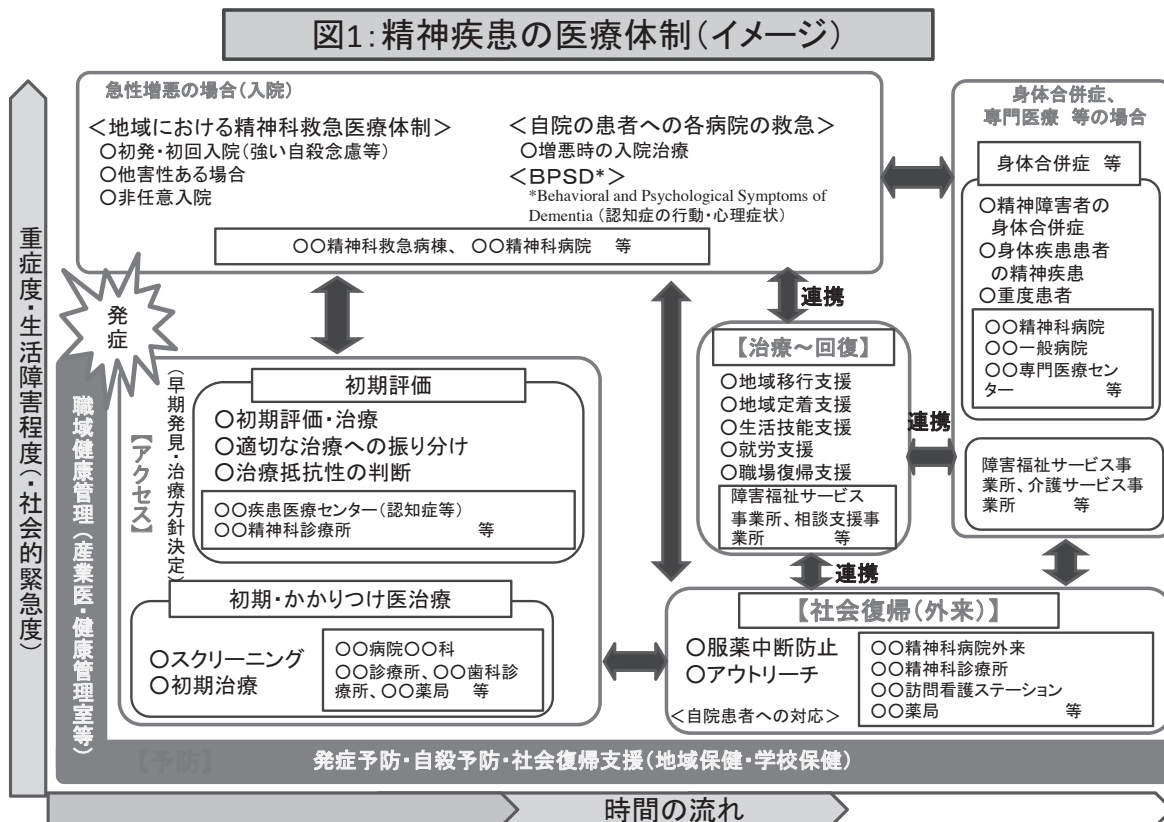
精神科医療は「治療」から関わる。入院をより短期間とし、「回復」にかけて訪問看護やデイケアが活用される。

表1：精神疾患に関する医療計画（イメージ図）

	【予防・アクセス】	【治療・回復・社会復帰】	【精神科救急】	【身体合併症】	【専門医療】
機能	保健サービスやかかりつけ医等との連携により、精神科医を受診できる機能	状態に応じて、必要な医療を提供できる機能	精神科医療が必要な患者等の状態に応じて、速やかに精神科救急医療や専門医療等を提供できる機能		
目標	- 精神疾患の発症を予防する - 発症してから精神科医を受診できるまでの期間をできるだけ短縮する - 精神科医療機関と地域の保健医療サービス等と連携する	- 患者の状態に応じた精神科医療を提供する - 早期の退院に向けて病状が安定するための退院支援を提供する - 患者ができるだけ長く、地域生活を継続できる	24時間365日、精神科救急医療を提供できる	24時間365日、身体合併症を有する救急患者に適切な救急医療を提供できる - 専門的な身体疾患（腎不全、歯科疾患等）を合併する精神疾患患者に対して、必要な医療を提供できる	- 児童精神医療（思春期を含む）、アルコールやその他の薬物などの依存症、てんかん等の専門的な精神科医療を提供できる体制を少なくとも都道府県単位で確保する - 医療観察法の指定通院医療機関において、少なくとも都道府県単位で必要数を確保する
関係機関	- 保健所、精神保健福祉センター、地域産業保健センター、メンタルヘルス対策支援センター、産業保健推進センター等の保健・福祉等の関係機関 - 一般の医療機関 - 薬局 - 精神科病院、精神科を標榜する一般病院、精神科診療所	- 精神科病院、精神科を標榜する一般病院、精神科診療所 - 在宅医療を提供する病院・診療所 - 薬局 - 訪問看護ステーション - 障害福祉サービス事業所、相談支援事業所、介護サービス事業所、地域産業保健センター、メンタルヘルス対策支援センター、産業保健推進センター、ハローワーク等	- 精神医療相談窓口、精神科救急情報センター - 精神科救急医療施設 - 精神科病院、精神科を標榜する一般病院、精神科診療所 - 救命救急センター、一般の医療機関	- 人工透析等の可能な専門医療機関 - 歯科を標榜する病院・歯科診療所	- 専門医療を提供する医療機関 - 医療観察法指定通院医療機関
医療機関に求められる事項	- 住民の精神的健康の増進のための普及啓発、一次予防に協力する - 保健所、精神保健福祉センターや産業保健の関係機関と連携する - 精神科医との連携を推進している（GP（内科等身体疾患を担当する科と精神科）連携への参画等） - かかりつけの医師等の対応力向上のための研修等に参加している	- 患者の状況に応じて、適切な精神科医療を提供し、必要に応じ、アウトリーチを提供できる - 精神科医、薬剤師、看護師、作業療法士、精神保健福祉士、臨床心理技術者等の多職種によるチームによる支援体制を作る - 緊急時の対応体制や連絡体制を確保する - 早期の退院に向け、病状が安定するための支援や、相談支援事業者等と連携し退院を支援する - 障害福祉サービス事業所、相談支援事業所等と連携し、生活の場で必要な支援を提供する - 産業医等を通じた事業者との連携や、地域産業保健センター等と連携し、患者の就職や復職等に必要な支援を提供する	- 精神科救急患者の受け入れが可能な設備を有する - 地域の精神科救急医療システムに参画し、地域の医療機関と連携する - 行動制限の実施状況に関する情報を集約し、外部の評価を受けていることが望ましい - 精神科医療機関は、継続的に診療している自院の患者・家族や精神科救急情報センター等からの問い合わせ等に夜間・休日とも対応できる体制を有する - 地域の医療機関や、介護・福祉サービス、行政機関等と連携できる	- 身体疾患と精神疾患の両方について適切に診断できる（一般の医療機関と精神科医療機関とが連携できる） - 精神科で治療する場合は、身体疾患に対応できる医師又は医療機関の診療協力を有する - 一般病棟で治療する場合は、精神科リエゾンチーム又は精神科医療機関の診療協力を有する - 地域の医療機関や、介護・福祉サービス、行政機関等と連携できる	- 各専門領域において、適切な診断・検査・治療を行なえる体制を有し、専門領域ごとに必要な、保健・福祉等の行政機関等と連携する - 他の都道府県の専門医療機関とネットワークを有する - 医療観察法指定医療機関は、個別の治療計画を作成し、それに基づき必要な医療の提供を行うとともに、保護観察所を含む行政機関等と連携する - 地域の医療機関や、介護・福祉サービス、行政機関等と連携できる
	うつ病 - 発症してから、精神科医を受診するまでの期間をできるだけ短縮する - うつ病の正確な診断ができ、うつ病の状態に応じた医療を提供できる - 関係機関が連携して、社会復帰（就職、復職等）に向けた支援を提供できる（一般の医療機関） - うつ病の可能性について判断でき、症状が軽快しない場合等に適切に紹介できる専門医療機関と連携している - 内科等の身体疾患を担当する医師等と精神科医との連携会議等へ参画する - うつ病等に対する対応力向上のための研修等に参加している （うつ病の診療を担当する精神科医療機関） - うつ病とうつ状態を伴う他の精神疾患について鑑別診断でき、他の精神障害や身体疾患の合併などを評価できる - 患者の状態に応じて適切な精神科医療を提供でき、必要に応じて他の医療機関と連携できる - 患者の状態に応じて、環境調整等に関する助言ができる - かかりつけの医師をはじめとする地域の医療機関と連携している - 産業医等を通じた事業者との連携や、地域産業保健センター等との連携、障害福祉サービス事業所等との連携により、患者の就職や復職等に必要な支援を提供する	認知症 - 認知症の人ができる限り住み慣れた地域で生活を継続するために、医療サービスが介護サービス等と連携し、総合的に提供されること - 認知症疾患医療センターを整備するとともに、認知症の鑑別診断を行える医療機関を含めて、少なくとも二次医療圏に1か所以上、人口の多い二次医療圏では概ね65歳以上人口6万人に1か所程度を確保すること - 認知症の行動・心理症状で入院した場合は、できる限り短期間での退院を目指し、新たな入院患者のうち50%が退院できるまでの期間を2か月とできるような体制を整備すること （認知症のかりつけ医となる診療所、病院） - 地域包括支援センターや介護支援専門員と連携して、認知症の人の日常的な診療を行うこと - 認知症の可能性について判断でき、認知症を疑った場合、速やかに認知症疾患医療センター等の専門医療機関を紹介できること - 専門医療機関と連携して、認知症の治療計画や介護サービス、緊急時の対応等が記載された認知症療養計画に基づき患者やその家族等に療養方針を説明し、療養支援を行うこと - 認知症への対応力向上のための研修等に参加していること - 認知症疾患医療センター、訪問看護事業所、地域包括支援センター、介護サービス事業所等との連携会議に参加し、関係機関との連携を図り、連携の推進役として認知症サポート医等が、認知症の専門医療機関や地域包括支援センター等の情報を把握し、かかりつけの医師からの相談を受けて助言等を行うなど、関係機関とのつながりを行うこと（認知症疾患医療センター） - 診断や治療など、それぞれの類型に応じた認知症疾患医療センターとしての役割を果たすこと（入院医療機関） - 認知症疾患医療センター、訪問看護事業所、地域包括支援センター、介護サービス事業所等と連携体制をゆわし、退院支援・地域連携クリティカルパスの活用等により、退院支援に努めていること - 退院支援部署を有すること			

（厚生労働省「医療計画（精神疾患）について（平成24年10月9日説明会資料）」より引用）

図1:精神疾患の医療体制(イメージ)



厚生労働省「医療計画(精神疾患)」について(平成24年4月27日説明会資料)より引用

図1:精神疾患の医療体制(イメージ)

表2:精神疾患の医療体制構築に係る現状把握のための指標例

	予防・アクセス (うつ病を含む)	治療・回復・社会復帰 (うつ病を含む)	精神科救急・身体合併症・専門医療		
			精神科救急	身体合併症	専門医療
ストラクチャー指標	○ かかりつけ医等心の健康対応力向上研修参加者数 【事業報告】	◎ 精神科を標榜する病院・診療所数、精神科病院数 【医療施設調査】	◎ 精神科救急医療施設数 【事業報告】	◎ 精神科救急・合併症対応施設数 【事業報告】	◎ 児童思春期精神科入院医療管理加算届出医療機関数 【診療報酬施設基準】
	◎ GP連携会議の開催地域数、及び紹介システム構築地区数	◎ 精神科病院の従事者数 【病院報告】	◎ 精神医療相談窓口及び精神科救急情報センターの開設状況 【事業報告】	◎ 救命救急センターで「精神科」を有する施設数 【医療施設調査】	◎ 小児入院医療管理料5届出医療機関数 【診療報酬施設基準】
		◎ 往診・訪問診療を提供する精神科病院・診療所数	◎ 精神科救急入院科・精神科急性期治療棟入院科届出施設数 【診療報酬施設基準】	◎ 入院を要する救急医療体制で「精神科」を有する施設数 【医療施設調査】	◎ 重度アルコール依存症入院医療管理加算届出医療機関数 【診療報酬施設基準】
		◎ 精神科訪問看護を提供する病院・診療所数 【医療施設調査】	◎ 精神科救急医療体制を有する病院・診療所数	◎ 精神科病床を有する一般病院数 【医療施設調査】	○ 医療観察法指定通院医療機関数 【指定通院医療機関の指定】
プロセス指標	◎ 保健所及び市町村が実施した精神保健福祉相談等の被指導実人員・延人員 【地域保健・健康増進事業報告】	◎ 精神科地域移行実施加算 【診療報酬施設基準】	◎ 精神科救急医療機関の夜間・休日の受診件数、入院件数 【事業報告】	○ 副傷病に精神疾患を有する患者の割合 【患者調査(個票)】	○ 在宅通院精神療法の20歳未満加算 【NDB】
	◎ 精神保健福祉センターにおける相談等の活動 【衛生行政報告例】	○ 非定型抗精神病薬加算1(2種類以下) 【NDB】	◎ 精神科救急情報センターへの相談件数 【事業報告】	○ 精神科身体合併症管理加算 【NDB】	
	◎ 保健所及び市町村が実施した精神保健福祉訪問指導の被指導実人員・延人員 【地域保健・健康増進事業報告】	◎ 向精神薬の薬剤種類数(3剤以上処方率)	◎ 年間措置患者・医療保護入院患者数(人口10万あたり) 【衛生行政報告例】		
	◎ 精神保健福祉センターにおける訪問指導の実人員・延人員 【衛生行政報告例】	◎ 抗精神病薬の単剤率	○ 保護室の隔離、身体拘束の実施患者数 【精神保健福祉資料】		
		○ 精神障害者社会復帰施設等の利用実人員数 【精神保健福祉資料】			
		◎ 精神障害者手帳交付数 【衛生行政報告例】			
アウトカム指標	◎ こころの状態 【国民生活基礎調査】	○ 精神科デイ・ケア等の利用者数 【精神保健福祉資料】			
		○ 精神科訪問看護の利用者数 【精神保健福祉資料】			
		◎ 1年未満入院者の平均退院率 【精神保健福祉資料】			
		◎ 在院期間5年以上かつ65歳以上の退院患者数 【精神保健福祉資料】			
		◎ 3カ月以内再入院率 【精神保健福祉資料】			
		◎ 退院患者平均在院日数 【患者調査】			
		◎ 自殺死亡者数(人口10万あたり) 【人口動態統計】			

◎:必須指標、○:任意指標

(厚生労働省「医療計画(精神疾患)」について(平成24年4月27日説明会資料)より引用)

3. うつ病対策の流れ

患者調査によると、うつ病を含む気分障害の総患者数は、平成8年の43万人から、平成20年には104万人と大幅に増加している。また、既に述べたようにうつとの関連が深い自殺死亡者についても、3万人を超える状態が続いている。自殺やうつによる社会的損失の推計額は、平成21年の単年度で約2.7兆円、22年でのGDP引き上げ効果は約1.7兆円とされており（註2）、自殺対策およびうつ対策は国家的な急務である。

平成14年12月には、厚生労働省の「自殺防止対策有識者懇談会」（座長：木村尚三郎 東京大学名誉教授）の最終報告「自殺予防に向けての提言」において、早急に取り組むべき実践的な自殺予防対策としてうつ対策の必要性が指摘された。「地域におけるうつ対策検討会」（平成15年8月、座長：今田寛陸 国立精神・神経センター精神保健研究所長）は、翌16年1月に「うつ対策推進方策マニュアル-都道府県・市町村職員のために-」（註3）および、「うつ対応マニュアル-保健医療従事者のために-」を

発表した。自殺対策基本法の施行（平成18年10月）により、うつ対策は自殺予防の文脈から地域単位で強化されることとなった。現行（本稿執筆時）の都道府県の地域医療計画（表3）をみると、自殺対策の文脈でうつ対策を検討している地域の多いことがわかる。表4、図2は、岩手県の実地医療計画に記載されたものである。うつ対策として、スクリーニング、一般科と精神科の医師の連携、専門看護師の配置等が盛り込まれている。表4の通り、医療機関の関わりは各段階で設定されている。また、都道府県以外の取り組みとして広島市（政令指定都市）のうつ・自殺対策計画の図を示す（図3）。図は、自殺対策の段階別でまとめたものであるが、計画書には産業医、かかりつけ医、精神科医の連携が書かれている。なお、広島大学は国家基幹研究開発推進事業「脳科学研究戦略推進プログラム」（文部科学省）「精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究（課題F）」の「うつ病等に関する研究領域」の研究拠点（拠点長：山脇成人 教授）として、平成23年度から5カ年計画でうつの病態解明、診断、治療法の開発を実施している。

表3：地域医療計画における自殺対策およびうつ対策
（平成24年度時点の計画より該当箇所を抜粋し一部改変）

表3: 地域医療計画における自殺対策およびうつ対策 (平成24年度時点の計画より該当箇所を抜粋し一部改変)			
地域	【施策体系・実施方法・評価方法など】 ※自殺対策およびうつ対策に関する記述のみを抜粋し一部改変	【設定された数値目標】 目標を設定する指標 基準とする数値→達成目標値(達成時期) ※自殺対策およびうつ対策に関するもの以外を含む。具体的な数値目標を記載したもののみ抜粋	その他
北海道	様々な分野の機関・団体が構成する北海道自殺予防対策連絡協議会を開催し、自殺の要因の分析等も含めた自殺予防対策を推進する。 ○普及啓発等 住民又は保健、医療、福祉、労働、教育等の関係者に対するシンポジウムや講演会を積極的に開催するとともに、地域のネットワークの形成に努める。 ○相談体制の充実 相談窓口の周知徹底及びいのちの電話や自殺未遂者、遺族をケアする民間団体と協力体制を組み、相談体制の充実に努める。 ○早期発見・対応等 住民検診の活用による早期発見・早期対応方策等の検討や、プライマリケアの担当医や産業医、専門医が早期に対応できる円滑な連携体制づくりを推進する。 ○メンタルヘルス対策の推進 精神保健福祉センターは、調査分析・研究や普及啓発等を行い、複雑困難ケースの相談技術を蓄積しながら、技術支援及びマンパワーの育成を行うほか、自殺予防のためのメンタルヘルス対策を推進する。		
青森県	自殺予防対策の中で、市町村の住民を対象とした研修会や健康教育、小規模事業所の事業主・従業員に対する研修会や出前健康講座によるうつ病に関する普及啓発、電話によるうつ病についての相談を行うほか、一般診療科医師と精神科医師との連携体制を整備するなど、うつ病の早期発見や早期対応のための理解や円滑な連携の促進を図る。		
岩手県	・保健所でのうつに関する普及啓発、相談の実施と相談体制の整備 ・うつに関する普及啓発 ・健診や相談の場でのうつスクリーニング、保健師のスキルアップによるうつの早期発見 ・かかりつけ医、看護師、薬剤師等への研修会 ・保健所を中心としたネットワークの形成 ・自殺遺族の相談の充実、自殺未遂者への対策	自殺死亡率(人口10万対) 34.1(平成18年)→23.7(同年全国平均値)	

宮城県	○地域及び職域におけるメンタルヘルス対策の充実 ・うつ病や自殺予防に対処するためには、保健と医療との密接な連携の上に、地域・学校・職場等へのストレスやうつ病に関する正しい知識の啓発普及を行う。 ・学校や職域におけるメンタルヘルスや地域保健に従事する関係者は、相談支援の重要な役割を担っており、相談支援体制を強化・充実するためにこれらの関係者に対する研修等を実施する。また、地域における相談機関と精神科医療機関のほか、多重債務等の専門相談機関等との連携を促進する。 ○自殺予防対策としてのうつ病診断 ・治療体制の充実 ・うつ病の適切な診療を行うため、かかりつけ医師に対するうつ病診断、治療技術に関する地域単位での研修を行う。 ・うつ病患者を最初に診療した医療機関と精神科専門医の連携を図り、うつ病患者に対して適切な治療を行うための、医療システムの整備に向けた検討を行う。		4疾病および救急、周産期、小児医療とともに精神医療を同章内で記載 「今後の課題」 ・精神科救急医療における24時間体制整備に向けて引き続き検討を行っていく。 ・今後も、自殺対策緊急強化基金（～26年度）を活用し、医療関係者への研修等を実施し、更なる対応の強化を図っていく。 （平成24年7月開催）医療計画策定懇話会資料より
秋田県	「うつ講座」や「うつ家族教室」、「うつ病研修会」等を充実させるとともに、うつ病の初期治療ができる一般内科医等について県民への周知を図る。		
山形県	・疾患に対する正しい知識の普及・啓発 ・県民や関係機関が一体となった各段階に応じた自殺対策 ・相談従事者の資質の向上	ストレスを感じた人の割合（20歳以上） 14.8%（平成16年）→13%（24年） 自殺死亡率（人口10万対） 31.1（平成17年）→27.0（24年）	
福島県	○精神保健対策の充実 うつ病などの精神疾患患者については、家族や地域の支えが重要であることから、県民に対してこころの健康に関する知識の普及・啓発を図るとともに、相談窓口のネットワーク化等、専門的な相談支援体制の充実に努める。 ○自殺対策の推進 自殺対策基本法を踏まえ、平成19年度に策定した「福島県自殺対策新行動計画」に基づき、市町村、医療、学校等関係機関と連携を図りながら、自殺関連の相談窓口の充実や、人材の育成、普及啓発の強化、遺族への支援、民間団体への支援などにより、自殺の社会的要因も踏まえた総合的な自殺対策に取り組む。	自殺者数 618人（平成18年）→500人以下（22年）	
茨城県	・精神科以外のかかりつけ医など周囲の人が気づき、精神科専門医療につなぐことができるよう研修などに重点的に取り組む。もちろん、本人が休養をしっかりとることも必要である。 ・うつ病の回復過程（抑うつ気分は残存しても意欲は回復してくる状態）において、自殺を企図する場合が多いとされているので、周囲の人の見守りを促せるよう、うつ病の知識の普及啓発に取り組む。 なお、こうした保健・医療面の対策のほか、自殺の背景となっている多重債務の対策等広く自殺予防につながるよう各種相談窓口のネットワーク化などに取り組む。	自殺死亡率（人口10万対） 23.7（平成17年）→18.9以下（28年）	
栃木県	・うつ病の早期発見・早期治療体制の整備とうつ病に関する普及啓発活動の充実を図る。 ・児童・生徒、労働者、高齢者等対象者の特性等に応じたうつ病の相談支援体制について、関係機関との連携を図りながら整備を進める。		
群馬県	地域で暮らす精神障害者を支えるため、地域の精神科医療の充実を目指す。 こころの病についての普及啓発や相談体制の充実等をはじめとして、自殺対策を総合的に推進する。 「行動目標」 県民：こころの健康づくりのための施策の推進 医療機関：精神医療体制の整備 行政： ・精神医療体制の整備 ・こころの健康づくりのための施策の推進		現行の計画は平成22年4月から26年度までの5年間
埼玉県	・県民のこころの健康づくりや精神障害者の治療から社会復帰に至る総合的な対策の充実を図る。 ・県民が必要ときに、いつでも適切な精神科医療を受けられるよう精神科医療体制の充実を図る。 ・精神障害者の社会復帰、社会参加を支援するため、障害福祉サービスの充実など、地域生活を支える体制の整備を図る。		平成20年2月（22年3月一部変更）
千葉県	・千葉県自殺対策推進計画に基づき、対策を推進する。 ・具体的には、効果的な自殺対策につながる情報の収集及び提供、自殺のサインに気づいた時の対応方法等について県民の理解を促進するための教育活動や広報活動等の実施、また、早期対応を図るための人材等を養成するとともに、自殺未遂者の再発の自殺を防ぐため、心理的ケアなどの取組を支援する。 ・さらに、自死遺族の心理的影響を和らげるためのケアを行い、遺族のための自助グループ等の地域における活動を支援するなど、自殺対策に総合的に取り組む。	精神障害者地域移行支援事業の実施圏域数 9（平成22年度）→15（27年度） 精神科救急基幹病院の整備 7（平成22年度）→9（27年度） 精神障害者ホームヘルパー養成数 1,460人（平成21年度）→2,000人（27年度） 精神障害者が利用できるグループホーム等定員数 890人（平成21年度）→1,700人（26年度）	平成23年度から27年度
東京都	○うつ予防の取組 ・職域関係機関や区市町村、保健医療関係団体等と連携し、職場等において本人や周囲の人がうつに対する理解を深め、早期にうつに気付くための普及啓発や、医療機関等と連携した治療等に関する情報提供、人材育成など早期から適切な対応ができる環境づくりに取り組む。 ○自殺防止に向けた支援体制の強化 重症化すると自殺に至るおそれがあるうつ病について、かかりつけ医や産業医から精神科医へつなぐなど、かかりつけ医と専門医の連携を図っていく。	余裕が充実している人の割合 67.2%（19年度）→ 睡眠時間が充足していると感じている人の割合 73.7%（19年度）→ ストレスを感じている人の割合 70.4%（19年度）→ 気軽に相談できる場所を知っている人の割合	
神奈川県	○自殺対策の推進（県、市町村、医療提供者、県民） ・県内における自殺の実態を把握し、自殺者数の減少に向けて効果的な対策を検討する。また、自殺予防だけでなく遺族及び自殺未遂者の支援を含め、様々な分野での取り組みを強化し、関係機関・団体が連携し、総合的に推進していく。 ○相談体制の充実（県、県民） ・PTSD、ひきこもり、依存症、自死遺族、自殺未遂者等の相談を適切に受けるため、相談技術等の研修を実施し、相談担当者の資質の向上を図る。		

新潟県	うつ・自殺対策を推進する。 ○本県において自殺率が高率である原因を分析する。 ○全県的な自殺対策を推進する。 ・県民全体に対する意識啓発を図る。 ・市町村での自殺対策(うつ対策・生きがい対策・健康づくり)の取組を促進する。 ・働き盛り世代の自殺対策として地域・産業・保健・医療が連携した取組を促進する。		平成23年度から平成32年度まで(平成20年12月に一部改定)
山梨県	○こころの健康づくりの推進 県立精神保健福祉センターにおいて、こころの電話相談(ストレスダイヤル)により県民の相談に応じるとともに、思春期コンサルタント事業や薬物、アルコール等に関する相談事業など、さまざまな悩みに応じたこころの健康づくりを引き続き推進する。 ○自殺予防対策の推進 増加傾向にある自殺者数を減少させるため、関係機関・団体の連携を強化して、本県の自殺の実態を踏まえた総合的な自殺予防対策を推進する。	平均残存率 30.6%(17年)→24.0%(24年) 退院率 25.0%(17年)→27.0%(24年) 精神障害者社会適応訓練事業の登録事業者数 127事業所(18年)→152事業所(24年) 自殺者数 246人(18年)→218人以下(24年)	平成23年度末での左記数値目標の達成状況(評価) 平均残存率27.9%(進展) 退院率22.0%(後退) 登録事業者数148事業所(進展) 自殺者数233人(進展)
長野県	自殺対策 自殺者数の減少に向けた総合的な自殺対策を推進する。 ○国の「自殺総合対策大綱」の示す目標にそって、平成28年までに、平成17年の自殺死亡率を20%以上減少させることを目標として取組を進める。 ○自殺予防に向けては、ライフステージに応じた対策が必要であることから、長野県自殺対策連絡協議会で、関係機関と連携、協力を図りながら対策を進める。 ○自殺対策には各段階に応じた次の対策を行う。 ・事前予防 自殺予防に向けた普及啓発、自殺対策に向けた関係者の資質向上、相談体制の整備、うつ病に対する内科医等の対応力向上・精神科との連携 ・危機対応 自殺未遂者に対する救急医療機関と精神科医療との連携 ・事後対応 自死遺族の心のケア		
富山県	・県民一人ひとりが心の健康の大切さを認識し、心の不調に気付いた場合に早期に相談や診察を受けることができるよう、正しい知識の普及啓発、心の健康教室等の健康教育の実施、「こころの電話相談」等の相談体制の充実に努める。 ・学校保健、職場保健との連携を強化し、効果的なメンタルヘルス対策を実施する。 ・心の健康センターにおいて、厚生センター及び市町村等の関係職員に対する教育研修や技術指導・技術援助を行うなど、精神保健福祉関係職員の資質の向上を図る。 ・医療、保健、福祉、労働、教育などの関係機関等と連携し、幅広い観点から、総合的な自殺対策を推進する。		うつ安心とやま http://www.utuan.jp/ タッチハート http://touch-hearts.jp/ を、それぞれ開設している。
石川県	○新たな課題に対応した医療体制の整備 ・薬物依存症、児童精神疾患などに対し専門的対応や医療を行う施設を確保するとともに、一般医療機関、一般精神科医療機関との連携体制を構築する。 ・精神疾患の早期発見、早期治療を図るため、内科医、産業医、小児科医、精神科医等との連携体制を強化するとともに、こころの健康センターや保健福祉センター等における相談体制の充実を図る。		精神疾患、感染症、難病、臓器等移植、歯科について、4疾病と同章において現状と課題、対策を記した。
岐阜県	自殺予防対策協議会を設置し、関係機関との連携を強化し、自殺予防対策を推進するとともに自殺予防対策行動計画を策定		
静岡県	自殺総合対策大綱に規定されている「自殺は追い詰められた末の死」ということを踏まえ、自殺防止の普及啓発をするとともに、産業保健と地域保健との連携、相談支援体制の充実・強化、地域におけるネットワークの構築など総合的な取組みを行う。また、自殺の大きな要因と考えられているうつ病の早期発見・早期治療のため、かかりつけ医をはじめとするゲートキーパーの養成や睡眠に着目した気づきを促す取組を関係機関と連携を図りながら進める。	精神保健福祉センター事業 自分の住んでいるまちが、障害のある人が安心して暮らせるところだと思っている人の割合 19.5%(平成20年度)→毎年5%以上、割合を高める50%以上(22年度) 精神障害者医療 保護対策 平均在院日数264.5日(平成20年度)→245.0日以下 精神障害者地域移行支援事業 平均残存率(1年未満群)29.8%(平成15年)→24%以下 平均退院率(1年以上群)18.8%(平成15年)→29%以上	
愛知県	・自殺の現状や予防に関する啓発を進めるとともに、年代別、段階別の課題に対応した事業を実施する。 ・保健、医療、福祉、労働、教育などのさまざまな分野の関係者や学識経験者を交えて、自殺対策について検証し、総合的な施策を推進していく。		精神保健医療福祉対策の章のうち、精神医療対策と精神保健福祉対策で項目が分けられ、自殺対策・うつ病対策は後者に含まれている。 平成23年3月に基準病床数等を一部見直し、27年度まで別途、医療圏ごとに保健医療計画を策定しているが、精神医療について記載のある圏域と記載のない圏域とがある。
尾張西部医療圏	自殺やうつ病予防に関する普及啓発をさらに進めるとともに、関係機関と連携し、相談支援体制の整備を図っていく。		
東三河北部医療圏	・精神疾患、精神障害者に関する正しい知識の普及啓発を進め、保健・医療・福祉・労働等と連携し、取り組みを進めていく。 ・ライフステージごとに、精神疾患や精神障害者に対する正しい知識の普及啓発を図りつつ、幅広い領域の関係機関と連携し、総合的な取り組みを進めていく。		
東三河南部医療圏	【今後の方策】 ・一般医療機関と精神科医療機関において、うつ病などの精神疾患に関する情報及び課題の共有を図り、相互理解と協力関係を推進する。		
三重県	取り組み方向4: 新たな精神保健福祉ニーズへの対応 ・ひきこもり、家庭内暴力、人格障害、自殺予防等に関する相談支援体制を充実する。(市町、県、関係機関) ・こころのケアに携わる人材の養成を進める。(県、関係機関)		4疾病に続けて同章内にて「その他の対策」の項目を立てて精神保健医療対策を小項目で言及
福井県	施策の基本的方向 ・自殺・ストレス対策など、こころの健康づくりの推進 ・地域における生活支援体制の整備と、社会的入院患者の退院促進 【施策の内容】 ○こころの健康づくりの充実(県、医療機関) ・うつ病等の早期発見と早期治療を図るため、健診時におけるストレスチェックの導入や、かかりつけ医と精神科医との連携を促進する。		医療提供体制として、4疾病5事業と並列して精神医療について章立て

滋賀県	施策の基本的な方向および目標 ・うつ病、うつ状態に対する正しい知識の普及 ・うつ病、うつ状態の早期発見および支援体制の充実 ・効果的な自殺予防対策の推進 施策の内容 ・うつ病対策事業の推進 ・効果的な自殺予防対策の実践 ・自殺予防のための相談窓口の充実 ・一般診療所と精神科医療との連携強化		
京都府	メンタルヘルス、自殺 ・平成19年9月にまとめられた自殺対策連絡協議会提言に基づき、精神科と内科等との連携、多重債務や犯罪被害など社会的問題に関する相談員の資質の向上、自死遺族支援団体等への支援などを実施	長期入院者への退院支援事業を行う圏域数 1圏域(平成19年)→全圏域(24年) 自殺死亡率(人口10万対) 20.2(平成18年)→18.6(24年)	
大阪府	自殺対策の取り組み 府では平成15年度から、府民の健康づくり計画「健康おおさか21」の目標(平成22年度までに自殺者数を1,500人以下にする)達成を目指して、自殺防止対策に取り組んできた。平成18年12月には、「大阪府自殺防止対策懇話会」を発展させた「大阪府自殺対策連絡協議会」を設置し、関係機関と自殺防止対策についての協議・検討及び連携を図りながら、総合的な自殺対策を推進しているところである。今後とも、府内全域で啓発活動を展開しながら、自殺未遂者及び自死遺族への支援、また、世代別に応じた自殺対策の推進等について方策を検討していく。		
兵庫県	対策 うつ対策については、自殺の要因には、社会的な様々な要因等が複雑に関与していることから、関係機関に幅広い連携による相談窓口等を周知する必要がある。 推進方策 ○うつ対策の推進 ・自殺対策センターを中核とする関係機関のネットワークの構築(県) ・うつに関する相談窓口の周知(県、市、関係団体) ○こころのケアや精神保健・医療・福祉等に携わる人材の養成 ・うつの早期発見・早期治療、こころのケアに携わる人材を養成する研修の実施(県、関係団体) ・チームアプローチを配慮した支援者等関係者の研修の実施(県、関係団体)		精神医療とは別の章立てで記載
奈良県	目指すべき方向 相談窓口職員の研修や、うつ病による体調不良等により最初に診察することが多い「かかりつけ医」にうつ病に関する研修を行い、適切に精神科へ紹介することにより早期の専門的治療への誘導を図る。		平成22年度から24年度までの3年間
和歌山県	○こころの健康づくり ・自殺予防対策として、事前予防、発生の危機への対応、発生後または未遂に終わった後の事後対応といった各段階に応じた効果的な施策を実施する。また、さまざまな分野の関係機関・団体により構成される自殺対策の検討の場を設け、①自殺の発生状況やその背景を調査・分析、②その特性に応じた具体的な取り組みの方向性を協議、③取り組みの成果について定期的な検証を行うための体制を整備する。 ・自殺に至る背景には、健康問題以外にも経済・生活問題、家庭問題のほか、人生観・価値観や地域・職場のあり方の変化など様々な社会的要因が複雑に関係しているとされており、精神保健福祉担当部局のみならず他の関連部局と連携しながら自殺対策に取り組む。 ・自殺に至った人の多くは、うつ状態をはじめとする精神疾患を有していたとの報告もあり、うつ病に対する適切な医療を提供できる環境を確保するために、地域の意思回答の医療機関と連携し、一般診療科と精神科とが連携できる連絡体制づくりを進める。また、救急病院に搬送された自殺未遂者が精神科医や相談機関によってフォローアップされる体制の充実を図る。		
鳥取県	○うつ病の早期発見・早期治療のための体制づくりの推進 ○こころの相談窓口などの情報提供と相談体制の充実 ○気軽に周りに相談したり、専門家に相談できる場や機会の増加	○地域保健医療計画より ・受入れ条件が整えば退院可能な精神障害者の退院数171人(平成19年度～23年度末まで) ○健康づくり文化創造プラン(右記)より睡眠による休養が十分とれていない者の割合19.9%(19年)→15%以下(24年) - ストレスを感じた者の割合(男性)69.2%→49%以下(女性)72.2%→49%以下 こころの健康づくりを視点にした健康教育の場69→増やす	平成13年に策定した健康増進計画「健康とつとり計画」を見直し、生活習慣病予防を中心に据えた「健康づくり文化創造プラン」を平成20年4月に策定。 二次医療圏別の計画書では、精神医療もしくは精神保健と表記され、自殺対策またはうつ対策の記載のあるものといふものがある。
東部医療圏	こころの健康づくり ・心身の健康の保持増進及びうつ病の知識についての普及啓発 ・市町や地域を中心にした心の健康づくりの推進 ・民間企業を含めた職域におけるメンタルヘルス対策の体制づくり ・各市町及び関係機関による現状の共有、課題の検討 ・情報交換会、研修会場等による支援 ・相談窓口の情報提供		
中部医療圏	心の健康づくり ・関係者の資質向上のため研修会を実施する。 ・市町における相談体制の支援をする。 ・受診しやすい環境づくりのための普及啓発を行う。		
西部医療圏	こころのケア ・自殺予防対策について保健・福祉担当者(包括支援センター・市町村等)及び身近な相談等(民生委員等)への研修を実施。 ・自殺未遂者・自殺者遺族への相談窓口(福祉保健局・こころと女性の相談室等)の周知と宣伝活動を重視。		

島根県	・保健所等を中心に、心の相談、訪問指導等を積極的に進め、精神疾患等の早期発見・早期対応のための相談体制の充実に努める。また、心と体の相談センターを中心として、社会的ひきこもりについての対策の推進及び思春期精神保健、アルコール等への依存や薬物関連問題など特定相談に係る体制整備を進める。 ・県自殺総合対策連絡協議会及び各保健所を事務局とする圏域自殺予防対策連絡会を中心に、関係機関・団体及び市町村と連携を強化し、県自殺対策総合計画に基づき地域の実情に適応した総合的な自殺対策の推進を図る。		全県版とは別途二次医療圏別に医療計画があるが精神疾患については項目立てした圏域なし
松江圏域	・「心の健康度自己評価表」を活用し自己チェックを進め早期に相談に繋がるよう普及していく。 ・保健所等を中心に、精神疾患等の早期発見・早期対応をするための専門相談等の相談体制の充実に努める。 ・自殺の実態の情報収集や分析を行い関係機関に情報提供を行う。また、松江圏域自殺予防対策連絡会が策定した「松江圏域自殺予防のためのうつ病対策行動指針」に基づき関係機関が協力して事業を総合的に推進する。更に、職域（職場）におけるメンタルヘルス対策については、松江圏域働きがりの健康づくり推進連絡会が策定した「いきいきと楽しく働くためのアクションプラン」推進を図る。		
雲南圏域	自殺予防については、地域や職域、学校等の関係機関・団体と連携を強化する。また、自殺の実態や背景の把握に努め、健康教育の拡大などの事前予防、相談支援のネットワークによる自殺発生の危機対応、自死遺族ケアといった事後対応のあり方について検討し、地域の実情に応じたきめ細かい対策を推進する。		
出雲圏域	出雲地域自殺予防連絡会等により、関係機関・団体と連携を強化し、地域の実情に応じた総合的な自殺予防対策を推進する。また、今後とも市町や関係機関と連携しながら、相談体制の整備や、職場におけるメンタルヘルス対策等の充実、高齢者の生きがい活動への働きかけを通して、うつ対策を推進する。		
大田圏域	自殺予防については、引き続き大田圏自殺予防対策連絡会を中心に健康長寿しまね推進会議こころの健康部会や地域職域連携推進協議会との連携により、「こころの健康出前講座」による普及啓発や早期受診の勧奨等に努める。		
浜田圏域	圏域自殺予防対策連絡会を中心に、関係機関・団体及び市と連携を強化し相談体制の整備や、職場におけるメンタルヘルス対策等の充実を図るとともに、総合的な自殺対策を推進する。		
益田圏域	自殺予防対策連絡会と壮年期保健連絡会、健康長寿しまね推進会議の連携を図り、「益田圏域自殺予防のためのうつ病対策行動指針」に基づき対策を推進する。また、地域や職域の効果的な自殺予防の取組や自死遺族・自殺未遂者のケアのあり方を検討する。		
隠岐圏域	「隠岐圏域自殺予防対策連絡会」が中心となり自殺の実態把握及び予防対策等について協議し自殺予防対策を推進する。		
岡山県	自殺対策 ○「うつ」による自殺を予防するために、「うつ」について普及啓発に努めるとともに、相談体制の充実と診療体制の強化を図る。 ○うつ病について、かかりつけ医における対応力の向上を図るとともに、精神科において認知行動療法が広く実施されるよう、その普及の促進を図る。 ○自殺対策連絡協議会において、今後の県及び関係団体の取り組みについて検討を行い、予防のみならず自殺未遂者や自死遺族への対応も含め自殺対策の基本計画を策定する。 ○岡山県自殺予防情報センターを設立し、各種情報の提供や普及啓発事業を行うとともに、自殺対策の関係機関・団体等のネットワーク化の推進、また、市町村職員をはじめ関係機関・団体の担当者等の人材育成を図る。		平成23年度から27年度 地域保健医療対策（精神医療）とは別の章立て、圏域別の医療計画にも同様にこころの健康づくりの項目を作成
広島県	精神保健福祉対策 (1) 県民の精神的健康の保持及び増進 ○家庭、学校、職場やそれらを含む地域社会全般の精神保健福祉対策を推進し、県民の精神的健康の保持・増進を図る。 自殺対策の推進 (1) 自殺の危険性のある人に適切に支援できる身近な者の育成 (2) 早期対応できる専門家の育成 (3) 関係機関の連携等による体制整備 (4) 推進体制の整備 (5) 遺された者の苦痛を和らげる	自殺による死亡率（人口10万人対）の低下（平成27（2015）年度末までに、自殺者の急増前の水準（平成5～9年の平均値）まで回復させる） 目標とする自殺死亡率（人口10万人対） 16.8 平成17年自殺死亡率21.9の約23%減	精神保健福祉対策と自殺対策とを別の章に置く
山口県	○うつ病に対する偏見をなくすための「心の健康サポーター」の育成 自殺の起因となることが多いうつ病等、心の健康問題に対する地域の人々の正しい理解を深めるため、「心の健康サポーター」を育成するなど、心の健康をサポートする環境づくりを推進する		18年度から22年度までのものを改定により延長し24年度まで
徳島県	施策の方向 1 心の健康づくり施策の推進 社会的問題となっている自殺問題については、民間団体等関係機関と連携し、自殺予防に関する正しい知識の普及促進を図るとともに、精神保健福祉センター等地域の「心の健康相談」に関する窓口を充実する。特に、自殺の背景として深く関わっているうつ病等精神疾患対策を行うことにより、県民の自殺リスクが低減するよう努める。		
香川県	【対策】 1 こころの健康づくりの推進と相談体制の整備 (3) 自殺予防については、自殺を考えている人のサインに早く気づき、早期に適切な対応ができる人材を養成するための研修会等を開催する。また、自殺未遂者の再発防止や自死遺族の心のケア等の対策に努める。	精神障害者社会適応訓練利用者数20人／年（18年度末）→30人以上／年（平成22年度） 精神障害者社会適応訓練協力事業所54か所（18年度末）→70か所（平成22年度） 精神障害者退院促進支援事業 20人／年（18年度末）→20人／年（平成23年度）	疾病ごとの医療連携体制として4疾病に加えて、精神保健医療、結核・感染症、臓器等移植、難病、アスベスト対策を並列して記載
愛媛県	○自殺対策は、社会的な要因も踏まえて総合的に取り組む必要があるため、引き続き、関係者の連携を強化し、包括的に対策を推進する体制の強化に努める。 ○保健所や心と体の健康センターにおける相談体制を拡充し、精神科診療の適切な受診、自殺の事前予防をはじめ、未遂者や遺族等への支援にも取り組む。 ○自殺率の高い地域での自殺対策モデル事業を実施するとともに、保健所において、地域の自殺の実態を把握し、地域特性にあった対策を検討・実施する。		
高知県	4 うつ病予防・自殺予防対策の推進 自殺対策を総合的に進めるために、自殺対策連絡協議会での検討を基にして、うつ病予防・自殺予防の普及啓発や人材育成のための研修会の開催及び相談体制の整備を行う。また、うつ病の早期発見、早期治療や適正な治療の継続が図れるよう、かかりつけ医と産業医及び専門医の連携について検討するとともに、事業所及び労働者に対するメンタルヘルス対策の促進を図る。（県・市町村・医療機関・関係団体）		

福岡県	○精神保健福祉センターにおける、うつ病、薬物依存症、アルコール疾患、思春期対策および引きこもりに関する正しい知識の普及、総合的な相談体制の整備推進を進める。 ○精神保健福祉に関する普及啓発活動や地域家族会などの地域の推進組織の育成を行う。 ○産後うつ病については、妊娠期からのケアサポートの充実に努める。 (6)自殺対策 ○県自殺対策連絡協議会の報告に基づき、自殺防止のための精神疾患に対する正しい知識の普及と偏見の解消のための啓発、うつ病の早期発見のための一般科医師・産業医へのうつ病研修、自殺の原因等の調査分析、多重債務者の相談窓口の整備や生活再生支援、相談窓口の拡充、自死遺族の相談支援などに努める。	平成23年度における受け入れ条件が整えば退院可能な精神障害者数の減少の目標数1,600人の達成	
佐賀県	1精神医療 今後の対応 ○うつ病の早期発見、治療の体制構築を図る。 目標 ○地域におけるかかりつけ医、救急医療システムの当番病院の連携強化を図り、地域精神科医療を推進する。 2精神保健 今後の対応 ○こころの健康問題や精神障害に対する正しい理解のための普及啓発活動を推進するとともに、思春期児童のこころの問題、うつ病等の健康問題に目を向けた取組を推進する。 ○自殺予防対策については、かかりつけ医等のうつ病等の精神疾患の診断・治療技術の向上に取り組むとともに、確実に精神科医療につなぐ医療体制づくりを推進する。 目標 ○精神疾患、精神障害のある人に対する正しい理解を促進するとともに、地域や職場で健康相談等に対応できる人材の養成を図るための研修会を開催する。		
長崎県	施策の方向 ○うつ病等の精神科医療の質の向上を図るために、適切な薬物療法や認知行動療法等、効果的な治療が提供される体制の構築をめざし、医療関係者の研修の充実を図るとともに、一般医療と精神科医療の連携を強化する。 目標 ○うつ病等に対する精神科医療の質の向上とかかりつけ医と精神科医の連携強化を図る。		平成23年度から27年度
熊本県	・庁内関係部署が自殺について正しく理解し、長期的対応・予防について協議する場として、熊本市庁内自殺予防対策連絡会を開催する。 ・うつ病や自殺等に対する理解を深めるために、講演会を開催する。	熊本市の自殺死亡率 19.3(17年)→17.0(24年) 退院可能精神障がい者 260人(18年)→0人(24年)	
有明地域	保健所 ○相談体制等の整備と充実 ・自殺(うつ病)に関する相談体制を整備します。 医師会 ○自殺救命者の精神科紹介制度の普及に努め、うつ病研修会の開催等医療機関の連携に取り組む。	退院・地域移行 10人(19年度)→64人(20～24年度) 普及啓発事業等への当事者又は住民等の参加者数 ・スポーツ交流会の参加者 145人(18年度)→10%増 ・ハートフルクリスマスコンサート参加者 650人(18年度)→25%増 就労者数 ・社会適応訓練事業の社会復帰率 0%(18年度)→50% ・圏域の精神障がい者の就業者数 26名(H19.4)→30名	
鹿本地域	医療機関 ・菊池鹿本産業保健センターでの「メンタルヘルス専用相談」や、県産業保健こころの健康アドバイザー制度に協力する。 保健所 ・住民に対しこころの健康づくりや自殺予防、精神保健福祉活動について情報提供を行う。	精神障がい者地域支援特別対策事業(退院患者数)(市町) 平成20年度から実施→山鹿市11人植木町10人(平成23年度末) ホームヘルプサービス 22人(19年度末)→増加(24年度末) 就労移行支援事業 5人→増加 就労継続支援事業 25人→増加 グループホーム 9人→増加 サービス利用者数 ケアホーム0人→増加 社会適応訓練事業利用者数 6人→増加 自殺者数 22人(18年)→減少	
菊池地域	保健所 ○当事者、当事者家族に対して、精神保健福祉相談、就労支援、在宅療養生活支援、地域家族会の支援等の実施	退院・地域移行者の数 →(18年度末)→50人(24年度末) 精神保健福祉相談件数 388件(18年度末)→400件(24年度末)	
阿蘇地域	相談体制の充実強化を目指します。 ・うつ病等精神疾患の早期発見・早期治療の推進を目指す。 ・自殺者の減少を図るため、うつ病の早期発見・早期治療についての関係者への学習会を開催する。 ・うつ病についての住民への啓発を関係機関と協力して行う。 保健所 ○自殺者の減少を図るため、現状を調査し、取り組みの方向を検討するとともに、住民への啓発活動、うつ病の早期発見・早期治療体制づくりを推進する。 市町村 ○自殺者の減少に向け、住民への啓発活動、うつ病の早期発見・早期治療体制の整備に努	退院可能精神障がい者の退院・地域移行数 →(平成19年度末)→27人(24年度末) 自殺者数の減少 25人(18年度)→21人以下(17年比20%以下) 自立支援法に係る福祉サービス支給(精神障がい者分)市町村の増加 1市2町2村(19年度末)→7市町村(全市町村)	
上益城地域	具体的な取り組み ○自殺予防に関する知識の普及と啓発に努める。 実施主体:保健所 ○地域住民へ自殺予防に関する知識の普及と啓発を行う。	退院可能精神障がい者の退院者数 0人(18年度末)→25人(平成23年度末) 各サービスの利用者数 実数 訪問介護13人(18年度末)、短期入所0人、就労継続支援3人、グループホーム2人→増加を目指します(24年度末) 地域活動支援センター(Ⅰ型及びⅢ型)の利用者数(→)増加を目指します 普及啓発活動 地域交流会参加者260人、講演会5回→増加を目指します 郡家族会員数及び当事者会員数 家族会員数:26人、当事者会員数:8人→増加を目指します	
八代地域	具体的な取り組み ・今後、増加が予測されている精神疾患、特にうつ病やアルコール依存症に対する普及・啓発に努め、自殺者の増加防止に向けた支援体制に取り組む。 保健所 ・うつ病等の相談対応や自殺対策に積極的に取り組む。	自殺者の減少 43人(17年度末)→34人以下(H17年度比20%減少)(24年度末) 退院可能精神障がい者の地域移行者数 →→44人	

芦北地域	・関係機関と協力して自殺予防対策、うつ病対策に取り組み、相談体制の充実、普及啓発を図る。 保健所 ○自殺予防対策として、相談窓口を充実し、うつ病に関する研修会等を開催する。	退院可能精神障がい者の地域生活移行支援者 0人(19年度末)→20～24年度までに累計5人 精神保健相談の延利用者数 387人(18年度末)→397人以上 (うち、こころの健康づくりやストレス、うつに関する相談) 0人→10人以上	
球磨地域	【具体的な取り組み】 ○命の大切さの理解を深めるため、自殺や精神疾患に対する正しい知識を普及・啓発し、偏見をなくすように取り組む。 ○うつ病の早期発見、早期治療、いつでも相談が出来る体制整備を行う。 ○自殺の事前予防、危機対応、未遂者や遺族への事後対応に取り組む。 実施主体:保健所 ○住民に対し、命の大切さの理解を深めるための研修会を開催する。 ○医師会と連携して、自殺予防研修会を開催する。 ○様々な分野の組織と連携し、包括的な取組を実施する。 市町村 ○自殺や精神疾患に対する正しい知識を広報誌等をとおして普及啓発を行う。 ○うつ病の早期発見やいつでも相談が出来る体制整備について検討を行う。 医師会 ○かかりつけ医師等のうつ病等の精神科疾患の診断・治療技術の向上に努める。 警察署 ○市町村や保健所、事業所など関係機関との連携や自殺予防対策に協力する。 消防署 ○県が行う相談員の育成研修会に参加する。 小・中・高等学校 ○児童生徒のうつ病の早期発見やいつでも相談が出来る体制整備を充実するとともに関係機関との連携に努める。	自殺者数 41人(平成17年)→31人(平成10年度末) (24年度末) 研修会開催数 未実施→実施	
天草地域	【具体的な取り組み】 (目指す姿) ○こころの健康づくりが推進され、安心した生活がおくれる地域や精神障がい者の自立が推進される地域を目指す。 (目標) ○精神保健に関する相談が身近なところでできる体制づくりを進める。 ○自殺予防対策の一つとしてうつ病対策を進める。 実施主体:保健所 ○関連機関と連携してうつ病対策に取り組む。 医師会 ○かかりつけ医との連携を行い早期発見・治療を行う。 ○自殺予防に関する研修会を実施する。	精神障がい者の退院・地域移行者数 0人(18年度末)→59人(24年度末) 自殺者数 36人→29人	
大分県	(今後の施策) ○うつ病等心の健康づくりの重要性について普及啓発を行う。 ○様々な相談機関等と連携して、うつ病の早期発見と適切な専門機関の紹介が行える体制を整備する。 ○うつ病の診断と初期治療が行えるかかりつけ医を養成し、病態に応じて精神科医療機関に紹介できる連携体制の整備を図る。		
宮崎県	(うつ病の早期発見・早期治療) ○相談窓口の整備を行うとともに、うつ状態にある人を適切に医療機関等へつなぐことのできる人材を育成することなどにより、うつ病の早期発見・早期治療を推進する。		
鹿児島県	【施策の方向性】 ア正しい知識の普及啓発とこころの健康づくり ○個人がストレスについて正しい知識を持つとともに、健康的な生活習慣及びストレスに対処する能力を身に付けるために、学習機会や情報を提供する。特に温泉や森林等、癒し効果のある本県が有する地域資源を活用して、ストレスの解消をはじめこころの健康づくりを行う。 イ早期発見・早期治療の推進 ○産業保健・学校保健への技術的支援・連携等により、うつ病等の精神疾患の早期発見、早期治療のできる体制整備を図る。特にうつ病については、うつスクリーニングの実施方法が既に確立されていることから、様々な機会を通じた実施体制の整備拡充を図る。 ウ社会復帰の促進 ○うつ病等の精神疾患の再発・悪化防止の観点から、治療の徹底を図るため、自立支援医療等の公費負担制度の周知を図るとともに、適正な受療行動や家庭生活等について指導等を行う。 エ自殺対策への取組 自殺の背景には、うつ病等の精神疾患以外にも様々な社会的要因が複雑に関係していることから、精神保健のみならず労働、経済、教育、法律等の各関係機関と連携を図りながら、平成19年11月に設立した「鹿児島県自殺対策連絡協議会」において、圏域ごとの特性なども踏まえながら総合的な自殺対策の取組を協議していく。		うつ対策 http://www.pref.kagoshima.jp/kenko-fukushi/kenko-iryo/utu/index.html
沖縄県	自殺対策 ア「沖縄県自殺総合対策行動計画」を広く県民に明らかにし、県民一人ひとりが自殺予防の主役となるよう、命の大切さの理解を深めるとともに、自殺や精神疾患に対する正しい知識を普及・啓発し、偏見をなくすようにする。 イ自殺にはいくつもの要因が複雑に関係しており、様々な分野の人々や組織が密接に連携して、包括的に取り組む体制を促進する。 ウ取り組みが遅れている未遂者や遺族等へのケアを進める。 エかかりつけ医師等に対し、うつ病等の精神疾患の正しい診断・治療技術に関する研修を行い、うつ病等の早期発見、早期治療につなげるようにする。	入院中の精神障害者の地域生活移行数 →(18年度)→827人(24年度) 自殺死亡率の減少(人口10万対) 27.5人→現状値の10%以上減少させる	

表4：うつ対策の連携体制

	普及啓発	早期発見	早期治療	症状の悪化の予防
主な取組み	○ うつ等の正しい知識の普及、啓発 ○ ストレス対処方法の普及、啓発	○ うつスクリーニングの実施 ○ 自殺関連相談窓口の開設 ○ 相談機関の相互連携	○ 症状に応じ入院および通院治療 ○ 薬物療法、精神療法、環境調整 ○ かかりつけ医と精神科医の相互連携 ○ 家族、学校、職場、市町村や保健所など支援機関の相互連携	○ 通院治療の継続 ○ 薬物療法、精神療法、環境調整 ○ かかりつけ医と精神科医の相互連携 ○ 家族、学校、職場、市町村や保健所など支援機関の相互連携
関係機関	○ 病院・診療所 ○ 家庭 ○ 学校 ○ 職場 ○ 市町村 ○ 保健所 ○ 精神保健福祉センターなど	○ 病院・診療所 ○ 家庭 ○ 学校 ○ 職場 ○ 市町村 ○ 保健所 ○ 精神保健福祉センターなど	○病院・診療所	○ 病院・診療所 ○ 家庭 ○ 学校 ○ 職場 ○ 市町村 ○ 保健所 ○ 精神保健福祉センター ○ 自助組織 ○ など

「岩手県保健医療計画保健医療編」より、許可を得て転載

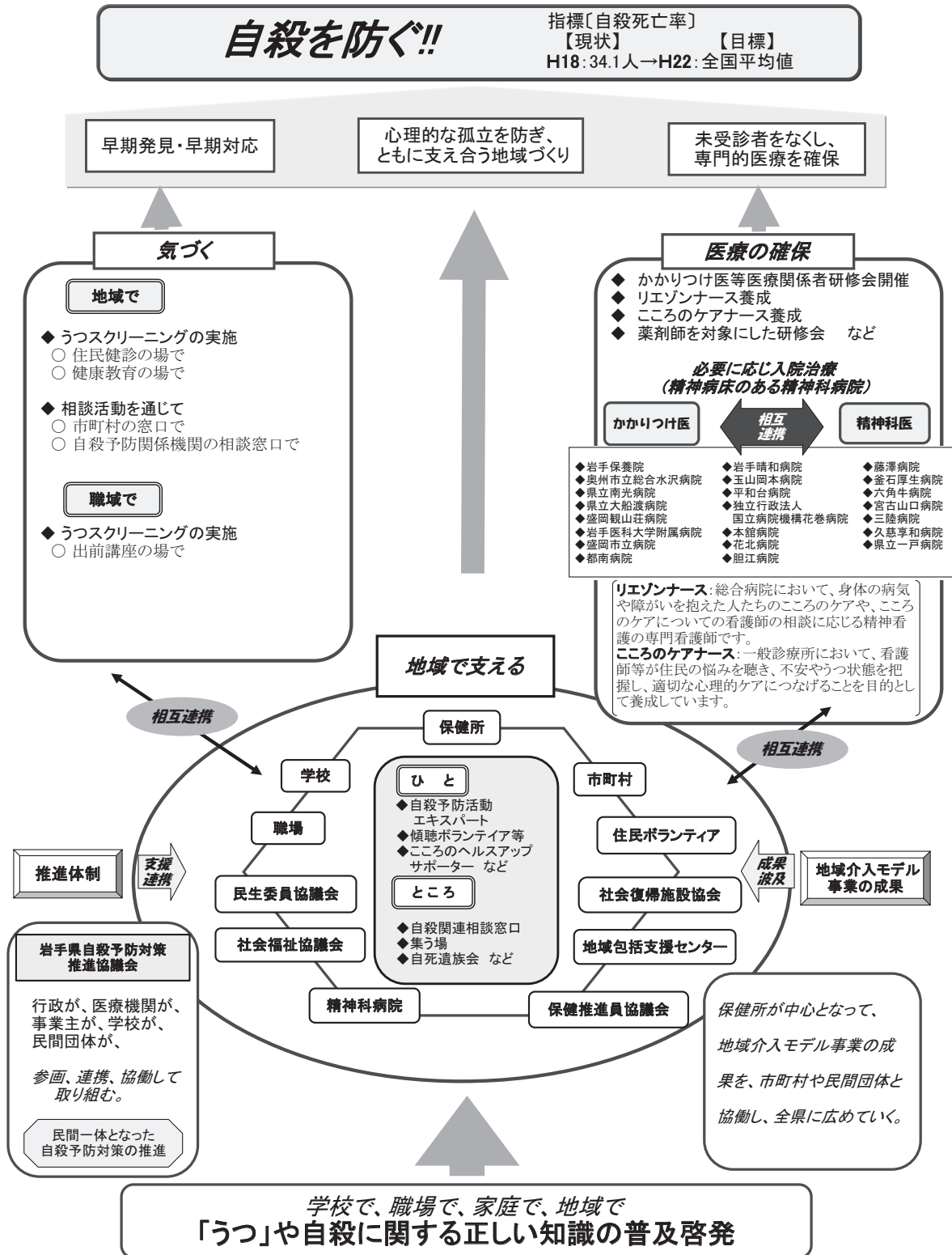


図2：うつ対策の連携体制（連携イメージ図）（岩手県）
「岩手県保健医療計画保健医療編」より、許可を得て転載

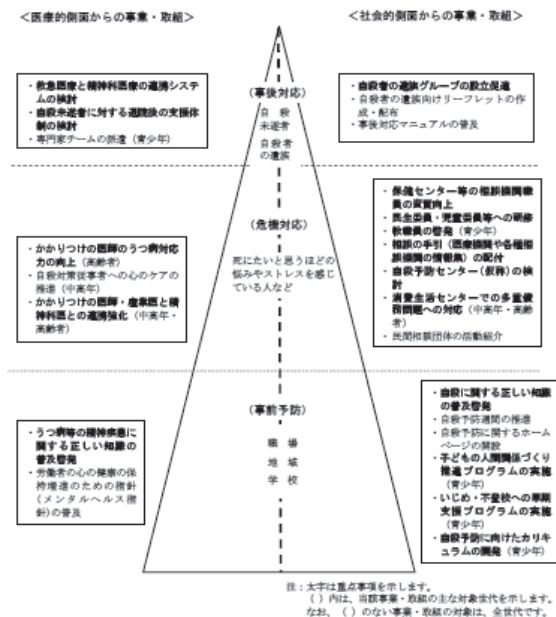


図3：うつ病・自殺対策の新規事業・取組の関係図（広島市）
 「広島市うつ病・自殺対策推進計画書」より、
 許可を得て転載

「健康日本21（第2次）」（平成24年7月10日策定）では、「気分障害・不安障害に相当する心理的苦痛を感じている者の割合の減少」について、10.4%（平成22年）から9.4%（平成34年度）という具体

的な数値目標を設定した。また、「日本再生戦略」（平成24年7月31日閣議決定）は、平成24年度中に実施すべき事項として「うつ病対策の充実等に向けた精神保健福祉法改正の検討・結論」を設定した。自殺総合対策大綱の見直し（平成24年8月28日閣議決定）により、引き続き高齢者層における「かかりつけの医師等のうつ病等の精神疾患の診断技術の向上、健康診査等を活用したうつ病の早期発見、早期治療」の必要性を明記するとともに、「自殺や多重債務、うつ病等の自殺関連事象は不名誉で恥ずかしいものである」という間違った社会通念からの脱却や、自殺に追い込まれるという危機は「誰にでも起こり得る危機」であって、その場合には誰かに援助を求めることが適当であるということを普及することの重要性を指摘した。それでは、精神医療を含む新たな医療計画を策定するにあたり、今後のうつ病対策はいかにあるべきか。

内閣府は、既存の自殺対策に加えて平成21年から「地域自殺対策緊急強化基金」（平成23年度までの3年間、予算額100億円）により都道府県に地域自殺対策緊急強化基金を設置し、地域の相談体制の構築が始まった（図4）。人材養成事業について、平成23年

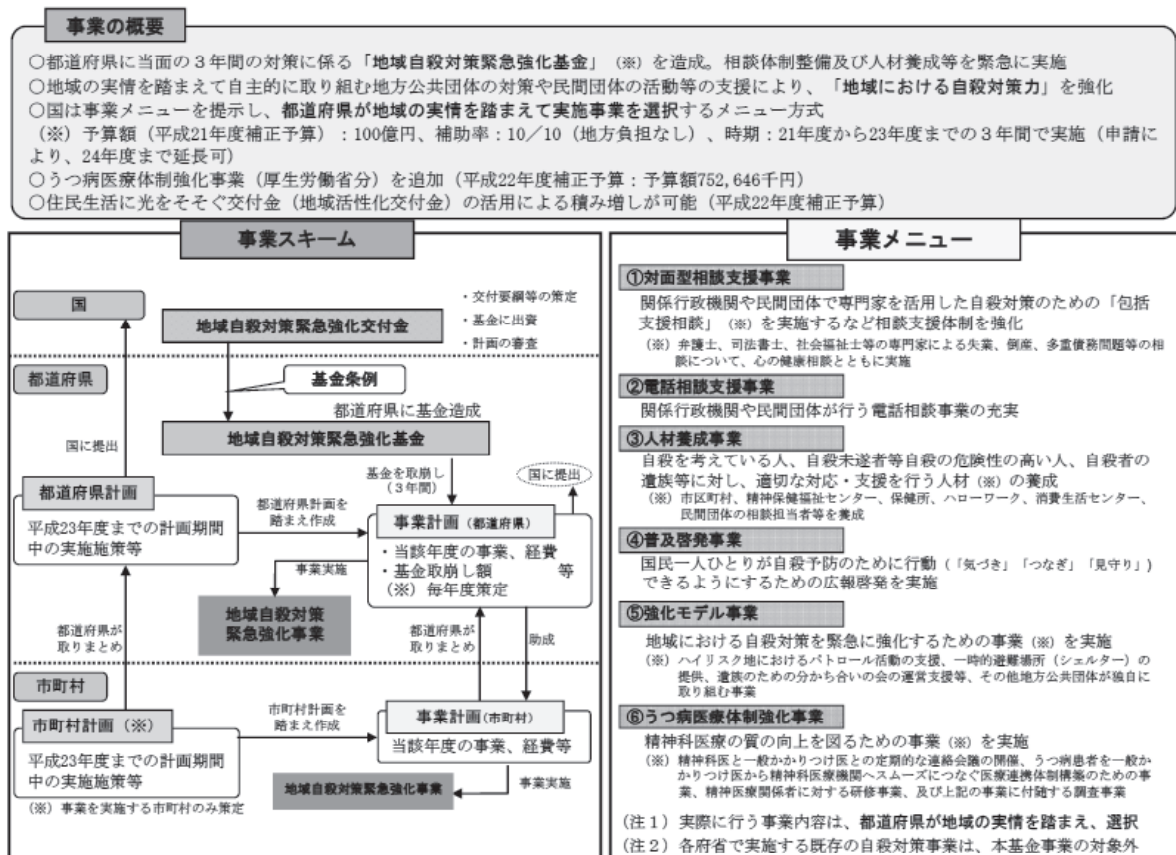


図4：「地域自殺対策緊急強化基金」の概要

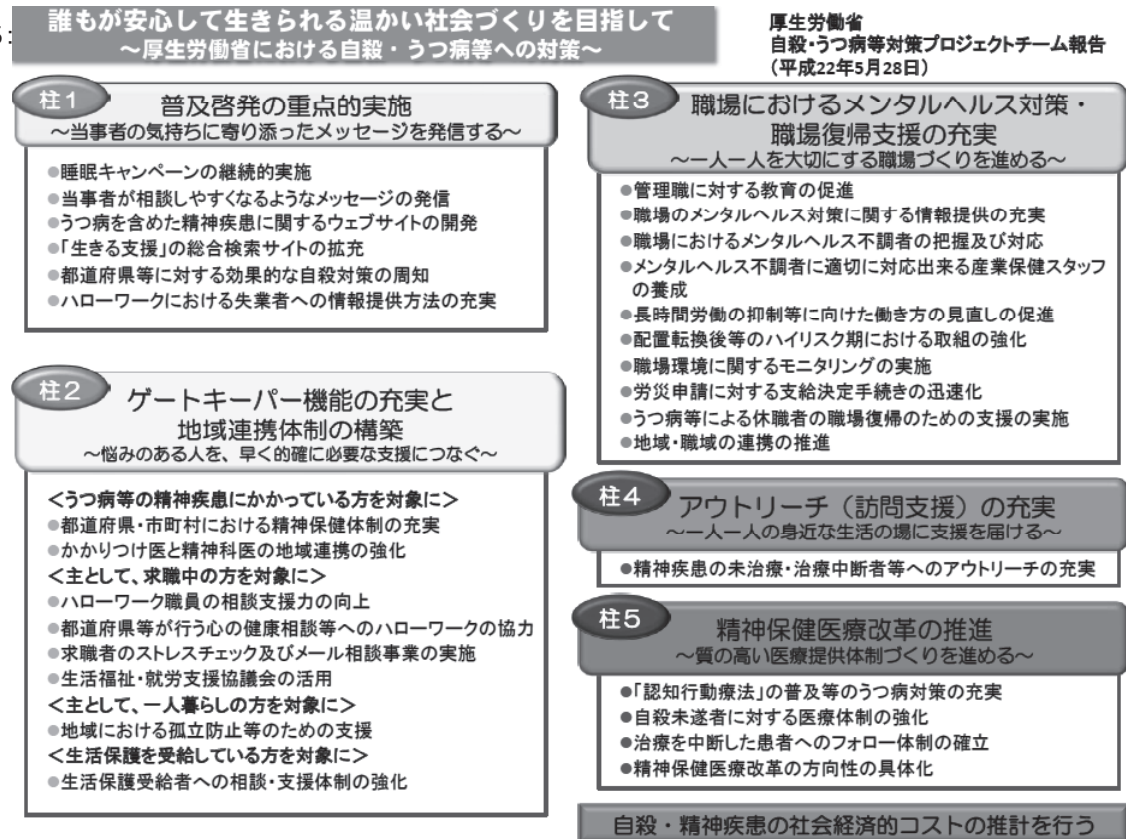


図5：誰もが安心して生きられる温かい社会づくりを目指して
～厚生労働省における自殺・うつ病等への対策～

度の実績は都道府県では588、市町村では1,299の事業が実施され、研修の対象者としては行政関係者を対象としたものが639事業と最も多く、内容が「自殺に対する正しい理解」の885事業に次いで「うつ病等心の健康に関する研修」の631事業であった。

一方、厚生労働省では、「自殺・うつ病等対策プロジェクトチーム」（主査：障害保健福祉部長）により、厚生労働分野において今後講ずべき重点的な対策「誰もが安心して生きられる、温かい社会づくりを目指して」（平成22年5月）（図5）をとりまとめ、今後推進すべき課題として、かかりつけ医と精神科医との地域連携の強化が挙げられるとともに、過量服薬問題に関するとりまとめ「過量服薬への取組」（平成22年9月）においても、研修事業に過量服薬の留意事項が追加され、一般医療と精神科医療の連携強化を挙げた。これらを踏まえて、平成22年度補正予算において、既に都道府県に設置されている地域自殺対策緊急強化基金の中で、一般かかりつけ医と精神科医療機関との連携体制の構築のための事業、及び精神科医療機関の従事者に対する研修事業（図4中⑥）が実施できるよう、自殺対策緊急強化基金（うつ病医療体制

強化事業）として7.5億円が追加された。さらに、東日本大震災を受け、被災者の心のケア支援事業（3次補正）として37億円（24年度分まで）が追加されている。

自殺対策緊急強化基金（うつ病医療体制強化事業）は、①一般かかりつけ医と精神科医の連携（GP連携）強化のための会議、②一般かかりつけ医から精神科医への紹介システムの構築、③精神医療従事者（医師、看護師、薬剤師等）への研修からなり、①の会議は110か所、②のシステム構築は17か所（註4）、③の研修は平成24年1月までに160回が実施されている（註5）。

4. 地域医療計画に求められるうつ病対策

これまで「かかりつけ医心の健康対応力向上研修事業」について、都道府県から委託を受けて研修を実施してきた日本医師会は、自殺対策はかかりつけ医と精神科医の連携が重要なポイントとする答申（精神保健委員会委員長 高橋祥友 防衛医科大学教授）を公表した（平成24年3月7日）。地域医療計

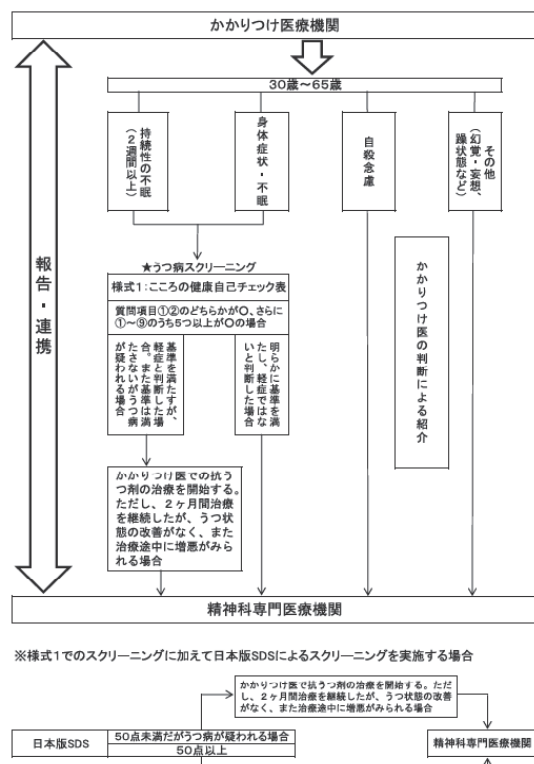


図6: かかりつけ医と精神科医の連携の図
福井県・福井県医師会「かかりつけ医と精神科医の連携の手引き」より、許可を得て転載

画における指標として、うつ病に関連したものは前出の「かかりつけ医等心の健康対応力向上研修参加者数」が必須指標とされている。研修で提供した情

報を臨床で実践することは地域医療の向上において不可欠である。また、依然として精神疾患への偏見等が根強い我が国では、患者が精神的な不調を認めることも、あるいはプライマリケア医が身体的な不調を訴えて受診した患者に精神科受診の必要性を説明することも容易ではないと推測され³⁾、問診の仕方など医療関係者を対象とした研修は、システム構築後も維持される必要がある。連携システムの構築のためには、医師会および学会団体等の協力の下、地域にうつ病の治療のための拠点病院をつくることもまた有効であろう。一般かかりつけ医と精神科医の連携（GP連携）のシステム化は現時点で必須指標ではないが、地域医療計画にもとづいて具体的な事業を実施することを鑑みれば、研修参加者数と共に、実施した研修の回数と内容、システム構築地域の数、システム利用患者数等も、当該地域の医療を表す指標として計画に盛り込まれていく必要がある。

GP連携のシステムの具体例（福井県）を図示する（図6）。地域のかかりつけ医において不眠などを訴える患者にうつ病が疑われた時、一定の情報を整理して精神科医へ紹介するものである。図7.8は、福井県において使用されている様式であるが、他の地域も類似したものである。通常の外来を受診する患者の多くは、入院加療を必要とする患者に比べて予後が良いとする意見³⁾もあり、紹介が一方向で

図7

精神科医療機関への診療情報提供書

平成 年 月 日

病院・医院・クリニック
先生 御待史

医療機関名
所在地
医師氏名
電話番号

患者氏名	生年 月日	T・S・H 年 月 日 (歳)	性別	男・女
患者住所 (TEL)	勤務先			
1. 受診主訴、症状および治療経過（投薬内容など）				
2. 症状（該当するものにすべて○をつけてください）				
①睡眠障害: 毎日 時々 なし (入眠困難 中途覚醒 早朝覚醒 浅眠)				
②食欲低下: 毎日 時々 なし				
③全身倦怠感: 毎日 時々 なし				
④意欲低下: 毎日 時々 なし				
⑤集中力減退: 毎日 時々 なし				
⑥自殺念慮: 毎日 時々 なし				
⑦SDS得点: () 点 ※SDSを実施した場合のみ記載				
3. その他（既往歴・家族歴など）				

福井県・福井県医師会「かかりつけ医と精神科医の連携の手引き」より、許可を得て転載

図7: 精神科医療機関への診療情報提供書

図8

精神科医療機関からの診療情報提供書・返信用

平成 年 月 日

病院・医院・クリニック
先生 御待史

医療機関名
所在地
医師氏名
電話番号

患者氏名	生年 月日	T・S・H 年 月 日 (歳)	性別	男・女
患者住所 (TEL)	勤務先			
1. 診断名				
2. 病状				
3. 治療計画および処方内容				
4. その他・特記事項				

福井県・福井県医師会「かかりつけ医と精神科医の連携の手引き」より、許可を得て転載

図8: 精神科医療機関からの診療情報提供書・返信用

はなく紹介元のかかりつけ医に患者を戻す流れが確保されている点が重要である。

医療を支える診療報酬では、平成20年4月診療報酬改定により、GP連携について診療情報提供料(250点)に精神科医連携加算として200点を加算、自殺未遂患者について精神保健指定が診察(初回)した場合に救命救急入院料へ3,000点を加算が行われている。加えて、平成24年改定では、認知療法・認知行動療法(420点)が新設されるとともに通院・外来精神療法(330ないし400点)について「地域の精神科救急医療体制を確保するために必要な協力等を行っている精神保健指定医等」を要件とする算定項目(認知行動療法については500点、通院・外来精神療法については500点→700点)が設けられた。これは、診療所等の外来医療を提供する精神保健指定医に対して、夜間や休日にかかりつけの患者や都道府県センター相談員からの相談に対応することなど、地域の精神科救急に参画することを求めたものであると同時に、両者の連携を強化するという観点において医療計画の趣旨が盛り込まれたものである。

まとめ

地域医療計画にのっとり、地域特性を踏まえつつ、うつ病を含め精神疾患の患者を地域で診る、社会福祉資源と連携して支えるといった枠組みが確立することは、自殺対策並びにうつ対策として有効に機能し、障害のある人もない人も共に暮らしやすい地域社会「共生社会」の実現に資するものとなるが大いに期待される。

文 献

- 1) Okumura Y, Higuchi T. Cost of depression among adults in Japan. Prim Care Companion CNS Disord 2011 ; 13 (3) : e1-e9.
- 2) Sado M, et al. Cost of depression among adults in Japan in 2005. Psychiatry Clin Neurosci. 2011 ; 65 (5) : 442-50.
- 3) うつ病・認知症診療 15 のコツ . 日経メディカル 2012.6. pp36-50.

註1：当研究部にて「精神疾患の医療計画策定支援ページ」(<http://www.ncnp.go.jp/nimh/syakai/2012/03/iryo-keikaku/index.html>)を開設し、別途関連情報の提供を実施している。

註2：国立社会保障・人口問題研究所(金子能宏 部長・佐藤 格 研究員)による推計。出典：障害保健福祉関係主管課長会議資料(平成23年2月22日)このほかに年間の推計額として、2兆円(平成17年)²⁾、1.3兆円(平成20年)¹⁾といった報告もある。

註3：「うつ対策推進方策マニュアル」には、市町村の先駆的な取り組みとして5町(松之山町、名川町、合川町、藤里町、東市来町)の事例が紹介されているが、藤里町をのぞく4町はその後合併している(註6)。このうち合川町は秋田大学公衆衛生学教室が実施したモデル地域の6町に含まれている。「地域自殺対策緊急強化基金検証・評価チーム」オブザーバーの本橋 豊 秋田大学理事・副学長提出資料(http://www8.cao.go.jp/jisatsutaisaku/kikin/k_1/index.html)によると、平成13年度から3年間モデル事業を実施したことにより、平成16年には、自殺率(人口10万人対)が平成10-12年の3年度間に比較して47%の減少を見たと言われている。

註4：基金活用により、一般かかりつけ医から精神科医への紹介システムの構築を行っている地区は、岩手中部(花巻周辺)、山形県上山市、山形県小国市、富士市、愛知県、兵庫県(たつの市周辺・篠山市周辺)、神戸市、和歌山県御坊市、鳥取県、広島市、香川県、高知市、福岡県久留米市周辺、佐賀県、鹿児島市、鹿児島県姶良市である。(出典)「自殺対策タスクフォース」第5回(平成24年2月22日開催)厚生労働省提出資料(http://www8.cao.go.jp/jisatsutaisaku/sougou/taisaku/tf_kaigi5/index.html)より

註5：このほか、自殺総合対策大綱にもとづく「かかりつけ医うつ病対応力向上研修事業」が平成20年度から開始され、2年度間に延べ218

回 7,216 人が受講、22 年度からは小児科医を対象に加えて「かかりつけ医心の健康対応力向上研修」として 80 回 4,251 人が受講している。平成 24 年の自殺対策強化月間には 58 回の精神医療従事者研修が実施された（出典）「自殺対策タスクフォース」第 5 回（平成 24 年 2 月 22 日開催）厚生労働省提出資料より

註 6: 本稿執筆に際し上記 5 町に問い合わせを行ったところ、青森県南部町（旧 名川町を含む）からは、当時の関連した実施事業 16 事業のうち 11 事業が「継続」（実施方法や対象の変更をしたものを含む）、4 事業が「継続なし」、1 事業が「状況に応じて」であり、新たな取り組みとして 4 事業を実施しているとの回答

を得た。とくに、心の健康アンケート調査は、心の健康度調査（うつスクリーニング）として対象者を変更し、旧 3 町村を順に重点地区を決め 40 ～ 74 歳に実施することで継続しているとのことであった。また、鹿児島県日置市（旧 東市来町を含む）からは、平成 17 年度に実施したうつのスクリーニングは、基本健診から特定健診に変わり現在は実施していないとの回答を得た（「鹿児島県伊集院保健所・川薩保健所地域におけるうつ対策」：www.phcd.jp/manual/kokoro/sennsatu-ututaisaku.html）。

ご多忙の中、各種情報のご提供および資料掲載のご許可を賜ったご担当者の皆様方には、この場を借りて深謝申し上げます。

【原著論文】

日本語版 Suicide Intervention Response Inventory の妥当性

The Validity of the Japanese Version of the Suicide Intervention Response Inventory

川島大輔¹⁾・川野健治²⁾

Daisuke Kawashima, Kenji Kawano

【Abstract】

Background : Despite a suicide rate that is higher than 30,000 people annually since 1998, studies and related efforts regarding suicide prevention in Japan have been insufficient. In particular, the assessment and evaluation of suicide prevention training is a pressing matter. Aims : This study investigated the validity of a Japanese version of the Suicide Intervention Response Inventory (SIRI-J) . Methods : We assessed the SIRI-J by questioning 202 health professionals who attended our training programs for suicide prevention. Results : We found that the SIRI-J had good internal consistency and that participants' scores on the SIRI-J improved following the training sessions. There were no significant relationships between SIRI-J scores and demographic variables. Furthermore, we found that clinical psychologists had better suicide intervention skills compared with psychiatric social workers and public health nurses. Conclusion : The SIRI-J has an acceptable level of validity, but further research is necessary to explore other related variables and to improve the psychometric properties of this scale.

【Key Words】

Suicide prevention, Suicide Intervention Skills, SIRI, validity

I . Introduction

Despite a suicide rate that is higher than 30,000 people annually since 1998, studies and related efforts regarding suicide prevention in Japan have been insufficient. To help address this situation, the Basic Law on Suicide Countermeasures came into effect in June 2006, and was immediately followed by the launch of a Comprehensive Suicide Prevention Initiative (CSPI). After launching the CSPI, the Japanese government allocated new funds for suicide prevention programs, and several investigations using randomized controlled trials as well as regional intervention studies have

generated evidence for further policy making⁷⁾. The CSPI demanded the implementation of several programs for local governments, including the development of human resources for suicide prevention. Consequently, a large number of training programs for suicide prevention have been initiated in local prefectures throughout Japan. Despite this trend, most of the training programs have not incorporated assessments or evaluations of their effectiveness. Thus, the assessment and evaluation of suicide prevention training is now a pressing matter.

To date, a number of studies have provided evidence for the effectiveness of suicide prevention training programs¹¹⁾. Furthermore, several investigations have reported an increase in specific participant characteristics such as knowledge, skill, and confidence as indices of the efficacy of training⁸⁾. Particularly, suicide intervention skills such as confronting covert communication of suicidal intent and facilitation of the expression of painful feelings²⁰⁾ are essential components in crisis intervention.

1) 北海道教育大学

Hokkaido University of Education

2) 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所

National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry

別刷請求者の連絡先 (和文)

〒 070-8621 北海道旭川市北門町 9 丁目

9, Hokumon-cho, Asahikawa, Hokkaido, 070-8621, Japan

To assess suicide intervention skills, a number of studies have adopted the Suicide Intervention Response Inventory (SIRI)^{15, 18)}, which is one of the most validated and reliable scales. The SIRI has been used by more than 100 suicide and crisis intervention centers throughout North America for volunteer screening and as a component of paraprofessional training programs²⁰⁾. In addition, it has been used to assess the effects of suicide and crisis intervention training^{1, 5, 6, 14, 18, 22, 25)}.

The Japanese Version of the SIRI (SIRI-J) was developed in our previous studies^{9, 10)}. As part of the development of the SIRI-J, experts in suicide prevention and clinical psychology in Japan evaluated all of the items in the scale. This was done to ensure the face validity of the SIRI-J. After translation from English to Japanese, all items of the SIRI-J were then back-translated, and the similarity between the original SIRI and the SIRI-J was confirmed by the original author (Prof. Robert A. Neimeyer). Kawashima et al.¹⁰⁾ recruited 108 participants at a training program for suicide prevention, and succeeded in demonstrating the validity and reliability of the scale. They found that the SIRI-J had good internal consistency ($\alpha = .71$ (pretest) and $.73$ (posttest)). Furthermore, they suggested that participants' skills rated by SIRI-J were improved by the training sessions, supporting the construct validity of the scale, which is sensitive to training effects. However, the previous study was limited in its consideration of the validity and reliability of the SIRI-J. Thus, the current study considered the further validity of the SIRI-J.

Previous findings showed that there were no significant relationships between SIRI scores and demographic variables, such as gender, age, and years of career experience^{15, 17, 24)}. Furthermore, Scheerder et al.²⁴⁾ reported that self-ratings of suicide intervention skills, i.e., confidence in suicide intervention, were related to SIRI scores. Previous studies also have reported that SIRI scores differ in individuals who have different amounts of suicide-specific training and experiences^{3, 15, 16,}

^{17, 18, 21, 23, 24)}. For example, a study by Richards and Range²³⁾ suggested that graduate students in psychology have considerably better suicide intervention skills, as indicated by lower SIRI scores, than graduate students in nursing. Originally, the SIRI was developed as a scale to assess suicide "counseling" skills¹⁵⁾, and thus, the scale might assess aspects of suicide intervention skills which are used during counseling sessions. Not surprisingly, suicide intervention counseling skills, as indicated by scores on the SIRI, are significantly related to general counseling skills, which reflect the convergent validity of the scale^{18, 19)}.

Therefore, we considered the relationship between the SIRI-J and the demographic variables. The correlation between confidence in suicide prevention and SIRI-J was also examined. Furthermore, we hypothesized that psychologists would obtain better scores than other health care professionals, as demonstrated by the construct validity, calculated using the known groups method.¹⁵⁾

II. Method

1. Participants

We recruited 202 participants (86.0%) from the 235 attendees at training programs for suicide prevention. The two-day training programs were organized by the National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, and took place from January 2007 to October 2008. The aim of the training programs was to provide health professionals with accurate knowledge and improve their counseling skills for assisting suicidal clients. We asked participants to answer a questionnaire before and immediately after training sessions. All participation in this study was voluntary.

2. Measures

The questionnaire contained the following instruments.

Demographic information. The demographic questionnaire contained multiple-choice questions concerning gender, age, professional group, and years of career experience.

The Japanese Version of the Suicide Intervention Response Inventory. The SIRI-J is a self-administered questionnaire comprising hypothetical client remarks followed by two possible "helper" replies^{9, 10)}. The SIRI-J consists of 48 items. The scoring of the SIRI-J is based on a 7-point Likert scale ranging from +3 (highly appropriate response) to -3 (highly inappropriate response) as in the Suicide Intervention Response Inventory 2 (SIRI-2).^{Note1} Scores on the SIRI-J are obtained by comparing the respondent's rating for a particular item to the mean rating assigned by a criterion group of experts^{15, 20)}. In other words, scores on the SIRI-J represent discrepancies from criterion scores of expert panelists, and lower scores indicate better performance.

Confidence in suicide prevention. The confidence of participants in their ability to prevent suicide was assessed with a single item question, which asked respondents to rate their confidence in identifying suicidal clients (i.e., "I can recognize the latent suicidal risk of clients.") on a 5-point Likert scale ranging from 1 (strongly disagree) to 5 (strongly agree).

3. Analysis

Preliminary analysis. Descriptive statistics of the demographic variables, i.e., age, gender, profession, years of career experience, and confidence, were calculated before the main analysis. We then assessed the relationship between the profession of the participants and other demographics. In the analysis, we used scores of the participant confidence obtained before the trainings. We used chi-square tests to examine differences in gender and age with respect to the professional groups. To examine the relationship between professions, years of career experience, and confidence, we used a one-way ANOVA and Tukey's HSD test. Data were analyzed using SPSS 19.0.

Main Analysis. First, descriptive statistics and computation of the SIRI-J score were conducted. To consider the internal consistency of the SIRI-J, we used Cronbach's alpha score. We used the t-test to examine the sensitivity of training effects to confirm construct validity. Then we conducted a t-test to examine differences in gender with respect to the SIRI-J score. To examine the relationship between the SIRI-J and age of the participants, we used a one-way ANOVA. We also calculated Pearson correlation coefficients to consider the relationship between the SIRI-J and years of career experience, and confidence. Furthermore, we focused on three groups of health professionals (clinical psychologists, psychiatric social workers, and public health nurses) to use the known groups method for investigating further construct validity. Using one-way ANOVA, we examined the hypothesis that clinical psychologists would obtain better scores on the SIRI-J than other professionals. We used the SIRI-J scores obtained before trainings. As previously noted, we hypothesized that clinical psychologists would have better suicide intervention skills, and thus lower SIRI-J scores, than other professionals. Data were analyzed using SPSS 19.0.

III. Results

1. Characteristics of the participants

The demographic characteristics of the participants are shown in Table 1. There were 48 male participants and 154 females. Almost one third of the participants were in their 30s (37.1%). The professions of the participants were divided into three groups: clinical psychologists (54.5%), psychiatric social workers (19.3%), and public health nurses (26.2%). The average number of years of career experience was 12.89 (SD = 9.86). The mean score of confidence in identifying suicidal clients was 3.23 (SD = 0.87).

TABLE 1. Participants' Characteristics

	N	%
Gender		
Male	48	23.8
Female	154	76.2
Age		
20-29	27	13.4
30-39	75	37.1
40-49	63	31.2
>50	37	18.3
Professional groups		
Clinical psychologist	110	54.5
Psychiatric social worker	39	19.3
Public health nurse	53	26.2
	Mean	SD
Years of experience in current career ^{a)}	12.89	9.86
Confidence to identify suicidal clients ^{b)}	3.23	0.87

^{a)} Number of participants was 201.

^{b)} Confidence ranged from 1 (strongly disagree) to 5 (strongly agree) .

As shown in Table 2, we found significant differences in male to female ratio ($\chi^2 = 22.66$, $p < .001$) and in age distribution ($\chi^2 = 34.66$, $p < .001$). Furthermore, we found a significant difference among professions in years of career experience ($F(2, 198) = 14.44$, 95 % CI 11.52 to 14.26, $p < .001$), with public health nurses ($M = 18.67$, $SD = 10.91$) reporting more career experience than clinical psychologists ($M = 10.41$, $SD = 8.46$) (Mean Difference = 8.26, 95% CI 4.61 to 11.92, $p < .001$) and psychiatric social workers ($M = 12.03$, $SD = 9.86$) (Mean Difference = 6.64, 95 % CI 1.99 to 11.29, $p = .003$). There were significant differences in participant confidence among the different professional groups ($F(2, 199) = 6.91$, 95 % CI 3.11 to 3.35, $p = .001$). Specifically, public health nurses ($M = 3.57$, $SD = 0.72$) reported more confidence than clinical psychologists ($M = 3.05$, $SD = 0.88$) (Mean Difference = 0.52, 95 % CI 0.19 to 0.85, $p = .001$).

2. Psychometric properties of the SIRI-J

The SIRI-J had a Cronbach's alpha score of .73 (pretest) and .75 (posttest). Then, we demonstrated that there was a difference in scores

TABLE 2. Professional Groups and Characteristics

	N (%)			χ^2 (P value)
	CP ^a	PSW ^a	PHN ^a	
Gender				
Male	28 (25.5)	18 (56.3)	2 (3.3)	22.66 ($p < .001$)
Female	82 (74.5)	21 (53.8)	51 (96.2)	
Age				
20-29	19 (17.3)	7 (17.9)	1 (1.9)	34.66 ($p < .001$)
30-39	53 (48.2)	13 (33.3)	9 (17.0)	
40-49	23 (20.9)	10 (25.6)	30 (56.6)	
>50	15 (13.6)	9 (23.1)	13 (24.5)	
	M (SD)			F (P value)
	CP	PSW	PHN	
Years of experience in career ^{b)}	10.41 (8.46)	12.03 (8.99)	18.67 (10.91)	14.44 ($p < .001$)
Confidence to identify suicidal clients ^{c)}	3.05 (0.88)	3.28 (0.89)	3.57 (0.72)	6.91 ($p = .001$)

^a CP is clinical psychologists, PSW is psychiatric social workers, PHN is public health nurses.

^b Number of participants was 201.

^c Confidence ranged from 1 (strongly disagree) to 5 (strongly agree) .

obtained on the SIRI-J before and immediately after suicide prevention trainings ($N = 199$). The mean SIRI-J score before the training sessions was 56.02 ($SD = 12.27$), and the mean SIRI-J score after the training sessions was 52.04 ($SD = 12.53$). As expected, participants' scores, and presumably their suicide prevention skills, were improved by the training sessions ($t(198) = -5.60$, Mean Difference = -3.98, 95% CI -5.38 to -2.58, $p < .001$).

We did not find significant differences of the SIRI-J score between males ($M = 55.90$, $SD = 12.52$) and females ($M = 55.91$, $SD = 12.16$) ($t(200) = -.01$, Mean Difference = -.01, 95 % CI -4.00 to 3.98, $p = .99$). Furthermore, there were no significant differences with age in the SIRI-J score ($F(3, 198) = 1.98$, 95% CI 54.22 to 57.61, $p = .12$). We also did not find any significant relationships between scores on the SIRI-J and other variables

such as years of career experience ($r = .03$, $p = .70$) and the participants' confidence in suicide prevention ($r = .04$, $p = .57$).

Using one-way ANOVA, we examined the hypothesis that clinical psychologists would obtain better scores on the SIRI-J than other professionals. We found that there were significant differences between scores obtained before the training by participants in the three professional groups ($F(2, 201) = 6.33$, 95% CI 54.22 to 57.61, $p = .002$). Further analysis, using Tukey's HSD test, revealed that clinical psychologists ($M = 53.19$, $SD = 11.71$) scored lower than psychiatric social workers ($M = 58.84$, $SD = 13.15$) (Mean Difference = -5.65 , 95% CI -10.89 to -0.41 , $p = .03$) and public health nurses ($M = 59.40$, $SD = 11.33$) (Mean Difference = -6.21 , 95% CI -10.91 to -1.51 , $p = .006$).

IV. Discussion

Psychometric Properties of the SIRI-J

We found that the SIRI-J had good internal consistency and showed acceptable reliability. The internal consistency found in this study was lower than in some previous reports^{15), 23)}, but was compatible with the findings of Kawashima et al.¹⁰⁾ and Scheerder et al.²⁴⁾ We also demonstrated that there is a difference in SIRI-J scores before and immediately following suicide prevention training sessions. As expected, participants' skills, as represented by SIRI-J scores, were improved by the training sessions. This finding highlights the construct validity, which is sensitive to training effects^{3), 9), 15), 18)}. There were no significant relationships between SIRI-J scores and demographic variables such as gender, age, and years of career experience. This is consistent with previous studies that have also reported no significant relationship between SIRI scores and demographic variables^{15, 17, 24)}. We did not find any relationship between SIRI scores and the participants' confidence in suicide prevention. This is inconsistent with the findings of Scheerder et

al.²⁴⁾, who reported that self-ratings of suicide intervention skills were related to SIRI scores. Perhaps future studies could include more variables and/or validated measures of confidence to elucidate this issue. We further examined the construct validity using the known groups method, and hypothesized that clinical psychologists would have better suicide intervention skills compared with other professionals. We found that clinical psychologists did have better suicide intervention skills compared with psychiatric social workers and public health nurses. This result supports our hypothesis, and the construct validity of the SIRI-J was confirmed. In addition, this finding showed some differences amongst professional groups, which is a topic that has received little attention²⁴⁾.

Reconsidering Suicide Intervention Skills

Previous research has highlighted the importance of mental health training, especially psychiatric training, in improving suicide intervention skills^{16, 21, 23)}. However, some of these results were not necessarily replicated in the earlier studies. For example, Palmieri et al.²³⁾ reported that nurses who work in the accident and emergency units of hospitals were more skilled in suicide intervention than psychiatric nurses. Scheerder et al.²⁴⁾ pointed out that experienced volunteers at a suicide crisis line had greater suicide intervention skills than mental health professionals, despite a lack of formal mental health training. In this study, we did not find any difference in scores on the SIRI-J between psychiatric social workers and public health nurses.

As previously noted, the SIRI was developed to assess suicide counseling skills¹⁵⁾. It is possible that the scale is effective primarily in assessing suicide intervention skills used in counseling settings in which professionals have a one-on-one relationship with clients. However, other types of caregiver-patient relationships may be encountered when clients are treated by health professionals other than psychologists²⁶⁾. For

example, social workers are usually expected to engage in connecting suicidal clients with social resources such as lawyers or related professionals when the clients' suicidal ideation appears to be associated with debt¹³⁾. Another example is public health nurses, who are usually required to treat not only patients' mental health issues but also physical symptoms. It is apparent that there is a comprehensive and multifaceted skill set required for suicide intervention¹⁵⁾, and the SIRI may not fully capture this skill set.

Implications and Further Directions

Despite confirming some of the positive psychometric properties of the SIRI-J, there are several limitations of this study, as noted below. First, we used a single item question of the participants' confidence in suicide prevention, but its validity and reliability were unknown. Previous studies^{4), 5), 9), 12), 14)} considered confidence in suicide prevention by using unvalidated scales, and thus faced a similar challenge. Furthermore, we did not consider the participants' experience in dealing with suicidal clients, although this might be associated with SIRI scores^{17), 24)}. These issues should also be considered in future studies.

Second, the SIRI is a self-administered questionnaire, and thus the outcome represented by this data may be different from an assessment of skills when rated via behavioral measures such as role-play evaluation²⁴⁾. Despite the challenges of behavioral assessment²⁰⁾, recent studies have used role-playing or other observational methods to assess suicide intervention skills^{4, 6, 12)}. In future studies, it would be helpful to examine the relationship between behavioral assessment of suicide intervention skills and SIRI scores to assess the ecological validity of the scale.

Finally, we did not investigate cultural differences with respect to suicide intervention skills. Brown and Range²⁾ indicated that the SIRI is more appropriate for European American than African American populations, and emphasized the importance of carefully examining cultural

differences. Palmieri et al.²¹⁾ suggested that professional knowledge about suicide prevention is deeply grounded in the cultural context, so it seems likely that issues addressed by the SIRI might vary with cultural background. Furthermore, the SIRI-2 used the mean scores of a group of experts as the baseline score, and these experts were recruited mostly from North America. The SIRI-J adopted the baseline scores from the SIRI-2, which are thus related to the validity and reliability obtained in this study. However, the adequate management and treatment of suicidal clients may differ with different cultural contexts, and so we should consider using a more culturally appropriate group of experts to create the baseline scores for future studies¹⁰⁾.

In conclusion, the SIRI-J has acceptable levels of validity, but further research is needed to explore related variables and improve the psychometric properties of this scale.

References

- 1) Abbey KJ, Madsen CH, Polland R : Short-term suicide awareness curriculum. *Suicide Life Threat Behav* 19 : 216-227, 1989.
- 2) Brown MM, Range LM : Responding to suicidal calls : Does trait anxiety hinder or help ? *Death Stud* 29 : 207-216, 2005.
- 3) Cotton CR, Range LM : Reliability and validity of the suicide intervention response inventory. *Death Stud* 16 : 79-86, 1992.
- 4) Cross W, Matthieu MM, Cerel J et al : Proximate outcomes of gatekeeper training for suicide prevention in the workplace. *Suicide Life Threat Behav* 37 : 659-670, 2007.
- 5) Fenwick CD, Vassilas CA, Carter H et al : Training health professionals in the recognition, assessment and management of suicide risk. *Int J Psychiatry Clin Pract* 8 : 117-121, 2004.
- 6) Gask L, Dixon C, Morriss R et al : Evaluating STORM skills training for managing

- people at risk of suicide. *J Adv Nurs* 54 : 739-750, 2006.
- 7) Inagaki M, Matsumoto T, Kawano K et al : Rethinking suicide prevention in Asian countries. *Lancet* 372 : 1630, 2008.
 - 8) Isaac M, Elias B, Katz LY et al : Gatekeeper training as a preventative intervention for suicide : A systematic review. *Can J Psychiatry* 54 : 260-268, 2009.
 - 9) Kawashima D, Kawano K : The Japanese version of the Suicide Intervention Response Inventory (SIRI) . *Japanese Journal of Clinical Psychiatry* 39 (supplement) : 851-858, 2010.
 - 10) Kawashima D, Kawano K, Ito H. Development of the Japanese Version of the Suicide Intervention Response Inventory (SIRI) . *Seishin Igaku (Clinical Psychiatry)* 52 : 543-551, 2010.
 - 11) Mann JJ, Apter A, Bertolote J et al : Suicide prevention strategies : A systematic review. *JAMA* 294 : 2064-2074, 2005.
 - 12) Matthieu MM, Cross W, Batres A et al : Evaluation of gatekeeper training for suicide prevention in veterans. *Arch Suicide Res* 12 : 148-154, 2008.
 - 13) Ministry of Health, Labour and Welfare : To support suicidal persons : A guideline for professionals/ paraprofessionals who deal with suicidal persons and survivors of suicide attempt. (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/shougaihoken/jisatsu/>) , 2009.
 - 14) Morriss R, Gask L, Battersby L et al : Teaching front-line health and voluntary workers to assess and manage suicidal patients. *J Affect Disord* 52 : 77-83, 1999.
 - 15) Neimeyer RA, Bonnelle K : The Suicide Intervention Response Inventory : A revision and validation. *Death Stud* 21 : 59-81, 1997.
 - 16) Neimeyer RA, Diamond RJ : Suicide management skills and the medical student. *J Med Educ* 58 : 562-567, 1983.
 - 17) Neimeyer RA, Fortner B, Melby D : Personal and professional factors and suicide intervention skills. *Suicide Life Threat Behav* 31 : 71-82, 2001.
 - 18) Neimeyer RA, MacInnes WD : Assessing paraprofessional competence with the suicide intervention response inventory. *J Couns Psychol* 28 : 176-179, 1981.
 - 19) Neimeyer RA, Oppenheimer B : Concurrent and predictive validity of the suicide intervention response inventory. *Psychol Rep* 52 : 594, 1983.
 - 20) Neimeyer RA, Pfeiffer AM : Evaluation of suicide intervention effectiveness. *Death Stud* 18 : 131-166, 1994.
 - 21) Palmieri G, Forghieri M, Ferrari S et al : Suicide intervention skills in health professionals : A multidisciplinary comparison. *Arch Suicide Res* 12 : 232-237, 2008.
 - 22) Pasco S, Wallack C, Sartin RM et al : The impact of experiential exercises on communication and relational skills in a suicide prevention gatekeeper-training program for college resident advisors. *J Am Coll Health* 60 : 134-140, 2012.
 - 23) Richards K, Range LM : Is training in psychology associated with increased responsiveness to suicidality ? *Death Stud* 25 : 265-279, 2001.
 - 24) Scheerder G, Reynders A, Andriessen K et al : Suicide intervention skills and related factors in community and health professionals. *Suicide Life Threat Behav* 40 : 115-124, 2010.
 - 25) Tierney RJ : Suicide intervention training evaluation : A preliminary report. *Crisis* 15 : 69-76, 1994.
 - 26) World Health Organization : Preventing suicide : A resource for primary health care workers. (Retrieved from http://www.who.int/mental_health/resources/suicide/en/index.html) , 2000.

Note

- 1) The original SIRI consists of 25 items, and respondents are asked to select the more

appropriate helper reply for each remark. The respondent's total score simply represents the number of correct responses¹⁸⁾. Although the original SIRI is a useful and validated scale, it is seriously limited by its potential ceiling effect. To resolve this problem, Neimeyer and colleagues^{15, 20)} developed the SIRI-2, which consists of 48 items.

The SIRI-2 had a revised scoring system, and the dichotomous scale was replaced by a 7-point Likert scale. Scores on the SIRI-2 are obtained by comparing the respondent's rating for a particular item to the mean rating assigned by a criterion group of experts.

【原著論文】

東日本大震災後の岩手県 A 町生活支援相談員における 被災地住民への関わりと精神的健康度 ：被災地における自殺対策の可能性

Mental health and involvement of residents of the Life Support Advisor
in Iwate prefecture after the Great East Japan Earthquake
： Suicide prevention in the affected area.

白神敬介^{a)}、川野健治^{a)}、眞崎直子^{b)}、的場由木^{c)}、竹島正^{a)}

Keisuke Shiraga, Kenji Kawano, Naoko Masaki, Yuki Matoba, Tadashi Takeshima

【抄録】

本研究では、被災地における生活支援相談員の活動と精神的健康度を調査し、自殺対策に果たす役割とそのための支援のあり方を検討した。調査対象者は岩手県 A 町の生活支援相談員であり、業務で関わる住民が抱えている問題、精神的健康度、仕事への意識を調査した。調査結果から、生活支援相談員は被災地における自殺対策に重要な役割を果たす可能性がある一方で、メンタルヘルスの問題を抱えがちな状況にあることから、生活支援相談員への適切な支援が必要であることが示唆された。

【Abstract】

The purpose of this study was to examine the work and mental health of Life Support Advisor, and to discuss their role for suicide prevention in the affected area. Subjects were Life Support Advisor in A town, Iwate Prefecture. This research focused on mental health and involvement with people with suicide risk. Results showed that they have an important role in suicide prevention ; however, they tended to have mental health problems. So it is necessary to provide appropriate support for their role in suicide prevention.

【Key Words】

Suicide prevention, the Great East Japan Earthquake, support for service provider, Life Support Advisor, mental health

I. はじめに

大規模自然災害後の自殺については多くの報告がなされており、必ずしも自殺者が増加するという報

告ばかりではないが³⁾、震災被災者における自殺リスク増加への懸念から被災者への自殺予防活動の必要性が指摘されている¹⁵⁾。阪神・淡路大震災では仮設住宅に入居した被災者の孤独死や自殺を含む震災関連死が多数報告されたことから、仮設住宅居住者へのケアは重要視されている¹⁾。

被災地における自殺対策を進めるうえでは、支援者による持続的な関係作りと緊急対応を踏まえた地

a) 独) 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所
自殺予防総合対策センター

Center for suicide prevention, National Institute of Mental Health,

National Center of Neurology and Psychiatry,

〒 187-8553 東京都小平市小川東町 4-1-1

4-1-1 Ogawa-Higashi, Kodaira, Tokyo, 187-8553, Japan

b) 日本赤十字広島看護大学

Japanese Red Cross Hiroshima College of Nursing

c) 特定非営利活動法人 自立支援センターふるさとの会
FURUSATO-NO-KAI, "Non-Profit Organization for Self-Support Assistance"

¹ 上野ら (1998) で指摘されているように、孤独死等のリスクは仮設住宅だけに存在するものではない¹²⁾。東日本大震災被災地の場合、みなし仮設や発災前からの自宅が半壊してもなお住み続けている「在宅被災者」のリスクにも目を向ける必要がある。仮設住宅居住者は、居住開始前に行政の審査に諮られる、特定の場所に集められているという点からむしろ支援の目を届かせやすいという側面もある。

域の医療資源等の把握が重要である。東日本大震災の被災地は、発災以前から精神医療資源が不足していた地域であり、被災後の支援によって一時的に多数の医療支援が投入されたが、中長期的な体制を考えた場合、地域全体の医療・保健・福祉の体制を強化する必要がある地域といえる。

こうした地域において被災者の生活支援を行い、また自殺予防にも貢献しうる人材のひとつとして生活支援相談員（LSA：Life Support Advisor）が考えられる。岩手県では「被災者が、生活を再建していくために抱える様々な生活課題について、顕在・潜在を問わずニーズの把握と掘り起こしを行い、各種の相談・支援等の役割を担うものとする」⁸⁾ 生活支援相談員が配置されている。生活支援相談員は、たとえば、仮設住宅を訪問し、声掛けやニーズ調査、行政や専門機関等へのつなぎ、各種イベント活動を行う。困難を抱えた人々へのこのような見守り活動は自殺対策に資するものである。

生活支援相談員事業は、被災により仕事を失った住民の雇用創出という目的もあり、生活支援相談員はそのほとんどが地元からの採用である。地元住民が他の住民の困りごと相談に乗るということは、地域や境遇が近い者同士であるがゆえの関係づくりが可能である²⁾と同時に、職務のなかで同じ住民の深刻な悩みを聞き、精神的負担を抱える可能性の両面をもつ。

それゆえ、生活支援相談員がその職務を十全に遂行できるようなフォロー体制を検討する必要がある。そして、生活支援相談員の活動とそれを支える支援体制の延長線上に被災地における自殺対策があると考えられる。つまり、川野ら（2011）が論じているように、自殺対策を正面に据えるのではなく、地域で抱える問題に焦点を当てながら地域のニーズを共有して作業が必要であり、それを抜きにして自殺

対策を実施することはできない²⁾。地域全体として自殺対策に取り組む上で生活支援相談員のような支援者の存在は重要であるが、被災地での活動という困難を抱えがちな状態にあることも忘れてはならない。

そこで本研究では、東日本大震災被災地で活動する生活支援相談員の抱えている問題を調査し、生活支援相談員が自殺対策の役割を担うということの実施可能性と、そのために必要な支援について検討する。

本研究の目的は、岩手県 A 町の生活支援相談員（LSA）を対象として、業務で関わる住民が抱えている問題、精神的健康度、仕事への意識を調査し、支援者が抱える困難について検討することである。これにより被災地における支援者支援の課題を把握し、今後の支援の枠組みを検討するうえでの基礎資料を得ることができると考えられる。

Ⅱ. 方 法

1. 調査対象および調査方法

調査協力者は、岩手県 A 町社会福祉協議会に所属する生活支援相談員である。調査は2回実施され、第1回が2011年12月、第2回が2012年5月であった。なお2011年12月時点で岩手県内の生活支援相談員全体の配置人数は187名、本調査対象となった自治体における配置人数は24名、2012年5月時点で23名であった。調査協力を得た自治体において生活支援相談員の事業が開始されたのは2011年8月であるが、事業開始当初から雇用されたものもいれば、そうでないものもいたため、調査協力者の生活支援相談員業務の経験月数はばらつきがあった。2011年12月時点での調査協力者の経験月数の平均値は3.14（SD=1.68）、2012年5月時点での調査協力者の経験月数の平均値は6.84（SD=2.67）であった。

調査方法は、アンケート調査である。自殺対策のための研修会³⁾の実施後にアンケート用紙の配布を行い、後日、現地担当部署のとりまとめでアンケートを回収した。第1回調査で12名、第2回調査で19名の回答を得た。そのうち第1回調査で欠損の見られた対象者1名を除いたデータを本調査の分析に用いた。

²⁾ こうした側面がある一方で、同じ「被災者」のなかでもたとえば仮設住宅に住んでいるものと発災前からの住居に住んでいるものとで、立場や被災状況からの軋轢が生じることがあり、「被災者」をひとくくりにまとめてしまうことには注意を要する。

³⁾ 当自治体における自殺対策研修の実施の流れとしては、2011年12月に基本的な自殺予防に関する情報提供を行い、その後、2012年3月～6月まで毎月1度のペースで行った。研修への参加は任意であり、各研修の参加人数は不明である。情報提供の内容の一部については、竹島・川野・白神（2012）の添付資料を参照のこと¹⁰⁾。

2. 調査内容

調査項目は、精神的健康度の指標として日本語版 GHQ28⁵⁾、自殺のリスク因子をもつ要支援者への関与の有無、自殺のリスク因子をもつ要支援者への対応における困難感、仕事への意識（2012年5月調査のみ）、生活支援相談員になってからの期間である。調査対象者の母数が少ないことから個人の特定を避けるため、性別・年齢の情報は取得しなかった。両研修への参加者の重複については不明である。

日本語版 GHQ28 は身体的症状、不安と不眠、社会的活動障害、うつ傾向の4つの下位因子を含み、過去2週間のうちに様々な身体症状などの有無や程度について評定を求めるものである。自殺のリスク因子の項目は、自殺のリスク評価のためのチェックリスト⁶⁾を参考にして作成し、有無についてはここ1か月の業務のなかで関わりが有ったか無いかの2件法とし、対応における困難感については「3. とても難しさを感じる」、「2. 難しさを感じる」、「1. 難しさを感じない」の3件法で回答を求め、関わりの有無にかかわらず記入を求めた。仕事への意識に関する5項目については「5. 非常にそう思う」から「1. まったくそう思わない」までの5件法で回答を求めた。

3. 分析方法

GHQ28の得点の算出は、「まったくなかった」あるいは「あまりなかった」を0点、「あった」あるいは「たびたびあった」を1点として採点し、全項目の合計得点と下位因子ごとの得点を算出した。下位因子の判定は先行研究⁵⁾に基づき行った。統計的解析にはSPSS ver.20を用いた。GHQ28得点の比較にはt検定を行い、また測定項目の相関にはPearsonの相関係数を用いた。

4. 倫理的配慮

調査票の配布時に、調査協力は自由意思による回答であること、匿名であること、調査協力の諾否が職場での利益・不利益にならないことを説明し、その内容について同意した者が回答するよう調査依頼を行い、回答をもって同意があったとみなした。上記内容については調査票本体の文頭にも記載した。本研究は、疫学研究に関する倫理指針に従うとともに、国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会の承認を得たのち、調査を実施した。

Ⅲ. 結果

1. 自殺のリスク因子をもつ住民の関わりの有無と対応困難感

表1には、自殺のリスク因子をもつ住民との関わりをもつ者の割合を示した。2つの時期を比べると、リスクをもつ住民への関わりは、ほとんどの項目において時間経過とともに増加している。特に「①死や自殺の願望・意志を口にしている」、「②絶望感やあきらめを口にしている」住民との関わりは2011年12月調査時点では見られなかったが、2012年5月調査時点では、それぞれ21.1%（19名中4名）、42.1%（19名中8名）見られるという点は注目に値する。

表1の支援が必要な住民への対応困難感(平均値)については、調査時期により困難感が上昇したものあれば、下降したものもあった。両時点に共通して平均2.5以上の比較的高い困難感を示した項目は「①死や自殺の願望・意志を口にしている」、「②絶望感やあきらめを口にしている」、「⑤最近、親しいものと離別・死別があった」、「⑧抑うつ状態にある」、「⑫アルコールの摂取量が多い」であった。

表 1. 自殺リスクのある住民に関与している者の割合

	ここ一か月に支援が必要な住民との関わり有りと回答したLSAの割合		支援が必要な住民への対応困難感の平均値(SD)	
	2011年12月 (n=11)	2012年5月 (n=19)	2011年12月 (n=11)	2012年5月 (n=19)
① 死や自殺の願望・意志を口にしている	0.0%	21.1%	3.00 (0.00)	2.72 (0.46)
② 絶望感やあきらめを口にしている	0.0%	42.1%	2.78 (0.44)	2.53 (0.51)
③ 身体機能の喪失、体の痛みにより強い苦悩・苦痛を訴えている	36.4%	63.2%	2.18 (0.60)	2.21 (0.54)
④ 精神疾患の既往歴がある	36.4%	52.6%	2.73 (0.47)	2.42 (0.61)
⑤ 最近、親しいものと離別・死別があった	63.6%	63.2%	2.82 (0.40)	2.58 (0.51)
⑥ 失業や経済的破綻を経験した	36.4%	57.9%	2.09 (0.70)	2.47 (0.51)
⑦ 家族や介護者、相談者がおらず孤立している	27.3%	57.9%	2.20 (0.63)	2.50 (0.51)
⑧ 抑うつ状態にある	27.3%	57.9%	2.64 (0.67)	2.53 (0.51)
⑨ 強い不安状態やイライラが見られる	36.4%	47.4%	2.55 (0.69)	2.32 (0.48)
⑩ 不眠や食欲不振が続いている	36.4%	63.2%	1.90 (0.32)	2.32 (0.48)
⑪ 慢性的ないしは進行性の身体疾患に罹患している	27.3%	47.4%	2.45 (0.52)	2.37 (0.60)
⑫ アルコールの摂取量が多い	54.5%	42.1%	3.00 (0.00)	2.50 (0.62)
⑬ 経済的な困窮を抱えている	18.2%	42.1%	2.40 (0.70)	2.50 (0.62)

2. 精神的健康度 (GHQ28 得点)

精神的健康度を現す GHQ28 の平均得点は、2011 年 12 月で 9.82(± 5.08)、2012 年 5 月で 7.38(± 7.02)であった。t 検定の結果、二つの調査時点の得点に有意差は見られなかった。また、GHQ28 得点においてカットオフ 5/6 を基準としたところ、2011 年 12 月で 9 名 (82%)、2012 年 5 月で 9 名 (47%) が「何らかの問題あり」に該当した。

次に GHQ28 の得点を下位因子別に整理した(表 2)。

各因子得点の 2 時点間の推移を見ると、全体的な傾向としては精神的健康が改善されていたが、いずれの因子においても、軽度の症状か中等度以上の症状が見られた点については不変であった。「身体的症状」については、2011 年 12 月調査時点 (27%) と比べ 2012 年 5 月調査時点 (47%) で中等度以上の症状を示す回答者が増加していた。「社会的活動障害」については 2011 年 12 月時点の方が中等度以上の症状を示すものが多かった。

表 2. GHQ28 下位因子の平均値・判定結果

GHQ28 下位因子	2011年12月 (n=11)					2012年5月 (n=19)				
	平均値 (SD)	下位因子判定 人数 (%)				平均値 (SD)	下位因子判定 人数 (%)			
		問題なし	軽度の症状	中等度以上の症状			問題なし	軽度の症状	中等度以上の症状	
身体的症状	2.5 (1.9)	2(18)	6(55)	3(27)		2.6 (2.1)	8(42)	2(11)	9(47)	
不安と不眠	3.0 (1.9)	1(9)	6(55)	4(36)		2.6 (2.4)	7(37)	5(26)	7(37)	
社会的活動障害	3.5 (2.2)	0(0)	3(27)	8(73)		1.5 (2.0)	13(68)	3(16)	3(16)	
うつ傾向	0.8 (1.8)	7(64)	3(27)	1(9)		0.7 (1.7)	17(89)	0(0)	2(11)	

自殺のリスク因子をもつ住民との関わりの有無による精神的健康度の違いを時点ごとに分析した結果(表3)、両方の時点で有意差が見られた項目は、「③身体機能の喪失、体の痛みにより強い苦痛を訴えている」、「④精神疾患の既往歴がある」、「⑤最近、親しいものと離別・死別があった」、「⑧抑うつ状態にある」であった。どちらかの時点においてのみ有意差が見られた項目は、2011年12月において「⑦家族や介護者、相談者がおらず孤立している」、「⑨

強い不安状態やイライラが見られる」、2012年5月において「⑩不眠や食欲不振が続いている」、「⑪慢性的ないしは進行性の身体疾患に罹患している」であった。なかでも得点にもっとも大きな差が見られたのは、「⑤最近、親しいものと離別・死別があった」であり、両時点で共通していた。有意差の見られなかった項目を含め、ほとんどの項目において、関わり有りの方が精神的健康度が低い(GHQ28得点が高い)という傾向が見られた。

表3. 自殺のリスク要因をもつ住民との関わりの有無による GHQ28 得点

	2011年12月(n=11)					2012年5月(n=19)				
	関わり有り		関わり無し		p値	関わり有り		関わり無し		p値
	平均値	n	平均値	n		平均値	n	平均値	n	
① 死や自殺の願望・意志を口にしている	0		9.8	11		9.5	4	6.8	15	
② 絶望感やあきらめを口にしている	0		9.8	11		9.5	8	5.8	11	
③ 身体機能の喪失、体の痛みにより強い苦悩・苦痛を訴えている	14.5	4	7.1	7	0.01**	9.5	12	3.7	7	0.08 [†]
④ 精神疾患の既往歴がある	13.3	4	7.9	7	0.09 [†]	10.0	10	4.4	9	0.08 [†]
⑤ 最近、親しいものと離別・死別があった	12.1	7	5.8	4	0.04*	10.5	12	2.0	7	0.01**
⑥ 失業や経済的破綻を経験した	11.5	4	8.9	7		9.5	11	4.5	8	
⑦ 家族や介護者、相談者がおらず孤立している	16.7	3	7.3	8	0.00**	8.6	11	5.6	8	
⑧ 抑うつ状態にある	14.7	3	8.0	8	0.04*	9.8	11	4.0	8	0.07 [†]
⑨ 強い不安状態やイライラが見られる	15.5	4	6.6	7	0.00**	7.9	9	6.9	10	
⑩ 不眠や食欲不振が続いている	13.0	4	8.0	7		10.3	12	2.3	7	0.01**
⑪ 慢性的ないしは進行性の身体疾患に罹患している	13.0	3	8.6	8		10.2	9	4.8	10	0.09 [†]
⑫ アルコールの摂取量が多い	10.0	6	9.6	5		6.5	8	8.0	11	
⑬ 経済的な困窮を抱えている	12.5	2	9.2	9		6.1	8	8.3	11	

[†] p<.10, *p<.05, **p<.01

3. 仕事への意識、精神的健康度、リスクをもつ住民への対応困難感の関連

表4は、2012年5月のデータにおける、仕事への意識、精神的健康度、LSAになってからの期間といった項目間の相関係数を示したものである。有意な結果が見られたのは、生活支援相談員(LSA)の業務をはじめてからの期間と「住民であると同時に

に支援者であるという役割に悩む」とに正の相関がみられ、一方で「今後もこの仕事を続けていきたい」という項目とは負の相関がみられた。

また、「今後もこの仕事を続けたい」とGHQ28得点には負の相関がみられた。これは仕事を続けたいと思っている度合いが強いほど精神的健康度が良いということを示している。

表 4. 仕事への意識、精神的健康度、住民への対応困難感の項目間の相関係数行列 (n=19)

	1	2	3	4	5	6
1. 今の仕事に満足している	—					
2. 住民であると同時に支援者であるという役割に悩む	0.04	—				
3. この仕事をしっかりと果たせるのか不安を感じる	-0.24	0.44 [†]	—			
4. この仕事は自分に合っている	0.51 [*]	0.35	0.12	—		
5. 今後もこの仕事を続けていきたい	0.20	-0.31	-0.05	0.10	—	
6. LSAになってからの期間	0.06	0.58 [*]	0.39	0.25	-0.67 [*]	—
7. GHQ28得点	-0.09	0.22	-0.01	0.09	-0.40 [†]	0.15

[†] p<.10, ^{*} p<.05,

IV. 考察

1. 精神的健康面の問題と求められる支援

本研究結果から、自殺のリスク因子をもつ住民への生活支援相談員の関わりは、時間経過にともなって増加傾向が見られた。この理由としては生活支援相談員の存在が住民に浸透し、業務経験が増加するに伴って、住民のメンタルヘルス上の問題への気づきが得られるようになった、あるいは住民との関係性の深まりによって直接の相談内容としてメンタルヘルス上の問題が住民から語られるようになったという可能性が考えられる。増加の理由については推測の域を出ないが、いずれにせよ自殺リスクに関する要因をもつ人との関わりはそれほど珍しいことではなく、多くの生活支援相談員が経験するものといえる。それゆえ、生活支援相談員は自殺予防の考え方を理解し、それを踏まえた生活支援に当たる必要があるといえる。

また、精神的健康面の状態を見ると、岩手県 A 町の生活支援相談員のなかには少なくない割合で問題を抱えているものがあることが示された。他の調査¹¹⁾においても、東日本大震災被災地の生活支援相談員の6割以上がストレス状況を「感じる」と回答するなど、精神的健康に問題を抱えがちな状況が示されている。このことは、生活支援相談員という支援者を対象とした支援の必要性を示していると言える。本調査の2時点のデータを時間的推移として解釈すれば、身体的症状において中等度以上の症状を示すものの割合に増加傾向がみられ、身体面へのケアを時期に応じて提供する必要性が示唆される。

同時に、自殺のリスク因子をもつ人との関わりは支援者の健康度を下げることが結果から示された。自殺のリスク因子をもつ住民への関わりにおいて、必ずしも対人援助に専門性をもっているわけではない生活支援相談員が困難を感じ、その結果、精神的健康状態が低下するということは十分に考えられる。

大規模災害時における自殺リスクの評価についてはこれまでの研究において検討が十分ではないため、本調査の自殺リスクの項目は根拠が十分とはいえないが、自殺リスクに関する先行研究^{9) 14)}を踏まえると、やはり自殺に関係するメンタルヘルスの問題を抱えた住民との関わりについては十分な配慮が必要であるといえる。それゆえ、自殺を含めたメンタルヘルス全般にリスクを抱えている人々と関わるうえでの適切な方法論について支援者に情報提供を行うことが求められる。具体的な情報提供の手掛かりとしては、本研究結果において対応困難感の大きかった、「自殺念慮」、「親しいものと離別・死別」、「抑うつ状態」、「アルコール問題」が考えられる。同時に、生活支援相談員への医療専門家を含めたサポート体制の構築も望ましい。したがって、「自殺の願望や企図者への対応」、「グリーフケア」、「アルコール問題への対応」などに対する基本的な情報提供と、そうした問題に関する生活支援相談員からの相談に専門家が対応できるようなサポート体制を構築が求められるだろう。

また、生活支援相談員自身がある程度のストレス管理ができるようセルフケアのテクニックを提供していくことも必要であろう。そして、そうしたテクニックが生活支援相談員によって困難を抱えている

住民にも提供できるものであると一層よい。生活支援相談員が住民との関係性を構築する際のひとつの手がかりになると考えられるからである。

2. 仕事への意識と求められる支援

生活支援相談員の仕事への意識に関する本結果を整理すると、生活支援相談員の業務を長く経験するほど、役割意識への苦悩が高くなり、仕事を継続することの意欲が低下する傾向があると解釈できる。また、経験の長さ、仕事への継続意欲の低下との関連が示された点には注意が必要である。仕事への継続意欲の低下はGHQ28で示された精神的健康度とも関連しており、今後も仕事を続けていきたいと思えるような取組みが求められる。

生活支援相談員は、仮設住宅が解消されるまでの有期雇用であるため、就労状態として先の見えなさを感じることがある。それゆえ、生活支援相談員という職務が個人や地域の将来に何を残していけるのかという点について、何らかの見通しが提供できるとよいかもしれない。たとえば、生活支援相談員が地域の人材を雇用する制度としてはじめて設置された新潟県中越地震災害における経過を見ると、生活支援相談員の職務を全うしたのちに福祉関係の職に就いたものがある⁴⁾。こうした事例を蓄積し、共有していくことが今後の地域における支援体制づくりにおいて役立つだろう。

3. 生活支援相談員を対象とした自殺対策の観点からの支援者支援

以上を踏まえ、大災害の被災地において住民を支援者とする場合の自殺対策を視野に入れた支援者支援の枠組みについて提案を行う。

まず、自殺対策を含めたメンタルヘルスの観点から生活支援相談員を支援していく際には、自殺リスクのあるような困難な事例への対応の観点からの情報提供が重要であると考え。そして、支援者自身の精神的健康を考慮して、自身のストレス管理としてのセルフケアについての情報提供も必要である。

こうした情報提供と併せて、サポート体制の構築も望まれる。そのなかには地域の医療資源についての情報を生活支援相談員のなかで共有し、お互いに顔つなぎをするなどして利用しやすい状態にしておくといったことや、相談ケースについての情報共有、助言を受けられる仕組みを整えておくといったこと

も含まれうるだろう。情報共有の仕組み作りや情報の整理については、日常業務に忙殺されている地域の支援者の側からはなかなか実施困難な場合もあるため、外部からの支援者が必要に応じて体制構築のために援助するというのも現実的な進め方である。

以上、被災地における自殺予防のための支援者支援の枠組みについて検討してきたが、被災地では中長期的な視野において取り組むべき課題はきわめて多い。自殺対策は重要な課題のひとつであるが、他の様々な地域の課題に取り組んでいる支援者にとって過度の負担にならないように、地域のニーズに合わせて支援を提供していかなければならない。ただし、自殺対策は他の取組みと独立に存在するものではなく、地域での多様な活動や、行政のメンタルヘルス対策などの一部として行われるものであるという認識は共有すべきであろう。これまでの取組みをいったん脇において新たに自殺対策を立ち上げるということではなく、これまでの取組みを自殺対策につなげていく、あるいはこれまでの取組みが自殺対策につながっているという認識をもつということである。

4. 本研究の限界と課題

本調査は岩手県におけるA自治体の生活支援相談員のみを対象としたものであり、対象者数も多くないことから、この結果を過度に一般化することには注意する必要がある。特に統計的有意差については探索的な結果として解釈するにとどめるべきであろう。しかし、災害被災地で活動する支援者が抱える精神的問題については多数の報告があり^{1) 13)}、支援者への適切な支援が必要であることは論を俟たない。本調査はある特定の地域における生活支援相談員を対象としたものであるため、ここで得られた知見を他地域に援用する場合においては、その地域ごとの状況をよく踏まえることが求められる。本研究で示された支援の枠組みの対象範囲としては、特に被災地で長期にわたり住民への訪問・相談活動を行っている人々に適用可能なのではないかと考えられる。

また、本研究の課題として、個々の生活支援相談員の属性を踏まえた検討は十分になされていない点が挙げられる。この理由の一つに、調査対象者の範囲が少ないために、様々な属性を調査で尋ねることによって個人の特定が可能となることを防ぐという点を考慮したことが挙げられる。しかし、活動の実

態としては、生活支援相談員という名称であっても、地域によっては求められる役割の違いが見られ、なかでの分業が見られるという場合もある。また、被災の有無や程度、職歴、これまでの相談業務・福祉関係の経験の有無や年齢は多様である。こうした項目は対人スキルや精神的健康度に関連していることも考えられ、今後の研究においてはこれらを考慮したうえでの検討が求められる。

同様に、二つの調査時点の対象者がどの程度重複しているのかについて不明である点も課題として挙げられる。それゆえ時点間比較の解釈においては経時変化を原因とするものだけでなく、対象者の違いによる見かけの差異が含まれている可能性があり、結果の解釈には一定の留保が必要となる。

以上のように本研究はいくつもの限界があるが、特に生活支援相談員以外の支援者を含めた支援体制の検討は今後の課題となるだろう。生活支援相談員は戸別の訪問活動を行い、直接に住民の相談に対応することを職務としているが、被災地においてはこれ以外にも、自治会活動の支援や集会所の運営を主な役割とする地域支援員、仮設住宅の高齢者への訪問を行う友愛訪問員、住民の交流活動支援や他団体との連携を担うサポートセンターやNPOなどの支援者が地域によっては様々に存在する。こうした支援者同士での連携や役割分担をうまく果たすことができれば、被災地においてより充実した支援体制の構築につながる。支援者相互のネットワークの存在は、支援者を支えることになる。さらに、支援者のネットワーク作りは地域における自殺対策の基本的な枠組みともいえる。こうした観点を含めたうえで、支援者支援の枠組みを検討することが必要である。本研究で提示したものは、支援者支援のひとつの構成要素として、地域の実情に合わせて取捨選択していくべきものであると考える。

V. 結語

生活支援相談員は自殺対策において重要な役割を果たす可能性がある。ただし、被災地においては、住民にメンタルヘルス上の問題は現れやすく、同時に支援者も同様の問題を抱えがちである。生活支援相談員の場合は、その両方の立場から一層深刻なメンタルヘルス上の問題を抱える可能性があることに留意する必要がある。

被災地の住民であると同時に支援者の役割を担う生活支援相談員のなかには、住民の深刻な悩みを聞いたり、精神的問題を抱えるものがある。こうした問題を重篤化させないためのフォロー体制を提供してることが必要である。情報共有の円滑化や必要なケアについて今後さらに取り組みが進められなければならないだろう。

生活支援相談員は原則的には仮設住宅が解消されるまでの時限的な役割をもった支援者である。しかし、事業としての生活支援相談員が終了したとしても、その役割を果たしていった人々はその土地で生活を続けていく。このことを踏まえ、生活支援相談員としての個人の知識経験をその後に活かしていきけるような道筋を提示するということ、もしくは生活支援相談員という事業あるいは取組みそのものを地域の今後に残していきけることがよいのではないだろうか。それは住民が他の住民の困りごと相談にのることが、支援の枠組みとしてではなく、地域の「文化」として残っていくということである。

文 献

- 1) 加藤寛, 飛鳥井望: 災害救援者の心理的影響—阪神・淡路大震災で活動した消防隊員の大規模調査から。トラウマティック・ストレス 2 (1): 51-59, 2004.
- 2) 川野健治, 竹島正, 白神敬介他: 自殺予防の枠組みと被災地の地域精神保健. 精神保健研究 58: 35-42, 2012.
- 3) Kolves K, Kolves KE, De Leo D.: Natural disasters and suicidal behaviours: A systematic literature review. J Affect Disord 2012.
- 4) 長岡市社会福祉協議会: 新潟県中越大震災—長岡市社協 生活支援相談員の足跡. 2009.
- 5) 中川泰彬, 大坊郁夫: 日本語版 GHQ 精神健康調査票手引. 日本文化科学社, 東京, 1985.
- 6) 新潟県精神保健福祉協会こころのケアセンター: 新潟県中越大震災 被災地における自殺の実態分析 (事例編). 2011.
- 7) 大島隆代: 被災者の「住まい」と暮らしの再建を考える—仮設住宅における生活支援相談員による支援実践を手がかりに. 社会福祉研究 110: 122-129, 2011.

- 8) 社会福祉法人 全国社会福祉協議会 大規模災害における被災者への生活支援のあり方研究委員会：東日本大震災被災地社協における被災者への生活支援・相談活動の現状と課題—大規模災害における被災者への生活支援のあり方研究報告書，2011. (<http://www.shakyo.or.jp/research/11support.htm>)
- 9) 高橋祥友：医療者が知っておきたい自殺のリスクマネジメント，医学書院，東京，2002.
- 10) 竹島正，川野健治，白神敬介：第21章 自殺予防対策，國井修（編）：災害時の公衆衛生，南山堂，東京，pp.302-319, 2012.
- 11) 特定非営利活動法人 Facilitator Fellows「生活支援相談員に対する支援のあり方とその手法に関する調査」委員会：平成23年度社会福祉推進事業（厚生労働省）生活支援相談員に対する支援のあり方とその手法に関する調査研究報告書，2012. (<http://www.facili.jp/wp/wp-content/uploads/2012/04/iwatecyousa2012.pdf>)
- 12) 上野易弘，西村明儒，浅野水辺他：震災死と孤独死の死因分析とその法医学的検討，神戸大学都市安全研究センター，特別報告2, 35-42, 1998.
- 13) Ursano, R. J., Fullerton, C. S., Vance, K., et al. : Posttraumatic stress disorder and identification in disaster workers. *Am J Psychiatry* 156 : 353-359, 1999.
- 14) 山本泰輔，高橋祥友：自殺のリスク評価，臨床精神医学（増刊号）：104-110, 2004
- 15) 米本直裕：過去の研究報告からみた震災による自殺への影響—震災後に自殺は増えるのか？ 日本社会精神医学会雑誌 21（1）：78-81, 2012.

投 稿 規 定

1. 本誌は国立精神・神経センター精神保健研究所の研究員に関連する他誌に未発表の原著論文、短報、総説、症例（事例）研究および資料、さらに研究所以外の研究者への依頼を含めた特集論文を掲載します。
2. ◇原著論文は、400字詰め原稿用紙で原則として50枚以内とします。（図表も各1枚を1頁と計算）。データ解析にもとづいた原著論文の構成は、原則として以下のようにして投稿して下さい。原稿の第1頁には、論文の和文および英文タイトル、全著者の和文および英文の氏名（学位は表示しない）、全著者の所属機関の和文および英文の名称および別刷請求者の連絡先を記入して下さい。第2頁には、200字以内の和文抄録と英文で5つ以内のKey words（Index Medicusのsubject headingsを参考として下さい）を記載して下さい。論文の本文は第3頁より記述を開始し、原則として、I. はじめに（または緒言）、II. 対象と方法、III. 結果、IV. 考察、文献さらに独立の1頁に200語以内の英文Abstract、（付録：必要があれば加え、研究に用いたスケールの部分的紹介などを入れて下さい。また、論文の性格によっては、読者の理解を容易とするためにセクションの分割を他の型式とすることも可能）および図表（図および表は各1点ずつ別紙に注釈などを含めて書く）の順に綴じて、計3通（正1、副2）を編集委員会あてに投稿して下さい（投稿先は下の8項参照）。症例（事例）記述にもとづいて書かれる原著論文および症例（事例）研究の構成は、原則として上記の[III. 結果]の節[III. 症例（事例）]などとし、他の部分は上記に準じて下さい。
◇短報は主として予備的な報告をあつかいますが、論文の性格上は原著論文なので、400字詰め原稿用紙で原則として15枚以内とし、体裁は原著論文のそれに従って下さい。
◇総説は400字詰め原稿用紙で原則として70枚を超えないものとし（図表も各1枚を1頁と計算する）、原著論文と同様に英文Abstract、和文抄録および英文Key words をつけますが、セクションの区分などの体裁は内容の理解が容易であるように適宜著者が工夫して下さい。
◇資料論文については、英文Abstract、和文抄録およびKey words は除きますが、その他は長さも含めて原著論文の体裁に準じて下さい。
◇特集論文は編集委員会の決定したテーマによる依頼原稿で構成し、400字詰め原稿用紙で原則として30枚以内（図表も各1枚を1頁と計算する）とします。論文のセクションの構成は総説に準じて著者の決めたものとなりますが、英文Abstract、和文抄録およびKey words はつけません。
3. 論文はワードプロセッサを用いて作成しプリントアウトしたものを提出して下さい（その際、頁のレイアウトは、1頁を400字の整数倍にし、それを第1頁の最下行に明示して下さい）。論文は受理後にフロッピーディスクでも提出して頂きます。型式は別に指示します。
4. 外国人名、薬品名は原語を用いて下さい。専門用語は、わが国の学会などで公式の訳語が定められている場合はそれを用いて下さい。必要ある場合は訳語と（ ）内に原語を示して下さい。
5. 文献は本文中に引用されたもののみを以下の要領で記述して下さい。
 - A. 文献は筆頭著者の姓（family name）のアルファベット順に番号をつけ（同一著者の場合は発表順）、本文中にはその番号で引用して下さい。
 - B. 雑誌名はIndex Medicusの表示に準じ、省略のピリオドはつけません。
 - C. 著者名は3名以内の場合は全員、4名以上の場合は3人まで書き、あとは他（et al）と省略して下さい。
 - D. 文献の記載は、雑誌については、著者名：論文題名、雑誌名 巻：最初の頁—最後の頁、西暦年号の順とし、単行本全体の場合は、著者名：書名、発行所、発行地、西暦年号、とし、単行本の中の論文は、著者名：論文題名、著者（編者、監修者）名：書名、発行所、発行地、pp. 最初の頁—最後の頁、西暦年号、として下さい。訳本は原書を上記にしたがって記載し、（ ）内に訳本を上記に準じて記載して下さい。

記載例

- 1) American Psychiatric Association: Quick reference to the diagnostic criteris from DSM-III-R American Psychiatric Association, Washington, DC, 1987.（高橋三郎、花田耕一、藤縄昭昭：DSM-III-R、精神障害の分類と診断の手引改訂3版、医学書院、東京、1988.）
- 2) 藤縄昭：精神療法とエロス。弘文堂、東京、1987.
- 3) Ostuka T, Shimonaka Y, Maruyama S et al: A new screening test for dementia. Jpn J Psychiatr Neurol 42: 223-229, 1988.
- 4) 高橋徹、藍沢鎮雄、武内龍雄他：不安神経症の難治性経過について—初期病像ならびに性格特性とのかかわり。精神衛生研究 31: 25-40, 1984.
6. 依頼原稿以外の原稿は、編集委員会で複数の査読者を依頼しその結果により採否を決定します。その際、必要な修正を著者に求めることがあります。また投稿規定から著しく逸脱したり、判読の困難な原稿は査読せず著者に返却します。
7. すべての掲載論文は、別冊50部のみを作成し著者に無料進呈します。
8. 本誌に掲載された論文の著作権は国立精神・神経センター精神保健研究所に帰属します。著者が、当該著作物の全部を他誌へ使用するには著作権者の許諾を得てください。
9. 論文投稿先：
〒187-8553 東京都小平市小川東町4-1-1
国立精神・神経センター 精神保健研究所内
「精神保健研究」編集委員会
(2006. 3. 27改訂)

精神保健研究編集委員会

編集委員長 加我 牧子

編集委員 山田 光彦 斎藤 顕宜 長沼 洋一

編集後記

「精神保健研究」第26号（通巻59号）をお届けいたします。「精神保健研究」の前身となります「精神衛生研究」の第1号が1953年に発行されておりますので、本号でちょうど発行60周年を迎えることとなります。

さて、本号では、「うつ病研究の現状と課題」を特集のテーマとし、このテーマに様々な角度から関わっていらっしゃる皆さまに執筆をお願い致しました。大変お忙しいところ、こころよく執筆をお引き受けくださり深く感謝しております。また、原著論文として、自殺予防対策に関連する論文2編を掲載することができました。みなさまのご協力のもと、大変内容の濃い誌面作りに携わることができましたことをうれしく思います。

ご多忙にも関わらず、ご執筆いただきました皆さま、論文査読をお引き受けいただき貴重なご意見を寄せていただきました皆さま、編集作業にご協力いただきました全ての皆さまに編集委員一同深く御礼申し上げます。本号が皆さまのお役に立ちますことを祈念しております。

2013年3月 精神薬理研究部 山田 光彦
精神薬理研究部 斎藤 顕宜
司法精神医学研究部 長沼 洋一

精神保健研究 第59号

(2013年3月31日発行)

(非売品)

編集責任者——加我 牧子
発行者——独立行政法人
国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所
〒187-8553 小平市小川東町4-1-1
Tel : 042-341-2711
Fax : 042-346-1944
<http://www.ncnp.go.jp/>

Journal of Mental Health

Number 59, 2013

Official Journal of the National Institute of Mental Health, NCNP, Japan

CONTENTS

FOREWORD

Makiko Kaga Director General	1
------------------------------------	---

SPECIAL TOPICS : The Great East Japan Earthquake and Mental Health

Preface

Mitsuhiko Yamada	5
Developmental risk of depression and gene/environment interaction	
Yurie Matsumoto, Shohko Kunimoto, Norio Ozaki	7
Brain basis of cognitive behavioral therapy for depression	
Yasumasa Okamoto, Shinpei Yoshimura, Ran Jinnin, Atsuo Yoshino, Miki Matsunaga, Shigeto Yamawaki	17
Glutamate-modulating drug as a candidate for the new antidepressant	
Akiyoshi Saitoh, Misa Yamada, Azusa Sugiyama, Tomio Hashimoto, Yuya Makino, Masanori Ohashi, Mai Tukagoshi, Sachie Sasaki-Hamada, Jun-Ichiro Oka, Masatoshi Inagaki, Mitsuhiko Yamada	23
Factors that influence long-term prognosis of major depressive disorder and new diagnostic and therapeutic methods	
Takeshi Inoue	33
Depression comorbid with physical illness	
Yasuyuki Okumura, Hiroto Ito	41
Support to depressive persons devised in the Medical Care Plan	
Toshihiro Horiguchi, Yasuyuki Okumura, Hitoro Ito	49
ORIGINAL ARTICLES	
The Validity of the Japanese Version of the Suicide Intervention Response Inventory	
Daisuke Kawashima, Kenji Kawano	67
Mental health and involvement of residents of the Life Support Advisor in Iwate prefecture after the Great East Japan Earthquake: Suicide prevention in the affected area.	
Keisuke Shiraga, Kenji Kawano, Naoko Masaki, Yuki Matoba, Tadashi Takeshima	75
Instruction to Authors	84
Editorial Note	85