

うつ病に対する脳深部刺激療法の 臨床評価と精神病理 —“悲哀”を巡って—

齊尾 武郎¹⁾ 栗原千絵子²⁾

1) フジ虎ノ門健康増進センター

2) (独)放射線医学総合研究所

Clinical Evaluation and psychopathology of Deep Brain Stimulation therapy for major depressive disorder : reflection on the concept and recognition of sadness

Takeo Saio¹⁾ Chieko Kurihara²⁾

1) Fuji Toranomom Health Promotion Center

2) National Institute of Radiological Sciences

Abstract

Background : Recently, deep brain stimulation (DBS) has been applied to treat patients suffering from intractable major depressive disorder (MDD).

Objective : To clarify the psychiatric rationale of DBS therapy for depression.

Design and Methods : Narrative, non-systematic review of DBS therapy for depression from the viewpoint of clinical evaluation and psychopathology.

Results : We found two hypothetical mechanisms of depression in applying DBS : one is improvement of the ability to feel pleasure, and the other is reduction of susceptibility to sadness of depressive patients. In particular, the hypothesis that DBS improves symptoms of depression by alleviating pathological sadness has a rational basis from both a psychopathological understanding and a psychometrical approach such as utilization of assessment measures for depression in clinical trials of DBS.

Conclusion : There are no rational reasons to forbid performing DBS therapy for depression. But we should cautious concerning the generalizability of its application because its effectiveness is still not established.

Key words

deep brain stimulation (DBS), neuro-ethics, psychopathology, major depressive disorder (MDD), sadness

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2008 ; 36 : 129-45.

はじめに

現在世界的に、「脳科学研究」の推進戦略の一環として「脳神経倫理」(neuro-ethics)の研究が推進されている。「脳科学」(neuroscience)は、神経系に対する物理的・化学的・心理的刺激の個体内での処理機序やその転帰としての身体活動・精神現象を探求する科学的営為を領域横断的に総称するものとして1950年代後半から1960年代にかけて生まれた用語である^{1~3)}。他に政府主導で重点的に研究が推進され、あわせて倫理的課題の検討が推進されてきた分野に、遺伝子、胚、幹細胞などの研究分野があるが、日本では、領域横断的な研究管理体制(研究対象者の保護、人体要素の提供者の保護)についての検討は未成熟なままである。「脳科学」研究は多彩な学問領域に亘る上に、上述の推進戦略以前より人体応用のための技術的研究が行われていた領域を数多く含む。このため、研究管理体制の設計が未成熟なまま、この科学分野に関する倫理的な諸問題をめぐる議論が急激に啓発されてしまえば、この新しくて古い、しかし今日の人間社会のニーズの高い、「脳科学」という分野の研究が、歪んだ形で抑制されたり、逆に不自然に推進されてしまう懸念がある。

筆者らは、「精神医学」を「脳科学」の中でも特にそのような懸念の大きな領域であると感じていたが、2007年12月の生命倫理政策研究会の主催したシンポジウムにおける髙橋次郎氏の問題提起⁴⁾を契機に、この懸念の内実を探る機会を得た。本稿では、同シンポジウム以降、「脳深部刺激」(Deep Brain Stimulation: DBS)という手法の精神科領域の応用、特にうつ病に関する臨床評価に焦点をあてて、筆者らが考察した経緯をまとめる。

1. 問題の所在

DBSは現在、難治性疼痛やパーキンソン病などの治療方法としてはすでに確立した方法と言える。

その有効性の度合いと限界、安全性のプロファイルについてもよく知られている。治療用の医療機器としては、日本では治療薬への反応性の低下したパーキンソン病や本態性振戦等で承認を取得している。欧米諸国では、強迫性障害(obsessive-compulsive disorder: OCD)、うつ病などの精神科領域の疾患に対する研究が進んでおり、日本でもこれを試みようとする動きがある。ところが、このような精神疾患に対する外科的介入は、1940年代から50年代にかけて広く行われた「ロボトミー」に代表される手法が、1970年代になってから社会的に苛烈な批判に曝されたため(この経緯は髙橋の論説に詳述されている)⁵⁾、今もなお、その実施可否の判断に種々の困難が伴う。

すでに欧米諸国では、(1)「ロボトミー」批判時代に確立された研究管理体制；(2)「ロボトミー」時代以降に社会的に厳しく管理されながら実施されてきた精神外科の治療研究；(3)「ロボトミー」時代に対する反省と批判的視点を含む再評価が、現在の研究の進展を可能にしている^{4, 5)}。一方、日本では、「ロボトミー」批判時代に適切な研究管理体制が確立することなく、これらのすべての要素が欠落している。公的管理体制のかわりに、日本精神神経学会による「精神外科を否定する決議」(1975年)が歯止めとなり、現在に至るも日本国内でDBSの精神疾患への応用は行われていない^{4, 5)}。

このような状況下、2008年1月、「日本定位・機能神経外科学会」でDBSの精神疾患への応用をめぐるシンポジウムが開催された。その記録は本誌に掲載されているので詳述しないが、このシンポジウムで提起され検討された問題の濃淡はあるものの、検討すべき論点はほぼ全て出尽くした感があった⁶⁾。

同シンポジウムでは、海外からの二人の演者が、現在精神科領域でのDBSの標的疾患とされるOCDやうつ病について最新の研究成果の発表を行った^{7, 8)}。OCDについてはDBSの標的部位及び効果について議論が分かれている様子だったが、うつ病については、カナダ・トロント大学のAndres

M. Lozano が Helen S. Mayberg らとの共同研究における劇的な複数の改善例の報告⁹⁾を伝え、今後これを検証するためにダブルブラインド・ランダム化比較試験^{10, 11)}を行うという。シンポジウム2日目のランチョンセミナーでは、Lozano より DBSによる記憶のエンハンスメントについての症例報告¹²⁾もあった。米国の臨床試験登録サイトによれば、Lozano を研究主導者としてアルツハイマー病を対象とする第 I 相臨床試験が開始されている¹³⁾。

一方、日本では浜松医科大学の精神科と脳神経外科の協力体制により OCD を標的疾患として DBS を治療として実施しようとしたが、上述の「精神外科を否定する決議」があることから、日本精神神経学会の意見を求めたところ、日本精神神経学会から否定的な見解が返された。同学会は DBS の実施を差し止める立場になく、各施設の倫理委員会の判断に委ねられるべきであるためか、参考意見であるとの留保つきの見解である¹⁴⁾。浜松医科大学は日本脳神経外科学会の倫理委員会にも意見を求めたが、現在までこれに対する見解は示されていない。

2. 「グローバル試験」への参加可能性

ここで日本の研究を進める際の一つの選択肢として、最も顕著な成績をあげているうつ病についてのデバイスのグローバル臨床試験に「医師主導治験」として参加することが挙げられる。「治験」として当局に届出受理され、法的に正当な枠組みの中で臨床試験を実施すれば、焦点の不明瞭な倫理的懸念が実施の障壁となることもない。しかし残念なことに日本の「治験」は薬事承認を目指す、薬事規制の枠組みの中で行われる臨床試験であるため、研究者の科学的探究心に応じて実施する諸外国の「臨床試験」「臨床研究」とは趣旨が異なり、今のところ現実的な選択肢とは考えにくい。このように研究者のニーズに対応し法的正当性のある管理体制の中で研究を組めないことは日本における「デバイス・ラグ」の原因ともなっている。

そこで次の選択肢としては「臨床研究に関する倫理指針」の枠組みでの「臨床研究」ということになる。現在、様々な疾患分野について、欧米諸国での多国籍・多施設臨床研究と同じプロトコルを日本の医療環境に合うように改変した上で進められている日本国内の多施設臨床試験が増加しつつある。独自の仮説や標的についての合理的根拠を示すだけの研究の蓄積が乏しい日本では、海外のプロトコルに準じ、日本の臨床的環境に合致するよう修正されたプロトコルで「追試」を行うことが、利用可能な最良の選択肢となる状況が少なくない。

もちろん、標的疾患として何を選択するかについては、DBS の応用を試みようとする研究グループの歴史や診療環境によっても左右されるので、個別の研究グループにはそれぞれ異なる最良の選択肢があるとも言える。

3. 臨床評価指標の深化と進化

一般社会および学術コミュニティから DBS の精神疾患への応用に寄せられる懸念の主たる論点は、適応の広がりによる、人間の能力の「エンハンスメント」や、人間の精神活動の過剰なコントロールへの懸念である。これに呼応するように、医療技術としての安全性への懸念も問題提起される。これらの問題は、ほとんどの論点を研究段階の医療技術の適正な評価の方法論と管理体制、研究段階を経た後の、医療技術の適正使用という問題に置き換えることができる。すなわち、未来における医療技術の適応拡大に対する懸念は、脳科学研究のように既に人体への応用の歴史を持つ技術については特に、研究及び医療技術の適正な管理・評価をめぐる議論へと転換する必要がある。

これらの懸念が掘り下げられる中で、DBS によって得られている精神科疾患の症状の改善は、真の意味での疾患の克服といえるのだろうかという疑問が湧き上がってくる。この疑問には日本独自の二つの背景事情がある。第一は、過去のロボットミミに代表される外科的介入によって、暴力行

為や統合失調症の幻覚・妄想状態などが抑制されたものの、人格が平板になるという評価である。ロボットミエ時代の術式の安全性上の問題は現代のDBSではそのほとんどが克服されているが、たとえ重篤な精神症状がなくなっても個人をかけがえないユニークな個人たらしめている人格というものが変化してしまうので、人間の精神に対する外科的介入自身が人間の尊厳に反する介入と考えられ¹⁵⁾、DBSは精神疾患に応用するには相応しくないという見解である（精神外科による人格の変化という問題の重視）。第二には、英米圏では、精神疾患の研究の際に、操作的診断基準や定義された評価指標で精神症状に改善がみられた場合には、それをひとまず改善とみなすという臨床評価の手法が定着しているのに対し、日本ではこうした臨床評価手法が十分定着しておらず、実証的な裏づけに乏しい思弁的な記述精神病理学による症状評価の方法が、今もなお精神医学の世界で相当な勢力を持っており、実証主義的な疫学研究の成果がわが国の精神医学の世界では、幾分なりとも人間の精神世界に対する理解のないままに行われる、表層的な疾病理解でしかないと評価されてしまうという側面がある（精神の病いを探求する学問としての精神医学という問題）。

むろん、この他にも、Michael Faucultによる西欧的理性による狂気の排除という精神医学批判も成り立つであろう。

そこで、DBSの精神疾患治療への応用研究に際し、欧米諸国で確立した診断基準と評価指標を用いるべきことは当然としても、さらに記述精神病理学的評価を深めることが、すでに精神病理学が精神科症候学と化してしまっている欧米の精神医学をわが国の側から照り返すこととなり、より広い脳科学研究の進展に寄与する評価の道具を提示できるのではないかと考える。そこで以下に、DBSの海外での研究の成績を概観した上、うつ病に対する精神病理について考察することとする。

4. 海外における症例報告の成績と標的部位

精神科領域におけるDBSの適応疾患のうち、OCDについては、Lozanoらが他の複数の研究グループによる9報・計30例の症例報告・症例集積研究をまとめている¹⁶⁾。このうち3報は有効例各1例・計3例の報告である。残りについて、症例数と反応率を挙げると、8例（50%）、6例（66%）、4例（75%）、4例（25%）、3例（66%）、2例（not applicable）となる。ここで出版バイアスの可能性を想定しなければならないが、手術方法の場合は薬剤とは異なり、特定の研究チームでnegativeな結果を隠していない限り、そのチームでは相当に好ましい成績をあげているといえることになる。もちろんそれはその成績が一般化可能であることを直接には意味しない。これら9報・30例のうち1報で1例の自殺既遂があり、日本精神神経学会ではこの自殺例に言及しつつ否定的な意見を述べているが、この自殺がDBSの有害反応であるのか、原疾患又はその他の原因によるものか、推定できる情報は得られていない。

うつ病については、Mayberg, Lozanoらの2005年の報告⁹⁾で、6例中4例に著明な効果が得られている。HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) -17で、ベースラインで29, 29, 26, 25の患者がそれぞれ5, 9, 6, 12へと改善し50%を超える改善でresponderとして評価されている。残りは22から15, 24から23で、いずれもnon responderと評価されている。その後2008年1月までに合計28例が集積され、既発表の6例と同様の傾向であるとシンポジウムでは伝えられたが⁸⁾、後述する2008年の報告¹⁷⁾では20例のみがまとめられている。

OCDの標的部位はanterior capsuleが最有力候補だが、他に、4ヶ所ほどの標的が検討されている。うつ病についてはMayberg, Lozanoらがsubgenual cingulate region (Brodmann area 25) を標的とし、他の研究グループが同じ標的部位についての追試は行っていないとのことであったが¹⁸⁾、その

後筆者らが調べたところ、BerlinのCharite大学のMalek Bajboujらによっても subgenual cingulate に対するDBS^{19~21)}が試みられている。現在のところ、5つ(カナダ1ヶ所、アメリカ2ヶ所、ドイツ2ヶ所)の研究グループがうつ病に対するDBSを実施または予定している^{22~26)}が、Toronto大学とEmory大学は同じ研究グループなので、独立した研究グループとしては4つである(後述、Table 1)。

なお、うつ病に対するDBS療法の臨床試験を網羅的に検索するために、Current Controlled Trialsのmeta Register (mRCT)²⁷⁾の他、オーストラリアのANZCTR²⁸⁾、中国のChiCTR²⁹⁾、フランスのAFSSAPS³⁰⁾、香港のHKClinicalTrials.com³¹⁾、インドのCTRI³²⁾、オランダのNTR³³⁾、南アフリカのSANCTR³⁴⁾、イギリスのCMR international-ABPI³⁵⁾、アメリカNIHのClinicalTrials.gov³⁶⁾、世界保健機関のICTRP³⁷⁾、IFPMAのClinical trial portal³⁸⁾などの臨床試験登録サイトで“deep brain stimulation”や“DBS”という言葉を使って検索したが、DBS関連の臨床試験情報はアメリカNIHのClinicalTrials.govで得られる情報以上のものは、まったくといっていいほど存在しなかった。

5. うつ病に対するDBS療法の精神病理

5.1 うつ病に対するDBS療法のターゲット：神経回路仮説

DBSがうつ病に効果があるとすれば、それはうつ病の発生機序もしくは増悪機序、あるいは改善を阻害する機序など、うつ病の病態に働きかけるものである。うつ病は現在、種々の病態が想定されているが、いずれかの病態ですべてを説明できるというものはない³⁹⁾。また、うつ病は類似する一連の症状群を有する医学的異常現象を包括的に臨床単位としてそう呼んでいるに過ぎず、疾病としての実体は不明であるとも言える。

かような疾病概念にも病態にも種々の議論があ

る状況で、精神外科的な介入を行うとすれば、その背景にあるパラダイムは広い意味での大脳局在論(脳機能局在論ともいう)であり、精神疾患を高次認知機能障害と捉えるまなざしである。現代における洗練された精神外科治療手技としてのDBSもまた、その治療の根本にある思想は大脳局在論であることはいを俟たない。実際に、脳神経外科医であるLozanoは*Cerebrum*誌の記事の中で、DBSのうつ病治療をhomunculusの絵で馴染み深い「脳地図」で有名な脳神経外科医のWilder Graves Penfieldにちなんで“Penfield revisited”と呼んでいる⁴⁰⁾。また、Lozanoの研究上の同僚の神経内科医MaybergはMedscape *Psychiatry & Mental Health*誌のインタビューの中で、神経内科医は人間の行動異常を神経回路と結びつけて考えるよう訓練されているので、精神疾患を神経回路の点から研究したと述べている⁴¹⁾。こうした神経心理学的な精神疾患理解の背景には、当然、精神疾患を「脳病」(Gehirnkrankheiten)と診たてたWilhelm Griesingerから、ミュンヘン学派・チュービンゲン学派・ハイデルベルグ学派・ベルリン学派などに代表されるドイツ医学「神経精神医学」の時代を経て今日の実証主義的な生物学的精神医学に至る学問があるのだが、こうした器質論(身体論)的立場に対する反論が、力動精神医学やKarl JaspersがKarl KleistやCarl Wernickeを「脳神話」(Hirnmythologie)と批判した記述精神病理学からであったことを、思い出さねばならない^{42~44)}。

このように、うつ病の病態を神経回路で説明し、かつそこに介入するという発想が、うつ病のDBS療法にあるのだが、そこに想定されている神経回路はきわめて初歩的なものである。現在の脳科学研究では脳を器質的な観点から探求する場合、単独の神経回路を想定するのではなく、むしろ、神経回路網(neural network)を脳のシステムモデルとして仮想し、生物学的な立場(biological neural network)と、電子工学的立場(artificial neural network)から検討していく。その背景には、人間の思考や行動も生物学的な構造の制約を

受けるにせよ、所詮、論理プログラムに過ぎず、電気信号のやり取りによって、制御できる (brain-machine interface : BMI) という考え方がある。したがって、うつ病のDBS療法もその研究は、当然のことながら、うつ病を患う“ヒト”のbiological neural networkから異常な信号を拾い上げ、それを人体内に埋設したコンピュータ内のartificial neural networkに転送して処理し、再び“ヒト”のbiological neural networkに信号として戻し、feedbackをかけるという方向のneuromodulationとして進展する可能性を孕んでいる。むしろ、その前にむしろ、神経内科学的疾患や外傷性脊髄損傷などに対するBMIによるコントロール技術の発達があつてしかるべきである。

5.2 うつ病の神経回路への介入点 (Table 1)

うつ病に対するDBS療法では、うつ病の病態を単一の神経回路で説明し、そこに介入するという単純な発想があり、そこに想定されている神経回路はきわめて初歩的なものであることは既に述べた。また、現在行われている方法は、うつ病に関係する神経回路を複数のノードもしくは信号の伝達路で調節するものではなく、基本的には神経回路の中の1ヶ所 (ただし、左脳・右脳各1ヶ所なので、個体では2ヶ所である) に介入することによって、回路の機能全体を操作するもの (単純に言えば電気刺激によりノードを興奮させるものと、ノードをoverdriveをかけて抑制するものがあるが、stimulation induced modulation of patho-

logical network activityなど、もっと複雑な機序も考えられている^{45, 46)} である。

現在検討されている臨床試験の標的は、①Emory大学のHelen S. MaybergとTronto大学のAndres M. Lozanoらによるsubgenual cingulate (Brodmann area 25 : Cg25) 近傍の白質⁹⁾、②Bonn大学Thomas E. Schöpferらによるnucleus accubens⁴⁷⁾、③Cleveland ClinicのAli R. Rezai, Brown大学のBenjamin D. Greenbergらによるventral internal capsule/ventral striatum (VC/VS)^{48, 49)} などがある。また、④BerlinのCharite大学のMalek Bajboujらによってもsubgenual cingulateに対するDBSが試みられている。すなわち、DBSの標的は3ヶ所で、4グループがこれに関わっている。

このうち、subgenual cingulateに対するDBSを行うに至った根拠として、Maybergはlimbic-cortical circuit^{50, 51)} を想定し (limbic-cortical dysregulation model)、DBSにより悲哀の際に過活動となっているsubgenual cingulateの活性を低下させてやることにより、うつ病患者が病的な悲哀を感じにくくすることでうつ病を改善することを狙っている。Schöpferらによるnucleus accubensに対するDBSは、reward system (中脳のventral tegmentumから内側前脳束を経てnucleus accubensに至る経路) への刺激を行い、うつ病を特徴付ける症状としてのanhedonia⁵²⁾ (日本語では“快楽消失”と訳すが、何をしても愉しいという感じがしないことをいう) を改善するためである。また、nucleus accubens とsubgenual cingulate との間に解剖学的な経路があることもこの部位を刺激点に

Table 1 Target nodes of DBS for depression and their hypothetical neuronal circuits

Investigators	Target nodes	neural circuits	Phase
Mayberg & Lozano	subgenual cingulate	limbic-cortical circuit	1 & 2 & 3
Schöpfer	nucleus accubens	reward system	1
Rezai & Greenberg	ventral internal capsule/ ventral striatum	dorsal-modulatory-ventral neural circulatory	1 & 2
Bajbouj	subgenual cingulate	unrevealed (limbic-cortical circuit ?)	1

している理由である。Ali R. Rezai, Benjamin D. Greenbergらによる ventral internal capsule/ventral striatum に対する DBS は, cortico-striatothalamocortical (CSTC) loops (とくに dorsal-modulatory-ventral neural circuitry)⁵³⁾ を刺激するものだが, いずれの症状の改善を企図したものは明らかでない。Bajboujらの subgenual cingulate に対する DBS も, Maybergらと同じく, limbic-cortical circuit を刺激するものとして考えられているかどうかは不明である。

5.3 うつ病の臨床評価尺度と標的症状

(Table 2)

さて, 上述したうつ病の DBS 療法では, Mayberg, Lozano らのチームは, うつ病に対する臨床的な効果は positive and negative affective rating score (PANAS) scale^{54 ~ 56)}, HRSD-17 (17-item Hamilton Rating Scale for Depression) score, HRSD-24 (24-item Hamilton Rating Scale for Depression) score, Beck Depression Inventory (BDI), Clinical Global Impression for Severity (CGI-S) scale でみており, 治療者による他者評価, 患者本人の自己評価の併用という意味で, 評価尺度の選択は正しい。いっぽう, Schöpferらは HRSD-24 score, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) でうつ病に対する臨床的な効果をみている。MADRS は客観性を高める工夫がされているうつ病の評価尺度であり, これを使っていることも高く評価できる。Rezai, Greenbergらはいまだうつ病の DBS 療法の臨床試験の

結果を示す論文を公表していないが, OCD に対する DBS の効果をみた論文⁵⁷⁾ では, うつ病関連の臨床評価尺度としては, HRSD-24 (full 24-item Hamilton Rating Scale for Depression) score, Global Assessment of Functioning (GAF) が用いられている。

これらのうつ病の評価尺度を用いて, うつ病の DBS 療法の臨床評価を行うことは, うつ病の薬物療法などとの比較やうつ病の経時変化を追跡するのに好適だろう。一方で, それぞれの評価尺度には種々の限界がある⁵⁸⁾。

Maybergらは subgenual cingulate を治療の標的に選んだ理由として, ①PET 検査にて抗うつ薬, 電気けいれん療法, プラセボなどに反応して改善したうつ病患者で同部位の活動が低下していること, ②正常で抑うつのない人が悲哀を感じているときに subgenual cingulate の活動が活発になっていること, などを挙げている⁵⁹⁾。また, うつ病患者に DBS をした結果, 電気刺激の開始後 15 ~ 20 秒ほどで, 患者 6 名がすべて急激に強い静けさと安心感を持ち, 精神的な重さが消失し, 暗雲が晴れる感じがし, 空虚さの消失, 胃部の圧迫感 (おそらく碩学 Kurt Schneider のいう生氣的悲哀のことだろう) の消失などが見られたという⁹⁾ (そうした変化は電気刺激を行う電極の位置や刺激の強さによって再現性があった)。そして, DBS により慢性的な陰性の気分が減弱するのであって, 陽性な気分が加わるのではないとしている。また, DBS でうつ病が改善した患者も, 病的悲哀 (後述) がなくなるだけで, 親しい人の死に直面した場合などの正常な悲哀は感じるとしている。

Table 2 Assessment measures of DBS for depression and basic symptom of depression

Investigators	他者評価尺度	自己評価尺度	その他尺度	基本症状
Mayberg & Lozano	PANAS, HRSD-17, HRSD-24,	BDI	CGI-S	悲哀 (sadness)
Schöpfer	HRSD-24, MADRS			喜び (pleasure)
Rezai & Greenberg	HRSD-24		GAF	不明
Bajbouj	HAMD-24, MADRS			不明

以上より、うつ病ではsubgenual cingulateの活動が活発化した状態となっているのを、DBSにより活動を低下させることにより、うつ病の改善を図っていることになる。これは、まさにうつ病に対するMayberg, LozanoらによるDBS療法で、PANASを臨床評価尺度にしていることと符合するものである。すなわち、PANASは、「陰性の気分は“陰性の気分が活性化される”ことにより、そして陽性の気分は“陽性の気分が活性化される”ことにより、引き起こされるもの」であり、「陰性の気分と陽性の気分は独立した別個のものである」という考えを背景に持つ尺度⁶⁰⁾であるため、Mayberg, LozanoらによるDBS療法の臨床評価にPANASを利用する意義が高いのである。これを少しく敷衍すれば、Mayberg, LozanoらによるDBS療法の作業仮説は「subgenual cingulateの活動が活発化した状態となっているのを、DBSによりoverdriveをかけて活動を低下させることにより、うつ病の改善を図ることができる」ということであり、「陰性の気分は“陰性の気分が活性化される”ことによって起きているのだから、その“陰性の気分が活性化”を医学的介入により抑制することでうつ病がコントロールできる」というPANASの背景にある考え方と類似しているのだから、PANASを臨床評価に利用するのは理に適っているのである。〔なお、PANASでのaffect(日本語では“感情”と訳されることが多い)という言葉は、論文を読む限り、mood(日本語では“気分”と訳されることが多い)とほぼ同義である。〕

ところが、PANASの22項目の質問項目には、Mayberg, LozanoらによるDBS療法を考える際に重要なsadness(悲哀)に類する言葉は出てこない(ただし、PANASを66項目に拡張したPANAS-X⁶¹⁾にはbasic negative emotion scalesのひとつとして、sadnessの項があり、これに5つの項目が割り振られている)。症例数が多ければ因子分析等を行うことも可能だが、Mayberg, Lozanoらによるうつ病のDBS療法はたかだか20数例であり、そのような検討は難しい。

なお、伝統的な精神病理学では、Walter

Schulteはむしろ、うつ病では悲哀よりも、空虚や枯渇といった“時間の停止”が重要であり、うつ病の本質的体験はむしろ、“悲しめないこと”(悲哀不能 Nichttraurigseinkönnen)である^{62, 63)}としていることに注意したい。

5.4 悲哀と診断基準・臨床評価尺度

(Table 3)

ここで、Mayberg, LozanoらによるDBS療法を、subgenual cingulateの過活動状態をDBSで抑制することにより、病的悲哀を中絶させ、以ってうつ状態の改善を図るものと要約してみよう。すると、うつ病にとっての悲哀とは何か、という問題に突き当たる。この問題は、後に少しく敷衍するが、本項では診断基準や臨床評価尺度との関連で、悲哀を考えてみる。

①うつ病診断基準と悲哀

現代の精神科で用いられている操作的診断基準は、主にDSM-IV-TR⁶⁴⁾とICD-10⁶⁵⁾である。DSM-IV-TRでは、大うつ病エピソード(major depressive episode)の診断基準のA(1)に抑うつ気分(大うつ病エピソードと診断するために必須の症状のうちのひとつ)の例として、主観的に“sad or empty”を感じるとある。そして、大うつ病エピソードは大うつ病性障害(major depressive disorder: MDD)の必要条件である。いっぽう、ICD-10の“F32 Depressive Episode”には、sadやsorrow, griefなどといった日本語の“悲しみ”、“悲哀”に相当する記載はない。これにwoe, misery, distressといった、煩悶・苦痛を伴う悲しみを加えると、distressのみが記述の中にみつかるとなる。また、いずれの診断基準でも、重症度の評価にも悲哀という症状は含まれていない。以上を考え合わせると、悲哀は今日の精神医学者の間で必ずしもうつ病の必須の症状ではないと考えられていることが分かる。

②うつ病評価尺度と悲哀

次にうつ病の臨床評価尺度をみる。注意すべきことは、診断基準で“うつ病”と診断されたもの

に対し、臨床評価尺度を適用するのであって、臨床評価尺度は診断基準の代用とはならないことである。ここでは、うつ病のDBS療法の臨床評価に用いられている評価尺度のみをみていく。まず他者評価尺度だが、HRSDの項目1に“Depressed mood”とあり、その中にsadnessが含まれている。MADRSでは項目1が外見に表出された悲哀の評価、“apparent sadness”である。項目2が被観察者が言語で表現した悲哀の観察者による評価“reported sadness”である。次に自己評価尺度だが、BDIでは項目“A: Mood”がsadをテーマにしている。PANASでは上述したように、悲哀に関する質問項目はない。

すなわち、うつ病の臨床評価尺度では悲哀は相当に重視されており、悲哀を抑制することがうつ病の治療につながると考えるMayberg, LozanoらによるDBS療法での臨床評価にはPANASを除けば、ある程度有用であると考えられる。

しかしながら、うつ病の2つの主な操作的診断基準であるDSM-IV-TRとICD-10では、必ずしも悲哀がある抑うつ状態だけをうつ病と診断するわけではなく⁶⁶⁾、抑うつ状態がなく興味・喜びの喪失のあるものをもうつ病と診断するのであり、悲哀の抑制がうつ病のDBS療法の開発のための作業仮説であるにせよ、これをうつ病の標的症状として患者を観察して治療を評価することは、避けなければならない。だからこそ、うつ病の臨床評価尺度を用いて、DBS療法の効果をみるのである。そうはいつても、悲哀の抑制が作業仮説である以上、悲哀についての量的な評価も独立して行

うべきではないか。そうしなければ、作業仮説が正しかったかどうかを検証できず、たとえDBSがうつ病に効果があったとしても、“作業仮説は間違っていたが、偶然にもうつ病に効く治療法に行き着いた”ということになるかもしれないからである。また、作業仮説が間違っていることが検証できた場合には、なぜ間違ったかを検討することもできるだろう。悲哀という症状の評価には、かような利点があるにも関わらず、残念なことに、Mayberg, Lozanoらの評価尺度データでは、臨床評価尺度の中の悲哀に関連する成績は示されていないのである。

5.5 喜びと診断基準・臨床評価尺度

(Table 3)

いっぽうSchäpferらは、うつ病のDBS療法により、reward systemが活性化し、喜び (pleasure) が得られることがうつ病の改善につながるという作業仮説を持っている。では、うつ病にとって、喜びとは何か。ここでは臨床評価尺度との関連で、喜びを考えてみる。

①うつ病診断基準と喜び

DSM-IV-TRでは、大うつ病エピソードの診断基準のA (2) に“markedly diminished interest or pleasure”とあり、これは大うつ病エピソードと診断するために必須の症状のうちのひとつである。いっぽう、ICD-10の“F32 Depressive Episode”では、“loss of interest and enjoyment”が抑うつ気分、活力の低下とともに、3つのうつ病でよく

Table 3 Sadness and pleasure in diagnostic criteria and assessment measures of depression

	悲哀	喜び
DSM-IV-TR	+	++
ICD-10	-	++
HRSD	+	-
MADRS	+	-
PANAS	-	+

みられる症状の中のひとつとして挙げられている。すなわち、操作的診断基準では、悲哀よりも喜びのほうが重要な症状と考えられている。しかしながら、悲哀は抑うつ気分といううつ病の基本症状でみられる種々の症状の中のひとつの症状と考えられるとしても、喜びは“興味と喜び”あるいは“興味もしくは喜び”というセットで扱われているわりには、“興味”と“喜び”を包括的に扱う用語が割り振られておらず、この2者の上位概念を1語で表現した用語をうつ病の基本症状というには無理があるのである。しかし、さまざまに考えてみたが、この2者を包括的に記述する用語には、確かにこれといったものがない。これは英語や日本語の限界なのか、それとも操作的診断基準というものの限界なのか。

②うつ病評価尺度と喜び

ここでは、悲哀を検討した時と同じく、うつ病のDBS療法の臨床評価に用いられている評価尺度のみをみていく。まず他者評価尺度だが、pleasureの類語としてdelight, enjoyment, joy, glad, happiness, mirth, gleeがあるが、HRSDの項目にはいずれの言葉も出てこない。MADRSではenjoyという言葉こそ出てくるが、“喜ぶ”、“歡喜”という意味ではなく、むしろ、“楽しむ”という意味で用いられている。次に自己評価尺度だが、BDIでもenjoyという言葉が“楽しむ”という意味で使われているのみである。また、unhappyという言葉が、項目“A: Mood”の中で“sad or unhappy”という使われ方で出てくるので、これもまた、“喜び”という意味ではなく、“楽しい”という意味合いで使われている。PANASでは、項目の5にglad, happyがあり、PANASの拡張型であるPANAS-Xでは、basic positive emotion scalesのひとつとして、jovialityの項があり、これに8つの項目が割り振られている。

すなわち、うつ病の臨床評価尺度では、操作的診断基準とは相反して、“喜び”はあまり重視されていないのである。したがって、Schäpferらのうつ病のDBS療法では、reward systemの活性化がうつ病を改善するという作業仮説があるが、う

つ病の臨床評価尺度では“喜び”がほとんど評価されない以上、臨床評価尺度を用いてもその作業仮説が正しかったかどうかを知ることはできないという問題がある。

5.6 正常な悲哀と病的悲哀

①メタ言語としての日本語

以上を論じるにあたり、英語の“sorrow”を代表とする陰性の感情を日本語の“悲哀”で、英語の“pleasure”を代表とする陽性の感情を日本語の“喜び”と表現してきた。これをそれぞれ“悲しさ”（あるいは“悲しみ”）、“歡喜”としなかったのは、単にそうした言葉が“悲哀”、“喜び”に比べて医学論文に出現することが少ないという感覚が筆者にあるからである。なお、死別(bereavement)については、DSM-IV-TRでは、悲しみを“悲嘆”(grief)という言葉で表現しており、また、多くの心理学的研究も他の悲しみとの対比で悲嘆を扱うのではなく、とくに死別という状況の中の悲しみを課題として取り上げている(ただし、死別における短期の抑うつと他の喪失による抑うつとでは、症状のプロフィールは変わらないという話もある^{67, 68)}ので、死別の悲しみを悲嘆として別扱いする意義も、実は多くはないかもしれない。

また、うつ病は“気分障害”(DSM-IV-TRとICD-10の双方にmood disorderという疾患名がある)とも、“感情障害”(ICD-10でaffective disorderという疾患名がある)とも呼ばれる一群の精神疾患の中に位置づけられるが、“気分”、“感情”、“情動”、“情緒”を表現する英単語には“mood”、“affect”、“emotion”、“feeling”などがあり⁶⁹⁾、その使い分けも英文でも和文でも、学術論文でも一般の文章でも厳密とはいえず、文脈依存的である。ただし、一般には、感情状態の表現としては“affect”が最も広く、“mood”、“emotion”、“feeling”を包括する言葉であり、“mood”は“emotion”や“feeling”が長期間持続する状態をいうことが多い⁷⁰⁾。かような言語的な限界がある中で、メタ

言語として日本語を用いて、英語圏で発達したうつ病に関連する諸概念を検討することには一定の限界と制約がある。

②悲哀の精神病理 (Table 4)

さて、Mayberg, Lozanoらは病的悲哀の抑制をうつ病のDBS療法の開発のための作業仮説としているが、病的悲哀は抑制されるいっぽう、正常な悲哀は保たれるとしている。ここで病的悲哀 (pathological sadness) と正常な悲哀 (normal sadness) には質的な差があるのだろうか⁷¹⁾ という疑問が湧く。つまり、この両者の違いは、ある条件下での悲哀を数値で表現した上で統計的な分布をみて正常と異常との間のカットオフ値を設けて両者を人為的に区別するといった量的な差ではなく、両者の間には重複する部分はあるにせよ、基本的には別の種類の悲哀であり、その喚起されるメカニズムも両者でそれぞれに違うのだろうか。そう考えなければ、Mayberg, Lozanoらの作業仮説で、病的悲哀を抑制することを以って治療の手がかりとしており、また、病的悲哀を抑制しても、正常な悲哀 (あるいは悲嘆) は抑制されないという、DBSを行った患者での彼女らの観察結果を説明できないであろう。ただし、ここでいう“メカニズム”という言葉を大脳局在論の立場から要素還元論的にヒトの感情の励起する“ところ”を説明するものであると単純に考えるのは、ひとまず措くことにしたい。

質的な違いという文脈では、両者の違いは大別して、(a) 悲哀の心理社会的な状況因があるか、(b) ある程度の期間で終息するか、といった違い

がある。正常な悲哀は人間が苦痛な状況に応じて経験する感情であり、自己限定的 (self-limiting : 自然に治まっていくという意味) な、状況因のある悲哀 (sadness with situational cause) である。そして、それは文化や年齢、時代を超えてヒトに備わった何らかの生物学的メカニズムと考えられる。いずれの文化でも、人間は家族や仲間が死ねば悲しむし、恋人に振られれば悲しむ。しかし、うつ病では少なからず、状況因の不明な悲哀 (sadness without situational cause) がみられ、これが長期間続く。また、悲哀以外にも、意欲が低下したり、不眠や自責感があったり、種々の身体的な不調が合併したりする。しかも、極端な場合は、悲哀を本人自身が悲哀であると認識できない場合すらある。これは正常な悲哀との類比では、病的な悲哀は悲哀を味わっている本人すらも了解不能であるケースがあることを意味する。すなわち、こうした場合では、病的悲哀と正常な悲哀は、まったく質が異なる悲哀であると、悲哀を経験する同一個人が認識するほどのものである。この点からは、Mayberg, Lozanoらのうつ病に対するDBS療法の作業仮説は正しいといえるだろう。つまり、うつ病における悲哀は病的悲哀であり、病的悲哀を抑制することで、うつ病を形成する何らかの悪循環を切断できるという考え方である。ただし、多くのうつ病は病的悲哀を感じるほどの重症ではない以上、重症かつ治療抵抗性のうつ病以外には、精神病理的にはDBS療法の正当性は担保しえないことになろう。それはまさに、DBSが薬物療法や精神療法などの従来の治療では改善し

Table 4 Normal sadness and pathological sadness

	状況因	持続性	例
正常な悲哀	あり	なし	死別での悲嘆、離婚・失業・災害の悲しみ/苦しみ、慢性疾患を抱える悲しみ/苦しみ、ストレスの強い仕事など*
病的悲哀	なし	あり	うつ病、統合失調症など

*ただし、これら正常な悲哀の扱いは文化依存的であり、今日では“適応障害”などの精神疾患として治療対象となるケースも増えており、それがうつ病概念を不必要に社会に拡散させているとして現代精神医学への批判の対象ともなっている。

得なかった (unmet medical needs) 難治性うつ病に対する最終手段 (last resort) として開発されてきていることと符合する。

いっぽう、Mayberg, Lozanoらの作業仮説が正しいならば、明らかな“脳病”である脳血管障害や脳腫瘍で難治性のうつ病が起きる症例 (外因性のうつ病) があり、かつそれらの治療もしくは増悪でうつ病が消長するといった臨床的観察がなければならない。しかし、脳器質的疾患の増悪によるうつ病の消長は、むしろ実地臨床では患者の性格の変化として受け止められることも多いのではないか。では、計量精神医学的には否定的な見解が優勢な“病前性格論”⁷²⁾とのからみではDBS療法をどう考えればよいのか。

さて、古代ギリシアではうつ病はmelancholia (黒胆汁病) と呼ばれており、すでに医聖Hippocratesが、melancholiaは恐怖や悲しみが長期間続く病気である旨の定義をしている。これは古代ギリシア、イタリア (ローマ) 時代から、近年までの約2,500年間を経て、ドイツ、イギリス、フランスなどのヨーロッパ諸国で発達した精神医学 (それが現象学的・記述精神病理学な立場であっても、力動精神医学的な立場であっても) でも優勢な考え方である。すなわち、うつ病の中核症状として悲哀がクローズアップされ、状況因が不明 (without apparent occasion) であることを以って、うつ病の悲哀であるとされてきたのである。しかしながら、上述したように、今日の操作的診断基準では悲哀は必ずしもうつ病の主要な症状とは見なされていない。

5.7 悲哀不能という苦しみとSSRI

(Table 5)

上述したように、ドイツの精神医学者Walter Schulteは、うつ病では悲哀よりも、空虚や枯渇といった“時間の停止”が重要であり、うつ病の本質的体験はむしろ、“悲しめないこと” (悲哀不能 Nichttraurigseinkönnen) であるとした。これはうつ病性昏迷などの極期のうつ病を鑑みれば、至極納得のいく説明だろう。いっぽう、臨床現場ではしばしば、「薬物療法の結果、悲しめなくなった」と訴える患者を経験する。すなわち、“悲しむ私”が本来の“私”であり、“悲しみを失った私”は私ではないと主張するのである。これもまた、うつ病の性格因論議との関連で興味深い現象なのだが、この“悲しめない”という現象は、Mayberg & Lozanoのうつ病のDBS療法では抑制されない正常な悲哀 (とくに死別による悲嘆) までも抑制するからこそ、患者が“悲しめない”ことに苦悩するのである。すなわち、患者は悲しめないことは異常であるといっているのだ。

これを少し患者に詳しく問いかけてみると、“悲しむべきときに悲しめなくなった。本当は悲しいことなのに、どうしても良くなってしまった”という。これは果たして、“悲しめない” (悲哀不能) と考えるべきなのだろうか。

ここで最近その存在が浮かび上がった選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) の副作用である、SSRI induced

Table 5 Sadness and SSRI induced apathy syndrome

	正常な悲哀	病的悲哀	無感情・無欲	悲哀不能に対する苦悩
DBS後	あり	なし	なし	なし (正常な悲哀の回復)
SSRI induced apathy syndrome	なし	なし	あり	なし (無関心)
治療前のうつ病	あり	なし~あり	なし~あり	なし~あり

apathy syndrome⁷³⁾ という興味深い現象がある。筆者（齊尾）はこの疾病概念に相当する患者を1例だけ診たことがあるが、この副作用は意欲を向上させるはずのSSRIの投与により、逆説的に無感情（amotivation）・無欲（apathy）を引き起こすという現象である。むしろ、この無感情・無欲状態はSSRIの中止により改善する。この副作用では患者は、表情が平板化し、諸事に無関心であり、喜びも悲しみも欠如し、自分が無感情・無欲であることに興味がなく、本人はまったく困ったふうがないというのが特徴である。医師も家族も患者の日常生活全般に対する無関心や無欲を問題視するが、患者本人は治療開始前は非常に抑うつ的で苦悩に満ちていたのに、「私は本当に病気なんですか」と治療にも興味がなく感情を交えず、たんとんと話す。知的水準（認知機能）も若干ながら低下する。したがって、鑑別診断としては、認知症や残遺型統合失調症、精神病後抑うつ、せん妄、双極1型障害の躁状態、薬物誘起性の躁状態などが挙げられるが、投薬前後の経過や合併する精神症状から、これらは否定される。

SSRI induced apathy syndromeでは悲哀不能となるが、そのことに苦悩しない。いっぽう、Walter Schulteの捉えたうつ病像は悲哀不能であることに苦悩する患者である。そして、Mayberg, Lozanoらのうつ病に対するDBS療法では、治療を受けた患者は病的悲哀は失うが、正常な悲哀は保たれる。

すなわち、DBS療法のほうが、Mayberg, Lozanoらの観察が正しければ、悲哀不能に対する苦悩という点では、うつ病をより正常に近い形に治すということになる。

まとめ

本稿ではうつ病に対するDBS療法をうつ病の臨床評価と悲哀の精神病理の観点から論じた。現在のところ、うつ病に対するDBS療法はいまだ研究段階の実験的治療だが、症例集積研究を見る限り、驚くべき成果が上がっていると思われる。

Mayberg, Lozanoらの報告では、年余にわたって治療に難渋したうつ病が、電気刺激の開始後15～20秒ほどで、患者がすべて急激に強い静けさと安心感を得るという劇的な改善がみられ⁹⁾、開始後6ヶ月ほどで35%が寛解状態にまで改善し、20例について60%がresponderとされ¹⁷⁾、初期に治療を受けた6名のうちresponderと判定された4名²⁶⁾は、DBS療法を継続する限りは4年以上も悪化してこない⁴⁰⁾という。副作用については、感染が4例（うち3例はおそらく感染した側の電極を抜去、1例は6ヶ月後に再挿入）、挿入当日の全般性痙攣発作が報告されている¹⁷⁾。感染の問題は、電極とパルスジェネレーターを別の日に埋め込んでいたために最初の5例中3例で感染を起こしたが、6例目からは一回の手術で電極とパルスジェネレーターを埋め込む術式に変更したことで克服されたといえる。

以上に概観してきたように、うつ病に対するDBS療法の臨床研究の際には、各種の臨床評価尺度が用いられているが、そのような臨床評価尺度の点数付けに応じることができ、さらには比較的高度な心理学的な諸検査も受けられるほど⁷⁴⁾なのであれば、いかに経過が遷延していようと、果たして、うつ病としては精神外科的治療という“最終手段”を使うほどに重度だったのだろうかという疑問が残る。たしかに、電気けいれん療法を含め、各種の治療に抵抗し、うつ状態が長引いていることは、患者の苦悩でもあり、社会的な問題でもあろう。しかし、DBSを受けた患者の治療前の時点でのベースラインのうつ病という病気自体の重さとしては、いかになものだろうか。そこで、Mayberg, Lozanoらの2008年の報告¹⁷⁾をみると、HRSD-17については、DBS療法を受けた20例は、ベースラインの時点で平均24.4点（標準誤差3.5）と中等症から重症と考えられる。また、メランコリー型（すなわち、ICD-10での身体性症候群に相当するもので、うつ病の背景に生物学的な要素があると考えられるもの）が20例中13例、非定型が7例であり、これら両者に該当しない大うつ病性障害は含まれていない。非定型うつ病が

難治性であることは理解できるが、なぜ非メラニコリー型のうつ病患者が含まれていないかは、Mayberg, Lozanoらの研究対象者の選択基準からは明らかではないが、これはあるいはDBS療法に対する選択バイアスの存在を示唆するものかもしれない。

いっぽうSchäpferらの研究では、nucleus accubensを刺激して約1分後に、DBSを受けた3名の患者のうち1名が行ったこともないケルン大聖堂に行っているかのようなイメージを抱き、手術後に実際にケルン大聖堂を訪れたという。もう1例では、やはりnucleus accubensを刺激して約1分後に、病前に楽しんでいたボウリングをやってみたくなったという。しかし、いずれの症例も手術中・直後には抑うつ状態の変化はなかった。Mayberg, Lozanoらのsubgenual cingulateへの刺激とは異なり、即効性といえるほどの変化はなかったのである。

ここでうつ病に対するDBS療法について、anecdotalな情報の重要性を指摘しておきたい。DBSなどのinnovativeな医療技術を評価するには、種々の臨床評価尺度を用いた量的な評価だけでは不十分であり、各症例に実際に起きたこと、すなわち、患者なり医師なりに、そのinnovativeな治療法でどのような症状・兆候が現れたのかが具体的に示されなければならない。そうしなければ、その治療によって患者に何が起きたのかが、第三者にはイメージしがたいのである。この意味で、innovativeな治療法については、症例数がたかだか30例未満といった探索的な段階では、検証を目的とした統計的なデータに過度に重きを置かず、むしろ、個々の症例の症状・兆候を詳細に記述することが臨床評価に当たっては特に重要だといえる。これは今後、translational researchが盛んになるにつれ、研究者が心しておかねばならないことである。具体的な症例を離れて、統計的な数値が一人歩きするようなことがあってはならない。

そして再び古くから議論のある了解性の迷路に入りこむ。すなわち、医師は患者の内的経験を正しく評価できるのだろうかという問いかけである。

そして、どれほど客観的な診断基準や臨床評価尺度を設けようが、いかに綿密に患者を観察しようが、個々の患者にとってのうつ病という病気の重みも性質も、決して他者には理解も解釈もできないのではないかと。それでも現実には、社会生活からの退却を余儀なくされる患者が存在し、さらに一部といえども医学的介入が奏効するケースがあるならば、医師は医学的手段を以ってうつ病と戦い続けるであろう。そのためのひとつの手段がDBSであっても、それを現時点で制止するだけの合理的な根拠はない。ただし、「奇跡的な治療」という受け止め方に対しては常に懐疑的な視点を持って批判的に吟味する必要がある。今日公表されているうつ病に対するDBS療法の症例集積研究の結果については、プラセボ効果や出版バイアスの可能性が十分にある。だからこそ、まずは個別の症例の観察を丁寧に行い、さらにダブルブラインドでランダム化比較試験を、公的な管理体制と社会に対する透明性を確保した上で、科学的に正しい手順に則って行う必要がある。公正な科学的知識の蓄積によって、DBS療法が果たしてうつ病に対する“last resort”として認めうるものとなるのか否かは、ひとえにその評価のための手法を深めていくことにかかっていると認識しなければならないのである。

参考文献・注

- 1) Serani-Merlo A, Paz R, Castillo A. The 'whole-animal approach' as a heuristic principle in neuroscience research. *Biol Res.* 2005 ; 38(4) : 359-64.
- 2) Brook A, Mandik P. The Philosophy and neuroscience movement. *Analyse & Kritik.* 2004 ; 26 : 382-97.
- 3) Adelman G, Smith BH. Preface. In : Adelman G, Smith BH, editors. *Encyclopedia of Neuroscience 3rd eds.* Amsterdam : Elsevier Science ; 2004.
- 4) 櫛島次郎. 精神外科と脳研究の過去と現在～ニューロエシックスはロボトミーの夢を見るか. 生命倫理政策研究会・第91回くすり勉強会共催シンポジウム「『被験者』としての脳～脳科学倫理を臨床から問い

- 直す」; 2007 Dec 22; 共立薬科大学3号館5階大学院セミナー室.
- 5) 櫛島次郎. 精神外科と脳研究の過去と現在. 臨床評価. 2008; 36(1): 85-114.
 - 6) 第47回日本定位・機能神経外科学会 特別企画 精神科領域疾患に対する脳深部刺激療法 総合討論. 臨床評価. 2008; 36(1): 65-76.
 - 7) Chang JW. 特別講演2: Surgical treatments for OCD (obsessive-compulsive disorder). 臨床評価. 2008; 36(1): 36-43.
 - 8) Lozano AM. 特別講演3: Modulation for depression: Modulation of pathological brain circuits. 臨床評価. 2008; 36(1): 44-54.
 - 9) Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwab JM, Kennedy SH. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. 2005; 45(5): 651-60.
 - 10) BROADEN (BROdmann Area 25 DEep brain Neuromodulation) study: <http://www.broadenstudy.com/sb/home/index.html>
 - 11) St. Jude Medical Announces First Patient Implants in Clinical Study Evaluating Deep Brain Stimulation for Depression. *Business Wire*. 2008 Jun 26.
 - 12) Hamani C, McAndrews MP, Cohn M, Oh M, Zumsteg D, Shapiro CM, Wennberg RA, Lozano AM. Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. *Ann Neurol*. 2008; 63(1): 119-23.
 - 13) Laxton AW, Lozano AM, Tang-Wai D. Deep Brain Stimulation (DBS) for Alzheimer's Disease. *ClinicalTrials.gov*. 2008 Apr 11; *ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT00658125. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00658125>
 - 14) この経緯は本誌55-9 森講演録を参照.
 - 15) Kluger J. Rewiring the brain. *Time*. 2007 Aug 30. Available from: <http://www.time.com/time/magazine/article/0,9171,1657822,00.html>
 - 16) Lipsman N, Neimat JS, Lozano AM. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: the search for a valid target. *Neurosurgery*. 2007; 61(1): 1-11.
 - 17) Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy SH. Subcallosal Cingulate Gyrus Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Biological Psychiatry*. 2008 Jul 21; doi:10.1016/j.biopsych.2008.05.034. In press 2008.
 - 18) Lozano AM. うつ病に対するDBSの効果と今後の展望—Andres Lozano教授インタビュー—. 臨床評価. 2008; 36(1): 77-83.
 - 19) Investigation of Efficacy and Safety of Deep Brain Stimulation of the Cingulate Cortex in Patients With Treatment Resistant Major Depression. *ClinicalTrials-Feeds.org*. Available from: <http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT00531726>
 - 20) Informationsblatt: Tiefe Hirnstimulation. Available from: http://www.charite-psiatrie.de/fileadmin/pdf/patinfo/informationsblatt_dbs.pdf
 - 21) Schneider GH, Abbushi A, Schommer N, Plotkin M, Weise L, Kupsch A, Bajbouj M. Meeting abstract Deep brain stimulation of the subgenual cingulate gyrus (Cg25) in treatment resistant depression. Proceedings of the 59th Annual Meeting of the German Society of Neurosurgery (DGNC); 3rd Joint Meeting with the Italian Neurosurgical Society (SINch); 2008 Jun 1-4; Würzburg, Germany. Available from: <http://www.egms.de/en/meetings/dgnc2008/08dgnc191.shtml>
 - 22) Bajbouj M. Berlin Deep Brain Stimulation Depression Study (BDDS). *ClinicalTrials.gov*. 2008 Feb 8; *ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT00531726. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00531726>
 - 23) Schlaepfer TE. Deep Brain Stimulation for Treatment-Refractory Major Depression. *ClinicalTrials.gov*. 2006 Oct 19; *ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT00122031. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00122031>
 - 24) Mayberg H. Deep Brain Stimulation for Treatment Resistant Depression. *ClinicalTrials.gov*. 2008 Jun 24; *ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT00367003. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00367003>
 - 25) Rezaei AR. Deep Brain Stimulation for Depression. *ClinicalTrials.gov*. 2007 Nov 8; *ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT00555698. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00555698>
 - 26) Lozano AM, Kennedy SH. Deep Brain Stimulation

- for Refractory Major Depression. *ClinicalTrials.gov*. 2006 Oct 18 ; *ClinicalTrials.gov Identifier* : NCT00296920. Available from : <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00296920>
- 27) Current Controlled Trials-mRCT : <http://www.controlled-trials.com/mrct/>
- 28) ANZCTR : <http://www.anzctr.org.au/default.aspx>
- 29) ChiCTR : <http://www.chictr.org/>
- 30) AFSSAPS : <http://afssaps.sante.fr/hfm/5/repec/repec0.htm>
- 31) HKClinicalTrials.com : <http://www.hkclinicaltrials.com/>
- 32) CTRI : <http://www.ctri.in/>
- 33) NTR : <http://www.trialregister.nl/trialreg/index.asp>
- 34) SANCT : <http://www.sanctr.gov.za/>
- 35) CMR international-ABPI : <https://www.cmrinteract.com/clintrial/mainframes.asp?MainId=SearchFor>
- 36) ClinicalTrials.gov : <http://www.clinicaltrials.gov/>
- 37) WHO ICTRP : <http://www.who.int/ictrp/en/>
- 38) IFPMA-myPortal : http://clinicaltrials.ifpma.org/no_cache/jp/myportal/index.htm
- 39) 大森哲郎. うつ状態の臨床分類と生物学的基盤. *臨床精神医学*. 2005 ; 34(5) : 581-5.
- 40) Talan J. Deep Brain Stimulation Offers Hope in Depression. *Cerebrum*. 2008 Mar 31. Available from : <https://www.dana.org/news/cerebrum/detail.aspx?id=12622>
- 41) Gutman AR. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression : an expert interview with Helen S. Mayberg, MD. *Medscape Psychiatry & Mental Health*. 2006 Jan 5. Available from : <http://www.medscape.com/viewarticle/520659>
- 42) 小俣和一郎. *精神医学の歴史*. 東京 : 第三文明社 ; 2005.
- 43) 中井久夫. *西欧精神医学背景史*. 東京 : みずず書房 ; 1999.
- 44) 阿部恵一郎, 訳. ジェック・オックマン. *精神医学の歴史 [新版]*. 東京 : 白水社 ; 2007. [原本 : Hochmann J. *Histoire de la psychiatrie*. Paris : Universitaires de France ; 2004, 2006.]
- 45) Greenberg BD. Deep Brain Stimulation in Depression : background, progress, and key issues. In : Tarsy D, Vitek JL, Starr PA, Okun MS, editors. *Current Clinical Neurology : Deep Brain Stimulation in neurological and psychiatric disorders*. Totowa : Humana press ; 2008. p. 511-29.
- 46) McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le Goff L, Vitek JL. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation : activation, inhibition, or both. *Clinical Neurophysiology*. 2004 ; 115(6) : 1239-48.
- 47) Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, Kosel M, Brodesser D, Axmacher N, Joe AY, Kreft M, Lenartz D, Sturm V. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2008 ; 33(2) : 368-77.
- 48) Deep Brain Stimulation of the Internal Capsule for Severe and Medically Refractory Major Depression. *ClinicalTrialsFeeds.org*. Available from : <http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT00555698>
- 49) Burkholder A. Jolting the brain fights deep depression. *CNN.com/health*. 2008 May 2. Available from : <http://edition.cnn.com/2008/HEALTH/conditions/05/02/deep.brain.stim/index.html>
- 50) Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression : Towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull*. 2003 ; 65 : 193-207.
- 51) Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S, Mayberg H. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression : treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 ; 61(1) : 34-41.
- 52) Oyeboode F. *Sim's symptoms in the mind : an introduction to descriptive psychopathology*. 4th eds. Philadelphia : Saunders Elsevier ; 2008.
- 53) Kopell BH, Greenberg B, Rezai AR. Deep Brain Stimulation for Psychiatric Disorders. *J Clin Neurophysiol*. 2004 ; 21(1) : 51-67.
- 54) Crawford JR, Henry JD. The positive and negative affect schedule (PANAS) : construct validity, measurement properties and normative data in a large non-clinical sample. *Br J Clin Psychol*. 2004 ; 43 : 245-65.

- 55) 阿久津洋巳. ポジティブ感情とネガティブ感情の測定：項目反応理論の適用. 岩手大学教育学部附属教育実践総合センター研究紀要. 2008 ; 7 : 135-44.
- 56) Clark LA, Watson D. *The Japanese Positive and Negative Affect Schedule : Factor-based scales for the assessment of mood*. Unpublished manuscript. University of Iowa ; 1989.
- 57) Greenberg D, malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy RF, Salloway SP, Okun MS, Goodman WK, Rasmussen SA. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2006 ; 31(11) : 2384-93.
- 58) 坂元 薫, 福永貴子. 抗うつ薬の薬効評価. 精神科診断学. 1999 ; 10(2) : 147-58.
- 59) Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Fox PT. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood : converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*. 1999 ; 156 : 675-82.
- 60) Watson D, Wiese D, Veidya J, Tellegen A. The two general activation systems of affect : structural findings, evolutionary considerations, and psychobiological evidence. *J Personality and Social Psychology*. 1999 ; 76 : 820-38.
- 61) Watson D, Clark LA, PANAS-X manual. 1994. Available from : <http://www.psychology.uiowa.edu/Faculty/Clark/PANAS-X.pdf>
- 62) 飯田 真, 中井久夫, 訳. ヴァルター・シュルテ. 精神療法研究. 東京 : 岩崎学術出版 ; 1994.
- 63) 永田俊彦. I 現代の気分障害の概念 1. 気分障害の精神病理. In : 上島国利, 監修. 精神科臨床ニューアプローチ2 気分障害. 東京 : メディカルレビュー社 ; 2005. p. 2-7.
- 64) 高橋三郎, 大野 裕, 染谷俊幸, 訳. DSM-IV-TR 精神疾患の分類と診断の手引き (新訂版). 東京 : 医学書院 ; 2003. [原本 : American Psychiatric Association. *Quick reference to the diagnostic criteria from DSM-IV-TR*. Arlington : American Psychiatric Association ; 2000.]
- 65) 融 道男, 小見山実, 大久保善朗, 中根允文, 岡崎祐士, 監訳. ICD-10 精神および行動の障害—臨床記述と診断ガイドライン (新訂版). 東京 : 医学書院 ; 2005. [原本 : World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva : World Health Organization ; 1992.]
- 66) Gallo JJ, Rabins PV. Depression Without Sadness : Alternative Presentations of Depression in Late Life. *Am Fam Physician*. 1999 ; 60 : 820-6.
- 67) Wakefield JC, Schmitz MF, First MB, Horwitz AV. Extending the bereavement exclusion for major depression to other losses : evidence from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 ; 64(4) : 433-40.
- 68) Maj M. When is depression simply sadness?. *Am J Psychiatry*. 1995 ; 152(10) : 1532.
- 69) 濱田秀伯. 精神症候学. 東京 : 弘文堂 ; 1994.
- 70) 小泉準三. I 現代の気分障害の概念 4. 歴史的変遷. In : 上島国利, 監修. 精神科臨床ニューアプローチ2 気分障害. 東京 : メディカルレビュー社 ; 2005. p. 22-32.
- 71) Horwitz AV, Wakefield JC. *The loss of sadness : how psychiatry transformed normal sorrow into depressive disorder*. New York : Oxford University Press ; 2008.
- 72) 坂元 薫. うつ病の病前性格・心因・状況因. 第129回 日本医学会シンポジウム記録集 (2005年) : 15-23.
- 73) 佐藤晋璽, 朝田 隆, 堤 孝太, 山里道彦, 立川法正. SSRI induced apathy syndromeが疑われた1例. 臨床精神薬理. 2008 ; 11 : 1353-9.
- 74) McNeely HE, Mayberg HS, Lozano AM, Kennedy SH. Neuropsychological impact of Cg25 deep brain stimulation for treatment resistant depression : Preliminary results over 12 months. *J Nerv Ment Disease*. 2008 ; 196 : 405-10.

* * *