

みんなねっとフォーラム  
3/23/2022

**精神疾患に関わる  
遺伝、DNA、ゲノム  
：家族会からの御質問、  
御意見へのお答えを**

名古屋大学・大学院医学系研究科  
精神医学・親と子どもの心療学分野  
ゲノム医療センター長・遺伝カウンセリング部門長  
：尾崎紀夫

1

第12回全国精神保健福祉家族大会：みんなねっと愛知大会  
11/7/2019

今回話しません  
：資料だけです

**社会で暮らす当事者のために  
精神医学は何が出来るのか：  
妊娠出産から自動車運転まで**

名古屋大学・大学院医学系研究科  
精神医学・親と子どもの心療学分野  
脳とこころの研究センターセンター長  
附属病院 ゲノム医療センター長：尾崎紀夫<sup>2</sup>

2

統合失調症の人が知っておくべきこと 2013  
今回話しません  
：資料だけです

**統合失調症患者(556名)が服薬により  
あきらめたこと・可能になった(回復した) こと**

ノーチラス会(双極性障害の当事者会)の方から  
頂いた言葉、  
「精神疾患でも出産は出来るという事実  
をもっと周知させたいと思います」

3

統合失調症の人が知っておくべきこと 2013  
今回話しません  
：資料だけです

**統合失調症患者(556名)が服薬により  
あきらめたこと・可能になった(回復した) こと**

薬の減量を希望して受診した初診した当事者  
「統合失調症は車に乗れない」  
お母様の言葉  
「住まいは山間部、車がないと生活出来  
ません」

4

**講演内容：みんなねっと愛知大会**

今回話しません  
：資料だけです

- ◆薬の副作用：性機能障害
- ◆妊娠・出産について
- ◆自動車運転について
- ◆心臓病との関係
- ◆精神医学研究へのご意見をお願い  
申し上げます。

5

全国精神保健福祉社会連合会 2022/1/5

**「遺伝」に関する講演への事前質問・意見について-1**

- ◆ 遺伝、遺伝子、DNAの関係性について等、遺伝に関する基礎的知識：学校教育で学んだ記憶はありますが基本的なことから確認させて欲しい
- ◆ 「遺伝が関係する」と「遺伝病」との違いは？
- ◆ 病気の遺伝要因と環境要因の割合の違いはどのようにわかるのか
- ◆ 「配偶者・パートナーの会」で活動をしていると「妻あるいは夫が精神疾患であり子どもも発症した」という相談が少なからず寄せられます。
  - ◆ 精神疾患の発症の要因が全て遺伝によるものとは考えていませんが、子を持つ場合リスク比が高まるという認識で間違いはないでしょうか。
- ◆ 「遺伝」の話がでると、必ず「環境」の問題もセットで出てきます。「環境要因」とは具体的にどのようなことなのか？
- ◆ 統合失調症の発生や症状を、遺伝の観点から教えてください。
- ◆ 発達障害は「家族性がある」と聞いた記憶があります。「遺伝」との違いはどのようなことですか
  - 遺伝、遺伝子、DNA及び遺伝に関する基礎的知識
  - ：遺伝要因と環境要因

6

**「遺伝」に関する講演への事前質問・意見について-2**

- ◆現在の診断体系は矛盾が多いと思いますが、遺伝学の活用により改善の見直しはありますか？
- ◆統合失調症と発達障害との違いや共通点を、遺伝の観点から教えてください。
- ◆性格も遺伝すると言われますが、性格と病気の境界は遺伝学で説明可能でしょうか？
- ◆「こだわり」の原因も、遺伝が関係しますか？
- ◆遺伝子検査からわかる病気のなりやすさはどの程度信頼できるのか
- ◆「病識」の乏しい疾患（統合失調症や摂食障害）は遺伝が関与することが多いと聞きますが具体的に病識と遺伝子はどのように関係しますか？
- ◆「遺伝」と精神疾患との関係についてですが、統合失調症、双極性障害うつ病、ひきこもり、適応障害などと診断されますが、どの症状も同じように考えていいのでしょうか？

**精神疾患の診断体系  
：ゲノム情報による診断**

7

7

**「遺伝」に関する講演への事前質問・意見について-3**

- ◆ゲノム医療が精神疾患の治療にどのように役立つのか、具体的に教えてください。
- ◆ゲノム研究は原因不明の病気の治療法の開発にどうつながるのか
- ◆実際に治療が実現するのは、どれくらいになりますか？
- ◆動物を使った実験で人間の複雑な脳の機能がわかるのでしょうか？
- ◆わが家は遺伝的な素因を強く持っているかもしれない10歳の娘がいますが発症を未然に防ぐ何か秘訣のようなものがあるのでしょうか？
  - ◆思春期の精神科治療で行われている最前線について、情報をお持ちであればご紹介いただけると嬉しいです。
- ◆尾崎先生が遺伝についてご研究される動機・目的を教えてください
- ◆ゲノム医療を精神疾患の治療に使うために、今、どんな研究をしていますか？

**ゲノム情報から治療開発  
：現在の研究動向**

8

8

**「遺伝」に関するご講演への事前質問・意見について-4**

- ◆2019年5月12日NHKスペシャルで「DNAスイッチがあなたの運命をかえる」という番組が放送されました。その内容に関連して以下の質問をしたいと思います。
- ◆「DNAスイッチのOn/Offの状態と統合失調症という病気の関連」のデータの報告、公開等はまだないのでしょうか？
- ◆2万2千個ほどあるといわれているDNAスイッチのOn/Offの状態を健康者と統合失調症患者のものと比較してどのような違いがあるかを調査すると統合失調症の発症原因が判明するのではないかと思いますか？
- ◆DNAスイッチのOn/Offの状態を健康者と統合失調症患者で比較する研究はどこかで実施されているのでしょうか？
- ◆DNAスイッチのOn/Off状態の解明は次世代シーケンサーで1週間ほどで解読できるようなので2万2千個程のDNAスイッチのOn/Offの状態の調査には時間がかかるとは思いますが実施してみる価値はあるのではないのでしょうか？どこで実施するかはまた別だと思われませんが。

**現在の研究動向**

9

9

**本日の講演内容**

- ◆遺伝、遺伝子、DNA及び遺伝に関する基礎的な知識
  - ◆遺伝要因と環境要因
- ◆精神疾患の診断体系
  - ◆ゲノム情報による診断
- ◆ゲノム情報から治療開発：現在の研究動向
- ◆精神医学研究へのご意見をお願い申し上げます

今回話しません  
：資料だけです

10

10

朝日新聞2012年4月15日

**メンデルからDNAへ 生物の教科書、主役交代**

- ◆この春から高校で使われる生物の教科書が大きく変わる。遺伝では、おなじみの「メンデルの法則」が影を潜め、DNAが主役になる。最近、急速に進む生物学の研究成果を大幅に採り入れ、古典的だった内容の「現代化」をめざした。
- ◆「もはやメンデルから語らなくても、遺伝はDNAで説明がつく」と教科書会社啓林館の担当者は力説する。同社は、今春から主に1年生で使われている「生物基礎」、来春から使われる2、3年用の「生物」の内容を大幅に見直した。
- ◆従来の「生物1」は、遺伝の章はメンデルが1865年に発表したエンドウマメの交配実験で始まっていた。花の色や種子の形から親の形質が子に受け継がれる遺伝の法則を紹介。法則の正体が、DNAであると説明するまで20ページ以上、過去の様々な実験や法則に費やしていた。

テーマ	旧	新
遺伝	メンデルの遺伝の法則中心	メンデルの遺伝の法則からDNAの配列の解読法や交配実験を導き出す
進化	ダーウソンの進化論など歴史を学ぶ	現代の進化論や分子生物学の発展を学ぶ

11

11

**2001年ヒトゲノムシーケンス解読完了**

13年間のヒトゲノム計画は3000億円を費やす

我々は神が創造した生命の言葉を学びつつある

**ヒトゲノム解析予算の3-5%を倫理・法・社会問題の解決にあて、遺伝カウンセラー制度も確立。**

12

12



PLoS Genet 8,9 pe1002932,2012 2016/1/18 6:00 日本経済新聞

### そっくりな親子と似ていない親子、その分かれ目は？



◆人間の遺伝子は約2万個あるといわれ、どんな遺伝子を持っているかによって外見が変わってくる。髪の色や身長も遺伝子で決まる。

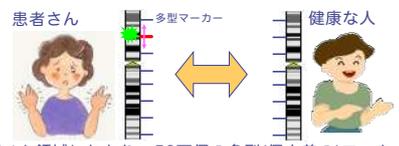
◆オランダのエラスムスMC大学医学センターのファン・リウ博士たちは、「顔立ちに影響を与える5つの遺伝子」を2012年に発見した。例えば、その中の「PRDM16」という遺伝子が鼻の高さや幅が決まるといふ。

◆2012年の論文は、全てのゲノム(DNA)の領域にわたり、顔立ちと関係する場所を探し、5つの領域が候補になった

◆そのうちのひとつ、「PRDM16」という遺伝子がある場所は、鼻の高さや幅との関係が示唆された

19

### 全てのゲノム(DNA)の領域にわたり、顔立ちや病気と関係する場所を探す？



患者さん 多型マーカー 健康な人

全てのゲノム領域にわたり、50万個の多型(個人差の)マーカーを比較

↓

病気の人と健康な人で異なるパターンを持つ多型マーカーを検出

↓

ある病気に関係する場所がわかる

20

### 物理学と生物学の本質的な違い




「生物の世界では絶えずサイコロが振られている」

根本原理が決定論的 (確実)

根本原理が非決定論 (不確実)

21

### 誤った遺伝学

精神科医が荷担して数多くの精神障害者も殺害された

優生学 (eugenics)

- 遺伝的に劣ったと判定された個人を排除する考え
  - Galton, Pearsonに始まる
  - Hitler (1931)
    - ドイツではPloetsなどにより民族衛生学として発展し、ヒトラーの政治的、軍事的行動により600万人にも上るユダヤ人の生命が奪われた

Lysenko (ルイセンコ) 主義

- 現実を目をそむけて極端に遺伝の影響を小さく見積る
  - スターリン時代
    - 遺伝的には皆平等で、努力によって形質は変わる (Lysenko主義)
    - 日本でも「2つの遺伝学 (徳田御稔)」という本が出版された

遺伝学の危険性を認識し、しっかりした倫理観をもって臨床や研究を進めること

22

<http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/skondo/saibokogaku/enigma%20of%20zebra.html>

### シマウマの模様に関する仮説 : 進化・生存に適しているのか？



◆カムフラージュ

- シマウマの縞は、一見目立つが、実はサバンナのブッシュと同化して、思ったよりも見つけにくい。だから、あの模様があるとサバンナでは生存に有利であり、進化した。

◆肉食動物を攪乱

- ストライプ柄は、模様が目立ちすぎる分、輪郭が見えにくくなるという特徴がある。だから、シマウマが群れを作っていると、群れが大きなモンスターに見えてしまい、ライオンは怖くて近寄れない。





23

<http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/skondo/saibokogaku/enigma%20of%20zebra2.html>

### 世代間の変化は起こりやすさで生じる : 生存に適しているか否かではない

◆「均一の色合い (茶色) を保つ」仕組み (ゲノム) に、少しの変化が起こると「縞」が出来る。

◆親から子に伝わる際に生じるゲノムの変化が少し起こると、縞になる。

◆シマウマは進化の過程で「縞を得た」のではなく、均一の色合いを失った。その後、縞は生存にそれほど不利ではなかったので、残っている。




24

Essential Psychopharmacology  
By S.M. Stahl

### 1990年代前半に一般アメリカ人に行ったアンケート結果

精神疾患について、どう考えているか

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

25

25

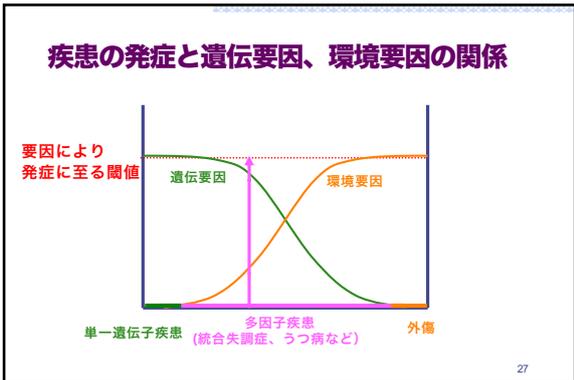
### 発症に「遺伝」や「養育環境（育て方）」は関係する？

- ◆ 当事者のご家族から実際にいただいた質問
  - ◆ 「娘が統合失調症になったのは、私の育て方のせいでしょうか」
  - ◆ 「妻が統合失調症だが、子どもへの遺伝は大丈夫でしょうか」
  - ◆ 「兄は自閉スペクトラム症だが、自分の息子（6ヶ月）に遺伝するのではないか。育て方が悪くて自閉症スペクトラム障がいを引きおこしてしまうのではないか」
- ◆ 「遺伝のせい」か？「育て方のせい」か？

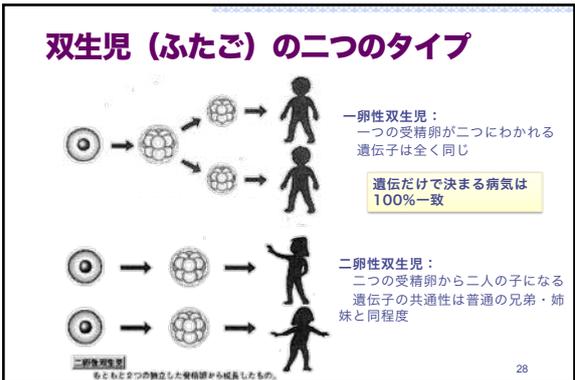


26

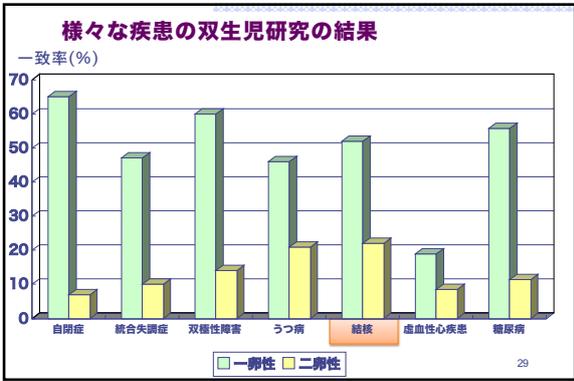
26



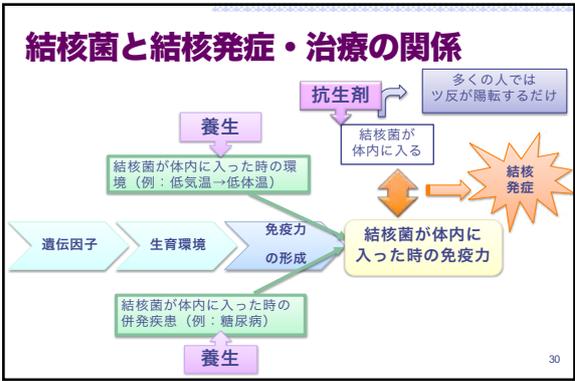
27



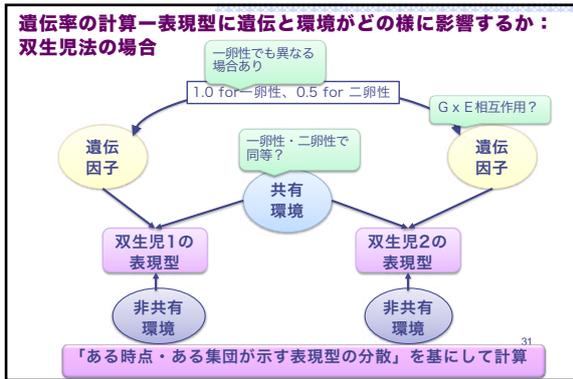
28



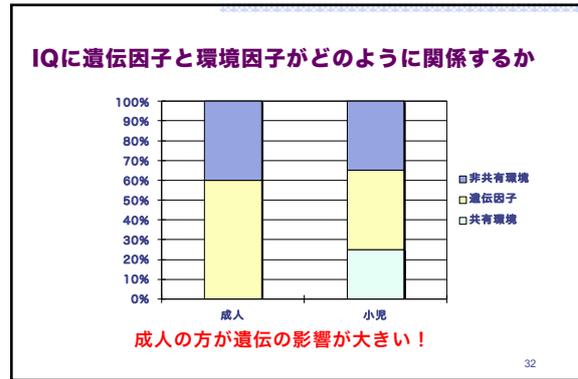
29



30



31



32

The art of medicine Lancet 379,9823 p1292-3,2012

The fall of the schizophrenogenic mother

**統合失調症を作り出す母親 Schizophrenogenic mother**

1940年から1960年、欧米の精神医学・臨床心理学会で、中心になっていた考え  
「母の育て方が、統合失調症の原因」

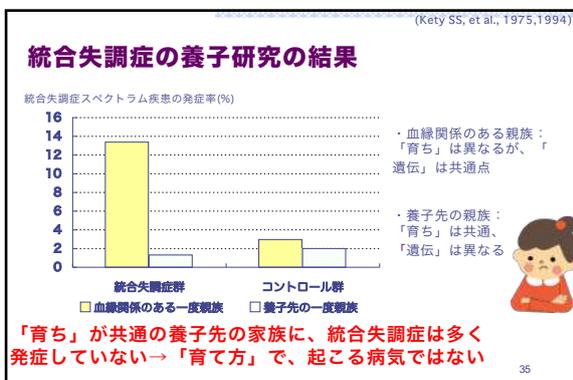
- ◆ この原因論に基づき、
  - ◆ 統合失調症患者に対し、過去の心的外傷を明らかにすべく、精神分析的治療がなされた
  - ◆ 患者の母に対し、どのような人格傾向や家族力動が、原因になる得るかを調査された

33

**統合失調症の養子研究：養育環境と統合失調症発症の関係性**

- ◆ デンマーク：生まれてすぐ養子に出された5438名を追跡調査し、統合失調症を発症した74名を同定
- ◆ 養子先と元の家族における統合失調症の発症率を確認
- ◆ 養子先の家族：統合失調症患者と養育環境は共通要素が多い
- ◆ 統合失調症が、養育環境が原因で起こる疾患なら、養子先の家族に統合失調症が多く起こるはず

34



35

**自閉症の原因は冷蔵庫マザーである**

- ◆ 1940年代、「自閉症は、「冷蔵庫マザー (refrigerator mother)」の冷淡な態度により生じる」という学説が広まった。
- ◆ 当時、自閉症は不適切な子育てが原因とされ、医療関係者は広くそれを信じていた。

ブルーノ・ベッテルハイム  
1903-1990年、  
心理学者  
シカゴ大学の知的障害児の訓練教育施設所長

- ◆ その結果、1950年代から1970年代にかけ、自閉症児を持つ多くの母親は、罪悪感、自信喪失に悩まされた。
- ◆ しかし現在では大多数の医療関係者はもはやこの考えを採用していない。

36

### 出生前感染症及び免疫学的機能障害は精神疾患のリスク因子

◆ 母体免疫活性化(MIA)は統合失調症、知的能力障害、自閉スペクトラム症、ADHD、双極性障害の発症リスク Schizophr Bull 41,4 p786-91,2015, Am J Psychiatry 175,11 p1073-1083,2018, Nat Rev Neurol 17,9 p564-579,2021

精神疾患の発症危険因子

母体: 感染、自己免疫、ゲノム情報による免疫活性化 (IL-6増加, Th17増強活性化)

胎児: 胎児の免疫状態とゲノム情報は、MIAに対する脆弱性決定に関与 (IL-17増加)

幼少期: MIA⇒ASDの高リスク

思春期: MIA⇒ストレス等の影響を受けやすい

成人期: MIA⇒精神疾患の高リスク

Science 353,6301 p772-7,2016

37

37

### 遺伝カウンセリングとは

◆ 誰を対象として? : 遺伝や遺伝子(ゲノム) が関係する疾患や体質について、さまざまな問題や不安を抱える方やそのご家族

◆ 何をするのか? : お話を伺った上で、ゲノムと医療の情報を出来るだけわかりやすく説明し、心理社会的なサポートを行い、当事者・ご家族の理解と納得を支える医療サービス

**ゲノム医療と、院内外の関連部門・診療科、患者さんおよびそのご家族を繋ぐ**

38

38

### 本日の講演内容

- ◆ 遺伝、遺伝子、DNA及び遺伝に関する基礎的な知識
  - ◆ 遺伝要因と環境要因
- ◆ 精神疾患の診断体系
  - ◆ ゲノム情報による診断
- ◆ ゲノム情報から治療開発：現在の研究動向
- ◆ 精神医学研究へのご意見をお願い申し上げます

39

39

### 従来の精神科診断分類

◆ 原因に基づく三分類

- ◆ 内因：遺伝的な原因
- ◆ 心因：心理的原因
- ◆ 外因：脳を含む身体の病気が中毒性物質が原因

◆ 原因分類の根拠がないことが判明

- ◆ ほとんどの精神障害は「**遺伝も環境も**」その発症に関係する
- ◆ 抗うつ薬だけでなく、**精神療法も**、プラセボによる効果も、**脳に影響**を与えていることが神経画像等によって立証

◆ 「心因 (ストレス性・神経症性)」という言葉?

- ◆ 検査所見が見つからない訴えは全て『心因性・・・』とされがち
- ◆ 「心因 (環境因、性格因)」は検討されていない

E. Kraepelin (1856-1926)

40

40

### 現在の精神障害の診断分類(DSM)

- ◆ 操作的診断基準の採用
  - ◆ どの症状に着目し、その症状が幾つあれば、ある精神障害と診断するかが明確化 (原因は問わない)
  - ◆ **信頼性の確保**: 同じ患者を反復して診断した際、同じ結果が得られる
  - ◆ 精神医療に関わる全ての関係者の中で診断が一致
- ◆ 現時点で妥当な治療法を見いだすにも診断が重要
  - ◆ 世界の新たな臨床研究の結果 (治療法など) は同一の診断基準DSMに基づいた診断をもとに発表
- ◆ 疾病(disease)とは
  - ◆ 特定の臨床症状、経過・予後、病理組織所見、病因(発症原因)、病態生理(発症後のメカニズム)、(可能な)治療方法が揃うもの

41

41

### 観察研究から始まった医学・生物学は、網羅的ゲノム・表現型情報を得て情報処理科学へ発展

観察研究から得られた数個データを解析 ⇒ 法則性同定

DNA二重らせん構造発見

ゲノム配列データの同定

Data centric science (Big data)

ダーウィンによる表現型の多様性への着目

網羅的な表現型情報

分子病態による疾患分類体系

Proc Natl Acad Sci U S A 104,21 p8985-90,2007

42

42

American Psychiatric Association: DSM-5 (2013)

### 自閉スペクトラム症(ASD)における特性

対人相互作用の障害	対人コミュニケーションの障害	行動、関心と活動の限局 反復的な儀式
<ul style="list-style-type: none"> <li>苦手なこと</li> <li>相手の感情や場の雰囲気を感じ取ること</li> <li>目や表情、ジェスチャーを介したやりとり</li> <li>自分の行動の不適切さの理解や実感</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>知っている言葉と実際の会話能力にギャップ</li> <li>不安等でコミュニケーション能力が強く変動</li> <li>双方向的な会話や言葉の背後にあるメッセージを読み取ることが苦手</li> <li>独り言、独特の話し方</li> <li>極端な対人的接近</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>限られた対象に強い関心を抱いたり、こだわりが強い</li> <li>予想外のことで混乱しやすく、切り替えや終了することが苦手</li> <li>感覚刺激(触覚・聴覚など)への過敏or鈍感</li> <li>あるいは独特の興味</li> </ul>

43

American Psychiatric Association: DSM-5 (2013)

### 統合失調症の症状と診断

診断は陽性症状と陰性症状による機能低下で為される

陽性症状: 妄想(かんぐり)、幻覚(そら耳)、緊張病症状(興奮か、無反応、オウム返し)

陰性症状: 表情が少ない、会話が進まない、意欲がわからない

その人がもっている生活の機能が低下

働くこと、人づきあい、自分自身のケア

認知機能障害: 注意を集中できない、記憶の問題、物事の段取りができない

その他の症状: 気分が落ち込む、たばこ、飲み物に依存、不安

F. 小児期の自閉スペクトラム症の既往歴があれば、統合失調症の追加診断は、必須症状に加えて顕著な幻覚や妄想が少なくとも1ヶ月(または治療が成功した際はより短い期間)存在する場合にのみ与えられる。

44

JAMA Psychiatry 72,5 p483-9,2015

### ASD患者の非感情性精神病と双極性障害のリスク

- 2001-2011年にストックホルムに在住した17歳以下全員,735,096名
- ケース: 9,062名のASD者 (DSM-IV、ICD-9,10に基づく)
- コントロール: 90,620名年齢・性一致、ASD以外の精神疾患を含む

ASD Status <sup>a</sup>	NAPP <sup>b</sup>		BD <sup>c</sup>	
	No. of Cases	OR (95% CI)	No. of Cases	OR (95% CI)
Registration of ASD Younger Than 16				
No ASD	110	1 [Reference]	96	1 [Reference]
Non-ID ASD	37	6.2 (4.1-9.3)	45	3.4 (2.0-5.7)
ID ASD	29	4.1 (2.9-7.0)	8	2.3 (1.0-4.5)
All ASD	57	5.3 (3.8-7.3)	51	5.4 (3.8-7.5)
Registration of ASD Younger Than 20				
No ASD	172	1 [Reference]	165	1 [Reference]
Non-ID ASD	150	13.5 (10.5-17.2)	117	10.6 (8.2-13.8)
ID ASD	41	7.5 (5.0-11.2)	11	2.1 (1.2-4.0)
All ASD	191	11.5 (9.2-14.2)	128	8.3 (6.4-10.7)

- ASD患者は非感情性精神病(オッズ比5.3)と双極性障害(オッズ比5.4)のリスクが高い
- 知的能力障害を伴わないASD患者(non-ID ASD)の方が、両疾患の発症リスクがより高い

45

(笠原嘉:「予診・初診・初期治療」)

### 診断のためのいくつかの要点

#### ◆ 身体的基盤のある精神障害

- 「軽い意識障害の見方(神田橋條治:「精神科診断面接のこつ」)」
- 「症状精神病を見落とした例については、つらさが一入」
- 特徴: 意識障害の動揺しやすさと、他からの影響の受けやすさ
- 「心因と目される環境からの影響の受けやすさ⇒特別の弱体化を想定」
- 「時間経過の認知: 面接の途中でどのくらい時間が経過したかを問う」

#### ◆ 内因性の精神障害

#### ◆ 環境への不適応としてしての心因性精神障害

1把握すべき情報・うつ病エピソードの診断基準を満たす患者に遭遇した際、「一般身体疾患による抑うつ状態」を鑑別することが優先(うつ病治療ガイドライン)

46

### 注意散漫の鑑別診断:DSM-5

(DSM-5 Handbook of Differential Diagnosis: APA)

注意散漫

物質・医薬品(離脱を含む)、一般身体疾患によって説明可能 → 物質・医薬品(離脱を含む)、一般身体疾患によるもの

他の離症状を伴う、些細な外的刺激に対する転導性に関連 → 双極I型障害、統合失調感情障害

他のうつ症状を伴う、集中困難に関連 → うつ病、双極I型・II型障害、統合失調感情障害、持続性抑うつ障害の抑うつエピソード

幻覚や妄想を伴う → 精神病性障害

19歳までに始まる不注意、過活動、衝動性を伴う → 注意欠如・多動症

外傷性ストレス暴露に起因する集中困難 → PTSD

8ヶ月以上続く、過剰な不安・心配に伴う集中困難 → 全般不安症

47

### 注意の散漫を指摘されて来院した10歳台前半女児

- 授業中にボンヤリとしている。学校からADHDの可能性があるので医療機関で相談してくれるように
- 精神科初診

過呼吸時脳波

48

### 講義に集中できない10歳代後半男性

症例報告の文書同意取得

- ◆ 子どもの頃から、授業中ボートするが、今も講義に集中できず、眠い。インターネットの自己診断でADHDと判断された
- ◆ 精神科初診：180cm,110kg、いびきあり
- ◆ 睡眠ポリグラフ検査：無呼吸低呼吸指数 (AHI) 60.4回/h

ADHDは肥満のリスクである Am J Psychiatry 173.1 p34-43.2016

睡眠時無呼吸を口蓋扁桃摘出術で改善すると、ADHD様の症状は改善 Sleep Med Rev 18.4 p349-56.2014

49

### 閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者の身体上的特徴と臨床症状

〈中年男性〉  
肥満  
鼻咽頭の病変  
夜間のいびきと無呼吸  
肥満体-25% (Chest 137.3 p711-9.2010).

- 脳血管障害
- 社会活動不適合  
交通事故
- 睡眠中低下すべきノルアドレナリンが上昇 (Ozaki N, et al. Neuropsychobiology 16.2-3 p88-92.1986)
- 末治療では死亡リスクが増加し、治療で改善 (Chest 94.1 p9-14.1988)
- 昼間傾眠  
不眠  
抑うつ  
睡眠時の多動  
夜間呼吸困難  
頭痛(50-60%)
- ベンゾジアゼピン系睡眠薬 (Triazolam等)で無呼吸悪化 (Am J Respir Crit Care Med 151.2 Pt 1 p450-4.1995)

50

### 最近10年、当科でPSGにより同定したOSAS頻度

Okada I et al., Sleep Breath in press

	うつ病	双極性障害	神経発達症	統合失調症
年齢	53.3±17.9	50.6±14.3	24.0±9.3	48.8±17.0
男性 (%)	61.7	58.1	74.4	62.5
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.6±5.0	26.6±5.4	23.3±4.8	24.4±4.1
ESS	5.6±5.3	7.2±5.1	9.4±6.0	6.9±5.5
BZRA 使用 (%)	69.1	58.1	20.9	70.8

眠気の評価: Epworth sleepiness scale(ESS)一5点未満: 眠気少ない、5-10点: 軽度眠気、10点以上一強い眠気

51

### パーソナリティ(人格)傾向

- ◆ 環境および自己に関して知覚し、関係づけ、思考する持続的な様式
- ◆ 広範囲の対人的・個人的状況において示されるもの (DSM-5)

Arch Gen Psychiatry 50,12 p975-90,1993

Cloningerの人格(personality) 7次元理論

- 気質 (temperament) 4次元  
遺伝的要因が強い
- 性格 (character) 3次元  
環境的要因が強い

- ◆ 新奇性追求 Novelty Seeking
- ◆ 自己志向 Self-Directedness
- ◆ 損害回避 Harm Avoidance
- ◆ 自己超越 Self-Transcendence
- ◆ 報酬依存 Reward Dependence
- ◆ 協調 Cooperativeness
- ◆ 固執 Persistence

52

### 自責感・無価値感

「大失敗をしたが取り返しがつかない」「ふがいない」「同僚や家族に申し訳ない」

「後悔」と「先案じ」  
「過去の肥大」と「未来の萎縮」  
笠原 嘉：軽症うつ病—「ゆううつ」の精神病理。講談社現代新書、1996

- ◆ うつ病では、過度にネガティブな評価を行ってしまう悲観主義バイアスが生じる Behav Res Ther 44.6 p861-82.2006

53

### 休息の必要性の説明 (笠原 嘉)

#### 心的エネルギーの枯渇による葛藤の二次的露呈

- ・ 心のエネルギーが低下することによって生じる問題
- ・ 心のエネルギーを貯めることを目標にする

無理のない昼間の身体的活動は睡眠にプラス  
⇒心のエネルギーが貯まる

54

### うつ病では損害回避 (Harm avoidance) が高まる



- ◆ “取り越し苦労と悲観主義”、“不確実性に対する恐れと焦り”
- ◆ 質問例：ほかの人が別に心配することは少しもないと思うような時でさえ、慣れない環境ではしばしば緊張し心配する
- ◆ 否定的な捉え方
- ◆ うつ病期は損害回避が高く、治療により正常化(HAM-Dと相関) J Affect Disord 69,1-3 p31-38,2002

損害回避傾向による悲観的予測

55/68

55

### うつ病で自己志向性 (Self-directedness) が低下

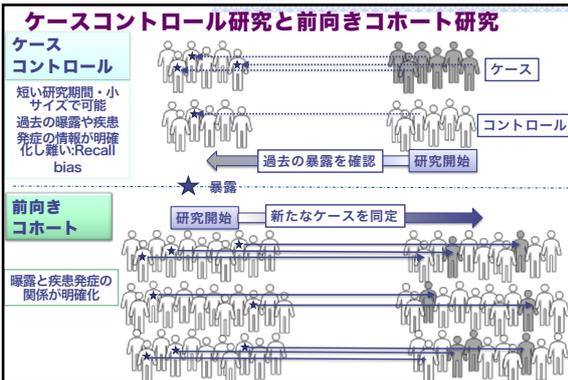


- ◆ “自尊心が低く”、“目的意識を持って問題解決する姿勢に乏しい”
- ◆ 質問例：難しい局面を、多くの場合むしろ挑戦や好機だと考える
- ◆ 否定的な捉え方
- ◆ うつ病期は自己志向性が低く、治療により正常化(HAM-Dと相関) J Affect Disord 69,1-3 p31-38,2002

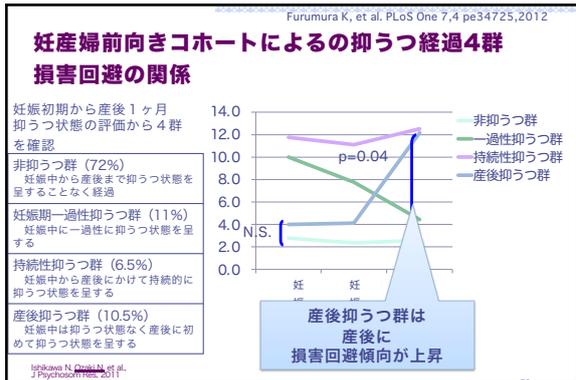
低い自己志向性傾向による自己評価の低さ

56/68

56



57

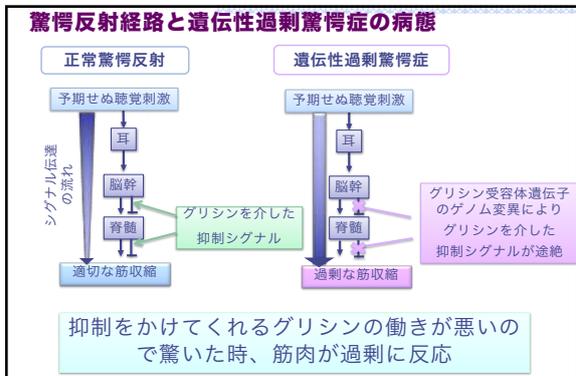


58

### ゲノム解析が診断確定に有用であった過剰驚愕症-1 (発表同意を取得) 瀬名波等 精神科 2020

- ◆ 50歳代男性。幼少期より、予期しない感覚刺激で筋硬直が生じて物を落としたり転倒。運動会のピストルの音で筋硬直を起こして転倒し以降、運動会のような予期できない感覚刺激が起こりうる行事は欠席。同級生に「臆病者」と症状をからかわれ、死にたいと思いつめることもあった。症状に伴って外傷をくりかえし、「転倒し自分は死んでしまうのではないか」との恐怖がつきまとっていた。
- ◆ 成績優秀であったが、希望する職業を断念せざるを得ず、症状が続く仕事や日常生活に支障を来し、不眠、抑うつ状態となった。
- ◆ 20歳代で精神科受診し双極性障害と診断された。「なんで自分がこんな目にあうのか」、「本当に精神的な問題なのか」と症状の原因に関して数十年間、疑問や苦悩を持ち続けていた
- ◆ X年、インターネットで調べたところ、「びっくり病」の記載を見つけ、遺伝学的検査を希望してA病院精神科外来を初診した。

59



60

### ベンゾジアゼピン(BZP)の遺伝性過剰驚愕症に対する効果機序仮説

◆ BZPはBZP受容体に結合しGABAの作用を増強することで、神経細胞の活動を抑制し、症状の改善をもたらす。

**グリシンの代わりにBZPが抑制をかけてくれるので驚いた時、筋肉が過剰に反応しない**

61

### ゲノム解析が診断確定に有用であった過剰驚愕症-2 (発表同意を取得) 瀬名波等 精神科 2020

◆ エクソーム解析の結果、GLRA1 遺伝子にノンセンス変異[c.895C>T (p. R299\*)]が検出され、hereditary hyperekplexia と診断した。

◆ 「ずっと臆病者と言われて辛かったですが、原因がわかって心が晴れました」、「もっと早くみつつけてほしかった。こういう病気があることをわかっていれば、こんなにつらい思いはしなくてすんだのに」、「今一番思うのはこの病気で苦しんでいる若い子たちを早く救ってあげてほしい、自分と同じ思いはしてほしくない」と今後の精神科医療に対する強い要望を述べた。

◆ 正しい診断と遺伝カウンセリングを行ったことが患者の苦悩を解消する一助になった一方、ゲノム変異及びグリシン分子病態に基づく治療法開発に到ってはいない点は今後の課題

62

### IRUD (未診断疾患イニシアチブ) 拠点病院

◆ かかりつけ医とIRUD拠点との連携により、専門家の知見・ゲノム情報等による診断の確定を目指す

IRUD診断体制

名古屋大学で実施している未診断疾患のゲノム解析

- 小児血液腫瘍
- 免疫不全性疾患
- 神経内科領域
- 精神科領域
- 皮膚疾患

指定難病に準ずる

IRUD (未診断疾患イニシアチブ) 解析センター

63

### 落ち着かず逸脱行為の見られた23歳、男性 22q11.2欠失:発表同意を本人・家族から取得

◆ 診断の経緯: 出生時から心雑音あり、22q11.2欠失症候群を疑われFISH法にて確定

◆ 既往歴: 知的能力障害(IQ40)、ファロー四徴症(手術後)、左停留精巣(手術後)、先天性左腎欠損、血小板減少症

◆ 入院の経緯:

- 幼少時より知的能力障害があったが、特別支援学級にまじめに通学し、卒業後就労
- X年春ごろから家族に対してイライラ落ち着かず知人への逸脱行動がみられるようになったため、同年7月に精神科初診

◆ 初診時血液検査では甲状腺ホルモン上昇(FT3=5.8, FT4=2.1, TSH=0.003)を認めた。精神症状と甲状腺機能の関連性や原疾患である22q11.2欠失症候群の精査目的で精神科入院

◆ 入院後経過: 内分泌内科受診で破壊性甲状腺炎の可能性が指摘。安静にて甲状腺ホルモンは正常値(FT3=3.1, FT4=1.3, TSH=0.003)となった。病棟では概ね平穏に過ごし、退院

遺伝カウンセリング: 母-「親から子に伝わらないと初めて知った」

64

### 22q11.2欠失はライフステージ依存的に多様な精神神経疾患と多様な疾患のリスク

Nat Rev Dis Primers 1,p15071,2015  
Am J Psychiatry 171,6 p627-39,2014

小さい頃からいろいろな精神症状が出ることもあるので継続的に相談に乗って欲しい・・・病勢の進行を食い止める方法を!

- 多臓器の先天性疾患
- 先天性心疾患 50-75%
- 口唇口蓋裂 30-50%
- 腎・尿路奇形 40%
- 胸腺低形成・免疫不全 40%
- 甲状腺機能異常 25%
- 睡眠時無呼吸症候群
- 不安症
- てんかん
- ADHD
- 自閉スペクトラム症
- 知的能力障害

65

Lancet 370,9596 p1443-52,2007

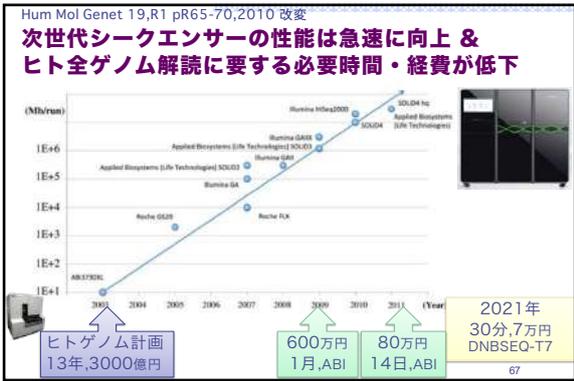
### 年齢による身体合併症のリスク

身体合併症が重くても、身体の治療科の先生方と連携して精神科の治療が受けられれば・・・身体疾患がメンタルに及ぼす影響も含めて、総合的に診ていただければ・・・

年齢	身体合併症	メンタル
1歳		
2歳	摂食障害	不安
3歳	感染	行動
4-9歳	感染	行動
10歳台	感染	行動
成人	感染	精神疾患

22q11.2欠失症候群の診療には複数の診療科の連携が不可欠

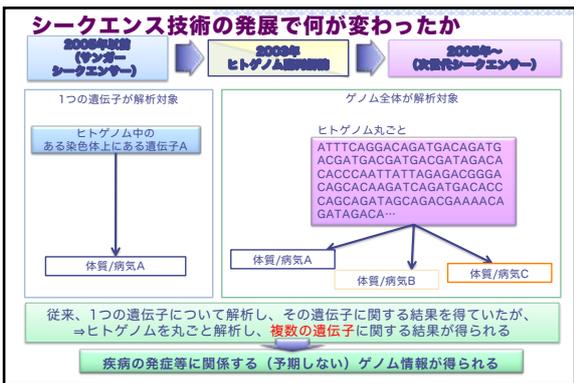
66



67



68



69

- 「ゲノム医療推進に向けた体制整備と人材育成」日本学術会議 2020年9月30日  
**精神医学領域のゲノム医療における課題**
- ◆ 精神疾患の発症と「遺伝」や「育ち」について悩んでいる当事者・ご家族は多い。
  - ◆ 発症原因ゲノムバリエントが判明した難病も多く、22q11.2欠失症候群、レット症候群、結節性硬化症、神経線維腫症など、精神疾患を高率に合併するものが含まれ既にゲノム医療の実践が精神科領域を含む多診療科との連携のもと進められている。
    - ◆ 稀少・難病の原因バリエントは *de novo* であることも多いが、*de novo* の可能性、即ち、親から子が当事者・家族に伝わっていないことも稀ではない。
  - ◆ 旧優生保護法の対象として「遺伝性精神疾患」が大きく取り上げられていたなどの歴史的な背景から精神科臨床においては未だ「遺伝」の問題が忌避され、ゲノム医療の成果が遺伝カウンセリングに基づいた形で活かされず、結果的に当事者・ご家族の要望に十分応えることが出来ない現状である。
  - ◆ 臨床遺伝専門医(全1439名)を取得している精神科医は、2020年2月時点、約10名に過ぎず、遺伝カウンセリング提供に不可欠な精神科医のリテラシー向上には、専門医制度にゲノム医療に関する事柄を取り入れることも必要である。
  - ◆ 当事者・家族の精神医学研究への要望が「発症の原因や病気のメカニズム解明」の要望が最多であったということを含み、ゲノム研究の進展により精神疾患の病態解明と、病態に基づく診断・治療法の開発が期待される。
- 70

70



71

- 夏功 都子, 精神神経学雑誌 第122号, p509-513, 2020  
**『「遺伝」を継承と多様性で語る精神科医療に』を読んで: 当事者・家族の立場から補足すること**
- ◆ 筆者は、統合失調症の母親を持ち、自身も精神科に通院した当事者である。家族として母親の症状に苦しみ、その上に医療従事者から「遺伝負因」という意味マイナスの印象を与えかねない表現で家族歴を扱われることは遺憾である
  - ◆ 筆者は当事者・家族の立場から以下の3つの疑問を持っている。
    - ① 精神科医は聞き取った家族歴を、どのように当事者・家族にとって有益に活かしているのだろうか。
    - ② 精神疾患の病態解明に関わる問題として、遺伝子疾患に関心を持つ精神科医はどれほどいるのだろうか。
    - ③ 当事者・家族へゲノムについて説明できる精神科医は、どれほどいるのだろうか。また、そうした精神科医を増やすためにはどんな工夫が必要なのか。
  - ◆ 精神科医で人類学会遺伝専門医の資格を持つ精神科医は、全国で約10人しかいないという現状がある。この数では到底全国に必要なケースが遺伝カウンセリングやコンサルテーションを受けることは不可能である。
- 本当に精神科医療を変えるなら、精神科医の中に「いかにして遺伝を語る臨床医を増やしていくのか？」を考えなくては、当事者・家族は真の恩恵にはあずかれない。
- 72

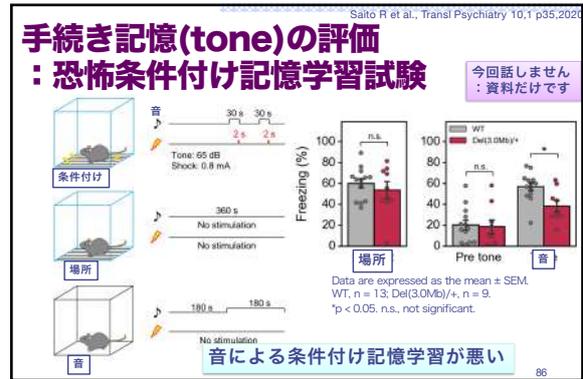
72



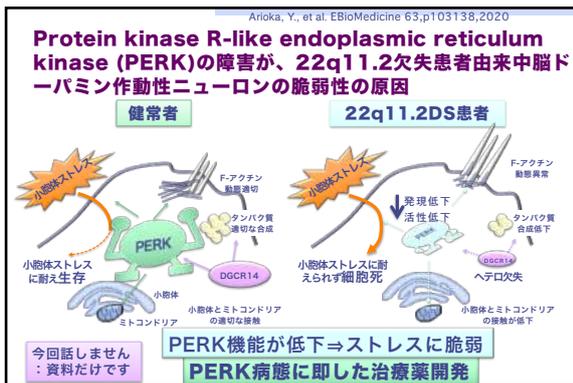




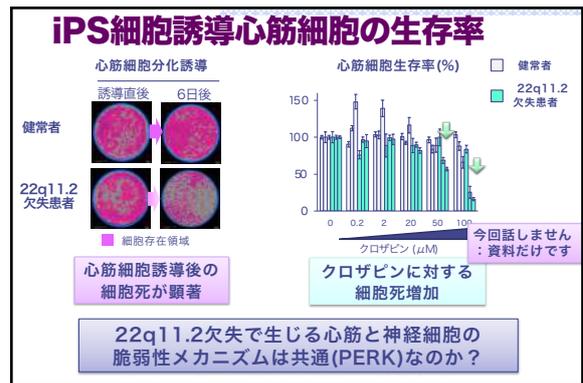
85



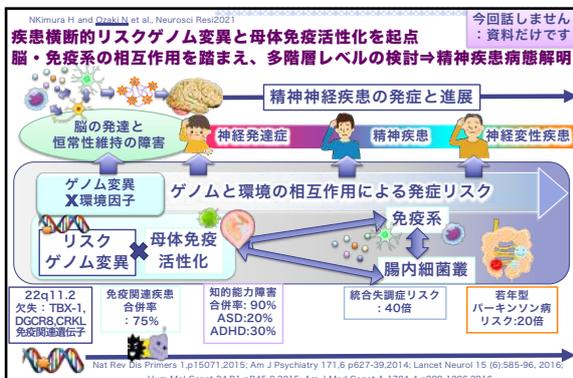
86



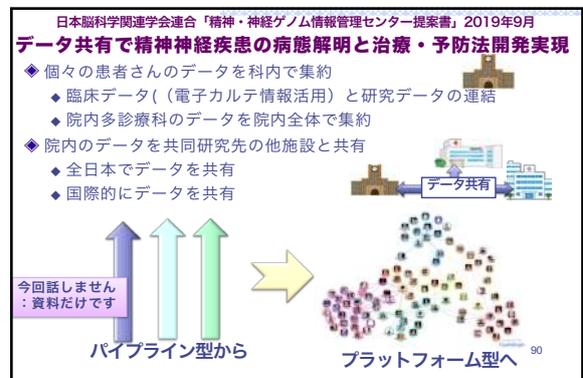
87



88



89



90

