

憂うつ病の身体症状

内分泌を中心として

(岡山大・精神神経科集談会講演)

岡山大学医学部精神神経科

高坂 睦年

長尾 堯司

菊井 茂

〔昭和43年7月11日受稿〕

緒言

Bonhoeffer (1912)¹⁾ や Kraepelin (1921)²⁾ が、憂うつ病について記載した当時から、憂うつ病は Somatic disease であろうと云う仮説が今日でも適用しております。精神科的観察において憂うつ病を診断することは、経験者にとつてそれ程むづかしいことではありません。内因性と云われるものか、症候性のものか、分裂病症状の中の憂うつ状態か、ノローゼのための憂うつとした方がいいのかなど、実際には幾分鑑別診断上注意しなければならない問題点はありますが、患者を前にしての診断にひどく困ることはありません。然し、では何故憂うつ病が示す精神症状を起すのかと云うことになると、今迄に出された幾百の生化学的、生理学的研究結果を以てしても明らかにすることは出来ません。分裂病や憂うつ病の内分泌的研究を行っている私達は、これ迄に調査した内分泌の所見が憂うつ病の Pathognomosis 論議のどの部分に、どの様な性格で関係しているものかを反省してみる義務があると思います。

憂うつ病の身体的所見

憂うつ病は分裂病に比べるとかなりはつきりした身体症状を持つております。例えば Cleghorn, R. A. と Curts, G. C. (1959)³⁾ が集約した身体的特徴は表1の様なものであります。これらの身体的所見は洋の東西を問わず、憂うつ病に見られる極く一般的な症状であることが了解出来ます。

〈最近の意見〉 比較的最近の論文から拾つてみますと表2の様な見解があります。

Altschule⁴⁾⁵⁾ らの Alkali-, Acid phosphatase や

Glutathion の所見は、憂うつ症の体中に何か呼吸系の欠陥があるのではないかと云うことです。Plum, M. (1960)⁶⁾ は Acetylcholin 代謝に異常があり、血中 Cholinesterase の活性が高いと云つており、Thuiller ら (1958)⁷⁾ の末梢血管壁抵抗性が ECT で高まると云う所見と同じ様な意味のものでありましょう。

Aschcroft⁸⁾ ら (1960) がリコール中の 5 OH. Indol acetic acid が低値だと云うのは Copper⁹⁾ ら (1965)、高橋¹⁰⁾ ら (1966) の報告と同様で、憂うつ病には、Tryptophan 代謝異常があり、神経系の Serotonin 減少と関係ありとする意見であります。Schildkraut¹¹⁾ (1965) は Reserpine によつて憂うつ症が誘発されるのは Serotonin の減少に関係があり、MAOI による憂うつ症の改善は Norepinephrine の増強作用と関係するのだと云う説をたてて、Catecholamine が憂うつ病に関係するのだと云つております。Copper ら (1965)、高橋ら (1966) の報告でも、Serotonin 減少を取りあげておりますが、殊に高橋らは 5-OH. IAA が躁状態で増加し、初期うつ相で減少すると云つております。Norepinephrine についても高橋らはうつ相で減少し、躁状態で増加するとし、又 Dopamine もうつ相で減少し、躁状態で増加するのを認めております。

電気生理学的な所見についての報告は数が少いのでありますが、Shagass¹²⁾ は (1956) 連続脳波を観察しつつ、Sodium barbiturate を静脈内に注入した時起る振幅数と高さの増加 (Dose response curve) が途中で急に下行を起す迄に入れた薬量を体重 Kgr. 当りで表わした数 (Sedation threshold) を neurotic 或は psychotic な Depression で比較し、psychotic な Depression は低く、neurotic な Depression は高

表 1 Cleghorn R. A, Curtis, G. C が集約分類した身体的徴候 (1959)

1. Muscle and Special Senses

消耗, 手足の脱力, 判断の拙劣不出来, 頭痛, 背腰痛, 筋痛, 皮膚感覚異常, 味覚異常, 舌の燃える感じ, 腔・肛門の掻痒疹, 身体感覚の倒錯, 協同運動不調

2. Autonomic Disturbances

胃腸障害, ピロロルス緊張, 下痢, 食欲不振, 性, 尿障害, 乏尿, 性欲低下, 月経異常, 心血管障害, 四肢冷感, 心搏促進, 血圧上昇, 頭痛, 全身シャク熱感, 頸顔面のおでき, 掻痒感

3. Rhythmic Vegetative Functions

(Hypothalamic disturbances Rhinencephalon and Reticular Activating System)

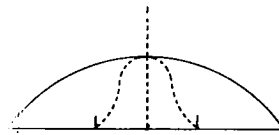
生理的現象の日内変動の異常, 朝方不快, 夕方快方, 不眠, 入眠困難, 早朝醒め時に過眠

4. Feeding

anorexia 朝食不快
bulimia 体重喪失, 食思不振
尿中 17-OHCS 増加
(catabolic steroids)

5. Biologic Process

Normal range に比し上下左右への偏差大



Normal range

Glucose Tolerance Curve 少し上る
Mild Hyperglycemia, Mild Hypoglycemia
胃酸とペプシン分泌減少, ヒスタミン刺激が促進しない, 心搏呼吸緩除又促進
尿酸排泄減少 (Sodium benzoate 投与)
S. 17-OHCS 上昇

表 2

Altschule ら (1952)	・ 血清 Acid-P-ase } 低 ・ 血清 Glutathion }
Plum, M. (1960)	・ 血清 Cholin E. ase. 高値
Aschcroft ら (1960)	・ リコール中 5-OHIAA. 低
Schildkraut (1965)	・ 神経系に Catechol A. 減少
Coppen ら (1965)	・ 5-OH. T. D 活性低く 尿中 Tryptamine 減少 Serotonin (5-HT) と関係あり
高橋ら (1966)	・ Norepi. は M-ph で増加 D-ph で減少 Dopamine M-ph で増加 D-ph で減少 5-OHIAA. M-ph で増加 D-ph で減少

いから, Depression では脳の Excitability が低くなっているのだと云っています. Max Fink¹³⁾(1959) は16名の憂うつ病を, tofranil で治療した際の EEG で, voltage は低くなり, record modulation は単一に又 fast activity の出現が確実になると云っております, Martin Roth¹⁴⁾ (1959) は mitral stenose

のある憂うつ病の患者ですが, diffuse theta with low voltage delta component であつたと記載しており, Max Fink も 4 例の憂うつ病で low voltage theta (5~7 cps) が見られたと云っております.

Depression の内分泌

内分泌的検査では私達の協同研究者 辻^{15,16)} 多数例について調べておりますので, その成績を申し上げます.

まず尿中 17-KS 値は表 3 の様に減少します。(表 3)

又尿中 17-OHCS も初期には減少します. 血中 17-OHCS は一般に上昇します。(表 4)

症状の改善とともに尿中 17-KS, 17-OHCS は増加します。(表 5)

17-OHCS は憂うつ病の時も分裂病の時と同じ様に遊離型の増加が明らかで, 結合型は減少していません。(表 3)

血中の 17-OHCS は尿中 17-KS 値, 17-OHCS 値の前駆的意味を持つものでありますから, 血中遊離型に対する尿中 17-KS と尿中 17-OHCS の比をみると表 6 の様になります (高坂ら)¹⁷⁾. すなわち Depression の値は男女とも正常値に比べ強く縮小しております.

表 3 対照群との比較

		17-KS (mg/day)	17-OHCS (mg/day)				
			Total	Free	Conj.	C/F	C/T %
男 子	正常対照値	7.63	6.13	0.88	5.26	8.12	86.18
	抑うつ状態	5.47	5.42	2.17	3.25	1.62	56.89
	Student T	2.48	1.01	4.13	3.42	4.94	5.29
	P %	2~1	40~30	0.1>	0.5~0.1	0.1>	0.1>
女 子	正常対照値	5.67	5.48	0.65	4.83	9.50	88.06
	抑うつ状態	4.97	3.83	1.19	2.64	3.04	69.02
	Student T	1.09	2.43	2.57	3.79	4.79	3.92
	P %	30~20	2~1	2~1	0.1>	0.1>	0.1>

表 4 血中 17-OHCS 対照群と抑うつ状態群との比較 (γ/dl)

	Total	Free	Conj.	C/F
対照群	30.77	10.36	20.41	2.35
抑うつ状態群	44.35	23.88	20.93	0.95
Student T	2.642	5.220	0.156	3.888
P %	2<1	0.1以下	90<80	0.1以下

表 5 治療前後の Steroid 像

症例番号	氏名	治療前後	17-KS (mg/day)	17-OHCS (mg/day)				
				Total	Free	Conj	C/F	C/T %
男	12 梶○	治療前	6.9	1.9	1.3	0.6	0.5	31.6
		軽快時	9.0	6.9	2.2	4.7	2.1	68.1
子	14 友○	治療前	6.4	2.7	1.2	1.5	1.3	55.6
		寛解時	8.0	6.5	0.3	6.2	20.1	95.4
女	5 奥○	治療前	4.4	4.8	1.4	3.4	2.4	70.8
		寛解時	9.4	9.8	0.8	9.0	11.3	91.8
子	8 逢○	治療前	4.3	4.4	1.6	2.8	1.8	63.6
		軽快時	5.6	5.0	1.3	3.7	2.9	74.0
子	10 高○	治療前	3.0	2.0	0.9	1.1	1.2	55.0
		寛解時	3.4	2.6	0.4	2.2	5.5	84.6

17-位に-OHの無い Corticosterone は一般に精神興奮の時には減少し、逆に Cortisol は精神興奮の時増加します。従つて Cortisol (F) と Corticosterone (B) の比は大きくなり、逆に B が大きくなる様な過程では F/B 比は正常より小さくなります。例えば表 7 の成績は協同研究者長尾¹⁸⁾の測定したもので、分裂病興奮群 17 例の血中 Cortisol 6.38 γ/dl, Corticosterone 1.07 γ/dl, F/B ratio 5.96, 分裂病荒廃

表 6

	U. 17KS	U. Total 17-OHCS
	B. Free×1000	B. Free×1000
♂ Normal	1.14	0.83
♂ Schizophrenic	0.33	0.51
♂ Depression	0.27	0.27
♀ Normal	0.49	0.43
♀ Schizophrenic	0.20	0.17
♀ Depression	0.25	0.23

U...Urine, B...Serum×1000...adjust to mg

表 7

	分裂病の亢奮群 17例	分裂病の荒廃群 15例
血中 comp. F (γ/dl)	6.38±4.06	5.95±2.14
血中 comp. B (γ/dl)	1.07±0.61	2.96±1.46
リコール中 comp. F (γ/dl)	0.27±0.15	0.34±0.15
リコール中 comp. B (γ/dl)	0.09±0.07	0.05±0.05
S. F/S. B	5.96	2.01

注：S は血液, F は Comp. F, B は Comp. B を示す。

群の F は 15 例の平均値 5.95 γ/dl, B は 2.96 γ/dl, F/B 比は 2.01 となつております。

表 8 は慢性憂うつ病患者の血中 Cortisol (free) Corticosterone 値の比であり正常平均値が 4.2 であるのに比して 2.9 以下で、これは Corticosterone の値が増加しているためであります。急性期にはおそら

図 1 ホルモン代謝図

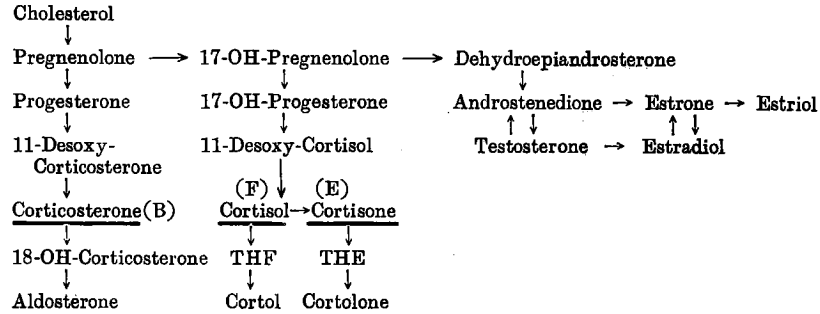


表 8 うつ病患者の血中 Corticoid 値

	氏名	年齢	γ/dl		F/B
			Corticosterone(B)	Cortisol(F)	
男	山○守○	33	3.7	9.0	2.3
	円○博○	19	3.2	6.8	2.1
	木○和○	21	4.6	6.2	1.4
性	人○恭○	34	8.4	14.8	1.8
	石○隆○	41	0.5	2.3	4.3
	黒○巧○	26	5.1	26.5	5.2
平均					2.85
女	高○弘○	21	1.0	4.3	4.3
	渡○幸○	58	6.7	9.7	1.4
	佐○恵○	33	12.1	9.5	0.8
	守○次○	31	7.2	4.0	0.6
	磯○光○	19	6.1	14.5	2.4
性	津○寿○	26	3.2	6.4	2.0
平均					1.91
	正常人値平均				4.2

く一旦減少し、その後増加するものでしょう。
 以上のホルモンが関係する代謝系は図1に示された通りであります。図の左の径は Cholesterol から Progesterone, Corticosterone を通つて Aldosterone に、真中の径は Cholesterol から 17-OH. Progesterone, Cortisol, Cortisone を通つて Cortol, Cortolone に、右の径は 17-OH. Pregnenolone から Dehydroepiandrosterone, Androstenedione から Testosterone へ、更に Androstenedione から Estrone 系に代謝されていきます。私達の成績をこの図の上でまとめてみますと、憂うつ病の急性期には右の径 (17-KS 分割) が減少し、真中の径 (17-OHCS) が増加し、左の径 Progesterone, Aldosterone 系も減少します。病機が少し慢性になつたり、又改善される時は減少してい

るものは増加に、増加しているものは減少に向うのであります。

考 察

17-KS 分割の減少は Dehydroepiandrosterone, Androstenedione の減少であつて、Androstenedione の減少が起れば Testosterone や Estrone, Estradiol の減少が起つてくる筈です。これらは性腺系のホルモンで、情緒や態度の男女差を修飾するものです。抑うつ感がどのホルモンの減少に最も関係深いか分つていませんが、Testosterone を投与すると軽爽気分になり、又 Dehydroepiandrosterone が central stimulant として用いられることもよく知られております¹⁰⁾。17-OHCS や Corticosterone は副腎皮質系のホルモンで、糖代謝、金属代謝、水分代謝などに直接関係があり、生体機能の維持に重要な役割を担つております。勿論性腺系も、副腎皮質系もその上位支配中枢は Hypothalamus にあり、末梢での出納に即応する所謂 feed back mechanism で力動的な反応を起しております。分裂病でも急性期には一過性に血中 Cortisol 値が低下しますが、これは再び反転して興奮が続く間は増加しております。

分裂病と Depression のホルモン像で異なる点は、矢張り 17-KS 値の態度であります。Depression の 17-KS 値は急性期にはつきり減少します。分裂病の場合はその点明らかに認めることが出来ません。この点 Depression のホルモン分泌支配系と、分裂病のそれとは稍異つていると解されます。その差異は矢張り Hypothalamus の分泌支配中枢での各方向から来るインパルス間のバランスの差と云うことにあると思います。分裂病と Depression では身体的な所見において殊に自律神経系症状において異つております。Depression の急性期には表1~2に集約した様々な身体症状があり、腹部の方からの上行インパ

ルスは Reticular Formation を介して Hypothalamus と大脳皮質へ伝達されている関係上、Reticular Formation が Hypothalamus の内分泌支配中枢へ強く影響しているに相違ありません。高橋らの云う様に Depression の血中に Norepinephrine 増加があるとすれば、NE に特に鋭敏な Reticular Formation の反応が (Rothballer)¹⁹⁾ (1953)、Depression のもつ身体的所見に関係しているものと推定することも又無理ではないと思います。

扱て Depression の持つ症状を、性腺系ホルモンと副腎皮質系ホルモンの両方に色分けしてみると大体表 9 の様になると思います。

表 9

副 腎 皮 質 系	性 腺 系
不 安	憂 う つ 感 情
興 ふ ん	食 欲 低 下, や せ
不 眠	イ ン ポ テ ン ツ
血 圧 上 昇	月 経 不 順
生 理 反 応 の 日 内 変 動 の 異 常	倦 怠 感
や せ	抑 制

副腎皮質系ホルモンの増加に伴い表の左側の症状が現われ、性腺系ホルモンの減少に伴い右側の症状が出てくると思われるのです。

Schagass は不安状態の Sedation Threshold は高いうつ状態のは低いと云い、Sedation Threshold は脳の Excitability を現わすのだと云っております。徐波を更に arousal にするのは Cortisol でも Testosterone でも可能ですが、甲状腺末は更に明瞭です。原発性の甲状腺機能低下の場合も屢々憂うつ状態となり、甲状腺末投与が有効です。然し続発的に甲状

腺機能が低下している時、用いられるのは Testosterone の投与です。Cortisol は EEG を arousal pattern に変え、分裂病の無為症状の改善を来しますが、その状態は落付いたものではなくて寧ろ興奮状態に導く傾向があります。Torda²⁰⁾ & Wolf²¹⁾ らは、Acetylcholine の上昇が起り、EEG を arousal にするホルモンについて実験を行っていますが、Depression の患者に Pregnenolone を投与した経験はまだありません。Pregnenolone の投与で性腺系ホルモンの増加が起るのかどうかは未知のことであります。

精神疾患と Serotonin との関連説はもう古いのですが、Serotonin を投与して、精神疾患がよくなったと云う報告はありません。反対に脳での Serotonin releaser である Reserpine が精神興奮に用いられることは周知の通りであります。Depression に関しては Serotonin よりも矢張り性ホルモンの方が近接関係に立つものと思います。

要 約

- 1) 憂うつ病の身体的徴候を特に内分泌所見を中心として考察した。
- 2) 憂うつ状態では尿の 17-KS 分割が減少し、血清の 17-OHCS 分割の増加が見られる。憂うつ症に Testosterone 系のものを与えると症状が改善したり、又 ACTH 注射や Cortisol 投与で悪化する事実から、憂うつ状態の成立には性腺系ホルモンの減少が関係していると考えられる。
- 3) 憂うつ病になる者には性腺系ホルモン代謝に潜在的な弱点があるのではなからうかと思われる。

文 献

- 1) Bonhoeffer, K.: Zur Differentialdiagnose der Neurasthenie und der endogenen Depressionen. Klin. Wchnschr. 49: 1, 1912.
- 2) Kraepelin, E.: Manic-depressive insanity and paranoia, Edinburgh, Livingstone, 1921.
- 3) R. A. Cleghorn and G. C. Curtis: Psychosomatic accompaniments of latent and manifest depressive affect. Canadian Psychiatric Association Journal Vol 4: special supplement 13-23, 1959.
- 4) Altschule, Mark D., and Parkhurst, Barbara H.: Changes in phosphatase activity of serum

- and urine after shock therapy. AMA. Archives of Neurology and Psychiatry 67: 59-63, 1952
- 5) Altschule, Mark D., Siegel, Elaine P., and Herneman, Dorothy H.: Blood glutathione level in mental disease before and after treatment. AMA. Archives of Neurology and Psychiatry 67: 64-68, 1952.
- 6) Claus Munk Plum: Study of cholinesterase activity in nervous and mental disorders. Clinical Chemistry 6: 332-340, 1960.
- 7) Thuiller, Jean, and Refregier, Bernard: Varia-

- tion in capillary resistance in psychosis and during shock therapy. *Confinia Neurologica* 18: 107—112, 1958.
- 8) Ashcroft, G. W., and Sharman, D. F.: 5-Hydroxyindoles in human cerebrospinal fluid. *Nature* 186, 1050, 1960.
- 9) Coppen, A., Shaw, D. M., and Malleon, A.: Changes in 5-Hydroxytryptophan metabolism in depression. *Brit. J. Psychiat.* 111: 105, 1965.
- 10) 長尾佳子, 高見沢ミサ, 土屋健二, 小林暉佳, 小林健一, 飯屋哲彦, 高橋良: 躁うつ病とカテコールアミン代謝. 第9神経化学会(演)大阪 1966. 10.
- 11) Schildkraut, J. J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders; A review of supporting evidence. *Am. J. Psychiat.* 122: 509—22, 1965.
- 12) Shagass, C.: Sedation threshold. *Psychosom. Med.* 18, 410, 1956.
- 13) Max Fink: Electroencephalographic and behavioral effects of tofranil. *Canadian Psychiatric Association Journal* Vol. 4: special supplement 166—171, 1959.
- 14) Martin Roth: The phenomenology of depressive state. *Canadian Psychiatric Association Journal* Vol. 4: special supplement 32—54, 1954.
- 15) 辻 治憲: 抑うつ状態における間脳一下垂体, 副腎皮質系機能に関する研究. I. 尿中ステロイド像について. *岡医誌*, 75: 431—445, 1963.
- 16) 辻 治憲: 抑うつ状態における間脳一下垂体, 副腎皮質系機能に関する研究. II. 血中ステロイド像について. *岡医誌*, 75: 447—460, 1963.
- 17) 高坂陸年, 小林潤三, 辻 治憲, 出宮一徳, 長尾堯司, 藤原恒広, 菊井 茂: ステロイドの体内代謝: 精神病者における尿, 血中コルチコイド相関. *岡医誌*, 77: 711—716, 1965.
- 18) 高坂陸年: ホルモン療法. *日本精神医学全書*, 第5巻, 288—323, 金原出版. 昭40.
- 19) Rothballer, A. B.: The adrenergic component of reticular activating system. *Bull. Canad. Psychiat. Assn.* 3, 12, 1955.
- 20) Torda, Clara, and Wolff, H. G.: Effects of various concentration of adrenocorticotrophic hormon on electrical activity of brain and on sensitivity to convulsion inducing agent. *Am. J. Physiol.* 168: 406—413, 1952.
- 21) Torda, Clara, and Wolff, H. G.: Effect of various hormones on the amounts of phosphorus containing fractions of the brain. (Phospholipide, nucleoprotein, total acid-soluble phosphorus compounds.) *Endocrinology* 54: 649—53, 1954

Somatic Findings of Melancholia with special reference to the endocrine system

By

Mutsutoshi KOHSAKA,

Takashi NAGAO

and

Shigeru KIKUI

Department of Neuro-Psychiatry Okayama University Medical School,
Okayama Japan

ABSTRACT

1. Investigation was made on the patients with melancholia about their somatic conditions with special reference to the endocrine system.
2. As a result it has been found that in melancholia 17-KS fraction in urine is decreased

while serum 17-OHCS fraction is increased. Moreover, since the administration of androsterone or its series improves general conditions in melancholia and ACTH injection or cortisol medication aggravates the conditions, it is assumed that the decrease in sex hormones is responsible for the development of melancholia.

3. Those who are predisposed to melancholia seem to have latent weakness in the sex hormone metabolisms.
