

福岡行動医学雑誌

福岡行動医学雑誌

Fukuoka Journal of Behavioral Medicine

第26巻 第1号 2019

Vol.26 No.1 2019

医療法人うら梅の郷会
福岡・行動医学研究所

Fukuoka Institute of Behavioral Medicine

目次

巻頭言

波佐見焼にこめられた思い	神庭重信	2
--------------------	------------	---

特集 2020年、精神疾患研究のフロンティア

精神疾患のビッグデータ解析：ナショナルレジストリー構想 ..	中込和幸	4
認知症の非薬物療法	小原知之	10
本物の精神疾患遺伝子について	高田 篤	14
脳画像の大規模研究	上野雄文	21
神経回路病態に基づくうつ病の診断・治療法の開発	岡本泰昌	24
精神疾患をγ振動で評価する	中西翔一郎 ^{ほか}	28
抗NMDAR脳炎の再発と他の精神疾患との鑑別に苦慮した1例 ..	三野原敏文 ^{ほか}	32

原著論文

精神医学における症状論的分類と成因論的分類との二重診断体系の再検討	古城慶子	37
--	------------	----

当事者は精神医学・医療に何を求めているのか（シリーズ）

当事者は精神医学・医療に何を求めているのか —サイエンスとアート—	糸川昌成	45
--	------------	----

精神科医のエッセイ

連句効果論	浅野欣也	49
-------------	------------	----

精神医学の講演録

今から知っておきたい ICD-11 「精神、行動及び神経発達の疾患：MBND」の概略	神庭重信	54
---	------------	----

私が気になった本

私が気になった本	大嶋明彦	61
----------------	------------	----

研究所報告

研究所使用状況		62
---------------	--	----

入会案内		64
------------	--	----

編集後記	林 道彦	
------------	------	--

波佐見焼にこめられた思い

福岡・行動医学研究所所長 神庭重信

福岡行動医学研究所は、医療法人うら梅の郷会（林道彦理事長）を母体とし、九州大学精神科第5代教授の中尾弘之先生を初代所長に迎えて開設され、若い精神科医の支援を目的として、平成元年から約15年間にわたり雑誌「福岡行動医学雑誌」を刊行してきました。中尾先生の後を引き継いだのが九州大学精神科講師を務めた松尾正先生で、2019年3月まで所長として活躍されました。松尾正先生は、「沈黙と自閉」「存在と他者」などの著書を書かれ、“分裂病”を現象学的に深く考察された精神病理学者です。関連する領域の知己も多く、雑誌は精神病理や精神療法の深い考察で満ちていました。そのあとを受けて、僕がその任を引き受けております。

初代所長の中尾名誉教授は、一貫して情動の神経基盤の研究を推し進められた研究者です。なかでも脳内刺激法で逃避学習の誘発部位を発見し、神経症の動物モデルを完成させたことは世界的な業績であり、それらは英文著書として出版されています。研究の一部は米国の生理学の教科書にも取りあげられました。

また情動の研究を進める中で、先生の慧眼は、個体と環境との関係の重要なことに着目し、先生はこれを「行動医学」と名付けて、「医師は、生物医学と行動医学を兼ね備えなければならない」と書き残されています。すなわち生物医学とともに、心理レベル、社会レベル、文化レベルで医療を考えることの重要性を強調されました。雑誌名にある「行動医学」には、このような意味が込められているのです。

中尾先生が病床に伏せられ、亡くなられる数日前のことです。その日の体調は比較的によく、お見舞い上がった僕へ語ってくださったことがあります。この言葉はきっと遺言だったのだと思います。遺品として頂いた湯飲みとともに、私の宝として大切にしています。湯飲みといってもただの

湯飲みではありません。アイゼンク (Eysenck, H. J.) 教授の似顔絵が描かれているのです。行動療法の先駆者で、パーソナリティの研究で大きな業績を残されたアイゼンク氏を福岡での講演（1962年）にお迎えし、波佐見焼の窯へご案内した際、中尾先生ご自身が氏の似顔絵を書いて焼いた湯飲みです。先生はアイゼンク氏との邂逅をととても喜ばれ、お二人は意気投合されたようです。この記念の品を先生は長年大切にされていたのです。ちなみに似顔絵は、Wikipediaに掲載されている顔写真に実に良く似ているのです。

こうして序文を書いている今、日本全国は新型コロナウイルス感染症の緊急事態宣言下にあります。僕も外出自粛を受けて飯田に籠もった生活を続けています。東京での会議は、学会であれ官庁の会議であれ、すべてウェブ会議になりました。端末一つあれば、この伊那谷にいらながら、予定された会議に参加することができます。これまでIT技術を敬遠していた僕ですら、今その便利さを痛感しています。

しかしながら、一般医療現場が崩壊の瀬戸際にあり、精神科医療現場からもさまざまな窮状が伝わってきます。また外出自粛は経済や生活に甚大なダメージを与えだしています。大学や研究機関の機能も麻痺し、世界中の研究と教育が滞っていると聞いています。例外はCOVID-19の研究です。NatureやLancetを始め科学・医学雑誌はこぞってCOVID-19の論文をフリーアクセス化しました。世界各国の研究者はそれらの情報を瞬時に共有しながら、すでに新型コロナウイルスの遺伝子情報、構造を解明しており、治療薬やワクチンの開発でしのぎを削っています。これらの研究の中から、人類をパンデミックから守ってくれるようなノーベル賞クラスの成果が生まれてほしいと願っています。

話がそれましたが、僕に編集を任された第26

巻第1号では、特集として、精神疾患の生物医学的研究の最前線で行われている幾つかの画期的な取り組みを取り上げました。ライフサイエンスの領域では、脳科学が隆興し、技術革新とともに、ゲノムレベル、分子・細胞レベルから回路レベルにわたる研究がめざましく進んでいます。日本でも、2013年に「脳とこころの健康大国実現プロジェクト」が立ち上がり、「脳の構造・機能の解明等の研究開発」と「認知症やうつ病などの発症メカニズムの解明、診断法、適切な治療法の確立」を目指すと謳い、精神・神経疾患は重要な研究対象として位置づけられています。これらの潮流の中で、基礎研究と臨床研究との融合が図られ、国内外の共同研究が推進され大規模臨床研究が生ま

れてきました。

一方、当事者の権利擁護の動きも一段と進み、臨床ではアドボカシーやピアサポートなど、当事者の視点を医療に反映させる試みが盛んになり、研究においては研究の優先順位を当事者、市民、臨床医、研究者が共同で決める方針（Patient and Public Involvement: PPI）など、新たな流れが起きています。そこで新たなシリーズとして、「当事者は精神医学・医療に何を求めているのか」と題して、この分野に詳しい方々から論文を寄せて頂くことにしました。

本誌が若き精神科医たちの臨床の糧となり、さらに研究への好奇心を掻き立てる一助となれば幸いです。

精神疾患のビッグデータ解析：ナショナルレジストリー構想

研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 中込和幸

抄録：従来、精神疾患を対象とした病態研究や新薬開発等は、操作的診断基準に基づく診断カテゴリーごとに進められてきた。しかし、同一診断カテゴリーに属する患者の生物学的異種性、異なる診断カテゴリーに含まれる患者間の共通性等、その妥当性は極めて低い。今後、診断を超えて、神経回路に基づく機能ドメインを中心に病態研究、新薬開発を進めていくために、診断横断的な大規模コホートレジストリーは大きな役割を果たす。2018年度から開始した「レジストリーの構築・統合により精神疾患の診断法・治療法を開発するための研究」は、国立精神・神経医療研究センターと日本精神神経学会が中心となって、オールジャパン体制でその準備が進められている。これまで、①臨床的有用性、②実現可能性、③持続可能性、④新技術の開発、をキーワードとしてシステムの構築を進めてきた。2020年度、データ収集が開始される。

Key words：精神疾患レジストリー、RDoC、ePRO、運営委員会、情報提供審査委員会

1. はじめに

患者レジストリーとは、「患者が何の疾患でどのような状態で存在しているかを集めたデータバンク」と定義される。がん領域では産学連携全国がんゲノムスクリーニング SCRUM-JAPAN が構築され、ゲノム解析の結果を基に企業・医師主導治験への登録の推進や、質の高いコントロールデータによる開発試験や新薬承認審査の効率化に生かされている。糖尿病領域では診療録直結型全国糖尿病データベース事業 J-DREAMS、希少疾患や難病領域ではジストロフィノパチーや GNE ミオパチー等を対象とした Remudy が構築されている。精神科領域においては、気分障害に関する大規模コホート^{3,5)}、精神病症状を伴う患者（統合

失調症、統合失調感情障害、双極性障害）を対象とした大規模サンプル⁷⁾、自閉症スペクトラム及び神経発達障害の発症に関与する特定の変異（16p11.2、1q21.1の欠失・重複等）をもつ被験者を縦断的に追跡する試みもあるが⁶⁾、いずれも海外のものである。わが国では、2018年度に「レジストリーの構築・統合により精神疾患の診断法・治療法を開発するための研究」が日本医療研究開発機構 障害者対策総合研究事業（精神障害）に採択され、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター（以下 NCNP）と日本精神神経学会が中心となって、オールジャパン体制でその準備が進められている。本稿では、その精神疾患レジストリーの意義、概要、将来像について紹介する。

2. なぜ精神疾患レジストリー？

現在、精神科領域では、DSM-5や ICD-10 といった精神症候に依拠した操作的診断基準が臨床や研究で汎用されているが、その妥当性は低い。特定の診断カテゴリーに含まれる群には、多様な病態が混在し、精神疾患の病因・病態解明研究は著しく停滞している。米国では、診断カテゴリーを超え、特定の神経回路に関連づけられた機能ドメイン（負の感情価、正の感情価、認知機能、社会情報処理、覚醒・制御）を中心に据えた研究の方向性が取り入れられている。すなわち、それらの機能ドメインに関わる遺伝子、分子、細胞、神経回路、生理、行動の各解析ユニットから、その生物学的基盤を解明する試みである（Research Domain Criteria：RDoC）²⁾。とくに個別化医療を実現するためには、個人における機能ドメインに基づくディメンショナルな病態を明らかにすることが必須である（図1）。一方、RDoCは縦断的な視点が欠けているとの批判もある⁴⁾。精神疾患において、その縦断的経過を追跡することは、機能ドメインの転帰の予測因子を明らかにし、転

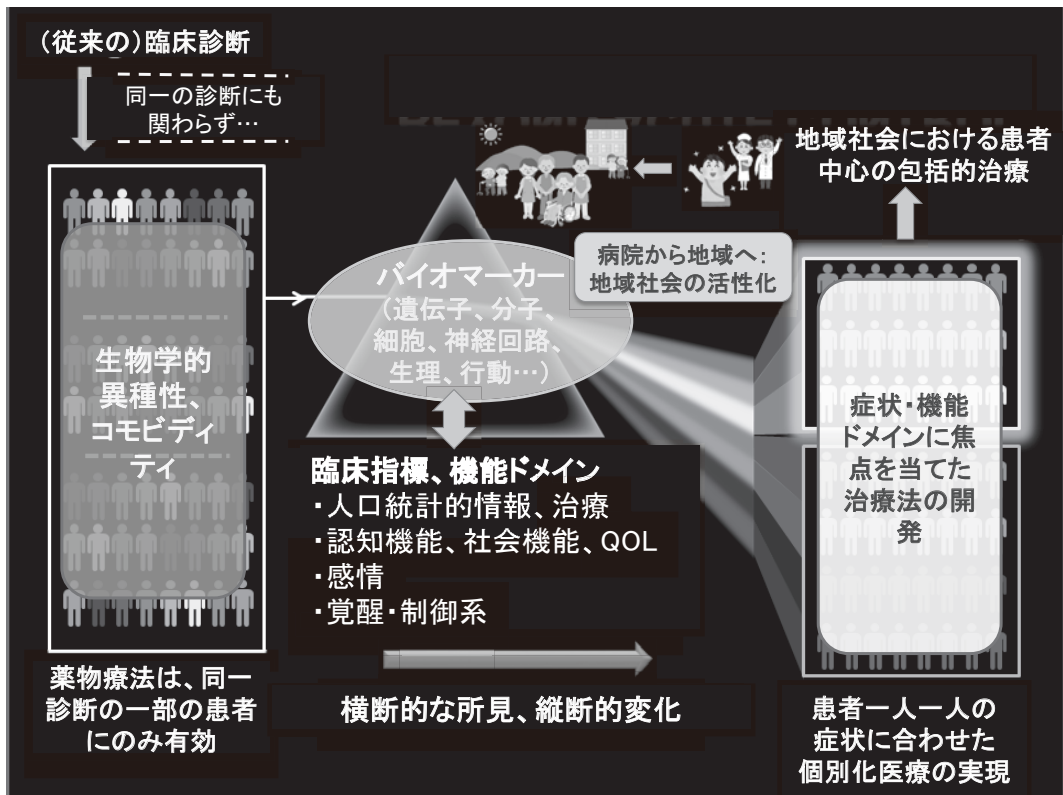


図1. 精神疾患研究の方向性

帰を改善するための方略を立てる上でも極めて重要である。複数の診断カテゴリーにまたがる機能ドメインの異常をきたす生物学的病態に関して、分子レベルから神経回路、行動へと横断的な関連性を検証するとともに、縦断的变化も含めて解析を進める必要がある。精神疾患の多様性を考慮すると各機能ドメインの病態解明には、大規模な患者コホートレジストリによる研究基盤を構築する必要がある。

3. レジストリの構造

精神疾患レジストリが目指すのは、ハイブリッド型のレジストリである。すなわち、主に大学等の研究機関では、その神経回路が比較的明らかな機能ドメインに基づく臨床情報とともに、詳細な生体情報を伴うサンプルを集積する一方で、わが国の大多数の患者の医療を支えている精神科病院や精神科診療所からは、もっぱら臨床情報を集積

することになる。

具体的には、研究参加者の基本情報からなる第1層の臨床情報に加え、機能ドメインを反映する感情価、認知機能、社会機能、睡眠、QOLの第2層の臨床情報を付加する。なお、第2層は、研究参加者本人から電子的に収集 (ePRO: Electronic Patient-Reported Outcomes) する第2層aと、医師・評価者による評価結果を各医療機関から収集する第2層bに分類される。さらに第3層は、生体試料・情報からなるが、生体試料・情報は、採集した機関で保管し、カタログ情報のみをNCNPで管理する。データ収集を実施している施設で付与される研究対象者識別コード (1次ID)、NCNPで管理される際に付与される固有ID (2次ID)、並びに利活用研究で試料、情報が提供される際に付与される提供ID (3次ID)を用いることで、個人情報保護に配慮しながら、生体試料・情報と第1層・第2層の臨床情報との連

結をはかる。縦断的な経過はベースライン以降、6か月、1年、その後は年毎にスマートフォンのメールを介して研究参加者にリマインドを行った上で、第2層 a 情報及びフォローアップ情報について ePRO 製品（株式会社アクセライトが提供するアプリ「ヒビログ®」）を用いてデータを収集する。参加者は、クラウドサーバを通じ、例えば健常者との比較、前回との比較等のフィードバックを受けることができる（表1）。

4. レジストリの運営・管理体制

まず、「精神疾患レジストリ推進協議会」を設立し、本協議会をレジストリ保有者として、精神疾患レジストリの構築、運営・管理を行う。ここでは、本協議会の運営・活動方針の決定等を行う運営委員会を設置し、レジストリの運営全般を担う。会員は、精神疾患レジストリの活動に賛同する機関及び個人で、運営委員会の承認を得た者（一般会員）と、本協議会の事業を賛助する意思

表1. 収集する試料・情報の種類及び量

- 第1層情報：
 - 研究参加者の基本情報（人口統計学的情報、診断、アレルギー、家族歴、既往歴、自殺企図歴、喫煙歴、問題飲酒歴、物質乱用歴、学歴、職業、婚姻状態、家族構成、ケアギバーの有無、病歴、検査（脳画像・機能、血液生化学、心電図・レントゲン、の実施状況、異常所見の有無）、処方歴（5年間）、薬物療法以外の治療歴、行動制限、障害福祉サービスの受給状況）
- 第2層情報：

特定の神経回路に関連づけられた機能ドメインを反映する臨床情報

 - a) 認知、社会機能評価（所要時間37分）：Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)、Japanese Adult Reading Test (JART)、Clinical Global Impression-severity (CGI-S) ⇒ いずれも【第2層 b 情報】
 - b) 正・負の感情価（25分）：Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)、Behavioral Inhibition System and Behavioral Activation System Scale (BIS/BAS)、State-Trait Anxiety Inventory (STAI)、EuroQol-5D-5L (EQ 5D-5L) ⇒ いずれも質問紙法【第2層 a 情報】
 - c) 睡眠・覚醒・制御（15分）：Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)、Insomnia Severity Index (ISI)、Hyperarousal Scale (HAS) ⇒ いずれも質問紙法【第2層 a 情報】
 - d) 処方内容・薬剤服薬歴：処方箋・薬剤服薬歴情報 ⇒ 【第2層 a 情報】
- 第3層試料・情報*：
 - 生体試料：血液（血清、血漿）20mL、髄液10mL、脳組織
 - 生体情報：生体試料の解析から得られる情報、及び脳神経画像（3D-T1、3D-T2、rsfMRI、DTI）、脳波（臨床データ）、ポリソムノグラフィー（臨床データ）、心電図（臨床データ）とその解析より得られる情報
フォローアップ情報：
 - 第2層 a 情報（HASを除く）、Satisfaction With Life Scale (SWLS)、UCLA Loneliness Scale (ULS)、治療状況、住環境、同居者の有無、婚姻状況、就学・就労状況、服薬状況、障害福祉サービス利用状況
- ePRO (Electronic Patient-Reported Outcomes) 入力情報：
 - 名前、性別、生年月、受診医療機関名、電話番号、メールアドレス（名前、電話番号、メールアドレスは ePRO 事務局内のみで管理

を有する団体で、運営委員会の承認を得た者（法人会員）で構成される。運営委員会は、日本精神神経学会精神医学研究推進委員会からの推薦者（3名）、NCNPからの推薦者（2名）、日本精神科病院協会からの推薦者（1名）、日本精神神経科診療所協会からの推薦者（1名）、当事者・家族の委員（2名）で構成される。運営委員会の決議事項は、運営方針の決定、活動方針の決定、本協議会の収支、情報提供審査委員会の委員長及び委員の選任・解任、精神疾患レジストリ事務局長の選任・解任、精神疾患レジストリ進捗管理の他、精神疾患レジストリを利活用した治験及び臨床研究の実施採択に関する事項やその進捗管理に関する事項等である。精神疾患レジストリ事務局は、運営委員会の活動の具体的な実務を担い、患者・研究者・企業・医療機関からの問い合わせに対応し、中央治験審査委員会／中央倫理審査委員会に対する研究参加医療機関の追加等の変更申請や定期報告に対応し、情報提供審査委員会を招集し、各種業務手順書を作成し、本協議会の収支管理、収支報告を作成し、精神疾患レジストリを利活用

した治験及び臨床研究の支援、研究事務局業務等を行う。

レジストリはデータを集めただけでは意味がない。精神疾患レジストリに関しては、収集項目の選定時点から、利活用研究を想定しながら進めてきた。第1層の臨床情報は、カルテの退院時サマリーを意識して内容の選定を行ったが、入院時の治療内容、あるいは身体拘束等が長期的な転帰に及ぼす影響等、当事者の臨床疑問にも対応できるように配慮されている。精神疾患レジストリは、個別化データを用いた研究に積極的に活用してもらいたいが、情報利用に際してその倫理性、科学性、提供者との利益相反等に注意する必要がある。レジストリデータを用いた研究は、研究実施者が所属する機関で倫理審査を受けるが、改めて運営委員会から依頼を受けた情報提供審査委員会でも審査を行う。また、利活用研究を実施する者は年に1回研究の進捗状況に関する報告を運営委員会事務局に提出し、情報提供審査委員会は必要に応じて研究実施者からの年次報告に対して、その審査を行う。なお、情報提供審査委員会は、NCNP

＜「精神疾患レジストリ推進協議会」の目的＞

わが国の統合失調症、うつ病、双極性障害、発達障害等の精神疾患を対象とした研究（病因、病態の解明）や治療法の開発促進、当事者（患者・家族等）に対する疾患関連情報の提供、及び患者と製薬関連企業・研究者との橋渡し等において、中核的な役割を担い、当該疾患の克服を目指すことを目的とする。

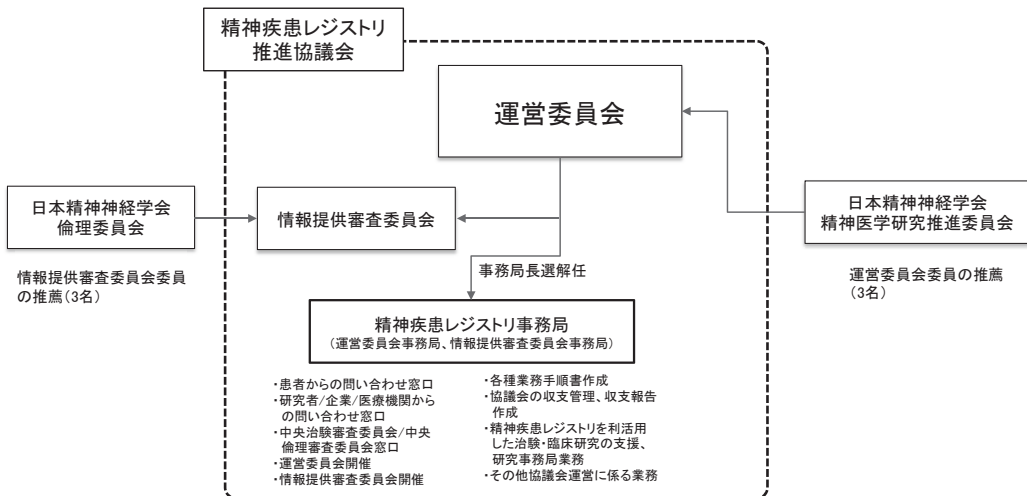


図2. 運営・管理体制（精神疾患レジストリ推進協議会）

特集：2020年、精神疾患研究のフロンティア

からの推薦者2名、日本精神神経学会倫理委員会からの推薦者3名より構成される。

5. 将来の展望

2018年～2019年度は、本レジストリの内容（収集項目）、運営・管理体制の確立とともに、第1層・第2層情報を収集、保持する退院時サマリーのテンプレート、データベース、フォローアップデータを収集するためのePROシステムの構築、第3層情報のカタログテンプレートの作成、各種団体へのアンケート、学会を介して本レジストリの周知に努めてきた。いよいよ2020年度はデータの収集が開始される。第1層情報のデータ収集に関しては、電子カルテから自動的に情報を吸い上げるシステムの開発も試みており、フォローアップ情報に関しては、処方情報を電子薬手帳から自動的にデータベースに取り込む等、新たな取り組みに挑みながら、まずはNCNPからデータ収集を開始し、フィージビリティが確認できてから、多くの医療機関、研究施設に理解を求め、協力をお願いしながら、その輪を広げていく予定である。

精神疾患レジストリ構築事業を開始するにあたって、4つのキーワードを掲げていた。すなわち、①臨床的有用性、②実現可能性、③持続可能

性、④新技術の開発、である。④に関して、近年はウェアラブルデバイスを用いた生体モニタリングシステムの発展が目覚ましい。患者の状態を把握する上では、検査室で得られる評価より、実生活の中で継続的に得られたものの方が実体を反映している、と考えられるだろう。図3は、実際に神経心理検査（数唱、符号化課題）を受けた被験者のスコアと、7日間のスマートフォンに対する触れ方（スワイプ、タップ、キーストローク）に関するデータに基づく各指標の予測値との比較を行った図である¹⁾。驚くほど高い相関を示している。本事業では生体モニタリングシステムの可能性を追求することで、研究参加者の負担を軽減するとともに、この領域の技術の革新にも貢献できるものと期待される。

- 1) Dagum, P.: Digital biomarkers of cognitive function. NPJ Digit Med, 1; 10, doi: 10.1038/s41746-018-0018-4. eCollection 2018.
- 2) Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., et al.: Research domain criteria (RDoC) : toward a new classification framework for research on mental disorders. Am J Psychiatry, 167(7) : 748-751, 2010.
- 3) Joshi, H., Fitzsimons, E.: The UK Millennium Cohort

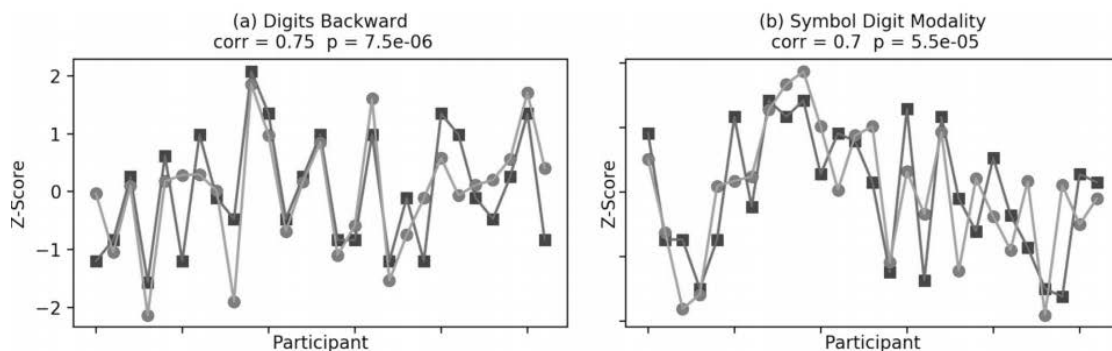


図3. 認知機能のデジタルバイオマーカー

青い四角は、参加者27例の神経心理検査スコアについて正規化した参加者個人毎の検査Zスコアを、赤い丸は予測値27個について正規化したデジタルバイオマーカー予測Zスコアを表す。示した検査スコアと予測は (a) 数唱（逆唱）、(b) 符号課題。他にも動物名流暢性、Wechsler Memory Scale-3rd Edition (WMS-III) 論理的記憶（遅延自由再生）、簡易視空間記憶テスト（遅延自由再生）、Wechsler Adult Intelligence Scale-4th Edition (WAIS-IV) ブロックデザインでも同様の結果を示している。

- Study: the making of a multipurpose resource for social science and policy. *Longit Life Course Stud*, 7; 409-430, 2016.
- 4) McInnis, M.G., Greden, J.F.: Longitudinal studies: An essential component for complex psychiatric disorders. *Neurosci Res*, 102; 4-12, 2016.
 - 5) Murray, A., McCrory, C., Thornton, M., et al.: Growing up in Ireland national longitudinal study of children. Technical report number 1. 2011. [https://www.dcy.gov.ie/documents/growingupinireland/technicalreportseries/Design Instrumentation Main Report.pdf](https://www.dcy.gov.ie/documents/growingupinireland/technicalreportseries/Design%20Instrumentation%20Main%20Report.pdf) (参照2019-1-3)
 - 6) Simons Vip Consortium: Simons Variation in Individuals Project (Simons VIP) : a genetics-first approach to studying autism spectrum and related neurodevelopmental disorders. *Neuron*, 73(6) ; 1063-1067, 2012.
 - 7) Tamminga, C.A., Pearlson, G., Keshavan, M., et al.: Bipolar and schizophrenia network for intermediate phenotypes: outcomes across the psychosis continuum. *Schizophr Bull*, 40 Suppl 2; S131-7, 2014.

認知症の非薬物療法

九州大学大学院医学研究院精神病態医学 小原知之

抄録

認知症の非薬物療法はその重症度に関わらず実施することが可能な治療法である。非薬物療法は画一的にマニュアル化して行えるものではなく、認知症の人の特徴を把握してご本人が継続できる治療法を導入することが求められる。また、非薬物療法は認知症の人のみならず、その人を支える支援者の肉体的・精神的な負担の軽減と家族関係の維持を図ることの出来る治療法ともいえる。本稿では、非薬物療法の目的、重症度に応じた非薬物療法の選択、そのエビデンスについて概説する。

Key Word

認知症、非薬物療法

はじめに

認知症はもの忘れなどの認知機能障害だけでなく、日常生活動作 (Activities of daily living : ADL) に代表される社会生活機能の障害や認知症に伴う行動・心理症状 (Behavioral and psychological symptoms of dementia : BPSD) など多彩な症状を呈する疾患である。厚生労働省からの報告によれば、わが国の認知症患者の数は2025年には約700万人に達すると推計され、認知症による社会的負担の増加抑制は喫緊の課題となっている。認知症の原因は様々であるが、その根本的治療薬 (疾患修飾薬) は確立されていない。認知症の薬物療法の適応は限定的でその効果にも限界がある。そのため、認知症患者の社会生活機能の改善・維持やBPSDの軽減を目指して様々な非薬物療法が提唱されている。本稿では、非薬物療法の目的、重症度に応じた非薬物療法、そのエビデンスについて概説したい。

1. 非薬物療法の目的

認知症が原因で生じる日常生活・社会生活での

失敗は認知症の人の自尊心や社会的な役割を喪失させるだけでなく、支援者 (家族・介護者) の不適切な関わりやケアが原因でBPSDを誘発させることも少なくない。そのため、実臨床では認知症の人に対するリハビリテーションやケアといった非薬物的な関わりだけでなく、支援者に対する疾患教育、関わり方、生活支援など包括的な生活介入を行う必要がある。認知症疾患診療ガイドライン2017では、認知症の非薬物療法は薬物療法以外の全てを包含する広義の意味で用いられている³。狭義の意味における非薬物療法は①認知機能、②日常生活への刺激、③行動の拡大、④情動の安定化に焦点を当てた介入として整理できるが、その種類と内容は多岐にわたる⁸。

a) 認知機能の改善・維持

非薬物療法の主な目的の1つとして、認知刺激や認知機能訓練などにより、認知症の人の認知機能を改善、または維持させることが挙げられる。認知症疾患診療ガイドライン2017に掲載されている認知症の人に対する非薬物的療法として認知刺激、運動療法、音楽療法、回想法などがある³。いずれの治療もその目的は共通しているが、これらの導入に際しては注意が必要である。つまり、支援者が良かれと思って導入した非薬物療法でも生活への汎化効果が少なくその維持が難しい場合、認知症の人はそれを日常生活に活用できない。場合によっては新たな「できないこと」に直面させてしまい、結果としてBPSDを誘発させるリスクがある。筆者は継続できる非薬物療法として身体障害がない場合は運動 (とくに散歩) を勧めている。運動は多くの研究で筋力・筋肉量のみならず認知機能の改善・維持に有効であることが示されており、そのエビデンスが確立しつつある非薬物療法である⁶。いずれにしても、支援者や関係者 (医師・看護師・介護職員) は認知症の人の

特徴や人生歴を把握し、その方が継続できる非薬物療法を導入することが求められる。

b) 社会生活機能の改善・維持

認知症の人の残存機能を引き出してコミュニケーションなど社会生活機能を改善・維持できるよう支援することは非薬物療法の大目的の1つである。認知症の病型で最も多いアルツハイマー型認知症は主に側頭葉と頭頂葉の神経細胞が変性した結果、短期記憶障害のみならず、言語能力の低下、空間把握能力の低下などを示す。しかし、認知症になってもできることは十分あるため、支援者はその人が出来ること（維持できていること）に視点を変えて社会生活機能の改善・維持を図る必要がある。また、ある程度パターン化した生活で日常の変化を少なくすることは社会生活機能の維持だけでなく、認知症の人の尊厳を維持できる一つの選択肢でもあるため、関係者はその旨を支援者に説明して理解を促す必要がある。

c) BPSD の軽減（疾患の理解と受容）

上述した認知機能や社会生活機能の改善・維持を目的とした非薬物療法を通じて認知症の人の失敗が軽減されることは BPSD のリスク低下につながる⁸。繰り返しになるが、支援者の不適切な対応やケアが BPSD を誘発することはしばしば経験されることである。疾患教育を通じて支援者の認知症への理解が深まり認知症の人が呈する社会生活機能障害を少しずつ受容できるようになると、認知症の人の失敗を問題視することが少なくなる。その結果、本人の精神状態は安定化するようになり BPSD も自然に目立たなくなる。また、支援者のみならず関係者はコミュニケーションや対応方法の向上にも配慮しなければならない。具体的には、①「主語と述語で構成される明瞭かつゆっくりとした口調での声かけを心がける」、②「本人の目を見ながら笑顔で正面から話しかける」③「要件は1つずつ。繰り返し伝えることを怠らない」などが挙げられる。認知症の人の人生や特徴は十人十色であるため、その人の特徴に応じた適切な声かけや対応を常に配慮できるようになると BPSD のリスクは最小限化できる。

d) 支援者の負担軽減・ケア

認知症の人を支える支援者の肉体的・精神的な負担は相当に大きい。そのため、治療者を含む関係者が認知症の人への治療で常に配慮しなければならないのはご本人のみならず、その人を支える支援者の肉体的・精神的な負担の軽減である。支援者に対する構造化された心理教育（疾患教育、コミュニケーションスキル、行動マネジメント、認知行動療法などの組み合わせ）は支援者の燃え尽き症候群や抑うつを軽減させることが示されている²。また、介護保険事業であるデイサービスやショートステイの利用も支援者の負担軽減に有効である。しかし、支援者が介護保険事業の導入を渋ることも少なくないため、関係者は治療経過の中で介護保険事業を導入することは認知症の人に良い効果をもたらすだけでなく、支援者の肉体的・精神的な負担軽減にもつながるということを説明しなければならない。

2. 認知症の重症度に応じた非薬物療法

a) 早期の認知症

早期の認知症では、お金の支払い、服薬管理、公共機関の利用など手段的 ADL を含む社会生活機能の改善・維持が中心となる。この段階から認知機能のみならず残存している能力に注目して社会生活機能を維持できる非薬物療法を導入し、それを日常生活に汎化・定着させる工夫が必要である。これを効率的に実現するものとして介護保険事業の活用が挙げられる。介護保険事業の導入には本人のみならず支援者の理解と同意が必須であるが、前述したようにその導入を嫌がり、家族など身内の者だけで認知症の人を支援しようとすることも少なくない。その場合、主治医を含む関係者は支援者が感情的に対応してしまうことが原因で BPSD に発展して家族関係が悪化するリスクがあることを説明すると良いだろう。さらに、介護保険事業を導入することで第3者が認知症の人に関わる様になることは、支援者が第3者の対応を通じて本人への適切な対応を客観的に学べる機会を得ることも期待できる。

b) 中等度の認知症

中等度の認知症に移行すると認知症の人は入浴を嫌がり食事や整容に手助けが必要など基本的なADLが障害されるようになる。認知症の重症度を高める因子の一つに社会的孤立が挙げられ、交流する人が多い、他者との交流頻度が高いということは認知症の重症化を抑制するという報告がある¹。また、中等度の認知症になると、認知症の人は家族、特定の友人、介護者など限定された社会的交流で満足してしまう傾向があるため、介護保険事業を通じて認知症の人の社会的交流を途絶えさせないことが求められる。さらに、主治医を含む関係者はこの時期から認知症の人の残存機能に対する評価が本人と支援者間で解離していく傾向があるため、新たなBPSDに発展する危険性があることに留意しなければならない。

c) 高度の認知症

認知症の重症度が高度に移行したことを判断するための指標として、排泄の失敗が挙げられる。認知症が高度になると、便座に座って排泄をする、歯磨きと歯ブラシを連動して歯を磨くなど基本的ADL障害が顕著となるため、介護保険事業活用の重要度は更に高まる。また、在宅介護の継続が困難となり施設や病院に入所・入院する頻度が急増する時期でもある。高度の認知症の人に対する非薬物療法は限られるが、米国のNursing homeでは、高度の認知症の人に対して音楽療法を積極的に導入している。各入所者の好みに応じた音楽（本人が青春時代に好んで聴いていた音楽）を録音した音楽再生機が入所者全員分用意されており、暇を見つけてはヘッドホンを使って各入所者に音楽を聴かせて残存している認知機能への刺激を図っている。音楽療法は認知症の人の不安や焦燥を軽減させるという報告があるうえ⁷、認知症が高度になっても障害されにくい長期記憶に焦点を絞った認知機能への働きかけ効果も期待できる。

3. 非薬物療法のエビデンス

近年、運動療法が認知症の進行抑制に有効であると報告したシステマティックレビューが報告されるなど、運動療法が認知機能およびADLレベ

ルの改善・維持に有効であるというエビデンスが蓄積されつつある⁶。認知刺激を用いた介入研究では、認知刺激が認知機能の維持だけでなく、ADL維持や精神状態の向上にも効果があると報告している⁷。また、音楽療法は残存している認知機能への働きかけが出来るだけでなく、認知症の人の不安を軽減するという報告もある⁴。一方、バリテーション療法、光療法、回想法、多感覚刺激療法、経頭蓋磁気刺激療法などは一定した見解が得られておらず、現時点で有効・無効の結論を導き出すことは困難である⁵。この様に非薬物療法についての様々な研究報告が存在するものの、各研究の質にばらつきが大きいいため、認知症疾患診療ガイドライン2017における非薬物療法のエビデンスレベルはC2（弱い推奨、弱い根拠）となっている。

おわりに

認知症の非薬物療法は、認知症の人を多面的に評価して社会生活機能の維持・向上を図るとともに、その支援者の関わり方も含めた包括的な生活支援を通じて認知症の人の認知機能の維持・改善を図ることにある。人間は社会的な生きものである故に社会生活機能の維持だけでなく、周囲との関係性や社会の中での役割も重要であり、エビデンスに基づいた非薬物療法の確立がこれからの認知症の治療・ケアで求められるものといえよう。

文献

- 1) Bennett DA, Schneider JA, Tang Y, Arnold SE, Wilson RS. The effect of social networks on the relation between Alzheimer's disease pathology and level of cognitive function in old people: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol* 5: 406-412, 2006.
- 2) Jensen M, Agbata IN, Canavan M, McCarthy G. Effectiveness of educational interventions for informal caregivers of individuals with dementia residing in the community: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Geriatr Psychiatry*, 30: 130-143, 2015.
- 3) 日本神経学会. 認知症疾患診療ガイドライン2017, p67.
- 4) 日本神経学会. 認知症疾患診療ガイドライン2017, p71.
- 5) 日本神経学会. 認知症疾患診療ガイドライン2017, p69.

- 6) 佐藤正之. 認知症の非薬物療法. 医学と薬学, 72: 1195-1205, 2015.
- 7) Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. Cochrane Database Syst Rev 2: CD005562.
- 8) 山口智晴. 認知症の非薬物療法. 月刊地域医学, 28: 920-923.

本物の精神疾患遺伝子について

横浜市立大学 大学院医学研究科 遺伝学 高田 篤

Atsushi Takata

Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, Yokohama City University

キーワード：ゲノムワイド関連解析、エクソーム、次世代シーケンサー、多重検定

要旨

遺伝学をやっていると、臨床の先生、神経科学の先生から、「精神疾患の原因遺伝子が見つかったという論文やプレスリリースをよく目にするけど、(いったいどれが) 本当なの?」というような質問をしばしば受ける。本稿では、その質問にできるだけ正確に答えるべく、2020年1月の時点で私が知っていることをまとめてみた。

混乱を招きやすい遺伝学用語について

上の要旨に記した質問に正確に回答するうえで、先に混乱を招きやすい遺伝学用語について整理しておいた方が良いでしょう。まず「遺伝子 (gene)」という単語は、現在の分子遺伝学においては、「ある一つのタンパク質の配列を規定する DNA 配列の総体」を指すことが多い。この定義に基づくと、「X 遺伝子は Y 病の原因である」という表現は、そもそも甚だ不正確である。なぜならば、病気の一次的な原因となるのは、遺伝子そのものではなく DNA 配列の個人差だからである。こういった DNA 配列の個人差は「変異 (variant)」とよばれる。変異には様々なタイプのものがあり、DNA 配列を一文字だけ変化させるものは「一塩基変異 (single nucleotide variation: SNV)」とよばれる。SNV のうち、「集団における頻度」が 1% 以上 (ヒトは一細胞あたり通常 2 コピーのゲノムを有するので、およそ 50 人に一人以上で認めることになる) のものは「一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP)」とよぶ

ことにしている。一塩基だけの変化でなく、DNA 配列が複数塩基挿入されたり、抜け落ちたりするタイプの変異も存在し、これらは「(短い) 挿入欠失変異 ([short] insertion/deletion: indel)」とよばれる。1,000 塩基以上の長い DNA 配列が挿入・欠失する場合には、「コピー数変異 (copy number variation: CNV)」とよぶ。また、「遺伝子」と似た単語として、「遺伝子座 (genetic locus)」というものがある。これは、単一の遺伝子よりも、もう少し幅広い領域のことを指すときに用いられる。後述のゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study: GWAS) では、通常、ある程度幅を持ったゲノム領域と疾患の統計学的に有意な関連が見出されるため、「遺伝子座」という概念についても理解しておくといよい。

次に、疾患リスクに関与する遺伝子・遺伝子変異を表現するときに用いられる、「原因遺伝子」、「責任遺伝子」、「関連遺伝子」、「感受性遺伝子」といった用語の違いについて説明したい…ところなのだが、私の知る限りでは、これらの用語は厳密に定義されているものではないと思う。ただ、「原因/責任遺伝子」と、「関連/感受性遺伝子」は基本的に区別されて用いられており、前者は、遺伝子 (の変異) と疾患がほぼ一対一対応となるようなもの、後者は、疾患リスクの増減に関わるものを表現するときに使用される。すなわち、統計用語を用いて言い換えると、前者と後者は、それぞれ「効果量」が非常に大きいものと、そうでないものと表現することができる。疾患リスクに関与する遺伝子・変異の研究でよく用いられる効果量の指標の一つである「オッズ比」と、「原因/責任/感受性/関連遺伝子」の関係について図示すると、図 1 A のような感じになるかと思う。

さて、遺伝要因と疾患リスクの関係性を表現するときに、「効果量」とともに非常に重要なのが、「確からしさ」である。遺伝統計学における「確

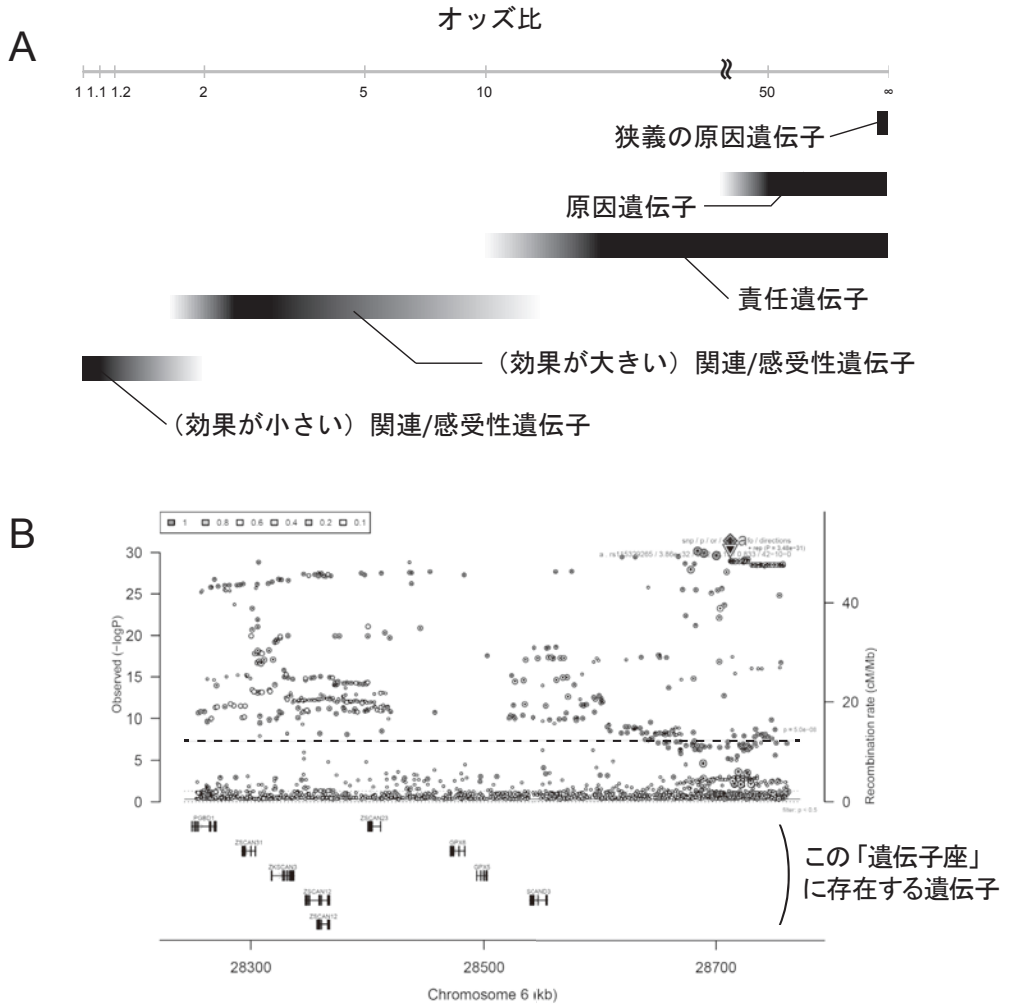


図1. 混乱を招きやすい遺伝学用語について (A) 「原因・責任・感受性・関連遺伝子」とオッズ比のおおよその関係についての私見。「狭義の原因遺伝子」は、疾患と一対一対応になる、すなわちオッズ比 ∞ のものを指す。実際の運用上は、オッズ比50倍以上とかのものは「原因遺伝子」といってまあ差し支えないのではないかと思います。「責任遺伝子」は、かなりあいまいな用語で、「原因遺伝子」とほぼ同義で用いられることもしばしばあるが、疾患に対してある程度責任を負うという意味合いからすると、オッズ比10倍とかであれば使ってよいのではなかろうか。それよりも効果が小さいものは、「関連/感受性遺伝子」と表現するのが妥当である。(B) PGC GWAS (文献2) で見いだされた染色体6番の「遺伝子座」と統合失調症の関連。縦軸は関連の「確からしさ」を意味するP値、水平点線はゲノムワイドな有意水準、横軸は染色体上の位置を示している。一つ一つの丸は各SNPをあらわしており、最も強い関連を示したindex SNP (\diamond で示されている) との連鎖の程度によって色分けされている (赤が最も強い連鎖不平衡)。各SNPのプロットの下部には、この遺伝子座に含まれている遺伝子が図示されており (黒い箱がエクソン、線がタンパク質をコードしないイントロンに相当)、合計9個の遺伝子が存在していることがわかる。

からしさ」は、すなわち統計学的検定における有意水準のことであるが、ここで留意する必要があるのは、「現在のゲノム研究においては、数百万のSNPや、数万の遺伝子について同時に解析を行うのがスタンダードとなっているため、通常用いられるような有意水準の閾値（P値が0.05未満など）を用いると、偶然に閾値を超えるSNPや遺伝子が多数出てきてしまう」ということである。そのため、近代的なゲノム研究では、極めて厳しい有意水準の閾値を突破したものだけを「本物」と考えるようにしている。具体的には、GWASの場合は、連鎖不平衡状態（後述）にないゲノム領域が、ヒトでは約100万個存在するという推定に基づき、P値が 5×10^{-8} （=0.05/100万）未満、タンパク質コーディング遺伝子についての網羅的な解析（後述のエクソーム解析）の場合は、およそヒトではコーディング遺伝子が2万個あることに基づき、P値が 2.5×10^{-6} 未満という基準が用いられることが多い。これらの「確からしさ」の基準は、関連ありと判定した遺伝子・変異のうち、一つも偽陽性を許さないことを目指した多重検定の補正法（familywise error rateの制御）に基づくものなので、厳しすぎるのではないかという批判を受けることもある。ただ、精神科遺伝学の歴史を振り返ると、過去の候補遺伝子研究（セロトニントランスポーター遺伝子やBDNFの多型など）で見いだされた関連は、GWASでは全くといって良いほど確認されず（同じ遺伝子に関連を認めることはあっても、変異が別であったり、効果量が全く異なる）、昨年に報告された、最大44万人以上の大うつ病GWASデータを用いた解析では、過去の候補遺伝子研究で報告された主要な所見は、すべからず嘘か誇大広告、という結果が示された（1）。にもかかわらず、こういった候補遺伝子のSNP情報は、その表面的な解釈のしやすさから、詐欺まがいの商売に使われていたりもする。こういった現状をふまえ、また自戒の念を込めて、遺伝学者は「本物」にこだわった厳しい基準を用いているのではないかと個人的には考えている。また、この大規模GWASの例からも分かる通り、「本物」を見つけるためには、膨大なDNAサンプルを解析する必要がある、という

のが現状コンセンサスとなっている。

本物の統合失調症遺伝子

さて、漸くここからが本題であるが、「本物の精神疾患遺伝子」、すなわち、厳しい有意水準の閾値を突破した「確からしさ」を有するゲノム要因について、統合失調症を例にとり、また研究の方法論別に概観していきたい。また先に断っておくと、ここであげる遺伝子/変異だけが本物で、他は「偽物」ということは決してない。それらはむしろ、「(主に) サンプルサイズ不足で現時点では未確定」と解釈すべきものであることに留意されたい（ただ、未確定なものを本物と言いつける人がいたら、それは嘘大げさまぎらわしいと言わざるを得ないじゃろ）。

ゲノムワイド関連解析

(genome-wide association study: GWAS)

GWASは、ゲノム中のSNP（上述のように、頻度1%以上の変異）を、およそ網羅的に解析する方法で、基本的に、極めて高い「確からしさ」で、疾患と「関連」する「遺伝子座」を同定しようとするアプローチである。なぜ特定の「変異」でなく「遺伝子座」が同定されるかということ、染色体上の近い位置にある変異の遺伝子型は、互いに独立して存在しておらず、しばしば連鎖しているからである（これを「連鎖不平衡 [linkage disequilibrium]」とよぶ）…といっても、ゲノムに明るくないとよく分からないと思うので具体例をあげる。例えば、6番染色体の1000番目と2000番目の塩基にそれぞれ変異AとBが存在し、いずれも、集団の中で当該の塩基がシトシン（C）の場合とチミン（T）の場合が半々となっているとする。このとき、変異AとBが互いに独立でランダムに決定されるとしたら、変異A-Bが、C-C、C-T、T-C、T-Tになっている確率は25%ずつのはずである。だが現実には、変異AとBの短い距離の間で、子孫への遺伝情報の伝達の際に染色体組み換えが起きる可能性は一世代だと極めて低いし、ある程度世代を重ねてもそれほど高くない。そのため、集団において変異Aがシトシン（C）のときは、ほぼ確実に変異Bもシトシン

(C) となる、ということがしばしばある。その場合、変異 A が真に統合失調症のリスクに寄与し、変異 B は機能的意義を全く有さないとしても、両方の変異と統合失調症との間に、等しく統計学的関連が検出されることになる。こういった連鎖不平衡は、不完全な連鎖も含めると、かなり幅広いゲノム領域に及ぶことが少なくない。そのため、単一の変異と疾患の関連という形ではなく、ある程度幅を持った遺伝子座という形で、GWASでは疾患リスクに関連する遺伝要因が同定される。図 1 B は、Psychiatric Genomics Consortium (PGC) による大規模 GWAS (2) で最も「確からしい」関連を認めた染色体 6 番のプロットであるが、ゲノムワイドな有意水準を超えた SNP が幅広い領域に散らばっており、その領域の中には多数の遺伝子が含まれていることが見てわかると思う。

さて、GWAS の場合は、前述の通り、P 値が 5×10^{-8} 未満というのがゲノムワイドな有意水準として通常用いられているが、2020年1月時点で最大規模の統合失調症 GWAS では、罹患群 40,675 人と健常対照群 64,643 人の解析が行われ、計 145 個の連鎖不平衡状態にない遺伝子座がこの基準を突破している (3)。これらについては、ほぼ「本物」と言って差し支えないと思う (ゲノムワイドな有意水準をぎりぎり超えている程度のものについては、まだ確実と言い切れないかもしれないが)。ただ繰り返しになるが、いずれも「遺伝子座」と統合失調症の関連であり、いったいどの遺伝子の、どの変異が、統合失調症リスクに関わる生物学的意義を有しているかについては、現在進行形で検討中の課題となっている (4)。

コピー数変異 (copy number variation: CNV) 解析

CNV の中でも、極めて高い「確からしさ」を持って、統合失調症と関連するものが同定されており、それらの中には、稀で効果量が大きく、「責任/原因遺伝子変異」とよべるものが複数含まれている。2017年に報告された、統合失調症 21,094 人、対照群 20,227 人の CNV 解析では、効果が大きく、かつ厳しい多重検定の補正 (ゲノム中の凡その CNV の数に基づいた familywise error rate の制御) を突破した CNV が合計 8 個同

定されている (表 1) (5)。ただし、これは後述のエクソーム解析で見つかる遺伝子にも多くの場合当てはまるのだが、いずれも統合失調症という診断カテゴリに特異的なわけではなく、知的障害、境界域知能、自閉スペクトラム症 (ASD) 等が併存していたり、それらが主診断となっていたりする場合も多い。また、CNV の場合は通常「遺伝子座」という表現は通常しないのだが、*NRXN1* 欠失を除いては、複数の遺伝子が含まれるため、各 CNV 中のどれか一つの遺伝子が重要なのか、それとも複数の遺伝子のコピー数変化の影響があわさって疾患リスクに寄与しているのかについて、さらなる検討を要するという状況となっている。

エクソーム解析

GWAS、CNV 解析に続いて登場した、比較的新しい手法の一つがエクソーム解析である。この手法では、多数の DNA 断片を超並列に解析し、一塩基単位で配列を決定することが可能な装置である、「次世代シーケンサー (next generation sequencer: NGS)」を用いて、ゲノム中のタンパク質をコードする領域 (= エクソン) の DNA 配列を網羅的に調べる。GWAS では、SNP があると既に分かっているゲノム上の場所をピンポイントに調べるのに対して、エクソーム解析をはじめとした NGS 解析では、変異があるかどうか誰も知らない場所についても解析することができる。そのため、数万人に一人でしか観察されないようなごく稀な変異や、両親に認めず子供でのみ認められる新生突然変異 (*de novo* 変異) についても網羅的な解析を行うことができる。

統合失調症のエクソーム解析研究は、GWAS、CNV 解析と同様に大規模化が進み、現時点で最大のものとしては、罹患群 24,248 人、対照群 97,322 人と、3,444 家系から得た *de novo* 変異のデータを統合的に解析した研究の結果が、SCHEMA (Schizophrenia Exome Sequencing Meta-analysis) Browser (<https://schema.broadinstitute.org/>) として、査読誌やプレプリントでの出版に先駆けて Web 上で公開されている。解析の方法としては、ざっくりいうと、各遺

特集：2020年、精神疾患研究のフロンティア

表1：My 本物の統合失調症遺伝子リスト2020春

変異名*	研究タイプ	ソース	My カテゴリ	オッズ比**	P 値	コメント
rs3130820 (chr6: 24988105-33842877)	GWAS	Pardinas et al. Nature Genetics 2018	My カテゴリ	1.28	2.12×10^{-44}	Extended major histocompatibility complex region で多数の遺伝子を含む
rs2007044 (chr12: 2521868-2523772)	GWAS	Pardinas et al. Nature Genetics 2018	My カテゴリ	0.92	5.63×10^{-20}	含まれる遺伝子は CACNA1C, CACNA1C-AS4, CACNA1C-IT3
rs10650434 (chr7: 1877502-2190100)	GWAS	Pardinas et al. Nature Genetics 2018	My カテゴリ	0.92	1.1×10^{-18}	含まれる遺伝子は MAD1L1, MIR4655
その他142遺伝子座	GWAS	Pardinas et al. Nature Genetics 2018	My カテゴリ	0.85-1.16	$<5 \times 10^{-8}$	
22q11.2欠失	CNV	Marshall et al. Nature Genetics 2017	責任 / 原因変異	67.7	5.70×10^{-28}	統合失調症の発症率は25-30%ぐらいといわれている。他の精神神経発達障害でも見つかると、統合失調症が多い。
16p11.2重複	CNV	Marshall et al. Nature Genetics 2017	責任 / 原因変異	9.4	2.52×10^{-12}	精神神経疾患の診断がつかない人でもそこそこ見つかる。
2p16.3 (NRXN1) 欠失	CNV	Marshall et al. Nature Genetics 2017	責任 / 原因変異	144	4.92×10^{-9}	単一遺伝子の欠失ということで注目されるが、どちらかかという ASD、知的障害の方がよくみられる。
15q13.3欠失	CNV	Marshall et al. Nature Genetics 2017	責任 / 原因変異	156	2.13×10^{-7}	どちらかかという ASD、知的障害の方がよくみられる。
1q21.1欠失	CNV	Marshall et al. Nature Genetics 2017	責任 / 原因変異	38	1.5×10^{-6}	どちらかかという軽度知的障害などの方がよくみられる。精神神経疾患の診断がつかない人でもそこそこ見つかる。
3q29欠失	CNV	Marshall et al. Nature Genetics 2017	責任 / 原因変異	INF	1.86×10^{-6}	統合失調症に対する特異度が比較的高め (概ね22q11.2欠失と同程度?)。他の研究では対照群に見つかっていないものもある。
16p11.2欠失	CNV	Marshall et al. Nature Genetics 2017	責任 / 原因変異	206	5.52×10^{-5}	同領域の重複より表現型は重め。
7q11.23重複	CNV	Marshall et al. Nature Genetics 2017	責任 / 原因変異	16.1	1.68×10^{-4}	同領域の欠失は Williams-Beuren Syndrome の原因変異として知られる。
SETD1A	エクソーム	SCHEMA Browser	責任 / 原因変異	21.1	7.73×10^{-13}	多くの症例で、統合失調症の診断に加え学習困難の記載あり。
CUL1	エクソーム	SCHEMA Browser	責任 / 原因変異	38.7	2.16×10^{-9}	OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) に登録なく、他の疾患の原因となるかどうかについての情報なし。
XP07	エクソーム	SCHEMA Browser	責任 / 原因変異	45.7	7.18×10^{-9}	OMIM に登録なく、他の疾患の原因となるかどうかについての情報なし。
TRIO	エクソーム	SCHEMA Browser	責任 / 原因変異	4.4	6×10^{-8}	常染色体優性遺伝の知的障害の原因遺伝子として OMIM に登録あり。これらの原因変異として LOF の記載あり。
GRIN2A	エクソーム	SCHEMA Browser	責任 / 原因変異	15.8	1.42×10^{-7}	言語障害、知的障害を伴う焦点てんかんの原因遺伝子として OMIM に登録あり。
CACNA1G	エクソーム	SCHEMA Browser	責任 / 原因変異	2.7	2.81×10^{-7}	脊髄小脳失調症の原因となるミスセンス変異について OMIM に登録あり。
SP4	エクソーム	SCHEMA Browser	責任 / 原因変異	8.2	5.08×10^{-7}	OMIM に登録なく、他の疾患の原因となるかどうかについての情報なし。
GRIA3	エクソーム	SCHEMA Browser	責任 / 原因変異	Inf	5.71×10^{-7}	X 連鎖知的障害の原因遺伝子として OMIM に登録あり。
HERC1	エクソーム	SCHEMA Browser	責任 / 原因変異	3.1	1.26×10^{-6}	ホモ変異は大頭症、特異顔貌、精神運動遅滞を伴う症候群の原因遺伝子として OMIM に登録あり。
RB1CC1	エクソーム	SCHEMA Browser	責任 / 原因変異	9.7	2×10^{-6}	OMIM に登録なく、他の疾患の原因として登録なし (乳がんとの関連のみ)。
t(1;11)(q42;q14.3)	家系解析	Blackwood et al. AJHG 2001	責任 / 原因変異	Inf†	5.4×10^{-9} (LOD score = 7.1)	統合失調症、双極性障害、反復性大うつ病を罹患群として定義したときに有意差は最大化。一方、家系内で転座を有さないものに行方障害を認めたりもするもので、やや恣意的な定義ではある。

*GWAS については、各領域で最も確からしい関連を認めた SNP (index SNP) の ID と遺伝子座の範囲を示す。**GWAS で同定された遺伝子座については index SNP のオッズ比を、エクソーム解析で同定された遺伝子については LOF 変異のオッズ比を示す。またオッズ比は、罹患群対健常対照群の比較で求められたものなので、健常対照以外 (統合失調症以外の精神神経発達障害など) を含む集団におけるオッズ比はこれと異なる。

伝子の稀な機能喪失 (loss-of-function: LOF) 変異 (主にノンセンス、フレームシフト、スプライスサイト変異) や *de novo* 変異の総量について、健常対照群や期待値との比較という形で統計検定を行っており、その結果、合計10遺伝子が上述のエクソームワイドな有意水準 (P 値が 2.5×10^{-6} 未満) を突破している (表1)。GWASの場合と同様に、ぎりぎりこの基準を超えている程度のもは、まだ確実とは言い切れないかもしれないが、(手前味噌ながら) 私達の研究グループが先んじて報告した *SETD1A* (6) と、*CUL1*、*XPO7* の上位3つあたりは、「責任/原因遺伝子」としてかなり「確からしい」といえる。また、*GRIN2A*、*GRIA3* は、ASD、知的障害等の診断がつく症候群の「責任/原因遺伝子」として既に知られており、これらも精神神経発達障害との関連性という意味では確実と考えてよいが、統合失調症への特異性は高くないかもしれない。一方、*TRIO*、*CACNA1G*、*HERC1* などでは、対照群でもけっこう機能的な変異が見つかっており、これらは「効果が大きい関連/感受性遺伝子」という表現が現時点では妥当と思う。裏を返すと、何らかの修飾的因子が、統合失調症の診断がつくつかないかの違いに影響している可能性が想定される。そういった要因の研究が治療・予防法の開発に結びつくかもしれない。

多発家系解析

GWAS、CNV 解析、エクソーム解析は、上述のように国際コンソーシアムによる研究の大規模化が進んでおり、もはや新参者が主役を張る余地はあまりないかもしれない。一方、多発家系の解析であれば、限られた検体数で一発ホームランを狙える…といたいところだが、残念ながら今のところ成功例は殆どない。その中で、スコットランドの精神疾患多発家系で、主要精神疾患 (統合失調症、双極性障害、反復性大うつ病) と連鎖する、染色体1番と11番の均衡型常染色体転座 (以下 t(1;11) と記す) は、唯一の例外とってよいかもしれない。この t(1;11) と主要精神疾患の連鎖は LOD (logarithm of the odds) スコア7.1 (P 値に変換すると 5.4×10^{-9} に相当) という高い水

準で観察されており (7)、表現型の選択が恣意的ではないかという批判などもあるものの (8)、かなり確からしいことは間違いないと思う。また、家系中の t(1;11) 保有者29名中18名に主要精神疾患の診断がついているのに対して、非保有者38名では誰もこれらの診断がついていないので、効果量も大きい (表1)。

t(1;11) によって染色体1番と11番が組み換わると、1番染色体上では、タンパク質をコードする遺伝子である *DISC1* と、*DISC1* と反対方向の DNA (アンチセンス鎖) に存在し、転写はされるがタンパク質をコードしない *DISC2* が途中で切断される。11番染色体の方では既知の遺伝子は切断されない。そのため、タンパク質コード遺伝子である *DISC1* が、推定容疑者としてこれまでのところ主な研究対象となっており、興味深い生物学的知見が蓄積されている。一方、上述の大規模エクソーム研究である SCHEMA では、統合失調症群で *DISC1* の LOF 変異や有害と予測されるミスセンス変異が有意に多いという結果は得られていない (<https://schema.broadinstitute.org/gene/ENSG00000162946>)。 *DISC1* には、使われるエクソンのパターンが違う転写産物が多数存在するため、特定のエクソンの変異が精神疾患のリスクに関与する可能性もあるが、SCHEMA の結果を見る限り、そういうことを示唆する所見は得られていない。そのため、単純な *DISC1* の LOF が主要精神疾患のリスクに関わるというわけでは、どうもなさそうである。では、どういうメカニズムで効いているのかというと、切断点より前の *DISC1* と染色体11番の配列がくっついた変な遺伝子 (*DISC1FP1*) ができる説、*DISC2* が大事説、表現型を修飾する変異が存在する説などがあるが、結論は出ていない。また、t(1;11) 保有者由来の iPS 細胞から作成した神経細胞と神経前駆細胞では、確かに *DISC1* の発現は半分ぐらいに減っていること、*DISC1FP1*、*DISC2* とともに量は多くないが発現していること、*DISC1/DISC2* だけでなく、t(1;11) による切断点周辺の遺伝子の多くで発現変動がみられることが示されている (9)。これらを鑑みると、*DISC1* の LOF だけではない、t(1;11) による多面的な影響が積み重なって主要

精神疾患の大きなリスクとなっているという解釈が、現時点ではそれらしいように思う。

また、他の家系解析から同定された遺伝子としては、*RBM12* も最近話題となったが (10)、*DISC1* 同様に、SCHEMA では疾患リスクへの関与を積極的に支持する結果は得られていない。

おわりに

精神疾患のゲノム研究、特に統合失調症や気分障害などのいわゆる内因性精神疾患を対象とした研究では、ある遺伝子や遺伝子変異が一時話題となり、その生物学的研究が世界中で行われるが、より大規模なゲノム研究で結果が確認されず、いつの間にか下火になるということが幾度となく繰り返されてきた。だが、そういった歴史から得た経験を糧に大規模な共同研究体制を構築し、また近年の技術革新を最大限活用し、いままさに「本物」の遺伝子/変異が次々と明らかになるうとしている！のではないかと思う。

では次のステップは何かと考えると、やはり「本物」の遺伝子/変異の研究をして、患者さんに還元できる「本物」の予防・治療法につなげることだろう。現代の生物学的精神医療は、残念ながら主として幸運な偶然による発見に支えられていると言わざるを得ないが、近年の目覚ましい分子遺伝学、神経科学等々の発展を鑑みると、基礎研究に立脚した理論をベースとして、精神医学にパラダイムシフトを起こすための土壌がそろそろ醸成されつつあるのではないかと思う。最近、基礎研究を志す精神科医が減ったとの嘆きを聞くことが多いような気がするが、ぜひ若い人には（私もまだまだ若造なのですが）、そういった野心的課題に共に挑戦してもらいたい。

(mailto:atakata@yokohama-cu.ac.jp or atakata@brain.riken.jp)

参考文献

1. Border R, Johnson EC, Evans LM, et al. No Support for Historical Candidate Gene or Candidate Gene-by-Interaction Hypotheses for Major Depression Across Multiple Large Samples. *Am J Psychiatry*. 2019 ; 176 (5) : 376-87.
2. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014 ; 511 (7510) : 421-7.
3. Pardinas AF, Holmans P, Pocklington AJ, et al. Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. *Nat Genet*. 2018 ; 50 (3) : 381-9.
4. Gallagher MD, Chen-Plotkin AS. The Post-GWAS Era: From Association to Function. *Am J Hum Genet*. 2018 ; 102 (5) : 717-30.
5. Marshall CR, Howrigan DP, Merico D, et al. Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet*. 2017 ; 49 (1) : 27-35.
6. Takata A, Xu B, Ionita-Laza I, et al. Loss-of-Function Variants in Schizophrenia Risk and SETD1A as a Candidate Susceptibility Gene. *Neuron*. 2014 ; 82 (4) : 773-80.
7. Blackwood DH, Fordyce A, Walker MT, et al. Schizophrenia and affective disorders-- cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family. *Am J Hum Genet*. 2001 ; 69 (2) : 428-33.
8. Sullivan PF. Questions about *DISC1* as a genetic risk factor for schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2013 ; 18 (10) : 1050-2.
9. Malavasi ELV, Economides KD, Grunewald E, et al. *DISC1* regulates N-methyl-D-aspartate receptor dynamics: abnormalities induced by a *Discl* mutation modelling a translocation linked to major mental illness. *Transl Psychiatry*. 2018 ; 8 (1) : 184.
10. Steinberg S, Gudmundsdottir S, Sveinbjornsson G, et al. Truncating mutations in *RBM12* are associated with psychosis. *Nat Genet*. 2017 ; 49 (8) : 1251-4.

脳画像の大規模研究

肥前精神医療センター 上野雄文

脳画像研究の歴史

1895年レントゲンが陰極線の派生として X 線を発見（ノーベル物理学賞、1901年）してから約80年は X 線の陰影を見ることしか出来なかった。1917年に数学者ラドンにより考案されていたラドン変換を物理学者コーマック、電気技術者ハウズフィールドが改良、実装し1972年に CT を開発（ノーベル生理学医学賞、1979年）した。これにより生体の断層画像の撮影が可能になり、医学診断は飛躍的に向上することとなった。しかし放射線被曝の問題から、被曝のない撮影方法が心待ちにされていた。

核磁気共鳴画像法は1902年にゼーマン効果（ノーベル物理学賞、1902年）が発見されたことに端を発する。磁場をかけるとエネルギー単位が分裂しエネルギーを与えるとその間に遷移が起こるというゼーマン効果から導かれた物理的予言である核磁気共鳴（NMR）を1938年ラビガリチウムを用いた実験によって証明（ノーベル物理学賞、1944年）した。その後パーセルとブロッホは固体中、液体中でも NMR を観察できることを示し（ノーベル物理学賞、1952年）特にブロッホは後にブロッホ方程式と言われる一般的な MRI の原理を提示、のちの発展の礎を築いた。1964年にはエルンストがブロッホ方程式を駆使してフーリエ変換 NMR を開発し（ノーベル化学賞、1991年）画像化に成功。ここから MRI は本格的な画像化の道をたどる。ついに1973年にラウターバーが核磁気共鳴による画像の撮像に成功し（ノーベル生理学医学賞、2003年）、ここから画像の精密化、スピンの操作によるコントラスト変化、傾斜磁場の強化によるブロッホ方程式による緩和時間の計測方法の精密化、SN 比の向上などが急速に進んだ。

生体画像の歴史はいくつものノーベル賞級の発見の上に成り立ち日々進歩し、非侵襲的に形態が

捉えられる魔法の道具として医学・医療の中でその威力を発揮している。死後脳研究から生体の脳への研究への進歩は脳科学者の悲願であったといっても過言でなくここから爆発的に脳研究に応用が進むことになった。機能的 MRI が出現してからは、脳の神経活動の起こっている部位が特定出来るようになってきておりこれからの発展が期待される。2020年1月現在 PubMed にて MRI,brain という語で検索すると23万4009本の論文を目にすることが出来る。

世界的な大規模脳画像研究

脳画像の進化を受けてまず初期の画像集積は認知症に始まった。2000年に NIH とイーライリイ社によってアイデアが出され2003年から研究がスタート（ADNI: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative）し、合計2億ドル以上の資金提供されたデータベースは現在も収集の中途段階にある。2020年1月現在 ADNI から出版されている論文は1819本を数え、遺伝学的研究、生化学的な研究と絡めて様々な結果を提示している。例えば Posteromedial Cortex と後部帯状回や楔前部との機能的結合が低下しているといった比較的単純な手法を用いた報告や（Khan et al. 2019）、アミロイド及びタウの蓄積によって起こるミクログリア炎症はコリン作動性神経経路の喪失が原因で抑制されず、この傾向は APOE ϵ 4 のキャリアではこの傾向が強いという結果を示した画像に遺伝的・生化学的手法を複合した報告も見られる（Schmitz et al. 2020）。他の疾患との関連の研究も行われており統合失調症とのオーバーラップを示した研究では既知の遺伝情報を用いて認知症に精神病性症状を併発した例に遺伝子的な異常があるのかといった検討をなされ（Creese et al. 2019）、統合失調症の中核に関連の見られる遺伝子異常が認知症の精神病性症状を推測するという

にはサンプル数が足りないが関連を認めるという結果であった。

2009年には神経画像診断および大規模遺伝研究の専門家グループが“神経画像と遺伝学のメタ分析による強化 (ENIGMA: Enhancing NeuroImaging Genetics through Meta Analysis)”という新しい取り組みをはじめた。現在でもこの取組は継続しており日本からも九州大学をはじめいくつかのグループが参加している。その名の通り大規模な遺伝分析にMRIの画像を組み合わせて研究を行うものであり数万件のデータの画像と遺伝子を網羅的に解析する。例えば被殻の体積に影響を与える遺伝子として protein kenectin をコードする KTN1 遺伝子 (14q22.3) が28275例を用いて $p=1.08 \times 10^{-33}$ という驚異的な有意差を示すことを発見している (Hibar et al., 2015)。ENIGMA については Paul Thompson らの報告に詳しい。(Thompson P.M. et al., 2014)

我が国における現在の大規模脳研究

我が国でも大規模研究が始まっており認知ゲノム共同研究機構 (COCORO) が結成された。筆者もその一員であるが日本全国12の研究機関から統合失調症696名、双極性障害211名、自閉症スペクトル障害126名、うつ病 (大うつ病性障害) 398名、健常者1506名の MRI データが集積されている。(現在も進行中) MRI データに加えて認知機能スコア、遺伝子データ、眼球運動データも順次集積しており今後の発展が期待される。この研究によって複数の精神疾患に共通する大脳白質の異常が発見され (Koshiyama et al., 2019)、統合失調症においては淡蒼球の体積に罹病期間、向精神薬の投与量が影響を与えることも報告されている (Hashimoto N., et al., 2019)。国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の「戦略的国際脳科学研究推進プログラム」では多施設から集積したデータを統合し多疾患の脳画像を調和させ均質なデータとする方法を開発し特に機能的核磁気共鳴画像でもデータを融合させる取り組みを行っており (Yamashita et al., 2019)、今後ますます大規模データの集積・解析が進んでいくものと思われる。

結語

脳画像の大規模研究について最近の話題を概説した。今後計算機の能力の向上、AIによる解析方法の発展、大規模データの数学的取り扱いの進歩などによってますますその重要性が増してくるものと思われる。動物実験に加えて上述した脳画像研究を参考に脳神経系を模倣した情報処理も発展している。脳の神秘に光が見えてきているがまだまだ発展途上であり、これからの発展に期待したい。

Khan W., Amad A., et al. “The heterogeneous functional architecture of the posteromedial cortex is associated with selective functional connectivity differences in Alzheimer’s disease.” *Human Brain Mapp.* [Epub ahead of print], 2019

Schmitz TW, Soreq H, et al., “Longitudinal basal forebrain degeneration interacts with TREM 2 /C 3 biomarkers of inflammation in presymptomatic Alzheimer’s disease” *J Neurosci* 1184-19, 2020

Creese B, Vassos E, et al., “Examining the association between genetic liability for schizophrenia and psychotic symptoms in Alzheimer’s disease.” *Transl Psychiatry* 22:9 (1) : 273 2019

Hibar DP, Stein JL, et al., “Common genetic variants influence human subcortical structures” 520, 224-229, *Nature*, 2015

Thompson P.M., Stein J.L., and the Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative, EPIGEN Consortium, IMAGEN Consortium, Saguenay Youth Study Group, “The ENIGMA Consortium: large-scale collaborative analyses of neuroimaging and genetic data”, *Brain Imaging Behav.* 8 (2) :153-182, 2014

Koshiyama D., Fukunaga M., et al., “White matter microstructural alterations across four major psychiatric disorders: mega-analysis study in 2973 individuals”, *Mol. Psychiatry*, [Epub ahead of print], 2019

Hashimoto N., Ito Y.M., et al., “The effect of duration of illness and antipsychotics on subcortical volumes in schizophrenia: Analysis of 778 subjects.”, *Neuroimage Clin.*, 17:563-569, 2017

Yamashita A., Yahata N., et al., "Harmonization of resting-state functional MRI data across multiple imaging sites via the separation of site difference into

sampling bias and measurement bias.", PLoS Biol., 17 (4):e3000042, 2019

神経回路病態に基づくうつ病の診断・治療法の開発

広島大学大学院医系科学研究科精神神経医科学 岡本泰昌

抄録

近年、うつ病の機能的ネットワークの異常に関してさまざまな進展がみられている。そこで本稿では、うつ病の神経回路病態に基づく診断・治療法の開発につながると期待される2つの技術、安静時機能結合MRI (resting state functional connectivity MRI: rs-fcMRI) の計測とfMRIニューロフィードバックについてわれわれの取り組みを中心に紹介する。現時点ではうつ病の診断や治療に脳機能画像手法を利用することは現実的ではないが、将来的にはこれらの手法が診断や治療の道具として使われる日が来ることを期待している。

KEY WORDS

Depression, fMRI, functional connectivity, Biomarker, Neurofeedback

はじめに

うつ病は抑うつ気分と意欲減退に、焦燥感や不眠、食欲低下などの精神症状を伴う状態の呼称であり、実際のさまざまな臨床症状より構成された幅広い症候群である。うつ病の治療導入のためには的確な診断が重要であるが、うつ病の診断は医師の間診による臨床症状の把握によってなされるため、その客観性・信頼性はこれまで問題視されてきた。適切なうつ病診療を実践するには、診断の精緻化と病態に応じた治療を提供できることが必須である。

また、うつ病は生物学的、遺伝学的にはヘテロな特徴を有しており、治療においても人によって薬物療法や電気けいれん療法、精神療法への異なる治療反応性を示す場合も少なくない。さらに、うつ病の30%は4種類の治療を行っても寛解しないこと、うつ病の治療において中心的な役割を果たす抗うつ薬も効果発現には時間がかかることも

指摘されている。臨床経過においても、うつ病の20%は慢性の経過をたどること、うつ病の50%は生涯に一回のエピソードであるが、残りはエピソードを繰り返す(反復する)ことが知られている。

これらの問題を解決するために、比較的簡便に、うつ病を診断し、紛らわしい疾患を除外し、治療効果を評価できる脳バイオマーカーの確立が重要である。また、うつ病が、脳の活動や機能結合の一時的な不調からおこる病気として仮定した場合には、例えば、虚血性心疾患に対する心臓カテテル検査に匹敵するような治療のストラテジーとして、直接的にその活動や機能的結合を健康な方向に修正することができれば最も効率的な治療となる可能性がある。うつ病やうつ症状に関連する脳領域に、直接、部位選択的に電気刺激を加える方法として反復経頭蓋磁気刺激法 (rTMS)、経頭蓋直流刺激法 (tDCS)、脳深部刺激法 (DBS) といった方法の開発も進められている。しかし、DBSのように外科手術を必要とする方法では患者への負担が非常に大きく、また、rTMSやtDCSも大脳皮質の比較的浅い脳領域のみを標的としている。functional magnetic resonance imaging (fMRI) ニューロフィードバックはfMRIで測定された標的とする脳活動をリアルタイムでフィードバックし、自身が自分の脳活動をモニターしながら、脳活動を調整することを学習する方法で、非侵襲的で、脳深部の活動を変えられることができることから、新たな治療法として注目が集まっている⁷⁾。

そこで本稿では、うつ病の神経回路病態に基づく診断・治療法の開発につながると期待される2つの技術、安静時機能結合MRI (resting state functional connectivity MRI: rs-fcMRI) の計測とfMRIニューロフィードバックについて紙面に限りもあることからわれわれの取り組みを中心に

紹介する。

安静時機能的結合を用いたうつ病診断の現状と課題

全脳にわたる機能結合データに対して仮説に拠らずデータ駆動的な解析法として、機械学習アルゴリズムにより異常な結合を同定する手法が開発され、機能結合を用いたうつ病診断に関する報告がされている¹⁾。その一方で、これらの機械学習手法を用いた解析の問題点も指摘されている。すなわち、判別の段階で、疾患属性とは関係のない内部データ上のノイズを含む特性までを取り込んだ機械学習が行われた結果、過剰適合（オーバーフィッティング）がおき、一個抜き交差検証法では判別結果のインフレがおき、逆に独立した外部データへの汎化性能は極端に悪くなることが知られている¹⁰⁾。つまり作成されたバイオマーカーは、他の施設のMRIデータや同一機関であっても別のデータセットでは全く使えないものとなる。最近、われわれはこれらの問題を解決する方法論を

用いて、高機能広汎性発達障害に関して複数施設の安静時機能結合データから、独立した外部データに汎化性能を持つバイオマーカーを確立した⁶⁾。

われわれは、同じ方法をうつ病患者に適用し、安静時脳機能結合データと機械学習を用いて、疾患特異的な脳機能結合によるメランコリア特徴を伴ううつ病の判別器（バイオマーカー）を作成するとともに、抗うつ薬治療によるこのバイオマーカーの変化について検討した²⁾。うつ病患者全体を対象として判別器を作成した場合には、21個の脳機能結合が抽出されたが、判別率は60%に留まった。これに対し、メランコリア特徴を伴ううつ病に限定した場合には、10個の脳機能結合が抽出され、判別率84%まで成績が向上し、有意な判別が可能であることが示唆された（図）。また、外部独立データにおいて検証したところ、判別率69%で有意な汎化性能が確認された。さらに、他の精神疾患（自閉症、統合失調症等）や他のサブタイプ（メランコリア特徴を伴わないタイプ、難

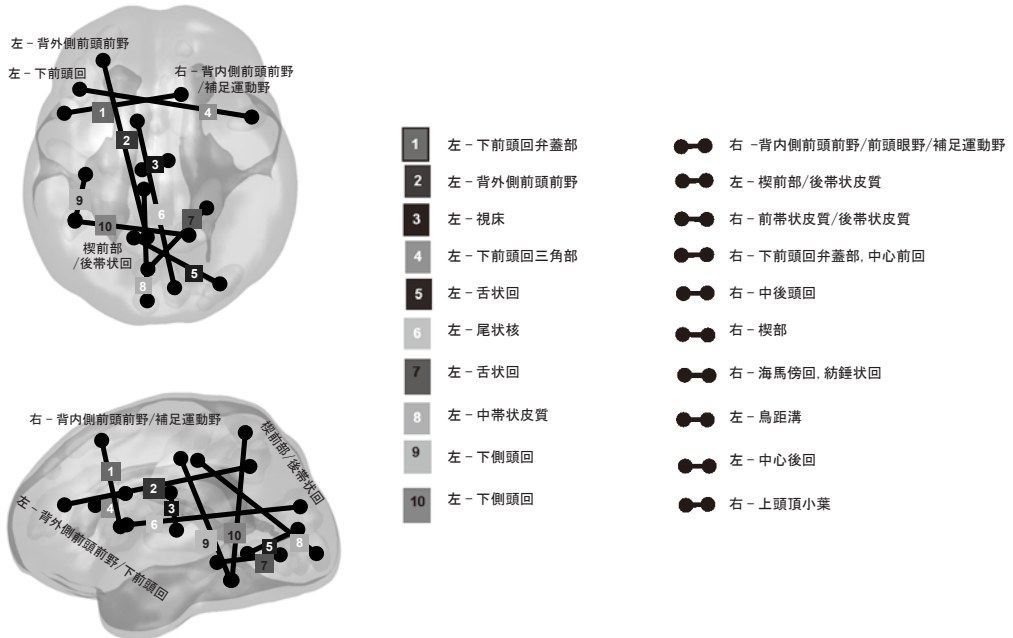


図 メランコリア特徴を伴ううつ病のバイオマーカーを構成する10対の脳機能結合

メランコリア特徴を伴ううつ病を特徴づける10対の機能結合の脳内での分布を示す。先行研究でうつ病への病態への関与が示唆されている左背外側前頭前野、後帯状回、下前頭回、背内側前頭前野などを含む結合が主要な結合として選択されている。

治性うつ病)は判別しないことより、メランコリア特徴を伴ううつ病に特異的な判別器であることが示唆された。これらの判別器に用いられた脳機能結合にはうつ病に重要とされる脳領域が多数含まれており、6-8週間の抗うつ薬治療により多くの結合は健常側に変化した。一部の結合(背外側前頭前野と下前頭回から後部帯状回と楔前部)では変化しなかった。変化しなかった結合には、rTMSの治療標的部位とされている左背外側前頭前野が含まれていた。すなわち、本研究では、全脳データからうつ病の中核群とされるメランコリア特徴を伴ううつ病に特異的な安静時脳機能結合を抽出し、高精度に判定できる判別器を作成したこと、さらにSSRI治療により変化がみられない脳機能結合が存在することを明らかにした。今後、10分間のMRI検査によりうつ病の中核群の判定ができる可能性があること、抗うつ薬による変化がみられない脳機能結合を標的としたニューロフィードバック等の新規治療法の開発が期待される。

うつ病を対象としたfMRIニューロフィードバックの現状と展望

脳の機能的な活動を即時的にfMRIにより観測する技術、real-time fMRI (rtfMRI) 技術は、MRI装置およびノイズ除去などの信号処理技術の進展に伴って進められてきた。この技術の進歩によって自分の脳活動をリアルタイムに観察することができるようになり、fMRIニューロフィードバックが初めて応用可能となった。fMRIニューロフィードバックは、自分の脳活動をモニターしながら、自分で脳活動を制御することを学習できるような訓練を行う。例えば、前項で述べたようなうつ病に特徴的な脳機能結合を健常者の方向に制御することができれば、自ら治療が可能となる^{7,9)}。

fMRIニューロフィードバックの形式にはいくつかあるが、従来行われている方法としては関心領域(region of interest: ROI) fMRIニューロフィードバックがある。ROI-fMRIニューロフィードバックでは、脳領域のBOLD信号の変化量や、2つの脳領域のBOLD信号の変化量の差など、ある一定の大きさを持つ脳領域単位の操

作を行う。われわれは、少数のうつ病患者を対象にfMRIニューロフィードバックの抗うつ効果の探索試験を行った。具体的には4週間以上薬物療法に反応しなかったうつ病患者において、左背外側前頭前野において、先の研究²⁾で示された後部帯状回と楔前部と負の安静時機能結合性を有するボクセルと実行機能課題遂行中の課題関連活性化ボクセルのオーバーラップする領域を標的としたROI-fMRIニューロフィードバックを行ったところ、うつ症状と反芻思考の明らかな改善を認めた。また左背外側前頭前野の制御と改善度には有意な相関が認められた⁵⁾。この探索的研究結果から無作為化比較試験(RCT)を開始している。すでに海外ではいくつかの研究グループがRCTを行っている。Young et al⁸⁾は36例の地域から募集した軽症-中等症のうつ病患者を対象に、幸福な自伝的記憶を考えることを教示した30分間弱のトレーニングを行い、その間の左扁桃体の活動をニューロフィードバックする治療群と、情動機能との関連がないと考えられている左頭頂溝溝の活動をニューロフィードバックする対照群を設定したRCTを実施した。その結果、治療群において有意なうつ病症状の改善や、情動処理に関する行動指標や脳活動指標の改善が認められ、左扁桃体の活動も有意に上昇していた。Mehler et al⁴⁾は、43例の中等症以上のうつ病を対象として、ポジティブな情動生成に関わる腹外側前頭皮質や島などの脳領域のフィードバックを行う治療群と、情動と関連しない視覚に関わる脳領域のフィードバックを行う対照群を設定し、抗うつ効果を比較検討した。その結果、両群ともうつ症状の有意な改善を認めた。この結果は、フィードバックしたROIの差異よりも、フィードバック訓練の成功自体がもたらす自己効力感の向上やプラセボ効果と関連すると考察されている。うつ病に対するROIニューロフィードバックについて、今後、さらなる検証が必要である。

さらに、近年発達したデコーディング技術は、脳活動や脳機能結合のより細かい空間的パターンを調べることで、認知機能が脳内でどのように表現されているかを可視化する。このようなボクセルレベルでの脳活動の空間的パターンや脳領域間

の機能結合パターンを用いたデコーディッドニューロフィードバックを用いることで、これまでのROIの操作よりも被験者は認知状態をより詳細にコントロールでき、複雑な学習が可能となるだけでなく、脳領域・脳活動パターンの個人差を加味した学習も可能となる⁹⁾。すなわち、デコーディング技術を用いることで、より効率的な治療が可能となる可能性³⁾がある。今後、この方法についても臨床応用を進めていく必要がある。

文献

- 1). Drysdale AT, Grosenick L, Downer J, et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med* 23: 28-38, 2017.
- 2). Ichikawa N, Giuseppe L, Yahata N, et al. Primary functional brain connections associated with melancholic major depressive disorder and modulation by antidepressants. *Sci Rep*, 10 : 3452, 2020.
- 3). Koizumi A, Amano K, Cortese A, et al. Fear reduction without fear through reinforcement of neural activity that bypasses conscious exposure. *Nat hum Behav* 1 : 0006, 2016
- 4). Mehler DMA, Sokunbi MO, Habes I, et al. Targeting the affective brain—a randomized controlled trial of real-time fMRI neurofeedback in patients with depression. *Neuropsychopharmacology* 43: 2578-2585, 2018.
- 5). Takamura M, Okamoto Y, Shibasaki C et al. Antidepressive effect of left dorsolateral prefrontal cortex neurofeedback in patients with major depressive disorder: a preliminary report. *Journal of affective disorder (in press)*
- 6). Yahata N, Morimoto J, Hashimoto R, et al. A small number of abnormal brain connections predicts adult autism spectrum disorder. *Nat Commun* 7: 11254, 2016.
- 7). Yamada T, Hashimoto RI, Yahata N, et al. Resting-State Functional Connectivity-Based Biomarkers and Functional MRI-Based Neurofeedback for Psychiatric Disorders: A Challenge for Developing Theranostic Biomarkers. *Int J Neuropsychopharmacol*. 20: 769-781, 2017.
- 8). Young KD, Siegle GJ, Zotev V, et al. Randomized clinical trial of real-time fMRI amygdala neurofeedback for major depressive disorder: effects on symptoms and autobiographical memory recall. *Am J Psychiatry* 174: 748-755, 2017.
- 9). Watanabe T, Sasaki Y, Shibata K, et al. Advances in fMRI Real-Time Neurofeedback. *Trends Cogn Sci*. 21: 997-1010, 2017.
- 10). Whelan R, Garavan H. When optimism hurts: inflated predictions in psychiatric neuroimaging. *Biol Psychiatry* 75: 746-748, 2014.

精神疾患を γ 振動で評価する

九州大学大学院医学研究院精神病態医学 中西翔一郎 平野羊嗣 鬼塚俊明

はじめに

17世紀に脳波が発見され、脳が電氣的に振動している事が知られる様になった。脳の電気活動の観察はてんかん等、神経疾患の評価に有用である。また、脳波だけでなく、脳磁計、頭蓋内電極等のデバイスが開発され、神経内科・脳外科領域で盛んに活用されている。一方、これら方法では従来、精神疾患の評価は困難であった。しかし近年、解析学やコンピュータが発展し、精神科疾患への応用も盛んに研究されるようになった。本稿ではその中でも γ 振動に絞って、その仕組みや、応用への可能性を述べる。また、敷居の高くなりがちなこの分野の研究を読み解くために、若干の用語の解説も含めて簡単に触れる。

γ 振動とは何か

一般に振動について、1秒あたりの振動の数を周波数 (Hz) と呼ぶ。脳の電気活動は θ 波 (4~7 Hz)、 α 波 (8~12 Hz)、 β 波 (13~30 Hz) 等、様々な周波数の活動に分類され、周波数によって役割が異なると言われている。その中でも 30 Hz 以上の活動が γ 振動と呼ばれており、認知機能、注意、記憶、言語処理、意識等、様々な脳機能に幅広く関与していることがわかってきた^[16]。例えば物を見てそれが認知された時に後頭部で γ 振動が毎回そろって生じる、記憶中に γ 振動が強くなる等、様々な γ 振動についての報告がある。また、 γ 振動は脳内で自発的に発生するが、光や音等の刺激で誘発することも出来るため、様々な刺激を用いて誘発した γ 振動が研究されている。さらに γ 振動は動物実験でも確認されていて、動物による疾患モデルを用いた研究も可能である。

γ 振動の発生の仕組み

脳内には興奮性の神経細胞 (錐体細胞) と抑制

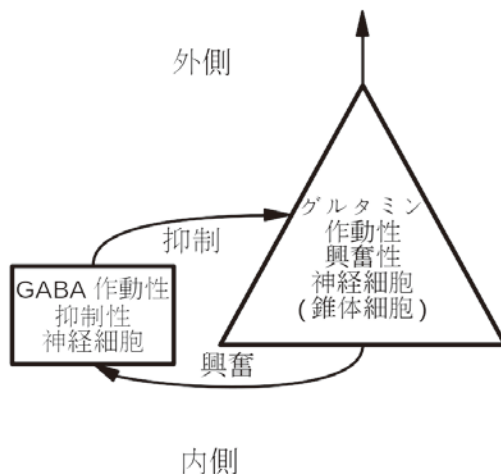


図1. γ 振動を発生させるニューロンの簡単な模式図。

性の神経細胞が存在しており、それぞれが協調的に働くことにより正常な機能を維持すると考えられている。具体的には、図1に示すように、 γ 振動は GABA 作動性の抑制性神経細胞がグルタミン酸作動性の錐体細胞を規則的に抑制する事によって発生すると言われている。統合失調症患者ではそれぞれの神経系に異常があると言われており、聴覚野 (脳において聴覚を司る部位) の錐体細胞^[10] や軸索 (神経細胞から伸びる枝) の密度が低い^[12] という報告がある。このように、 γ 振動に関わる神経系は統合失調症の病態に関係していると考えられている。

評価の方法と指標

上記のように γ 振動が発生すると考えられているが、患者の脳内の γ 振動を直接測定することは難しい。計測は脳波や脳磁計等によって行われる事が多いが、 γ 振動は周波数が高く、振幅 (振動の振れ幅) も小さいため、目視で観察・評価する事は困難である。目視が困難である γ 振動を評価

するためには、目視によらない方法・指標が必要である。そのため、この分野の研究を読み解くためには指標に関する知識が必要となる。評価の手順としては、まず脳波等で得られた波形から、ノイズを除去する。その上で、周波数解析（Fourier変換）や時間周波数解析（Wavelet変換）^[15]等、波形解析の手法を用いる事が多い。（図2）それらの解析を使うと、周波数ごとに

- Power（波の強さの指標、振幅の二乗に比例する）
- Coherence（異なる振動同士の揃い具合）

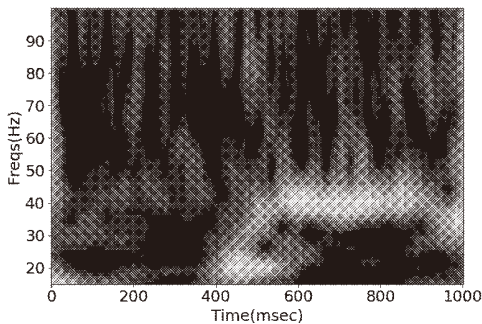


図2. 時間周波数解析の結果の一例として、聴覚野の活動を図示した。400ミリ秒から40Hzのクリックによる音刺激をおこなっている。Inter trial coherence（表1）についてdSPMによって分布を推定した。

をはじめとした様々な指標を計算できる。（表1）また、脳の部位同士の繋がり具合（Connectivity）も計算することも出来る。さらに、直接測定は出来ないものの、センサーの位置から脳内の電気活動の分布を推定することも出来る（Source based analysis）。具体的にはdipole推定、MNE/sLORETA/dSPM、beamformer法、独立成分分析等が知られている。詳細に推定する場合は別途頭部MRIを撮影して、脳波・脳磁計の計測結果と合わせて計算する。すると、図3の様な脳活動の図を描画することが出来る（図3）。



図3. 脳磁計およびMRIによる頭蓋内の聴覚反応の推定の一例。脳活動の指標の一つであるEvoked power（表1）を計算し、dSPMによって分布を推定した。脳溝も表示するために変形し、三次元的に図示している。輝度の高い部分がEvoked powerが強い部分である。

表1. 近年の論文でしばしば用いられる周波数解析・時間周波数解析を用いて算出される指標の一部を示した。実際にはさらに多くの指標があり、使い分ける。

代表的な指標	内容
Power spectrum density	波形の振幅の2乗に比例する指標
Inter trial coherence	繰り返し計測したとき、毎回同様の振動であると高値になる指標
Evoked power	刺激によって誘発され、それに同期する波形のPower
Induced power	刺激によって誘発されるが、それに同期しない波形のPower
Cross spectrum	異なる波形の関係性を表したものでConnectivityの計算等に用いる
相関関数	異なる波形の関係性を表したものでConnectivityの計算等に用いる
Phase locking value	異なる波形の時間軸に着目したConnectivityの指標
Phase lag index	異なる波形の時間的なずれに着目したConnectivityの指標
Phase amplitude coupling	低周波と高周波の関係性の指標の一つ

精神疾患における異常

γ 振動の異常は特に統合失調症で盛んに研究されている。例えば、計算中に前頭葉の γ 振動が減弱している^[7] という報告がある。また、特定の模様を見せた時の γ 振動が健常者と異なる^[13] 等の報告がある。そのように様々な条件下で γ 振動の計測が行われているが、近年は特に聴性定常反応 (ASSR) が注目されている。ASSR とは同じ音を繰り返し高い頻度で聞かせて発生させる脳の反応である。高い頻度で音を聞かせると、それに誘発されて同じ周波数の振動が生じる。

1999年に Kwon らによって40Hz の頻度のクリック音を聞かせた時の ASSR の Power が、統合失調症者で健常者に比べて有意に低下したと報告された^[5]。この方法は再現しやすく、40Hz のクリック音に対する ASSR は以降盛んに研究されるようになった^[14]。統合失調症発症のリスクが高い人々の ASSR の異常も報告^[1]され、精神疾患の早期発見に期待されるようになった。また、統合失調症患者は ASSR の刺激間の背景 γ 活動はむしろ強かったという報告^[3]もあり、ASSR の前後の脳波も生物学的な指標として活用できる可能性が示唆されている。統合失調症に関する研究が盛んであるが、ASSR の異常は統合失調症だけで生じるものではなく、自閉スペクトラム症や双極性障害^[9]でも ASSR の異常が報告されている。一方で、単極性のうつ病では ASSR の異常がないという報告もある^[4]。

最後に

今日に至るまで精神疾患の客観的指標として広く活用出来るものは乏しい。様々な指標が研究されているが、 γ 振動は将来の精神疾患の重要な指標の候補の一つと言えるだろう。現在、精神疾患の臨床に応用することを見据え、病院で用いられる脳波計を用いた多施設臨床研究も進められており、今後の研究の発展が期待される。

責任著者：平野羊嗣

[1] : Jung-Seok Choi, Ji-Young Park, etal: Phase-specific brain change of spatial working memory processing in genetic and ultra-high risk groups of schizophrenia,

- Schizophrenia bulletin, 38-6: 1189–1199, 2011
- [2] : Coyle, Joseph T: The GABA-glutamate connection in schizophrenia: which is the proximate cause?, Biochemical pharmacology, 68-8: 1507–1514, 2004
- [3] : Yoji Hirano, Naoya Oribe, etal: Spontaneous gamma activity in schizophrenia, JAMA psychiatry, 72-8: 813–821, 2015
- [4] : Shuichi Isomura, Toshiaki Onitsuka, etal: Differentiation between major depressive disorder and bipolar disorder by auditory steady-state responses, Journal of affective disorders, 190: 800–806, 2016
- [5] : Jun Soo Kwon, Brian F O'Donnell, etal: Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia, Archives of general psychiatry, 56-11: 1001–1005, 1999
- [6] : T Kiren, M Aoyagi, etal: An experimental study on the generator of amplitude-modulation following response., Acta oto-laryngologica. Supplementum, 511: 28–33, 1994
- [7] : Johanna Kissler, Matthias M Müller, etal: MEG gamma band activity in schizophrenia patients and healthy subjects in a mental arithmetic task and at rest, Clinical Neurophysiology, 111-11: 2079–2087, 2000
- [8] : John E Lisman, Joseph T Coyle, etal: Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia, Trends in neurosciences, 31-5: 234–242, 2008
- [9] : BF O'donnell, JL Vohs, etal: Auditory event-related potential abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia, International Journal of Psychophysiology, 53-1: 45–55, 2004
- [10] : Robert A Sweet, Sarah E Bergen, etal: Pyramidal cell size reduction in schizophrenia: evidence for involvement of auditory feedforward circuits, Biological psychiatry, 55-12: 1128–1137, 2004
- [11] : Yong-Wook Shin, Brian F O'donnell, etal: Gamma oscillation in schizophrenia, Psychiatry investigation, 8-4: 288, 2011
- [12] : Robert A Sweet, Sarah E Bergen, etal: Anatomical evidence of impaired feedforward auditory processing in schizophrenia, Biological Psychiatry, 61-7: 854–864, 2007
- [13] : Kevin M Spencer, Paul G Nestor, etal: Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia, Proceedings of the National Academy of Sciences, 101-49: 17288–17293, 2004

- [14] : Thun(e), Hanna and Recasens, Marc and Uhlhaas, Peter J: The 40-Hz auditory steady-state response in patients with schizophrenia: a meta-analysis, *JAMA psychiatry*, 73-11: 1145–1153, 2016
- [15] : Catherine Tallon-Baudry, Bertr, etal: Oscillatory γ -band (30–70Hz) activity induced by a visual search task in humans, *Journal of Neuroscience*, 17-2: 722–734, 1997
- [16] : Uhlhaas, Peter J and Singer, Wolf: Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia, *Nature reviews neuroscience*, 11-2: 100, 2010

抗 NMDAR 脳炎の再発と他の精神疾患との鑑別に苦慮した 1 例

福岡県立精神医療センター 太宰府病院 三野原敏文 田中裕記

和文抄録：精神病症状を呈する外因性疾患については精神科医として適切に鑑別し、診断・治療を行うことが求められる。1950年頃に自己免疫性脳炎と神経症状の関連が指摘されて以降、様々な自己免疫性脳炎が提唱されているが、今回、抗 NMDAR 脳炎の再発と他の精神疾患の鑑別に苦慮した症例を経験した。抗 NMDAR 脳炎の治療を中断して強制入院となったため、身体科と協力して抗 NMDAR 脳炎の治療を行ったが治療に反応せず、向精神薬の調整を行い転院に至った。現時点では抗 NMDAR 抗体の商業化された検査は存在せず、感度・特異度の問題もあるため、抗 NMDAR 脳炎の早期診断・治療には精神科医の診察・診断能力と、身体科との連携を密に行いつつその治療後のフォローを行っていく力量が問われると考えられる。

Key words: autoimmune encephalitis, anti-NMDA receptor encephalitis, schizophrenia, differential diagnosis

序言

ICD・DSM 問わず、ほとんどの精神疾患の診断基準では「器質因を除外すること」が求められる。精神科医の作法として、外因性、内因性、心因性の順で鑑別・除外していくことは文献をひくまでもなく古くから行われている。これは概して治療法や予後が大きく異なるからであり、治療法を誤ると不可逆的な機能障害を残すのみならず、死に至る可能性を有しているためと考えられる。

1. 自己免疫性脳炎 (autoimmune encephalitis; AE)

1950年頃に腫瘍と神経症状の関連が指摘され始め、1980年代の Hu 抗体の発見から自己抗体と中

枢性神経疾患の関連が着目されるようになった。それまでは神経細胞内に存在する抗原に対する抗体の発見が主であり、予後不良であったが、2007年に神経細胞表面に発現している NMDA 受容体 (N-methyl-D-aspartate receptor; NMDAR) に対する抗体を有する脳炎が「卵巣奇形腫に関連する傍腫瘍性抗 NMDAR 脳炎」として報告されて以降、様々な抗体を有する AE が報告されてきた。2016年には「AE の診断に対する臨床的アプローチ (Table)」が提唱された⁵⁾。精神症状を呈する AE の標的抗原としては NMDAR、AMPA 受容体、GABA_{A/B} 受容体、contactin-associated protein-like 2 (Caspr2) 受容体、dopamin 2 受容体、metabotropic glutamate 受容体 5 (mGluR5) など様々であるが、詳細は総説^{3), 6)}を参照いただきたい。

2. 抗 NMDAR 脳炎

本症の診断基準を Table に示す⁵⁾。従来、悪性緊張病や非定型精神病として診断されていた症例の一部が本疾患であった可能性が指摘されている^{8), 10)}。本症は一般的な初発精神病に対する血液検査・画像検査で異常が指摘されないことが多く、精神現症を診る精神科医の力量が問われる疾患である。また、経過によっては全身管理を要することもあり、急性期には集学的治療が必要となることもある。治療後も 1/3 の患者では複数回再発すると言われているが⁹⁾、本邦において再発の報告は少ない。今回、抗 NMDAR 脳炎の再発と統合失調症や気分障害の発症との鑑別が困難であった症例を経験したので報告する。なお、個人が特定できないよう、症例の特徴を損なわない範囲で改変している。

症例提示

【症例】38歳男性

【既往歴】薬物濫用を含めて特記事項なし

【家族歴】自閉スペクトラム症、双極性障害の家族歴あり

【現病歴】

A 県で出生。大学卒業後、X-11年（27歳）に自宅で倒れた後、父親に殴りかかり、急性一過性精神病性障害の診断でB単科精神科病院入院となった。退院後は通院を継続していたが、X-10年に通院を自己中断した。時折、幻聴や不安が出

現して病院を受診することがあり、その過程で統合失調症と診断された。X-4年、転勤でC県へ移住した。X-1年11月、不眠、幻覚妄想状態で「人の顔がすべて自分の顔に見える」といった発言があった。12月には全身けいれんが頻発するようになり、会話がかみ合わず、便器に頭を突っ込むなどの異常行動も認め、D単科精神科病院へ入院した。しかし、入院後に誤嚥性肺炎や意識レベルの低下を認めE総合病院精神科へ転院となった。髄膜炎および肺炎として治療が行われたが、集中治療を要した。X年1月にF病院脳神経内科へ

Table Possible AE と抗 NMDAR 脳炎の診断基準（文献4を田中が和訳）

Possible AE：以下の3項目全てに当てはまる

1. 亜急性（3か月以内）に進行する作業記憶（短期記憶）の障害や精神状態の変化^a、精神症状の出現
2. 少なくとも次のいずれか1項目を認める
 - 新規の中枢神経系症状
 - 既知のけいれん疾患では説明できないけいれん発作
 - 髄液細胞数増加（白血球数 $>5/\text{mm}^3$ ）
 - MRIで脳炎を示唆する所見^b
3. 他疾患の合理的除外

Probable 抗 NMDAR 脳炎^c：以下の3項目全てに当てはまる

1. 急性（3か月以内）の発症で、次の主要症状のうち少なくともいずれか4項目（奇形腫を有する場合にはいずれか3項目）を認める
 - 精神・行動の異常、もしくは認知機能異常
 - 発話障害（会話心迫、発話量低下、無言）
 - けいれん
 - 運動障害、ジスキネジア、固縮、もしくは異常姿勢
 - 意識レベルの低下
 - 自律神経障害、もしくは中枢性低換気
2. 次の検査所見のうち、少なくともいずれか1項目を認める
 - 異常脳波（局所あるいはびまん性の徐波、disorganized activity、てんかん活動もしくはExtreme delta brush）
 - 髄液細胞数増加もしくはオリゴクローナルバンド陽性
3. 他疾患の合理的除外

Definite 抗 NMDAR 脳炎^c：他疾患の合理的除外ができた後、主要症状のうち少なくとも1項目以上を認め、GluN1抗体（IgG型）^dを認める

^a 意識レベルの低下や変容、嗜眠、人格変化。^b T2-FLAIRで片側・両側側頭葉内側に限局する高信号や脱髄・炎症を示唆する多領域の白質・灰白質病変。^c 数週間前に単純ヘルペス脳炎の既往がある場合、免疫系を介した神経症状の再燃（post-herpes simplex virus encephalitis）の可能性がある。

^d 抗体検査は髄液で行われるべきであるが、血清のみでしか検査できない場合には cell-based assay に加え、生体ニューロンや組織の免疫組織化学染色などの検査を確認のために追加すべきである

転院となり、検査結果から自己免疫疾患が疑われた。ステロイドパルス3コースおよび免疫グロブリン静注療法 (IVIG) を実施された。その後、維持療法として免疫抑制剤 (アザチオプリン) も開始された。髄液抗体検査陽性で抗 NMDAR 脳炎と診断された。次第に病棟で窃盗や暴力行為を認めるようになり、G 単科精神科病院へ転院となった。

X 年7月には退院となったが自己判断で A 県に戻り、服薬は自己中断となった。徘徊している所を警察に保護されたが、次第に不穏が目立つようになった。他人の車に乗り込むなどして再度警察に保護され、不穏に加えて希死念慮もあり、H 単科精神科病院に措置入院となった。経過より抗 NMDAR 脳炎の再発が疑われ I 大学病院精神科転院となった。

【入院時現症】救急車で鎮静下に搬送された。当院到着後、会話には応じるものの大声を出し、暴れようとした。体温を含めバイタルサインに異常所見は認めなかったが、神経学的には左方向有

意に注視方向性水平性眼振を認め、深部腱反射はびまん性に軽度亢進していた。

【入院後経過】

入院当日は身体拘束を要する状態であったが翌日にはやや落ち着き、解除した。入院時は向精神薬が多剤・大量となっており、鎮静解除と薬剤の整理も見据えてアリピプラゾール24mg 単剤に切り替えた。しかし、易刺激性や気分変動が大きく、保護室の壁を叩く、大声を出してナースコールを連打するなど落ち着かない状態が続いた。リスペリドンの併用を開始し、検査を進めつつ脳神経内科と協議を重ねた。頭部単純 MRI では辺縁系脳炎を示唆する所見は指摘できず、その他の頭蓋内異常も認めなかった。覚醒脳波において優位律動は9~10Hzの α 波で、両側側頭部に中等振幅の δ 波が間欠性に出現していたが、抗 NMDAR 脳炎に特徴的と言われる Extreme delta brush (Fig) は認めなかった。髄液検査抗 NMDAR 抗体価は1倍であり (基準値は1倍未満)、他の異常所見も認めなかった。精神症状以外の所見に乏しく、

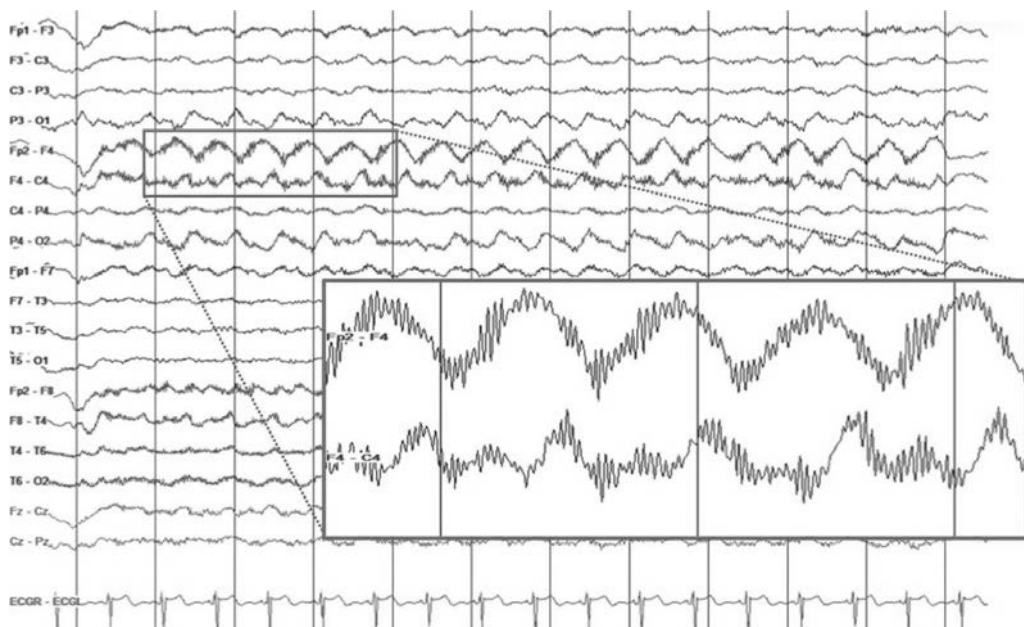


Figure (文献1より引用) 抗 NMDAR 脳炎に特徴的と言われる Extreme delta brush の一例。典型的には前頭部優位で両側性に見られる高振幅の全散性 δ 波に、律動性 β 波が重なる。

脳炎の再発を積極的には疑わないものの否定もできない状態であった。当科ならびに脳神経内科での協議を重ね、治療の意義はあると判断し、第49病日から3日間のステロイドパルスを実施した。その後、脱抑制傾向となって易怒性が強まり、内服を拒否したためオランザピン筋肉内注射を要する状況が続いた。

脳神経内科からはこれ以上のステロイドパルスは治療的意義に乏しいと判断され、精神科薬剤の調整で症状改善を図っていく方針とした。アリピプラゾールを漸減中止し、オランザピン筋肉内注射が奏効していたことから、主剤をオランザピン内服20mgへ切り替え、気分変動が著しいことからバルプロ酸も併用した。攻撃性はやや改善したが依然として気分変動は大きかったため、リスベリドン4mgをゾテピン150mgに切り替えたところ比較的安定した。この段階で入院当初の様子について振り返りを行うと、「弟の声などが聞こえていた。面会に来ると言っていたのに来なかったので苛立っていた」と述べていた。さらに情動の安定を図るためカルバマゼピン300mgを追加したところ、一日を通して気分が安定するようになり、症状の変動はあったが、第206病日には措置解除・任意入院へ切り替えが可能な状態となった。その後、開放病棟へ転棟したが、入院が長くなったことや将来への不安などから再び情動が安定しない状態となった。開放病棟で加療可能な状態ではあったが退院は困難であり、単科精神科への転院を目指すこととした。しかし、脳炎再発予防のためにアザチオプリンなどの免疫抑制剤を内服していることから転院先の調整が難航し、第324病日に、両親の住むC県の精神科病院へ転院となった。

考察

1. 抗NMDAR脳炎の診断・治療

診断基準はTableに示したとおりであり、本邦における感度は87.2%、特異度は96.7%との報告がある⁷⁾。抗NMDAR抗体の検査は商業化されておらず、結果判明までには時間を要する。また、発症早期から免疫療法を導入することで予後良好となるため、診断基準による除外は困難であ

るが、診断した場合には早期の治療介入が望ましい。

治療において、腫瘍合併例については腫瘍の切除が望ましいとされる。本邦での標準的免疫療法は確立されていないが、ステロイド投与（パルスの実施）、IVIG、血漿交換が行われ、それらが無効時にはリツキシマブやシクロホスファミドの使用が検討される。本症では向精神薬の使用により悪性症候群が惹起されることがあるため、慎重な使用が求められる。

2. 提示症例について

本症例では病歴や所見から鑑別として抗NMDAR脳炎の再発、過去に診断されていた統合失調症の症状増悪、あるいは双極性障害などを想定した。まずは器質因として脳炎の治療を検討する必要があると判断し、脳神経内科と協議して診療にあたった。本症例では精神症状以外の症状に乏しく、診断基準からは積極的に脳炎再発を疑えなかった。しかし、経過から治療の意義はあると判断しステロイドパルスを実施した。結果的には治療の効果は乏しく、向精神薬による精神症状改善を図っている。

本症例においてはステロイドやアザチオプリンなどの免疫抑制剤を継続している。免疫抑制剤を継続する期間については最低1年間とする文献⁴⁾もあるが、7年以上を経て再発した症例報告²⁾もあり今後の症例の蓄積が待たれる。

結語

抗NMDAR脳炎再発と他の精神疾患との鑑別が困難であった症例を通して、抗NMDAR脳炎を含めたAEを概観した。基本に立ち返って外因の除外を十分に行うことが適切な治療に繋がり、かつての進行麻痺がそうであったように精神科医療全体の発展に寄与すると考える。また、現時点では商業化された抗NMDAR抗体の検査はないため、その点においても発展が望まれる。

(三野原が主に症例提示とその考察を担当し、田中がそれ以外の部分を担当した。なお、本症例は第474回福岡精神科集談会で発表したものである。)

引用文献

1. Castellano et al: Extreme delta brush in NMDA receptor encephalitis, *Nurohospitalist*, 7 (3) : NP3-4, 2017
2. Chiang, et al.: Relapse of anti-NMDA receptor encephalitis after prior first- and second-line immunotherapy, *Neurology*, 90 : 936-9, 2018
3. Dalmau, et al.: Antibody-Mediated Encephalitis, *N Engl J Med*, 378 : 840-51, 2018
4. Dalmau, et al.: Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis, *Lancet Neurol*, 10 : 63-74., 2011
5. Graus, et al.: A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis, *Lancet Neurol*, 15 : 391-404, 2016
6. 飯塚高浩：自己免疫性脳炎及びその類縁疾患における最近の進歩, *臨神経*, 59(8) : 491-501, 2019
7. Kaneko et al: Pitfalls in clinical diagnosis of anti-NMDA receptor encephalitis, *J Neurol*, 265 : 586-96, 2018
8. 岡山ら：満田の非定型精神病に対する現代的解釈－非定型精神病と自己免疫性脳炎の類似性について－, *精神誌*, 119 (8) : 565-72, 2017
9. Titulaer, et al.: Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis, *Neurology*, 81 : 1058-63, 2013
10. 筒井ら：抗NMDA受容体脳炎とカタトニア, *精神科治療学*, 33 (6) : 729-33, 2018

精神医学における症状論的分類と成因論的分類 との二重診断体系の再検討

国際医療福祉大学小田原保健医療学部 作業療法学科 古城慶子

**Reconsideration of the concept of double diagnostic system from both the
symptomatological and etiological points of view in psychiatric classification**

Keiko KOJO

Department of Occupational Therapy, International University of Health
and Welfare School of Health Sciences at Odawara

Abstract: The excellence of traditional clinical classification system for mental disorders proposed by Kurt Schneider lies in its consistent and comprehensive methodology. Using the Schneider's classification as a theoretical framework, the author of this study established the distinction between symptomatology and etiology and reevaluated the realistic validity of the double diagnostic system, an approach to make a diagnosis by separating developmental mechanism-based classification (etiological classification) from content-based classification (symptomatological classification), both of which are crucial in the clinical diagnosis of mental disorders. It is assumed that symptomatological evaluation has no significance in etiological diagnosis. The etiological classification is based on the premise that non-disease type mental disorders, which are abnormal changes in mental quality as described by Schneider, can be differentiated from disease-type mental disorders as a result of the presence of a disease. This distinction is made by the presence (or absence) of clinical features of the disease-type disorders. Their distinctive features are as follows: 1) mental disorder is a temporal change occurring when there is no predisposition in the time course; and 2) there are no psychological causes for the change. These correspond to the concepts of "impossible understanding of development" and "rupture of semantic continuity in life history" in descriptive phenomenological psychopathology. Thus, a temporal mental disorder with clear somatic symptoms and without a psychological cause can be considered a disease-type mental disorder irrespective of the presence of physical disease, whereas temporal changes due to predisposition and/or psychological cause can be considered as non-disease type mental disorders. The diagnostic procedure includes 1) evaluation of predisposition and 2) evaluation of psychological and physical factors contributing to the occurrence, if it is a temporal disorder. We discussed the clinical significance of this etiological evaluation method in the clinical diagnosis.

Key words: psychiatric diagnostics, symptomatology, etiology, Schneiderian double diagnostic system, clinical morbuscharacter

[目次]

序論

1. 臨床精神科医の目指す心的障害の分類体系に対する要請
2. 心的障害の症状論的評価；対象と方法
3. 心的障害の成因論的評価
 - 3.1. 心的障害の成因論的分類

- 1) 非疾病的心的障害と疾病的心的障害の区別：臨床的疾病性格について

- 2) 非疾病的心的障害の分類

- 3) 疾病的心的障害の分類

- 3.2. 診断の手順から見た成因論的評価

結論

原著論文

序論

精神医学的確信の変遷が各々進歩を意味するものか、後退を意味するものかは、距離を置いてしか判断できないものであることを Janzarik, W.⁷⁾ はドイツ精神医学史を回顧する中で次のように述べている。「今日、19世紀の終わりの診断の混乱を指針づけしようとする人は、例えば20世紀前半に討論された発案の少なからぬものが、後の時代の多くのものに比べ、より有用でしかも近代的であることに気づかされる。放棄できなくなった認識は、精神病理学的徴標に依拠した診断が暫定的なものであり、その都度関係する先行決定の境界内でしか通用しないことが精神医学の疾病論の本質の一部をなしているということである。精神医学の診断学は小部分しか身体的所見に依拠できない。基礎は多様な意味を持つ心的所見と心的諸現象の経過形態である。自然科学を標榜してはいるものの自然科学的方法そのものの限界を認識せざるを得ないようなこの医学の一領域においては、その解釈は人文科学的尺度や思考様式の使用を余儀なくされる」。

Jaspers, K.⁹⁾ や Schneider, K.²²⁾ によって、ようやく精神医学は自己批判的展望を得たといえよう。Schneider の疾病論の体系の卓越性は、体系が本質的な点について、それ自体を問題にし得るということにほかならない。近年、様々な操作的診断基準による新たな心的障害の分類体系が提出されてきた。精神医学の診断における信頼性を求めて発展してきたものではあるものの、実際には様々な診断基準、分類体系が乱立することになって、当初の期待に反して現象の共有可能性はむしろ乏しくなってきたように思われる。その意味では現在は、むしろ操作的診断基準の反省期に当たるともいえるであろう。このような状況の中で、日常臨床で基盤としてきた伝統的な Schneider の臨床体系⁵⁾¹³⁾ を見直すと、最近の新たな分類と比較しても、その方法論的一貫性と包括性において、いまだその意義を失ってはいない。

表題の意味は、この Schneider の分類を基本骨子としながら、症状論と病因論との区別を徹底させ、臨床診断を構成する二つの側面、つまり心的障害の「発生形式の分類」である成因論的分類と、

心的障害の「内容の分類」である症状論的分類とをそれぞれ独立の評価軸（二重診断体系）として、複合的仮説設定の前提となる諸問題の現実妥当性を検討するということである。この2つの側面は方法論が違うだけでなく、実地臨床上も違った意味を持つ。成因論の評価は「なぜ」という症状発生の因果的連関を追求して治療に対する直接の指針を与えてくれるのに対して、症状論の評価は患者の状態の現象像が「どのような」ものかを明らかにすることで、患者の障害性と、なお保持されている可能性を見出させてくれるはずのものである。しかし成因論から独立した純粋な症状論は医学一般に倣った精神医学の成因論偏重のために、独立した方法として十分に意識されては来なかった。

分類の方法論的混合を批判し、自身は徹底した症状論的分類を行った Ey, H.²⁾ の分類を例外とすると、精神医学の対象全体を包括する一貫した純粋な症状論的体系を求める試みは、Janzarik, W.^{6) 8)} の「純粋精神病理学」や吉増²³⁾ の「純粋症状学」の構想の中で稀にしか行われていない。本質的に純粋症状学的であると思われる精神病理学の研究すら、多くの研究がなお局面的な問題に留まり、精神医学の全体的関連を扱うには至っていない。Ey の体系にしてもあまりに原理的抽象的で臨床で出会う個々の具体的状態像の理解には不十分であろう。以上の歴史の先達が残してきた精神医学的診断法をめぐる諸問題¹⁹⁾ を意識化するために、目次に沿って論を進めていく。特に本論の主眼である診断学的観点から成因論的评价については、より詳しく論及する。

1. 臨床精神科医の目指す心的障害の分類体系に対する要請

臨床精神科医に要請される心的障害の分類体系とは、操作的診断基準¹⁷⁾ が統計学的大規模研究や生物学的研究のための指標であるのに対して、臨床診療あるいは臨床研究のためのものであり、臨床精神科医の診療の場での発見と臨床経験の集積に奉仕するものでなければならないということである。というのも評価は具体的な言葉によって記述され全体を対象にして初めて可能になるからである。換言すれば、評価は経験的に確かめられ得

る臨床的現象学的徴標と結びついていなければならない。そして臨床の場であらゆる現象を含み得る包括性と一貫性が同時に満たされなければならない。評価不能の問題が出るとすれば、枠組み自体の変更が必要になる。

この包括性の中で、症状論的評価基準は一定でなければならない。一定の基準に対応させて初めて全体の一貫した評価、あらゆる状態像の相互比較が可能になるからである。症状は一貫した評価基準に対応させて連続的次元的に位置づけられる。各次元を縦につなげば、カテゴリー的状態像評価(典型的な器質性、内因性の精神症状群、境界性症状群、神経症的精神症状群等々)になりうるものである。しかし全体論的次元評価が最もその有効性を発揮するのは、典型的病像カテゴリーに当てはめることのできない、いまだカテゴリーとしての名前を持たない、移行的、非定型な状態像¹⁴⁾の評価の場合、あるいは内因性精神病的慢性化病像¹⁵⁾(いわゆる古典的欠陥統合失調症)におけるような重症度の異なる症状が複合的に現れる場合である。

2. 心的障害の症状論的評価；対象と方法

これまで成因論から独立した精神症状学の方法を筆者らが一貫して問題にしてきたのは、従来の症状学では解決できない対象領域を意識しているからにほかならなかった。一切の成因論的詮索に先立って、精神科医が直面するものが精神医学的状态像であるからである。対象が見いだされないところに対象の成立を論ずる可能性はなく、一般の精神医学診断の手順を考えれば症状論的診断が成因論的診断に先立たなければならない。それどころか狭義の精神病理学による状態像の構造分析、解釈も、予め対象が見いだされていなければ不可能であろう。しかし、このことが常に明確に意識されているとは言えない。そのことはまた、精神医学における対象の発見が容易なことではないということを物語っている。精神医学の対象は精神医学以外の医学領域の対象と同じような意味での実体性を持たない。それは一つの心理的意味単位であって、眼前にあってさえ、意味単位として改めて見出され、言葉によって命名されるまでは対

象化されえないものなのである。対象発見のためには、対象の特殊性を十分意識することがまず必要であり、素朴な記述現象学的態度ですむものではない。

成因論から独立した症状学の最も基本的課題は「どのように」という観点から心理的状态像の現象像を求めること、つまり世界の中で、障害を受けた人間が、なお保持されている可能性を通じて生きようとする姿全体を「どのように」という観点から眺めてみることなのである。症状学を通じて求めるものは、さらにこの姿の時間の経過とともに生じる変化の様態である。それは原因結果という因果の鎖をたどることではなく、目標はここでも「どのように」という人間の生きる姿の変化のありさまを明らかにすることにある。ここには基本的に「なぜ」という問いはなく、生きる人間の姿を、そのようなものとして指示するまでのことである。心が現象の意味であるとするならば、現象を十分に捉えることができれば、意味は自ずから示される。心の領域とはまさしく「現象そのものが学理 (Goethe, J.W.³⁾)」であるような認識の領域なのである。

これまで症状学を通じて、精神医学のあらゆる研究方向に前提されるべき対象としての精神医学的現象の全体を、現象の内実への関心に導かれて発見的に求めたいと考え、その場合、発見された成果の記述ではなく、発見的記述を可能にする方法を求めてきた。方法として筆者らは状態像の人格的全体の構造分析^{1)、16)、24)}にあたって、人格が、人間に固有な同一性、一貫性および能動性を本質的徴標とする自我(精神)と、動物とも共通する心情的肉体的極性連関としてのエス(生命)からなるとする Klages, L.¹¹⁾による人格の構造分析を受け、基本的に自我機能障害と感情推進(情緒行為)障害の2つの側面からの構造分析(自我反応的側面を加えた症状学的3次元による構造分析)を試み論文化^{12)、13)、14)}してきた。したがって症状論的評価についてこれ以上は立ち入らない。

3. 心的障害の成因論的評価

3.1. 心的障害の成因論的分類

成因論的分類とは心的障害の発生形式の問題で

表1. Schneider, K. の臨床分類体系

1 心的資質の異常変異	
異常知能素質	
異常人格	
異常体験反応	
2 疾病（および奇形）の結果	
身体学(病因論)の系列	心理学(症状論)の系列
中毒	急性一意識混濁
進行麻痺	
他の感染症	
他の内科疾患	
脳奇形	
脳外傷	
脳動脈硬化	
老人の脳疾患	
他の脳疾患	
真性てんかん	
?	慢性一人格解体 (先天性では人格低格) および認知症
?	
	統合失調症
	躁うつ病

ある。ここでは Schneider の二重診断体系を基本骨子として論及する予定なので、Schneider の臨床分類体系を改めて表1として呈示しておく。成因論と症状論からなる二重診断体系の試みは、繰り返し提唱^{4), 19)}されてきた。本邦では西丸ら¹⁸⁾がいる。しかし十分な成功を治めているとは言えない。Schneider によるならば、彼が心的資質の異常変異と呼ぶ非疾病的心的障害と（身体的）疾病の結果つまり狭義の精神病と呼ぶ疾病的心的障害とが成因論的区別である。この区別は後述する「臨床的疾病性格」と筆者らが呼ぶものの有無による。

成因論の評価において問題になるのは、身体医学に倣って、狭義の生物学的疾病単位として分類することが不可能ということである。それが可能なのは器質性精神病の場合だけであり、疾病的基体の不明な内因性精神病および原則的には疾病的基体をもたない非疾病的心的障害においては、さしあたり不可能だからである。評価はもっぱら現

象学的観点から行われなければならないことになる。さらに症状論的評価は、器質性精神病で確かめられている精神症状の病因非特異性の観点⁹⁾から、成因診断的意義を認めることはできない。

そうなると成因の現象学的評価には、心的状態像の推移の時間学的評価と、変化に際しての契機の有無、契機の性質の評価が最も重要な評価点となる。成因論の現象学的評価、変化の契機の現象学的評価には、変化の前後の状態像の症状論的評価が必要なので、成因論の評価のためには、生活史を含む全経過の症状論的評価が先行する。現段階の成因論の概念の整理のために、現象学的臨床的疾病性格から説明する。というのも非疾病的心的障害と疾病的心的障害との二つは臨床的疾病性格の有無によって区別されるということになるからである。

3.1-1) 非疾病的心的障害と疾病的心的障害の区別：臨床的疾病性格について

臨床的疾患性格^{14), 24)}として普通取り上げられるのは、次の2点である。つまり1. 心的障害が背景的素地的な状態から、時間学的に際立った一時的なものであること、2. この変化に際して心理的原因を見出すことができないことである。この2つは、従来、記述現象学的精神病理学(Jaspers⁹⁾、Schneider^{20), 21)}の中で、「発生的了解の不能」あるいは「生活史における心理学的意味連続性の断裂」と呼ばれてきたものにほかならない。ただし意味連続性の評価については、この断裂性の評価に異議を唱える Kisker, K.P.¹⁰⁾の批判がある。しかし、批判はあるとしてもこれらの性質を、証明された身体学的疾患単位による心的障害(器質性精神病)が持つことは疑いない。身体的契機による精神症状の発生は、生活史における心理的契機と無関係なことは明らかである。

臨床上是際立ちの度合い、心理的原因の有無の評価に、困難が生じる場合があることは確かではあるが、現象学的不連続性が存在することも確かなことである。少なくともこの性質が明瞭であればあるほど病的であり、それが不明瞭になればなるほど非病的異常との鑑別が困難になるといえる。いずれにしても身体的疾患を証明することによってではなく、心理的原因を持たない一時的心的障害という明瞭な身体疾患に起因する心的障害の持つ臨床的疾患性格を有する限りで、さしあたり病的と呼ぶのである。それに対して素地的障害性および心理的原因による一時的変化である場合は非病的心的障害と呼ぶことになる。これらは Huber, G.⁵⁾も述べているように、精神分析が区別する精神病的と神経症的という、症状学的な重症度の差に帰着される区別とは無関係であることを付け加えておく。

3.1-2) 非病的心的障害の分類

非病的心的障害は Schneider の異常人格と異常体験反応に照応させて、「素地的障害」と「素地的障害を基盤とする反応あるいは発展」との2つに区別することができる。この場合素地的という言葉には遺伝的という意味はなく、単に一時的現象と時間学的に対比される背景的持続的現象という意味で用いているにすぎない。

この2つの区別は、Schneider²²⁾も Janzarik⁸⁾も指摘するように、1つのことの2つの側面であり、その時々重点の置き方の違いで便宜的に区別されるにすぎない。つまり心理的契機の異常性と結果としての反応に注目すれば、異常体験反応、反応を起こす主体の側の条件に重点をおけば異常人格ということになる。

3.1-3) 病的心的障害の分類

病的心的障害は伝統的区分に従えば、臨床的疾患性格によって特徴づけられる心的障害の内から、まず身体的検索によって既知の身体疾患に帰着できる器質性精神病を取り出し、それ以外のものが内因性精神病(本態性精神病)として除外的に規定される。器質性精神病は心的原因となった特殊身体疾患を診断名として分類すればすむわけだが、実際には心的障害の原因となる身体的条件が単純に一つの疾患としてまとめられない場合がある。むしろ器質性精神病と、症状性精神病との伝統的区分を生かし、一次性脳障害と二次性脳障害、さらに身体的複合的関与による場合とを大まかに区別することが実地臨床には適しているように思われる。その上で具体的に特殊身体要因を記述することが現実的であろう。

病的心的障害から器質性精神病を除外することによって得られる内因性精神病のカテゴリーの成因を臨床的現象学的に確認できることに基づいてそれ以上分類しようとする、一般の類型学的観点は維持できないであろう。現在まで行われている様々な類型設定⁵⁾²²⁾はなお仮説以上のものではないからである。内因性精神病の亜型分類の問題は、ここでの成因論的問題ではなく、この内部での臨床的分類問題として、経過という時間学的観点と症状論を同時に顧慮しつつ別に取り上げられなければならない。むしろここでは本態性の発症あるいは再燃と、誘発との区別が重要であろう。誘発はそれ自体現象学的に規定される必要があり、一定の操作的評価が必要と思われる。

特に心理的誘発については、身体的基体の不明な内因性精神病の心因的発症という観点から様々な研究がなされているからである。また内因性精神病の発症に関するライフイベント研究などでは、

原著論文

表2. 心理的要因の関与の評価

- a. 心理的要因は存在しない。
(意識されない心理的要因の評価)
- b. 心理的要因が存在する。
(見かけの心因の評価)
 1. 例外的なストレスに対する超人格の反応
 2. 特殊条件下における異常体験反応 (性格反応) : (背景反応、鍵反応 ; 心的外傷後ストレス障害)
 3. 通常ストレスに対する性格的特殊条件に基づく異常反応
 4. 日常的あるいは発達課題に属するストレスに対する常態的反応
 5. 心因による (内因性) 精神病の誘発

(文献24より引用)

これが拡大されて用いられる傾向も認められるように思われるからである。発症に際して明瞭な心理的・身体的契機が存在すること、その後経過がこの契機の推移から独立して自生的本態的経過を取るようになること、その2つが誘発の現象学的評価の目標になることは確かである。

操作化に際しては、契機が契機としての十分な重さをもっているか、契機と心的障害との時間的間隔および自生化の評価が問題になるであろう。また伝統的区分に従えば、誘発が個人的特徴を持たず、ただその強さだけが重要になる非特徴的誘発と、メランコリー親和型のように誘発が個人的特徴を持つ特徴的誘発とを区別することができるであろう。

3.2. 診断の手順から見た成因論的评价

これまで述べてきた分類を診断の手順という観点から再度見直し、成因診断の問題点を今少し明らかにする。成因の評価の全体の手順からいえば、まず素地的状態像の評価、一時的障害が存在する場合は、吉増によって緻密化された発症に関する心理的要因、身体的要因の関与性の評価という手順(表2および表3)²⁴⁾になる。1. 素地的状態の評価は、それ自体に障害がない場合にも、一時的心的障害の際立ちを明らかにするために必要で

表3. 身体的要因の関与の評価

- a. 明瞭な身体的障害が存在しない (心理的要因の関与がない) : 内因性精神病。
- b. 明瞭な身体的障害が存在する。
 1. 明瞭な身体的障害が存在し、その推移が心的障害の推移と明瞭な相関関係を示すもの : 器質性精神病。
 2. 心的障害の発症は身体的障害の発症と一致するが、その後相関性を失い、心的障害が自生的本態的に推移するもの : 内因性精神病の身体的誘発。
 3. 身体的障害が心因になっているもの。
 4. 明瞭な身体的障害が存在するが、心的障害との間に全く相関関係が認められないもの : 合併症としての身体的障害。

(文献24より引用)

ある。素地性障害の成因論的评价のためには、予め発症前の生活史を含む全経過の症状論的评价が先行することはいうまでもない。2. 一時的心的障害に際しての心理的要因の評価についての表2をまずは解説する。ストレス耐性の諸段階、つまり表2のbの1の超人格の反応から4の常態的反応に至るまでを顧慮した心因反応の評価、5の心理的原因による内因性精神病の誘発の評価、aの心因がないことによる疾病的心的障害の評価が問題になる。

身体的要因の関与の評価についても表3に示すように、身体的要因の評価ではこの表のbの1の器質性精神病から4の合併症の評価にいたる評価が不可欠である。その上で心理的要因もなく、明瞭な特定できる身体的障害が存在しないaの内因性精神病が評価される。

最後に、論点1から3までを包括する意味で、Schneiderの3分体系を基本的枠組みとした成因論的评价と症状論的评价とを独立に詳しく徹底評価した結果を、精神医学の歴史の先達の見解をも踏まえて、表4として呈示してみた。筆者は二重診断体系の今日的意義を強調したい一方で、疾病単位の代理物でしかない症状経過複合(症状と成因を合わせたもの)としての類型学上の診断学上の限界をもこの表に組み込むことで、現在の臨床診

原著論文

文献

- 1) Birnbaum, K.: Der Aufbau der Psychose. Grundzüge der psychiatrischen Strukturanalyse. In: Handbuch der Geisteskrankheit. Bd.V/1 ((Hrsg. von Bumke, O.)), pp1-18, Springer, Berlin, 1928 (千谷七郎訳: 「古典紹介」 Der Aufbau der Psychose. 精神医学, 17 : 975-991, 1975).
- 2) Ey, H. : Des idées de Jackson à un modèle organodynamique en psychiatrie. Private, Toulouse, 1975 (大橋博司, 三好暁光, 浜中淑彦ほか訳: ジャクソンと精神医学. みすず書房, 東京, 1979).
- 3) Goethe, J.W. (岩崎英二郎, 関楠生訳) : エッセイ 箴言と省察. 「ゲーテ全集」第13巻, p276, 潮出版社, 東京, 1980.
- 4) Helmchen, H.: Multiaxial system of classification. Types of axes. Acta. Psychiat. Scand., 61: 43-55, 1980.
- 5) Huber, G.: Psychiatrie. Systematischer Lehrtext für Studenten und Ärzte. 5. Aufl., Schattauer, Stuttgart-New York, 1994.
- 6) Janzarik, W.: Dynamische Grundkonstellationen in endogenen Psychosen. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1959.
- 7) Janzarik, W.: Themen und Tendenzen der deutschsprachigen Psychiatrie. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1974 (大橋正和訳: ドイツ精神医学史. 創造出版, 東京, 1996).
- 8) Janzarik, W.: Strukturdynamische Grundlagen der Psychiatrie. Enke, Stuttgart, 1988 (岩井一正, 古城慶子, 西村勝治訳: 精神医学の構造力動的基礎. 学樹書院, 東京, 1996).
- 9) Jaspers, K.: Allgemeine Psychopathologie. 4. Aufl., Springer, Berlin, 1946 (内村祐之, 西丸四方, 島崎敏樹ほか訳: 精神病理学総論. 岩波書店, 東京, 1953-1956).
- 10) Kisker, K.P.: Zur Frage der Sinngesetzlichkeit. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat., 76 : 5-22, 1955.
- 11) Klages, L.: Die Grundlagen der Charakterkunde. Bouvier, Bonn-Berlin 1951 (赤田豊治訳: 性格学の基礎. うぶすな書院, 東京, 1991).
- 12) 古城慶子: 構造力動論の精神病理学総論への寄与 第3部 精神症状群の症状構成論的観点からの構造力動論 - Birnbaum, K., 千谷七郎, Janzarik, W. の構造分析の視点 -. 臨床精神病理, 22 : 201-218, 2001.
- 13) 古城慶子: ドイツ語圏の精神病理学における内因性. 臨床精神医学, 40 : 1013-1020, 2011.
- 14) 古城慶子: 単一精神病. Schizophrenia Frontier, 12 : 215-221, 2012.
- 15) Kojo, K., Iwai, K.: How does chronification occur? The Psychopathology of classic defect schizophrenic syndromes. J. Tokyo. Wom. Med. Univ. 86 (Extra 1) : E10-E14, 2016.
- 16) 古城慶子: 精神症状群の症状構造論再考 - Comorbidity と構造分析 -. 福岡行動医誌, 23 : 60-66, 2016.
- 17) 中安信夫: 反面教師としての DSM - 精神科臨床診断の方法をめぐって -. 星和書店, 東京, 2015.
- 18) 西丸四方, 西丸甫夫: 精神医学入門. 第24版, 南山堂, 東京, 1996.
- 19) Saß, H.: Die Krise der psychiatrischen Diagnostik. Fortschr. Neurol. Psychiat., 55 : 355-360, 1987.
- 20) Schneider, K. : Versuch über die Arten der Verständlichkeit. Zeitschr. f. ges. Neurol.u.Psychiatr., 75 : 323-327, 1922.
- 21) Schneider, K.: Klinische Gedanken über die Sinngesetzlichkeit. Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie, 125 : 666-670, 1953.
- 22) Schneider, K.: Klinische Psychopathologie. 13. unveränderte Aufl. mit einem Kommentar von Gerd Huber und Gisela Gross, Thieme, Stuttgart-New York, 1987.
- 23) 吉増克實: 精神医学における純粹症状学の役割 - 方法論の提唱 -. 東女子医大誌, 58 : 1256-1269, 1988.
- 24) 吉増克實: 精神医学における二重診断体系の試み - 成因論的分類について -. 精神医学研究, 104-112, 1988.

当事者は精神医学・医療に何を求めているのか

—サイエンスとアート—

(公財) 東京都医学総合研究所 東京都立松沢病院精神科 糸川昌成

はじめに

当事者をもつ家族が直面する様々な困難の源をもとめて上流へとたどる時、統合失調症が科学的に未解明である事実に行き着くことがある。そのせいだろうか、科学に期待を寄せる家族は多い。それは、もっと良く効く薬を望んでいることもあれば、外科医が確信をもって造影像に病変部位を示す姿をうらやんでのこともある。あるいは、原因探しの堂々巡りを、脳のここだと言い当てて止めてもらいたいというときもある。本稿では、科学に期待を寄せた日米の著名人家族について紹介し、さいごに当事者の求めたそれについて推察する。

ハリウッド女優とアンチ・スティグマ

ハリウッド女優 Glenn Close (図1)¹⁾ は、トニー賞を3回受賞し、アカデミー賞に7回ノミネートされた演技派女優である。彼女は、2010年に非営利組織 Bring Change 2 Mind を共同出資して設立し、精神疾患への偏見を解消するためのプログラムや様々なサポートを当事者と家族に提供した。また、Close は Illumina 社の協力で自身の全ゲノム配列も解読している。Close の妹 Jessie Close が双極性障害に、さらに Jessie の息子 Calen Pick が統合失調感情障害に罹患していたからだ。Illumina 社の発表によれば、彼女は「遺伝要因がもっと研究されれば、精神疾患が正しく理解されるようになる。それによってスティグマが解消され、もっと有効な治療法が開発されることを期待している」と述べた²⁾。

米国では、一般産業団体からなる NAM (National Association of Manufacturers) や、全米の主要新聞社で構成される NAA (Newspaper Association of America) といったロビー団体が、科学技術政



図1 Glenn Close (文献1)
2019年に日本では主演作『天才作家の妻 40年目の真実』が公開された。

策の策定に積極的に関与している³⁾。Research America はこうしたロビー団体のひとつで、500以上の民間組織と政府機関から支援を受け、連邦政府に医療研究予算の増額を要求し、国民に対しては医療研究の有益性をプロパガンダしている。Research America では、疾病の啓蒙活動などで活躍した個人を毎年顕彰しており、2014年は Close (図1)¹⁾ が、世論に最も影響を与えた功績が称えられ Isadore Rosenfeld (全米で最も著名な循環器内科医の名前) 賞を受賞した⁴⁾。

Isadore Rosenfeld 賞の授賞式では、NIMH (National Institute of Mental Health) の前 Director だった Thomas Insel が祝辞を述べた。その中で、MacLean Hospital 精神科の Deborah Levy らが Jessie と Calen のゲノムを調べ、二人とも glycine decarboxylase 遺伝子のコピー数が

当事者は精神医学・医療に何を求めているのか

通常より多いこと (CNV: copy number variation)、そのせいで glycine の分解が亢進して脳内の glycine 欠乏が疑われたと述べた。Levy らは glycine を補充する二重盲検試験を行い、二人とも実薬投与時に症状改善が見られたことを紹介した⁵⁾。Close が期待した通り、ゲノムサイエンスが妹と甥に効果を示す新しい治療薬を見出したのである。

迷信と科学

中村古峡 (1881-1952年) は大正から昭和初期に活躍した精神医学者で、日本精神医学会を創設し機関誌『変態心理』を創刊した。日本精神医学会の評議員には斎藤茂吉や森田正馬、賛助員には井上哲次郎、井上円了、幸田露伴、吉野作造なども名をつらねた。

古峡は在京中の弟が精神障害に罹患したため、郷里に帰して精神科病院へ入院させたが23歳にして亡した過去を持つ。古峡は弟の発病について「精神上・物質上の大打撃を受けた。自分と老母は肉を剥ぎ、骨を削るような苦しい思いをした」と『変態心理』創刊趣意の中で述べている⁶⁾。

『変態心理』は、大正6年 (1917年) から大正15年 (1926年) までの10年で全103冊が出版された。日本精神医学会の機関誌という専門誌のように聞こえるが実は在野の雑誌である。『変態心理』が積極的に取り上げた問題は、今日でいえば社会精神医学、臨床心理学、精神分析学、宗教社会学、芸術心理学、民俗学などにあたり、それらは人間の精神・心理の全領域に及んでいる。同誌には「現代の縮図」欄を設け、犯罪、暴動、流言など集団や社会の異常現象も科学的に追求した。いっぽうで、当時は非科学的だとアカデミズムから白眼視されたフロイトやユングをいち早く紹介し、昭和初年のフロイト・ブームよりはるか以前に精神分析を我が国へ移入し紹介している⁷⁾。

知識人や軍人まで信者を急速に拡大したことによって、当時注目を集めた新興宗教に大本教がある。大本教では、「うしとら良のごんじん金神」と名乗る神が憑依した教祖出口なおがお告げを述べ、信者には鎮魂帰神法と名付けた降霊術を施していた。『変態心理』では「学理的厳正批判 大本教の解剖」「追

撃号」「撲滅号」と繰り返し特集を組んで、お告げや降霊術を催眠による暗示、あるいは潜在意識や無意識といった精神医学の文脈で説明した。古峡は生涯を通じて迷信に惑わされてはいけないという信念が堅かったといわれ⁷⁾、『変態心理』による大本教の弾劾は科学による迷信打破と評価されている。

説明と了解

アメリカのハリウッド女優は科学によるアンチ・スティグマを願い、我が国の精神医学者は科学により迷信の打破をめざした。この国籍も職種も異なる精神障害者の家族が、そろって科学を志向したのはなぜだったのだろう。

この疑問について、兼本浩祐が「説明が了解を免責する」と述べた点から考えてみたい⁸⁾。兼本がここでいう説明と了解とは、Jaspers の Erklären (説明) と Verstehen (了解) のことである。私たちが世界を理解するとき、その分かり方方には「体験の集積体としての分かり方」と「定義による判別」の二種類があるという。兼本は西洋タンポポと在来種を例に、ふたつの「分かり方」について説明している。

私たちが植物を見てタンポポだと分かるときに、「死んだうちのウサギのうさが春になるとむしゃむしゃ食べていたあれとか、残すと怒られるので机の中に押し込んで隠していた給食のパンを、休みの日に学校に侵入して取り出して裏山に捨てに行ったとき点々と咲いていたあれ、あるいは、タンポポなのにどうして秋にまだあるんだろうとふと思ったあれ、こうしたさまざまのタンポポとの邂逅の集積 (中略)、この体験にタンポポという言葉は根付いている」という。いっぽうで、「定義による判別」とは、そうほうへん総苞片が反っているものが西洋タンポポで、反っていないものが在来種と見分けることをさした (図2)⁹⁾。

兼本は、更にもうひとつ別の例を示し、ふたつの分かり方をていねいに説明している。私たちがゆで卵を手にとった時、それを「茹でた卵」という定義から理解しているのではなく、これまで生きてきた様々な場面で目にしたり、手に取ったり、食べたりした、「ゆで卵体験」の集積のメジアン

(A)



(B)



図2 西洋タンポポと日本タンポポ (文献9)
外総苞片が反り返る西洋タンポポ (A) と反り返らない日本タンポポ (B)

をプロトタイプとして、ゆで卵と了解している。私たちの理解が「茹でた卵」という定義から出発していないことは、カエルの卵や人の卵子を茹でたとしても、とうていそれはゆで卵とは思えないことから分かる。そして、兼本は体験の集積による分かり方に了解 (Verstehen) を、総苞片を見なければ判別できない西洋タンポポのような分かり方に説明 (Erklären) を対応させた。

了解の免責

では、このふたつの分かり方をなぜ、私は家族の科学志向性と関係すると思ったのか。それは、兼本の事例紹介を腑に落ちる体験をして合点したからだ。関係が良好であったはずの姑が、「嫁が勝手に自分のものを盗む」と言い始めたために悩み苦しんだ嫁の事例だった。ここで兼本が示した了解とは、「私には子供ができなかった、決して言葉には出さないものの義理の母はそのことを内心どこかで悔やんでいたのではないか。(中略) だから義母は私が何かを盗んだというありえない難癖を執拗に私につけてくるようになったのではないか」といった分かるとうする努力のことである。つまり長年の義母との良好な体験の集積で作られた義母像からは、「嫁が勝手に盗んだ」という発言は不可解きわまりない暴言としか思えなかった。だから、きっと何か自分の知らない一たとえば子供ができなかったことを内心悔やんで

いた — をみつけて集積像と不合理でない連続性を見つけ出そうと苦しんでいたのである。

ところが診察の結果、姑は初期のアルツハイマー型認知症に罹患していることが判明したのだ。そこで、説明とは、「そうではなくて病気だったんだ」と嫁が分かることであり、「母には申し訳ないのですが、本当にほっとしました」と説明が了解を免責したのである。

この説明のもつ了解免責性を用いて、Close と古峽の気持ちを想像してみよう。Glenn Close の心には、幼い頃を共に過ごした妹 Jessie の思い出や、赤ん坊だった頃からよく知る甥 Calen Pick との体験の集積体があったはずだ。そこから、妹の妹らしさを分かり、甥の愛らしさを了解していたが、精神障害による言動はとうてい、その体験の集積からは不可解で困惑せざるを得なかったであろう。そして、この不可解さは十分に Close を苦しめたはずだ。古峽も母親とともに弟に関する体験の集積を持ち、それらに支えられた心の文法では理解に苦しむような言動に接したからこそ、「自分と老母は肉を剥ぎ、骨を削るような苦しい思い」を生んだのである。アルツハイマーと分かっただけの嫁のように、科学による説明には了解を免責する力がある。ここに、国籍も職種も異なる二人の当事者家族が、科学を志向した所があったのではなからうか。

当事者は精神医学・医療に何を求めているのか

サイエンスとアート

筆者の母も統合失調症に罹患した当事者である。私を妊娠中から不可解な言動が始まったらしい。幼い頃、父の実家に引き取られた私には、成人するまで母の病気のことは知らされなかった。だから、Close や古峡のような精神症状に直接触れる経験は少なかったが、ただ、叔父や叔母たちが母を話題にしないようにする振る舞いをいつも不可解には感じたものだ。むしろ、成人して母の病名を知ったのち、医学部で受けた精神医学の講義や、父方の親族の母方を避けるような素振りのほうが、私を苦しめたかもしれない。私が精神疾患の生物学に現役人生のほとんどを没入したことも、Close や古峡のような「説明で了解を免責」しようとする心理が働いていたのかもしれない。

2019年1月に大病を患ったことをきっかけに、私は自分の残り時間が有限であることを悟り、勇気を奮い母の実家を北海道に訪ねた。そこで、母の従兄たちと初めて出会い母のふるまいの数々を聞くことにより、母の人柄や価値観がようやく「分かった」のだ。車で数時間移動しても景色が変わることないほどの広大な原野に羽ばたく丹頂鶴や、こちらを窺うかのようにしてたたくむキタキツネの姿を見つけ、オホーツク流氷館で雄大な流氷の映像に触れるうちに、たったひとり大都会に嫁いできた母の孤独を「分かる」ことができた。つまり、幼い頃に別れたため、私の中には体験の集積体として了解できる母のメジアンが成立できなかったのだ。

母が卒業した釧路の高校を訪ね、それをきっかけに複数の同級生から連絡をいただき母の思い出を聞くことができると、私の中のかなりの部分が母らしさを受け継いでいることが分かって驚かされた。そのようにして再構成された体験の集積によれば、母が精神医学に期待したものは、説明を

支えるサイエンスと了解を育むアートの両立だったような気がする。なぜなら、発病後のほとんどの人生を病院の中だけで送るという犠牲と引き換えに産み落とした命が、この両立を達成しようと努力し続けたからだ。その努力が、母の期待と無縁であったはずがない。ようやく内在化できた母の集積像に照らすと、そう思えて仕方ないのである。

文献

1. Glenn Close 2012 3.jpg : Wikimedia Commons, the free media repository
2. Illumina sequences DNA of American actress Glenn Close News Medical <https://www.news-medical.net/news/20100311/Illumina-sequences-DNA-of-American-actress-Glenn-Close.aspx>
3. 2014 Research!America Advocacy Awards <https://www.research!America.org/news-events/events/research-partners-forums/2014-researchamerica-advocacy-awards>
4. 科学技術・イノベーション動向報告 米国編 独立行政法人 科学技術振興機構 研究開発戦略センター2008年
5. Post by Former NIMH Director Thomas Insel: Celebrating Science <https://www.nimh.nih.gov/about/directors/thomas-insel/blog/2014/celebrating-science.shtml>
6. 発刊の辞 変態心理 1 (1) 1-2, 1917
7. 曾根博義 I 解説 心の闇をひらく——中村古峡と『変態心理』5-15『変態心理』解説・総目次・索引 1999
8. 兼本浩祐 発達障害の内側から見た世界 名指すことと分かること 講談社選書メチエ 2020
9. 北條巧、横地佑磨、拝司さやか、等百合佳 岡崎のタンポポの雑種化と夏季休眠性 生物工学 87 (2) 103-106, 2009

本稿の一部は、家族の視点『統合失調症』CONTENTSシリーズ《講座 精神疾患の臨床》中山書店（印刷中）に加筆修正したものである。

連句効果論

飯塚記念病院・天神連句会 浅野欣也（黍穂）

I 序章

俳句にない連句の特色は、前句に付けることと、一卷の展開に関わることである。

付ける

前句に出会うと、前句の気分に反応したこちらの気分から言葉が立ち上がってきて句になる。こんな句、あんな句と言葉と音律を整えていく。こうして一句に仕上げるシナリオは書いては消し、書いては消しを繰り返すことになる。

反応する気分をきっかけに句の素材を選び想像を広げる。親句か疎句か前句との間合いを計って修正を加える。「展開」を見越して流れに乗るのも必要だ。「その位置での乗り」が功者の要件になる。

こうして付け句が成るまでのあいだ、主体としての一貫性を担う心身の一定姿勢が保たれる。心身の一定姿勢とは身体の側からみると地球の上に立つ重心の保持である。重心という体感的安定の上に句という自分を重ねて立つ、気分と連句作法（座の人間関係）の折り合った自分とを重心に乗せて立つ。さらにその深部ではむかしホモ属の獲得した言語が区別病という宿痾となっている現在、これとの宥和も、まじめに揉んだ結果ならば、それも一人一人の重心に乗るだろう。

展開する

心身の一定姿勢は付け句が成ったときに一段落し、そして次の付け句の機会に再度それが必要になる。こう見ると求められるのはその都度の一定姿勢なのだということがわかる。一定姿勢とはまた、瞑想の第一歩にもなる。それ故その都度の一定姿勢は前句との関係でいえばこんな風になるだろう。

菩提樹の下の瞑想は楽しい。

アメリカ合衆の木の下での瞑想も楽しい。

桜の木の下での瞑想もまた楽しい・・・

連句一卷の根の位置に発句があり、それがよく

撓う竹のように幹から葉へと続いていく。これが一卷の序破急だ。吹く風の動きに順い付け句は「その位置での乗り」で詠まれる。これにはやはり重心という、体感の求める安定がかかわってくる。地球も動いていることを考えるならば、付け句ごとの一定姿勢、重心には地球A、地球B、地球Cとすこしだけ異なる地球がかかわることになる。自分の立つ大地、それが移りゆくことに気づけば、それを地球と太陽に置き換えることで、地球とその他の天体との重力関係が体感的また心像的に開けてくる、天を知るとはこの体感に起因するのだとときにひらめく。

連句体験から実生活に活かせる能力は①シナリオの書き直しの自由、それを支えている②場面ごと速やかに心身の姿勢が決まること、と要約されるだろう。

II 気づき

1) 作法

連句実作の場で守られている決まり事があり、それは連句形式、懐紙式、月花の定座、式目（句数、去嫌）などとよばれる。これら決まり事は規則（ルール）とみるより作法（マナー）とみるほうがよいように思う。特に式目はそうである。そのほうがその心得が連句作品、連句の座をはなれて日常生活に活かすことのできるものになると考えられる。

なかでも奥深いのは去嫌（さりきらい）で、たとえば一度出た句の素材をつぎの五句に出さない五句去りという規定があり（衣類、同じ季節、竹、田、煙、夢、涙、月、松、枕、船が含まれる）、これを覚えやすくするための「衣季や竹田の煙夢涙月松枕船は五句去り」といった歌がある。江戸時代の作法書である「俳諧獨稽古」にはこのような歌が八十八首も収められている。句に詠む素材だけでなく文字などの使用表現や去嫌のために作

精神科医のエッセイ

られたような、光物、降物、聳物といった範疇化されたものまで含まれる。

連句は文字として記録されて残る伝統文芸なので、それだけ先人の足跡が気になりそれとの調和を考えなくてはならない分野である。作法とは一般に日常かかわりをもつ人々の共存に必要な心構えを形にしたもので普通は口伝えや直接指導で身につけていく。しかし連句の場合は先人の作品や連句作法書からそれを学べるのが利点であるが、またこれが時とともに重なる負担にもなる。

作法を気にするのを煩わしいと感じ、無意味な形骸とみなして否定しようとしても、そのような個人的対決の場に伝統は下りてきてくれない。自己主張を伝統に置き換えることは不可能だろうから、ときにはそれを緩和して対処するしかない。ただその緩和する根拠が問題となるので、伝統的拘束の中に作法の意味を見いだそうとする努力がどうしても必要になる。

現在の出版物として読むことのできる昔の作品は一部にすぎないがそれでも膨大で、すべてに目を通すことはむずかしい。古く（連句の前身である）連歌の時代から結論を簡条書きにした作法書がありこちらが一般的で、作品の実例とそれから結論に導く帰納的プロセスまでを詳述した「貞享式海印録」（原田曲齋）などは例外に属する。結論の簡条書きで済ますことなく、できるだけ作品に当たりこの種の書を参考にするならば、ルールではない作法の心に迫ることができるはずだと思っている。ちなみに文庫本で入手可能な「芭蕉連句集」「芭蕉七部集」や現代の著者による簡条書き作法記述に当たってみることは比較的容易である。

連句の座で句を出すためには、膨大な作品と作法書を学びつつ考えをめぐらし、それを踏まえて出句すべきであるが、知るべきこと考えるべきことは果てしがないためその日の連句の座の出句では常にこの決定に見切り発車で臨むことになる。知るべきことをとりあえず無視する、その無視する自分にあとで責任が持てるためには、この無視するという必要が自分らしく生きるためだという重さがあればよいとするよりない。

簡条書き作法書を手にする機会は多く、それだ

け見ると競技、ゲームのルールブックに見えるかもしれない。とりとめない感じで連句に参加する現代の初心者はこのような簡条書き作法書を知ったときとりあえず安心できるのも確かである。これは共同作業には参加者それぞれに負うべき義務があることを自らに確認する根拠にもなっている。

治療連句の場合はクライアントの気晴らしを最優先にするため、治療的配慮から連句式目などに触れることも稀となる。作法の心を模索することは治療者側の課題としてのみ必要となるが、その取り組む姿勢が治療効果につながるだろう。

自分の句が他の作者の句とリズムに乗って呼応する一巻の連句に参加する楽しさは、自分の気に入った句が出せた喜びより大きいかもしれない。多数参加の共同作業に受け入れられた歓びと同時に感じるであろうとりとめない気持ちから、簡条書き作法書のようなものがあればよいと気づいたとき、そのクライアントはほぼ治療終結のときに来ている。

社会人はその責務として常に背伸びして遂行する義務を課されている。不安定な背伸びは自ずから脚立のような踏み台を内心に用意することになる。クライアントがルールブックのような簡条書き作法書を見て、これが高所の背伸び作業のための脚立だと気づくときは、共同作業参加の楽しさに加えてそのとき負うべき負担にも気づいて、それを引き受けようとするときである。

2) 自分らしさ

治療中のクライアントからは、一見迷いなくポンポン出句するときでも、熟慮して出句するときでも、自分らしい句を詠みたいという姿勢が見て取れる。「今日は気に入った句が出せてよかった」という感想を述べたり、出した句の一部表現の訂正をあとで申し出てくることもある。

一般の連句でもこれは同じで作者は納得のいく言葉遣いや表現にこだわることが多い。こういう姿勢はときには句の表現や素材の繰り返しになりやすいので作法としても用心する点になっている。クライアントの場合はさらに好みの題材を執拗に反復使用することがある。これによって一巻の連句の流れが損なわれる結果になるが、これは自己中心的ではあるが気晴し効果があるので治療連句

の場合は許容する。展開に自分も関わるといふ必要には自ら気づくことが先決だからである。こうしたやり方での自分らしさの追求は個への閉塞に向かうので、その閉塞からの気晴らしは自己中心的、ひとりよがりの陶酔を求める。その結果は、ひとまずの解放にはなるだろうが、連句が持ち前とする人々と心の共鳴するリズム展開とはいかずむしろそれを破壊する。出口を見失ったような、このいささか空しい解放を繰り返しているなかで、同じ連句の中の他の作者の句、それがリズムに乗って展開しているのを見る。その中に自分の句も受け入れられているという体験が繰り返されると、自分の句もそうしたほうがよりよい気晴らしになることにやがて気づくだろうと期待して待つ。

一卷の連句では序破急という（今この）発句からの隔たりに応じてリズムを変化させてゆく展開が求められる。その流れを乗りこなした句を詠む要領は「その位置での乗り」と言えばよかろう。これは波に乗るサーファーのイメージで類推できるものである。サーファーはどんな波でもそれに応じてサーフボードの上に立ちつづけている。重心という安定体感を失うことなく、刻々変化する水の動きに即応して姿勢を変えてボード上で波との対話を楽しんでいる。訓練のたまものである瞬時々に即応するこの運動能力にも似て、連句の付け句では心的な「その位置での乗り」の能力が重心に重なる。

一句で追求された自分らしさとはその人の知情意がうまく重心に乗った姿の句になっていることである。これとはちがう、重心は保ちながらも変化している人々の心の波に乗る知情意はもう一つの自分らしさだろう。前者を閉鎖的な自分らしさ、後者を開放的な自分らしさと表現してよければ、後者は満足度の高められた気晴らしになるだろう。そこで、ひとりよがりの自己陶酔や自己中心的気晴らしは、自分らしさの追求の結果でもある閉塞から脱け出そうとするものであり、両者の途中にあるちょっとした壁であると見做しておきたい。

3) 流れに乗れない

社会からの要求により個人は種々の作業コントロールを強いられている。これには自分のリズムを加速したり減速したりして対応する必要がある。

それが繰り返されて心的構えとなれば「加速減速装置」と呼び得るものとなろう、背伸び作業を補助する脚立のようなものであり、その都度の必要が頻繁になると習慣化されて心身に組み込まれていくだろう。またかという印象に反応してすぐそれが意図せずに発動してしまうようにもなり、それは「いつもの装置」と言ったほうがよいものに変化する。そうなるこれが外れない内的抵抗になって、多くの人との心との波乗りは妨げられてしまう。いつものアレかという場面で無難で便利だが安易なそれが自覚なしに作動する装置となって、流れが変わったときに新しい波に乗れない。

またこの「加速減速装置」が便利だからといって、必要に見合わないその発動、言うならば悪乗りの発動に走ってしまえばその残す歪みが、どこかでその反動を起こすに違いない。これは恐らくは複雑な形をとって簡単に自覚できない内的妨げになるのではないだろうか。連句の展開の中で、安定体感の限界を越えずに楽しむ手綱が失われ、それによって連句の楽しさは妨げられる。しかし気晴らし連句を止めないで続けるならば、こういう内的妨げがあるということにほんやりとではあるが次第に自覚されるだろうと期待する。付け句を案じながら、またその位置での乗りを思いながら、切っ掛けの見える「加速減速装置」変じた切っ掛けの見えない「いつもの装置」の作動になんとか気づきはじめると、その見えなかった切っ掛けにもばくぜんと気づくかもしれない。

付け句を案じていて一つの句案を修正しようとするとき、一般に（健常者は）知識や考えによって修正するし、また考え以前の嗅覚のような気分・体感からも修正する。この気分・体感からの修正を「嗅ぎ分け修正」とでも呼べば、その機会には連句参加中に（付け句の度に）数多く訪れる。連句はこのいわば「嗅ぎ分け修正」でのやりとりの場になっている。

流れに乗れない一因が、見えない「いつもの装置」の発動にあるらしいと気づき、その修正に連句で養った気分・体感からの「嗅ぎ分け修正」が試みられる。これによる「いつもの装置」の組み直しは、安定体感の限界を越えずに楽しむ手綱を取り戻す気晴らしのなかでなら、無理なく進行す

精神科医のエッセイ

るだろう。

自己中心的あるいは自己陶酔的気晴らしの句は、その作者が自分の「いつもの装置」と揉み合っている姿とみてこれを許容する、それを活かす付け句によっては一癖ある点火装置となって、連句の展開に役立て得るという一面もある。さらにはこのような句の極めつけともいえる、奇妙な呪文のような句ももちろん許容する。こうした句は古代と現代の心の接点になるのかもしれない、やりがいをもって付け句に取り組めば、付け句を加えたその二句をもって異界との行き来の橋が実現するような気がするのである。

このような付合に出会うと、作法も忘れ前句とその作者だけを見て付けようとしてしまうが、連句はそれを許してくれるだろう。日常の対人関係でもそれは同じで、ときにお互いが生きようとする必要の為に、作法を越えて振る舞うやり方が誠の対人関係として必然となっている。

Ⅲ 作法と治療者 (= 捌き手)

治療者 (= 捌き手) にとっても気晴らしは大切なことだが、それに加えて治療者に必要な要件がある。それは自己中心的気晴らしを抑制し、その分あからさまではないが伝統との調和を心がけることである。

重症の精神障害者の多くは句を自作することができず、ときにはすべての句が治療者との共作になる。この場合は被治療者の意を酌み贅意を表情などで確かめつつ一巻の連句をまとめることになるので、ある程度は作法に合った連句になってくる。

句を自作できるクライアントとの連句はその湧き出る想を尊重するのが最優先にして、作法を緩めてまとめる。そのようにすることは俳諧精神にも叶っていると思われ、それについてたとえば元禄俳人其角は自編の「末若葉」の中で「句は・・・日夜にわき出るものなれば一句一句の新古は見ん人も思ひゆるさるへし。さしあひ輪廻まゝあり。それも其一句の死活を考へ合て見ゆるし有へし」つづいて「無言抄」(応基)を引いて「貴人少人の句は面などかはりてさしあひなとすこし近き事ありとも書事也(無言抄では:也→あり)」と述べていることから知られよう。とりわけ治療連

句ではこの心得で対応する。実地的には自ずから湧き出る想をさまたげず相手に応じて作法を緩めて捌くことになってくる。そうする結果ほとんど式目の痕跡もないような作品になることもある。しかし五七五と七七の音数律はなんとなく守られるので、あとはクライアントの疲労などを考慮した二十句、三十句を治療者も共有する心のリズムに乗るように進行させて行く。不自然な癖もその是正を目指さず他の人々の心のリズムの中に受け入れるようにする。

それはただ句の連なりの中に複数の参加者のリズムを現して捌けばよいだけとなる。このとき治療者は式目の知識なしにもやれるように見える。ただこのような式目に外れた作品になるのは式目の無視ではなく、式目の緩和の結果である。いずれはクライアントの気づきによりよくある(前述の脚立に例えた)ゲームや競技のルールブックのような、箇条書き作法書をクライアントが欲するようになり、そのときにはこれを受け止めることを迫られるのである。

作法を緩めるということは当然作法を前提にしている。治療者がもし、一般の連句会などで経験を積むことができたならば、それなりに自分流の付け方や式目処理が可能となるだろう。このような自分流は治療者の真摯な人柄にはかならないから(小細工なしの)自分を信じて、これによって相手に応じて緩めればそれでよい。(このような好意的な緩和が相手によって連句作品の外で、ときにこれにつけ込む姿勢を誘発することがある。そのときには治療者も連句で培った「嗅ぎ分け修正」を活用して対人距離を調整して対応するようにする。)

ここで治療者に勧められない作法への態度を挙げておく。箇条書き作法書の項目をつまみ食い、つまり知り得た項目のみ恣意的に運用する勝手作法、また学んだ指導者の直接指導の作法を法律のように他者に強いる、これはその背後に権威が潜んでいることを考えれば権威作法と呼び得る。杓子定規なルール上走行作法、非難を避けるための保身作法などもあり得る。いずれも前述の見切り発車の結果を自分で引き受けない姿勢である。

その都度の緩和がいかかわしさを伴って受け取

られたり、とくに恣意的だと思われぬようにするためには、自分なりの作法を信じ、その根拠のようなものを言語化できるようにしておくことが重要である。「この治療者にはいかがわしさが無い。確固としたものがあってそれをわれわれには随時に緩めてくれているのだ」という信頼感が連句という乗り物での安心を保証する。ちなみに筆者の場合は、先人の足跡を広く見渡してその許容範囲をさぐり、作法本来の意味を出来る限り追求して得たそのときの答えが緩和の基準になっている。

人間はいろいろな乗り物を好むが、揺れていて安心な乗り物は長かった歩きはじめ以前の揺りかご、さらに母の背中の記憶を呼び起こすだろう。連句をそういう乗り物のつもりで捌く治療者は安心をもって受け入れられ、次はサーフィンだと

乗ってくるかもしれない。こういった効果は上記の勝手作法などによっては期待薄である。

参考文献

- 1) 井本農一、今泉準一：連句読本、大修館書店、1982.
- 2) 谷口楼川：「俳諧獨稽古」、巖谷小波、伊藤松宇、橋本小舸編輯校註：俳文學大系第一巻、作法編第一：37-129、大鳳閣書房、1929.
- 3) 原田曲齋：「貞享式海印録」、佐々醒雪、巖谷小波校訂：俳諧叢書第四編、俳論作法集：56-512、博文館、1914.
- 4) 石川八朗、今泉準一、鈴木勝忠、波平八郎、古相正美共編：宝井其角全集編著篇、勉誠社、1994.
- 5) 中村俊定、萩原恭男校註：芭蕉連句集、岩波書店、1975.
- 6) 中村俊定校註：芭蕉七部集、岩波書店、1966.
- 7) 正宗敦夫編纂校訂：無言抄 匠材集、現代思潮社、1978.

今から知っておきたい ICD-11「精神、行動及び神経発達疾患：MBND」の概略

九州大学名誉教授 福岡行動医学研究所所長 神庭重信

【林】講演2の座長を務めさせていただきます。林道彦でございます。どうぞよろしくお願いをします。

演者の神庭重信先生のご紹介をしたいと思います。九州大学名誉教授、日本精神神経学会理事長、日本うつ病センター理事長、国際双極性障害学会副理事長など、数々のご方面で活躍されております。現在は、飯田病院顧問もされております。このお配りしておりますチラシには、それらの筆頭に福岡行動医学研究所所長と記載させていただいております。

ほとんどの方はご存じないと思いますのでご紹介させていただきます。福岡行動医学研究所は、三代前の九州大学教授の中尾弘之先生が大学を退官された後に、福岡行動医学研究所長に就かれました。その所長を平成元年から15年間ぐらいなさいました。若い精神科医の支援をしなくちゃいけないということで、いろいろな試みをしましたけれども、たいした活動はできなかつたんですけれども、毎年、雑誌を出版しておりました。中尾先生の後には、九大の講師を務めてあった松尾正先生が後を引き継いで、本年3月まで所長をされました。その後を受けて、神庭先生に無理をお願いして引き受けていただきました。

神庭先生の編集される最初の雑誌が、来年春には出版されます。お願いですけれども、できましたら行動医学研究所にも、ぜひ皆さん、参加していただければと思います。

会員が増えたら、一般社団法人として広く活動をしたいというふうに思っております。

また、大塚製薬さんには、ご厚意で共催、福岡行動医学研究所が主催という形で開催させていただきました。この場を借りて御礼申し上げます。

先生の講演は、「今から知っておきたい ICD-11の概略」という題です。2019年に ICD-11が完

成し、2022年から厚生労働省が正式に採用する予定と聞いています。それに先駆けて、この内容の紹介をしていただければと思います。では、神庭先生どうぞよろしくお願います。

【神庭】どうも林先生、紹介ありがとうございます。また、お招きいただきまして大変光栄です。懐かしい先生方の顔を拝見して、大変うれしく思っております。今日は、ご紹介いただいたように「ICD-11の予告編」のような話をします。

ICD-11は第1章が感染症、第2章が腫瘍、そして「精神、行動及び神経発達疾患：MBND」は第6章になります。しかしながら、精神科医が治療の対象とする疾患が第6章の疾患に限られるわけではありません。たとえば、睡眠障害は、非器質性（ICD-10ではF51）と器質性を一括して第7章に、てんかんは第8章「神経系の疾患」に付置されています。性別不合（性同一性障害）は性機能不全などと合わせて17章「性の健康に関する状態」にまとめられています。さらに、燃え尽き、児童虐待やDVなど、精神科医が遭遇する数多くの問題は、第23章「罹病あるいは死因の外的原因」あるいは第24章「健康状態または健康サービス接触に影響する要因」に記載されています。

1. 精神疾患とはなにか

私たちはよく「精神疾患」あるいは「精神障害」と口にしますが、そもそも精神疾患とは何なのかというと、実はこれは非常に難しい問題で、一義的に定義できないように思えます。精神保健福祉法では、第二条に「精神障害者」を「精神疾患があるため、長期にわたり日常生活または社会生活に相当な制限を受ける状態にある人」と定義しています。つぎに精神保健福祉法の第五条をみますと、「精神障害者」とは「統合失調症・中毒

性精神病・知的障害・精神病質・その他の精神疾患を有する者」と決めています。法律では、「精神疾患を有する者」が精神障害者であると記載されているだけで、精神疾患の定義はないのです。現代精神医学事典（2011）を見ましても、精神疾患と精神障害とは同義語として、後者が好んで使われていること、そしてDSM-IVの定義が紹介されています。

ちなみに、ICD-11では精神疾患を次のように定義しています。

- ① 精神、行動および神経発達の disorders は、個人の認知、情動統制、または行動における臨床的に有意な障害 disturbance を特徴とする症候群である。
- ② その障害 disturbance とは、精神および行動機能の根底にある心理的、生物学的、または発達のプロセスにおける機能不全を反映するものである。
- ③ これらの障害は通常、個人的、家庭的、社会的、学業的、職業的または他の重要な機能領域における障害や機能低下と通常関連する。

出典：<https://icd.who.int/browse11/l-m/en>

これが国際的に共有される精神疾患（mental disorder）の定義なのです。身体疾患の定義とは違います。例えば膵臓がんは、膵頭部に小さながんができ、苦痛または社会・学業・職業の機能の低下がなくても、膵臓がんは、膵臓がんと診断ができるわけです。一方、精神疾患では基底にある実態が未知であり、組織病理診断や遺伝子診断ができません。診断は症状の有無で決めますが、精神症状の多くは、正常範囲から異常域へと連続しており、病気と診断する閾値を決めなければならず、障害や機能低下が認められるかどうかで決めるしかありません。これもまた曖昧です。

精神疾患の定義がこのように曖昧なために、精神疾患の分類は、時代とともに揺れ動きます。DSM-5が取り上げた精神疾患には15の大分類がありますが、ICD-11では、非器質性の不眠症などの睡眠・覚醒障害は別の章（第7章）に、性別不合（GID）は第17章に移されました。DSM-5では、トラウマ・ストレス関連疾患の中に、急性

ストレス障害が位置付けられています。ICD-11では、災害などの状況に置かれれば誰しものが起こしうる反応なので、急性ストレス反応として第24章に移されました。

神経認知障害の中に認知症が含まれていました。ところが、2017年に国際神経学会がWHOに働きかけて、「認知症は神経系の疾患である」ということで、認知症を第8章「神経系の疾患群」に移したのです。認知症は、確かに神経系の疾患あることは間違いないのですが、神経症状だけではなくて、9割近くに精神症状が現れます。そこで世界各国の精神医学会が共同で、認知症は第6章に置くべきだと主張し、紆余曲折ありましたが、WHOは私たちの主張を受け入れました（文献1）。アルツハイマー病やレビー小体病などは神経系の疾患と分類し、アルツハイマー病による認知症は第6章に置くことが決まりました。将来、認知症を伴わないアルツハイマー病が診断できるようになるときがくるでしょう。

しかし、このような事態は何を意味しているのでしょうか。精神疾患の病態研究はやがて、精神疾患を神経回路、神経やグリア細胞あるいはゲノムの変化とある程度は紐付けることが可能になってくる時を迎えるでしょう。その時に、“精神疾患”はなくなるのでしょうか。

このような危うさを含みながらも、WHOがDALYという指標を導入して疾病負荷をランク付けしたときに、2004年の段階で、全疾患の上から3番目にうつ病（depressive disorders）が出てくる。それが2030年にはうつ病が第1位になるだろうと推定されています。

日本社会がバブル景気から一転して大不況の時代へと突入し、我が国の自殺者が年間3万人を超えたのは1998年です。自殺対策基本法が2006年、つづいて大綱が2007年に策定され、県、政令都市単位で、自殺対策協議会が設置され、自殺のリスク因子としての精神疾患、なかでもうつ病の啓発と早期発見・介入（ゲートキーパー養成、病診連携、診療科間連携など）が推し進められました。ほぼ同時期に、過重労働によるうつ病や自殺が社会問題となり、職場でのメンタルヘルスの重要性が認識され、ストレスチェック制度の確立へとつ

ながります。四疾病五事業だったものから、五疾病目に「精神疾患」が位置づけられ(2013)、これにより、地域医療計画を自治体ごとに立てていくことが義務づけられました。このように、日本国内にメンタルヘルス対策が徐々に張り巡らされたのです。

DSM/ICDの診断は、生物学的実態を診断していないと批判されています。しかし、このように、実践的には、DSM/ICDの診断の導入により、世界中の知識と経験が蓄積され、メンタルヘルスの理解は深まり、その向上につながってきたという面はあると思います。東京大学精神科の榊原英輔先生が、論文として分かりやすくまとめているように(文献2)、精神医学のサイエンスには、精神疾患の実態を解明していくサイエンス(Mechanical Science)と、実用的なサイエンス(Pragmatic Science)があると見なすならば、DSM/ICD疾病分類はこのPragmatic Scienceの発展の基盤となったといえます。

Pragmatic Scienceの例を挙げると、たとえば、うつ病では遺伝的要因、幼少時期の親との離別、虐待体験、神経症傾向、ソーシャルサポートの低さなどが発症に関係する。統合失調症の一亜型とされていたカタトニアが、統合失調症でも気分障害でも発達障害でも現れる症候群として位置付けられた。統合失調症の未治療期間(DUP)が長いと予後も悪いなどの事実が蓄積されてきました。

一方、症候に依拠するDSM/ICDがMechanical Scienceでも役に立つかどうかというのは疑問です。いくつか例を紹介します。このスライドはスコットランドの4世代の多発家系の家系図です。矢印が示している方に12番染色体に転座が起きています。常染色体遺伝したこの4世代の大家系を見ていただくとお分かり頂けるように、精神疾患の表現型は大きく異なっています。再発性大うつ病もあれば思春期の行為障害、全般性不安障害もあれば、統合失調症や統合失調感情障害など、実に多様な表現型が現れています。

次に、NIMHのゲナイン家の一卵性4つ子の例を紹介します。この四つ子は全員が統合失調症を発症します。しかしながら、1人はECTを生涯に七十回以上も受けながら、結局十分な寛解に

至らなかった。1人は、軽症にとどまり、結婚して子どもを生み、秘書として働くことができた。ここでも、原因は同じでも、その後の養育環境や社会環境、その他のファクターによって経過が大きく変わることを示している。

同じように、22q11.2欠失症候群いわゆるディ・ジョージ症候群は40近くの遺伝子が抜ける病気ですが、このグループをフォローしていきますと、幼少時にはADHD、ASD、不安症として診断されています。しかし、長じてくると統合失調症の診断が増えてくる。6~11歳のときは5%ぐらいだったのが、思春期になると40%ぐらいになる。

遺伝率の高い精神疾患では、リスク遺伝子があることは間違いない。しかし、リスク遺伝子は多数あり、しかもその他の遺伝子や環境因と相互作用しながら、神経回路・可塑性・神経伝達機能の発生、発達に多様な変化を起こし、あるときは統合失調症、あるときは気分症<気分障害>というように表現型が変化するのではないかというわけです。

このような複雑な病態形成が関与するのは精神疾患だけかということ、実はそうではありません。たとえば心筋症には、拡張型心筋症、肥大型心筋症、左室心筋緻密化障害があり、病理学的には全く違います。ところが、原因遺伝子を調べるとこの三種類の心筋症に共通する遺伝子が同定されています。現在病因が解明されていない、がん、高血圧、糖尿病など、多くの疾患はこのような複雑系疾患です。

2. ICD-11の要点

1) 構成

ICD-11-MBNDの診断ガイドラインは、表1にある項目で構成されています。1番目にまず、診断に必須の特徴が記述され、それに付加的な臨床的特徴、正常との境界が説明されています。それに続いて、疾患の経過の特徴、文化と関連した特徴、発達上の特徴、性差関連の特徴、他の疾患との境界が説明されています。

ICD-11がDSMと違うのは、診断基準ではなく、あくまで診断要件を提示していることで、診断は臨床的な総合判断に委ねられていることです。例

表1. ICD-11-MBND 診断ガイドラインの構成

1. 診断に必須の特徴
2. 付加的な臨床的特徴
3. 正常との境界（閾値）
4. 経過の特徴
5. 文化関連の特徴
6. 発達上の特徴
7. 性差関連の特徴
8. 他の疾患または状態との境界（鑑別診断）

例えば、DSM では「ある症状は○カ月以上続かなければいけない」と決められているところが、ICD-11では、多くの箇所で、「数カ月以上」と表現されています。

ICD-11の全体の構造としては、第6章のタイトルにみるように、神経発達(neurodevelopmental)という視点が加わったことでしょうか。第6章は神経発達症群から始まり、統合失調症、気分症群、不安症群と続きます。一方ICD-10ではF0～F9の10の整理箱しかなかったため、性質のことなる疾患をまとめてF0～F9のどこかに詰め込みました。例えばICD-10のF4には、神経症性障害、ストレス関連障害及び身体表現性障害が配置されています。この規則が外れたので、疾患分類がすっきりしていません。

2) 統合失調症または一次性精神症<精神病>群

統合失調症の診断の主な特徴を挙げます。ICD-10にあった亜型分類は廃止され、現在の症状をより詳細に特定するようになっています。陽性症状、陰性症状、抑うつ症状、躁症状、精神運動症状、認知症状、これらの項目にわたって4段階で程度を評価する、となっています。

診断要件をこの表2に示しました。この中のいずれかの二つ以上の症状が1カ月以上ということになります。被影響体験、させられ体験、作為体験は、DSM では妄想として一括りにされますが、ICDでは伝統的に自我障害が妄想と区別されています。一方で、Schneiderの1級症状には特別な重みを与えられていません。

表2. 統合失調症の診断要件

- 下記のうち少なくとも2つの症状が、(本人の訴えや、臨床家または他の情報提供者の観察により) 1カ月以上の期間、ほとんどいつも出現していなければならない。該当症状のうち、最低1つは以下の項目 a) ~ d) のいずれか：
- a. 持続性の妄想
 - b. 持続性の幻覚
 - c. 解体した思考(思考形式の障害)
 - d. 被影響体験、させられ体験、作為体験
 - e. 陰性症状
 - f. ひどく解体した行動、あらゆる目標指向性気づかれることがある
 - g. 精神運動性障害(カタトニア性の落ち着きのなさや興奮、常同姿勢、ろう屈症、拒絶症、緘黙、または昏迷など)

初回エピソードなのか、複数回エピソードなのか、あるいは持続性なのかということ縦断的経過の属性として分類します。

急性一過性精神症<急性一過性精神病>は、ICD-10では統合失調症状を伴う急性多形性精神病性障害と伴わない急性多形性精神病性障害とに分けていましたが、ICD-11ではこの亜型分類はなくなります。また、妄想性障害と感応性妄想性障害とを分けていましたが、これも妄想症にまとめました。

3) 強迫症

ICD-10では、強迫的認知をともなって行動が現れる障害と強迫的認知を伴わないで反復行動だけが現れる障害を分けていました。ICD-11ではこれらをまとめて、「強迫症及び関連症群」に配置しています(表3)。また自己臭関係付け症<自己臭症>が新たに加わりました。これは、日本の研究が評価されたと聞いています。さらに九大の中尾先生が専門としている、ためこみ症もOCDに加えられました。トゥレット症候群の主たる収載先は「神経系の疾患」ですが、第6章にもsecondary parentingとしてクロスリストされています。

精神医学の講演録

表3. 強迫症及び関連症群

ICD-11 強迫症 および関連症群	ICD-10 神経症性障害、ストレス 関連障害および身体表現性障害	注意
強迫症	F42 強迫性障害	各疾患の洞察を2段階評価
身体醜形症	F45.2 心気障害	ICD-10では身体醜形障害は心気 障害に分類されている
心気症	F45.2 心気障害	
自己臭関係付け症(自己臭症)	(該当する診断カテゴリなし)	
ためこみ症	(該当する診断カテゴリなし)	
向身体性反復行動障害 a. 抜毛症 b. 皮膚むしり症	ICD-10 習慣および衝動の障害 a. F63.3 抜毛症 b. F63.8 他の習慣および衝動の障害	
トゥレット症候群	F95.2 音声および多発運動性の合併した チック症(ド・ラ・トゥレット症候群)	ICD-11ではトゥレット症候群は 第8章が主たる収載先で、OCRD 群にもクロスリスト(参考のため 掲載)される

松本ちひろ先生 作成

4) 心的外傷後ストレス症 (PTSD)

DSM-5と ICD-11の違いが大きいのが PTSD の診断です。米国は PTSD が社会問題になっているせいか DSM-5では詳細な診断基準が作られています。一方 ICD-11ではかなり簡略化されており、A. 極度の脅威や恐怖を伴う(短期または長期の)出来事や状況への曝露および中核症状として B. (1) 再体験、(2) 心的外傷となった出来

事の回避、(3) 過覚醒が認められることが要件となっています。

5) パーソナリティ症<パーソナリティ障害>

大きく変更されているのがパーソナリティ症<パーソナリティ障害>です。ICD-10では、9つのタイプにパーソナリティ障害を分けていました。ICD-11では、このカテゴリー分類を排除し、共通の診断要件として、長く続いている自己に関す

表4. ICD-11 PTSD の診断要件

- A. 極度の脅威や恐怖を伴う(短期または長期の)出来事や状況への曝露
- B. 心的外傷となる出来事や状況に続いて、以下の3つの中核要素が観察される:
 - 心的外傷となった体験の現在における再体験。再体験では、出来事がただ思い出されるだけではなく、今ここで再び起こっているものとして体験される。(「再体験」)
 - 心的外傷となった出来事の再体験を引き起こしそうなものの入念な回避。(「回避」)
 - 現在でも大きな脅威が存在しているかのような持続的な知覚。(≒「過覚醒」「覚醒亢進」)
- 障害は、有意な機能障害をもたらす

表5. パーソナリティ症に共通の診断ガイドライン

診断に必須の特徴

- パーソナリティの障害が長期 (> 2年)
- 自分に関する問題(アイデンティティ、自己価値、自己認識の正確さ、自己主導性)および/または
- 対人関係に関する問題(たとえば、親密で互恵的な関係性の構築と維持、他者の観点の理解、対人衝突への対処)
- 障害は、認知、情動体験、情動表出、および行動の非適応的なパターンに表れる(すなわち単発的ではない)

る問題（アイデンティティ・自己評価・自己認識の正確さ、自己機能性）あるいは対人関係に関する問題が診断要件とされています（表5）。次に、パーソナリティ症の重症度を軽度、中等度、重度、困難（閾値下）としてディメンショナルに評価します。さらに、パーソナリティ特性をレーダーチャートのように評価して、パーソナリティ全体の特徴を描き出します（図1）。

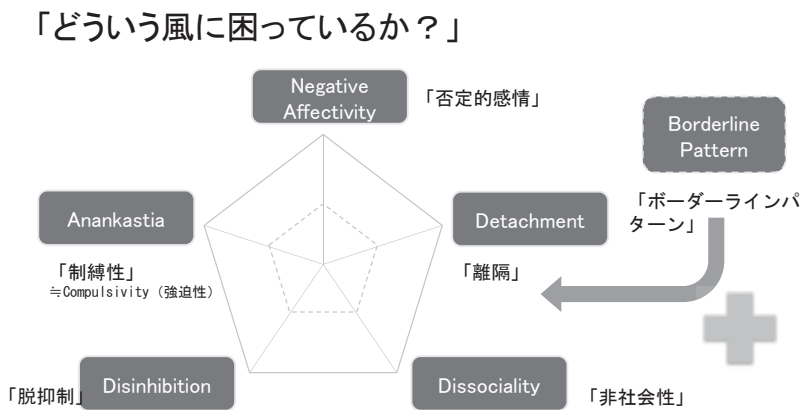
ボーダーラインに関しては、臨床の有用性があるという判断で、特定用語としてガイドラインに

入っております。

6) 物質使用症<物質使用障害>

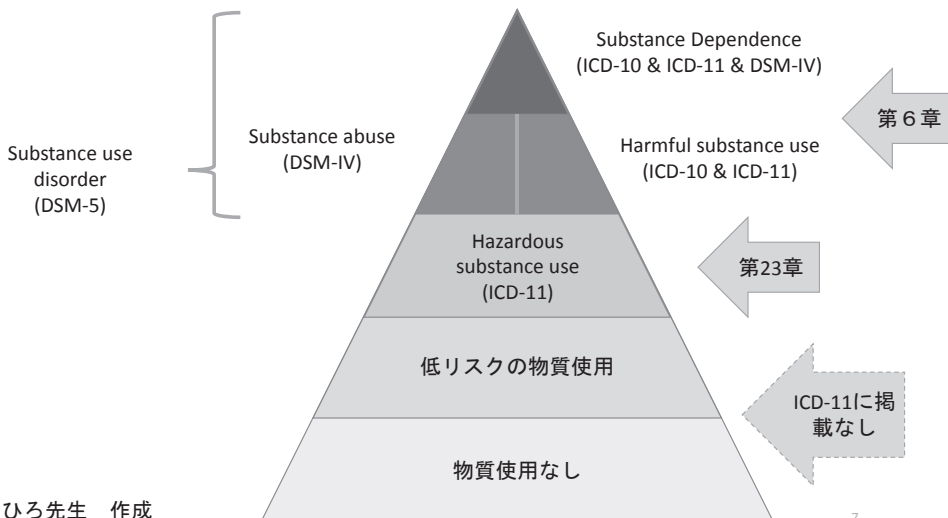
物質使用症では、嗜癖行動、すなわちゲーム行動症やギャンブル行動症などと、物質使用による疾患が分かれています。使用する物質の種類を細かく確定して分類します。また物質使用症もディメンショナルな評価が導入され、「物質使用なし」に定義するのが難しいとして、hazardousの物質使用が23章に置かれ、6章には有害な (harmful)

図1. パーソナリティ特性の評価



松本ちひろ先生 作成

図2. 物質使用障害（複数回使用）のスペクトラム



松本ちひろ先生 作成

の使用、物質依存が配置されています（図2）。

おわりに

本日は、精神疾患とはなにかという問題と、ICD-11では精神疾患をどう分類しているかという話を致しました。私たちは、精神疾患とはなにかと考え続けていかなければなりません。一方、ICD-11は信頼性とともにも有用性、利便性も重視して作成されています。みなさまも、その使いやすさを感じるとは思いますが、準備が必要です。日本精神神経学会では、ICD-11の病名・用語の和訳を検討してきました。また現在、精神疾患の診断ガイドラインの翻訳を進めています。ICD-11

が臨床に導入される前に、ICD-11に慣れて頂くために様々な教材を用意する予定です。

ICD-11をさらに詳しく知りたい方は、<https://icd.who.int/en/> をご覧ください。また、あくまで草案ですが、翻訳が済んでいる診断ガイドラインを <https://gcp.network/ja/icd-11-guidelines> でご覧頂けます。

参考文献

- 1) Gaebel W, Jessen F, Kanba S. Neurocognitive disorders in ICD-11: the debate and its outcome. World Psychiatry. 2018 Jun ; 17 (2) : 229-230. doi : 10.1002/wps.20534.
- 2) 榊原英輔、精神医学における M 科学と P 科学、加藤忠史責任編集、山脇成人、神庭重信総監修、精神医学における科学的基盤1、p.18-28、学樹書院、2020.

私が気になった本

佐野厚生総合病院 大嶋明彦

コロナ疫病の重圧の中で、なぜか私が再読したくなったのは鴨長明の『方丈記』（蜂飼耳訳、光文社古典新訳文庫）である。訳者まえがきによると、迷う人によって書かれた、迷いのある書物だから、受け手は共鳴するのではないか、という。なお、冒頭の「ゆく河の流れは絶えずして…」を、夏目漱石は「Incessant is the flow of water…」と英訳した（岩波書店版・漱石全集より）。

コロナで倒れた志村けんは『志村流』（三笠書房）という、人々のところを楽しませてくれる書物を遺した。私が毎週日曜にザ・ドリフターズの『8時だヨ！全員集合』のお世話になっていたのは小学生の頃である。私は研修医時代にパート先の病院のクリスマス会で「バカ殿様」を演じたが、途中でズボンがずり落ちて、大勢の患者さんの前でパンツ丸出しとなり、恥ずかしい思いをした。

さて、昔も今もエロスの力は普遍的であるらしい。大塚ひかりの『エロスでよみとく万葉集 えろまん』（新潮社）では、「籠もよ み籠もち」で始まる第1歌を次のように現代語訳している。「その籠、ナイスだね。スコップもセンス抜群だね。超おしゃれな籠とスコップ持って、この岡で若菜を摘んでるそこの君、家はどこ？ 名前を教えて。見てごらん、視界の限り、大和は俺が治め

る国さ。隅から隅まで俺の息がかかっているんだぜ。俺こそ教えてやるよ、家も名前もね。」

さらに気分転換したい向きには、きたやまおさむと前田重治の九大コンビによる『良い加減に生きる 歌いながら考える深層心理』（講談社現代新書）を薦めたい。ザ・フォーク・クルセイダーズの『帰ってきたヨッパライ』は超名曲である。きたやま氏は述べる。「総じて、「いい加減」は悪いものとしてとらえられ、多くがいい加減さを許さない、明確なものを求めています。しかし日本語が示すように、「いい加減」は「良い加減」でもあります。そのことを知れば、視野の広がりと思考の柔軟性につながり、成長や健康、創造的な生き方や考え方に導かれる可能性がおおいにあるのです。」超イイ加減人間である私に対する激励のようである。

最後に触れるのは、惜しくも最近テロ集団の凶弾の犠牲となられた中村哲先生の『アフガニスタンの診療所から』（ちくま文庫）である。先生は現地での医療活動や治水事業などにより、65万人の命を救ったといわれており、本書でも国際協力の重要性を強調なさっている。先生もまた、九大医学部の卒業生でいらした。合掌。

研究所使用状況

研究所使用状況

H31. 1. 9	心理集団療法 医療心理学研究所 詳読会	11	心理集団療法
10	心理集団療法	13	福岡社会福祉研究会
12	福岡社会福祉研究会	17	心理集団療法
16	心理集団療法	18	心理集団療法
17	心理集団療法	21	天神連句会
20	天神連句会	24	心理集団療法
23	心理集団療法	25	心理集団療法
24	心理集団療法	R 1. 5. 8	心理集団療法 医療心理学研究所 詳読会
30	心理集団療法	9	心理集団療法
31	心理集団療法	11	福岡社会福祉研究会
2. 6	心理集団療法	15	心理集団療法
7	心理集団療法	16	心理集団療法
9	福岡社会福祉研究会	19	天神連句会
13	心理集団療法 医療心理学研究所 詳読会	22	心理集団療法
14	心理集団療法	23	心理集団療法
17	天神連句会	29	心理集団療法
20	心理集団療法	30	心理集団療法
21	心理集団療法	6. 5	心理集団療法
27	心理集団療法	6	心理集団療法
28	心理集団療法	8	福岡社会福祉研究会
3. 6	心理集団療法	12	心理集団療法 医療心理学研究所 詳読会
7	心理集団療法	13	心理集団療法
9	福岡社会福祉研究会	16	天神連句会
13	心理集団療法 医療心理学研究所 詳読会	19	心理集団療法
14	心理集団療法	20	心理集団療法
17	天神連句会	26	心理集団療法
20	心理集団療法	27	心理集団療法
21	心理集団療法	7. 3	心理集団療法
27	心理集団療法	4	心理集団療法
28	心理集団療法	10	心理集団療法 医療心理学研究所 詳読会
4. 3	心理集団療法	11	心理集団療法
4	心理集団療法	13	福岡社会福祉研究会
10	心理集団療法 医療心理学研究所 詳読会	17	心理集団療法
		18	心理集団療法
		21	天神連句会
		24	心理集団療法

- | | | | |
|-----|------------------------|-----|------------------------|
| 25 | 心理集団療法 | 20 | 心理集団療法 |
| 31 | 心理集団療法 | 21 | 心理集団療法 |
| 8. | 1 心理集団療法 | 27 | 心理集団療法 |
| 7 | 心理集団療法 | 28 | 心理集団療法 |
| 8 | 心理集団療法 | 12. | 4 心理集団療法 |
| 17 | 福岡社会福祉研究会 | 5 | 心理集団療法 |
| 18 | 天神連句会 | 11 | 心理集団療法
医療心理学研究所 詳読会 |
| 21 | 心理集団療法 | 12 | 心理集団療法 |
| 22 | 心理集団療法 | 14 | 福岡社会福祉研究会 |
| 28 | 心理集団療法 | 15 | 天神連句会 |
| 29 | 心理集団療法 | 25 | 心理集団療法 |
| 9. | 4 心理集団療法 | 26 | 心理集団療法 |
| 5 | 心理集団療法 | | |
| 11 | 心理集団療法
医療心理学研究所 詳読会 | | |
| 12 | 心理集団療法 | | |
| 14 | 福岡社会福祉研究会 | | |
| 15 | 天神連句会 | | |
| 18 | 心理集団療法 | | |
| 19 | 心理集団療法 | | |
| 25 | 心理集団療法 | | |
| 26 | 心理集団療法 | | |
| 10. | 2 心理集団療法 | | |
| 3 | 心理集団療法 | | |
| 9 | 心理集団療法
医療心理学研究所 詳読会 | | |
| 10 | 心理集団療法 | | |
| 12 | 福岡社会福祉研究会 | | |
| 16 | 心理集団療法 | | |
| 17 | 心理集団療法 | | |
| 20 | 天神連句会 | | |
| 23 | 心理集団療法 | | |
| 24 | 心理集団療法 | | |
| 27 | 日本臨床音楽療法学会理事会 | | |
| 30 | 心理集団療法 | | |
| 31 | 心理集団療法 | | |
| 11. | 6 心理集団療法 | | |
| 7 | 心理集団療法 | | |
| 9 | 福岡社会福祉研究会 | | |
| 13 | 心理集団療法
医療心理学研究所 詳読会 | | |
| 17 | 天神連句会 | | |

入会案内

入 会 案 内

本研究所の活動の一環として「福岡・行動医学研究会」を主催しております。会員の皆様には次のようなご案内をさせていただきます。

1. 本研究所主催の研究会のご案内
2. 「福岡行動医学雑誌」の配布及び雑誌への投稿（無料）
3. 研究所の無料使用

会費は年間2,000円です。ご入会ご希望の方は、本研究所宛ご連絡のうえ年会費を以下の口座にお振り込み下さい。

郵便振込 01790-8-791

加入者名 福岡・行動医学研究会 代表 林道彦

編集後記

2019年4月、九州大学名誉教授神庭重信先生が第3代福岡行動医学研究所長に就任されました。神庭先生はご紹介するまでもない高名な脳科学者であり臨床医であります。九大精神科教授在任中から初代所長中尾弘之先生を深く尊敬されておりました。そのご縁で所長就任をご承諾いただいたのです。本研究所は中尾先生のご発案で、若い精神科医の支援の一助になればということで設立しました。神庭先生も会員諸氏の夢が広がるように研究所が発展することを願っているいろいろと構想を練っておられます。

2019年12月、中村哲医師が銃撃を受け亡くなられました。中村医師はかれこれ40年近く、アフガニスタンで保健医療活動から治水工事による砂漠の緑地化まで、アフガンの民とともに地に根差した活動をされておりました。そして今回の新型コロナウイルス感染症拡大です。世界が大きく変わりつつある予感をはらんでいるような時代の節目に、本研究所が再出発することとなります。福岡から精神医学の知を発信できればとひそかに考えています。

皆様のご支援とご鞭撻のほどよろしく申し上げます。

(記 林 道彦)

福岡行動医学雑誌 第26巻 第1号 2019

発行 令和2年6月5日
編集者 神庭重信 九州大学名誉教授
林 道彦 医療法人うら梅の郷会理事長
編集アドバイザー 中尾智博 九州大学教授
発行者 医療法人 福岡・行動医学研究所
うら梅の郷会
〒810-0001 福岡県福岡市中央区天神2-13-17
恒松ビル9階
電話 092-722-0606
FAX 092-722-4139
印刷・製本 九州コンピュータ印刷
