

福岡行動医学雑誌

2024年

第30巻

第1号

目次

Contents

■巻頭言

精神疾患の多因子性とその軌跡…………… 神庭 重信

■特集 臨床医の疑問に答える

ICD-11の適応反応症…………… 本村 啓介
精神展開剤の臨床応用の可能性…………… 谷 英明^{ほか}
レカネマブの登場で認知症医療はどう変わるか?…………… 岩田 淳
バイオマーカー研究の最前線(1): 脳画像研究から何がわかったのか…………… 橋本 亮太^{ほか}
ピーター・ブロス再訪 ―思春期の自我理想と治療論を巡って―…………… 生田 憲正
不登校に精神科医ができること…………… 宇佐美政英
身体拘束削減に向けた取り組み: 帆秋病院を例に…………… 帆秋 伸彦^{ほか}

■受賞報告

日本人ためこみ症患者の臨床的特徴…………… 桑野 真澄
強迫症における意思決定障害と安静時脳活動…………… 蓮澤 優
治療抵抗性および超治療抵抗性統合失調症患者における
左内側頭頂葉の脳回低形成と表面積減少…………… 北島 和俊
地域住民における血清 s-アデノシルメチオニン、
s-アデノシルホモシステインおよびその比と認知症発症
および死亡の関連…………… 三原 茜

■寄稿論文

精神医学の全体論的方法論再考—精神医学的症状学の洗練のために—…………… 古城 慶子

■エッセイ

統合失調症支援で出会う成功体験・よくある失敗…………… 池淵 恵美
精神障害者家族が精神科医療に望むこと…………… 岡田久実子

■講演録

他職種による訪問支援の場における精神療法…………… 高木 俊介

■対談録

人間学的精神医学とスピリチュアリティ—井原裕氏との対談録 前半

■私が気になった本

気になる本…………… 上野 雄文

入会案内

編集後記…………… 林 道彦

目 次

Contents

■ 巻 頭 言

精神疾患の多因子性とその軌跡……………	神庭 重信	1
---------------------	-------	---

■ 特集 臨床医の疑問に答える

ICD-11の適応反応症……………	本村 啓介	3
精神展開剤の臨床応用の可能性……………	谷 英明 ^{ほか}	7
レカネマブの登場で認知症医療はどう変わるか？……………	岩田 淳	11
バイオマーカー研究の最前線(1): 脳画像研究から何がわかったのか… ピーター・ブロス再訪	橋本 亮太 ^{ほか}	19
一思春期の自我理想と治療論を巡って……………	生田 憲正	25
不登校に精神科医ができること……………	宇佐美政英	31
身体拘束削減に向けた取り組み: 帆秋病院を例に……………	帆秋 伸彦 ^{ほか}	39

■ 受賞報告

日本人ためこみ症患者の臨床的特徴……………	桑野 真澄	45
強迫症における意思決定障害と安静時脳活動……………	蓮澤 優	57
治療抵抗性および超治療抵抗性統合失調症患者における 左内側頭頂葉の脳回低形成と表面積減少……………	北島 和俊	73
地域住民における血清 s-アデノシルメチオニン、 s-アデノシルホモシステインおよびその比と認知症発症 および死亡の関連……………	三原 茜	89

■ 寄稿論文

精神医学の全体論的方法論再考—精神医学的症状学の洗練のために— …	古城 慶子	99
-----------------------------------	-------	----

■ エッセイ

統合失調症支援で出会う成功体験・よくある失敗……………	池淵 恵美	105
精神障害者家族が精神科医療に望むこと……………	岡田久実子	113

■ 講演録

他職種による訪問支援の場における精神療法……………	高木 俊介	119
---------------------------	-------	-----

■ 対談録

人間学的精神医学とスピリチュアリティ—井原裕氏との対談録 前半……………		135
--------------------------------------	--	-----

■ 私が気になった本

気になる本……………	上野 雄文	139
------------	-------	-----

入会案内……………		143
-----------	--	-----

編集後記……………	林 道彦	
-----------	------	--

精神疾患の多因子性とその軌跡

福岡行動医学研究所所長 神庭 重信

筆者は、精神疾患の生物医学的研究を開始するにあたり、脳は複雑な臓器だが、原因は案外単純なのではないか、という楽観的な見込みを持っていた。40年以上が過ぎた今、その見込みはレット症候群のように正しかった例外もある。だが多くの精神疾患は、原因が複雑で、しかも脳自体が複雑な臓器であるため、研究は困難を極め、いまだに原因は不明瞭なままである。とはいえ、「精神疾患は多因子疾患である」ということがはっきりしたことは、大きな進歩だったのではないかと思う。多因子疾患という概念は1960年に、本態性高血圧の病態仮説として提唱されるまで (Oldham PD et al., Lancet, 1960)、疾患研究のパラダイムではなかった。それまでの内因性 (本態性) 疾患の研究は、主として単一の原因や病態の発見を求めて行われていた。

レット症候群の研究では、連鎖解析が成功し、単一遺伝子疾患 (MeCP2遺伝子の変異) であることが同定された。加えて、MeCP2遺伝子の変異は、レット症候群だけでなく、知的発達症、自閉症、双極症、統合失調症などの幅広い精神疾患にも見いだされ、現れる表現型は多様性を示すこと (遺伝子の多面発現 pleiotropy) がわかったのである。

以下に精神疾患の軌跡研究を紹介する。22q 欠失症候群 (DiGeorge 症候群) では40以上の遺伝子が欠失し、患者は複数の器官に異常を抱える。しかも多様な精神疾患を発症することから、精神

医学の領域でも研究対象となっている。本症候群の軌跡を追うと、疾患の表現型は神経発達とともに変化し、児童期には、ADHD、ASD、不安症の率が高く、AYA 世代以降になると統合失調症が多くなる (Jonas RK et al., Biol Psychiatry, 2014)。

カナダの Ann Dufy ら (Am J Psychiatry, 2019) は、双極症を持つ親から生まれた子供の臨床経過を20年間にわたり調査した。その結果、小児期の睡眠障害と不安症は、成人後の気分症のリスクをそれぞれ1.6倍と1.8倍に増加させることを予測し、抑うつ症状と躁症状のリスクをそれぞれ2.7倍と2.3倍に増加させることを予測した。双極症の出現に関する最も適合性の高いモデルは、非特異的な児童期の前駆症状から青年期のうつ病、そして躁病または軽躁病エピソードに至る漸進的な順序であった。

このように、精神疾患の表現型は遺伝子の多面発現という性質に加え、神経発達とともに変化することが明らかになった。現在の診断カテゴリーがプラグマチックに有用であるとしても、各診断カテゴリーが、明確に異なる発症メカニズムを持つと仮定することにさらなる警告を与えるものである。脳の発達には、遺伝子に埋め込まれたプログラムとともに環境の影響が大きく及ぶ。横断的研究に加えて、ライフスパンでの精神疾患の神経生物学的な姿を明らかにすることが望まれる。

ICD-11の適応反応症

国立病院機構肥前精神医療センター 本村 啓介

抄録：ICD-11の適応反応症は、ストレス反応症候群の一種として新しく概念化され、独自の症状基準として、ストレス因への「とらわれ」preoccupation が採用されることになった。しかし、他の診断基準を満たさない場合に使用するという従来の位置づけも残っており、また児童・思春期では主観的な訴えを必須としないなど、まとまらない印象を受ける。複雑な力学の下で新しくなったこの診断カテゴリーが定着するまでには、しばらく時間がかかりそうである。

キーワード：stress response, maladaptive reaction, preoccupation

寄稿にあたって

この度、本誌に寄稿させて頂くにあたり、本題に入る前に一言述べさせて下さい。福岡行動医学研究所長が松尾正先生から神庭重信先生へと交代し、この雑誌も様変わりして、随分と立派になりました。全国的に著名な精神科医の論文も増えました……が、正直言って一抹の寂しさを感じております。松尾所長時代には、他の雑誌には載っていないようなエクセントリックな論文や、あるいは九大精神科という医局での人のつながりを前提とした内輪話や追悼文が欠かせませんでした。もちろん、そのような内輪話に頼る限り、興味を持つ人の数は限られてしまいます（本来ならそれは、同門会誌が果たすべき役割かもしれません）。けれども、そのような内輪話を減らしていき、立派な著者の論文をどんどん増やしていくと、すでに医局で何冊も購入してある専門誌とよく似たものになってしまい、わざわざ年会費を支払って購入する理由も見当たらなくなっていく—ここにディレンマがあるように思われます。

数年前から教室のご支援を受けて、九大精神科の古い診療録の調査研究を続けており、その関連で、日本の近現代の歴史に関する本を読んでいるのですが、現代の歴史学はかつてのように、権力者や傑出した人物に焦点を当てるばかりではなく、社会を構成するさまざまな人たちの生きざまも分析する、より社会的なものとなってきています。そのような流れの中では、その時代を生き

た人たちの生きざまをうかがわせる資料が鍵になってくるのですが、例えば近代日本の教養主義に関して分析したある本では、旧制高校の生徒における購入雑誌の人気ランキング、愛読書の人気ランキングといった、非公式のデータが紹介されています（筒井清忠「日本型教養の運命」）。これらは、傑出人の生活史や業績を追うだけでは決して得られない、当時の旧制高校ではぐくまれた文化を知る上での貴重な手がかりなのです。

そういうわけで私からの提案は、本誌の一部を割いて、この時代を生きる私たち精神医療従事者が日々考えること、思い悩むこと、共通の興味や心配事、つまりは同業者が集まる懇親会での雑談のようなものを、ありのままに記録としてとどめておくことです。そうすれば50年後の歴史家にとっては、類のない資料になっているかもしれません。

「適応反応症」という訳語について

閑話休題、今回は ICD-11の適応反応症について説明することが課題でした。「適応反応症」は、ながらく「適応障害」と呼ばれてきた診断カテゴリーの訳語を新しくしたものです（英語表記 Adjustment disorder の変更はありません）。DSM-III 以来、disorder は「障害」と訳されてきたのですが、そうなる障害者基本法の障害 disabilityとの区別が困難になると指摘されました（ご存じの通り、disorder があるからと

いって disability があるとは限りません)。そのため、DSM-5より“xx disorder”を「xx症」と訳すようになりました。DSM-5の段階では、まだ「障害」と「症」とが混じっていたのですが、ICD-11そしてDSM-5TRでは、ほぼ「症」で統一することができました。そのようななか、Adjustment disorderを「適応症」と訳してしまうと、これは医薬品の有効性が認められた疾患を指すために用いられてきた語ですので、混乱を招くことになります。「適応不全症」との案も出しましたが、そうなると、適応への努力が足りないかのような印象を与えかねないだろう、「適応反応症」であれば、適応への努力の結果至った病気であることがわかりやすい、ということになりました。意識にすぎる感じがしなくもありませんが、ICD-11の本文中でも Adjustment disorderとは maladjustment reaction である等々と書いてあることもあり、「適応反応症」は、悪くない訳語かと思っておりますが、いかがでしょうか。

ICD-10の「適応障害」ができるまで

(そのようなわけで、ICD-10およびDSM-5までのものを「適応障害」、ICD-11およびDSM-5TR以降のものを「適応反応症」と訳しわけることにします)。ICDは20世紀のはじめに国際死因分類として始まりましたが、第二次大戦後には国際疾病分類となり、ICD-6(1948)ではじめて本格的に精神疾患を組み込むようになりました。そして適応障害の前身にあたる、一過性のストレス反応を指す診断カテゴリーは、当初から存在していました(“Acute Situational Maladjustment”)。ICD-6からICD-9まで(そしてDSM-IおよびII)は、おおよそ「外因性/内因性/心因性」という流れに沿った配列になっており、そのあとに知的障害や児童期の問題といった「その他」が来ていたのですが、このカテゴリーは「その他」の位置に置かれており、「心因性」の位置にある神経症群には含まれていませんでした。ICD-7, 8でもおおよそ同様であり、またDSM-I, IIでも大きな違いはありませんでした(基本的に、DSM-IはICD-6に、DSM-IIはICD-8にならっています)。

ICD-9(1978)では「ストレスへの急性反応」(数時間から数日)と「適応反応」(数日から通常数か月以内)という区別が生まれましたが、転機となったのはやはりDSM-III(1980)であり、この時点で初めて、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、つまり慢性に経過するストレス反応という概念が採用されました。この時同時に、適応障害に特徴的な二つの基準も定められました。一つは、他の精神疾患が診断される場合には適応障害とは診断できないこと(便宜的にこれを「閾値下基準」と呼んでおきます)、ストレス因が消失してからも6か月以上持続する場合には他の診断に変更すべきであること(これを「6か月基準」と呼んでおきます)。つまり、現在まで用いられた「適応障害」の診断基準は、PTSDと同時に成立したことになります。その後、ICD-10(1992)もPTSD概念を採用しました。ただし、DSM-IIIおよびIVの適応障害は、他の疾患群から独立して分類されていたのに対して、ICD-10ではF4の神経症群に含められていることは皆さまご存じかと思います。

「適応障害」への批判

しかしこうして出来た、従来型の「適応障害」については、いくつかの問題が指摘されていました。一つ目の理由は、基準となる症状を提示していないために、他の診断カテゴリーとの区別が難しいことです。もちろん、他の精神科診断がつけば適応障害とはつけない、という「閾値下基準」はあるのですが、気分症群や不安症群にも閾値下カテゴリー(「他の特定されるxx症」)があり、それらを使い分ける基準は明確ではありません。二つ目の理由は、正常な反応との区別がはっきりしないことです。三つ目の理由は、適応障害は自殺行動との関連が強いなど、決して軽症とは言えないのに、閾値下基準のために軽症と思われてしまうことです。四つ目の理由は、他の診断を鑑別してようやくつけられるという性質のために、臨床研究が進まないことです¹⁾。こういった理由により、数少ない専門家たちは、「閾値下基準」の撤廃を目指すようになりました。

新しい動き

そのようななか、ICD-11に向けた新しい流れを作ったのは、チューリヒ大学の心理士、Andreas Maercker 教授です。Maercker は旧東独出身で、一度西側への脱出に失敗したときには拘留所生活も経験したようですが、その後は PTSD などトラウマ関連の病態に関する専門家となります。適応障害についても、地域で生活する高齢者を研究し、その臨床の特徴を抽出したりしています。その Maercker が2007年に発表したのが、適応障害を新しい基準によって特定する試みです²⁾。過去の自身の研究を基に、適応障害を、侵入思考、回避および適応の失敗という基準でとらえることを提案しました（PTSD との類似が目につきます。またこの時点では、閾値下基準も6か月基準も使用されていませんでした）。といっても、従来の基準で診断される人たちとぴったり一致する、というわけではなかったのですが、その後、やはり Maercker が同様の考えを基に、Adjustment Disorder New Module (ADNM) という質問紙を作成したところ、それをを用いた研究が一挙に広がって、これまで乏しかったエビデンスがこの領域にもたらされるようになったため、この新しい基準が受け入れられるようになってきました。

ICD-11の適応反応症

ICD-11の「適応反応症」は、2013年の時点でおおよそ決定されていたものの、2018年になってようやく正式に公表されました。まず疾患の位置づけとしては、DSM-5 (2013) にならい、PTSD と同じ疾患群、つまりストレスと特に関連する疾患群に含まれています。そして適応反応症の「診断に必須の特徴」は、次のように書かれています。

- 特定可能な、単一もしくは複数の心理社会的ストレス因（たとえば、単一のストレスフルな出来事、起こりつつある心理社会的困難、ストレスフルな生活状況の組み合わせ）に対する不適応反応 maladaptive reaction で、通常ストレス因から1か月以内に出現する。例として離婚、

関係の喪失、失業、病気の診断、最近生じた障害、家庭または職場での葛藤が挙げられる。

- ストレス因への反応の特徴は、ストレス因やその結果についてのとらわれ preoccupation である。その例には過度の心配、ストレス因についての反復的で苦痛に満ちた思考、その影響についての絶え間ない反芻が挙げられる。
- 他の精神疾患ではよりうまく説明できない。
- ストレス因とその影響が一旦なくなれば、症状は6か月以内に消退する（ストレス因がより長い期間持続しない限り）。
- ストレス因に対する不適応のために、個人生活、社会生活、学業、職業または他の重要な機能領域に有意な障害が生じている。機能が保たれていたとしても、相当の努力が必要となっている。

原案の段階では侵入思考 intrusion だったものがとらわれ preoccupation にかわり、閾値下基準や6か月基準はこれまで通りの形で残ることになりました。

問題点

そもそも「とらわれ」が果たして病的な症状と言えるのでしょうか。ストレス因が消失したあとでもとらわれ続けるのであればそれは病的でしょうが、ストレス因が作用し続けるなかでそれに「とらわれ」ているのは病的とは言えないのではないのでしょうか。

例えば「あの上司さえいなければ」と訴えて診断書を求める患者さんには、とらわれ preoccupation 基準はぴったりと言えるでしょう。けれども、昔から知られるとおり、子どもや思春期の少女少女では、ストレス因についてはっきり語れないことも一般的です。その点については ICD-11 の診断基準のなかにも、子どもや思春期の場合にはとらわれを言語化できない場合がある、などと書いて、必ずしもとらわれ基準を満たす必要はないことが示唆してあるのですが、このことが長期的にどのような影響を与えるのかは不明です。発達症や知的能力症のような、言葉の乏しい集団の苦しみが周縁化されることにならないかについて

も気がかりです。

このような変動の背後には、増大し続けるトラウマ研究者たちの力があるのかもしれませんが。PTSD に対する治療研究のなかで、無意識、行動、認知といった標的に代わって、身体を標的とするさまざまな治療法が開発されると、それは PTSD というカテゴリーよりもはるかに広い適応範囲を持っていることが期待されるようになりました。その期待が、PTSD の基準を緩めようとする強い圧力となるのですが、それは今日まで実現されていません。ほとんどの精神疾患と同様、PTSD でさえ、実は多因子疾患なのですが、それを言ってしまうと、ある状況では加害者の責任を減免することになりかねないので、極端な場合に限って原因—結果の線形的な因果関係が存在するかのように概念化されなければならなかった。もしも「出来事基準」を緩めてしまえば、個人的要因の占める割合がどんどん大きくなっていき、結局は PTSD 自体が信頼するに値しない、あてにならない診断カテゴリーだ、ということになってしまう。そうなると被害を受けるのは当事者なのです。

DSM-5の頃から、PTSD の出来事基準は満たしているが、症状基準は満たしていない場合、および、出来事基準を満たさない程度のきっかけによって症状基準を満たす症状が出現している場合、いずれも適応障害と診断すると書かれるようになり、ICD-11にも引き継がれました。PTSD の研究が進むにつれて、不全型 PTSD の存在が大きくなっていき、適応反応症がその受け皿となっていったようです。適応反応症のこのような位置づけ方は、トラウマ専門家ではない私たち一般精神科医のものとはかなりかけ離れているようにも感じられます。あるいは私たちもこれから少

しずつ、「不全型 PTSD としての適応反応症」という見方を身に着けていくことになるのでしょうか。基本的には PTSD は慢性の、適応反応症は一過性の疾患であるはずなのですが。

おわりに

いろいろな意味ですっきりしない改訂です。正常なストレス反応を医療化しないように、というのが改訂理由の一つだったはずですが、適応反応症の診断閾値を上げたところで、精神科に来る患者さんが変わるわけではありません。それよりむしろ、グレーゾーンの存在を正式に認め、そのような例ではまず関係者が一堂に会して、誰が何をすべきかを話し合う習慣を確立する方がよいのではないのでしょうか。社会問題の医療化を防ぐためには、そのような会議が欠かせないはずであり、上司のハラスメントを訴える社員が受診されたなら、労働組合や労働基準監督署なども連携しつつ、医療に関わるべき問題はどこにあるのか（もしくははないのか）を見極められたらよいように思うのですが、なかなかそういう話にはなっていないようです³⁾。

文 献

- 1) Bachem R, Casey P, 2018. Adjustment disorder: A diagnosis whose time has come. *J Affect Disorders* 227: 243-253.
- 2) Maercker A, Einsle F, Köllner V, 2007. Adjustment disorders as stress response syndromes: A new diagnostic concept and its exploration in a medical sample. *Psychopathology* 40: 135-146.
- 3) Domhardt M, Baumeister H, 2018. Psychotherapy of adjustment disorders: Current state and future directions. *World J Biol Psychiatry* 19; S1; S21-S35.

精神展開剤の臨床応用の可能性

慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室 谷 英明、平田真結子、米澤賢吾

抄録：近年、難治性精神疾患に対する精神展開剤を用いた治療が世界的に注目を集めている。精神展開剤は、知覚を変化させ、神秘体験をもたらす、諸外国では古くから宗教儀式に使用されてきた。20世紀には LSD やマジックマッシュルームの成分であるシロシビンの合成が進み、精神医学分野における研究が活発化したが、規制薬物の指定を受け、一時期停滞していた。しかし、近年、うつ病やターミナル患者の不安・抑うつ、心的外傷後ストレス障害、依存症など様々な精神疾患に対する精神展開剤の臨床試験が推進され、その有効性が再評価されている。例えば、シロシビンはわずか1～2回の投与で、迅速かつ持続的な効果があると報告されている。本稿では、精神展開剤の臨床研究におけるエビデンスを概説し、うつ病に対するシロシビン療法を中心にその臨床応用の可能性を探る。

キーワード：psychedelics, psilocybin, treatment-resistant depression

1. 精神展開剤の分類

精神展開剤 (psychedelics: サイケデリックス) は、かつては幻覚剤とも呼ばれた、知覚の変容を引き起こす薬剤である。「Psychedelics」の語源は、「精神が顕在化する・開放され感覚が研ぎ澄まされる」という意味で、現在は精神展開剤と訳される。

精神展開剤は主に以下のように分類される⁷⁾。狭義の精神展開剤としては、インドール系に属し、セロトニン2A (5HT2A) 受容体を刺激する活性を有する、シロシビン (psilocybin)、アヤワスカ (ayahuasca)、LSD (リゼルグ酸ジエチルアミド) が挙げられる。シロシビンは、俗に「マジックマッシュルーム」と呼ばれるシロシベ属のキノコ類に含まれる催幻覚作用の成分である。アヤワスカは植物由来の催幻覚性混合物である。主成分は DMT (ジメチルトリプタミン) で、セロトニン2A受容体刺激作用を有するが、その他にモノアミンオキシダーゼ (MAO) 阻害作用も有する。また、カテコール系として、メスカリンという、ペヨーテサボテンに含まれるアルカロイドがある。さらに、精神展開剤類似薬として、カンナビノイド受容体関連薬のカンナビノイド、共感薬 (エンタクトゲン) の MDMA (メチ

レンジオキシメタンフェタミン)、解離性麻酔薬のケタミンがある。

2. 精神展開剤の歴史

精神展開剤は、古来より神事や宗教的儀式で用いられてきた。例えばマヤ・アステカ文明では、マジックマッシュルームが祭祀や戦いの場面で使用されていた。

20世紀に入ると、精神展開剤の科学的研究が進展した。特に1943年にアルバート・ホフマンによって合成された LSD の強力な幻覚作用が発見されると、精神展開剤の研究は一気に加速した。1950年代から60年代にかけて、LSD やシロシビンなどの物質が精神医学の分野で広く研究され、うつ病や依存症などの精神疾患に対する治療薬としての可能性が模索されていた。

ところがその後は、ヒッピー文化への嫌悪や市井の濫用から精神展開剤は規制薬物となり、研究も中断された。しかし1994年に精神展開剤の研究が再開し、2010年代後半になると、精神展開剤を用いた臨床研究が急速に展開されている。このような動きは「サイケデリック・ルネサンス」とも呼ばれている。

エキスパートコンセンサスによると、LSD や

マッシュルーム（シロシビン）などの精神展開剤による害はアルコールやベンゾジアゼピンなど他の精神作用物質と比較して相対的に低い可能性が報告され、治療薬としての可能性が注目されている⁸⁾。

3. 精神展開剤の精神疾患に対する有効性

近年、さまざまな精神疾患に対する精神展開剤の臨床研究が急速に進んでいる。特に、難治性のうつ病やPTSD（心的外傷後ストレス障害）に対する治療効果が期待されている。表1に中心的に研究されている分野についてまとめた。

最近報告された精神展開剤の精神疾患治療に関するメタ解析¹⁰⁾では、以下のように報告されている。まず、大うつ病性障害に対しては、投与前後比較試験でも比較対照試験でも、シロシビンの有効性が示されている（Hedge’s g, -1.48 [95% CI: -1.88, -1.08]）。治療抵抗性うつ病や反復性うつ病に対するシロシビン（Hedge’s g, -1.51 [-1.83, -1.18]）とアヤワスカ（Hedge’s g, -2.04 [-2.50, -1.57]）の有効性も示されている。また精神展開剤はターミナルの患者に対しても用いられ、シロシビン（Hedge’s g, -1.38[-1.69, -1.07]）とLSD（Hedge’s g, -0.65 [-1.03, -0.27]）はターミナル患者の不安や抑うつを軽減することが示されている。アルコール使用障害に対しても精神展開剤は古くから用いられており、シロシビンの断酒や飲酒量低減の有効性が示されている（Hedge’s g, -0.45 [-0.79, -0.11]）。さらに、

PTSDに対するMDMAを用い無作為化対照試験（RCT）は数多く行われており、その有効性が示されている（Hedge’s g, -1.30 [-1.75, -0.85]）。

実際に、オーストラリアでは、国家としては初めて治療抵抗性うつ病に対するシロシビン療法とPTSDに対するMDMAによる治療が2023年7月に承認された。

4. シロシビンのうつ病に対する有効性

精神展開剤の中でも、特に研究が盛んに行われているのが、うつ病に対するシロシビン療法である。ここでは近年報告されたシロシビン療法の臨床研究をいくつか紹介する。

シロシビンは、毎日の内服を必要とする従来の抗うつ薬とは異なり、わずか1～2回の服用で迅速、強力かつ持続的な抗うつ効果を発揮する。その投与の際には、通常、アイマスク・ヘッドホンを装着しリラックスした状態でベッドに横たわり、シロシビンを服用して自身の内界に集中する。服用後約30分で意識の変化を感じ、色彩豊かな幻覚や時間感覚の歪みなどの知覚変容や神秘体験を自覚し、自身の内界を探訪する“trip”を経験する。その中で辛い記憶や感情が現れても、あるがままに受け入れることを推奨する。約1時間30分後にこの体験はピークに達し、約6時間で効果は消失する。この間、心理士が常に付き添い、被験者が不安を訴えた際には支持的にサポートする。治療後、内界心理体験を振り返り、被験者の安全を確認した上で治療を終了する。人生の分水

表1 各精神展開剤の精神疾患に対する主要な臨床試験の実施状況

薬 剤	大うつ病性障害	ターミナル患者の不安・抑うつ	依存症	その他
シロシビン	9 RCTs, 9 OLS	4 RCTs, 2 OLS	2 RCTs, 1 OL (AUD, タバコ)	1 OL (OCD)
LSD	4 OLS	3 RCTs, 3 OLS	6 RCTs (AUD)	NA
アヤワスカ	1 RCT, 4 OLS	NA	1 OL (AUD, タバコ)	1 RCT (SAD)
MDMA	1 RCT	1 RCT	2 OLS	11 RCTs, 4 OLS (PTSD)

略語：AUD, アルコール使用障害；NA, 該当無し；OCD, 強迫性障害；OL, オープンラベル試験；PTSD, 心的外傷後ストレス障害；RCT, ランダム化対照試験；SAD, 社交不安障害

嶺とも言える圧倒的な体験を咀嚼することで、“悟り”とも言える瞬間が訪れ、寛大さや楽観が生まれると言われている。シロシピン療法を安全に遂行する上では心理士などのセラピストによる心理的支援が必須とされており、投与前の準備セッション、投与下での支援、投与後の統合セッション、と一連の心理的支援が実施される³⁾。

Carhart-Harris ら（英国）が2016年に報告した、治療抵抗性うつ病患者12名を対象とした非盲検試験³⁾を皮切りに、うつ病に対するシロシピン療法の臨床研究が急速に蓄積されている。本研究では、投与1回目に低用量シロシピン（10mg）、その7日後の投与2回目に高用量シロシピン（25mg）を投与した。高用量シロシピン投与1週間後までの自己記入式の簡易抑うつ症状尺度（QIDS）スコアの平均変化は -11.8 （95% CI $-14.35 \sim -9.15$ 、Hedge's g 3.1、 $p = 0.002$ ）と有意な改善が見られた。この研究では、12名（100%）に一時的な不安、9名（75%）に一過性の思考障害が見られたが重篤な有害事象は認めなかった。さらに Carhart-Harris らは、18~80歳のうつ病性障害の患者59名を対象にシロシピンとエスシタロプラムを比較する6週間の第Ⅱ相二重盲検無作為化比較試験を実施した²⁾。シロシピン群30名は25mgのシロシピンを服用後、3週間プラセボを連日服用し、再度シロシピン25mgを服用してその後3週間プラセボを連日服用した。エスシタロプラム群29名は1mgのシロシピンを服用後、3週間エスシタロプラム10mgを連日服用し、再度シロシピン1mgを服用した後に3週間エスシタロプラム20mgを連日服用した。主要評価項目の6週間後のQIDSスコア変化は、シロシピン群で -8.0 ± 1.0 、エスシタロプラム群で -6.0 ± 1.0 であり、群間差は -2.0 （95% CI $-5.0 \sim -0.9$ 、 $p = 0.17$ ）と有意差は見られなかった。しかし、二次転帰のMontgomery Asberg うつ病評価尺度（MADRS）やハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）、ウェルビーイングの尺度や寛解率では、エスシタロプラム群よりシロシピン群が有意に優っていた。シロシピン群の有害事象の頻度は、エスシタロプラム群と同等、またはエスシタロプラム群より低かった。いずれの群にも重篤な

有害事象はみられなかった。

Davis ら（米国）が2021年に報告した研究では、21~75歳のうつ病性障害の患者24名を対象に、8週間のランダム化比較試験が行われた⁴⁾。参加者は即時治療群（13名）と遅延治療群（11名）にランダムに割り付けられた。即時治療群はベースラインから3週後にシロシピン20mg/70kg、その翌週にシロシピン30mg/70kgを投与された。遅延治療群（待機群）は即時治療群に8週間遅れて同様の治療を受けた。主要評価項目のHAMD-17スコアは、即時治療群において5週目（高用量投与1週後）で 8.0 ± 7.1 、8週目（高用量投与4週後）で 8.5 ± 5.7 、遅延治療群において待機期間中の5週目で 23.8 ± 5.4 、8週目で 23.5 ± 6.0 であった。両群間の差の効果量は、5週目でCohen's $d = 2.5$ （95% CI $1.4 \sim 3.5$ 、 $p < 0.001$ ）、8週目でCohen's $d = 2.6$ （95% CI $1.5 \sim 3.7$ 、 $p < 0.001$ ）であった。重篤な有害事象は見られなかった。本研究に参加した24名のシロシピン投与後の追跡調査では、HAMD-17の平均スコアは、治療前 22.8 ± 3.9 、治療1週間後 8.7 ± 7.6 （Cohen's $d = 2.3$ 、95% CI $1.5 \sim 3.1$ ）、4週間後 8.9 ± 7.4 （Cohen's $d = 2.3$ 、95% CI $1.5 \sim 3.1$ ）、3か月後 9.8 ± 8.8 （Cohen's $d = 2.0$ 、95% CI $1.3 \sim 2.7$ ）、6か月後 7.0 ± 7.7 （Cohen's $d = 2.6$ 、95% CI $1.7 \sim 3.4$ ）、12か月後 7.7 ± 7.9 （Cohen's $d = 2.4$ 、95% CI $1.6 \sim 3.2$ ）と治療効果が12ヶ月間維持されていた⁶⁾。この間、重篤な有害事象や希死念慮の悪化、自傷行為の報告はなかった。

米国Compass Pathway社のGoodwin らは、18歳以上の治療抵抗性うつ病患者233名を対象にシロシピンの用量比較の第Ⅱ相二重盲検試験を実施した⁵⁾。事前に抗うつ薬は中止した。参加者はシロシピン1mg（79名）、10mg（75名）、あるいは25mg（79名）の単回投与を受けた。ベースラインから3週目までのMADRS合計スコアの最小二乗平均変化は1mg群で -5.4 、10mg群で -7.9 、25mg群で -12.0 であった。群間比較では、25mg群は1mgより有意に優っていたが（群間差 -6.6 、95% CI $-10.2 \sim -2.9$ 、 $p < 0.001$ ）、10mg群は1mg群と有意差を認めなかった（群間差 -2.5 、95% CI $-6.2 \sim -1.2$ 、 $p = 0.18$ ）。このこと

から、シロシビンの有効用量は25mg であることが示唆された。頻度が高い有害事象として、頭痛(24%)、嘔気(22%)、倦怠感(6%)、不眠(6%)が認められた。また重篤な有害事象として4~5%に自傷行為、自殺念慮、自殺企図がみられており、注意が必要である。なお、自殺企図をきたした参加者はいずれも、試験前に自殺行動または自傷行為の既往があり、治療3週後に反応がみられなかった患者であった。

さらに、英国 Usona Institute 社の Raison らは、21~65歳のうつ病性障害の患者104名を対象に6週間の第Ⅱ相二重盲検試験を実施した⁹⁾。参加者は投与セッション当日に、25mgのシロシビン(50名)もしくは100mgのナイアシン(活性プラセボ)(54名)の単回投与を受けた。シロシビン群はナイアシン群と比較して MADRS スコアの有意な改善を示した(群間差-12.3、95% CI -17.5~-7.2、 $p < 0.001$)。シロシビン群で頭痛(66%)、嘔気(48%)、視覚変容(44%)がみられたが重篤な有害事象は認めなかった。

このようなシロシビンによる抗うつ効果の作用機序はいまだわかっていない。シロシビンはセロトニン2A受容体を刺激するが、その下流で後シナプス膜表面の α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メソオキサゾール-4-プロピオン酸(AMPA)型グルタミン酸受容体の発現量を増やし、シナプス可塑性を高めることが動物実験から示唆されている¹⁾。シロシビンの投与により楽観性やポジティブな思考パターンが獲得されることは、このようなシナプス可塑性の増強と関連するかもしれないが、ヒト生体脳におけるAMPA受容体の挙動は明らかになっていない。

5. 結語

精神展開剤の社会的認知は、文化や時代背景によって大きく異なる。現在は、科学的エビデンスに基づいた再評価が進んでおり、医療用途の合法化に向けた動きも見られる。今後、精神展開剤の効果のメカニズムや長期的な影響、安全性に関する研究が求められる。さらには、新規の精神展開剤の開発や既存の精神展開剤の改良により、より

安全で効果的な治療法の登場が期待される。

精神展開剤は本邦でも麻薬および向精神薬取締法に基づく規制薬物の指定を受けており、臨床応用にあたっては、誤用のリスクや倫理的課題への配慮が必要であろう。今後、厳格な管理のもとで、精神展開剤を用いた精神疾患治療の臨床試験の実施が望まれる。

文 献

- 1) Aleksandrova LR and Phillips AG : Neuroplasticity as a convergent mechanism of ketamine and classical psychedelics, *Trends Pharmacol Sci*, 42 : 929-942, 2021.
- 2) Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, et al. : Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression, *N Engl J Med*, 384 : 1402-1411, 2021.
- 3) Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, et al. : Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression : an open-label feasibility study, *Lancet Psychiatry*, 3 : 619-627, 2016.
- 4) Davis AK, Barrett FS, May DG, et al. : Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder : A Randomized Clinical Trial, *JAMA Psychiatry*, 78 : 481-489, 2021.
- 5) Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, et al. : Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression, *N Engl J Med*, 387 : 1637-1648, 2022.
- 6) Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS, et al. : Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder : Prospective 12-month follow-up, *J Psychopharmacol*, 36 : 151-158, 2022.
- 7) Nichols DE : Psychedelics, *Pharmacol Rev*, 68 : 264-355, 2016.
- 8) Nutt DJ, King LA, Phillips LD, et al. : Drug harms in the UK : a multicriteria decision analysis, *Lancet*, 376 : 1558-1565, 2010.
- 9) Raison CL, Sanacora G, Woolley J, et al. : Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder : A Randomized Clinical Trial, *JAMA*, 330 : 843-853, 2023.
- 10) Yao Y, Guo D, Lu TS, et al. : Efficacy and safety of psychedelics for the treatment of mental disorders : A systematic review and meta-analysis, *Psychiatry Res*, 335 : 115886, 2024.

レカネマブの登場で認知症医療はどう変わるか？

東京都健康長寿医療センター 岩田 淳

抄録：レカネマブの登場により認知症医療は大きく変わる可能性がある。この抗 A β 薬は、アルツハイマー病の原因とされるアミロイド β (A β) に対する抗体であり、認知症治療の新たな方向性を示している。特に注目されるのは、レカネマブの第3相試験「Clarity AD」で示された成果である。この試験では、レカネマブが認知機能の低下を遅らせる効果を有意に示し、副作用であるARIA (Amyloid Related Imaging Abnormality) も管理可能なレベルであることが確認された。さらに、レカネマブは軽度認知症患者における A β の蓄積を効果的に減少させることが示されており、認知症進行の遅延だけでなく、患者や家族の生活の質 (QOL) の向上にも寄与する可能性がある。

しかし、レカネマブの使用には条件があり、厚生労働省からは『最適使用推進ガイドライン レカネマブ (遺伝子組換え)』が発出されている。このガイドラインでは、適切な患者の選択、処方医および投与医療機関の要件などが定められており、安全かつ効果的な使用が求められている。特に、A β 蓄積の確認、ARIA のリスク管理、副作用の適切な対応などが重要視されている。

レカネマブの臨床的利用は、認知症治療における重要な進歩を示しているが、その効果や安全性を最大限に引き出すためには、医療従事者や患者・家族の理解と協力が不可欠である。また、今後の課題としては、治療の継続性や長期的な効果、A β の除去後の臨床症状の改善、投与の動機付けなどが挙げられる。レカネマブは認知症治療に新たな希望をもたらすものの、その使用には慎重な検討と管理が求められる。

キーワード：アルツハイマー病、A β 、レカネマブ、ARIA

はじめに

2023年12月20日に抗 A β 薬レカネマブが上市された。米国ではそれに先立ちアデュカヌマブが承認・上市されていたが、本邦では初の抗 A β 薬となった。

アルツハイマー病病理の最上流にあると考えられてきた A β に対する抗体療法は1999年に発表されたモデルマウスに対する A β ペプチド投与に遡る¹⁾。程なくヒトでは AN1792 ワクチンの治療が始まり、AD が過去の病気になると期待されたのも束の間、脳炎が頻発し、その治療は中止となり、それ以降難産の歴史が始まった。現在では ARIA という名称で理解されている脳炎の副作用と A β の除去効果は、どちらも A β に対する免疫反応であるという点からは表裏一体であり、高い効果と低い副作用を両立させる事が困難だった

からである。

Clarity AD は何故成功したか

レカネマブの第3相試験 Clarity AD は日本、米国をはじめとした13カ国で行われた登録参加者が実薬859名、偽薬875名という極めて大規模な試験であった。レカネマブ10mg/kgもしくは偽薬を1.5年間投与するというものであり、効果は modified intention to treat 集団で解析され、主要評価項目の CDR-SB で0.45の差が有意差をもってつき、成功に終わった²⁾。副次評価項目の ADAS-Cog14 (認知機能検査)、ADCS-MCI-ADL (日常生活機能評価)、ADCOMS (認知機能、日常生活機能評価のコンボジット) でもすべて有意差がついたことは、今までの抗 A β 薬の試験の惨憺たる結果からは一線を画したものに

なった。まずは、この結果が得られた経緯について概略する。

バイオマーカー診断による絞り込み

従来用いられてきた NINCDS-ADRDA 診断基準³⁾ はあくまでも臨床診断基準であり、その感度特異度は必ずしも高くない⁴⁾。その背景にあるのは、近時記憶障害を主訴とし、海馬萎縮がある疾患は AD 以外にも PART (Primary age related tauopathy)、嗜銀顆粒病、LATE (limbic predominant age-related TDP-43 encephalopathy) といった A β 蓄積を主病態としないものがあり、これらの混入がノイズとなった可能性が考えられる。このため、A β 病理の存在を確認するために全例アミロイド PET で評価された。

軽症例の組み込み

アミロイド PET、CSF バイオマーカーの実用化の結果、AD での A β 蓄積は有症状となる20年も前から開始され、その下流と考えられるタウの蓄積も認知症と診断される時点では非常に進行している事が判明した⁵⁾。このため、進行した認知症期では A β は主役ではなく、介入による効果が少ないことが想定された。このために軽度認知症期を主体とした集団 (全体の60%以上) を組み入れたことが成功の一因と考える。

進行の早い例の積極的組み込み

Clarity AD では Wechsler memory scale の論理的記憶で年齢補正の上 1 SD のエピソード記憶の低下のある者を選別組み入れしている。これは、軽度認知障害の時期においては CDR-SB の変化は 1.18-1.4/年程度であり⁶⁾、本スケールの最小単位が 0.5 である事を考えると、症例を適切に選択しない限り偽薬群の悪化が少なすぎて臨床的効果が見いだせないリスクがある。このために、エピソード記憶の低下が強い群を選択した点に利があったと考える。

十分な A β 除去効果と副作用 ARIA のバランスの担保

Clarity AD では平均 77.92CL だった A β 蓄積

量を 22.99CL まで 18 ヶ月で低下させた。本治験では 30CL 以下をアミロイド陰性と定義していたため、十分な量の除去が達成されたことになる。一方で ARIA については ARIA-E 12.6% (偽薬群 1.7%)、ARIA-H 17.3% (偽薬群 9.0%) と他剤の治験に比べて低く抑えられている。この理由は定かではない点もあるが、レカネマブが抗プロトフィブリル抗体であるために血管壁に蓄積した A β への親和性が比較的 low、ARIA の原因と考えられている血管壁に付着した A β の除去がマイルドであったためと推定されている⁷⁾。

レカネマブの臨床効果

さて、レカネマブの臨床的効果について概説する。主要評価項目の CDR-SB は前述の通り 0.45、ADAS-Cog14 は 1.44、ADCS-MCI-ADL は 2.0 の差がついた (図 1)²⁾。勿論その差は大きくはないし、本薬剤の性質上は症状が『消失』することは期待できない。しかし、患者ときちんと向き合い、詳細に日々を観察していれば、勿論プラセボを投与された患者が同時にいるわけではないが、もしも「気づく」事が可能な違いである。さらに、EQ-5D-5L、Zarit Burden Interview、QOL-AD (本人及び介護者) でも実薬とプラセボ間で有意差がついている点からは⁸⁾、この薬剤は AD の進行遅延をもたらす結果、認知機能や生活機能の悪化を抑え、本人、家族の負担を減らしつつ、幸福な暮らしを守る事の出来る薬剤と言って良いだろう。

レカネマブ使用の実際

レカネマブの上市と共に厚生労働省から『最適使用推進ガイドライン』が発出され、国内における保険診療での様々な規定が判明した。それには患者の選択、処方医の要件、そして投与医療機関の要件がある。詳細はガイドライン本文 (<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001178607.pdf>) をご覧頂きたいが、ここではその内容を概説する。

患者の要件

ClarityAD のエントリー基準が盛り込まれてお

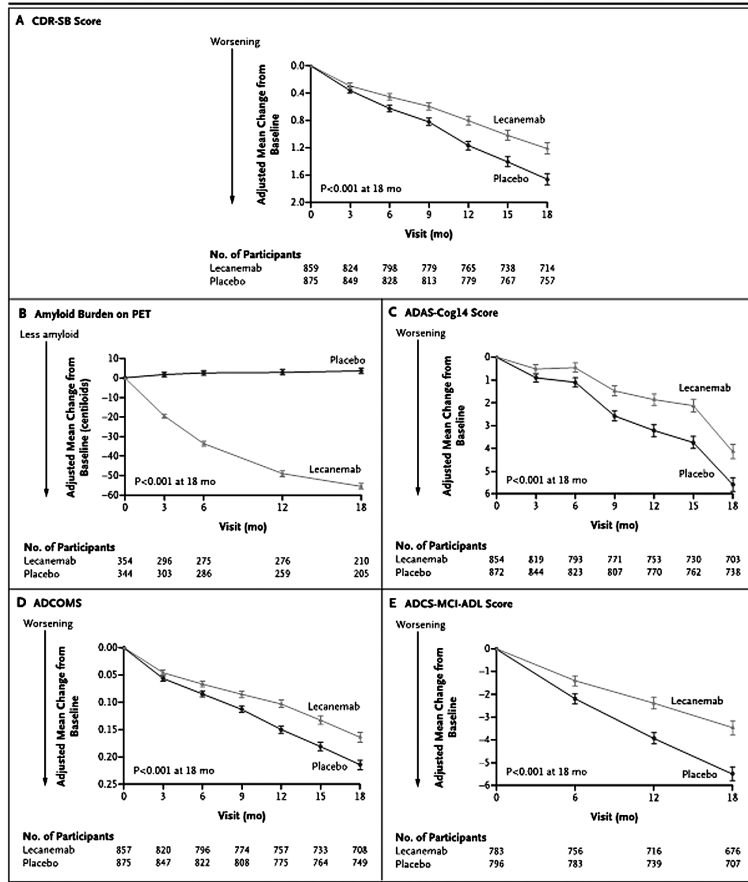


図1 Clarity AD の主要な結果
 A : CDR-SB、B : アミロイド PET でのアミロイド蓄積量、C : ADAS-Cog14、D : ADCOMS、E : ADCS-MCI-ADL
 ※すべて実証とプラセボ間で有意差がある。

り、重要なポイントとしては

- ①本人および家族・介護者の安全性を踏まえた上での治療意志があること
- ②下記の禁忌に合致しないこと
 - ・レカネマブへの過敏症
 - ・ARIA-E、5個以上の微小出血、脳表ヘモジデリン沈着、1cmを超える脳出血
- ③MRI を実施可能であること
- ④投与開始 1 ヶ月以内に、MMSE 22 点以上、CDR 0.5 または 1 が確認されていること
- ⑤承認された方法でアミロイド PET または CSF バイオマーカーで Aβ 蓄積が確認されている

こと

とある。注意点としては、Aβ 蓄積を確認する方法として、未承認の Pittsburgh Compound B、NAV4694 による PET 診断や、Lumipulse[®] での Aβ_{42/40}⁹⁾ 以外の方法での脳脊髄液診断は無効という点である。

医師の要件

レカネマブを処方出来る医師は

- ①神経学会・老年医学会・精神神経学会・脳外科学会のいずれかの専門医
- ②初期研修後、10年以上軽度認知障害の診断、認

知症疾患の鑑別診断等の専門医療の経験を有すること

- ③ARIAの有無を判断し、投与可否判断と対応ができること
 - ④製造販売業者が提供するARIAに関するMRI読影の研修を受講していること
 - ⑤日本認知症学会または日本老年精神医学会の実施する研修を受講していること
- である。⑤についてはオンデマンドの受講が可能な時期があったが、原稿執筆時点ではそれは停止されている。

施設体制の要件

- ①1.5T以上MRIが実施可能かつARIAへの対応が施設内で可能
 - ②MMSEおよびCDRを実施可能
 - ③PET検査またはCSFバイオマーカーを連携する施設を含め実施可能
 - ④医師要件を満たす常勤医が複数名いること
 - ⑤CDRに精通し、一定以上の評価経験を有する医療従事者がいること
 - ⑥ARIAのリスク管理に必要な知識を有し、MRI読影に関する研修を受講した常勤医が1名以上いること
 - ⑦認知症疾患医療センターまたは連携が取れる施設であること
 - ⑧全例調査を確実に実施できること
 - ⑨医薬品情報管理体制が整っていること
 - ⑩ARIAを含め、副作用に対して直ちに適切な処置ができる体制が整っていること
- となっている。エーザイ社の調査では国内にはこの条件を満たす施設はおよそ800施設とのことであった。

副作用の管理

レカネマブの副作用として最も多いのは infusion relate reactionで、Clarity ADでは26.4%で生じたとされる。ただし、重篤なものは1.2%と多くはなく、多くの場合アセトアミノフェンや抗ヒスタミン剤の内服で対処可能と考えられる。勿論重篤な場合はステロイド剤の使用も考慮されるだろう。この副作用は点滴最中ではなく、帰宅後

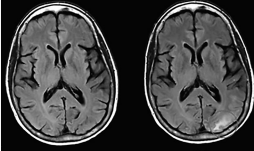
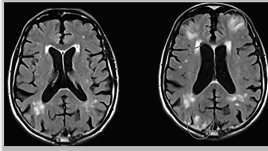
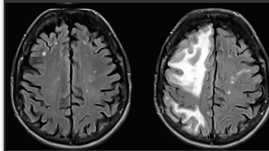
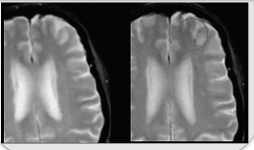
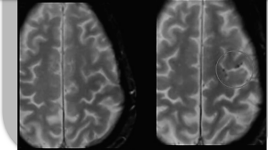
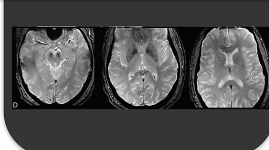
に生じる事も多いため、我々の施設では、初回投与時にアセトアミノフェンを処方しておき、もし帰宅後に同副作用が疑われる発熱や悪寒、発疹などを生じた場合には内服をして頂く事で対処している。その場合は次回以降の点滴来院の前に予め内服頂いており、現状では問題なく管理が出来ている。一方で、より重篤となる可能性のある副作用としてARIA (Amyloid Related Imaging abnormality)¹⁰⁾がある。ARIAには血管壁に蓄積したAβに対する免疫反応の結果血管壁の構造が一部不安定となり、液体成分が漏れ出すARIA-E (edema)と血球成分が漏れ出すARIA-H (hemorrhage)がある¹¹⁾。Clarity ADではARIA-Eは実薬で12.6%、偽薬で1.7%、ARIA-Hは実薬で17.3%、偽薬で9.0%の発生率であった。APOEε4保持者ではARIA-Eは非保持者の約3倍(15.8:5.4)生じやすく、特にホモ接合体では32.6%で生じた。わが国では体外診断薬の承認を得たAPOEの検査キットがないため、現状では研究という枠組みの中でしかAPOEの遺伝子型を知ることが出来ない。これは今後の大きな課題である。

また他方では、発生率については、治験という特殊な環境下でMRIを無条件に撮像し続けた結果であり、有症状となるARIA-Eは2.8%、ARIA-Hは0.7%と少ない点が救いであろう。ただし、この事実から、『最適使用推進ガイドライン』では投与前、投与5、7、14回目の前には無症状であってもMRIの撮像が義務づけられ、それ以外の場合でもARIAを少しでも疑う症状があればMRIの撮像が勧められている。ただ、ARIAの症状は図2^{12,13)}の様多彩であり、症状のみでARIAを鑑別する事は出来ない。このためにMRIの撮像が出来る施設でのみ投与が可能とされたのである。

ARIAへの対処については添付文書上記載があるが、唯一レカネマブの投与継続が可能なのは無症候性で軽度(図3, 4, 5)と判断される場合である。ARIA-Eの軽度は1個かつ5cm未満の浮腫、ARIA-Hは4個以下の微小出血、もしくは1カ所の脳表ヘモシデロシスと定義されている¹⁴⁾。

多い	<ul style="list-style-type: none"> 急性、亜急性の新たな局所神経症状、症候 頭痛 混迷・精神状態の変化・せん妄・見当識障害 めまい・立ちくらみ 吐き気 嘔吐 易疲労感
少ない	<ul style="list-style-type: none"> 目のかすみ・視力障害 歩行障害
まれ	<ul style="list-style-type: none"> けいれん発作

図2 ARIA の症状

		軽度	中等度	高度
数		1	1 複数	1以上
大きさ		<5cm	5-10cm <10cm	>10cm
ARIA-E				
脳表シデ ローシス	領域	1領域	2領域	3領域以上
微小出血の数	個数	4個以下	5-9個	10個以上
ARIA-H				

Cogswell, *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022 ; 43(9) : E19-E35

図3 ARIA のグレード定義

当施設での初期経験から

当施設では原稿執筆時点（2024年3月）で119名の希望者が来院し、大多数が新規紹介患者であった。我々の施設では初回受診時に臨床診断として軽度認知障害もしくは軽度の認知症と医師が診断し、MMSE-J（採点は Clarity AD と同一のセカイチズ逆唱を使用）が22-30の範囲にある事を確認しているが、MMSE の条件を満たさない患者だけでも40名いた。また、当院ホームページ

には CDR 検査のために情報提供者との来院をお願いしているが、単独で来院し、記憶障害を主張するも MMSE が30点満点の症例が少なからずおり、初回外来で軽度認知障害と診断出来ない症例の扱いにも難渋している。

今後の課題

レカネマブは抗Aβ薬として本邦で初めて登場した薬剤であるが、今後は薬効判定の問題が生じ

画像上の重症度	臨床症状の有無	
	無症候性	症候性
軽度	投与継続可能 ¹⁾ 1-2ヶ月後 MRI 再検	症状及び画像所見 消失まで投与中断
中等度	画像所見消失まで投与中断 ²⁾	
重度	2-4ヶ月後 MRI 再検	

- 1) 慎重に臨床評価した上で投与継続可否を判断
2) 再開は慎重な臨床的判断の上で

図4 ARIA-E への対処 (添付文書から)

画像上の重症度	臨床症状の有無	
	無症候性	症候性
軽度	投与継続可能 ¹⁾	症状消失及び画像所見 安定化まで中断
中等度	画像所見安定化まで中断 ²⁾	
重度・1cmを 超える脳出血	画像所見安定化まで中断 ³⁾	症状消失及び画像所見 安定化まで中断

- 1) 慎重に臨床評価した上で投与継続可否を判断
2) 再開は慎重な臨床的判断の上で
3) 投与中止も考慮

図5 ARIA-H への対処 (添付文書から) MRIは2-4ヶ月後再検

る。最大の問題は、アミロイドが除去された事を主治医も患者も知る事は出来ない点であろう。アミロイド PET は保険では初回診断時にしか施行出来ないからである。また、臨床症状が改善する事が報告はされているが、多くの患者で観察される訳ではないため、患者、家族は治療を継続しても「悪化している」ととらえられるだろう。この状況下で2週間に一度来院してでの点滴治療を継続する動機付けをどのように行うかが重要となる。また、『最適使用推進ガイドライン』ではClarity AD の期間であった18ヶ月の時点で一度立ち止まって評価し、それ以降の継続については熟考する様にとある。薬剤の性格からは投与を続

ければ続ける程効果が増大する事が想定されるため¹⁵⁾、投与する医師の悩みは大きくなるだろう。

文 献

- 1) Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*. 1999; 400(6740): 173-177.
- 2) van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *The New England journal of medicine*. 2023; 388(1): 9-21.
- 3) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's

- disease : report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984 ; 34(7) : 939-944.
- 4) Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2012 ; 71(4) : 266-273.
 - 5) Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease : an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet Neurology*. 2013 ; 12(2) : 207-216.
 - 6) Iwatsubo T, Iwata A, Suzuki K, Ihara R, Arai H, Ishii K, et al. Japanese and North American Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative studies : Harmonization for international trials. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2018 ; 14(8) : 1077-1087.
 - 7) Soderberg L, Johannesson M, Nygren P, Laudon H, Eriksson F, Osswald G, et al. Lecanemab, Aducanumab, and Gantenerumab - Binding Profiles to Different Forms of Amyloid-Beta Might Explain Efficacy and Side Effects in Clinical Trials for Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics*. 2023 ; 20(1) : 195-206.
 - 8) Cohen S, van Dyck CH, Gee M, Doherty T, Kanekiyo M, Dhadda S, et al. Lecanemab Clarity AD : Quality-of-Life Results from a Randomized, Double-Blind Phase 3 Trial in Early Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis*. 2023 ; 10(4) : 771-777.
 - 9) Nojima H, Ito S, Kushida A, Abe A, Motsuchi W, Verbel D, et al. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers measured by LUMIPULSE® system. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022 ; 9(12) : 1898-909.
 - 10) Sperling RA, Jack CR, Jr., Black SE, Frosch MP, Greenberg SM, Hyman BT, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials : recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2011 ; 7(4) : 367-385.
 - 11) Hampel H, Elhage A, Cho M, Apostolova LG, Nicoll JAR, Atri A. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA) : radiological, biological and clinical characteristics. *Brain : a journal of neurology*. 2023.
 - 12) Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, Burkett P, Barakos J, Purcell D, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease. *JAMA neurology*. 2022 ; 79(1) : 13-21.
 - 13) Barakos J, Purcell D, Suhy J, Chalkias S, Burkett P, Marsica Grassi C, et al. Detection and Management of Amyloid-Related Imaging Abnormalities in Patients with Alzheimer's Disease Treated with Anti-Amyloid Beta Therapy. *J Prev Alzheimers Dis*. 2022 ; 9(2) : 211-220.
 - 14) Cogswell PM, Barakos JA, Barkhof F, Benzinger TS, Jack CR, Jr., Poussaint TY, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities with Emerging Alzheimer Disease Therapeutics : Detection and Reporting Recommendations for Clinical Practice. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2022 ; 43(9) : E19-E35.
 - 15) Kansal AR, Tafazzoli A, Ishak KJ, Krotneva S. Alzheimer's disease Archimedes condition-event simulator : Development and validation. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2018 ; 4 : 76-88.

バイオマーカー研究の最前線(1)： 脳画像研究から何がわかったのか

橋本 亮太¹⁾、伊藤 颯姫¹⁾、長谷川尚美¹⁾、
安田 由華¹⁾²⁾、松本 純弥¹⁾

抄録：精神疾患とは、原因が不明であるがおそらく脳に原因があると想定される精神および行動の障害がある病気のことである。よって、現時点で、精神疾患を客観的に診断できるバイオマーカーはなく、脳画像検査においても例外ではない。現状の精神疾患の診断において脳画像検査が行われる理由は、脳炎や脳腫瘍などのいわゆる脳器質性疾患を除外するためである。精神疾患は検査で他の身体疾患が見つからなかったものを精神疾患と呼ぶという構造から、疾患を客観的に診断できるバイオマーカーは理論的には存在しない。すなわち客観的な所見が見つかった時点で、精神疾患から他の身体疾患に再分類される。

一方で、多施設のビッグデータにて再現性が認められる脳病態が見つかってきており、病態が少しずつわかりつつある。更に現在の診断の枠組みを超えたバイオタイプを同定する試みも行われており、本稿ではこのような脳画像研究の最前線について紹介する。

Key words : neuroimaging, brain biotype, schizophrenia, meta-analysis, COCORO

はじめに

精神疾患の脳構造画像研究では、健常対照群と精神疾患群との差は有意であるが、その効果量は小さく、再現性の高い信頼できるエビデンスを得るためには、多数の症例が必要である。さらに、単施設研究では結果の一般化可能性に関して限界があるため、多施設研究が必要となる。多施設の MRI データを統合した大規模研究を行うためには、メタ解析やメガ解析などの手法が用いられる。日本では、認知ゲノム共同研究機構(COCORO: Cognitive Genetics Collaborative Research Organization)がオールジャパンの生物学的精神医学研究コンソーシアムとして活動している。国際的には、多施設共同脳画像研究コンソーシアムである Enhancing neuroimaging genetics through meta-analysis (ENIGMA) があり、これらは補完的な関係にあり、精神疾患の脳画像研

究の最前線にある⁵⁾。主な精神疾患である統合失調症、双極症、うつ病、自閉スペクトラム症の脳画像研究の最前線について紹介する。

精神疾患の白質微細構造に関する知見

拡散テンソル画像を解析することによって得られる大脳白質微細構造においてメタ解析・メガ解析が行われている。ENIGMA では、29施設から収集された健常対照群2,359例、統合失調症患者1,963例の大脳白質微細構造データを用いた大規模なメタ解析が行われた³⁾。統合失調症において、anterior corona radiata、corpus callosum を含む広範な領域に白質微細構造の変化が同定された。COCORO では12施設から収集された拡散テンソル画像に対して ENIGMA と同じ解析手法を用いて、大規模な多施設・疾患横断解析を行った(健常者1,506例、統合失調症696例、双極症211

1) 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 精神疾患病態研究部

2) 医療法人フォスター 生きる育む輝くメンタルクリニック

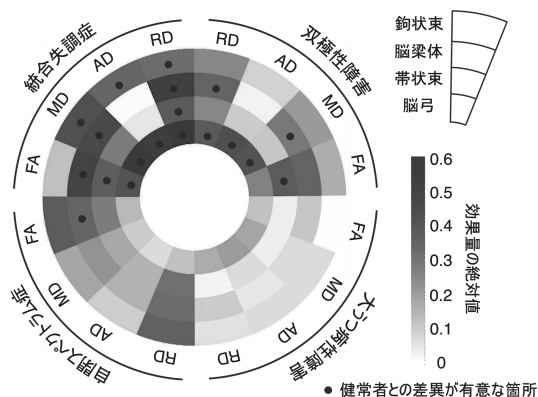


図1 大脳辺縁系における精神疾患に共通な白質微細構造特徴と大脳皮質領域の統合失調症特異的な白質微細構造特徴
文献 Koshiyama et al., 2020より改変引用。

例、自閉スペクトラム症126例、うつ病398例、図1)⁴⁾。この研究においてENIGMAの統合失調症の結果の再現性が確認された。更に、統合失調症、双極症、自閉スペクトラム症で、健常対照群に比して corpus callosum における白質微細構造の違いが共通して認められた。統合失調症と双極症においては、fornix や cingulum などの大脳辺縁系領域で統合失調症と双極症に同様の変化があり、uncinate fasciculus のような新皮質領域をつなぐ大脳白質構造の変化は統合失調症のみに見られたことを報告している。一方、うつ病では健常対照群との有意の違いは認められていない。このような類似性と相違点は各疾患の脳病態メカニズムを示唆する知見として興味深い。

精神疾患の大脳皮質構造に関する知見

ENIGMA では、統合失調症4,474例と健常者5,098例を対象とした大規模多施設共同研究において、大脳皮質構造のメタアナリシスを行った¹²⁾。その結果、統合失調症は健常者に比べて大脳皮質厚が薄く、大脳皮質表面積も小さいことが明らかになった。双極症、うつ病、自閉スペクトラム症についても ENIGMA でメタ解析法を用いた研究が実施された¹⁾⁹⁾¹³⁾。一方、COCORO では、統合失調症、双極症、うつ病、自閉スペク

トラム症の個人の画像データをすべて集約してメタ解析手法を用いるメガ解析法により疾患横断的な多施設大規模研究が行われた⁶⁾。健常対照群3,068例、統合失調症1,426例、双極症237例、うつ病612例、自閉スペクトラム症206例の合計5,549例の脳構造MRIを用いた。統合失調症、双極症、うつ病において大脳皮質厚が菲薄化していた。大脳皮質表面積においては、統合失調症、うつ病で小さかった。これらの結果は、概ねENIGMAの結果を再現したものであった。更に、四精神疾患の大脳皮質68領域の菲薄化パターンを比較すると、統合失調症、双極症、うつ病において類似性が認められた。四精神疾患の大脳皮質面積68領域のパターンを比較すると、統合失調症、うつ病、自閉スペクトラム症で類似していることを見出した(図2)。本研究により、精神疾患間における今までにない大脳皮質構造の生物学的共通性及び相違性が明らかになった。

精神疾患の大脳皮質下構造に関する知見

大脳皮質下領域体積の研究でも、ENIGMA コンソーシアムでは15コホートにおいて、統合失調症2,028例と健常者2,540例のデータをメタ解析した¹¹⁾。統合失調症では、海馬、扁桃体、視床、側坐体の体積が正常より小さく、淡蒼球の体積が正常より大きかった。COCORO では、統合失調症884例と健常者1,680例の皮質下領域の体積差について、メガ解析法により多施設大規模横断調査が行われた⁸⁾。ENIGMA の報告による大脳皮質下体積変化の再現性が確認され、そのうえで統合失調症に特異的な淡蒼球体積の左方非対称性が示された。統合失調症に加えて、双極症²⁾、うつ病¹⁰⁾、自閉スペクトラム症¹³⁾ などでも ENIGMA のそれぞれのワーキンググループから報告がなされ、それに対して COCORO では皮質構造解析研究と同様に、健常者3,078例、統合失調症1,500例、双極症235例、うつ病598例、自閉スペクトラム症193例の合計5,604例の大規模メガ解析を実施した⁷⁾。その結果、健常者と比較して、統合失調症、双極症、うつ病において側脳室の体積が大きく、統合失調症、双極症において海馬の体積が小さく、さらには統合失調症において、扁桃体、視

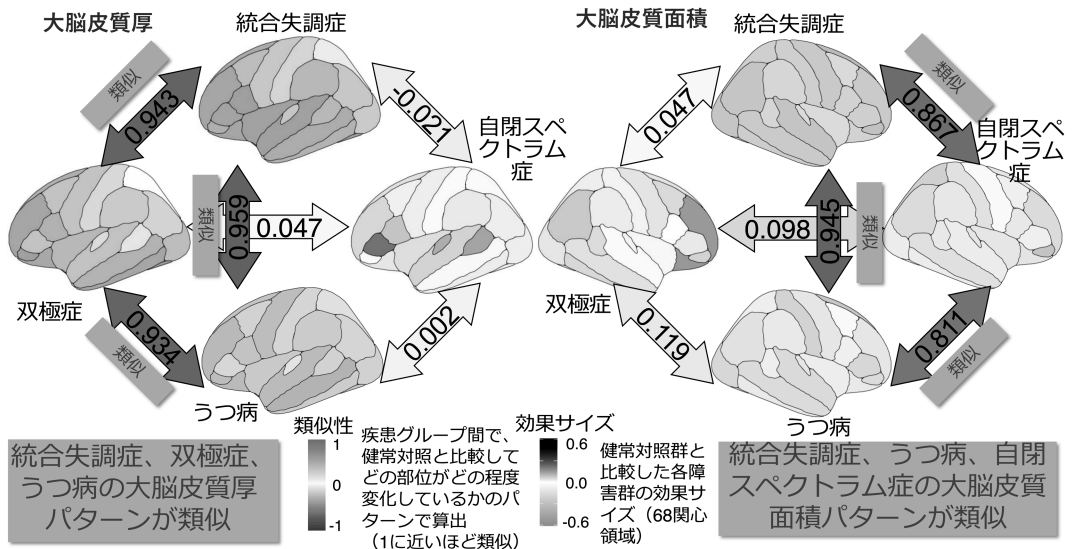


図2 大脳皮質構造MRI解析による大規模脳構造MRI研究。大脳皮質厚及び皮質表面積における大脳皮質領域別の各疾患群と健常群との差のパターンの類似性。

文献 Matsumoto et al., 2023より改変引用。

床、側坐核の体積が小さく、尾状核、被殻、淡蒼球の体積が大きいことを見出した。これらの結果は ENIGMA の先行研究の結果を概ね再現した。

精神疾患の脳画像に関するデータ駆動型解析による脳バイオタイプの同定

現在の診断システムが症状や徴候の提示に基づいており、複数の主要な精神疾患を MRI データに基づいて診断する方法は開発されておらず、バイオマーカーを用いた新たな診断システムの構築が期待されている。このための一つの手法として、バイオマーカーデータをデータ駆動型に分類し、新たな生物学的分類を見出すことが提唱されている。データ駆動型分類を行うと何らかの結果が得られるが、その意義について診断の偏りが認められるというような研究は多数報告されているが、その臨床的意義（認知機能、社会機能、治療反応性など）についての成果は今までになかった。我々は、大脳皮質下体積のデータ駆動型解析により、分類した類型（脳バイオタイプ）の臨床的意義を同定した⁷⁾。

前述の大脳皮質下体積のメガ解析研究の5,604

症例について大脳皮質下領域構造の体積によるクラスタリング解析を実施し、4つの類型（脳バイオタイプ）に分類されることを見出した。脳バイオタイプ1と脳バイオタイプ2は、極度および中程度に小さい辺縁体積と大きい側脳室を特徴とし、脳バイオタイプ3は大脳基底核が大きく軽度の認知/社会的障害が認められ、脳バイオタイプ4は、正常な大脳皮質下体積と正常な認知/社会的機能によって特徴付けられた。健常者の約9割が脳バイオタイプ4であり、脳バイオタイプ1はたった0.4%であった。一方で、最も顕著な偏りがある統合失調症においては、脳バイオタイプ1が約5%であり、約半数が脳バイオタイプ4であった。他の精神疾患の分布は健常者と統合失調症の間であった。

このような脳バイオタイプと知能や労働時間など認知社会機能との関連を検討すると、脳バイオタイプ1は重度の認知社会機能障害が認められ、脳バイオタイプ2と3は軽度の認知社会機能障害が認められ、脳バイオタイプ4の認知社会機能は正常であった（図3）。これらの結果により、脳の形によって分類された脳バイオタイプが、患者

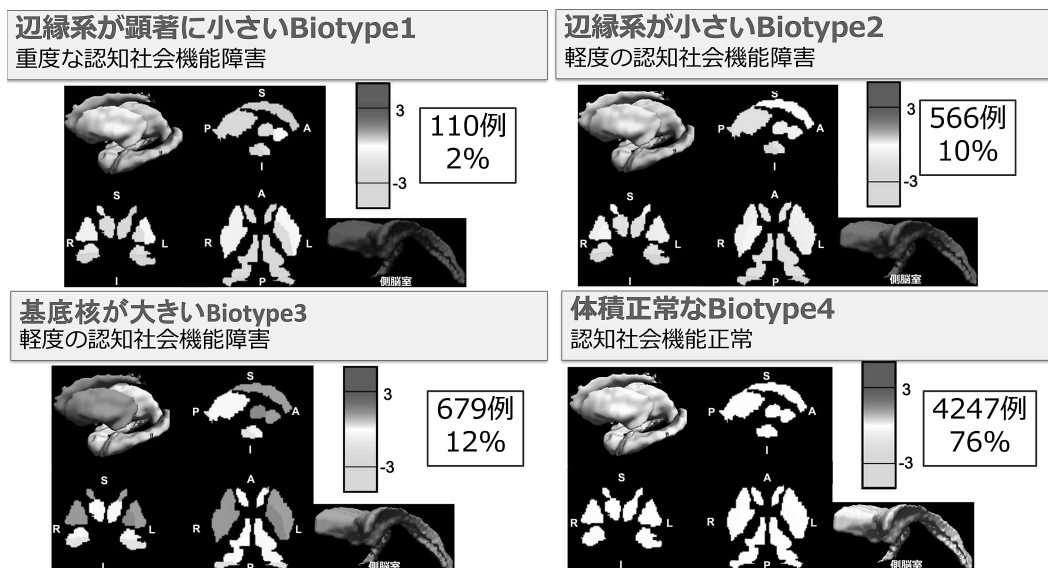


図3 脳画像データ駆動型解析に基づく認知社会機能と関連するバイオタイプ分類
文献 Okada et al., 2023より改変引用。

のアウトカムに関係することが示唆された。この成果は、精神疾患の新たな診断体系の構築に寄与し、精神疾患の予後予測や治療法選択に役立つことが期待される。

まとめ

精神疾患は長らく、その原因も病態も不明であるとされてきた。原因については未だ不明であるが、その病態については脳画像研究においてその一端を明らかにする研究成果が生まれてきている。更に、その脳病態に基づいて精神疾患患者を再分類し、病態に基づく患者群の臨床的な特徴についての知見が得られるところまで進んでいる。今後は、この方向で研究を更に進めていくことにより、病態に基づく診断分類、ひいては、その病態に基づく新しい治療法が開発され、多くの患者さんに対する福音となることを期待したい。

参考文献

- 1) Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, et al. : Cortical abnormalities in bipolar disorder : an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry* 23 : 932-942, 2018.
- 2) Hibar DP, Westlye LT, van Erp TG, et al. : Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 21 : 1710-1716, 2016.
- 3) Kelly S, Jahanshad N, Zalesky A, et al. : Widespread white matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals : results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group. *Mol Psychiatry* 23 : 1261-1269, 2018.
- 4) Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, et al. : White matter microstructural alterations across four major psychiatric disorders : mega-analysis study in 2937 individuals. *Mol Psychiatry* 25 : 883-895, 2020.
- 5) Koshiyama D, Miura K, Nemoto K, et al. : Neuroimaging studies within Cognitive Genetics Collaborative Research Organization aiming to replicate and extend works of ENIGMA. *Hum Brain Mapp* 43 : 182-193, 2022.
- 6) Matsumoto J, Fukunaga M, Miura K, et al. : Cerebral cortical structural alteration patterns across four major psychiatric disorders in 5549 individuals. *Mol Psychiatry*, 2023.
- 7) Okada N, Fukunaga M, Miura K, et al. : Subcortical volumetric alterations in four major psychiatric disorders: a mega-analysis study of 5604 subjects and a volumetric data-driven approach for classification. *Mol Psychiatry*, 2023.

- 8) Okada N, Fukunaga M, Yamashita F, et al. : Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 21 : 1460-1466, 2016.
- 9) Schmaal L, Hibar DP, Samann PG, et al. : Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Mol Psychiatry* 22 : 900-909, 2017.
- 10) Schmaal L, Veltman DJ, van Erp TG, et al. : Subcortical brain alterations in major depressive disorder : findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Mol Psychiatry* 21 : 806-812, 2016.
- 11) van Erp TG, Hibar DP, Rasmussen JM, et al. : Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry* 21 : 547-553, 2016.
- 12) van Erp TGM, Walton E, Hibar DP, et al. : Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biol Psychiatry* 84 : 644-654, 2018.
- 13) van Rooij D, Anagnostou E, Arango C, et al. : Cortical and Subcortical Brain Morphometry Differences Between Patients With Autism Spectrum Disorder and Healthy Individuals Across the Lifespan : Results From the ENIGMA ASD Working Group. *Am J Psychiatry* 175 : 359-369, 2018.

ピーター・ブロス再訪

—思春期の自我理想と治療論を巡って—

クリニックおぐら 生田 憲正

Peter Blos revisited

—On ego-ideal and therapeutic principle of adolescents—

Key Words : externalization/internalization, narcissism/object-love, ego-ideal, split of the ego, regression/progression

抄録：ピーター・ブロスは、精神分析的発達心理学の流れを汲み、思春期の精神的発達ラインを詳細に検討し、5つの発達段階にまとめた。これらの発達段階を知り理解することは、臨床を行う上で重要である。ある問題となる精神症状や行動が病的なものではなく、心理的退行や発達上の課題から生じている場合がある。また、それらの問題に対する家族など環境側の反応や関わりを理解することで、適切なガイダンスを提供することができる。このブロスの主要著書については、すでに皆川によるすぐれた概説がある。本稿では、それを補足する形で、内在化と外在化、自己愛と対象愛、自我理想とその病理、および発達の退行と前進について概説した。また、外在化傾向が強く、自己愛へと引きこもり、自我の分裂を示した症例の治療経過をまとめた。

キーワード：内在化/外在化 自己愛/対象愛 自我理想 自我の分裂 退行/前進

はじめに

ピーター・ブロス¹⁾は、思春期青年期の精神的発達論に関する著書において、思春期 adolescence の発達段階を前 pre-思春期、前期 early-思春期（およそ中学生）、中期 middle-思春期（およそ高校生）、後期 late-思春期、および後 post-思春期に分けた。皆川⁸⁾は、この精神分析的概念を駆使した難解な著作について、すぐれた概説を上梓した。また、皆川¹⁰⁾はブロスの発達段階を踏まえた上で、思春期における治療原則として、「初期（前期）から中期思春期にかけては、主に親ガイダンスで対応する。子どもが希望すれば、支持的療法または親子同席面接で対応することも可能である。その一方、後期思春期から青年期（後思春期）にかけては、主に精神分析的療法主体で対応する」と述べた。

本稿では、ブロスがこの著作以後に発表した著作や論文を検討し、著者が臨床上重要と考える自

我理想の発達とその病理、および発達の退行と前進に基づく治療論に関する論考を紹介する。また、前期から中期思春期における症例を呈示する。

内在化と外在化

親ガイダンスを行う際、治療のベクトルが、内在化に向かうものと、外在化に向かうもの2つを意識することが役立つ。内在化に向かうベクトルとは、治療者→親→子どもへと向かうものであり、治療者の親への働きかけが、親の子への対応に変化を及ぼし、それによって子どもが変わるといった方向性である。外在化に向かうベクトルとは、子ども→親→治療者へと向かうものである。アンナ・フロイト⁴⁾は、「子どもたちはすべて、彼らの内なる葛藤を、環境との闘いという形で外在化しようとする傾向があるので、彼らは内部の変化よりは、むしろ環境の解決を求める」と述べ

た。特に、子どもの中で、心的な葛藤に対する否認が働き、その問題を親や外界環境との問題に外在化する場合、治療に対する大きな抵抗となる。また、その場合、子どもの問題は、嘘、金銭持ち出し、万引き、暴言暴力や非行などの行動上の問題として現れることが少なくない。

皆川⁹⁾によれば、無意識の葛藤は、外的な葛藤 external conflict、内在化された葛藤 internalized conflict と内的な葛藤 internal conflict の3つに分類される。外的な葛藤とは、本人の発達に対して妨害となる環境側の問題とそれに対する本人との衝突を意味する。これに対して内在化された葛藤とは、かつては外的な葛藤であったが、現在はずでに本人の心に組み込まれている葛藤である。そのため環境側が問題を改善しても、もはや本人の問題行動や症候は変化しない。内的葛藤とは生と死など、人間として生まれたからには、本人の力ではどうすることもできない葛藤を意味する。

例えば、両親間の離婚問題が繰り返され、親への不満や怒りから金銭持ち出しを繰り返していた中学生がいたとする。数年かけて、夫婦間の問題がある決着を迎えた。しかし、その後も金銭持ち出しの問題が続いたとする。外的な葛藤が解決したとしても、内在化された葛藤があることになる。親ガイダンスが取り扱うことのできるのは外的な葛藤についてであり、内在化された葛藤は、本人自身に対する個人精神療法などの治療によらなければ解決しない。

自己愛と対象愛

フロイトの精神分析理論における「対象」の位置づけには、大きく2つの流れがある。一つめは、性欲動論からリビドー・ナルシズム論に至る欲動の対象という流れであり、二つめは、内在化過程における同一化の対象という流れである。

フロイトの欲動論には、性欲動 sexual drive、リビドー libido、および愛すること loving（あるいは、対象愛 object-love）の3つの概念があり、この3つを並べた場合、性欲動と対象-愛は比較的経験に近い概念であるが、両者の背景にある抽象的なエネルギー概念がリビドーであると考えることができる。

自己愛概念について、フロイトは『性理論三篇』（1905）⁵⁾の中で、「対象リビドーが対象から撤去され、最終的に自我に戻り、それは自我-リビドーとなる。自我-リビドーを自己愛リビドーと呼ぶ」と述べた。そして、この自己愛または自我-リビドーは、「対象備給が送り出されたり、再び引き戻されたりする大きな貯水池」であり、自我へのリビドー備給は「最早期の子どもの時代にも認められる原初的な状態であり、後にリビドーの放出によって覆い隠されても、その背後に存在し続けている」と述べた。そして、1914-1915年にまとめられたリビドー・ナルシズム論において、自体愛から一次的自己愛を経て対象愛に至るリビドー発達段階としての一次的自己愛と対象へのリビドー備給の撤去による二次的自己愛の2つに分けられた。すなわち、一次的自己愛とは、対象と自己が未分化な、融合した状態にある最早期における自己愛を言い、二次的自己愛は、リビドーのベクトルが対象に向かうのか自己に向かうのかという状況における自己愛を指している。

もう一つの、フロイトの同一化論の流れは、『喪とメランコリー』（1917）の中で、自己愛的同一化 narcissistic identification について、リビドー備給による対象との絆は、自我による対象の取り入れに置き換わり、自我は取り入れた対象の性質を帯び、また、それを非難する代理（自我理想 ego-ideal）を作り出すと述べた。すなわち、対象との関係を内在化することによって、自我の改変や構造的変化が生じることを意味している。また、フロイトは同一化を病理的現象ではなく、精神発達の最早期から見られる現象であるとした。すなわち、対象との関わりや絆を取り入れ、同一化するという内在化過程によって、こころが作られ発達することになる。また、先に述べた治療のベクトルが外在化に向かう場合、治療への抵抗となるが、逆に、内在化に向かう場合には、治療の進展に寄与することになる。現在や過去の出来事について振り返り、そこでの問題について、自分の（中にある）問題として捉え、内省し洞察する姿勢が、その一つの例である。

自己愛的移行状態と In-between 領域

ブロス¹⁾は、思春期前半における精神発達について、現実の親との関係があまり変わらなくても、内的に親対象からのリビドーの脱備給が生じると言う。そして、脱備給により対象からのリビドー満足が得られなくなると、対象所有 object possession を強く求める対象飢餓、すなわち常に変化する表面的な結びつきや一過性の同一化が生じる。その同一化は、原始的な投影-取り入れメカニズムが優勢となり、対象は「良い」・「悪い」に分割されがちになる。例えば、中学生年代の友達やグループ関係は、くっついては離れるなど、目まぐるしく変化する特徴がある。あるいは、同じことをする、同じものを共有するという同調圧力が強い関係となる。逆に、人に入り込まれるのを好まない、独占的な二者関係を求める、あるいは、人の噂話や悪口を良く思わない子どもにとっては、居辛い状況となる。

ブロスは、この自己愛的移行状態 narcissistic transitory stage について、早期の親対象を放棄することへの抵抗の現れだけでなく、正反対に、その関係解消過程の望ましい段階であるとした。この自己愛的段階は、「発達に貢献する退行」、すなわち「大きなジャンプ」をするために、後ろに下がっている状態であると考えた。

In-between 領域は、自己愛的退行の引力が、対象愛への強い欲求によって反作用を受ける領域であり、思春期青年の極めて豊富な空想生活と白昼夢の中に見出される。言わば、自己愛と対象愛の中間領域であり、これらの空想は、いわゆる「試験行為 trial action」として働き、思春期青年に発達が前進することに伴う情緒的経験を試し、現実の対人交流を準備する機会となる。ブロスは In-between 領域の現れとして、豊富な空想生活や白昼夢、感覚感度（目、耳、触覚）の高まり、疎隔感や離人感、自然や美の発見、日記を書くことや make-believe（振りをする）関係などを挙げた。1960年代という時代背景はあるが、日記には、現実の人々との間で共有することのできない白昼夢、出来事や情緒を安心して告白することができる。日記に向かうことは、空想生活を少なくとも部分的に対象と関わりのあるものに留め、思

春期青年の精神活動を現実近くにつなぎ止めることになる。

自我理想の発達と病理

ブロス³⁾によれば、精神分析理論は、常に自我理想と乳児期における自己愛的喪失（傷つき）との間に密接なつながりがあると強調してきた。その起源は一次的自己愛にあり、それは乳児期の自己愛的完全さに永遠に近いものをもたらしめている。自我理想は、乳児期から成人期に至るまでの発達ラインに沿って変化し、完全な自己愛的修復を目ざすという原始的な努力から、徐々に距離を取るようになる。自我理想は、成熟した形においては精神装置として機能するが、そのゴールは得られないままになる。人は何を成し遂げたにしても、その人の努力には不完全さの要素が常につきまとうのである。しかし、この事実は、人が新たな努力をすることを妨げない。超自我は、禁止の番人であるが、自我理想は希望の源であり、その人を導く水先案内となる。

この自我理想は、将来の夢、希望や目標として捉えることができるが、タスク（課題）達成への圧力と区別されるものである。課題達成の圧力においては、失敗は許されない（超自我）。例えば、課題達成への圧力から自信を喪失し、不登校となっている野球少年の場合、父親が根気よく励まし付き合うが、壁（恐怖）にぶち当たることを繰り返した。治療者との間でも、父親と同じ壁にぶち当たった。そのような行き詰まりについて治療者は熟考した上で、自分を「弱い、何をやってもだめだ」と言う少年に対して、「弱さを受け入れてはどうか」と投げかけた。その時は、それを受け入れたらおしまいだと答えたが、その後、「ボチボチと次の交差点まで行く、無理はしない」という心境を示した⁷⁾。

通常的自我理想の発達では、自己愛的完全さを求めることから距離を取るようになり、より現実的な目標を求めるようになる。逆に、自己愛的完全さを求める方向、すなわち一次的自己愛への退行に向かい、魔術的、万能的、あるいは誇大的な自我理想を作り上げる場合がある。ブロス³⁾は、この病理的な自我理想は累積的なトラウマによ

て生じ、それが人格の中に飛び地として存在し、その存在が思春期になって初めて明らかになることがある、と述べた。また、人格内部にあるこれらの病理的飛び地 pathological enclaves では、幼児的な性愛化した生活が華々しく行われ、そこに到達しようとする治療者の努力は、攻撃的で敵意に満ちた侵入と感じられるか、あるいは自己愛的な剥奪と感じられる、と述べた。

表面上は現実的に適応しているが、その奥に幼児的な欲動満足や誇大的な自己愛的空想が活発に行われている自己が存在する。それは抑圧を受けず、矛盾を抱え込むことになるが、その矛盾は否認され、人格内部にスプリットした区画が存在し続けることになる。これは、成人における病理的自己愛 pathological narcissismの問題⁶⁾や、フロイトが最晩年に取り組んだ自我の分裂 split of the ego という問題に通じている。

症例呈示：本人、両親と治療者が三つ巴状況に陥った高校生男子

1) 初診までの経過

症例Aは、初診時中学3年生男子である。Aの様子は、体が大きく、猛者のような顔つきをしていた。しかし、笑顔を見せる時は、まるで幼子のようにであった。家族は、両親と弟との4人である。Aは、生後3ヵ月から、保育園に預けられた。保育園の先生は、Aに「俺が俺がではだめですよ」と言い聞かせていたという。小学校入学前に弟が生まれ、同時期、両親は共同で自営業を始めた。夏休みの間、兄弟は祖父母宅に預けられた。小学校時代は、冷蔵庫の食べ物を隠れ食いし、机の引き出しに大量のゴミを入れていた。Aは5歳で柔道を始めたが、同級生に手が出たり、ぶつかったりした。小学3、4年で頻度が増え、ある子が怪我をした際に、父親は強く叱り、手を後ろに縛りなさいと諭した。同時期から夫婦不和が顕在化した。中高一貫校に入学後、勉強のやる気がなくなった。家から金を持ち出し、ゲームやゲーム機を買うことが始まった。親が取り上げると、金銭持ち出しを繰り返すようになった。

2) 初診時のやり取り

Aは治療者に、何のためらいもなく、買った

ゲーム機を学校に隠し、それを両親に話していないことを語った。母親との面談では、夫婦不和について話が止まらなくなった。Aの問題は、「金銭持ち出し」という行動化により常に外在化され、夫婦不和の問題とあいまって、三つ巴のような対立状況にあった。また、Aは両親への隠し事を話すことで、治療者は共謀者の立場となり、この3者間の対立状況に、初回から巻き込まれた。2週に1回通院することとし、診察時間を親ガイダンスと個人面談半々に分けた。

3) 1年間の経過

親ガイダンスでは、ゲームやネットに没頭し、画面に顔をくっつけて寝るなど、生活態度や成績不良の問題が繰り返し出てきた。また、夫婦不和の問題も繰り返し出てきた。一方、Aとの個人面談では、少しずつ内面について話すようになった。中学生時代は、同じように金銭を持ち出す二人の友達がいたが、一人は退学になり、もう一人は高校に進学できなかった。Aは、孤立した状況にあり、対象愛から自己愛に退却していた。対象飢餓の状況から、一時、SNSにはまり、500人くらいとやり取りしたという。自己評価が低く、「生きている価値がない」、「いてもいなくてもいい」と語った。新しい友達ができて、Aがストーリーを考え、友達がイラストを描き、ネットに投稿した。暗く陰しい表情が、和らいでいった。友達が学校に来なくなった。Aは、「今になって、高校生だという自覚が出てきた。自分はやっていけるかと、自信がなくなった」と語った。治療者は、Aが自分の問題や現実を否認し、自己愛の世界にこもっていたと、改めて気づいた。

学年末になり、Aは最下位の成績を取った。母親は、成績表を持参し、ゲームに依存し、手がつけられないと訴え続けた。険悪な雰囲気、母子双方から出てきた。次の回、Aはストーリー作成を友達と夢中になっていると話すうちに、「高校終わったら、死のうと思っていた」と語った。その言葉を聞いた瞬間、治療者は、ネットやゲームへの没頭が『最後の砦』だったと思い至った。Aの自我にはスプリット構造があり、本当の悩みは否認され、親子の間ではゲーム依存の問題だけに終始していた。治療者は母親に、Aの心理状態

が、絶望する、心が壊れる寸前までなっていたことを説明し、本当の悩みの深刻さを伝えようとした。

4) その後の経過

高校2年と3年生の間、基本的に親子の三つ巴状況は続いたが、大きな破綻はなかった。受診頻度は月1回となった。友達関係が一番の関心事となり、友達6～7人とTRPG (Table Talk Role Playing Game) に夢中になった。まさに、make-believe 関係の現代版である。友達のアカウントを無断で人に教えたことで罪悪感を抱き、「口が軽いせいか、休んでいる友達に深いところを聞こうとしても避けられる」、「一生の友達が欲しい」と悩みを否認せず、抱えるようになった。自我のスピリット構造の緩和が進み、将来の目標を定めた。

5) 浪人中の経過および治療終結

Aは大学入試に失敗した。予備校に入るが、2日目から行かず、両親からは、「欲しいものがあると、ガマンできないのは、幼稚園児の段階か」という話が出た。ある日Aは、怒鳴って、部屋にバリケードを築いた。立てこもりが続く中、親を通して、「自分のなりたいという夢に向かってほしい。一人で来て欲しい」と伝えてもらった。

一人で来院する。両親について、「何だこいつら。全部、ゲーム、マンガ否定して、目の敵にしてきた。俺のこと、失敗している。親にも責任がある。関わりたくない」と言う。しかし、大学には行きたいと言う。スマホを没収され、友達と連絡が取れないと言う。両親には、「兵糧攻めをして、謝ってくるのを待っているように聞こえる。高校時代を乗り切れたのは、親でも治療者でもなく、友達の存在があったからだ」と伝えた。

その後、毎週、両親と本人が、交互に来院した。弟の立てる「騒音」に苛立ち、Aは弟を殴り、床に押さえつけたことを自ら報告した。その際、母親は、「親の育て方が悪かった」と言い、父親は「殴るのはいけない」と言った。「育て方が悪かった」と言われ、どう思ったか尋ねると、「やっぱり、自分は失敗作、弟の実験台だった」と言う。この悪い親と失敗作の子という負の関係を断つために、両親にAが家から離れる手段を講

じるように伝えた。父親がすぐに動き、以後4ヶ月間、一人暮らしを始めた。Aには、「環境を整える手伝いはできるが、これからは、あなた次第になる」と伝えた。

一人暮らしを始めて、Aは楽になったと言う。母親が来て掃除した際、「ありがとう」という言葉が出た。母親は、身体のことを心配だという。治療者は「普通の親子関係になった」という思いを持った。入試は、地方の大学に合格した。Aは「大学で友達を作りたいが、人見知りが強いのでできないかもしれない」と言う。最終回、「ありがとうございました」と一礼して出ていった。

発達の後退と前進

プロス²⁾は、思春期青年期の精神発達において、後退は不可欠であり、発達に貢献する後退と呼んだ。この発達途上にある時期における治療では、何らかの治療成果が得られると、発達が促進し、自我が拡大・統合する時期が生じると述べた。この自我の地固め consolidation が行われる時期は、治療の一時的停滞が生じるが、再び同じテーマが浮かび上がり、治療が前よりも深まっていくと述べた。そして、この治療の一時的停滞を発達抵抗 developmental resistances と呼び、早急な解釈やトラウマの開示をつつくことは控えるべきとした。

症例Aでは、高校2、3年の時期が、この発達抵抗に当たる。この間、主として友達との交流や様々な活動を通じて、ベクトルは内在化過程に向き、自我の成長、拡大が生じた。受験に失敗した際、治療者は何か起きるはずという予感を持った。そして、浪人時期に後退が生じ、両親の愛情をめぐる兄弟葛藤が浮かび上がった。

プロス²⁾は、もう一つの治療原則として、ある発達段階で生じる後退と病理的な後退について論じている。後退の引力が強まると、自我はそれに抵抗するようになる。しかし、その抵抗は防衛的だけでなく、適応的でもあると言う。後退を保持する自我の支え anchorage が機能する場合、その後退は単なる記述的な後退ではなく、力動的な後退となる。プロスは、その支えとして、観察自我や治療同盟を挙げている。部屋に立てこもった

症例Aに対して、治療者は一人で来るよう投げかけ、Aはそれに応じた。その後も、Aは定期的に一人で来院した。これは、それまでに作られた治療同盟が支えとなった例である。もう一つの例として、重篤な退行（周囲の物音に怯え、言葉を失い、自傷し、病室に閉じこもる）を示した中学生女子の場合、ごく少数の治療スタッフとの関わりが保たれ、さらにその状況を病棟や病院組織が支えることで回復した。その長期にわたる治療は、まさに発達のやり直しと言える経過を辿った。

おわりに

ブロス²⁾によれば、病因となる葛藤は、すべての発達段階において、現れ、消え、再び現れることを繰り返す。そして、その時々自我の支えが機能することによって、葛藤は観察され、理解され、統合されることが生じ、発達が前進する。ブロスは、このような治療の流れを、フロイトの徹底操作の発達の概念化であるとした。症例Aにおける三つ巴状況の根源には、両親の愛情をめぐるきょうだい葛藤が存在していた。このテーマは、今後の人生の様々な節目、例えば職業選択、対象選択、結婚や子育ての中で再び浮かび上がり、その解決に取り組むことになる。

参考文献

- 1) Blois P. : On Adolescence – A Psychoanalytic Interpretation. Free Press, New York, 1962.
(野沢英司訳：青年期の精神医学，誠心書房，東京，1971.)
- 2) Blois P. : Part I : Susan. In The Young Adolescent, Clinical Studies. pp1-120, Free Press, New York, 1970.
- 3) Blois P. : The Genealogy of the Ego Ideal. Psychoanalytic Study of the Child, 29 ; 43-88, 1974.
- 4) フロイト A. (黒丸正四郎，中野良平訳)：児童期の正常と異常 (1965). 岩崎学術出版社，東京，1981.
- 5) フロイト S.：性理論三篇 (1905). フロイト全集 6, pp163-310, 岩波書店，東京，2009.
- 6) 生田憲正：欲動論と同一化論から見た自己愛の病理. 精神分析的な精神医学, 3 : 28-37, 2008.
- 7) 生田憲正：思春期臨床におけるエディプス・コンプレクス. 精神分析研究, 64(3) : 305-312, 2020.
- 8) 皆川邦直：青春期・青年期の精神分析的発達論—ピーター・ブロスの研究をめぐって—. 小此木啓吾編：青年の精神病理 2, pp43-66, 弘文堂，東京，1980.
- 9) 皆川邦直：思春期の子どもの精神発達と精神病理をとらえるための両親との面接. 思春期青年期精神医学, 1 (1) : 78-84, 1991.
- 10) 皆川邦直：思春期青年期臨床の基本原則と神経症水準の治療機序. 思春期青年期精神医学 : 20(1) : 2-17, 2010.

不登校に精神科医ができること

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター国府台病院 児童精神科 宇佐美政英

抄録：精神科医による不登校支援は、精神医学の知識と技量を多大に必要とし、子どもを取り巻く様々な専門機関との連携が求められる。不登校の背景には、精神疾患や家庭環境の問題などが潜んでいる可能性があり、精神科医には多角的な評価と適切な治療が求められる。しかしながら、不登校支援は医療機関だけで完結することなく、地域全体で子どもの不登校問題に取り組むことが必要であり、教育・福祉機関との連携や子ども中心のアプローチが重視される。

Key Words : School refusal, Mental Health, Child, adolescent

1. 不登校問題の歴史

「学校に行かない子、行けない子」といった問題は、「学校恐怖症」と呼ばれた1950年代から1970年代に「登校拒否」と呼ばれ、1990年頃から「不登校」として教育関係者や児童思春期精神科医が長年向き合っている問題である。

1950年代に不登校が「学校恐怖症」として注目され、経済的困窮や親の無理解が背景にあった可能性がある。1960年代には神経症性不登校が登場し、不安や恐怖を主症候とする精神疾患として扱われ始めた。1970年代から1980年代の高度経済成長期には、高学歴社会の形成や学歴価値の低下が不登校の増加要因として挙げられ、不登校は社会問題化した。この時期、学校が子どもの心を追い詰めているという考えが広まり、フリースクールなどで支援されるようになった。1990年代には、不登校が社会問題化し、文部省は登校拒否を「誰にでも起こりうる現象」として理解を進めたが、不登校は増加し続け、学校での居場所を見つけることが困難な子どもが増加した。精神保健の観点から学校を見直す必要が提起され、学校制度の構造的な問題として捉える視点が重要視されるようになった。すなわち、不登校の歴史は戦後の産業構造や社会の変化と密接に関連しており、時代ごとに背景や要因が変化している。不登校への対応も学校制度や精神医学の進展とともに進化してきたといえるだろう。

現代の子どもたちはインターネットと共に生活

している。スマートフォンの普及により、学校に通ってなくても学習支援を受けることや、オンラインでボイスチャットしながら友達とゲームに興じるなど、その日常がある程度満たされるようになった。しかしながら、不登校となった子どもたちについて調べてみると、無気力・不安、友人関係の問題、学習の遅れが不登校の主要な原因とされることがある。これらの問題に対して精神医学的な評価を的確に行い、その支援戦略を立てていく重要な役割が精神科医に求められることがある。

2. 現代の不登校問題

文部科学省は不登校を「心理的、情緒的、身体的あるいは社会的要因により、年間30日以上欠席した者のうち、病気や経済的理由を除く」と定義している。さらに文部科学省が実施した令和4年度児童生徒の問題行動・不登校等生徒指導上の諸課題に関する調査結果では、小・中学校の不登校児童生徒数は299,048人であり、前年度から22.1%増加し過去最多となった。不登校児童生徒の割合は小学校で1.7%、中学校で6.0%に達しており、中学生の不登校数が小学生に比べて多い。不登校の要因としては「無気力・不安」(51.8%)、「生活リズムの乱れ・非行」(11.4%)、「友人関係の問題」(9.2%)、「学業の不振」(4.9%)、「親子の関わり方」(7.4%)が挙げられている。また、高等学校の不登校生徒数は60,575人であり、

1,000人当たり20.4人である。いじめの認知件数も増加しており、令和4年度では681,948件で、前年度から10.8%増加している。

不登校の背景にはインターネットやSNSの普及も影響しており、オンラインでの楽しみと同時に虚偽情報やネットいじめといった危険性にも直面していることはわが国に限ったことではない(Livingstone 2020, Ducharme 2019)。特に女子生徒は、SNSの影響で容姿の比較やうつ病の悪化のリスクがある(The Faculties of Public Health Medicine and Paediatrics, 2019)。

3. 不登校と思春期心性への理解

中学生から不登校が増加する理由を考える際に、この年代特有の発達課題を知ることでみてくる。いわゆる思春期と呼ばれる10歳から18歳くらいまでの、人生の中で最もひきこもりへの親和性が強いことを主に成人を対象としている精神科医であっても知らなくてはならない。ここで一般的な発達の課題を簡単に振り返っておきたいが、実際に誰もが思春期を経験してきたはずだが、大人になるとその気持ちをうまく思い出すことができないのではないだろうか。

この年代は肉体的な成長だけでなく、こころが大人になるということを受け入れる課題の二つがある。女子であれば10歳過ぎぐらいから、男子であれば小学校の終わりから中学校の前半であろうが、いわゆる二次性徴がはじまり、身体的な変化に苦悩することになる。このような身体的な変化は、初潮を迎えるなど女子の方がその戸惑いが大きいとされる。一方で男子は、前青年期から始まる肉体的な変化への戸惑いよりも、社会の中で自分がやっていけるかという男性としての生き様へと苦悩が変わっていく。このような身体的変化とともに思春期の少女たちが成人の女性への変身を拒むことや、男子たちが成人の男性たりえないことをひたすら恥じるとされている(笠原, 1977)。

さらに身体的な変化だけでなく、この年代の自立を巡る心理的な課題についても大きく理解しなくてはならない。思春期の主たる発達課題は、「両親からの分離」と「自分探し」になり、小学校の高学年から中学生の頃には、親から心理的に

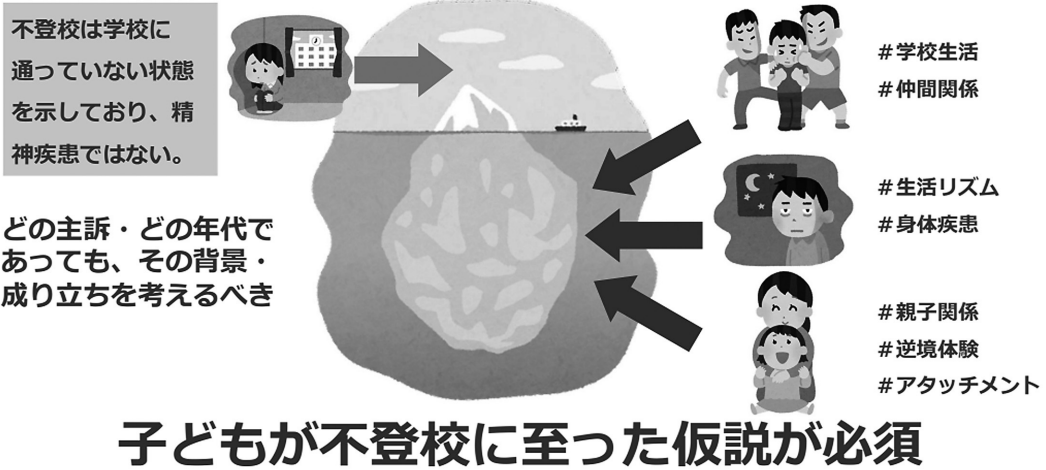
距離を置くために同性の仲間へと接近し、その活動に没頭する。そして、高校生年代になると本当の自分を確立し、社会とわたりあう能力を身につけるために、信頼できる友人を求めるようになる。ここでの大きな課題は親からの心理的自立であり、その課題が達成するまで、親との依存欲求と独立欲求という葛藤から、不安定な対人関係が目立つ。青年が家族以外の同性の同年代集団を新たな対象として取り込むことによって仲間と親密な関係を築くことを経て、年代特有な不安定さは弱められ、解消されていく。青年は社会の中に自己を見出し、社会の一員となることができる。

このような思春期心性と呼ばれるこころの特徴は、成人を迎えた年代で至っても、その年代特有の課題をうまく乗り越えられていないときには容易に顕在化することがある。例えば、大学生や成人のひきこもりであっても、自立を巡る両面的な申請という青年期年代が抱える心理的な課題の理解が必要となることがある。

ここまでをまとめると、思春期とは、身体的な変化を受け入れていくことに加えて、児童期まで抱えてきた健全な万能感を同性同年代たちと共に様々な体験を経て捨て去り、子どもが等身大の自分(性別、容姿、学力、自身の強みや弱みなど)を受け入れていく時期でもある。良くも悪くも学童期までの万能的な自分に見切りをつけ、二次性徴とともに現実的な「自己像」を獲得していくことに無力感を感じることもある。このときに、親から心理的に距離を置くために、同性の仲間へと接近し、その活動に没頭する必要がある、その仲間集団の中で、自己を見つめながら再構成していくプロセスを経て成人への成長をしていく。このような思春期の子どももこころの成長過程はテクノロジーが発展した現代においても変わらずに存在していると筆者は強く考えている。

不登校といった状態に陥ることで、子どもたちの成長過程にどのような影響をあたえていくのかを、それぞれの性別や年代、家族構成などを踏まえて考えていく必要がある。

不登校への多角的評価と支援



子どもが不登校に至った仮説が必須

図1 不登校の多角的評価と支援

4. 不登校に対する精神科における支援の基本的な考え方

不登校の子どもが相談に訪れた際に“不登校”は学校に行っていないという日常生活を示すある種の状態像を示しているだけであり、当たり前だが精神医学的病名ではない。そうすると不登校状態ともいえる子どもたちへの精神医学的な支援は、この不登校という個別性の高い問題を多角的に評価する臨床力が求められるだろう（齊藤、2021）。すなわち、不登校の背景に精神疾患や家庭環境の問題などが潜んでいる可能性があり、精神科医には背景となるさまざまな要因を見抜き、適切な治療を進める臨床力が求められる（図1）。不登校に至った子どもたちの気質や特性、ストレス耐性、対処能力といった子ども自身の要因、子どもが育まれてきた家族の歴史や関係性の要因、経済問題や学校、地域等子どもを取り巻く環境の要因、また昨今は急速に変化する社会の潮流といったものが複雑に絡み合い子どもの精神発達に影響を及ぼして不登校という現象へとつながるといった視点を忘れてはならない。また、子どものパーソナリティ傾向、特に「優しい」や「何事にも一生懸命」などの良い点に注目し評価すること

を忘れてはならない。子どもたちのパーソナリティ傾向を理解することは、不登校へ理解を深め、その支援をより個別に考える契機となる。

5. 不登校に対する精神医学的評価

①生育歴・生活歴の評価

すべての児童・思春期ケースの診察において、その生育歴・生活歴の評価は欠かすことができない。生育歴の聴取では、子どもの精神運動発達だけでなく、母親の体調など（切迫流産、切迫早産、妊娠中毒症、薬の常用、アルコールの常用、喫煙など）や子どもの安全や安心が脅かされるような虐待体験の有無についても機会があれば確認するべきである。

生活歴については、転居・転校歴、学校での生活、学業成績について聞いていく。子どもにとって転居や転校は大きなライフイベントであり、転居の理由についても聞く必要があり、親の仕事の都合である場合やいじめを契機とすることもあ

る。学校については、クラスは普通級なのか、それとも特別支援学級、情緒障害児学級、もしくは通級指導教室を利用しているかについても聞いてい

くのが良い。仮に特別支援学級を利用している場合には、その利用を開始した学年とその理由についても触れておく必要があり、知能検査を含めた心理検査の有無についても確認する。

保育園に通っていた場合には、その時の両親の仕事内容なども聞き、父親の子育ての参加具合など、母親の子育ての負担なども確認する。保育園や幼稚園の年代から言語発達や運動発達の遅れ、固執性を認める場合など神経発達症の特徴が目立っていることが多い（例えば、初めての保育園でも人見知りやをせずに両親と別れても平然としている、人と視線をあまりあわせない、一人あそびが目立つ、親の手を欲しいものまで持っていく、指差しがない、生活する中で物事をすすめる順番や道順などが決まっいて、これが変わると混乱する、洋服や食べ物などへのこだわりが目立つ、高いところに登ってしまい、すぐにどこかに走って行ってしまふ、など）。このような特徴を保護者がすすんで話すことがなくとも、診察時に知的能力障害群、コミュニケーション症群、自閉スペクトラム症、注意欠如・多動症、限局性学習症などの神経発達症群の評価は児童思春期の精神科医療においてほぼ全てのケースで必須であろう。

②家庭環境の評価

家族の精神科通院歴などの家族歴も丁寧に聴取すべきである。たとえば、うつ病の家族歴を認めることで子どものうつ病を抱えるリスクを高めることもわかっていることもある（Thapar et al., 2022）。家族歴の聴取を通じて子どもがどのような価値観の中で成長してきたのかを知ることは、親からの自立への葛藤を抱える思春期においてとても重要である。さらに祖父母の年齢や仕事、子育てへの参加などまで聞き、祖父母と親の考えは、夫婦の関係はどうなのかなども聞く。親、兄弟、祖父母の年齢を確認すること、職歴、学歴、居住地、家族の健康問題（身体疾患、精神疾患など）についても聞いておくことと良い。家族と祖父母の居住地は子育てを核家族だけでしてきたのか、それとも二世帯で暮らしてきたのかもわかる。保護者の不登校への理解や考え方、学歴などについても確認しておくことがよい。

このジェノグラムの中に虐待歴が加わること

や、ドメスティック・バイオレンス（DV）も確認する必要がある。親のDV、借金問題、女性問題など子どもにとって初めて聞く内容になることもありますので、慎重に話を進めるべきである。児童期の逆境的体験（暴力、虐待、ネグレクトなどの経験、家庭や地域での暴力の目撃、家族が自殺未遂または自殺により死亡、物質使用の問題、精神衛生上の問題、親子の別居や、家族が受刑歴など）がその後の人生に大きな影響を与えることがわかっており、子どもの安全感、安定感、絆を損なう可能性があり、その後の抑うつや自殺のリスクを高めることも指摘されている（Bielas et al., 2016 ; Carballo et al., 2020 ; Orri et al., 2019）。

③神経発達症以外の精神疾患に関する評価

不登校を続けている子どもの診察において、児童思春期年代に比較的多く発症する精神疾患として、分離不安症、社交不安症、全般不安症、気分変調症、うつ病、適応症、身体症状症、変換症、強迫症、睡眠障害（概日リズム障害、むずむず脚症候群、睡眠時無呼吸症候群など）などを検討すべきである。稀かもしれないが、児童思春期の統合失調症の可能性も考慮しなければならない。とくに社交不安障害は11～13歳頃に多く、他者から否定的な評価を受けると考え、社会的な交流や社会的なパフォーマンスを恐れ、回避する特徴がある。人前で話したり演じたりすること、新しい人と会うこと、先生など権威のある人と話すこと、注目されることなど、様々な社会的活動や状況を避ける。自分が魅力的でない、愚かである、不快である、過度に自信がある、または奇妙であると思われるなど、他人からの否定的な評価が気になり、新しい友達を作るのが難しいことがある。

④学校生活と社会参加に関する評価

最後に不登校に至った経過に関する評価として、子どもと社会との距離感を掴んでおかないはならない。通常は、不登校になる前に社会参加への緊張感、焦燥感、気分の落ち込みなどを認める時期を経て、子どもは不安・焦燥感、攻撃性、抑うつ感が一挙に亢進し、社会参加に足が遠のいていく。自宅にいれば、しばしば母親へのしがみつくと攻撃性の混合した退行状態が前景に立つことになる。その後ひきこもり期間が長くなると、

開始段階の激しい症候は目立たなくなっていくが、周囲からの再登校を促す介入には激しく拒絶反応を示す。これらの時期を経て子どもたちは、徐々に自分が不安を感じずに居られそうな居場所を求めるようになり、周囲の人の自分に対する気持ちや介入に過敏になるのが常である。学校など家庭外環境の評価として、不登校の始まる時点で級友との交友状況、担任をはじめ教師陣との交流状況、いじめ問題、部活などの学校活動での挫折など、不登校の契機となる出来事の有無を聴取する。

⑤身体疾患を含めた既往歴

筆者が入局した当時の先輩医師に「精神科は身体疾患を見つける最後の砦である。もし精神科の病名をつけられてしまったことで一生身体的な検査をされない場合もあることを忘れるな」と言われたことを今でも強く覚えている。

最後に精神医学的な評価だけに注目するのはなく、さまざまな身体疾患にもスクリーニングしておく必要がある。実際に学校に行くときにおなか痛い、手足が痛いと訴える子どもが通院しており、親も「学校をさぼるためのいいわけだ」としかりつけていたが、白血病であったこともあった。また、身体的な成長期であることから貧血となり、強い倦怠感から不登校となっていたケースもあった。身体的治療を適切におこなうことで登校を再開することができたが、このような極端な症例だけではなく身体的な検査は忘れてはならない。

6. 精神科における多角的な評価の重要性

多角的な精神医学的評価を実施することで不登校の子どもと家族を含めた生活環境を総合的に理解し、より個別性の高い治療・支援の戦略を立てることができるだろう。もちろん神経発達症を含む様々な精神疾患を認めた場合には、それらの疾患に合わせた治療戦略を練らなくてはならない。特に不登校の子どもたちの生活における睡眠リズムにも注目して、睡眠衛生指導についてもその戦略に取り入れてもらいたい。

不登校の子どもは、然るべき学習や社会的体験の機会を得ることが難しく、健全な情緒発達の機

会を得にくいことから、その支援においては、医療機関と教育・福祉機関の連携が重要である。

子どもが義務教育を終えて自宅に閉居している場合、所属先がなくなってしまう。実際に相談先や進学先も本人が動き出さない限り失ってしまうことがあり、支援戦略を考える場合に義務教育後の社会参加を考慮した長期的な支援戦略も大事である。現代では不登校の子どもたちにとって選択しやすい3部制（定時制）や通信制高校の制度もあり、それらの知識を得ておく必要がある。このような不登校の子どもたちに再チャレンジの場を提供しようという社会的な支援が多様化しつつあり、子どもたちが一歩踏み出す場所としてうまく利用できるように話し合っていかななくてはならない。

7. 精神科医による本人・親への支援

①本人への支援

臨床医たちは不登校やひきこもり状態の子どもが受診できない場合も経験するが、子どもが面談の場に現れた場合には来院してくれたことを労い、すぐに通学や進学の話をし過ぎてはならない。多くの不登校の子どもたちにとって、「学校に行く・いかない」というテーマは避けては通れない話である一方で、直面して考えたくない話題でもある。学校に関する話題を恐れ、通院が滞ってしまうかもしれないため、当面はその関係性をつくっていくことを目指すべきだろう。

不登校支援に限らず子どもの診察において大切なことは、大人だから子どもを躰けるとか子や親を指導するといった姿勢ではなく、子どもたちの人格を尊重し、不登校の子どもとして自宅で悶々と過ごしてきた時間とその気持ちに耳を傾けることである。自宅に閉居し長期間のひきこもり状態にある子どもたちの苦しみや不安を支援者が理解するは容易ではないが、臨床医たちは子どもたちの独立・不安・孤独を受け入れ、彼ら・彼女らの再度社会へと挑戦していく姿を支援していくべきである。

②家族への支援

養育環境および家族関係にも注目し、ひきこもった生活を続けている子どもと親、特に母親と

の間で、過保護や過干渉を伴う共生的な関係性が形成されている場合もある。子の将来を案じるあまりに親も気がつかないうちに子どもの社会参加を阻害するような家族の機能不全がさらなる長期化を招くという悪循環を形成してしまうことがある。どんな親であってもわが子の不登校は青天の霹靂であろうし、これまでの子育てを振り返って自己否定的な考えに陥っていることもある。時には祖父母などからも叱責されることや、投稿するかしないかで口論となり子どもからも罵倒され、暴力を振るわれることもあるだろう。このような親の心情を想像し、目の前の不登校に苦しむ子どもの将来を一緒に考えていく姿勢が求められる。すでに傷ついている親に対して、子育てや躡がうまくできていないという視点で指導してはいけな

い。そして、親と一緒に教育機関や福祉機関との連携も欠かすことができない。不登校が増加の一途を辿るわが国において、不登校の段階に合わせた中間的な居場所に関する取り組みが増え、フリースクールや医療機関がその役割を果たすこともあり、このような情報も親にとって初めて触れる情報となるかもしれない。

8. 学校を含めた地域における不登校支援

①地域で支える不登校の子どもたち

不登校支援における地域との連携においては、医療機関と教育・福祉機関の連携が重要であり、これにより子どもが置かれている状況を多面的に理解し、支援を行うべきである。また、定期的に研修会や事例検討会を開催することで、関係者同士の交流を深め、互いの専門性を尊重し合うことが求められる。

次に、「診察室から出て地域と行う不登校支援」というコンセプトを理解し、子ども中心のアプローチが重視される。不登校の支援においては、医療機関、学校、福祉部門などの複数の機関が一同に会して協議するケース会議が重要であり、義務教育の終了時などの制度の谷間において支援の「空白領域」を避けるためにも、各機関が連携して取り組むことが必要となる。特にこれらの制度を跨いだ支援が可能な精神科医療機関は子どもの

心理状態を常に把握し、長期的な適切な支援プランを考えていく役割がある。さらに、臨床医は地域の精神保健ネットワークの中核として、関係機関との連携を強化するスキルを持つことが求められる。

②学校との連携

不登校支援において学校機関との協力も不可欠であり、支援にあたっては保護者の同意を得ることが前提となり、学校と医療機関が連携して診断や支援の目標を共有し、子どもが再び学校に通い始めた際の留意点や進路についても協議することが求められる。さらに、フリースクールや適応指導教室などの地域資源を活用することも重要であり、登校にこだわらず、子どもに適した場を選ぶことが強調される。

学校との連携では、学校が子どもの状況を理解し、柔軟な対応を取ることが重要であり、教員との連携を強化して子どもが安心して戻れる環境を整えることが求められます。インクルーシブ教育の推進も重要であり、多様な学習スタイルや支援が受けられる環境を整備することで、不登校の予防と再発防止に繋がる。ICTの活用としては、オンライン学習やリモート支援が、不登校の子どもたちに新しい学習の機会を提供し、インターネットやSNSを通じたコミュニケーションツールの利用により、社会的孤立を防ぐことができる。心理社会的支援としては、安心できる居場所を提供することが心理的安定に寄与し、自己肯定感を高める支援が重要であり、成功体験を積み機会を提供する。

9. まとめ

不登校は「学校恐怖症」や「登校拒否」と呼ばれた時代から、教育制度や社会の変化とともに発生してきた問題である。思春期の子どもの心理的な特徴を理解することは、不登校の背景や対応を考える上で重要である。不登校は状態像であり、精神疾患ではないが、不登校の背景には神経発達症やうつ病などの精神疾患が潜んでいる可能性がある。精神科医は、子ども自身の要因、家族の要因、環境の要因、社会の要因などを多角的に評価し、適切な治療を進める必要がある。治療には、

薬物療法や心理療法などが用いられるが、不登校そのものを標的とした薬物療法はない不登校支援は、診察室だけで解決することなく、地域全体で子どもの不登校問題に取り組むことを目指していることがよい。

文 献

- 1) Bielas, H., Barra, S., Skrivanek, C., Aebi, M., Steinhausen, H. C., Bessler, C., & Plattner, B. (2016). The associations of cumulative adverse childhood experiences and irritability with mental disorders in detained male adolescent offenders. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health, 10*(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s13034-016-0122-7>
- 2) Carballo, J. J., Llorente, C., Kehrmann, L., Flamarique, I., Zuddas, A., Purper-Ouakil, D., Hoekstra, P. J., Coghill, D., Schulze, U. M. E., Dittmann, R. W., Buitelaar, J. K., Castro-Fornieles, J., Lievesley, K., Santosh, P., Arango, C., Sutcliffe, A., Curran, S., Selema, L., Flanagan, R., ... Aitchison, K. (2020). Psychosocial risk factors for suicidality in children and adolescents. *European Child and Adolescent Psychiatry, 29*(6), 759-776. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-01270-9>
- 3) *Coronavirus and #fakenews: what should families do? / Media@LSE.* (n.d.). Retrieved July 4, 2021, from <https://blogs.lse.ac.uk/medialse/2020/03/26/coronavirus-and-fakenews-what-should-families-do/>
- 4) Orri, M., Galera, C., Turecki, G., Boivin, M., Tremblay, R. E., Geoffroy, M. C., & Côté, S. M. (2019). Pathways of Association Between Childhood Irritability and Adolescent Suicidality. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 58*(1), 99-107.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.06.034>
- 5) *RCPI» The Impact of Homelessness and Inadequate Housing on Children's Health.* (n.d.). Retrieved July 4, 2021, from <https://www.rcpi.ie/news/publication/the-impact-of-homelessness-and-inadequate-housing-on-childrens-health/>
- 6) Thapar, A., Eyre, O., Patel, V., & Brent, D. (2022). Depression in young people. *The Lancet, 400*(10352), 617-631. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01012-1)
- 7) 笠原嘉. (1977). 青年期—精神病理学から. 中央公論新社.
- 8) 齊藤万比古. (2021). 不登校. 児童青年精神医学とその近接領域, *62*(2), 162-172.

身体拘束削減に向けた取り組み：帆秋病院を例に

医療法人至誠会 帆秋病院 帆秋 伸彦、中村 奈々、丸山 義博

抄録：我が国では急速な高齢化に伴い、長期入院患者の高齢化や認知症患者の増加により身体合併症治療や転倒・転落予防の為に身体拘束者数が増加している。2015年頃より帆秋病院において身体拘束患者数ゼロ化に向けた取り組みを行ってきた。具体的には、①介護度が高い患者の施設移行促進、②職員教育と身体固定の見直し、③身体拘束最小化チームカンファレンスでの治療方針検討などを行い、2024年には身体固定を含む身体拘束患者ゼロを実現できた。今回、当院での身体拘束削減の取り組みについて紹介したい。

Key Words : Medical Restraint, aging society, employ education, team conference

1. 身体拘束削減の必要性について

我が国の身体拘束者は2003年に5,000人台であったが、2014年には1万人を超えて、以降1万人以上で推移している^{4,5)}。また、我が国では隔離・身体拘束共に1か月以上実施されている比率が高く、いったん隔離や身体拘束をされてしまうと長期化する可能性が高いことがうかがえる¹⁾。一方、世界的にみると、隔離・身体拘束の平均実施時間の国際比較を行った研究データ⁷⁾によると、米国ペンシルバニア州では隔離は平均1.3時間、身体拘束は平均1.9時間であり、ドイツでは隔離は平均7.4時間、身体拘束は平均9.6時間、最も長いスイスでも隔離が平均55時間、身体拘束は平均48.7時間であり、各国とも隔離・身体拘束の実施は数時間から長くても数十時間単位である。これに対して我が国では、隔離・身体拘束共に平均で1か月以上（720時間以上）実施されている¹⁾。

身体拘束が増加する背景には我が国における急速な高齢化があり、精神科病院に長期入院している統合失調症患者の高齢化や認知症患者の入院増加に伴い、転倒転落する患者や誤嚥性肺炎などの身体合併症治療を必要とする患者も増加傾向にある^{2,3)}。これらの患者に対して、転倒転落予防や合併症治療時の安静確保を目的とした身体拘束が実施されることもあるが、身体拘束は人権の問題だけでなく、それ自体によって肺血栓塞栓症をはじめとした生命を脅かす危険が生じ、長期間の身

体拘束は筋萎縮によるQOL低下、自己肯定感低下など様々な問題を引き起こす可能性がある。

身体拘束は精神保健指定医が精神保健福祉法に基づいて判断することで適正に運用される処遇であり、医療・看護系の学会や研修会でも身体拘束に関する問題が多く取り上げられ、どうしたら減らすことができるのかに関心が寄せられている⁹⁾。2015年以降の国会でも身体拘束について取り上げられ、2024年度診療報酬改定では、身体的拘束を実施した場合は看護補助体制充実加算が減算されるようになった⁸⁾。今後、精神科病院で行動制限の最小化に向けた一層の努力が求められる中、とりわけ患者の自由を強力的に制限する身体拘束をどう減らすか、当院での取り組みを紹介したい。

2. 身体拘束削減のプロセス(1)、入院患者の救護区分に着目した対策

当院は2015年度に新しく病院を移転新築し、電子カルテを有する新体制となったが、長期的に療養している患者は次第に高齢化しており、歩行状態が悪く身体的にも合併症を有する者の割合が高かった。当時の入院患者をみると、気管切開、胃ろうや胃管から栄養する患者、合併症治療のため輸液や抗生剤投与を要する患者が多かった。当時は、精神科病院というよりは、内科の療養病棟あるいは介護老人保健施設の様な状況であった。

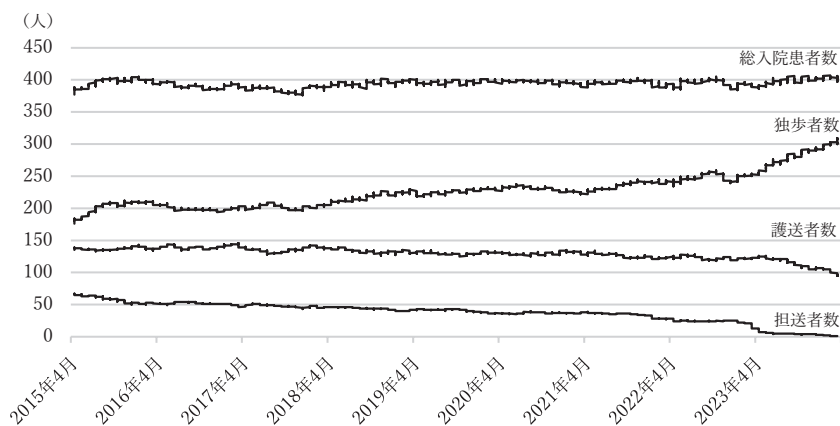


図1 帆秋病院における救護区分による患者数推移

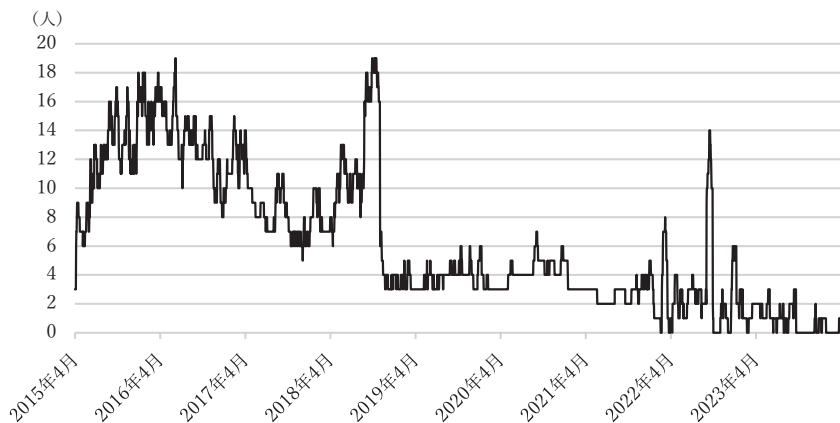


図2 帆秋病院における身体拘束患者数推移

電子カルテには、入院患者の救護区分、行動制限の類型別の人数などが経時的に記録されており、図1に示すように2015年当時の救護区分による当院入院患者数は担送者17.5%、護送者35.8%、独歩者46.7%であった。担送者は自力の移動が困難で、基本的に介助者は2名であり、主にベッドやストレッチャーを使って搬送する患者である。護送者は移動に一定の介助を要し、基本的に介助者は1名であり、主に車椅子を使って搬送する患者である。また、図2に示すように身体拘束者数は、2015年当時、1日あたりで身体拘束を実施されている入院患者数が15人前後にて推移しており、これは当院における全入院患者の約3～

4%にあたる。つまり、入院患者の25～30人に1人が身体拘束を実施されていたことになり、その多くは歩行が不安定であり、誤嚥性肺炎などの合併症をきたしやすい担送者、護送者であった。これは精神保健福祉法に則り、精神保健指定医が判断した身体拘束者数として当院の電子カルテに反映された人数である。

身体拘束削減の第一段階として、入院患者の救護区分による担送者及び護送者の割合を減らし、独歩者の割合を増やす取り組みを行った。その間、担送者や護送者の多くは、本人と家族に説明し了解を得て当法人が運営する介護老人保健施設または関連する社会福祉法人が運営する軽費老人

ホームへ退院したが、一部合併症の悪化や老衰で死亡退院した。同時に、新規入院患者については、全ての入院の判断を病院の管理者が行い、特に超高齢者や認知症患者の入院は、精神症状に加えて介護認定の要介護度やADLを勘案し、入院の適否を決定している。その結果、2024年5月現在は、入院患者総数は2015年当時と比較して変わらないが、救護区分による当院入院患者数は担送者0%、護送者22.2%、独歩者77.8%となり、担送者をゼロ化して独歩者を全体の8割近くまで引き上げることに成功した。これにより、自然と身体拘束を要する患者が減少し、身体拘束の削減へ向かうと期待された。

3. 身体拘束削減のプロセス(2)、職員教育と身体拘束の再定義(身体固定の問題)

従来、当院は身体拘束の定義として精神保健福祉法を根拠にマグネット式拘束具を使用した身体の制限を身体拘束とみなし、精神保健指定医の判断のもと運用してきた。しかし、以前より身体拘束の「例外」とされる点滴や経管栄養などの医療行為における一時的な身体固定(身体抑制ということもある)、高齢者等の車椅子から転落防止のための短時間の安全ベルトなどは精神保健指定医の判断が不要で基準もなく、医療者側の判断で都度実施されている状況であった。これでは、真の意味での身体拘束最小化は実現できないため、第二段階として、2023年10月に身体固定の実態について院内調査を行った。結果、当院の入院患者約400名のうち両手ミトン2名、車椅子安全ベルト13名、保護衣11名(車椅子安全ベルトと保護衣同時使用者4名)の合計26例が主に内科医の指示で精神保健福祉法によらない身体固定を実施されていた。これは身体拘束より多く、入院患者全体の6.5%にあたる。法に則った身体拘束は、精神保健指定医が必要性を判断し、経過を密に観察して多職種で協議し、必要性が低減した段階で解除している。厚生省精神保健福祉課の疑義照会(平成12年7月31日)においては、「短時間の固定は身体拘束とみなさなくてもよい」、「車椅子での移動の際の転落・ずり落ち防止のための安全ベルト等を使用することは、身体拘束には当たらない」と

答弁があるが、「短時間」や「移動の際」など、明確に定義されていない曖昧な表現を根拠に、身体固定を実施することは、精神保健福祉法に則って厳格に実施される身体拘束と比較し、法的根拠なく患者の自由を侵害しているとの声が職員より上がった。

調査した2023年10月時点以降に主治医、看護師、精神保健福祉士、作業療法士、栄養士など多職種による行動制限最小化委員会の議題で「身体固定は必要か」と検討した結果、身体固定を終了するケースが目立ち、実に9割の患者が直ちに身体固定を解除された。

次に、職員の全体研修において、行動制限最小化委員会から身体拘束に関する教育を行い、重大な人権侵害や生命の危険をきたしうる身体拘束を最小限に実施する必要性を強調した。同時に、精神保健福祉法の規定のない身体固定が如何に問題であるか繰り返し説明すると、医師の認識が変わるだけでなく、看護師側からの身体固定要請がなくなった。この様な意識改革を経て、2023年12月に身体固定者をゼロとすることができた。しかし、逆に看護師から「従来の身体固定がどうしても必要な場合にどの様に対応すれば良いか」と質問があった。そこで、当院では「身体拘束」の定義を見直し、従来身体固定と呼んでいたミトン、車椅子安全ベルト、保護衣については、全て精神保健指定医の判断を要す身体拘束であると再定義した。これは、身体拘束ゼロ化に向けて改革した東京都立松沢病院の方針を参考にし⁹⁾、徹底して「グレーゾーン」を排除し患者の人権を重視する姿勢を病院管理者が明示したものである。保護帽は身体自由を抑制しないため、患者の意思に任せて着用することとした。この場合、自ら外しても声掛けのみで着用を強制しないこととした。これにより全職員の身体拘束に対する意識が変わり、身体固定は、以後一切許容されないものとなり、「従来の身体固定がどうしても必要な場合」は、精神保健指定医に判断を求め、身体拘束として実施することとした。

4. 身体拘束削減のプロセス(3)、身体拘束最小化チームカンファレンスの徹底

身体拘束を再定義し身体固定をゼロ化したところで、第三段階として、身体拘束を最小化するために身体拘束患者について毎日徹底した症例検討会を実施した。これを当院では、「身体拘束最小化チームカンファレンス」と呼び、毎朝、全職種によるカンファレンスで身体拘束患者の主治医及び担当看護師、病棟師長、担当精神保健福祉士（または社会福祉士）が身体拘束の妥当性をプレゼンし、身体拘束を速やかに最小化できるように継続して議論した。

介護保険施設等では身体拘束が原則禁止され、緊急でやむを得ないとき、つまり「切迫性」「一時性」「非代替性」の三要件を満たす場合にのみ認められている⁶⁾。当院では身体拘束の開始にあたっては、精神保健指定医が身体拘束を開始せざるを得ない病状の「切迫性」、身体拘束を漫然と続けず一時的な処遇に留めるための方針を含む「一時性」、身体拘束以外に代替手段が本当にないかという視点にて「非代替性」の3点を十分に評価したうえでカルテに詳細を記述し、内科的視点もあわせて血中 d-ダイマー測定など身体評価を実施し、多職種にて必要性を十分議論して開始することとした。また、毎朝のカンファレンスでは主治医は「切迫性」「一時性」「非代替性」の視点に加えて、①今日拘束することとしないことのメリットとデメリット、②治療のゴールをどうするか、③本人と家族に処遇の必要性を頻回に説明したか、などの視点でも説明し、多職種で議論を尽くして、身体拘束継続の妥当性を毎日検討した。

ここで症例を呈示する。患者は、72歳男性の緊張型統合失調症患者で緊張病性の昏迷を呈し、着衣を促してもすぐ全裸になって失禁し、排泄物による汚染が目立っていた。隔離を要したが、幻覚妄想に左右され、下痢便で汚染した便器に顔を突っ込み、口元に尿便が付着した状態で、感染の危険が切迫した状態であった。精神保健指定医が身体拘束の必要性を判断し、多職種で協議して、保護衣着用（当院では保護衣着用を四肢体幹拘束と定義）を開始した。毎朝、身体拘束最小化チームカンファレンスで治療方針を含め検討し、精神

症状を軽減させるための薬剤調整、見守り体制とトイレ誘導の強化、内科医から排便コントロールにかかる助言をもらい、次第に便汚染を認めなくなり、保護衣による四肢及び体幹拘束を終了することができた。

カンファレンスでは医師や看護師でなく、患者にかかわったことのない精神保健福祉士、社会福祉士、管理栄養士、公認心理師、作業療法士、理学療法士、事務員など多職種から身体拘束最小化に向けた意見を積極的に求めた。この様な多職種との議論を経て、対応が難しい身体拘束症例の治療方針が定まり、何よりも患者の人権を重視した姿勢をもって診療にあたるため、それまで安易に身体拘束を実施していた点滴ルートの自己抜去などのケースでも、頻回の声掛けや見守り体制を強化し、適宜皮下注射を行うなどの工夫によって、身体拘束を実施せずに対応できる症例が増えた。「誰のための身体拘束か」という視点で、行動制限最小化委員会の指導のもと多職種による議論を尽くし、人権意識を培い、誰でも積極的に発言できる雰囲気をつくることができた。誰でも躊躇なく発現しやすい環境をつくり、患者の人権を守るために、十分時間をかけて議論することを厭わない組織風土に変化させることによって、毎朝の身体拘束最小化チームカンファレンスが十分に機能し、身体拘束のゼロ化を実現できたと考える。

5. 患者本位の医療のために

当院において実現した身体拘束の最小化は、まだまだ行動制限最小化の足掛かりに過ぎないと考えている。あくまでも患者にとって身体拘束が必要かどうかの議論を多職種と尽くし、そのような行動制限最小化に向けた取り組みが私たち医療者の倫理観を覚醒させ、医療者側の都合を捨てて患者を傷つけない医療、「患者のための行動制限最小化」の実現を目指すことに他ならないと考える。今後も私たちは「患者本位の医療の実践」に向けて、「それは誰のための行動制限か」と自問自答しながら弛まぬ努力を続けていきたいと思う。

参考文献

- 1) 長谷川利夫. 精神科医療の隔離・身体拘束, 日本評論社: P30-31, 東京, 2013.
- 2) 川田和人, 小島瞳, 松原三郎. 精神科における転倒・転落事故の現状とその予防対策, 精神科治療学: Vol. 31 No10: P1303, 2016.
- 3) 公益社団法人日本精神科病院協会. 精神病床で身体合併症管理を必要とする入院患者に対する取り組みの実態調査報告書, P1, 2021.
- 4) 厚生労働省. 平成15年度精神保健福祉資料調査: 個票7, (通称, 630調査).
- 5) 厚生労働省. 平成26年度精神保健福祉資料: 個票10, (通称, 630調査).
- 6) 厚生労働省 身体拘束ゼロ作戦推進会議. 身体拘束ゼロへの手引き: P22, 2001.
- 7) 野田寿恵, 杉山直也, 川畑俊貴 et al: 行動制限に関する一覧性台帳を用いた隔離・身体拘束施行量を示す指標の開発, 精神医学 Vol. 51 No10: P994-995, 2009.
- 8) 診療報酬 BASIC 点数表2024精神科抜粋版: P30, 医学通信社, 2024.
- 9) 東京都立松沢病院編集. 「身体拘束最小化」を実現した松沢病院の方法とプロセスを全公開: P18, P23-24, 医学書院, 東京, 2020.

日本人ためこみ症患者の臨床的特徴

長崎こども・女性・障害者支援センター 障害者支援部 桑野 真澄

抄録

ためこみ症 (hoarding disorder; HD) は、精神疾患の診断・統計マニュアル第5版 (DSM-5)¹⁾ において提示された新しい疾患概念であり、実際の価値にかかわらず、所有物を捨てること、整理することが困難である。HDについて先行研究では、早期発症、慢性的な経過、家族性、未婚率の高さ、および他の精神疾患の併存率の高さ、といった臨床的特徴が報告されているが、日本人HD患者を対象とした臨床研究は非常に限られている。そのため、日本でのHDの認知度は低く、日本人HD患者の評価と治療が不十分な状況である。

本稿では、日本人HD患者の臨床的特徴を明らかとすることを目的に、HD患者、強迫症 (OCD) 患者、健常対照者 (NC) を対象として筆者らが行った研究の概要を報告する。

Key words : hoarding disorder (HD), Japanese patients, clinical characteristics

この度は福岡行動医学研究所精神医学研究奨励賞をいただき、誠にありがとうございました。ご選考いただいた神庭重信先生、林道彦先生、HD研究や診療のご指導をいただいた中尾智博先生、行動療法研究室の先生方、ならびに関係者の皆様に、この場をお借りして心からお礼を申し上げます。

1. はじめに

Frost と Hartl²⁾ によれば、ためこみ症状は “(1) 無駄で価値のないように見える多数の物を取得し捨てられない、というもので、(2) 生活空間は本来の用途を妨げられる程に取り散らかり、(3) 著しい苦痛と生活機能障害が生じる” と定義されている。さらに、別の先行研究では、重度のためこみによって衛生的な問題や失火、積み上げられた物の崩落といった患者の近隣に影響する深刻な問題が引き起こされたことが報告されている³⁻⁷⁾。よって、ためこみは適切な介入や治療が行われず症状が悪化すると、患者のみならず家族や近隣住民にも影響を及ぼすことが示唆されている。

ためこみは従来、強迫症 (OCD) の一亜型として捉えられていたが、近年の OCD 研究において、ためこみ亜型とその他の亜型との間の臨床

的特徴や認知機能、神経画像所見の差異が示唆され^{8,9)}、これらの研究を基に DSM-5 において、ためこみ症 (hoarding disorder; HD) と呼ばれる新しい診断カテゴリーとして独立した。いくつかのヨーロッパの研究によると、HD の有病率は 2.3~6.0%と報告されており¹⁰⁻¹³⁾、HD の臨床的特徴としては、家族性^{11,14-16)}、未婚率の高さ¹⁷⁾、早期発症 (幼少期もしくは思春期)¹⁸⁻²⁰⁾、慢性的な経過^{18,20,21)}、病識の乏しさ²²⁻²⁵⁾、うつ病、不安障害、衝動コントロール障害、注意欠如・多動症 (ADHD) といった他の精神疾患の併存率の高さ^{12,26-31)} が挙げられ、ためこみと ADHD との関連性についても示唆されている³²⁻³⁵⁾。また、HD における認知機能障害の可能性についても報告されており^{36,37)}、ためこみ患者における情報処理の問題^{2,33,38-45)} や、HD における注意、記憶、遂行機能の障害^{30,43,46-48)} が示唆されている。一方で、松永らは日本人 OCD 患者におけるためこみ症状について調査し、主に欧米での先行研究の結果と同様の結果となり、OCD におけるためこみ症状は文化的な特徴に関わらず一貫した症状であることが示唆された²³⁾。

HD についてのこれらの背景より、我々は日本人 HD 患者もまた、欧米の HD 患者と同様の臨床

的特徴を認めるとの仮説を立て、日本人HD患者の臨床的特徴を明らかとすることを目的とした研究を行った。

2. 研究方法

2.1. 被験者と手順

HD群と臨床的な対照群としてOCD群、健常対照群(NC)群を設定した。HD群の被験者は、九州大学病院精神科や地域の関連精神科クリニックおよび病院、地域の精神保健機関から発行される一般住民向け広報誌を通して、OCD群の被験者は、九州大学病院精神科の外来患者から、NC群の被験者は、臨床レベルの精神症状を認めず、社会的および職業的に十分機能が保たれている健常者を対象にリクルートされた。なお、臨床レベルのためこみ症状を認めるOCD患者は、OCD群から除外した。

本研究では、OCD治療を専門とする精神科医が被験者に精神医学的面接を実施し、被験者の背景、病歴、過去および現在の症状を含めた臨床情報を聴取し、神経心理学的検査を実施した。HD群の被験者に対しては、ためこんだ物と捨てるのが困難な理由についても詳細に聴取した。

2.2. 精神科医による評価

HDの評価については、DSM-5におけるHDの診断基準に基づく半構造化面接である、HDの構造化面接(SIHD)⁴⁹⁾を我々が翻訳した日本語版を実施した。ためこみ症状の重症度については、クラッター・イメージ・スケール(CIR)⁵⁰⁾を用いて評価した。CIRは、台所・居間・寝室の3部屋それぞれの散らかりの程度を段階的に示した9枚の写真から成る視覚的評価で、自宅の状態に最も該当する写真を被験者に選ばせる。選ばれた写真を段階によって点数化し、3つの部屋の合計点数から平均点を算出し、CIR得点とした。臨床レベルのためこみ症状のカットオフ値は4点とされている⁵⁰⁾。

OCDとその他の精神疾患の評価については、OCD患者をリクルートする時点でDSM-5の日本語版が発行されていなかったため、DSM-IVにおけるI軸の精神疾患を診断するための構造化面

接である、精神科診断面接マニュアル(SCID-I)⁵¹⁾の日本語版を実施した。強迫症状の重症度については、イエール・ブラウン強迫観念・強迫行為尺度(Y-BOCS)^{52,53)}、ADHDの診断については、コナーズ成人期ADHD診断面接(CAADID)⁵⁴⁾、心理的および社会的、職業的な全体の機能については、機能の全体的評定(GAF)尺度⁵⁵⁾を用いて評価した。被験者の教育歴については、教育年数の代わりに、教育歴を7段階に分類し点数換算することで評価した⁵⁶⁾。

2.3. 自己記入式尺度

ためこみ症状の重症度評価については、改訂版保存インベントリー(SI-R)⁵⁷⁾を実施した。SI-Rは、物の過剰な取得、捨てることの困難さ、散らかりの3つのサブスケールから成る自己記入式質問紙で、臨床レベルのためこみ症状のカットオフ値は41点とされている⁵⁷⁾。本研究で使用したSI-R日本語版(SI-R-J)は、日本の大学生と専門学校生を対象とした調査において、その信頼性および妥当性が確認されている⁵⁸⁾。

抑うつ症状の重症度については、ベック抑うつ質問票-II(BDI-II)^{59,60)}、自閉症の特性については、自閉症スペクトラム指数(AQ)^{61,62)}、ADHD症状の有無については、成人期のADHD自己記入式症状チェックリスト(ASRS)^{63,64)}、ADHD症状の重症度については、コナーズ成人ADHD評価尺度(CAARS)^{65,66)}を用いて評価した。

2.4. 神経心理学的評価

注意機能の評価については、トレイルメイキングテスト(TMT)日本語版⁶⁷⁾、前頭葉機能障害、特にステレオタイプの抑制能力の障害については、修正ストルーブテスト日本語版(パートI・パートIII)⁶⁸⁾、意思決定能力については、アイオワ・ギャンプリング課題(IGT)⁶⁹⁾、遂行機能については、慶應版ウイスコンシンカード分類検査(KWCST)⁷⁰⁾を用いて評価した。

2.5. 統計解析

データ解析にはJMP[®]Pro13(SAS Institute

Inc., Cary, NC, USA) を使用した。連続量データについては、まず正規性を Shapiro-Wilk 検定を用いて評価した。正規分布のデータは、各群における平均 (標準偏差: SD) を計算し、Dunnett 検定を用いて多重比較を行った。正規分布ではなかったデータは、中央値 (四分位範囲: IQR) を各群で計算し、Wilcoxon 順位和検定を用いて 2 群間の比較を行った。多重比較については、Steel 検定を用いて行った。2 値データは各群における頻度を % (n) で示し、カイ 2 乗検定と Fisher 正確検定を用いて群間比較を行った。有意水準は p 値 < 0.05 とした。

3. 結果

30名の HD 被験者、20名の OCD 被験者、21名の健常者が各群の基準を満たし、本研究に参加した。被験者の年齢は、18歳から65歳までの範囲であった。

3.1. ためこまれた物とためこむ理由

表 1 に示すように、HD 被験者において非常に頻繁にためこまれていた物は、本/雑誌/マンガ/教科書 (76.7%)、衣類 (76.7%)、ビニール袋/紙袋 (53.3%)、書類 (46.7%) であった。他にも様々な物がためこまれていたが、それらのほとんどは日常生活で見られるありふれた物だった。ためこむ理由は、“将来的な使用のため” (63.3%) と“情緒的愛着がある” (60.0%) が最も多く、ほぼ同じ割合だった。

3.2. 人口統計学的な特徴および精神医学的プロフィール

表 2 に示すように、男女比、年齢、教育歴、独居の割合などの人口統計学的な情報については、各群において有意差は認めなかったが、HD 群において、ためこみを認める第一親等の親族を持つ患者の割合が OCD 群、NC 群と比べ有意に高く (各々 $p=0.002$ 、 $p<0.001$)、未婚率は HD 群において NC 群と比べ有意に高かった ($p=0.03$)。

また、表 3 で示すように、OCD 群と比べ HD 群における発症年齢は有意に低く、罹病期間は有意に長かった (各々 $p=0.002$ 、 $p=0.03$)。さらに、

表 1 ためこまれた物とためこむ理由

	ためこみ症 (n=30)	
	n	%
ためこまれた物		
本/雑誌/マンガ/教科書	23	76.7
衣類	23	76.7
ビニール袋/紙袋	16	53.3
書類	14	46.7
箱/ダンボール箱	9	30.0
領収書	8	26.7
チラシ	7	23.3
自分の子どもに関する物	6	20.0
ビデオ/DVD/CD	5	16.7
新聞	4	13.3
郵便物	4	13.3
メモ	4	13.3
入れ物	4	13.3
人形	4	13.3
趣味の物	4	13.3
ゴミ	4	13.3
もらい物	4	13.3
アルバム/写真	3	10.0
フリーペーパー	3	10.0
食品容器	3	10.0
ビン	3	10.0
ペットボトル	3	10.0
バッグ	2	6.7
食器	2	6.7
ためこむ理由		
将来的な使用のため	19	63.3
情緒的愛着がある	18	60.0
整理が苦手	8	26.7
物を無駄にしないため (もったいない)	6	20.0
捨てるための準備に時間がかかる	6	20.0
先延ばし	4	13.3
買い物強迫	4	13.3
二度と手に入らないから	4	13.3
やる気が出ない	3	10.0
自分の一部だと感じる	2	6.7
捨てる理由がない	2	6.7
性格的に	2	6.7
捨てるのがかわいそう	2	6.7
記録として保管	2	6.7

表2 HD群、OCD群、NC群の人口統計学的な特徴

	HD (n=30)	OCD (n=20)	p HD vs. OCD	NC (n=21)	p HD vs. NC
女性、% (n)	73.3 (22)	65.0 (13)	0.53	61.9 (13)	0.39
年齢、平均 (SD)	42.7 (12.6)	44.5 (10.6)	0.81	44.5 (8.1)	0.80
教育歴、中央値 (IQR)	6.0 (4.0-6.0)	5.0 (4.0-5.0)	0.34	5.0 (5.0-6.0)	0.96
未婚、% (n)	63.3 (19)	65.0 (13)	0.90	33.3 (7)	0.03
独居、% (n)	33.3 (10)	20.0 (4)	0.30	23.8 (5)	0.46
第一親等の親族によるためこみ、% (n)	46.7 (14)	5.0 (1)	0.002	0.0 (0)	<0.001

略語：HD、ためこみ症；OCD、強迫症；NC、健常対照；SD、標準偏差；IQR、四分位範囲。

本研究では、教育歴を以下の7段階に分類し点数換算することで評価した。

小学校卒業は“1”、中学校卒業は“2”、高校中退は“3”、高校卒業は“4”、4年制大学中退もしくは短期大学・専門学校の中退／卒業は“5”、4年制大学卒業は“6”、修士号もしくはそれ以上の学位は“7”と点数化した。

表3 精神医学的プロフィール

	HD (n=30)	OCD (n=20)	p
発症年齢、中央値 (IQR)	14.0 (9.3-21.3)	28.5 (20.0-33.8)	0.002
罹病期間、中央値 (IQR)	18.5 (14.3-32.3)	15.0 (8.5-21.8)	0.03
向精神薬の服用、% (n)	73.3 (22)	100.0 (20)	0.02
抗うつ薬の服用、% (n)	50.0 (15)	95.0 (19)	<0.001
病識の乏しさ、% (n)	23.3 (7)	35.0 (7)	0.37
併存症 (生涯)、% (n)	80.0 (24)	55.0 (11)	0.06
MDD、% (n)	56.7 (17)	45.0 (9)	0.42
ADHD、% (n)	26.7 (8)	0.0 (0)	0.02
OCD、% (n)	23.3 (7)	—	—
広汎性発達障害、% (n)	20.0 (6)	0.0 (0)	0.07
双極Ⅱ型障害、% (n)	10.0 (3)	0.0 (0)	0.27
パニック障害、% (n)	10.0 (3)	5.0 (1)	0.64
特異的恐怖症、% (n)	10.0 (3)	5.0 (1)	0.64
精神病性障害、% (n)	6.7 (2)	0.0 (0)	0.51
社会恐怖、% (n)	3.3 (1)	5.0 (1)	>0.99
心的外傷後ストレス障害、% (n)	3.3 (1)	0.0 (0)	>0.99
摂食障害、% (n)	3.3 (1)	5.0 (1)	>0.99
全般性不安障害、% (n)	0.0 (0)	10.0 (2)	0.16
HD、% (n)	—	0.0 (0)	—

略語：HD、ためこみ症；OCD、強迫症；IQR、四分位範囲；MDD、大うつ病性障害；ADHD、注意欠如・多動症。

罹病期間は“年齢”と“発症年齢”から算出した。

OCD 群と比べ HD 群は、精神科的な併存症の既往がある患者の割合が高い傾向を認めた ($p=0.06$)。HD 群における主な併存症は、大うつ病性障害 (MDD; 56.7%) と ADHD (26.7%) であり、OCD 群と比べ HD 群では、ADHD の併存率が有意に高かった ($p=0.02$)。HD 群において 73.3% という高率で向精神薬の服用をしていたが、病識が乏しい割合は HD 群と OCD 群の間で有意差は認めず ($p=0.37$)、HD 群と OCD 群のいずれの患者も、病識の欠如や妄想的な病識は認めなかった。

3.3. ためこみ評価尺度とその他の臨床評価尺度

表 4 にためこみ評価尺度とその他の臨床評価尺度の得点を示す。OCD 群、NC 群と比べ HD 群において SI-R-J と CIR の得点は有意に高く (全て $p<0.001$)、HD 群におけるこれらのためこみ評価尺度の得点は、それぞれの尺度のオリジナル版におけるカットオフ値を超えていた。興味深いことに、ADHD の評価尺度 (ASRS と “注意不足/記憶の問題”) とした CAARS のサブスケール) の得点のほとんどが、OCD 群、NC 群と比べ HD 群において有意に高かった (全て $p<0.05$)。さらに、HD 群における GAF 得点は他の 2 群と比べ有意に低かった (全て $p<0.001$)

3.4. 神経心理学的検査

補足的な背景情報として、各群に神経心理学的検査を実施したが、我々の予想に反し、HD 群と NC 群の間で、実施した全ての検査結果は有意差を認めなかった。逆に、注意機能検査 (TMT) について、TMT パート A に関して、HD 群より OCD 群の方が成績は悪かった ($p=0.02$)。さらに、遂行機能検査 (KWCST) についてもまた、CA や PEN、TE といったサブスケールに関して、HD 群より OCD 群の方が有意に成績が悪かった (全て $p<0.05$)。

4. 考察

我々は、本研究結果を主に欧米での先行研究と比較し、日本人 HD 患者の臨床的特徴と欧米人 HD 患者の臨床的特徴との相違について考察した。

4.1. ためこまれた物とためこむ理由

本研究の HD 群においてためこまれていた物は、“本/雑誌/マンガ/教科書”、“衣類”、“ビニール袋/紙袋”、“書類”といった日常的なありふれた物であった。先行研究でも、HD 被験者によって頻繁にためこまれていた物は、“古着”、“手紙”、“ビデオ/CD 等”、“雑誌”といった物であった⁷¹⁾。ためこむ理由について本研究では、“将来的な使用のため”と“情緒的愛着がある”が上位 2 つの理由であった。Nordsletten らの研究でもまた、ロンドンとリオ・デ・ジャネイロの HD 被験者の大多数は、ためこみの対象物は将来役に立つとの考えを有する、あるいは、ためこみの対象物に情緒的愛着を持つ、との結果が報告されている⁷²⁾。結論として、本研究からは、日本人 HD 患者が欧米での先行研究と同様の理由で同様の物をためこんでいる、ということが示唆された。

4.2. 人口統計学的な特徴および精神医学的プロフィール

本研究の HD 群における早期発症と罹患期間が長い傾向は、HD が慢性的な経過の疾患であることを示唆していると考えられる。最近の研究でも、HD の有病率とためこみ症状の重症度は年齢とともに増す、という報告がなされている^{21,73)}。本研究を含むこれらの知見は、HD 患者が治療による改善以外、自然寛解することはほとんどないことを示唆している⁷⁴⁾。

OCD 群と比べ、HD 群におけるためこみを認める第一親等の親族を持つ割合は、有意に高かった (約 50%)。逆に、OCD についての先行研究では、第一親等において診断基準を満たす OCD とサブクリニカルな OCD を認める割合は約 16.0~18.2% と報告されている⁷⁵⁻⁷⁷⁾。本研究と先行研究の知見からは、OCD よりも HD での家族性の傾向が示唆された。本研究では、第一親等の親族を直接は評価していないが、日本人 HD 患者についての臨床的な背景情報は現在も大変限られており、本研究の結果は価値あるものと考えられる。

HD の家族性に加え、本研究の HD 群においては NC 群と比べ有意に未婚率が高かった (約 60%)。先行研究でもためこみ者における結婚率

表4 ためこみ評価尺度とその他の臨床評価尺度

	HD (n=30)	OCD (n=20)	HD vs. OCD p	NC (n=21)	HD vs. NC p
SI-R-J、中央値 (IQR)	65.0 (57.8-73.3)	16.5 (11.3-26.5)	<0.001	12.0 (7.5-25.5)	<0.001
CIR、中央値 (IQR)	4.5 (3.2-5.8)	1.5 (1.1-1.7)	<0.001	1.0 (1.0-1.3)	<0.001
Y-BOCS、中央値 (IQR)	13.0 (0.0-18.0)	19.0 (16.3-23.5)	0.003	0.0 (0.0-0.5)	<0.001
BDI-II、中央値 (IQR)	26.0 (15.0-38.0)	18.0 (9.5-29.5)	0.20	4.0 (2.0-10.5)	<0.001
AQ、平均 (SD)	27.9 (9.5)	25.3 (8.0)	0.43	16.9 (6.1)	<0.001
ASRS、中央値 (IQR)	4.0 (3.0-5.0)	1.0 (0.0-2.8)	<0.001	0.0 (0.0-1.5)	<0.001
CAARS					
注意不足/記憶の問題、中央値 (IQR)	74.0 (60.0-80.0)	53.0 (45.0-65.0)	<0.001	47.0 (43.0-53.5)	<0.001
多動性/落ち着きのなさ、中央値 (IQR)	58.0 (53.0-72.0)	48.0 (42.0-56.5)	0.005	47.0 (41.0-54.0)	<0.001
衝動性/情緒不安定、中央値 (IQR)	59.0 (46.0-78.0)	50.0 (38.0-63.5)	0.07	50.0 (43.5-54.5)	0.04
自己概念の問題、中央値 (IQR)	62.0 (52.0-70.0)	57.5 (50.0-71.3)	0.61	50.0 (46.5-56.0)	0.004
DSM-IV：不注意型症状、中央値 (IQR)	63.0 (55.0-83.0)	50.0 (42.5-65.3)	0.009	50.0 (44.0-57.0)	<0.001
DSM-IV：多動性-衝動性型症状、中央値 (IQR)	61.0 (50.0-80.0)	47.0 (42.5-58.5)	0.005	47.0 (43.0-56.0)	0.001
DSM-IV：総合ADHD症状、中央値 (IQR)	72.0 (53.0-79.0)	50.5 (44.3-61.5)	0.003	49.0 (43.5-56.0)	<0.001
ADHD指標、中央値 (IQR)	70.0 (59.0-79.0)	57.0 (47.3-68.0)	0.05	49.0 (44.0-54.0)	<0.001
GAF、中央値 (IQR)	60.0 (50.0-60.0)	65.0 (60.0-70.0)	<0.001	90.0 (90.0-90.0)	<0.001

略語：HD、ためこみ症；OCD、強迫症；NC、健常対照；SI-R-J、改訂版保存インベントリー日本語版；CIR、クラッター・イメージ・スケール；Y-BOCS、イエール・ブラウン強迫観念・強迫行為尺度；BDI-II、ベック抑うつ質問票-II；AQ、自閉症スペクトラム指数；ADHD、注意欠如・多動症；ASRS、成人期の ADHD 自己記入式症状チェックリスト；CAARS、コナーズ成人 ADHD 評価尺度；DSM、精神疾患の診断・統計マニュアル；GAF、機能の全体的評定。

の低さが報告されており、HD の未婚状況は、より深刻なためこみや、介入への結果の悪さに関連している可能性が示唆されている¹⁷⁾。

先行研究では、ためこみを認める患者の病識の乏しさが報告されている^{2,15,78,79)}。しかしながら、最近の Nordsletten らによる異文化研究によると、バルセロナ以外の3つの都市（ロンドン、福岡、リオ・デ・ジャネイロ）においては、病識が乏しい割合は有意に高くはなかったと報告されており、この理由として、病識の乏しい患者が現実的にこのような研究に参加する機会は稀であることが示唆されていた⁷²⁾。また、本研究の HD 群における被験者のほとんどは一般集団ではなく医療機関での募集によるものだったため、HD 群において病識が乏しい被験者の割合が OCD 群と比べ有意に高くはなかった理由は、Nordsletten らによる研究と同様の理由による可能性が考えられる。言い換えると、本研究の HD 群の多くは、病識がある程度保たれている軽度から中等度の HD 患者であった可能性が考えられる。

本研究の HD 群における被験者は他の精神疾患の併存率が高く、このことは向精神薬の服用率の高さに影響している可能性が考えられる。HD 群における上位2つの併存疾患とその併存率（MDD 56.7%、ADHD 26.7%）は先行研究と同様の結果であった^{27,30,33)}。ADHD を専門としているような医療機関で募集された訳ではないにもかかわらず、先行研究と同様に本研究の HD 群において、ADHD の併存率が高かったことは注目し^{27,29)}、併存疾患についての今回の結果は、ADHD とためこみの関連の深さを支持するものと思われる。

本研究における HD 患者のほとんどは、今回評価を受けて初めて HD と診断された。早期発症で罹病期間が長い傾向にあり、併存している精神疾患について精神科医療機関を受診し、向精神薬の服用をしていたにもかかわらず、本研究の HD 群の患者は、本研究の前に HD と診断されたことはなかった。このことは、日本の医療分野における HD の認知度の低さを示唆している。しかしながら、一方で、日本のマスメディアでは、しばしば社会問題として、悪臭、失火や感染のリスク、物

がためこまれた家屋などの“ごみ屋敷”の話題が取り上げられている⁷⁴⁾。我々は、日本に特有の文化的な特徴が、ためこみの重要な要因の一つとなっている可能性を考えている。特に、“もったいない”精神は、物を大切に捨てないことは良いこと、という意味で日本人に頻繁に使われる言葉であり、その他にも、“超高齢化”社会と呼ばれる人口の高齢化や、結婚率の低下も、ためこみの重要な要素となり得る^{17,21,73,80)}。今後の日本人 HD 研究において、HD とこのような日本の文化的、社会的な特徴との関連について探索することは意義深いと思われる。

4.3. ためこみ評価尺度とその他の臨床評価尺度

本研究の HD 群は2つのためこみ評価尺度（SI-R-JとCIR）において、それぞれオリジナル版でのカットオフ値よりも高い得点を示し、それらの得点は先行研究で報告されているものと同等の得点であった^{50,57,81,82)}。しかし、我々の知る限り、日本人HD患者について、これらのためこみ評価尺度のカットオフ値を検証した研究は行われていないため、HD 患者を含む日本人の集団における、ためこみ評価尺度の評価能力について検証するためには、より大きなサンプルサイズでの、さらなる研究が必要と思われる。

また、HD 群では、OCD 群と比べほとんどの ADHD 症状の評価尺度における得点が有意に高く、この結果は先行研究^{27,29)}と同様に、OCD と比べ HD は ADHD との併存率がより高いことを示唆している。

さらに、HD 群における GAF 得点の低さは、ためこみ症状が日常生活への深刻な損害の原因になることを示唆している。前述のとおり、本研究における HD 群は、主に軽度から中等度の HD 患者によって構成されていた可能性があり、OCD 群については、主に比較的重度の OCD 患者によって構成されていた可能性があるにもかかわらず（“4.5. 限界”を参照）、HD 群における GAF 得点が OCD 群と比べ有意に低かったことは、ためこみ症状が患者の生活に直接的に影響することを示唆している。したがって、HD は症状が重篤化しないように、できるだけ早い適切な介入や治

療を必要とする疾患であると考え。

4.4. 神経心理学的検査

これまでのためこみの神経心理学的研究において、混在した結果が報告されているものの、先行研究は、HD が特に注意や記憶、遂行機能の領域における障害によって特徴づけられる可能性を示している^{36,37,83)}。よって、我々は本研究における被験者の補足的な背景情報として神経心理学的検査を実施したが、全ての神経心理学的検査において HD 群と NC 群との間で有意差は認めなかった。本研究における HD 群の重症度が軽度から中等度であった可能性があるため、HD 群の神経心理学的機能は保持されていたのかもしれない。

一方で、本研究の OCD 群において、TMT のパート A と KWCST の CA/PEN/TE は HD 群と比べ有意に成績が悪かった。TMT のパート A と KWCST で検出された OCD 群の注意と遂行機能の結果は、OCD 群が比較的重度の OCD 患者に偏っていた可能性を示唆している。本研究の結果は、HD と OCD における認知機能に関する今後の研究に寄与するものと考え。

4.5. 限界

本研究には3つの限界がある。第一に、サンプルサイズが小さいことであり、より大きなサンプルサイズでのさらなる研究が望まれる。

第二に、対象とした集団において、選択バイアスが生じた可能性がある。本研究の HD 群における被験者のほとんどが、一般集団ではなく、九州大学病院精神科と関連の機関からリクルートされたため、HD 群における他の精神疾患の併存率や、向精神薬の服用率の高さに影響していたと思われる。さらに、複数の患者が自身で本研究の募集に申し込み、研究参加をしており、そのような行動が可能であった本研究における HD 患者の重症度は、慢性の経過にあったとしても比較的軽度であったと思われる、神経心理学的検査において、HD 群と NC 群との間で有意差を認めなかったことに影響している可能性が考えられる。また、本研究の OCD 群における被験者は、九州大学病院精神科の OCD 専門外来に通院中の患者からリク

ルートされており、一般外来の OCD 患者と比べ、比較的重度の OCD 患者が対象となっていた可能性が考えられ、神経心理学的検査における OCD 群の成績の悪さに影響していたと思われる。さらに、本研究における HD 群と OCD 群の選択バイアスは、HD 群と OCD 群の間で病識について有意差を認めなかったことに影響している可能性がある。しかしながら、日本人 HD 患者を対象とした臨床研究は非常に限られているため、本研究は貴重な報告であり、我々の得た知見は今後の HD 研究に寄与するものと考え。

第三に、本研究の HD 群と OCD 群における被験者の向精神薬の服用率の高さの問題がある。HD 群と OCD 群のどちらも、他の精神疾患の併存率が高く、HD 群の患者の約70%と OCD 群の被験者の全てが向精神薬を服用していた。特に OCD 群については、比較的重度の OCD 患者に偏っていた可能性に加え、被験者の向精神薬の服用率の高さが、神経心理学的検査での成績の悪さに影響していた可能性が考えられる。対照的に、本研究の HD 群においては、被験者の向精神薬の服用率が高いにもかかわらず、NC 群と比べ神経心理学的検査の成績に有意差を認めなかった。この結果より、HD 群の重症度が比較的軽度に偏った可能性があるため、今回の神経心理学的検査で検出された HD 群の認知機能が保持されていたことが示唆される。今後の認知機能研究においては、被験者は可能な限り向精神薬の服用がないことが望まれる。

おわりに

本研究により、日本人 HD 患者の臨床傾向は、早期発症、慢性的な経過、家族性、未婚率の高さ、MDD や ADHD などの精神疾患の併存率の高さを含み、多くの領域において、主に欧米での先行研究と同様であることが示唆され、HD は一貫した臨床症状を持つ各国共通の疾患である可能性が考えられた。HD と日本の文化的、社会的な特徴との関連を含め、その臨床的特徴をより深く理解するため、さらなる HD 研究の実施が望まれる。

引用文献

- 1) American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). American Psychiatric Association, Washington, D. C.
- 2) Frost, R.O., Hartl, T. L., 1996. A cognitive-behavioral model of compulsive hoarding. *Behav. Res. Ther.* 34 (4), 341-350.
- 3) Frost, R.O., Steketee, G., Williams, L., 2000. Hoarding: a community health problem. *Health Soc. Care Community* 8(4), 229-234.
- 4) Lucini, G., Monk, I., Szlatenyi, C., 2009. An Analysis of Fire Incidents Involving Hoarding Households. Report to Worcester Polytechnic Institute. Retrieved from: https://web.cs.wpi.edu/~rek/Projects/MFB_D09.pdf
- 5) Mataix-Cols, D., 2014. Clinical practice. Hoarding disorder. *N. Engl. J. Med.* 370(21), 2023-2030.
- 6) Mataix-Cols, D., Fernandez de la Cruz, L., 2018. Hoarding disorder has finally arrived, but many challenges lie ahead. *World Psychiatr.* 17(2), 224-225.
- 7) Tolin, D. F., Frost, R. O., Steketee, G., Gray, K. D., Fitch, K. E., 2008. The economic and social burden of compulsive hoarding. *Psychiatr. Res.* 160(2), 200-211.
- 8) Mataix-Cols, D., Frost, R. O., Pertusa, A., Clark, L.A., Saxena, S., Leckman, J.F., Stein, D.J., Matsunaga, H., Wilhelm, S., 2010. Hoarding disorder: a new diagnosis for DSM-V? *Depress. Anxiety* 27(6), 556-572.
- 9) Pertusa, A., Frost, R. O., Fullana, M. A., Samuels, J. F., Steketee, G., Tolin, D. F., Saxena, S., Leckman, J. F., Mataix-Cols, D., 2010. Refining the diagnostic boundaries of compulsive hoarding : a critical review. *Clin. Psychol. Rev.* 30(4), 371-386.
- 10) Bulli, F., Melli, G., Carraresi, C., Stopani, E., Pertusa, A., Frost, R.O., 2014. Hoarding behaviour in an Italian non-clinical sample. *Behav. Cognit. Psychother.* 42(3), 297-311.
- 11) Iervolino, A. C., Perroud, N., Fullana, M. A., Guipponi, M., Cherkas, L., Collier, D. A., Mataix-Cols, D., 2009. Prevalence and heritability of compulsive hoarding : a twin study. *Am. J. Psychiatr.* 166(10), 1156-1161.
- 12) Mueller, A., Mitchell, J. E., Crosby, R.D., Glaesmer, H., de Zwaan, M., 2009. The prevalence of compulsive hoarding and its association with compulsive buying in a German population-based sample. *Behav. Res. Ther.* 47(8), 705-709.
- 13) Timpano, K. R., Keough, M. E., Traeger, L., Schmidt, N. B., 2011. General life stress and hoarding : examining the role of emotional tolerance. *Int. J. Cognit. Ther.* 4 (3), 263-279.
- 14) Pertusa, A., Fullana, M. A., Singh, S., Alonso, P., Menchon, J. M., Mataix-Cols, D., 2008. Compulsive hoarding : OCD symptom, distinct clinical syndrome, or both? *Am. J. Psychiatr.* 165(10), 1289-1298.
- 15) Samuels, J. F., Bienvenu, O. J., Pinto, A., Fyer, A. J., McCracken, J. T., Rauch, S. L., Murphy, D. L., Grados, M. A., Greenberg, B. D., Knowles, J. A., Piacentini, J., Cannistraro, P. A., Cullen, B., Riddle, M. A., Rasmussen, S. A., Pauls, D. L., Willour, V. L., Shugart, Y. Y., Liang, K. Y., Hoehn-Saric, R., Nestadt, G., 2007. Hoarding in obsessive-compulsive disorder : results from the OCD collaborative genetics study. *Behav. Res. Ther.* 45(4), 673-686.
- 16) Steketee, G., Kelley, A. A., Wernick, J.A., Muroff, J., Frost, R. O., Tolin, D. F., 2015. Familial patterns of hoarding symptoms. *Depress. Anxiety* 32(10), 728-736.
- 17) Kim, H. J., Steketee, G., Frost, R. O., 2001. Hoarding by elderly people. *Health Soc. Work* 26(3), 176-184.
- 18) Grisham, J. R., Frost, R. O., Steketee, G., Kim, H. J., Hood, S., 2006. Age of onset of compulsive hoarding. *J. Anxiety Disord.* 20(5), 675-686.
- 19) Landau, D., Iervolino, A. C., Pertusa, A., Santo, S., Singh, S., Mataix-Cols, D., 2011. Stressful life events and material deprivation in hoarding disorder. *J. Anxiety Disord.* 25(2), 192-202.
- 20) Tolin, D. F., Meunier, S. A., Frost, R.O., Steketee, G., 2010a. Course of compulsive hoarding and its relationship to life events. *Depress. Anxiety* 27(9), 829-838.
- 21) Ayers, C. R., Saxena, S., Golshan, S., Wetherell, J.L., 2010. Age at onset and clinical features of late life compulsive hoarding. *Int. J. Geriatr. Psychiatr.* 25(2), 142-149.
- 22) Jakubovski, E., Pittenger, C., Torres, A. R., Fontenelle, L. F., do Rosario, M.C., Ferrao, Y. A., de Mathis, M. A., Miguel, E. C., Bloch, M.H., 2011. Dimensional correlates of poor insight in obsessive-compulsive disorder. *Prog. Neuro Psychopharmacol. Biol. Psychiatr.* 35(7), 1677-1681.
- 23) Matsunaga, H., Hayashida, K., Kiriike, N., Nagata, T., Stein, D. J., 2010. Clinical features and treatment characteristics of compulsive hoarding in Japanese patients with obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectr.* 15(4), 258-265.
- 24) Tolin, D. F., Fitch, K. E., Frost, R. O., Steketee, G., 2010b. Family informants' perceptions of insight in compulsive hoarding. *Cognit. Ther. Res.* 34(1), 69-81.
- 25) Torres, A. R., Fontenelle, L. F., Ferrao, Y. A., do Rosario, M. C., Torresan, R. C., Miguel, E. C., Shavitt, R.

- G., 2012. Clinical features of obsessive-compulsive disorder with hoarding symptoms : a multicenter study. *J. Psychiatr. Res.* 46(6), 724-732.
- 26) Frost, R. O., Meagher, B. M., Riskind, J. H., 2001. Obsessive-compulsive features in pathological lottery and scratch-ticket gamblers. *J. Gambl. Stud.* 17(1), 5-19.
- 27) Frost, R. O., Steketee, G., Tolin, D. F., 2011. Comorbidity in hoarding disorder. *Depress. Anxiety* 28(10), 876-884.
- 28) Samuels, J. F., Bienvenu, O. J., Riddle, M. A., Cullen, B. A., Grados, M. A., Liang, K. Y., Hoehn-Saric, R., Nestadt, G., 2002. Hoarding in obsessive compulsive disorder : results from a case-control study. *Behav. Res. Ther.* 40(5), 517-528.
- 29) Sheppard, B., Chavira, D., Azzam, A., Grados, M. A., Umana, P., Garrido, H., Mathews, C. A., 2010. ADHD prevalence and association with hoarding behaviors in childhood-onset OCD. *Depress. Anxiety* 27(7), 667-674.
- 30) Tolin, D. F., Hallion, L. S., Wootton, B. M., Levy, H. C., Billingsley, A. L., Das, A., Katz, B. W., Stevens, M. C., 2018. Subjective cognitive function in hoarding disorder. *Psychiatr. Res.* 265, 215-220.
- 31) Tolin, D. F., Stevens, M. C., Villavicencio, A. L., Norberg, M. M., Calhoun, V. D., Frost, R. O., Steketee, G., Rauch, S.L., Pearlson, G.D., 2012a. Neural mechanisms of decision making in hoarding disorder. *Arch. Gen. Psychiatr.* 69(8), 832-841.
- 32) Grisham, J. R., Brown, T. A., Savage, C. R., Steketee, G., Barlow, D. H., 2007. Neuropsychological impairment associated with compulsive hoarding. *Behav. Res. Ther.* 45(7), 1471-1483.
- 33) Grisham, J. R., Norberg, M. M., Williams, A. D., Certoma, S. P., Kadib, R., 2010. Categorization and cognitive deficits in compulsive hoarding. *Behav. Res. Ther.* 48(9), 866-872.
- 34) Hartl, T. L., Duffany, S. R., Allen, G. J., Steketee, G., Frost, R. O., 2005. Relationships among compulsive hoarding, trauma, and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behav. Res. Ther.* 43(2), 269-276.
- 35) Park, J. M., Samuels, J. F., Grados, M. A., Riddle, M. A., Bienvenu, O. J., Goes, F. S., Cullen, B., Wang, Y., Krasnow, J., Murphy, D. L., Rasmussen, S. A., McLaughlin, N. C., Piacentini, J., Pauls, D. L., Stewart, S. E., Shugart, Y. Y., Maher, B., Pulver, A. E., Knowles, J. A., Greenberg, B. D., Fyer, A. J., McCracken, J. T., Nestadt, G., Geller, D. A., 2016. ADHD and executive functioning deficits in OCD youths who hoard. *J. Psychiatr. Res.* 82, 141-148.
- 36) Grisham, J. R., Baldwin, P. A., 2015. Neuropsychological and neurophysiological insights into hoarding disorder. *Neuropsychiatric Dis. Treat.* 11, 951-962.
- 37) Woody, S. R., Kellman-McFarlane, K., Welsted, A., 2014. Review of cognitive performance in hoarding disorder. *Clin. Psychol. Rev.* 34(4), 324-336.
- 38) Blom, R. M., Samuels, J. F., Grados, M. A., Chen, Y., Bienvenu, O. J., Riddle, M.A., Liang, K.-Y., Brandt, J., Nestadt, G., 2011. Cognitive functioning in compulsive hoarding. *J. Anxiety Disord.* 25(8), 1139-1144.
- 39) Mackin, R. S., Arean, P. A., Delucchi, K. L., Mathews, C. A., 2011. Cognitive functioning in individuals with severe compulsive hoarding behaviors and late life depression. *Int. J. Geriatr. Psychiatr.* 26(3), 314-321.
- 40) Mackin, R. S., Vigil, O., Insel, P., Kivowitz, A., Kupferman, E., Hough, C.M., Fekri, S., Crothers, R., Bickford, D., Delucchi, K. L., Mathews, C. A., 2016. Patterns of clinically significant cognitive impairment in hoarding disorder. *Depress. Anxiety* 33(3), 211-218.
- 41) Pushkarskaya, H., Tolin, D. F., Henick, D., Levy, I., Pittenger, C., 2018. Unbending mind : individuals with hoarding disorder do not modify decision strategy in response to feedback under risk. *Psychiatr. Res.* 259, 506-513.
- 42) Raines, A. M., Timpano, K. R., Schmidt, N. B., 2014. Effects of clutter on information processing deficits in individuals with hoarding disorder. *J. Affect. Disord.* 166, 30-35.
- 43) Steketee, G., Frost, R. O., 2003. Compulsive hoarding: current status of the research. *Clin. Psychol. Rev.* 23(7), 905-927.
- 44) Tolin, D. F., Villavicencio, A. L., Umbach, A., Kurtz, M. M., 2011. Neuropsychological functioning in hoarding disorder. *Psychiatr. Res.* 189(3), 413-418.
- 45) Wincze, J. P., Steketee, G., Frost, R. O., 2007. Categorization in compulsive hoarding. *Behav. Res. Ther.* 45(1), 63-72.
- 46) Ayers, C. R., Dozier, M. E., Wetherell, J. L., Twamley, E. W., Schiehser, D. M., 2016. Executive functioning in participants over age of 50 with hoarding disorder. *Am. J. Geriatr. Psychiatr.* 24(5), 342-349.
- 47) Ayers, C. R., Wetherell, J. L., Schiehser, D. M., Almklov, E., Golshan, S., Saxena, S., 2013. Executive functioning in older adults with hoarding disorder. *Int. J. Geriatr. Psychiatr.* 28(11), 1175-1181.
- 48) Tolin, D. F., Villavicencio, A. L., 2011. Inattention, but not OCD, predicts the core features of hoarding

- disorder. *Behav. Res. Ther.* 49(2), 120-125.
- 49) Nordsetten, A. E., Fernandez de la Cruz, L., Pertusa, A., Reichenberg, A., Hatch, S. L., Mataix-Cols, D., 2013a. The structured interview for hoarding disorder (SIHD) : development, usage and further validation. *J. Obs.-Comp. Relat. Disord.* 2(3), 346-350.
- 50) Frost, R. O., Steketee, G., Tolin, D.F., Renaud, S., 2008. Development and validation of the clutter image rating. *J. Psychopathol. Behav. Assess.* 30(3), 193-203.
- 51) First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., Williams, J. B., 1996. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders. Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, New York.
- 52) Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Delgado, P., Heninger, G. R., Charney, D. S., 1989b. The Yale-Brown obsessive compulsive scale. II. Validity. *Arch. Gen. Psychiatr.* 46(11), 1012-1016.
- 53) Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Fleischmann, R. L., Hill, C. L., Heninger, G. R., Charney, D. S., 1989a. The Yale-Brown obsessive compulsive scale. I. Development, use, and reliability. *Arch. Gen. Psychiatr.* 46(11), 1006-1011.
- 54) Epstein, J. N., Kollins, S. H., 2006. Psychometric properties of an adult ADHD diagnostic interview. *J. Atten. Disord.* 9(3), 504-514.
- 55) Endicott, J., Spitzer, R. L., Fleiss, J. L., Cohen, J., 1976. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch. Gen. Psychiatr.* 33 (6), 766-771.
- 56) Okada, N., Kasai, K., Takahashi, T., Suzuki, M., Hashimoto, R., Kawakami, N., 2014. *Brief rating scale of socioeconomic status for biological psychiatry research among Japanese people: a scaling based on an educational history* (in Japanese). *Jpn. J. Biol. Psychiatr.* 25(2), 115-117.
- 57) Frost, R. O., Steketee, G., Grisham, J. R., 2004. Measurement of compulsive hoarding : saving inventory-revised. *Behav. Res. Ther.* 42(10), 1163-1182.
- 58) Tsuchiyagaito, A., Kuromiya, K., Igarashi, T., Horiuchi, S., Ando, T., Deng, K., Kira, H., Tsuda, A., Sakano, Y., 2015. *A consideration of clinical characteristics of non-clinical hoarding among Japanese adolescents* (in Japanese). *Anxiety Disord. Res.* 6(2), 72-85.
- 59) Beck, A. T., Steer, R. A., Brown, G. K., 1996. Beck Depression Inventory, second ed. The Psychological Corporation, San Antonio.
- 60) Kojima, M., Furukawa, T. A., Takahashi, H., Kawai, M., Nagaya, T., Tokudome, S., 2002. Cross-cultural validation of the Beck depression inventory-II in Japan. *Psychiatr. Res.* 110(3), 291-299.
- 61) Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., Martin, J., Clubley, E., 2001. The autism spectrum quotient (AQ) : evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *J. Autism Dev. Disord.* 31(1), 5-17.
- 62) Wakabayashi, A., Tojo, Y., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., 2004. *The Autism-Spectrum Quotient (AQ) Japanese version: evidence from high-functioning clinical group and normal adults* (in Japanese). *Jpn. J. Psychol.* 75(1), 78-84.
- 63) Kessler, R. C., Adler, L., Ames, M., Demler, O., Faraone, S., Hiripi, E., Howes, M. J., Jin, R., Secnik, K., Spencer, T., Ustun, T. B., Walters, E. E., 2005. The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) : a short screening scale for use in the general population. *Psychol. Med.* 35(2), 245-256.
- 64) Takeda, T., Tsuji, Y., Kurita, H., 2017. Psychometric properties of the Japanese version of the Adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Self-Report Scale (ASRSJ) and its short scale in accordance with DSM-5 diagnostic criteria. *Res. Dev. Disabil.* 63, 59-66.
- 65) Conners, C. K., Erhardt, D., Sparrow, E., 1999. CAARS Adult ADHD Rating Scales; a Technical Manual. Multi Health Systems Inc, North Tonawanda.
- 66) Conners, C. K., Erhardt, D., Sparrow, E., Nakamura, K., Someki, F., Onishi, M., 2012. Conners' Adult ADHD Rating Scales. Kaneko Shobo, Tokyo (in Japanese).
- 67) Kashima, H., Handa, T., Kato, M., Honda, T., Sakuma, K., Muramatsu, T., Yoshino, A., Saito, H., Ooe, Y., 1986. *Disorders of attention due to frontal lobe lesion* (in Japanese). *Adv. Neurol. Sci.* 30(5), 847-858.
- 68) Kato, M., 1988. *A study on the concept formation and shift of the patients with frontal lesions - a neuropsychological investigation by the new modified Wisconsin card sorting test* (in Japanese). *J. Keio Med. Soc.* 65(6), 861-885.
- 69) Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., Anderson, S. W., 1994. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50 (1-3), 7-15.
- 70) Kashima, H., Kato, M., Handa, T., 1985. *Neuropsychological studies on frontal lobe function of the patients with chronic schizophrenia. Results of application of the new modified Wisconsin Card Sorting Test* (in Japanese). *Jpn. J. Clin. Psychiatr.* 14, 1479-1489.
- 71) Nordsetten, A. E., Fernandez de la Cruz, L., Billotti, D.,

- Mataix-Cols, D., 2013b. Finders keepers: the features differentiating hoarding disorder from normative collecting. *Compr. Psychiatr.* 54(3), 229-237.
- 72) Nordsletten, A. E., Fernandez de la Cruz, L., Aluco, E., Alonso, P., Lopez-Sola, C., Menchon, J. M., Nakao, T., Kuwano, M., Yamada, S., Fontenelle, L. F., Luis Campos-Lima, A., Mataix-Cols, D., 2018. A trans-cultural study of hoarding disorder: insights from the United Kingdom, Spain, Japan, and Brazil. *Transcult. Psychiatr.* 55(2), 261-285.
- 73) Cath, D. C., Nizar, K., Boomsma, D., Mathews, C. A., 2017. Age-specific prevalence of hoarding and obsessive compulsive disorder : a population-based study. *Am. J. Geriatr. Psychiatr.* 25(3), 245-255.
- 74) Nakao, T., Kanba, S., 2019. Pathophysiology and treatment of hoarding disorder. *Psychiatr. Clin. Neurosci.* 73 (7), 370-375.
- 75) Grados, M. A., Riddle, M. A., Samuels, J. F., Liang, K. Y., Hoehn-Saric, R., Bienvenu, O. J., Walkup, J. T., Song, D., Nestadt, G., 2001. The familial phenotype of obsessive-compulsive disorder in relation to tic disorders: the Hopkins OCD family study. *Biol. Psychiatr.* 50(8), 559-565.
- 76) Nestadt, G., Samuels, J. F., Riddle, M. A., Bienvenu, O. J., Liang, K. Y., LaBuda, M., Walkup, J., Grados, M., Hoehn-Saric, R., 2000. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatr.* 57(4), 358-363.
- 77) Pauls, D. L., Alsobrook 2nd, J. P., Goodman, W. K., Rasmussen, S. A., Leckman, J. F., 1995. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiatr.* 152(1), 76-84.
- 78) Matsunaga, H., Kiriike, N., Matsui, T., Oya, K., Iwasaki, Y., Koshimune, K., Miyata, A., Stein, D. J., 2002. Obsessive-compulsive disorder with poor insight. *Compr. Psychiatr.* 43(2), 150-157.
- 79) Tolin, D. F., Frost, R. O., Steketee, G., 2012b. Working with hoarding vs. non-hoarding clients : a survey of professionals ' attitudes and experiences. *J. Obs.-Comp. Relat. Disord.* 1(1), 48-53.
- 80) Nomura, K., Karita, K., Araki, A., Nishioka, E., Muto, G., Iwai-Shimada, M., Nishikitani, M., Inoue, M., Tsurugano, S., Kitano, N., Tsuji, M., Iijima, S., Ueda, K., Kamijima, M., Yamagata, Z., Sakata, K., Iki, M., Yanagisawa, H., Kato, M., Inadera, H., Kokubo, Y., Yokoyama, K., Koizumi, A., Otsuki, T., 2019. For making a declaration of countermeasures against the falling birth rate from the Japanese Society for Hygiene: summary of discussion in the working group on academic research strategy against an aging society with low birth rate. *Environ. Health Prev. Med.* 24(1), 14.
- 81) Mataix-Cols, D., Billotti, D., Fernandez de la Cruz, L., Nordsletten, A. E., 2013. The London field trial for hoarding disorder. *Psychol. Med.* 43(4), 837-847.
- 82) Tolin, D. F., Frost, R. O., Steketee, G., 2010c. A brief interview for assessing compulsive hoarding : the Hoarding Rating Scale-Interview. *Psychiatr. Res.* 178 (1), 147-152.
- 83) Mataix-Cols, D., Pertusa, A., Snowdon, J., 2011. Neuropsychological and neural correlates of hoarding: a practice-friendly review. *J. Clin. Psychol.* 67(5), 467-476.

強迫症における意思決定障害と安静時脳活動

九州大学キャンパスライフ・健康支援センター 蓮澤 優

抄録

背景：強迫症（OCD）の諸症状は意思決定障害のあらわれであると考えられている。意思決定能力を評価する神経心理学検査であるアイオワ・ギャンプリング・タスク（IGT）において OCD 患者は成績不良を示し、またこの成績不良は臨床症状の重症度や消長とは相関しないことが知られている。しかしながら OCD 患者における IGT パフォーマンスと安静時脳活動との関係はこれまで調査されていない。

方法：50名の無投薬 OCD 患者と、年齢・性別・IQ をマッチさせた55名の健常者に IGT を施行した。また fractional amplitude of low-frequency fluctuations (fALFF) を使って両群の安静時脳活動を調べた。fALFF はslow-4帯域と slow-5帯域に焦点化して解析を行った。そのうえで IGT の成績と fALFF の相関につき群間比較を行った。

結果：左被殻の slow-4 fALFF と IGT パフォーマンスとのあいだに、OCD 群と対照群とで逆向きの相関関係があることがわかった（ボクセルの高さの閾値 $p < .001$ 、クラスターサイズ閾値 $p < .05$ で family-wise error 補正）。OCD においては被殻 fALFF が高いほど IGT の成績が悪かった ($r = -.485$; $p < .0005$)。これに対して対照群では被殻 fALFF が高いほど IGT の成績が良かった ($r = .402$; $p < .005$)。

結論：無投薬患者における今回の知見から、IGT に反映された OCD の意思決定障害に関して、安静時の被殻活動が重要な意味もっていることが示された。学習タスクを使った過去の OCD 研究では被殻の過敏反応が示されており、上記のような逆向きの相関関係はこれによって説明される可能性がある。

Key words : obsessive-compulsive disorder (OCD), Iowa Gambling Task (IGT), decision-making, putamen, resting-state functional MRI, fractional amplitude of low-frequency fluctuations (fALFF)

この度は福岡行動医学研究所精神医学研究奨励賞をいただき、大変光栄に存じます。ご選考いただいた神庭重信先生、林道彦先生に厚く御礼申し上げます。また、研究の遂行にあたりご指導いただきました中尾智博先生、村山桂太郎先生、豊見山泰史先生に厚く御礼申し上げます。私は強迫症における意思決定障害と安静時脳活動の相関に関する研究を行いましたので概要を以下にご報告いたします。

1. はじめに

強迫症（OCD）は、恒常的な疑惑と決断不能

によって特徴づけられる¹⁾。それゆえ、OCD における強迫行為は、意思決定障害の表現として捉えられる可能性が示唆されてきた。一部の論者は、意思決定障害こそが OCD の本態であると考えている²⁻⁶⁾。意思決定とは、環境情報を吟味し、自らにとって利益となりうるような行動を選択する能力のことである。利益には、行動の結果、短期報酬として即時に与えられるものと、長期報酬として、一定の時間が経過したのちに与えられるものがある。試行錯誤を通じて短期報酬と長期報酬を弁別し、最終的な利益を最大化するよう行動を調整してゆく過程は、学習理論の用語では

「強化学習」と呼ばれている⁷⁾。アイオワ・ギャンプリング・タスク (IGT)⁸⁾ は、強化学習過程を通じた意思決定の能力を評価することができる、確立された神経心理学検査である。OCD の意思決定障害の研究にも、IGTは広く利用されてきた^{6,9-14)}。

OCD 患者の IGT パフォーマンスに関するメタアナリシス¹⁵⁾ によると、OCD 群は対照群 (CTL) よりも有意にスコアが低いとされている。さらにまた、OCD 患者における IGT パフォーマンスは選択的セロトニン再取り込み阻害薬による治療反応性を予測するとの報告もあり^{6,12)}、臨床的にも重要な指標であると言える。しかしながらその一方で、IGT パフォーマンスは、イエール・ブラウン強迫症状尺度 (Y-BOCS) やハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) のような尺度によって測られる顕在的な臨床症状の重症度とは必ずしも比例しない^{6,13,16-18)}。うつ病患者と OCD 患者における IGT 成績低下を対比した Cavedini et al.²⁾ では、前者の場合、この低下は抑うつ気分と相関した state characteristic であるのに対して、後者では顕在症状の重症度とは相関しない trait characteristic であると結論されている。また Zhang et al.¹⁹⁾ は、治療前、治療中、および寛解後の OCD 患者の IGT スコアがいずれも健常群より劣っていることを見出し、ここから OCD における IGT 成績不良は trait related impairments であると結論づけている。このように、OCD における IGT 成績不良は、臨床的表現型の重症度とは相関せず、なおかつ、長期にわたって持続する恒常的障害の存在を示唆しており、これを endophenotype の候補とみなす議論もなされている^{9,18-22)}。

健常者における IGT 施行中の脳活動の研究は、すでに数多くなされてきている²³⁻²⁸⁾。それによると、腹内側前頭前野 (vmPFC)、背外側前頭前野 (dlPFC)、前頭眼窩野 (OFC)、補足運動野、前補足運動野、および線条体、島、前帯状皮質 (ACC)、後帯状皮質 (PCC) などの活動性が IGT の成績と相関するとされる。これは報酬情報の認知的処理に関わる部位である。OCD の病態仮説としては、皮質-線条体-視床-皮質ルー

プモデル (CSTC ループモデル)²⁹⁾ が広く受け入れられているが、上記の脳部位は、CSTC ループとも広く重なり合っている。

とはいえ、OCD 患者における IGT パフォーマンスを調べた脳画像研究は数が少なく、本研究に先立つ文献は2つしかない^{30,31)}。これらの研究では、IGT 施行中の各相における患者の脳活動を調査しているが、結果予測・意思決定・結果提示のいずれの相でも、vmPFC, dlPFC, OFC などの前頭領域および線条体の活動性が、OCD において CTL よりも低かった。ただしこれら2つの研究はいずれも、若年の OCD 患者のみを対象としていること、薬物療法施行中の患者も対象としていることなどの制約を含んでいる。さらにまた、タスクを施行しながら MRI を撮像することの負担を軽減するために IGT の短縮版を使用しているが、その結果、両研究とも CTL と OCD のあいだで有意差を見出せずに終わっている。

ところで上述のとおり、OCD の IGT 成績不良はこの疾患の endophenotype の候補と見なされている。もしそうだとすれば、タスク負荷がかからず症状も出現していない安静時の状態において、より純粋なかたちで異常が検出される可能性がある。上に言及してきた IGT パフォーマンスの脳画像研究はいずれもタスクにより誘発された脳活動に焦点を置いている。しかしながら、OCD において IGT パフォーマンス低下をもたらしているのがなんらかの trait related problem であるのなら、むしろ安静時脳活動そのものの方に異常があらわれている可能性は否定できない。さらにまた、神経心理学的タスクを、脳画像撮像とは別に行うことにすれば、被検者への負担が少ないという利点もある。この場合には IGT の修正版を用いる必要もなくなる。実際に近年、OCD 以外の疾患 (病的賭博、物質関連障害、摂食障害など) では、安静時の脳活動異常と IGT の成績の相関が多く報告され³²⁻³⁴⁾、疾患の trait characteristic と意思決定障害に関連した重要な知見が得られている。しかし OCD においては、これまで安静時の脳活動と IGT の成績の関連を調査した研究は存在しない。

安静時の自発的な神経活動を反映する指標のひ

とつに、amplitude of low-frequency fluctuations (ALFF) および fractional ALFF (fALFF) がある^{35,36)}。この指標を用いる場合、seed based approach のようにあらかじめ仮説に基づいて ROI を設定することなく、全脳解析を施行できるという利点がある。fALFF は、振幅スペクトルの全周波数帯域の総和に対して、解析対象周波数領域の振幅スペクトルの和が占める割合である。ALFF においては血管や脳室の近傍で拍動性のアーチファクトが強くなるが、fALFF はこうしたデメリットを克服した、より鋭敏な指標であると言われている^{35,36)}。近年ではさらに、全周波数帯域を 4 つ（最も一般的な区分によると slow-5 : 0.01-0.027 Hz, slow-4 : 0.027-0.073 Hz, slow-3 : 0.073-0.198 Hz, slow-2 : 0.198-0.25 Hz）に分けたうえで、帯域ごとの特性に則した研究がなされている³⁷⁻⁴¹⁾。一般に、slow-2,3 bands が呼吸や心拍などの生理活動の影響を受けやすいのに対して、slow-4,5 bands はより鋭敏に精神神経活動を反映するとされている³⁶⁾。slow-4 fALFF は基底核において最も強く、ドパミン系の神経活動を示すとされる^{36,37,42)}。これに対して slow-5 fALFF は前頭前野（特に腹内側）において支配的であるとされている^{36,37)}。

fALFF による OCD の安静時脳活動の研究はすでに多くなされているが、その結果にはばらつきが大きい^{40,43-50)}。ばらつきの原因として、適切な薬物統制がなされていないこと^{40,43,47)}、女性患者のみに対象を絞っていること⁴⁶⁾などが挙げられる。これに対して Gao et al.⁴⁵⁾ および Yang et al.⁴⁹⁾ は、無投薬 OCD 患者の大規模サンプルを対象としており、上記の諸研究のなかでも特に重要と考えられる。両研究では dlPFC、被殻、上前頭回などの部位で fALFF の群間差が見られており、また視床-線条体間の機能的結合の強さと Y-BOCS による重症度とのあいだに負の相関が見られた。fALFF を用いた研究も従来の CSTC ループ仮説をおおむね支持していると言え、これらの局所脳活動の安静時の異常が OCD の認知機能障害に関連している可能性がある。

今回われわれは、多数の無投薬・成人 OCD 患者を対象として fALFF による安静時脳活動の調

査を行い、これと IGT パフォーマンスとの相関を分析して、CTL と比較対照した。また、IGT スコア自体と相関関係を示さずとも、OCD の意思決定障害に間接的に寄与するような異常が検出される可能性はあるものと考えられ、全脳における fALFF の群間比較を行った。上述のとおり OCD における IGT 成績不良は、情動障害（不安）の強度とは相関せず、どちらかといえば長期にわたり不変のまま留まる認知的な問題と考えられている。このことを踏まえるなら、CSTC ループのなかでも特に、背側-認知ループの関与が疑われる。健常者において IGT パフォーマンスと相関するとされている多様な脳領域のなかで背側 CSTC ループと重なるのは dlPFC および背側線条体である。これらは、短期報酬を犠牲にして長期報酬を選択するような学習行動において重要な役割を果たしている脳領域であり⁵¹⁻⁵⁶⁾、また上で言及した、大規模サンプルを対象とした OCD の fALFF 研究^{45,49)} においても異常が確認されている部位である。われわれはこの部位に、OCD の意思決定障害の原因となっている異常が存在するという仮説を立て、検証を行った。また fALFF については、それぞれ基底核および前頭領域の神経活動を鋭敏に反映するとされている slow-4,5 bands に特化して解析を行った。

2. 方法

対象者

本研究では、年齢と性別を合致させた 50 名の内服治療をしていない OCD 患者と 55 名の健常対照者を含む合計 105 人が参加した。すべての OCD 患者は、DSM-IV 構造化臨床面接患者版 (SCID) を使用して診断され、また DSM5 における OCD の基準も満たしていることを確認した。すべての OCD 患者は、現在の併存症においてはその他の I 軸障害の基準を満たしていなかった。健常対照群の被験者は、地域のコミュニティから募集され、DSM-IV 構造化臨床面接非患者版 (SCID-NP) に沿って問診を受けた。健常対照群に精神障害の既往がある者はいなかった。重度の頭部外傷、てんかん、または知的障害の既往がある候補者は除外された。

表1 参加者の臨床特性

Variable	OCD (<i>n</i> = 50)	CTL (<i>n</i> = 55)	Statistics			
			χ^2	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i> Value
Demographic and Clinical Characteristics						
Sex, male/female	20/30	24/31	0.142		1	.706
Hand, Edinburgh Handedness Inventory	68.00(61.09)	84.52(34.54)		1.67	75.773	.100
Age, years	32.80(11.58)	34.2 (11.66)		0.61	103	.543
Estimated verbal IQ ^a	104.30(8.42) ^b	106.91(8.76)		1.54	103	.127
HAM-D-17	3.98(4.04)	-				
HAM-A	4.98(6.35)	-				
Y-BOCS total	24.50(5.51)	-				
Y-BOCS obsessions	12.06(3.57)	-				
Y-BOCS compulsions	12.44(2.72)	-				
Onset, years	20.96(8.28)	-				
Illness duration, years	11.83(10.41)	-				
Stanford Sleepiness Scale	3.42(1.59)	3.31(1.43)		-0.26	102	.793
IGT total net score	4.00(27.53)	11.09(23.43)		2.31	103	.023*

HAM-A, Hamilton Anxiety Scale; HAM-D, Hamilton Depression Scale; Y-BOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; IGT, Iowa Gambling Task

**p* < .05

a 言語性IQは日本語版National Adult Reading Test (JART)により推定

b 1人の参加者はJARTを完遂しなかった

本研究はヘルシンキ宣言の諸原則にのっとり施行され、九州大学倫理委員会により実施を承認された。すべての参加者に対し事前に研究の詳細を説明し、書面によるインフォームドコンセントを得た。

臨床評価

臨床評価は、われわれの過去の研究と同様の方法で施行した⁵⁷⁻⁵⁹⁾。OCD症状の全般的な重症度を評価するために、日本版のイェール・ブラウン強迫症状尺度(Y-BOCS)を使用した⁶⁰⁾。不安および抑うつ⁶¹⁾の程度を定量化するために、不安に対するハミルトン評価尺度(HAM-A)⁶¹⁾および抑うつに対するハミルトン評価尺度(HAM-D、17項目バージョン)⁶²⁾を使用した。日本語版National Adult Reading Test (JART)⁶³⁾を用いて参加者の知能指数(IQ)を推定した(表1)。人口統計的特性および臨床データは、 χ^2 test, Student's *t* test, Mann-Whitney *U* testを用いて、OCDとCTLのグループ間の差を同定するた

めの統計解析を行った。

神経心理学的評価

IGTはBechara et al.⁸⁾による原法に基づき施行された(ただし仮想通貨は米ドルから日本円に換算した)。参加者は、A、B、C、Dのラベルが付いた4つの山からカードを選択する。ゲームの開始時点で参加者には20万円が与えられており、カードを引くごとに賭金が増えたり減ったりする。カードはどの山から引いてもよく、また参加者は、時間制限なく自分のペースでゲームを進めてよい。ゲームの目標は、できるだけ多くの賭金を獲得することである。

AとBの山は大きな短期報酬を与えるものの、それを上回るペナルティを課すため、最終的には損失を生じることになる不利な山である。これに対してCとDの山は、報酬がペナルティを上回るように設定されている有利な山である。各山における報酬やペナルティの確率、および、引けるカードの合計枚数について、参加者は知らされて

いない。

実際には100枚のカードを引くとタスク完了となる。IGT の成績はネットスコアによって評価された。ネットスコアは、有利な山から選択されたカードの枚数を、不利な山から選択されたカードの枚数より減じることで算出された。

脳画像データの取得と前処理

すべての参加者は、標準フェーズドアレイヘッドコイルを備えた3.0テスラ MRI 装置 (Achieva TX; Phillips Healthcare, Best, The Netherlands) で MRI 撮像を受けた。T2強調エコープラナー画像 (EPI) (echo time (TE), 30 ms ; repetition time (TR), 2500 ms ; field of view (FOV), 212×212 mm; matrix, 64×64 ; slice thickness, 3.2 mm ; flip angle, 80°) を各参加者から取得した。各 EPI 画像の撮像後、高解像度 T1 強調解剖画像 (TE=3.8 ms ; TR=8.2 ms ; FOV 240×240 mm ; flip angle 8° ; slice thickness, 1 mm ; inversion time=1026 ms) を取得した。最初の10秒間のダミー撮像の後、10分間の撮像で240枚の画像を取得した。安静時の fMRI 撮像中、参加者は目を開けてリラックスし、画面上の灰色の十字を見続けるように指示された。MRI 画像データの取得後、スタンフォード眠気尺度を使用して、すべての参加者の撮像中の覚醒度を確認した (表1)。

MATLAB R2020a で動作させた CONN ツールボックス20.1b⁶⁴⁾ を用いて安静時機能的 MRI を解析した。最初の4枚のスライスを破棄した後、残りの236枚を分析した。画像はスライス順序に基づく補正を実施し、モンリオール神経研究所 (MNI) 標準テンプレートに従って再調整および正規化された。6つの剛体パラメーター (並進および回転) が各被験者について推定され、ART scrubbing (https://www.nitrc.org/projects/artifact_detect/) を適用して、標準サンプルの97%の基準 (閾値 体動=0.9 mm、グローバルシグナル変動 $z=5$) を使用して頭の動きによる画像アーチファクトを除外した。OCD と CTL のあいだで体動に関する有意な群間差は見られなかった ($t = -1.226$; $p = .223$)。すべての機能画像は 6 mm 半値幅の Gaussian kernel を使用して平滑化され

た。各参加者の解剖学的画像を使用して、空間処理ステップ中に白質と脳脊髄液のマスクを作成した。線形回帰を適用して、白質および脳脊髄液からのノイズ信号の影響を除外した⁶⁴⁾。次に、前処理されたデータを使用して fALFF を計算した。fALFF は、各ボクセル時系列における振幅スペクトルの全周波数帯域の総和に対して、低周波数領域の振幅スペクトルの和が占める割合として定義された³⁵⁾。先行文献³⁶⁾ に依拠して、全周波数帯域 (0–0.25 Hz) に対する slow-5帯域 (0.01–0.027 Hz) および slow-4帯域 (0.027–0.073 Hz) のパワーの比率を計算した。

データ解析

slow-4,5 fALFF と IGT の合計ネットスコアとの相関の群間差を調べた。群間比較は共分散分析交互作用モデル [ボクセルの高さの閾値 $p < .001$ 、クラスターサイズの閾値 $p < .05$ として family-wise error (FWE) 制御 (両側)、ガウスの確率的ランダム場理論を適用] により年齢、性別、IQ を制御して行った。先行研究^{65–69)} でも、年齢、性別、IQ は IGT の成績に影響すると報告されている。加えて、全脳ボクセルにおける fALFF の群間差を、年齢、性別、IQ を制御して調べた [ボクセルの高さの閾値 $p < .001$ 、クラスターサイズの閾値 $p < .05$ として FWE 制御 (両側)、ガウスの確率的ランダム場理論を適用]。さらに、偽陽性リスクを厳密に制御することを目的に、ノンパラメトリックパーミュテーションアプローチ (繰り返し数5,000) による補足解析を行った (ボクセルの高さの閾値 $p < .001$ 、クラスターサイズの閾値 $p < .05$ として FWE 制御)⁷⁰⁾。

3. 結果

臨床特性

年齢、性別、利き手、推定言語性 IQ に関して、両群のあいだで有意差はみられなかった (表1)。OCD の参加者は少なくとも4週間のあいだ精神科薬を服用しておらず、うち16人の患者は精神科薬による治療歴がなかった。OCD 群の平均 Y-BOCS スコアは24.5 (標準偏差5.51) であった (表1)。MRI データの取得中に眠ってしまった

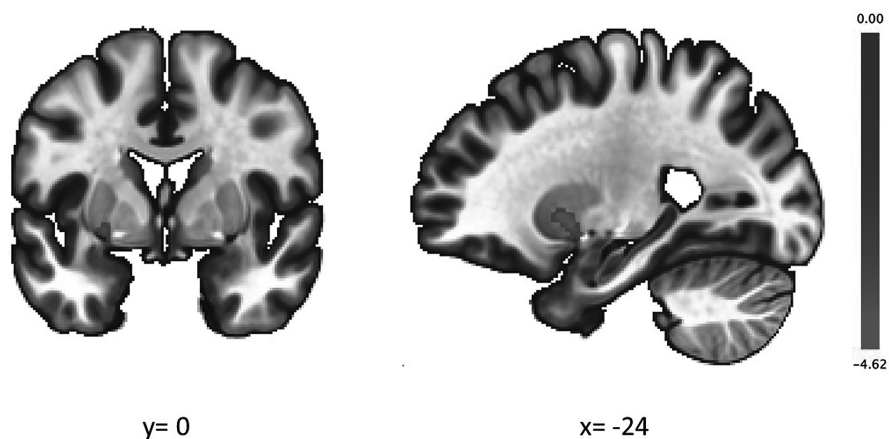


図1 左被殻における slow-4 fALFF が大きいほど、OCD では IGT の成績が悪くなり、CTL では逆に成績が良くなった。
 座標は MNI 座標による。
 カラーバーは t -score をあらわす。
 fALFFs, fractional amplitude of low-frequency fluctuations ; IGT, Iowa Gambling Task ; OCD, obsessive-compulsive disorder ; CTL, control subjects

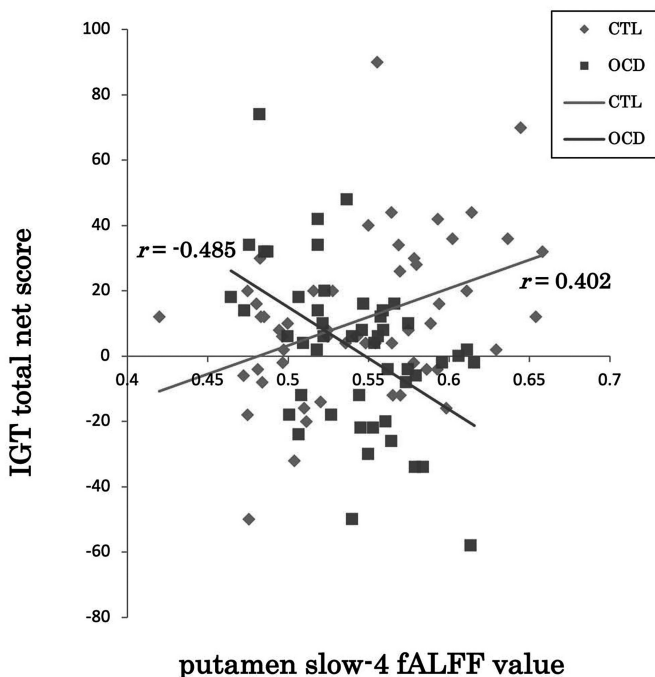


図2 OCD および CTL における IGT の合計ネットスコアと被殻 slow-4 fALFF 値
 IGT, Iowa Gambling Task ; fALFFs, fractional amplitude of low-frequency fluctuations ; OCD, obsessive-compulsive disorder ; CTL, control subjects ; r , Spearman's rank-order correlation coefficient

表2 IGT パフォーマンスとslow-4 fALFF の相関が OCD と CTL において有意に異なっていた脳領域

Region	Ke	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>Z</i>	<i>p</i> -FWE ^a
L.putamen	72	-24	6	0	.020839

a ボクセルの高さの閾値 $p < .001$ を適用したうえで、クラスターレベルにおいて $p < .05$ で FWE 制御
ピークの座標は MNI 座標による

L, left; R, right; Ke, Cluster extent; fALFFs, fractional amplitude of low-frequency fluctuations; IGT, Iowa Gambling Task

た参加者はおらず、撮像中の覚醒度に有意な群間差はなかった（表1）。

IGT パフォーマンス

IGT パフォーマンスに関して群間差が見られた（表1）。OCD は CTL よりも IGT の合計ネットスコアが有意に低かった。年齢、性別、言語性 IQ を制御して比較を行った場合も、この結果は不変であった。OCD 群における、タスクパフォーマンスに対する症状重症度の影響を評価するため、Y-BOCS スコア（強迫観念、強迫行為、および合計点）・HAM-D スコア・HAM-A スコアと IGT の合計ネットスコアとの関連を解析した。IGT パフォーマンスとこれらの臨床スコアの間に関連は見られなかった。

IGT パフォーマンスと Slow-4 fALFF の相関

IGT の合計ネットスコアと左被殻の fALFF との相関において有意な群間差が見られた（ボクセルの高さの閾値 $p < .001$ 、クラスターサイズの閾値 $p < .05$ として FWE 制御）（図1、2、および表2）。OCD では、左被殻の fALFF 値が大きいほど IGT 合計ネットスコアが低かった（ $r = -.485$; $p < .0005$ ）。これに対して CTL は逆のパターンを示し、被殻 fALFF が大きいほど IGT 合計ネットスコアも高かった（ $r = .402$; $p < .005$ ）。OCD 群において、臨床評価（Y-BOCS、HAM-D、HAM-A）のスコアと被殻 fALFF との間に有意な相関は見られなかった。以上の結果は、パーミュテーション法によるクラスターレベルの補正を使用した補足的な共分散分析では統計的有意性に達しなかった。

Slow-4 fALFF の群間差

すべての脳領域において slow-4 fALFF 値の有意な群間差は見られなかった。

IGT パフォーマンスと Slow-5 fALFF の相関

Slow-5 fALFF と IGT パフォーマンスの相関について、有意な群間差は見られなかった。

Slow-5 fALFF の群間差

すべての脳領域において slow-5 fALFF 値の有意な群間差は見られなかった。

4. 考察

OCD 患者における IGT 成績不良と関連する特性について、fALFF による脳画像的調査を行った。CTL と比較して OCD は IGT スコアが有意に低かった。また OCD 群において、IGT の成績と、強迫症状や不安の尺度とのあいだに相関は見られなかった。

本研究の主要な知見は、CTL と OCD で、被殻の fALFF 値と IGT スコアが逆向きの相関を示したというものである。CTL では被殻 fALFF 値が高いほど IGT スコアが高かったのに対して、OCD では被殻 fALFF 値が高いほど IGT スコアが低かった。OCD と CTL とのあいだでの、被殻活動をめぐるこうした逆説現象は、強化学習過程における被殻機能の異常により説明される可能性がある。Hauser et al.⁷¹⁾ は、確率的逆転学習課題施行中の OCD 患者の脳活動を調べ、報酬予測誤差に対する ACC および被殻の反応が CTL よりも有意に大きかったと報告している。一般に報酬予測誤差は、ACC や被殻を含む中脳ドパミン系ニューロンによってコードされ強化学習に寄与するとされている⁷²⁻⁷⁷⁾。OCD においてはこのコー

ド化が過敏になっている結果、間違った行動選択が誘導されている可能性がある。Moreira et al.⁷⁸⁾もギャンプリング・タスク施行中のOCD患者の脳活動を調べ、Hauser et al.⁷¹⁾と同様の結果を見出している。すなわちOCD患者は、予期せぬロスが提示された場合、ACC、被殻においてCTLよりも大きな不活化反応を示した。一般に負の報酬予測誤差に対して中脳ドーパミン系ニューロンは不活化反応を示すとされており⁷⁹⁾、Moreira et al.⁷⁸⁾の結果からも、やはりOCDにおいては報酬予測誤差への反応が過敏化していることが示唆される。

今回のわれわれの研究では、OCD群においては安静時被殻fALFFが高いほどIGTの成績が悪かった。安静時の被殻fALFFが高い場合、学習タスク時のphasicな反応も大きいことが予測される(一般に、安静時の自発的脳活動はタスク施行時における活動性と一定の相関関係を示し⁸⁰⁻⁸⁴⁾、また安静時における被殻のfALFFはドーパミン放出レベルを反映する^{85,86)}とされている)。したがってOCDにおいては、被殻fALFFが高いほど報酬予測誤差に対する過敏反応が強くなると考えられる。IGTの成績は、特に負の報酬予測誤差によって左右されるため²⁸⁾、OCDにおいては、被殻fALFFが高いほど成績が低下することになる。他方、上記のような過敏反応がないCTLにおいては、被殻の活動性が高いほど報酬予測誤差に基づく正確な学習が向上し、IGTの成績が上昇すると考えられる。

もっとも、OCD患者の被殻機能そのものは正常で、原因が別のところに存在するという可能性も否定はできない。今回の研究で特定された部位は被殻吻側部であるが、上記のような報酬予測誤差の情報処理に第一次的に関わっているのはどちらかといえば被殻後部であり、また尾状核や側坐核であるとされている^{77,87,88)}。行動結果の吟味や、目的合理的行動の形成には、さらに、OFCやvmPFC, dlPFCも関与している^{28,89,90)}。被殻の方は主として、これらの部位での情報処理の結果を受けて、選び取られた特定の行動を記憶し、習慣化することに寄与する⁹¹⁻⁹⁴⁾。習慣化とは、ある行動が、その結果いかにかわらず、自動

的に繰り返されるようになることである⁹⁵⁻⁹⁷⁾。OCDの意思決定に関するこれまでの研究では、目的合理的行動選択に関わるOFCやdlPFCといった部位での情報処理が障害されているために、実際には不利益になるような行動が誤って選択されてしまうと推論されてきた⁹⁸⁻¹⁰²⁾。今回の研究で、安静時のfALFFに関してはCTLとOCDのあいだで有意差を認めていないものの、OFCやdlPFCに異常が存在する可能性は否定はできない。これらの部位において情報処理障害が生じれば、誤って選択された不利益な行動は、被殻の機能を通じて習慣化されることになる。したがってOCDにおいては、被殻の機能が高いほど不利益な行動が定着しやすくなり、IGTの成績低下を招く。逆にCTLでは、OFCやdlPFCにおいて正しく情報処理が行われ、真の利益をもたらすような行動が正しく選択される。その結果CTLでは、被殻の機能が高いほど有益な行動が定着しやすくなり、IGTの成績が上昇すると考えられる。

もっともこれは、今回得られた結果によって直接、支持される推論ではない。この点を明確にしてゆくためには、被殻を関心領域としたseed based approachにより、OFCやdlPFCとの結合性に関する群間比較を行うなど、さらなる検証を今後進めてゆく必要があるだろう。

健常者における被殻のfALFFとIGTスコアとの相関は、われわれの知る限りではこれまで報告されていない。しかしながらKambeitz et al.¹⁰³⁾によると、健常者では、線条体の安静時ドーパミンレベルが高くなるほどIGTの成績は上昇する。被殻においてfALFF値はドーパミンレベルを反映すると考えられていることから^{85,86,104)}、今回の結果はKambeitz et al.¹⁰³⁾と合致すると言える。加えて、Kayser et al.⁵⁶⁾やSmith et al.⁵³⁾によると、健常者において被殻の活動性が低い場合や被殻のドーパミン合成能が低下している場合、選択の衝動性が増し、長期報酬よりも短期報酬が優先されるようになる。これらの知見もまた、本研究における健常群に関する知見を支持するものと考えられる。

今回の研究でわれわれは、先行研究に基づき、

OCD の IGT 成績不良と関連した異常が、dlPFC から背側線条体を通して視床に至る背側 CSTC ループにおいて見出されるのではないかと仮定した。しかしながら仮定に反して、OCD と CTL のあいだで、fALFF 値が有意差を示した脳領域はなかった。無投薬 OCD 患者の大規模サンプルを対象とした先行研究^{45,49)}では、dlPFC や被殻の fALFF 値が CTL よりも有意に高いという結果が得られている。先行研究とのこのような相違は、対象とした OCD 患者群の種々の属性の違いによるものかもしれない。OCD におけるタスク関連 MRI のレビュー^{105,106)}によると、患者群はタスク施行中に dlPFC や被殻の活動性異常を示すが、その大きさは罹病期間の長さと同様であった。被殻の活動性異常についてはさらに、不安・気分障害合併との関連が指摘されている¹⁰⁵⁾。加えてまた、dlPFC や被殻の活動性異常は、OCD の症状次元のなかでも特に確認強迫と関連しているとされる¹⁰⁷⁾。こうした観点から本研究と 2 つの先行研究を比較してみると、本研究の患者群の方が Yang et al.⁴⁹⁾ の患者群よりも罹病期間が長い (Yang et al.⁴⁹⁾ : 6.4 ± 5.2 年, 本研究 : 11.83 ± 10.41 。Gao et al.⁴⁵⁾ では記載なし)。不安や抑うつ合併については、両研究と比較して本研究の対象患者では HAM-D, HAM-A のスコアがさらに低く (Gao et al.⁴⁵⁾ では $6.7 \pm 4.2, 7.8 \pm 5.4$ 、Yang et al.⁴⁹⁾ では $7.56 \pm 3.76, 7.6 \pm 3.5$ であるのに対して本研究では $3.98 \pm 4.04, 4.98 \pm 6.35$)、併存症のない強迫症中核群を代表していると言えるかもしれない。症状次元の内訳については記載がなく比較できないが、例えば 2 つの先行研究の方が本研究よりも確認強迫の患者の割合が高いという可能性はある。以上のような対象患者群の属性の違いによって、結果の差異が導かれることになったのではないかと考えられる。

上で述べてきたような事柄はまた、本研究の限界とも関連している。OCD には複数の症状次元があり、それぞれが異なった生物学的基盤と対応している可能性がある¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾。OCD における意思決定障害のより精密な理解のためには、各症状次元ごとにまとまった数の症例を集め、IGT パフォーマンスの群間比較を行うことが望ましい。

さらに、患者群への薬物の影響も考慮する必要がある。われわれは 4 週間以上、薬物治療を受けていない患者 50 名を対象としたが、そのうちドラッグナイーブの患者は 16 名に留まる。残りの患者については、過去に受けた薬物療法の影響が残存している可能性を完全には排除できない。今後はドラッグナイーブの症例数をさらに増やし、健常群や薬物治療群との比較対照を行いたいと考えている。

そのほかの問題として、われわれは OCD 以外の I 軸障害の併存のない患者のみを対象とした。しかしながら現実には、OCD は他の不安症や気分障害としばしば合併する¹⁰⁹⁾。本研究の知見が、こうした合併例においても妥当するか否かは不明である。将来的には、気分障害等を合併した OCD 症例も対象とし、意思決定障害に関して、OCD 中核群や健常群と比較対照を行う必要がある。

このこととも関連するが、今回の所見がどの程度まで OCD に特異的なものであるか、という問題も存在する。IGT の成績不良は他のいくつかの精神疾患においても報告されている。今回の所見が OCD に特異的なものであることを確認するためには、これらの疾患の患者群もリクルートし、IGT パフォーマンスと脳活動の相関について群間比較を行うべきであろう。

コントロール群の純粋性についても、厳密に考えれば問題が残る。今回われわれは、コントロール群に関しては、現在および過去の DSM 障害がないことを条件とした。しかしながら Kessler et al.¹⁰⁸⁾によると、一般人口のうちおよそ半数が、一生のどこかの時点で DSM 障害の診断基準を満たすことになるという。このように高い潜在リスクを考慮に入れるなら、対照群に関しても複数の尺度によって症状評価を行い、患者群とのあいだでその結果を対照することが望ましいだろう。

最後に、今回の結果は偽陽性リスクの影響を受けられる可能性がある⁷⁰⁾。多重比較のために最も保守的な統計閾値 [ボクセルの高さの閾値 $p < .001$ 、クラスターサイズの閾値 $p < .05$ として FWE 制御、ノンパラメトリックパーミュテーションアプローチ^{70,109)}] を適用すると、今回の

結果は統計的有意性に達しなかった。今回適用した閾値 [ボクセルの高さの閾値 $p < .001$ 、クラスターサイズの閾値 $p < .05$ として FWE 制御 (両側)、ガウスの確率的ランダム場理論を適用した一般的な SPM ベースのアプローチ] は、Eklund et al.⁷⁰⁾ によって提起された問題を考慮に入れた場合にも、FWE を制御するうえで充分、厳密であると考えられる。最近の多くの脳画像研究^{110,111)} も多重比較補正のために同様の閾値を使用している。とはいえ、偽陽性のリスクを完全に排除することはできない。

5. 結論

無投薬の OCD 患者群で、IGT の成績が CTL より劣っており、またこの成績不良は Y-BOCS や HAM-D にあらわれた臨床的表現型の重症度とは相関していないことがあらためて確認された。さらに両群における、安静時 fALFF と IGT スコアの相関を調べた。CTL では被殻の slow-4 fALFF 値が高いほど IGT の成績が向上を示したのに対して、OCD では逆に低下を示した。IGT パフォーマンスに關与する学習・意思決定の過程において、被殻が重要な役割を担っていることが確認された。本研究で検出された逆相関の關係は、過去に報告されている報酬予測誤差への被殻の過敏反応と矛盾しない。このような被殻の異常反応は、タスク下 fMRI を使って OCD 患者の IGT パフォーマンスを調べた先行研究において示されていた CSTC ループの異常の基盤をなす生物学的特徴であるかもしれない。IGT に反映される OCD の固執傾向が被殻機能と關連しているのであれば、今後、OCD に対するニューロモデュレーションにおいて、被殻や、被殻と前頭前野とのネットワークなどが標的部位となりうることが示唆されるだろう。

文 献

- 1) Foa EB, Mathews A, Abramowitz JS, Amir N, Przeworski A, Riggs DS, Filip JC, Alley A. Do Patients With Obsessive-Compulsive Disorder Have Deficits in Decision-Making? *Cognitive Therapy and Research* (2003) **27** : 431-445.
- 2) Cavadini P, Gorini A, Bellodi L. Understanding obsessive-compulsive disorder : Focus on decision making. *Neuropsychology Review* (2006) **16** : 3-15. doi : 10.1007/s11065-006-9001-y
- 3) Ditttrich WH, Johansen T. Cognitive deficits of executive functions and decision-making in obsessive-compulsive disorder. *Scandinavian Journal of Psychology* (2013) **54** : 393-400. doi : 10.1111/sjop.12066
- 4) Nestadt G, Kamath V, Maher BS, Krasnow J, Nestadt P, Wang Y, Bakker A, Samuels J. Doubt and the decision-making process in obsessive-compulsive disorder. *Medical Hypotheses* (2016) **96** : 1-4. doi : 10.1016/j.mehy.2016.09.010
- 5) Sachdev PS, Malhi GS. Obsessive-compulsive behaviour : a disorder of decision-making. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* (2005) **39** : 757-763.
- 6) Cavadini P, Riboldi G, D'annucci A, Belotti P, Cisima M, Bellodi L. Decision-making heterogeneity in obsessive-compulsive disorder : ventromedial prefrontal cortex function predicts different treatment outcomes. *Neuropsychologia* (2002) **40** : 205-211. www.elsevier.com/locate/neuropsychologia
- 7) Sutton RS, Barto AG. Reinforcement Learning An Introduction second edition. A Bradford Book (1998).
- 8) Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* (1994) **50** : 7-15.
- 9) Cavadini P, Zorzi C, Piccinni M, Cavallini MC, Bellodi L. Executive Dysfunctions in Obsessive-Compulsive Patients and Unaffected Relatives : Searching for a New Intermediate Phenotype. *Biological Psychiatry* (2010) **67** : 1178-1184. doi : 10.1016/j.biopsych.2010.02.012
- 10) Grassi G, Pallanti S, Righi L, Figeo M, Mantione M, Denys D, Piccagliani D, Rossi A, Stratta P. Think twice : Impulsivity and decision making in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Behavioral Addictions* (2015) **4** : 263-272. doi : 10.1556/2006.4.2015.039
- 11) Grassi G, Makris N, Pallanti S. Addicted to compulsion : Assessing three core dimensions of addiction across obsessive-compulsive disorder and gambling disorder. *CNS Spectrums* (2020) **25** : 392-401. doi : 10.1017/S1092852919000993
- 12) Cavadini P, Bassi T, Zorzi C, Bellodi L. The advantages of choosing antiobsessive therapy according to decision-making functioning. *Journal of*

- Clinical Psychopharmacology* (2004) **24** : 628-631. doi : 10.1097/01.jcp.0000144889.51072.03
- 13) da Rocha FF, Alvarenga NB, Malloy-Diniz L, Corrêa H. Decision-making impairment in obsessive-compulsive disorder as measured by the Iowa Gambling Task. *Arq Neuropsiquiatr* (2011) **69** : 642-647.
 - 14) Martoni RM, Brombin C, Nonis A, Salgari GC, Buongiorno A, Cavallini MC, Galimberti E, Bellodi L. Evaluating effect of symptoms heterogeneity on decision-making ability in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (2015) **69** : 402-410. doi : 10.1111/pcn.12264
 - 15) Nisticò V, de Angelis A, Erro R, Demartini B, Ricciardi L. Obsessive-compulsive disorder and decision making under ambiguity : A systematic review with meta-analysis. *Brain Sciences* (2021) **11** : 1-23. doi : 10.3390/brainsci11020143
 - 16) Krishna R, Udupa S, George CM, Kumar KJ, Viswanath B, Kandavel T, Venkatasubramanian G, Reddy YCJ. Neuropsychological performance in OCD : A study in medication-naïve patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* (2011) **35** : 1969-1976. doi : 10.1016/j.pnpbp.2011.09.009
 - 17) Lawrence NS, Wooderson S, Mataix-Cols D, David R, Speckens A, Phillips ML. Decision making and set shifting impairments are associated with distinct symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychology* (2006) **20** : 409-419. doi : 10.1037/0894-4105.20.4.409
 - 18) Zhang L, Dong Y, Ji Y, Zhu C, Yu F, Ma H, Chen X, Wang K. Dissociation of decision making under ambiguity and decision making under risk : A neurocognitive endophenotype candidate for obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* (2015) **57** : 60-68. doi : 10.1016/j.pnpbp.2014.09.005
 - 19) Zhang L, Dong Y, Ji Y, Tao R, Chen X, Ye J, Zhang L, Yu F, Zhu C, Wang K. Trait-related decision making impairment in obsessive-compulsive disorder : Evidence from decision making under ambiguity but not decision making under risk. *Scientific Reports* (2015) **5** : doi : 10.1038/srep17312
 - 20) Benzina N, Mallet L, Burguière E, N'Diaye K, Pelissolo A. Cognitive Dysfunction in Obsessive-Compulsive Disorder. *Current Psychiatry Reports* (2016) **18** : doi : 10.1007/s11920-016-0720-3
 - 21) Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA, Robbins TW, Sahakian BJ. The neuropsychology of obsessive compulsive disorder : The importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (2005) **29** : 399-419. doi : 10.1016/j.neubiorev.2004.11.006
 - 22) Bora E. Meta-analysis of neurocognitive deficits in unaffected relatives of obsessive-compulsive disorder (OCD) : Comparison with healthy controls and patients with OCD. *Psychological Medicine* (2020) **50** : 1257-1266. doi : 10.1017/S0033291720001634
 - 23) Fukui H, Murai T, Fukuyama H, Hayashi T, Hanakawa T. Functional activity related to risk anticipation during performance of the Iowa gambling task. *NeuroImage* (2005) **24** : 253-259. doi : 10.1016/j.neuroimage.2004.08.028
 - 24) Northoff G, Grimm S, Boeker H, Schmidt C, Bermpohl F, Heinzel A, Hell D, Boesiger P. Affective judgment and beneficial decision making : Ventromedial prefrontal activity correlates with performance in the Iowa Gambling Task. *Human Brain Mapping* (2006) **27** : 572-587. doi : 10.1002/hbm.20202
 - 25) Lin CH, Chiu YC, Cheng CM, Hsieh JC. Brain maps of Iowa gambling task. *BMC Neuroscience* (2008) **9** : doi : 10.1186/1471-2202-9-72
 - 26) Li X, Lu ZL, D'Argembeau A, Ng M, Bechara A. The Iowa Gambling Task in fMRI images. *Human Brain Mapping* (2010) **31** : 410-423. doi : 10.1002/hbm.20875
 - 27) Lawrence NS, Jollant F, O'Daly O, Zelaya F, Phillips ML. Distinct roles of prefrontal cortical subregions in the Iowa gambling task. *Cerebral Cortex* (2009) **19** : 1134-1143. doi : 10.1093/cercor/bhn154
 - 28) Christakou A, Brammer M, Giampietro V, Rubia K. Right ventromedial and dorsolateral prefrontal cortices mediate adaptive decisions under ambiguity by integrating choice utility and outcome evaluation. *Journal of Neuroscience* (2009) **29** : 11020-11028. doi : 10.1523/JNEUROSCI.1279-09.2009
 - 29) Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *British Journal of Psychiatry* (1998) **173** : 26-37.
 - 30) Norman LJ, Carlisi CO, Christakou A, Murphy CM, Chantiluke K, Giampietro V, Simmons A, Brammer M, Mataix-Cols D, Rubia K. Frontostriatal Dysfunction During Decision Making in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder. *Biological Psychiatry : Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* (2018) **3** : 694-703. doi :

- 10.1016/j.bpsc.2018.03.009
- 31) Carlisi CO, Norman L, Murphy CM, Christakou A, Chantiluke K, Giampietro V, Simmons A, Brammer M, Murphy DG, Mataix-Cols D, et al. Shared and disorder-specific neurocomputational mechanisms of decision-making in autism spectrum disorder and obsessive-compulsive disorder. *Cerebral Cortex* (2017) **27** : 5804-5816. doi : 10.1093/cercor/bhx265
 - 32) Ho MC, Chen VCH, Chao SH, Fang CT, Liu YC, Weng JC. Neural correlates of executive functions in patients with obesity. *PeerJ* (2018) **2018** : doi : 10.7717/peerj.5002
 - 33) Qiu YW, Han LJ, Lv XF, Jiang GH, Tian JZ, Zhuo FZ, Su HH, Lin CL, Zhang XL. Regional homogeneity changes in heroin-dependent individuals : Resting-state functional MR imaging study. *Radiology* (2011) **261** : 551-559. doi : 10.1148/radiol.11102466
 - 34) Pettorruso M, Martinotti G, Cocciolillo F, de Risio L, Cinquino A, di Nicola M, Camardese G, Migliara G, Moccia L, Conte E, et al. Striatal presynaptic dopaminergic dysfunction in gambling disorder : A 123I-FP-CIT SPECT study. *Addiction Biology* (2019) **24** : 1077-1086. doi : 10.1111/adb.12677
 - 35) Zou QH, Zhu CZ, Yang Y, Zuo XN, Long XY, Cao QJ, Wang YF, Zang YF. An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI : Fractional ALFF. *Journal of Neuroscience Methods* (2008) **172** : 137-141. doi : 10.1016/j.jneumeth.2008.04.012
 - 36) Zuo XN, di Martino A, Kelly C, Shehzad ZE, Gee DG, Klein DF, Castellanos FX, Biswal BB, Milham MP. The oscillating brain : Complex and reliable. *NeuroImage* (2010) **49** : 1432-1445. doi : 10.1016/j.neuroimage.2009.09.037
 - 37) Yu R, Chien YL, Wang HLS, Liu CM, Liu CC, Hwang TJ, Hsieh MH, Hwu HG, Tseng WYL. Frequency-specific alternations in the amplitude of low-frequency fluctuations in schizophrenia. *Human Brain Mapping* (2014) **35** : 627-637. doi : 10.1002/hbm.22203
 - 38) Egorova N, Veldsman M, Cumming T, Brodtmann A. Fractional amplitude of low-frequency fluctuations (fALFF) in post-stroke depression. *NeuroImage : Clinical* (2017) **16** : 116-124. doi : 10.1016/j.nicl.2017.07.014
 - 39) Belleau EL, Kremens R, Ang YS, Pisoni A, Bondy E, Durham K, Auerbach RP, Pizzagalli DA. Reward Functioning Abnormalities in Adolescents at High Familial Risk for Depressive Disorders. *Biological Psychiatry : Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* (2021) **6** : 270-279. doi : 10.1016/j.bpsc.2020.08.016
 - 40) Giménez M, Guinea-Izquierdo A, Villalta-Gil V, Martínez-Zalacaín I, Segalàs C, Subirà M, Real E, Pujol J, Harrison BJ, Haro JM, et al. Brain alterations in low-frequency fluctuations across multiple bands in obsessive compulsive disorder. *Brain Imaging and Behavior* (2017) **11** : 1690-1706. doi : 10.1007/s11682-016-9601-y
 - 41) Han Y, Wang J, Zhao Z, Min B, Lu J, Li K, He Y, Jia J. Frequency-dependent changes in the amplitude of low-frequency fluctuations in amnesic mild cognitive impairment : A resting-state fMRI study. *NeuroImage* (2011) **55** : 287-295. doi : 10.1016/j.neuroimage.2010.11.059
 - 42) Xue SW, Li D, Weng XC, Northoff G, Li DW. Different neural manifestations of two slow frequency bands in resting functional magnetic resonance imaging : a systemic survey at regional, interregional, and network levels. *Brain connectivity* (2014) **4** : 242-255. doi : 10.1089/brain.2013.0182
 - 43) Cheng Y, Xu J, Nie B, Luo C, Yang T, Li H, Lu J, Xu L, Shan B, Xu X. Abnormal Resting-State Activities and Functional Connectivities of the Anterior and the Posterior Cortices in Medication-Naïve Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. *PLoS ONE* (2013) **8** : doi : 10.1371/journal.pone.0067478
 - 44) Qiu L, Fu X, Wang S, Tang Q, Chen X, Cheng L, Zhang F, Zhou Z, Tian L. Abnormal regional spontaneous neuronal activity associated with symptom severity in treatment-naïve patients with obsessive-compulsive disorder revealed by resting-state functional MRI. *Neuroscience Letters* (2017) **640** : 99-104. doi : 10.1016/j.neulet.2017.01.024
 - 45) Gao J, Zhou Y, Yang X, Luo J, Meng F, Zheng D, Li Z. Abnormalities within and beyond the cortico-striato-thalamo-cortical circuitry in medication-free patients with OCD revealed by the fractional amplitude of low-frequency fluctuations and resting-state functional connectivity. *Neuroscience Letters* (2019) **712** : doi : 10.1016/j.neulet.2019.134449
 - 46) Meng Z, Zhang Z, Fan Q, Li Y. Altered Fractional Amplitude of Low Frequency Fluctuations in Unmedicated Female Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings* (2018) 1144-1147. doi : 10.0/Linux-x86_64

- 47) Li K, Zhang H, Yang Y, Zhu J, Wang B, Shi Y, Li X, Meng Z, Lv L, Zhang H. Abnormal functional network of the thalamic subregions in adult patients with obsessive-compulsive disorder. *Behavioural Brain Research* (2019) **371** : doi : 10.1016/j.bbr.2019.111982
- 48) Zhang H, Wang B, Li K, Wang X, Li X, Zhu J, Zhao Q, Yang Y, Lv L, Zhang M, et al. Altered functional connectivity between the cerebellum and the cortico-striato-thalamo-cortical circuit in obsessive-compulsive disorder. *Frontiers in Psychiatry* (2019) **10** : doi : 10.3389/fpsyt.2019.00522
- 49) Yang X, Hu X, Tang W, Li B, Yang Y, Gong Q, Huang X. Intrinsic brain abnormalities in drug-naïve patients with obsessive-compulsive disorder : A resting-state functional MRI study. *Journal of Affective Disorders* (2019) **245** : 861-868. doi : 10.1016/j.jad.2018.11.080
- 50) Yang X, Hu X, Tang W, Li B, Yang Y, Gong Q, Huang X. Multivariate classification of drug-naïve obsessive-compulsive disorder patients and healthy controls by applying an SVM to resting-state functional MRI data. *BMC Psychiatry* (2019) **19** : doi : 10.1186/s12888-019-2184-6
- 51) Tanaka CS, Doya K, Okada G, Ueda K, Okamoto Y, Yamawaki S. Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops. *Nature Neuroscience* (2004) **7** : 887-893. doi : 10.1038/nn1279
- 52) Tanaka SC, Schweighofer N, Asahi S, Shishida K, Okamoto Y, Yamawaki S, Doya K. Serotonin differentially regulates short- and long-term prediction of rewards in the ventral and dorsal striatum. *PLoS ONE* (2007) **2** : doi : 10.1371/journal.pone.0001333
- 53) Smith CT, Wallace DL, Dang LC, Aarts E, Jagust WJ, D'Esposito M, Boettiger CA. Modulation of impulsivity and reward sensitivity in intertemporal choice by striatal and midbrain dopamine synthesis in healthy adults. *Journal of Neurophysiology* (2016) **115** : 1146-1156. doi : 10.1152/jn.00261.2015
- 54) van den Bos W, Rodriguez CA, Schweitzer JB, McClure SM. Connectivity strength of dissociable striatal tracts predict individual differences in temporal discounting. *Journal of Neuroscience* (2014) **34** : 10298-10310. doi : 10.1523/JNEUROSCI.4105-13.2014
- 55) van den Bos W, Rodriguez CA, Schweitzer JB, McClure SM. Adolescent impatience decreases with increased frontostriatal connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (2015) **112** : E3765-E3774. doi : 10.1073/pnas.1423095112
- 56) Kayser AS, Allen DC, Navarro-Cebrian A, Mitchell JM, Fields HL. Dopamine, corticostriatal connectivity, and intertemporal choice. *Journal of Neuroscience* (2012) **32** : 9402-9409. doi : 10.1523/JNEUROSCI.1180-12.2012
- 57) Tomiyama H, Nakao T, Murayama K, Nemoto K, Ikari K, Yamada S, Kuwano M, Hasuzawa S, Togao O, Hiwatashi A, et al. Dysfunction between dorsal caudate and salience network associated with impaired cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder : A resting-state fMRI study. *NeuroImage : Clinical* (2019) **24** : doi : 10.1016/j.nicl.2019.102004
- 58) Murayama K, Tomiyama H, Tsuruta S, Ohono A, Kang M, Hasuzawa S, Mizobe T, Kato K, Togao O, Hiwatashi A, et al. Aberrant Resting-State Cerebellar-Cerebral Functional Connectivity in Unmedicated Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. *Frontiers in Psychiatry* (2021) **12** : doi : 10.3389/fpsyt.2021.659616
- 59) Tomiyama H, Murayama K, Nemoto K, Tomita M, Hasuzawa S, Mizobe T, Kato K, Ohno A, Tsuruta S, Togao O, et al. Increased functional connectivity between presupplementary motor area and inferior frontal gyrus associated with the ability of motor response inhibition in obsessive-compulsive disorder. *Human Brain Mapping* (2021) **43** : 974-84. doi : 10.1002/hbm.25699
- 60) Nakajima T, Nakamura M, Taga C, Toshihiko Kinoshita S, Okajima Y, Hanada M, Tazoe H, Yamaguchi K, Kiriike N, Nagata T, et al. Reliability and validity of the Japanese version of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (1995) **49** : 121-126.
- 61) Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology* (1959) **32** : 50-55. doi : 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
- 62) Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* (1960) **23** : 56-62. doi : 10.1136/jnnp.23.1.56
- 63) Matsuoka K, Uno M, Kasai K, Koyama K, Kim Y. Estimation of premorbid IQ in individuals with Alzheimer's disease using Japanese ideographic script (Kanji) compound words : Japanese version of National Adult Reading Test. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (2006) **60** : 332-339. doi : 10.1111/j.1440-1819.2006.01510.x
- 64) Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn : A

- Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connectivity* (2012) **2** : 125-141. doi : 10.1089/brain.2012.0073
- 65) Cauffman E, Shulman EP, Steinberg L, Claus E, Banich MT, Graham S, Woolard J. Age Differences in Affective Decision Making as Indexed by Performance on the Iowa Gambling Task. *Developmental Psychology* (2010) **46** : 193-207. doi : 10.1037/a0016128
- 66) Mata R, Josef AK, Samanez-Larkin GR, Hertwig R. Age differences in risky choice : A meta-analysis. *Annals of the New York Academy of Sciences* (2011) **1235** : 18-29. doi : 10.1111/j.1749-6632.2011.06200.x
- 67) van den Bos R, Homberg J, de Visser L. A critical review of sex differences in decision-making tasks : Focus on the Iowa Gambling Task. *Behavioural Brain Research* (2013) **238** : 95-108. doi : 10.1016/j.bbr.2012.10.002
- 68) Demaree HA, Burns KJ, DeDonno MA. Intelligence, but not emotional intelligence, predicts Iowa Gambling Task performance. *Intelligence* (2010) **38** : 249-254. doi : 10.1016/j.intell.2009.12.004
- 69) Webb CA, DelDonno S, Killgore WDS. The role of cognitive versus emotional intelligence in Iowa Gambling Task performance : What's emotion got to do with it? *Intelligence* (2014) **44** : 112-119. doi : 10.1016/j.intell.2014.03.008
- 70) Eklund A, Nichols TE, Knutsson H. Cluster failure : Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (2016) **113** : 7900-7905. doi : 10.1073/pnas.1602413113
- 71) Hauser TU, Iannaccone R, Dolan RJ, Ball J, Hättenschwiler J, Drechsler R, Rufner M, Brandeis D, Walitza S, Brem S. Increased fronto-striatal reward prediction errors moderate decision making in obsessive-compulsive disorder. *Psychological Medicine* (2017) **47** : 1246-1258. doi : 10.1017/S0033291716003305
- 72) Schultz W, Apicella P, Scarnati E, Ljungberg T. Neuronal Activity in Monkey Ventral Striatum Related to the Expectation of Reward. *The Journal of Neuroscience* (1992) **72** : 4595-4610.
- 73) Breiter HC, Aharon I, Kahneman D, Dale A, Shizgal P. Functional Imaging of Neural Responses to Expectancy and Experience of Monetary Gains and Losses. *Neuron* (2001) **30** : 619-639. <http://www.neuron.org/cgi/>
- 74) Holroyd CB, Coles MGH. The neural basis of human error processing : Reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychological Review* (2002) **109** : 679-709. doi : 10.1037/0033-295X.109.4.679
- 75) McClure SM, Berns GS, Read Montague P. Temporal Prediction Errors in a Passive Learning Task Activate Human Striatum. *Neuron* (2003) **38** : 339-346.
- 76) O'Doherty JP, Dayan P, Friston K, Critchley H, Dolan RJ. Temporal Difference Models and Reward-Related Learning in the Human Brain. *Neuron* (2003) **28** : 329-337.
- 77) Pessiglione M, Seymour B, Flandin G, Dolan RJ, Frith CD. Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature* (2006) **442** : 1042-1045. doi : 10.1038/nature05051
- 78) Moreira PS, Macoveanu J, Marques P, Coelho A, Magalhães R, Siebner HR, Soares JM, Sousa N, Morgado P. Altered response to risky decisions and reward in patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* (2020) **45** : 98-107. doi : 10.1503/jpn.180226
- 79) Schultz W, Dayan P, Read Montague P. A Neural Substrate of Prediction and Reward. *Neuropsychopharmacology* (1997) **28** : 56. <https://www.science.org>
- 80) Zou Q, Ross TJ, Gu H, Geng X, Zuo XN, Hong LE, Gao JH, Stein EA, Zang YF, Yang Y. Intrinsic resting-state activity predicts working memory brain activation and behavioral performance. *Human Brain Mapping* (2013) **34** : 3204-3215. doi : 10.1002/hbm.22136
- 81) Mennes M, Zuo XN, Kelly C, di Martino A, Zang YF, Biswal B, Castellanos FX, Milham MP. Linking inter-individual differences in neural activation and behavior to intrinsic brain dynamics. *NeuroImage* (2011) **54** : 2950-2959. doi : 10.1016/j.neuroimage.2010.10.046
- 82) Fox MD, Snyder AZ, Zacks JM, Raichle ME. Coherent spontaneous activity accounts for trial-to-trial variability in human evoked brain responses. *Nature Neuroscience* (2006) **9** : 23-25. doi : 10.1038/nn1616
- 83) Liu X, Zhu XH, Chen W. Baseline BOLD correlation predicts individuals' stimulus-evoked BOLD responses. *NeuroImage* (2011) **54** : 2278-2286. doi : 10.1016/j.neuroimage.2010.10.001
- 84) Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Raichle ME. Intrinsic Fluctuations within Cortical Systems Account for Intertrial Variability in Human Behavior. *Neuron* (2007) **56** : 171-184. doi : 10.1016/j.neuron.2007.08.

023

- 85) Meyer B, Mann C, Götz M, Gerlicher A, Saase V, Yuen KSL, Aedo-Jury F, Gonzalez-Escamilla G, Stroh A, Kalisch R. Increased neural activity in mesostriatal regions after prefrontal transcranial direct current stimulation and L-DOPA administration. *Journal of Neuroscience* (2019) **39** : 5326–5335. doi : 10.1523/JNEUROSCI.3128–18.2019
- 86) Nakamura Y, Nakamura Y, Pelosi A, Djemai B, Debacker C, Hervé D, Girault JA, Tsurugizawa T. fMRI detects bilateral brain network activation following unilateral chemogenetic activation of direct striatal projection neurons. *NeuroImage* (2020) **220** : doi : 10.1016/j.neuroimage.2020.117079
- 87) Haruno M, Kawato M. Different neural correlates of reward expectation and reward expectation error in the putamen and caudate nucleus during stimulus–action–reward association learning. *Journal of Neurophysiology* (2006) **95** : 948–959. doi : 10.1152/jn.00382.2005
- 88) Haruno M, Kuroda T, Doya K, Toyama K, Kimura M, Samejima K, Imamizu H, Kawato M. A Neural Correlate of Reward-Based Behavioral Learning in Caudate Nucleus : A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of a Stochastic Decision Task. *Journal of Neuroscience* (2004) **24** : 1660–1665. doi : 10.1523/JNEUROSCI.3417–03.2004
- 89) Riceberg JS, Shapiro ML. Orbitofrontal cortex signals expected outcomes with predictive codes when stable contingencies promote the integration of reward history. *Journal of Neuroscience* (2017) **37** : 2010–2021. doi : 10.1523/JNEUROSCI.2951–16.2016
- 90) Valentin V v., Dickinson A, O'Doherty JP. Determining the neural substrates of goal-directed learning in the human brain. *Journal of Neuroscience* (2007) **27** : 4019–4026. doi : 10.1523/JNEUROSCI.0564–07.2007
- 91) Gillan CM, Robbins TW. Goal-directed learning and obsessive–compulsive disorder. *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences* (2014) **369** : doi : 10.1098/rstb.2013.0475
- 92) Tricomi E, Balleine BW, O'Doherty JP. A specific role for posterior dorsolateral striatum in human habit learning. *European Journal of Neuroscience* (2009) **29** : 2225–2232. doi : 10.1111/j.1460–9568.2009.06796.x
- 93) Tremel JJ, Laurent PA, Wolk DA, Wheeler ME, Fiez JA. Neural signatures of experience-based improvements in deterministic decision-making. *Behavioural Brain Research* (2016) **315** : 51–65. doi : 10.1016/j.bbr.2016.08.023
- 94) Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction : From actions to habits to compulsion. *Nature Neuroscience* (2005) **8** : 1481–1489. doi : 10.1038/nn1579
- 95) Daw ND, Niv Y, Dayan P. Uncertainty-based competition between prefrontal and dorsolateral striatal systems for behavioral control. *Nature Neuroscience* (2005) **8** : 1704–1711. doi : 10.1038/nn1560
- 96) de Wit S, Dickinson A. Associative theories of goal-directed behaviour : A case for animal–human translational models. *Psychological Research* (2009) **73** : 463–476. doi : 10.1007/s00426–009–0230–6
- 97) Yin HH, Ostlund SB, Balleine BW. Reward-guided learning beyond dopamine in the nucleus accumbens : The integrative functions of cortico–basal ganglia networks. *European Journal of Neuroscience* (2008) **28** : 1437–1448. doi : 10.1111/j.1460–9568.2008.06422.x
- 98) Vaghi MM, Vértés PE, Kitzbichler MG, Apergis-Schoute AM, van der Flier FE, Fineberg NA, Sule A, Zaman R, Voon V, Kundu P, et al. Specific Frontostriatal Circuits for Impaired Cognitive Flexibility and Goal-Directed Planning in Obsessive–Compulsive Disorder : Evidence From Resting-State Functional Connectivity. *Biological Psychiatry* (2017) **81** : 708–717. doi : 10.1016/j.biopsych.2016.08.009
- 99) Vaghi MM, Moutoussis M, Váša F, Kievit RA, Hauser TU, Vértés PE, Shahar N, Romero-Garcia R, Kitzbichler MG, Bullmore ET, et al. Compulsivity is linked to reduced adolescent development of goal-directed control and frontostriatal functional connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (2020) **117** : 25911–25922. doi : 10.1073/pnas.1922273117/-/DCSupplemental
- 100) Vaghi MM, Hampshire A, Fineberg NA, Kaser M, Brühl AB, Sahakian BJ, Chamberlain SR, Robbins TW. Hypoactivation and Dysconnectivity of a Frontostriatal Circuit During Goal-Directed Planning as an Endophenotype for Obsessive–Compulsive Disorder. *Biological Psychiatry : Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* (2017) **2** : 655–663. doi : 10.1016/j.bpsc.2017.05.005
- 101) van den Heuvel OA, Dick :, Veltman J, Henk :, Groenewegen J, Cath DC, van Balkom AJLM, van Hartskamp J, Barkhof F, Richard Van Dyck : Frontal–Striatal Dysfunction During Planning in

- Obsessive-Compulsive Disorder. *Archives of general psychiatry* (2005) **62** : 301-310.
- 102) Wood J, Ahmari SE. A framework for understanding the emerging role of corticolimbic-ventral striatal networks in OCD-associated repetitive behaviors. *Frontiers in Systems Neuroscience* (2015) **9** : doi : 10.3389/fnsys.2015.00171
- 103) Kambeitz J, la Fougère C, Werner N, Pogarell O, Riedel M, Falkai P, Ettinger U. Nicotine-dopamine-transporter interactions during reward-based decision making. *European Neuropsychopharmacology* (2016) **26** : 938-947. doi : 10.1016/j.euroneuro.2016.03.011
- 104) Hu ML, Zong XF, Zheng JJ, Pantazatos SP, Miller JM, Li ZC, Liao YH, He Y, Zhou J, Sang DE, et al. Short-term effects of risperidone monotherapy on spontaneous brain activity in first-episode treatment-naïve schizophrenia patients : A longitudinal fMRI study. *Scientific Reports* (2016) **6** : doi : 10.1038/srep34287
- 105) Thorsen AL, Hagland P, Radua J, Mataix-Cols D, Kvale G, Hansen B, van den Heuvel OA. Emotional Processing in Obsessive-Compulsive Disorder : A Systematic Review and Meta-analysis of 25 Functional Neuroimaging Studies. *Biological Psychiatry : Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* (2018) **3** : 563-571. doi : 10.1016/j.bpsc.2018.01.009
- 106) del Casale A, Kotzalidis GD, Rapinesi C, Serata D, Ambrosi E, Simonetti A, Pompili M, Ferracuti S, Tatarelli R, Girardi P. Functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology* (2011) **64** : 61-85. doi : 10.1159/000325223
- 107) Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML. Distinct Neural Correlates of Washing, Checking, and Hoarding Symptom Dimensions in Obsessive-compulsive Disorder. *Archives of general psychiatry* (2004) **61** : 564-576.
- 108) Kessler RC, Berglund P, Demler O, Ma R, Jin MA, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry* (2005) **62** : 593-602.
- 109) Cox RW, Chen G, Glen DR, Reynolds RC, Taylor PA. fMRI Clustering in AFNI : False-Positive Rates Redux. *Brain Connectivity* (2017) **7** : 152-171. doi : 10.1089/brain.2016.0475
- 110) Seidel M, Geisler D, Borchardt V, King JA, Bernardoni F, Jaite C, Roessner V, Calhoun V, Walter M, Ehrlich S. Evaluation of spontaneous regional brain activity in weight-recovered anorexia nervosa. *Translational Psychiatry* (2020) **10** : doi : 10.1038/s41398-020-01081-0
- 111) Tomiyama H, Murayama K, Nemoto K, Hasuzawa S, Mizobe T, Kato K, Matsuo A, Ohno A, Kang M, Togao O, et al. Alterations of default mode and cingulo-opercular salience network and frontostriatal circuit : A candidate endophenotype of obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* (2022) **116** : 110516. doi : 10.1016/j.pnpbp.2022.110516

治療抵抗性および超治療抵抗性統合失調症患者における左内側頭頂葉の脳回低形成と表面積減少

九州大学大学院医学研究院精神病態医学 北島 和俊

目的：治療抵抗性統合失調症（TRS）の背景にある脆弱性や病態を解明することは、治療を効果的に行うための重要な課題である。神経発達の特徴を反映する脳回と表面積（SA）は、統合失調症の遺伝的脆弱性に関連することが知られている。本研究の目的は、TRS に特異的な脳回形成異常と SA 異常を同定することである。

方法：健常対照者（HCs）24名、第一選択抗精神病薬に反応した患者（FL-Resp）20名、TRS 患者41名（clozapineに反応した患者 [CLZ-Resp] 19名、FL-および clozapine 抵抗性患者 [URS] 22名）の 3 T 磁気共鳴画像を用いて、局所脳回指数（LGI）および関連する SA を群間で解析・比較し、診断精度を ROC 曲線解析により検証した。

結果：CLZ-Resp と URS はともに左内側頭頂葉（Lt-MPC）において HCs ($p=0.041$, Hedges'g (gH)=0.75; $p=0.013$, Hedges'g= 0.96)、FL-Resp ($p=0.007$, $gH=1.00$; $p=0.002$, $gH=1.31$) より低い LGI であった。また、CLZ-Resp と URS はともに FL-Resp よりも Lt-MPC の SA が低かった ($p<0.001$, $gH=1.22$; $p<0.001$, $gH=1.75$)。LGI と SA は非 TRS (FL-Resp) ($\rho=0.64$, $p=0.008$) および TRS (CLZ-Resp + URS) において正の相関を示した ($\rho=0.60$, $p<0.001$)。Lt-MPC における LGI と SA を用いた非 TRS vs. TRS の ROC 曲線下面積はそれぞれ 0.79 と 0.85 であった。Lt-MPC の SA は TRS の陰性症状 ($\rho=-0.40$, $p=0.018$) および clozapine 血中濃度 ($\rho=-0.35$, $p=0.042$) と逆相関していた。

結論：デフォルトモードネットワークの機能的ハブである Lt-MPC の LGI と SA は、TRS では非 TRS に比べて異常に減少していた。したがって、Lt-MPC の LGI と SA の変化は、TRS の遺伝的脆弱性に関連する構造的特徴である可能性がある。

Key Words：脳回、表面積、治療抵抗性統合失調症

この度は第三回福岡行動医学研究所精神医学研究奨励賞を受賞し、大変光栄に思っております。選考いただいた神庭重信先生、林道彦先生に心より感謝申し上げます。また、研究の進行と論文作成に際し、日頃から熱心にかつ粘り強くご指導いただいた田村俊介氏、平野昭吾先生、平野羊嗣先生、鬼塚俊明先生、中尾智博先生、そして関係者の皆様に深くお礼申し上げます。

私は脳生理研究室において、治療抵抗性統合失調症の脳表面積 MRI 解析を行い、脳溝脳回構造の指標である局所脳回指数を用い、治療抵抗性を

予測するための潜在的な構造的指標を探索しました。以下に、私に関わった研究の概要を記します。

統合失調症は退廃していく精神神経系障害であり、その病態は未だに解明されていない^{1,2)}。統合失調症の治療には、主にドパミンの神経伝達を阻害する抗精神病薬が使用されるが、統合失調症患者の約 3 分の 1 は第一選択薬にほとんど反応せず、この薬剤耐性状態を一般的に治療抵抗性統合失調症 (TRS) と定義している³⁻⁵⁾。具体的に

は、統合失調症患者は抗精神病薬に対する反応性により3つの群に分類される^{6,7)}。第一群（第一選択抗精神病薬反応者 [FL-Resp]）は、1種類以上の定型・非定型抗精神病薬（すなわち第一選択抗精神病薬）に反応する、第二群（clozapine responseers [CLZ-Resp]）はclozapine（第一選択抗精神病薬とは異なるメカニズムを持つ抗精神病薬⁸⁾）に反応するが第一選択抗精神病薬には反応しない、第三群（超治療抵抗性統合失調症患者 [URS]）はclozapine や第一選択抗精神病薬に反応しない。一般的に、TRS は CLZ-Resp と URS から構成される。TRS の約40%がCLZ-Resp、約60%が URS と考えられている⁵⁾。これらのグループ間で統合失調症の病態生理メカニズムが異なる可能性があるが、その詳細はまだ解明されていない^{9,10)}。

磁気共鳴画像法（MRI）、磁気共鳴分光法（MRS）、拡散テンソル画像法、陽電子放射断層撮影法などの様々な手法を用いて、TRS に特徴的な脳の異常を調べる神経画像研究がいくつか行われている¹⁰⁻¹²⁾。これらの研究では、線条体におけるドーパミン合成の低下¹³⁻¹⁵⁾、内側前頭前皮質および前帯状皮質（ACC）におけるグルタミン酸濃度の高値など、TRS の生化学的特徴が報告されている^{9,16,17)}。特に Iwata ら⁹⁾ は、MRS を用いて URS 患者のグルタミン酸およびグルタミン酸+グルタミン濃度を測定し、背側 ACC のグルタミン酸濃度の異常（高値）が URS に特異的であることを明らかにした。

一方、TRS や URS に特有の脳構造を報告した研究は限られている。例えば、左背外側前頭前野の皮質厚の減少¹⁸⁾、外側内側前頭および外側側頭領域の体積の減少¹⁹⁾、および白質結合性として測定される異方性比率の広範囲にわたる低下²⁰⁾ などである。しかし、これらの研究の中で、TRS に特異的な脳領域と構造指標の異常はほとんど共通していない¹⁰⁾。URS に特異的な構造的特徴に関する知識も限られているが、いくつかの研究では、皮質厚²¹⁾、皮質下体積²²⁾、異方性比率に基づいて TRS を CLZ-Resp と URS に分類しようとしている²³⁾。したがって、TRS の基盤にある脳構造を明らかにするために、TRS

（CLZ-RespとURS）と非 TRS（FL-Resp）を比較するために計画されたさらなる研究が必要である。皮質表面異常は顕著であり、病期や重症度によって異なることを考えると²⁴⁾、脳回や皮質表面積（SA）などの皮質表面構造の指標に注目することが重要である。

皮質の脳回形成は、皮質表面の入りくみ具合の発達過程を示す形態学的特徴である^{25,26)}。一般的に、皮質表面の入りくみ具合は脳溝まで入り込んだ内側の脳表面積と脳回の表面を覆う外側の脳表面積の比率として定義され、脳回指数（GI）として定量化される²⁶⁾。近年では、皮質表面の3次元性を考慮し、従来のGI法よりも方法論的に優れたLGI（local gyrification index：局所脳回指数）により、皮質表面の入りくみ具合が定量化されるようになった²⁷⁾。脳回形成は妊娠第2期前半頃から始まり、第3期で終了し、その後の健常者のGIは比較的变化が少ない²⁸⁾。したがって、脳回形成の特徴を評価することは、神経発達に伴う脳障害を明らかにする可能性がある^{29,30)}。

統合失調症患者における脳回形成異常は広く研究されているが、脳回形成異常のパターンは統合失調症患者の臨床的特徴の違いにより様々である³¹⁻³⁴⁾。その中でも、楔前部や後部帯状皮質周辺のGI値の低下は、統合失調症患者^{32,35-37)}や初発精神病患者³⁸⁾のみならず、遺伝的リスクの高い統合失調症患者の非罹患親族でもみられることが報告されている³⁹⁾。また、Docherty ら⁴⁰⁾ は、脳回形成は遺伝性が高く、皮質SAと強い表現型および遺伝的関連を持つことを示唆している。したがって、回旋低形成とSAの減少は、統合失調症を特徴づける初期の神経発達異常と関連した遺伝的脆弱性に起因している可能性がある。最近、TRS に特異的な多遺伝子の存在が示唆されている⁴¹⁾ が、TRS 患者における脳回形成とSAを調べた研究はない。

これらのエビデンスを考慮すると、抗精神病薬への反応に基づき統合失調症患者の脳回とそれに関連するSAを調べることは非常に重要であり、TRSの病態解明につながる可能性がある。本研究の目的は、FL-Resp、CLZ-Resp、URSおよび健常対照者（HCs）の脳回形成とSAを比較する

ことにより、TRS または URS に特異的な脳構造を明らかにすることであった。脳回形成の程度は LGI で測定した。また、TRS に特異的な LGI の異常が観察された脳領域における SA を解析し、LGI との関係を検討した。特に、Palaniyappan³⁸⁾ は、統合失調症を含む治療反応性が乏しい精神病患者は、初回エピソード発症時に、島、楔前部、角回、舌状回だけでなく、前頭側頭部のいくつかの領域で GI 値が低下していることを示した。この知見に基づき、我々は、特に TRS 患者 (CLZ-Resp および URS) において、これらの領域で GI およびそれに関連する SA の減少が観察されると仮定した。

方法

この研究計画は、ヘルシンキ宣言の規定に適合する Centre for Addiction and Mental Health (CAMH) の研究倫理委員会により承認されたものである。参加者は全員、この研究に関わる手順について説明を受け、参加前にインフォームドコンセントを行った。この研究のデータは、URS におけるグルタミン酸濃度を調べた横断的 MRS 研究から得られたものである⁹⁾。

被験者

最終的な被験者は、HCs 24名 (年齢 41.5 ± 13.5 歳、男性18名)、FL-Resp 20名 (年齢 43.8 ± 12.6 歳、男性15名)、CLZ-Resp 19名 (年齢 43.1 ± 13.8 歳、男性13名)、URS 22名 (年齢 45.9 ± 11.9 歳、男性18名) から構成されていた。被験者は MRI 撮像時に18歳以上であった。患者群と HC 群は年齢と性別が一致した。被験者は全員、本研究の手順について説明を受け、参加前にインフォームドコンセントを受けた。患者は全員、DSM-IV の構造化臨床面接に基づく統合失調症の基準を満たした。FL-Resp、CLZ-Resp、URS の基準については後述する。HC は Mini-International Neuropsychiatric Interview を用いてスクリーニングされ、精神疾患の既往もてんかんを含む神経疾患もなかった。全群の除外基準は以下の通りであった。(1)過去6ヶ月間の物質乱用または依存、(2)被験者登録時または MRI 検査前の尿

中薬物スクリーニングが陽性、(3)神経疾患、(4)30分以上の意識消失を伴う頭部外傷、(5)体内に金属の埋没、刺青、妊娠、閉所恐怖などの MRI 禁忌項目、(6)インフォームドコンセントができないこと。

抗精神病薬治療抵抗性と反応性は、改訂 TRRIP (Treatment Response and Resistance in Psychosis) ワーキンググループ合意基準により定義された⁶⁾。本研究における治療抵抗性の具体的な基準は以下の通りである。臨床的全般印象度 (CGI-S) スコア ≥ 4 (中等度)、および陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) の陽性症状2項目でスコア ≥ 4 (中等度)^{6,7,13)}。一方、治療反応性の具体的な基準は、CGI-Sスコア ≤ 3 、PANSS のすべての陽性症状項目のスコア ≤ 3 、過去3ヶ月以内に症状の再発がないことである^{7,13)}。

FL-Resp は、6週間以上連続して抗精神病薬 (クロザピンは含まない) を服用しており、治療反応の基準を満たし、治療抵抗性の既往はなかった。CLZ-Resp は、クロロプロマジン換算で400mg以上のクロザピンを除く抗精神病薬2種類以上を6週間以上服用したが治療抵抗性であり、クロザピンを6週間以上服用し、クロザピンに治療反応性を示した。URS は、CLZ-Resp と同様にクロザピンを除く抗精神病薬に対する治療抵抗性を示し、300mg/日以上クロザピンを6週間以上投与されたがクロザピン治療に対する抵抗性を示した。

磁気共鳴画像

被験者は CAMH の8チャンネルヘッドコイルを装備した3T スキャナー (Discovery MR750、GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) を用いて撮像された。GE brain volume (BRAVO) シーケンス (エコー時間=3.00 ms、反復時間=6.74 ms、反転時間=650 ms、フリップ角=8、視野=23 cm、行列数 256 256、スライス厚=0.9 mm) を用いて 3D inversion recovery-prepared T1強調 MRI スキャンを実施した。

画像処理

前処理、LGI・SA 解析、全脳統計解析には

FreeSurferソフトウェア (version 6.0.0 ; <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) を使用した。T1強調MRI画像はFreeSurferの標準的な自動再構成アルゴリズムで前処理され、これには頭蓋骨ストリッピング、体積ラベリング、濃度均一化、白質セグメント化、皮質表面アトラス登録、表面抽出、脳回ラベリングが含まれる。再構築された画像の品質は、トレーニングを積んだ研究者 (K. K.) によって目視で確認され、その研究者に被験者の人口統計学的情報はブラインドされていた。脳組織のセグメンテーションに不正確な点があれば、研究者が手動で編集した。手動編集の結果、HCs 2名、FL-Resp 1名、CLZ-Resp 5名、URS 2名が、灰白質と白質を正確に分離できなかったため、以降の解析から除かれた。その結果、HCs 24名、FL-Resp 20名、CLZ-Resp 19名、URS 22名が残った。大脳皮質全体の個々の頂点別LGI値をSchaerらの方法で測定した。LGI解析の詳細な手順は次の通りである。まず、半球を包み込み、骨膜面を密に覆う外表面を作成した。次に、外表面上の球状の関心領域 (ROI) とそれに対応する頭蓋面上のパッチが推定された。大脳皮質全体をカバーし、部分的に重なる約800個のROI (半径=25mm) を、外皮表面の中心点を頂点として作成した。個々の頂点ごとのLGI値は標準テンプレート画像 (fsaverage) にマッピングされ、5mmの半値全幅ガウスカネルで3次的に平滑化された。

統計解析

人口統計学的変数の群間差を評価するために、群を患者間因子とした一元配置分散分析および χ^2 検定を行った。各対の群間の差と比を検定するために、多重比較補正 (全体の α レベルを0.05としたボンフェローニ補正) を行った対のないt検定と χ^2 検定を実施した。一般線形モデルを用いた全脳統計解析では、各頂点のLGIに対する群の主効果を推定するためのコントラスト行列を設定した。また、コントラスト行列を用いて、各頂点のLGIを各対の群間、全統合失調症患者 (FL-Resp + CLZ-Resp + URS) とHCs間、TRS (CLZ-Resp + URS) とFL-Resp間、TRS

(CLZ-Resp + URS) とHCs間で比較検討した。共変量の使用に関して、Hyattら⁴²⁾は、回帰モデルに参加者の人口動態変数を含めることは、他の予測因子から意味のある分散を除去することによって所見の有意性を変える可能性があるため、慎重に検討する必要があることを示唆した。本研究では、上記のように年齢と性別をグループ間でマッチングさせたので、全脳統計解析には共変量なしの一般線形モデルを使用した。多重比較のクラスタワイズ補正にはpermutation simulationを用い、クラスタ形成の閾値は $P < 0.001$ とした。 $P < 0.05$ の閾値で有意なクラスターを定義し、各比較について合計1,000回のシミュレーションを行った。群の主効果が有意に認められたクラスターをROIとし、そのROIからLGIとSAの各値を抽出した。抽出した値は、Rソフトウェア (version 4.0.3 ; <http://cran.r-project.org/>) を用いて、群 (HC, FL-Resp, CLZ-Resp, URS) を患者間因子とした一元配置分散分析に供した。各群間のLGIとSAの差を比較するために、ボンフェローニ法による多重比較補正を行った対応のないt検定を実施した。効果量はgHで表した。

頂点別およびROI解析の結果 (結果参照) に基づき、さらにLGIとSAの統計解析を個別に実施した。比較群は、CLZ-RespとURSの間に有意差がなかったため、HCs、非TRS (FL-Resp)、TRS (CLZ-RespとURS) 群に分けた。LGIとSAの関係をHCs群、非TRS群、TRS群でSpearman順位相関係数を用いて調べた。また、LGIとSAの抽出値と臨床指標 (すなわち、クロロプロマジン換算量、TRSにおけるクロザピンとノルクロザピン血漿濃度、MRI初回時年齢、PANSSスコア) のSpearman相関を非TRS群とTRS群で調べた。相関係数の統計的検定では、相関指標と臨床指標の組み合わせごとに、検査数に応じてP値にボンフェローニ補正がかけられた。

TRSと非TRSを区別するためのLGIまたはSAの判別値の最適感度と特異度をノンパラメトリック手法による受信者操作特性 (ROC) 曲線解析により決定した。各LGIまたはSAに加えて、LGIとSAの組み合わせを判別値とした

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study groups

	HCs (<i>n</i> = 24)	FL-Resp (<i>n</i> = 20)	CLZ-Resp (<i>n</i> = 19)	URS (<i>n</i> = 22)	χ^2, F	df	<i>P</i> -value	Multiple comparisons
Age (years)	41.5 (13.5)	43.8 (12.6)	43.1 (13.8)	45.9 (11.9)	0.45	3, 81	0.717	
Men/women (<i>n</i>)	18/6	15/5	13/6	18/4	0.99	3	0.804	
Education (years)	15.7 (2.1)	13.2 (2.5)	12.9 (3.3)	12.3 (2.5)	7.43	3, 79	<0.001	HC > FL-Resp HC > CLZ-Resp HC > URS
Cigarette smoking (use/no use)	1/23	13/7	8/10	10/11	18.88	3	<0.001	HC < FL-Resp HC < CLZ-Resp HC < URS
Onset age (years)		24.9 (6.3)	23.9 (6.8)	21.7 (4.9)	1.51	2, 56	0.230	
Illness duration (years)		20.0 (12.5)	18.4 (12.6)	23.8 (12.6)	0.95	2, 56	0.394	
Chlorpromazine antipsychotic dose equivalents (mg/day)		466.8 (232.2)	441.2 (253.9)	556.2 (221.6)	1.38	2, 58	0.261	
Clozapine dose (mg/day)			294.1 (169.3)	371.6 (147.0)	2.46	1, 39	0.125	
Clozapine plasma levels (nmol/L)			1522.9 (1160.7)	2212.2 (1276.3)	2.69	1, 32	0.111	
Norclozapine plasma levels (nmol/L)			987.3 (637.0)	1337.2 (702.4)	2.29	1, 32	0.140	
Clozapine/norclozapine plasma level ratio			1.49 (0.50)	1.65 (0.49)	0.88	1, 32	0.356	
PANSS total		56.5 (9.5)	55.3 (10.5)	83.4 (11.8)	46.53	2, 58	<0.001	FL-Resp < URS CLZ-Resp < URS
PANSS positive		10.8 (2.2)	11.2 (1.9)	22.8 (3.9)	118.50	2, 58	<0.001	FL-Resp < URS CLZ-Resp < URS
PANSS negative		15.8 (3.5)	16.1 (4.3)	20.5 (4.4)	8.51	2, 58	<0.01	FL-Resp < URS CLZ-Resp < URS
PANSS general		30.0 (4.9)	28.5 (6.1)	40.2 (7.4)	21.64	2, 58	<0.001	FL-Resp < URS CLZ-Resp < URS
BPRS		40.4 (6.4)	38.7 (5.8)	57.9 (9.8)	40.59	2, 58	<0.001	FL-Resp < URS CLZ-Resp < URS
GAF		63.8 (3.0)	66.3 (7.3)	43.2 (10.5)	54.86	2, 56	<0.001	FL-Resp < URS CLZ-Resp < URS
CGI-S		2.7 (0.5)	2.9 (0.3)	4.7 (0.8)	78.27	2, 56	<0.001	FL-Resp < URS CLZ-Resp < URS
Antipsychotic medications								
Clozapine		0	19	22				
Flupenthixol		2						
Fluphenazine		1						
Haloperidol		1						
Loxapine		1						
Olanzapine		7						
Paliperidone		2						
Perphenazine		1						
Risperidone		4						
Ziprasidone		1						

The data are given as mean (SD). Bonferroni corrections with an overall α level of 0.05 were applied to account for multiple comparisons. BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; CGI-S, Clinical Global Impression Severity scale; CLZ-Resp, clozapine responders; FL-Resp, first-line antipsychotic responders; GAF, Global Assessment of Functioning; HCs, healthy controls; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; URS, ultratreatment-resistant schizophrenia.

ROC 曲線解析も実施した。各判別値について Youden index (〔感度 + 特異度〕 - 1) を算出し、判別力が最大となる判断値を求めた。3つの ROC 曲線の曲線下面積 (AUC) を統計的に比較した⁴³⁾。

結果

人口統計学的特徴および臨床的特徴

詳細な人口統計学的特徴および臨床的特徴は Table 1 に記す。教育年数、喫煙、PANSS、簡易精神症状評価尺度 (BPRS)、グローバル機能評価尺度 (GAF)、CGI-S 得点に、群による有意な主効果が認められたが、年齢、性別、発症年齢、罹病期間、クロロプロマジン換算量に群による有

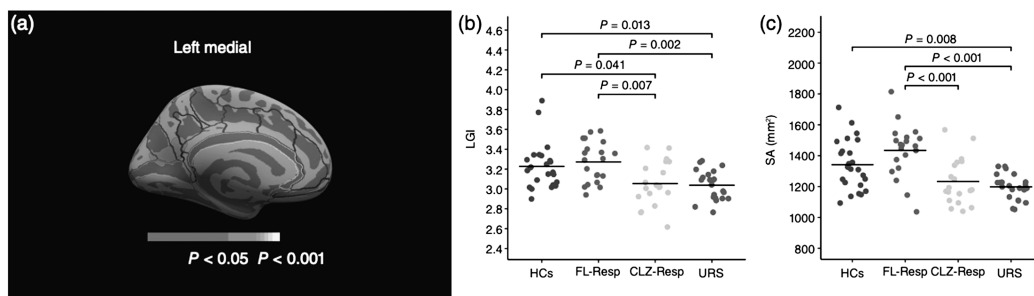


Fig. 1 Decreased cortical gyrfication and surface area (SA) in the left medial parietal cortex (Lt-MPC) in both clozapine responders (CLZ-Resp) and ultratreatment-resistant schizophrenia (URS) compared with healthy controls (HCs) and responders to first-line antipsychotics (FL-Resp). (a) Clusters showing a significant main effect of group on the local gyrfication index (LGI). The maps are shown for the left hemispheres in the medial view. The horizontal bar shows cluster *P*-value. (b) Comparison of the LGI in the Lt-MPC between the four groups (CLZ-Resp, FL-Resp, HCs, and URS). (c) Comparison of the SA in the Lt-MPC between the four groups.

Cluster size (mm ²)	MNI coordinates			Clusterwise	
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>P</i> -value	Anatomical region
1025	-5.7	-59.3	21.2	0.01395	Left precuneus, parieto-occipital sulcus, cuneus, calcarine sulcus, subparietal sulcus, posterior-dorsal part of the cingulate gyrus, posterior-ventral part of the cingulate gyrus

MNI, Montreal Neurological Institute.

意な主効果はなかった。多重比較の結果、HCs 群は他の群に比べ、教育年数が長く、喫煙率が低かった。URS 群は CLZ-Resp 群および FL-Resp 群に比べ、PANSS 合計得点、PANSS 下位尺度、BPRS 得点、CGI-S 得点が高かった。また、URS 群は CLZ-Resp 群、FL-Resp 群よりも GAF スコアが低かった。

LGI の群間差

LGI 値の全脳統計解析の結果、左半球内側部の複数の領域で、群による有意な主効果があることがわかった。FreeSurfer で Destrieux アトラスに基づくこれらの領域の解剖学的パルセレーションを検討したところ⁴⁴⁾、左デフォルトモードネットワーク (DMN) 関連の機能ハブ領域⁴⁵⁾、すなわち、左楔前部、頭頂後頭溝、楔部、鳥距溝、頭頂下溝、背側後帯状皮質、腹側後帯状皮質からなる左内側頭頂葉皮質 (Lt-MPC) において、LGI 値に有意な主効果を認めた (Fig 1 と Table 2)。また、URS は FL-Resp よりも Lt-

MPC の LGI 値が有意に低く (Fig 1a、Table 1a)、TRS (CLZ-Resp + URS) は非 TRS (FL-Resp) よりも Lt-MPC の LGI 値が有意に低く (Fig 1b、Table 1b) なることが判明した。他のグループの組み合わせの比較では、有意なクラスタは見られなかった。

Fig 1b の ROI から抽出した Lt-MPC の LGI 値に関する一元配置分散分析では、群による有意な主効果が示された ($F [3, 81] = 7.23, P < 0.001$)。ボンフェローニ補正による post hoc 検定では、CLZ-Resp は HCs ($gH = 0.75, P = 0.041$; Bonferroni 補正) および FL-Resp ($gH = 1.00, P = 0.007$; Bonferroni 補正) よりも Lt-MPC の LGI 値が有意に低いことが示された。URS は Lt-MPC の LGI 値も HCs ($gH = 0.96, P = 0.013$; Bonferroni 補正) および FL-Resp ($gH = 1.31, P = 0.002$; Bonferroni 補正) に比べて有意に低値であった。HCs と FL-Resp ($gH = 0.20, P = 1.00$; Bonferroni 補正)、CLZ-Resp と URS ($gH = 0.09, P = 1.00$; Bonferroni 補正) 間には、

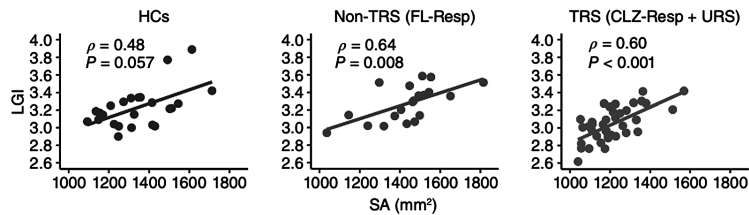


Fig. 2 Correlations between local gyration index (LGI) and surface area (SA). Scatter plots of LGI as a function of SA for healthy control (HCs), nontreatment-resistant schizophrenia (non-TRS), or treatment-resistant schizophrenia (TRS). The non-TRS corresponds to patients with schizophrenia who responded to first-line antipsychotics (FL-Resp), and the TRS is comprised of patients with treatment-resistant schizophrenia who responded to clozapine (CLZ-Resp) and patients with ultratreatment-resistant schizophrenia (URS).

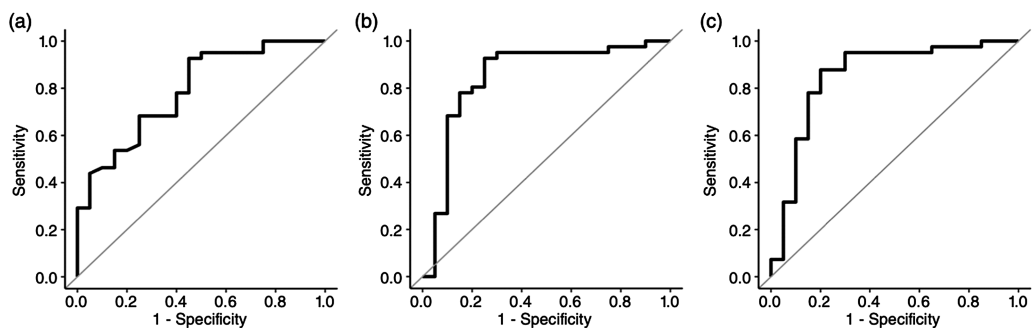


Fig. 3 The results of receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. The ROC curves between patients with treatment-resistant schizophrenia (TRS) and patients with schizophrenia who responded to first-line antipsychotics (non-TRS) for local gyration index (a), surface area (b), and their combination (c).

有意差はなかった。

SA の群間差

ROI から抽出した SA に関する一元配置分散分析 (Fig 1c) では、群による有意な主効果が示された ($F [3, 81]=11.24, P<0.001$)。Bonferroni 補正による post hoc 検定の結果、CLZ-Resp は FL-Resp に比べ Lt-MPC の SA 値が有意に低かった ($gH=1.22, P<0.001$; Bonferroni 補正)。URS も HCs ($gH=1.08, P=0.008$; Bonferroni 補正) および FL-Resp ($gH=1.75, P<0.001$; Bonferroni 補正) よりも Lt-MPC の SA 値が有意に低かった。HCs と FL-Resp ($gH=0.55, P=0.23$; Bonferroni 補正)、HCs と CLZ-Resp ($gH=0.68, P=0.10$; Bonferroni 補正)、CLZ-Resp と URS ($gH=0.29, P=1.00$; Bonferroni 補正) 間には有意差はなかった。

LGI と SA の相関

Lt-MPC の LGI と SA 値には、非 TRS (FL-Resp) ($\rho=0.64, \text{補正 } P=0.008$) と TRS (CLZ-Resp + URS) ($\rho=0.60, \text{補正 } P<0.001$) で有意な正の相関がみられた (Fig 2)。また、HCs ではわずかに有意な相関が認められた ($\rho=0.48, \text{補正後 } P=0.057$)。

ROC 曲線解析

ROC 曲線解析を用いて LGI の判別を検討した。Fig 3a は、非 TRS (FL-Resp) と TRS (CLZ-Resp + URS) 間の LGI の ROC 曲線である。ROC 曲線の AUC は 0.79 (標準誤差 [SE]=0.061, $P<0.001$ [95% CI, 0.67-0.91]) で、LGI の判別値により、非 TRS と TRS を中程度の精度で区別できることが分かった⁴⁶⁾。Youden index は 3.29 という良好なカットオフポイントを示し、その結果、感度 92.7%、特異度 55.0% となった。Fig 3b は、非 TRS と TRS の間の SA に

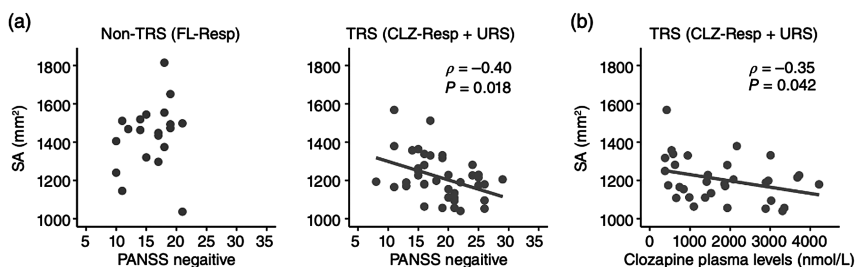


Fig. 4 Correlations of surface area (SA) with clinical variables. (a) Scatter plots of SA in the left medial prefrontal cortex (Lt-MPC) as a function of negative score in the Positive Negative Syndrome Scale (PANSS) for nontreatment-resistant schizophrenia (non-TRS) or treatment-resistant schizophrenia (TRS). The non-TRS corresponds to patients with schizophrenia who responded to first-line antipsychotics (FL-Resp), and the TRS is comprised of patients with treatment-resistant schizophrenia who responded to clozapine (CLZ-Resp) and patients with ultratreatment-resistant schizophrenia (URS). (b) Scatter plots of SA in the Lt-MPC as a function of clozapine plasma levels in TRS.

関する ROC 曲線である。ROC 曲線の AUC は 0.85 (SE=0.064, $P < 0.001$ [95% CI, 0.72-0.97]) であり、SA の判別値を使って非 TRS と TRS を優れた精度で区別できることが示された。Youden index は1368.50という良好なカットオフポイントを示し、その結果、感度92.7%、特異度75.0%となった。Fig 3cは、LGI と SA の組み合わせによる非 TRS と TRS の間の ROC 曲線である。ROC 曲線の AUC は0.85 (SE=0.061, $P < 0.001$ [95% CI, 0.73-0.97]) であり、SA の判別値で非 TRS と TRS を優れた精度で区別できることが示された。Youden index は0.606という良好なカットオフポイントを示し、感度87.8%、特異度80.0%となった。LGI と SA ($Z=1.01$, $P=0.93$; Bonferroni 補正)、LGIとLGIとSAの組み合わせ ($Z=1.26$, $P=0.62$; Bonferroni 補正)、SA と LGI と SA の組み合わせ ($Z=0.58$, $P=1.00$; Bonferroni 補正) では AUC に有意差はなかった。

LGI および SA と臨床尺度との相関性

Lt-MPC の LGI 値は、非TRS (FL-Resp) 群、TRS (CLZ-Resp + URS) 群のいずれにおいても、臨床的変数との有意な相関はみられなかった。SA については、Lt-MPC の SA と PANSS 陰性得点の間に、TRS では $\rho=0.40$ 、補正 $P=0.018$ の有意な負の相関があったが、非 TRS では $\rho=0.25$ 、補正 $P=0.56$ の相関はなかった (Fig 4a)。また、TRS (CLZ-Resp + URS) において、SA 値と本剤の血漿中濃度との間に負の相関が認

められた ($\rho=0.35$, $P=0.042$) (Fig 4b)。非 TRS 群、TRS 群ともに SA 値と他の臨床変数との間に有意な相関は認められなかった。

考察

本研究では、左楔前部、後帯状皮質、頭頂後頭溝からなる Lt-MPC の LGI が、CLZ-Resp、URS ともに HCs、FL-Resp に比べ低下していることが示された。同領域の SA は、CLZ-Resp と URS の両方で FL-Resp に比べて減少していた。また、LGI と SA の有意な正の相関は、非 TRS (FL-Resp) および TRS (CLZ-Resp + URS) でもみられた。ROC 解析の結果、Lt-MPC の LGI と SA は、TRS (CLZ-Resp + URS) と非 TRS (FL-Resp) をそれぞれ中程度と優れた精度で判別できた。臨床的特徴については、Lt-MPC の SA 値は、TRS の陰性症状の重症度と相関していた。脳回とその SA との関係は、神経発達過程または遺伝的脆弱性に関連する特徴を反映していることを考えると^{25,26,40}、今回の結果は、Lt-MPC における脳回低形成と SA の減少が、統合失調症の治療抵抗性をもたらす神経発達の病態である可能性を示唆している。本研究は、TRS における LGI と SA の減少を初めて見出したものであり、抗精神病薬に対する治療効果の基盤となる神経生物学的メカニズムに新たな知見を与えるものである。

Lt-MPC では、TRS に特有の脳回異常がみられた。Lt-MPC における脳回低形成は、統合失調症において Lt-MPC を含む複数の領域で LGI 値

の低下を報告したいくつかの先行研究でも観察されていた^{36,37)}。しかし、統合失調症に関する先行研究の多くでは、前頭葉^{31,32,34,47-51)}、側頭^{32,34,47,51)}、後頭部^{32,47,51,52)}といった異なる脳領域で脳回の変化が認められている。これらの知見を総合すると、Lt-MPCにおける脳回異常は統合失調症全般というよりも、特に TRS における特徴かもしれないことが考えられる。

TRS の脳回に関して、過去の縦断研究³⁸⁾で、治療抵抗性精神病患者は初回エピソード発症時に Lt-MPC を含む広範囲の脳領域で HCs よりも LGI 値が低いことが示された。注目すべきは、治療反応者と HCs の間には LGI 値の差はみられなかったことだ。一方、本研究では、TRS において、脳回低形成は Lt-MPC に限定されていた。先行研究では統合失調症患者に加えて精神病症状を伴う感情障害患者も参加していたことを考慮すると、Lt-MPC における脳回低下は TRS に特異的である可能性がある。また、今回の研究ではほとんどの患者が慢性期であったのに対し、先行研究では初発精神病患者に着目していたが、Lt-MPC の脳回低下は両研究に共通であった。このことから、この領域における脳回低形成は、病期に関係なく TRS に特有の構造的な特徴であると考えられる。

本研究では TRS で脳回低形成であることを明らかにしたが、いくつかの統合失調症の研究では脳回過形成が報告されている^{31,33,47,48,51)}。最近の精神疾患における脳回のシステムチックレビューでは、MRI 撮像時の病期により、統合失調症では脳回異常の異なるパターン（過形成または低形成）が生じる可能性が示唆されている⁵³⁾。具体的には、前頭部と側頭部の脳回は、病期の初期（3年）または中期（3～10年）で増大し、後期（10年以上）で減少した。しかし、楔前部を含む頭頂部や後頭部では、いずれの病期でも脳回過形成の報告はない。したがって、前頭葉や側頭葉の脳回は、病期や症状の重さなど、患者の病状を反映していると考えられる。一方、頭頂・後頭部の脳回は、前述のように、遺伝的脆弱性を反映する病態マーカーに近いと考えられる³⁹⁾。

脳の発達過程において、脳は神経ネットワーク

を構築するためにいくつかの成熟過程を経ており⁵⁴⁾、構造的および機能的ネットワークの構築における発達期の障害は、統合失調症を含む様々な精神疾患の原因となりうる⁵⁵⁻⁵⁷⁾。脳回の全体的な形態は生後数年以内に確立され、生涯を通じて一貫していることを考えると²⁸⁾、また、統合失調症の神経発達異常の病理学の観点から^{29,30,58,59)}、脳回形成の異常が統合失調症の病態の根幹をなしているかもしれないと考えられる。重要なのは、脳溝脳回のコンパクトな配置や複雑な構造が、脳が効率的な神経ネットワークを維持するために重要であることだ^{60,61)}。また、統合失調症における脳回変化のパターンと機能的結合の間に密接な関係があることを示す証拠が蓄積されている⁶²⁾。したがって、Lt-MPC の脳回低形成は、脳回形成に基づく構造的コネクトームの文脈の中で、Lt-MPC と他の脳領域との構造的・機能的結合の効率を悪化させることが考えられる⁶³⁾。この脳回形成に基づく構造的コネクトームの概念は、早期精神病の予測にも重要である。実際、Das ら⁶³⁾は、脳回形成に基づく構造的コネクトームの構築により、臨床的にリスクの高い患者における将来的な精神病発症の予測を容易にする可能性があることを示した。

注目すべき DMN に関する最新の見解は、DMN の最も密な接続を持つ機能的ハブと考えられている Lt-MPC 領域を構成する左楔前部と後部帯状皮質が、外部と内部の情報を統合する中心機能領域であり、共有コミュニケーションと社会的相互作用を可能にすることである⁶⁴⁾。統合失調症では自己認識の障害（自我障害）と共有コミュニケーションや社会的相互作用の障害が顕著であり、これらは予後不良につながることから^{65,66)}、Lt-MPC 領域の構造的・機能的欠陥は、これらの重度の自己関連症状の神経相関を示すと考えられる。実際、Liemburg ら⁶⁷⁾は、自己洞察力の低い統合失調症患者は、自己関連処理に関与する DMN 領域（ACC および楔前部）の結合性が低下していることを明らかにしている。さらに、Lee ら⁶⁸⁾は、統合失調症におけるより悪い臨床経過は、Lt-MPC 領域を含む DMN の結合性の低下と関連していると報告している。これらの

ことから、Lt-MPC の脳回異常は、DMN の結合性の障害と自己関連処理障害や自我障害との関連性を示し、その結果、TRS のような臨床的経過の不良をもたらすと推測される。しかし、本研究では、脳回形成のみを分析し、LGI と自己関連処理の関連は調べていない。したがって、TRS における Lt-MPC の機能的・構造的側面と自我障害症状およびその臨床経過との直接的な関係を確認するために、さらなる研究が必要である。

重要なことは、Lt-MPC における TRS に特有の LGI 低下は SA 低下を伴っていたことである。SA の低下は先行研究でも観察されており、統合失調症では SA が低下する傾向があることが示されている^{34,69,70}。いくつかの研究では、TRS と非 TRS 間で SA 低下がみられなかったが^{71,72}、本研究は、Lt-MPC において、特に TRS で SA 低下を認めた最初の研究である。LGI と SA の相関分析の結果は、両者に正の相関があることを示した先行研究⁷³と一致し、脳回が SA と強い表現型および遺伝的関連を持つという報告を支持するものであった⁴⁰。楔前部における SA 低下が、統合失調症の著明な感受性遺伝子である ZNF804A rs1344706に関連していることを考慮すると⁷⁴、今回の結果は、LGI だけでなく Lt-MPC の SA も TRS の遺伝的脆弱性を反映する脳構造特性であることを示唆するものであった。本研究結果は、Lt-MPC における LGI だけでなく SA も TRS の遺伝的脆弱性を反映する脳構造の特徴であることを示唆している。

TRS では Lt-MPC の SA 値と PANSS 陰性得点の間に逆相関がみられたが、非 TRS (FL-Resp) ではそのような相関はみられなかった (Fig 4a)。これらの結果は、Lt-MPC の神経発達を表す構造的特徴が、TRS の陰性症状の基盤となっている可能性を示唆している。FL-Resp (非 TRS) については、SA 値が HC と FL-Resp で有意差がないことから、FL-Resp の神経発達は正常範囲内であると考えられた。したがって、FL-Resp (非 TRS) における SA の個人差は、臨床症状には結びつかなかったと考えられる。また、non-TRS と TRS は陽性症状に基づいて分類されているため、SA 値と陰性症状の相関の群間

差を解釈することは困難であることに留意する必要がある。今回の知見は、TRS の分類基準の再検討の必要性を示唆している。陽性症状だけでなく、陰性症状や認知機能も治療抵抗性に非常に大きな影響を与える^{6,75}。実際、統合失調症の陰性症状に関する最近のレビューでも、一般的に陰性症状は現在利用可能な抗精神病薬にあまり反応しないことが指摘されている⁷⁶。また、TRS では Lt-MPC における SA 値とクロザピン血中濃度との間に逆相関がみられた。一部の患者では、臨床症状を改善するために、より高いクロザピン血中濃度を必要とすることが報告されている⁷⁷。したがって、Lt-MPC の神経発達異常がより重度の患者は、十分な治療効果を得るためにより高いクロザピン血中濃度を必要とする可能性がある。

注目すべきは、本研究の目的の一つが、統合失調症において治療抵抗性の程度を予測できる脳構造を見つけ出し、早期にクロザピンを導入する治療戦略を可能にすることであった。ROC 解析の結果、Lt-MPC の LGI と SA 値は、それぞれ中程度の精度 (AUC=0.79) と優れた精度 (AUC = 0.85) で TRS と非 TRS を判別できることが明らかになった。また、LGI と SA を組み合わせることで、優れた精度 (AUC=0.85) で判別することができた (Fig 3)。これらの結果は、Lt-MPC 内の LGI とそれに関連する SA によって、少なくとも TRS (CLZ-Resp と URS) と非 TRS (FL-Resp) を判別できる可能性を示すが、ROC 解析結果の一般化についてはより多くのサンプルサイズで検証されなければならない。臨床的な観点からすると、これまでのところ、この2つを判別するための確立されたバイオマーカーが存在しないため、この発見は非常に重要である。

今回の研究では、いくつかの注意点を示しておく必要がある。第一に、我々は予定した数の参加者 (n=95) を含んでいるが、各群に含まれる参加者の数は比較的少ないかもしれない。臨床応用にむけて結果を確認するためには、より大きなサンプルサイズでのさらなる研究が必要である。第二に、本研究は TRS に関する研究であるため、MRI 撮像時にすべての患者が抗精神病薬を服用しており、今回報告した結果に対する抗精神病薬

の影響の可能性を完全に排除できていない。特にクロザピン服用により FL-Resp と TRS (CLZ-Resp と URS) で LGI が異なる可能性を完全に否定することはできない。困難ではあるが、今後の研究においてこの制限を解決するために、クロザピンを服用していない TRS 患者を募集する必要がある。第三に、本研究を含む先行研究において、TRS と URS の定義に大きな異質性があり、ガイドラインの適用が十分でなかった⁷⁸⁾。今後の研究では、標準化された基準を用いる必要がある。第四に、現在特定の薬物療法に反応しない状態が、統合失調症の経過を通じてある程度変わる可能性があると考えられる。我々は、改訂 TRRIP ワーキンググループ合意基準⁶⁾を採用し、MRI 撮像時の治療反応性の観点から統合失調症患者を分類した。そのため、特定の薬物療法に反応しない状態が変化することを考慮した上で、LGI と SA を調べることはできなかった。第五に、TRS (CLZ-Resp + URS) 全体と非 TRS (FL-Resp) は判別できたが、CLZ-Resp と URS を LGI と SA で判別できなかった。今後、TRS の中で治療戦略を検討する際にも客観的な指標を得ることが重要であるため、この2つを判別できる神経画像マーカーを確立する必要があると思われる。最後に、我々は皮質の脳回形成の異常について脳内ネットワークとその機能的な関連性を考察したが、脳回形成の異常の機能的な側面については調べていない。今後、マルチモーダルな機能的イメージングにより、皮質回旋と脳活動の関係を検討することが望まれる。

結論

本研究では、DMN の機能的ハブ領域である Lt-MPC における LGI とそれに関連する SA が、TRS (CLZ-Resp と URS) 患者では非 TRS (FL-Resp) 患者と比較して異常に減少していることが示された。また、ROC 解析の結果、Lt-MPC の LGI と SA は、TRS と非 TRS をそれぞれ中程度の精度と優れた精度で判別できることが明らかになった。このように、Lt-MPC における LGI の変化は、第一選択抗精神病薬に対する患者の反応を予測するための潜在的な構造的マーカーであ

る可能性があるが、TRS と非 TRS の脳の病態は同質でもなく、相互に排他的でもないことに注意が必要である。本結果は、TRS における脳回の基礎的なメカニズムを解明するために、マルチモーダルな機能的イメージングを用いた縦断的研究を行うことを支持するものである。

引用文献

- 1) Hirano Y, Uhlhaas PJ. Current findings and perspectives on aberrant neural oscillations in schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci* 2021 ; 75 : 358-368.
- 2) Onitsuka T, Hirano Y, Nakazawa T et al. Toward recovery in schizophrenia : Current concepts, findings, and future research directions. *Psychiatry Clin. Neurosci* 2022 ; 76 : 282-291.
- 3) Frangou S. Schizophrenia. *Medicine (Baltimore)* 2008 ; 36 : 405-409.
- 4) Meltzer HY. Treatment-resistant schizophrenia - The role of clozapine. *Curr. Med. Res. Opin* 1997 ; 14 : 1-20.
- 5) Siskind D, Siskind V, Kisely S. Clozapine response rates among people with treatment-resistant schizophrenia : Data from a systematic review and meta-analysis. *Can. J. Psychiatry* 2017 ; 62 : 772-777.
- 6) Howes OD, McCutcheon R, Agid O et al. Treatment-resistant schizophrenia : Treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *Am. J. Psychiatry* 2017 ; 174 : 216-229.
- 7) Conley RR, Kelly DL. Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 2001 ; 50 : 898-911.
- 8) Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? : A new hypothesis. *Am. J. Psychiatry* 2001 ; 158 : 360-369.
- 9) Iwata Y, Nakajima S, Plitman E et al. Glutamatergic Neurometabolite levels in patients with ultra-treatment-resistant schizophrenia : A cross-sectional 3T proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol. Psychiatry* 2019 ; 85 : 596-605.
- 10) Wada M, Noda Y, Iwata Y et al. Dopaminergic dysfunction and excitatory/inhibitory imbalance in treatment-resistant schizophrenia and novel neuro-modulatory treatment. *Mol. Psychiatry* 2022 ; 27 : 2950-2967.

- 11) Nakajima S, Takeuchi H, Plitman E et al. Neuroimaging findings in treatment-resistant schizophrenia : A systematic review : Lack of neuroimaging correlates of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2015 ; 164 : 164-175.
- 12) Ueno F, Nakajima S, Iwata Y et al. GABA levels in the Midcingulate cortex and clozapine response in patients with treatment-resistant schizophrenia : A 1H-MRS study. *Psychiatry Clin. Neurosci* 2022. <https://doi.org/10.1111/pcn.13463>
- 13) Demjaha A, Murray RM, McGuire PK et al. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2012 ; 169 : 1203-1210.
- 14) Kim E, Howes OD, Veronese M et al. Presynaptic dopamine capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia taking clozapine : An [18F] DOPA PET study. *Neuropsychopharmacology* 2017 ; 42 : 941-950.
- 15) Jauhar S, Veronese M, Nour MM et al. Determinants of treatment response in first-episode psychosis : An 18F-DOPA PET study. *Mol. Psychiatry* 2019 ; 24 : 1502-1512.
- 16) Demjaha A, Egerton A, Murray RM et al. Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function. *Biol. Psychiatry* 2014 ; 75 : e11-e13.
- 17) Ochi R, Tarumi R, Noda Y et al. Frontostriatal structural connectivity and striatal glutamatergic levels in treatment-resistant schizophrenia : An integrative analysis of DTI and 1H-MRS. *Schizophr. Bull. Open* 2020 ; 1 : sgaa057.
- 18) Zugman A, Gadelha A, Assunção I et al. Reduced dorso-lateral prefrontal cortex in treatment resistant schizophrenia. *Schizophr. Res* 2013 ; 148 : 81-86.
- 19) Kubera KM, Sambataro F, Vasic N et al. Source-based morphometry of gray matter volume in patients with schizophrenia who have persistent auditory verbal hallucinations. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2014 ; 50 : 102-109.
- 20) Ochi R, Noda Y, Tsuchimoto S et al. White matter microstructural organizations in patients with severe treatment-resistant schizophrenia : A diffusion tensor imaging study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2020 ; 100 : 109871.
- 21) Shah P, Plitman E, Iwata Y et al. Glutamatergic neurometabolites and cortical thickness in treatment-resistant schizophrenia : Implications for glutamate-mediated excitotoxicity. *J. Psychiatr. Res* 2020 ; 124 : 151-158.
- 22) Kim J, Plitman E, Iwata Y et al. Neuroanatomical profiles of treatment-resistance in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2020 ; 99 : 109839.
- 23) Anderson VM, Goldstein ME, Kydd RR et al. Extensive gray matter volume reduction in treatment-resistant schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol* 2015 ; 18 : pyv016.
- 24) Rosa PGP, Zugman A, Cerqueira CT et al. Cortical surface abnormalities are different depending on the stage of schizophrenia : A cross-sectional vertexwise mega-analysis of thickness, area and gyrification. *Schizophr. Res* 2021 ; 236 : 104-114.
- 25) Welker WL. The significance of foliation and fissuration of cerebellar cortex. The cerebellar folium as a fundamental unit of sensorimotor integration. *Arch. Ital. Biol* 1990 ; 128 : 87-109.
- 26) Zilles K, Palomero-Gallagher N, Amunts K. Development of cortical folding during evolution and ontogeny. *Trends Neurosci* 2013 ; 36 : 275-284.
- 27) Schaer M, Cuadra MB, Tamarit L et al. A surface-based approach to quantify local cortical gyrification. *IEEE Trans. Med. Imaging* 2008 ; 27 : 161-170.
- 28) Armstrong E, Schleicher A, Omran H et al. The ontogeny of human gyrification. *Cereb. Cortex* 1991 ; 1995 : 56-63.
- 29) Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1987 ; 44 : 660-669.
- 30) Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature* 2010 ; 468 : 187-193.
- 31) Schultz CC, Koch K, Wagner G et al. Increased parahippocampal and lingual gyrification in first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res* 2010 ; 123 : 137-144.
- 32) Nesvåg R, Schaer M, Haukvik UK et al. Reduced brain cortical folding in schizophrenia revealed in two independent samples. *Schizophr. Res* 2014 ; 152 : 333-338.
- 33) Sasabayashi D, Takayanagi Y, Nishiyama S et al. Increased frontal gyrification negatively correlates with executive function in patients with first-episode schizophrenia. *Cereb. Cortex* 1991 ; 2017 : 2686-2694.
- 34) Madre M, Canales-Rodríguez EJ, Fuentes-Claramonte P et al. Structural abnormality in schizophrenia versus bipolar disorder : A whole brain cortical thickness, surface area, volume and gyrifi-

- cation analyses. *NeuroImage Clin* 2020 ; 25 : 102131.
- 35) Nanda P, Tandon N, Mathew IT et al. Local gyrification index in probands with psychotic disorders and their first-degree relatives. *Biol. Psychiatry* 2014 ; 76 : 447-455.
 - 36) Palaniyappan L, Liddle PF. Aberrant cortical gyrification in schizophrenia : A surface-based morphometry study. *J. Psychiatry Neurosci* 2012 ; 37 : 399-406.
 - 37) Palaniyappan L, Liddle PF. Diagnostic discontinuity in psychosis : A combined study of cortical gyrification and functional connectivity. *Schizophr. Bull* 2014 ; 40 : 675-684.
 - 38) Palaniyappan L, Marques TR, Taylor H et al. Cortical folding defects as markers of poor treatment response in first-episode psychosis. *JAMA Psychiatry* 2013 ; 70 : 1031-1040.
 - 39) Park I, Kim M, Lee TY et al. Reduced cortical gyrification in the posteromedial cortex in unaffected relatives of schizophrenia patients with high genetic loading. *NPJ Schizophr* 2021 ; 7 : 17.
 - 40) Docherty AR, Hagler DJ, Panizzon MS et al. Does degree of gyrification underlie the phenotypic and genetic associations between cortical surface area and cognitive ability? *Neuroimage* 2015 ; 106 : 154-160.
 - 41) Pardiñas AF, Smart SE, Willcocks IR et al. Interaction testing and poly- genic risk scoring to estimate the Association of Common Genetic Variants with treatment resistance in schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2022 ; 79 : 260-269.
 - 42) Hyatt CS, Owens MM, Crowe ML et al. The quandary of covarying : A brief review and empirical examination of covariate use in structural neuroimaging studies on psychological variables. *Neuroimage* 2020 ; 205 : 116225.
 - 43) DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves : A nonparametric approach. *Biometrics* 1988 ; 44 : 837-845.
 - 44) Destrieux C, Fischl B, Dale A et al. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage* 2010 ; 53 : 1-15.
 - 45) Vogeley K, Fink GR. Neural correlates of the first-person-perspective. *Trends Cogn. Sci.* 2003 ; 7 : 38-42.
 - 46) Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Assessing the Fit of the Model 153. In : *Applied logistic regression*. 3rd ed. New Jersey : Wiley ; 2013 : 173-181.
 - 47) Takayanagi Y, Sasabayashi D, Takahashi T et al. Altered brain gyrification in deficit and non-deficit schizophrenia. *Psychol. Med* 2019 ; 49 : 573-580.
 - 48) Kubera KM, Thomann PA, Hirjak D et al. Cortical folding abnormalities in patients with schizophrenia who have persistent auditory verbal hallucinations. *Eur. Neuropsychopharmacol* 2018 ; 28 : 297-306.
 - 49) Palaniyappan L, Mallikarjun P, Joseph V et al. Folding of the prefrontal cortex in schizophrenia : Regional differences in gyrification. *Biol. Psychiatry* 2011 ; 69 : 974-979.
 - 50) Yan J, Cui Y, Li Q et al. Cortical thinning and flattening in schizophrenia and their unaffected parents. *Neuropsychiatr. Dis. Treat* 2019 ; 15 : 935-946.
 - 51) Sasabayashi D, Takayanagi Y, Takahashi T et al. Increased brain gyrification in the schizophrenia spectrum. *Psychiatry Clin. Neurosci* 2020 ; 74 : 70-76.
 - 52) Sasabayashi D, Takayanagi Y, Takahashi T et al. Increased occipital Gyrification and development of psychotic disorders in individuals with an at-risk mental state : A multicenter study. *Biol. Psychiatry* 2017 ; 82 : 737-745.
 - 53) Sasabayashi D, Takahashi T, Takayanagi Y et al. Anomalous brain gyrification patterns in major psychiatric disorders : A systematic review and transdiagnostic integration. *Transl. Psychiatry* 2021 ; 11 : 176.
 - 54) Stiles J, Jernigan TL. The basics of brain development. *Neuropsychol. Rev* 2010 ; 20 : 327-348.
 - 55) Fornito A, Zalesky A, Pantelis C et al. Schizophrenia, neuroim- aging and connectomics. *Neuroimage* 2012 ; 62 : 2296-2314.
 - 56) Crossley NA, Mechelli A, Ginestet C et al. Altered hub functioning and compensatory activations in the connectome : A meta-analysis of functional neuroimaging studies in schizophrenia. *Schizophr. Bull* 2016 ; 42 : 434-442.
 - 57) Friston K, Brown HR, Siemerkus J et al. The dysconnection hypothesis (2016). *Schizophr. Res.* 2016 ; 176 : 83-94.
 - 58) Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia : Update 2012. *Mol. Psychiatry* 2012 ; 17 : 1228-1238.
 - 59) Murray RM, Bhavsar V, Tripoli G et al. 30 years on : How the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia morphed into the developmental risk factor model of psychosis. *Schizophr. Bull* 2017 ; 43 : 1190-

- 1196.
- 60) Hilgetag CC, Barbas H. Role of mechanical factors in the morphology of the primate cerebral cortex. *PLoS Comput. Biol* 2006 ; 2 : e22.
 - 61) Van Essen DC. A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. *Nature* 1997 ; 385 : 313-318.
 - 62) White T, Hilgetag CC. Gyrification and neural connectivity in schizophrenia. *Dev. Psychopathol* 2011 ; 23 : 339-352.
 - 63) Das T, Borgwardt S, Hauke DJ et al. Disorganized Gyrification network properties during the transition to psychosis. *JAMA Psychiatry* 2018 ; 75 : 613-622.
 - 64) Yeshurun Y, Nguyen M, Hasson U. The default mode network : Where the idiosyncratic self meets the shared social world. *Nat. Rev. Neurosci* 2021 ; 22 : 181-192.
 - 65) Taylor MA. Schneiderian first-rank symptoms and clinical prognostic features in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1972 ; 26 : 64-67.
 - 66) Parnas J. The core gestalt of schizophrenia. *World psychiatry off. World Psychiatry* 2012 ; 11 : 67-69.
 - 67) Liemburg EJ, van der Meer L, Swart M et al. Reduced connectivity in the self-processing network of schizophrenia patients with poor insight. *PLoS One* 2012 ; 7 : e42707.
 - 68) Lee H, Lee D-K, Park K et al. Default mode network connectivity is associated with long-term clinical outcome in patients with schizophrenia. *NeuroImage Clin* 2019 ; 22 : 101805.
 - 69) Palaniyappan L, Mallikarjun P, Joseph V et al. Regional contraction of brain surface area involves three large-scale networks in schizophrenia. *Schizophr. Res* 2011 ; 129 : 163-168.
 - 70) van Erp TGM, Walton E, Hibar DP et al. Cortical Brain abnormalities in 4474 individuals with schizophrenia and 5098 control subjects via the enhancing neuro imaging genetics through meta analysis (ENIGMA) consortium. *Biol. Psychiatry* 2018 ; 84 : 644-654.
 - 71) Barry EF, Vanes LD, Andrews DS et al. Mapping cortical surface features in treatment resistant schizophrenia with in vivo structural MRI. *Psychiatry Res* 2019 ; 274 : 335-344.
 - 72) Liu C, Kim W-S, Shen J et al. Altered neuroanatomical signatures of patients with treatment-resistant schizophrenia compared to patients with early-stage schizophrenia and healthy controls. *Front. Psychiatry* 2022 ; 13 : 802025.
 - 73) Hogstrom LJ, Westlye LT, Walhovd KB et al. The structure of the cerebral cortex across adult life : Age-related patterns of surface area, thickness, and gyrification. *Cereb. Cortex* 1991 ; 2013 : 2521-2530.
 - 74) Wei Q, Li M, Kang Z et al. ZNF804A rs1344706 is associated with cortical thickness, surface area, and cortical volume of the unmedicated first episode schizophrenia and healthy controls. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet* 2015 ; 168B : 265-273.
 - 75) Correll CU, Brevig T, Brain C. Patient characteristics, burden and pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia : Results from a survey of 204 US psychiatrists. *BMC Psychiatry* 2019 ; 19 : 362.
 - 76) Correll CU, Schooler NR. Negative symptoms in schizophrenia : A review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment. *Neuropsychiatr. Dis. Treat* 2020 ; 16 : 519-534.
 - 77) Krivoy A, Whiskey E, Webb-Wilson H et al. Outcomes in treatment-resistant schizophrenia : Symptoms, function and clozapine plasma concentrations. *Ther. Adv. Psychopharmacol* 2021 ; 11 : 20451253211037180.
 - 78) Campana M, Falkai P, Siskind D et al. Characteristics and definitions of ultra-treatment-resistant schizophrenia - A systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res* 2021 ; 228 : 218-226.
 - 79) Shah P, Iwata Y, Plitman E et al. The impact of delay in clozapine initiation on treatment outcomes in patients with treatment-resistant schizophrenia : A systematic review. *Psychiatry Res* 2018 ; 268 : 114-122.
 - 80) Shah P, Iwata Y, Brown EE et al. Clozapine response trajectories and predictors of non-response in treatment-resistant schizophrenia : A chart review study. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci* 2020 ; 270 : 11-22.

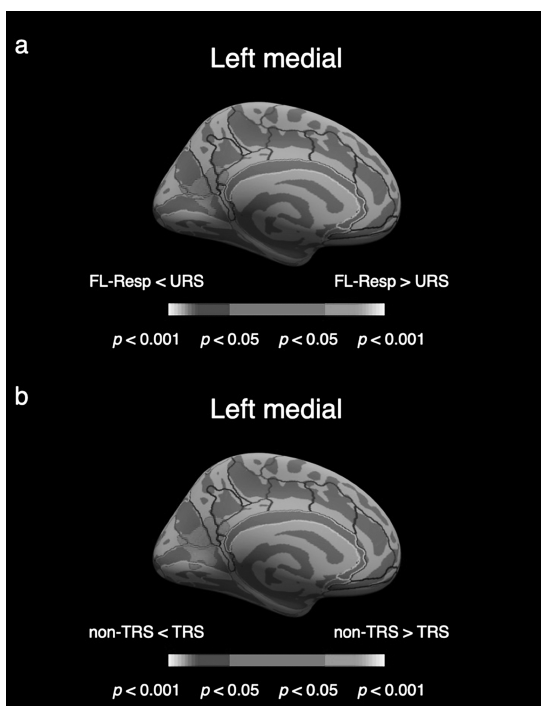


Figure S1. Comparisons of whole-brain local gyrification index (LGI) values between ultratreatment-resistant schizophrenia (URS) and first-line antipsychotics (FL-Resp) and between treatment-resistant schizophrenia (TRS) and non-TRS. (a) Cluster showing significantly lower LGI in patients with URS compared with patients with schizophrenia who responded to FL-Resp. (b) Cluster showing significantly lower LGI in patients with TRS compared with patients with schizophrenia who responded to non-TRS (FL-Resp). The maps are shown for the left hemispheres in the medial view. The horizontal bar shows cluster *P*-value.

Table S1.

Clusters with significant group differences in local gyrification index.

Cluster	Cluster size (mm ²)	MNI coordinates			Cluster-wise	Anatomical region
		x	y	z	<i>p</i>	
a FL-Resp > URS	1231.21	-6.4	-58.4	20.8	0.01395	Left precuneus, parieto-occipital sulcus, cuneus, calcarine sulcus, subparietal sulcus, posterior-dorsal part of the cingulate gyrus, posterior-ventral part of the cingulate gyrus
b non-TRS > TRS	1774.71	-6.4	-58.5	21.2	0.00599	Left precuneus, parieto-occipital sulcus, cuneus, calcarine sulcus, subparietal sulcus, posterior-dorsal part of the cingulate gyrus, posterior-ventral part of the cingulate gyrus, lingual gyrus

FL-Resp, schizophrenia patients who responded to first-line antipsychotics; MNI, Montreal Neurological Institute; TRS, patients with treatment-resistant schizophrenia; URS, patients with ultra-treatment-resistant schizophrenia.

地域住民における血清 s-アデノシルメチオニン、 s-アデノシルホモシステインおよびその比と 認知症発症および死亡の関連

三原 茜

抄録：近年、メチオニン代謝産物である血清 s-アデノシルメチオニン (SAM)、s-アデノシルホモシステイン (SAH) は認知症や死亡と関連があるとの報告が散見される。我々は福岡県久山町における疫学調査 (久山町研究) の認知症の追跡調査の成績を用いて、地域一般高齢住民における血清 SAM、SAH およびその比と認知症発症および死亡の関連を検討した。追跡期間中に認知症発症および死亡の複合エンドポイントを認めた対象者は635例、認知症発症は379例、死亡は394例だった。認知症発症および死亡の多変量調整後のハザード比は血清 SAM レベルが上昇するにつれて有意に低下し、一方で血清 SAH レベルが上昇するにつれて有意に上昇した。血清 SAM/SAH 比レベルの上昇は認知症発症および死亡のリスク低下と有意に関連した。認知症発症、死亡の各々のリスクも同様に低下した。これらの結果から、メチオニン代謝産物のバランスは認知症発症および死亡のリスクと密接に関連する可能性が示唆される。

Key words : dementia, death, s-adenosylmethionine, s-adenosylhomocysteine, cohort study

この度は第三回福岡行動医学研究所精神医学研究奨励賞をいただき、誠にありがとうございます。ご選考いただきました神庭重信先生、林道彦先生に厚く御礼申し上げます。

私は老年精神医学に興味を持ち、認知症の疫学研究を学ぶべく久山町研究室に出向いたしました。以下、私が関わらせていただいたメチオニン代謝産物と認知症発症および死亡の関連についての研究の概要を記させていただきます。

I. はじめに

メチオニンはたんぱく質の合成や機能の調節に関わる必須アミノ酸の一種で、その代謝はメチオニン代謝産物や関連する酵素、ビタミン B 群等により複雑に調節されている^{1,2)}。メチオニン代謝は抗酸化作用や様々なメチル化を介して加齢や寿命の制御と関連すると報告されている³⁻⁵⁾。また、一般住民を対象とした前向き追跡研究は認知症の発症リスク低下がメチオニン/ホモシステイン比の上昇と有意に関連したことを報告している⁶⁾。これらの知見から、メチオニン代謝産物は

認知機能の維持と寿命の延長において重要な役割を担う可能性が示唆される。

メチオニン代謝産物の一つである s-アデノシルメチオニン (SAM: s-adenosylmethionine) は DNA、RNA やたんぱく質等の様々なメチル化の過程における重要な代謝産物として知られている⁷⁾。近年、動物実験において SAM の上昇が認知機能の改善および寿命の延長と関連し⁸⁻¹¹⁾、一方 SAM の脱メチル化後の代謝産物である s-アデノシルホモシステイン (SAH: s-adenosylhomocysteine) の上昇は寿命の抑制と関連していることが報告されている¹²⁾。少人数を対象とした臨床研究においても、アルツハイマー型認知症 (AD: Alzheimer's disease) の患者は正常認知機能者と比較して血漿および脳脊髄液中の SAM/SAH 比の値が低下していたことが示されている^{13,14)}。これらの知見から、我々は血清 SAM、SAH および SAM/SAH 比レベルは認知症発症および死亡と関連するという仮説をたて、日本の一般高齢住民におけるメチオニン代謝産物、特に血清 SAM、SAH および SAM/SAH 比と認知症発

症および死亡の関連を検討することを目的とした。

II. 研究方法

調査対象者

2007年時点における久山町の65歳以上の全住民のうち、1,581名（参加率88.6%）が認知機能・健康状態に関する調査に参加した。このうち、追跡研究への非同意者3名、追跡開始時に既に認知症であった161名、血清 SAM、SAH 濃度を測定できなかった46名を除いた1,371名（男性596名、女性775名）が本研究に登録された。本研究は九州大学臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行われ、参加者全員から書面によるインフォームドコンセントを得た。

追跡調査

全参加者を2007年から2017年までの10年間前向きに追跡した（中央値10.2年）。認知症や死亡についての新規のイベントに関する情報は研究チーム、地域の開業医、久山町役場で構成されるモニタリングシステムを用いて収集した^{15,16)}。また、毎年定期健康診断も行い、認知症発症の情報を収集した。定期健康診断に参加しなかった者や、町外へ転出した者に関しては郵便および電話で調査を行った。さらに2012年と2017年に神経心理学的検査を含む包括的な認知機能調査を2012年と2017年に行った¹⁷⁾。参加者が死亡した場合は、神経画像（CTまたはMRI）を含む入手可能な全ての臨床記録を収集し、家族や主治医へインタビューを行った。追跡期間中に394名が死亡し、247名の剖検を行った。追跡調査不能となった参加者はいなかった。

認知症の診断

認知症の診断は米国精神医学会による精神疾患の診断と統計のためのマニュアル第3版改訂版を用いて行われた¹⁸⁾。AD と血管性認知症（VaD：vascular dementia）の診断はそれぞれ the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association¹⁹⁾ と

the National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences²⁰⁾ の診断基準を用いた。剖検された認知症の参加者については、神経病理学的所見と臨床情報に基づき認知症の病型の確定診断を行った²¹⁾。認知症が疑われる全ての参加者と追跡期間中に死亡した全ての参加者について、入手可能な全ての医学的情報をもとに認知症の有無とその病型を精神科専門医と脳卒中専門医が判定した。

メチオニン代謝産物濃度の定量

-80℃で保存されていた血清検体を用い、液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法によって、血清 SAM、SAH、メチオニン（Met：methionine）およびホモシステイン（tHcy：total homocysteine）の測定を行った。

危険因子の測定

ベースライン調査では、教育状況、喫煙習慣、飲酒習慣、降圧薬、血糖降下薬、脂質改善薬の使用状況、ビタミン B 含有薬剤の服用の有無を含む生活習慣に関する情報を収集し、血圧、血糖値、血清総コレステロール値、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT：alanine aminotransferase）、血清高感度 C 反応性蛋白（hs-CRP：high-sensitivity C-reactive protein）、身長、体重を計測し、心電図を測定した。脳卒中の既往は久山町研究の全ての臨床情報を用いて判定した。

統計解析

血清 SAM、SAH、SAM/SAH 比の各四分位毎の認知症発症および死亡の発症、認知症発症、死亡のハザード比（HRs：hazard ratios）と95%信頼区間（CIs：confidence intervals）はCox 比例ハザードモデルを用いて算出した。血清 SAM、血清 SAH および血清 SAM/SAH 比と認知症発症および死亡のリスクの関連を血清 tHcy レベルで層別して評価した。

Ⅲ. 結果

調査対象者のベースライン時の背景特性

表1に調査対象者の血清 SAM、SAH および SAM/SAH 比レベル別にみた性年齢調整後の背景特性を示している。血清 SAM レベルが高いほど BMI の平均値、低教育歴、降圧薬服用、高血圧、脂質異常症治療薬、肥満、糖尿病、血糖降下薬使用、心電図異常の頻度および血清 ALT 値は有意に上昇し、一方血清総コレステロール値の平均値は有意に低下した。血清 SAH レベルが高いほど、年齢、収縮期血圧、拡張期血圧、BMI の平均値、男性、低教育歴、降圧薬服用、高血圧、肥満、糖尿病、血糖降下薬使用、心電図異常、脳梗塞の既往の頻度および血清 ALT 値と血清 hs-CRP 値は有意に上昇し、血清総コレステロール値の平均値は有意に低下した。血清 SAM/SAH 比については、年齢の平均値および男性、脳梗塞の既往の頻度は血清 SAM/SAH 比レベルが高いほど有意に低下し、血清 ALT 値は有意に上昇した。

追跡期間中、635名の参加者が全認知症を発症もしくは死亡した（男性289名、女性346名）。そのうち、379名が全認知症を発症し、394名が死亡した。認知症の病型に関しては、276名の参加者が AD を発症し、71名が VaD を発症した。

血清 SAM、SAH および SAM/SAH 比と認知症および死亡の関連

全認知症発症もしくは死亡の多変量調整後の HR は血清 SAM レベルが高いほど有意に減少し（傾向性 P 値=0.01）、血清 SAH レベルが高いほど有意に増加した（傾向性 P 値=0.03）（表2）。更に血清 SAM/SAH 比レベルが高いほど全認知症発症もしくは死亡のリスクは有意に低下した（傾向性 P 値=0.002）。第1四分位の被験者と比較して第4四分位の被験者の全認知症発症もしくは死亡の多変量調整後の HR（95%CI）は、それぞれ血清 SAM では0.76（0.61-0.96）、血清 SAH では1.30（1.02-1.66）、血清 SAM/SAH 比では0.66（0.53-0.83）だった（表2）。この関連は血清 ALT 値、血清 hs-CRP 値を加えて調整しても変わらなかった。

我々は血清 SAM、SAH および SAM/SAH 比レベル別にみた全認知症発症と死亡のリスクをそれぞれ分けて検討した。全認知症発症のリスクは血清 SAM レベル（傾向性 P 値=0.02）と血清 SAM/SAH 比レベル（傾向性 P 値=0.01）が高いほど有意に低下したが、血清 SAH レベルと全認知症発症の間に有意な関連は認めなかった（表3）。全死因死亡については、血清 SAH レベルが高いほど多変量調整後の全死因死亡のリスクは有意に上昇したが（傾向性 P 値<0.001）、血清 SAM とは関連がみられなかった。一方、血清 SAM/SAH 比レベルと全死因死亡のリスクの間には有意な負の関連を認めた（傾向性 P 値=0.001）（表4）。

血清 Met、tHcy、tHcy/Met 比と認知症および死亡の関連

我々は血清 Met、tHcy および Met/tHcy 比の四分位別にみた全認知症発症もしくは死亡のリスクの HR も評価した。血清 Met および Met/tHcy 比レベルと全認知症発症もしくは死亡のリスクの間には有意な関連はなかった。一方血清 tHcy レベルが高いほど全認知症発症もしくは死亡のリスクの多変量調整後の HR は有意に上昇した（傾向性 P =0.0495）。そこで、血清 tHcy 値のカットオフ値を11.99 μ mol/L（第4四分位対その他の分位）として血清 tHcy レベルで層別したサブグループ解析を行った。血清 SAM および SAM/SAH 比レベルと全認知症発症もしくは死亡のリスクの関連は、血清 tHcy レベルに関わらず異質性なくほとんど変わらなかった。

Ⅳ. 考察

本研究では、全認知症発症もしくは死亡のリスクは血清 SAM/SAH 比レベルが高いほど有意に低下していた。更に、血清 SAM/SAH 比レベルの上昇は全認知症発症、全死因死亡のいずれのリスク低下とも有意に関連していた。本研究では、全認知症発症もしくは死亡のリスクは血清 SAM レベルが高いほど有意に低下し、血清 SAH が高いほど有意に上昇した。血清 tHcy レベルは全死因死亡もしくは認知症発症のリスクと関連がある

表1 血清SAM濃度、SAH濃度およびSAM/SAH比レベル別にみたベースライン調査時の性年齢調整後の背景因子特性 (2007年)

危険因子	血清SAM (nmol/L)			血清SAH (nmol/L)			血清SAM/SAH比		
	Q1 (10.11-46.27) (n=342)	Q4 (88.71-579.85) (n=343)	傾向性 P/値 ^{a)}	Q1 (8.96-16.17) (n=341)	Q4 (23.48-363.89) (n=343)	傾向性 P/値 ^{a)}	Q1 (0.33-2.32) (n=340)	Q4 (4.53-15.96) (n=344)	傾向性 P/値 ^{a)}
年齢、平均 (SD)、歳	74 (7)	74 (7)	0.94	72 (7)	77 (7)	<0.001	76 (7)	73 (7)	<0.001
男性、%	41.4	44.7	0.61	19.4	67.6	<0.001	57.6	34.5	<0.001
義務教育≤9年以下、%	42.6	51.0	0.04	44.2	56.5	0.002	50.7	50.3	0.77
収縮期血圧、平均 (SD)、mmHg	135 (18)	135 (18)	0.53	133 (19)	137 (19)	0.01	135 (18)	135 (18)	0.71
拡張期血圧、平均 (SD)、mmHg	79 (10)	79 (10)	0.69	78 (10)	80 (10)	0.001	79 (10)	78 (10)	0.12
降圧薬服用、%	42.9	58.4	<0.001	38.0	60.8	<0.001	48.8	50.0	0.63
高血圧、%	61.2	71.0	0.005	54.4	76.5	<0.001	65.2	64.1	0.92
血清総コレステロール値、 平均 (SD)、mmol/L	5.4 (0.7)	5.2 (0.7)	0.01	5.4 (0.9)	5.2 (0.9)	0.001	5.2 (0.9)	5.3 (0.7)	0.88
脂質異常症治療薬服用、%	19.2	27.2	0.02	24.5	23.9	0.47	20.9	24.6	0.12
BMI、平均 (SD)、kg/m ²	22.3 (3.3)	23.5 (3.3)	<0.001	22.3 (3.5)	23.9 (3.5)	<0.001	22.8 (3.3)	23.1 (3.3)	0.16
肥満、%	20.0	32.0	<0.001	16.6	38.1	<0.001	24.8	25.9	0.85
糖尿病、%	15.8	29.1	<0.001	20.1	29.6	0.004	18.5	23.9	0.09
血糖降下薬使用、%	7.8	14.1	0.01	9.6	18.1	<0.001	10.8	11.0	0.80
心電図異常 ^{b)} 、%	16.2	24.2	0.02	16.7	24.1	0.01	20.8	21.4	0.88
脳梗塞の既往、%	4.7	4.9	0.92	3.6	9.7	0.004	7.7	4.2	0.046
喫煙習慣、%	8.0	8.3	0.91	6.3	9.2	0.12	8.5	7.5	0.84
飲酒習慣、%	34.4	36.4	0.79	38.3	34.8	0.33	30.7	37.4	0.20
運動習慣 ^{c)} 、%	12.7	16.3	0.15	14.6	11.1	0.28	12.1	16.7	0.09
ビタミンB含有薬服用、%	5.5	6.8	0.65	6.0	6.8	0.56	5.3	5.8	0.63
血清アラニンアミノトランスフェラー ゼ値、幾何平均 (95%CI)、IU/L	16.4 (15.6-17.1)	19.1 (18.2-19.9)	<0.001	16.3 (15.5-17.1)	19.3 (18.5-20.5)	<0.001	16.9 (16.3-17.8)	18.2 (17.3-18.9)	0.02
血清高感度C-反応性蛋白値、幾何平均 (95%CI)、mg/L	0.50 (0.44-0.58)	0.63 (0.55-0.71)	0.06	0.42 (0.37-0.48)	0.80 (0.70-0.92)	<0.001	0.61 (0.54-0.70)	0.53 (0.46-0.60)	0.09

略語：SAH、s-アデノシルホモシステイン；SAM、s-アデノシルメチオニン；SD、標準偏差

a) 表のサイズを考慮して、この表では血清SAM、SAHおよびSAM/SAH比レベルの第1四分位と第4四分位の変数の平均値もしくは頻度のみ記載した。各変数の傾向は線形回帰モデルもしくはロジスティック回帰モデルを用いて第1四分位から第4四分位の全ての分位にかけて検定している。全ての四分位グループの値は血清SAM濃度については補足表1、血清SAH濃度については補足表2、血清SAM/SAH比については補足表3に記載した。

b) 心電図異常は左心室肥大 (ミネソタコード3-1)、ST低下 (4-1、2、3)、もしくは心房細動 (8-3) と定義した。

c) 運動習慣は午睡時の週3回以上の運動もしくはその他の活動と定義した。

表2 血清SAM、SAHおよびSAM/SAH比レベル別にみた全認知症発症もしくは死亡のリスク (2007-2017)

	対象者数	発症数	粗発症率 (1,000PYsあたり)	ハザード比 (95%CI)	
				性年齢調整	多変量調整 ^{b)}
血清 SAM					
Q 1 (10.11-46.27)	342	161	60.7	1.00 (基準)	1.00 (基準)
Q 2 (46.28-60.70)	343	161	59.4	0.88 (0.71-1.10)	0.83 (0.66-1.04)
Q 3 (60.71-88.70)	343	159	58.4	0.80 (0.64-0.99)*	0.74 (0.59-0.93)*
Q 4 (88.71-579.85)	343	154	54.6	0.79 (0.63-0.98)*	0.76 (0.61-0.96)*
傾向性 P 値				0.02	0.01
1-SD上昇毎 ^{a)}				0.91 (0.84-0.98) [§]	0.90 (0.83-0.97) [§]
血清 SAH					
Q 1 (8.96-16.17)	341	127	43.0	1.00 (基準)	1.00 (基準)
Q 2 (16.18-18.94)	344	145	50.7	1.02 (0.80-1.29)	0.99 (0.78-1.26)
Q 3 (18.95-23.47)	343	153	55.0	1.01 (0.80-1.29)	0.98 (0.77-1.26)
Q 4 (23.48-363.89)	343	210	91.0	1.42 (1.12-1.80)**	1.30 (1.02-1.66)*
傾向性 P 値				0.003	0.03
1-SD上昇毎 ^{a)}				1.17 (1.08-1.26) [§]	1.15 (1.06-1.25) [§]
血清 SAM/SAH 比					
Q 1 (0.33-2.32)	340	192	82.1	1.00 (基準)	1.00 (基準)
Q 2 (2.33-3.06)	343	152	54.0	0.71 (0.57-0.88)**	0.73 (0.58-0.91)**
Q 3 (3.07-4.51)	344	156	55.8	0.77 (0.62-0.95)*	0.79 (0.63-0.98)*
Q 4 (4.53-15.96)	344	135	45.6	0.62 (0.50-0.78)**	0.66 (0.53-0.83)**
傾向性 P 値				<0.001	0.002
1-SD上昇毎 ^{a)}				0.85 (0.78-0.92) [§]	0.88 (0.81-0.95) [§]

略語：CI、信頼区間；PYs、人年；SAH、s-アデノシルホモシステイン；SAM、s-アデノシルメチオニン；SD、標準偏差

a) 血清 SAM、SAH およびSAM/SAH 比の自然対数変換後の値の1-SD は、それぞれ0.46 nmol/L、0.32 nmol/L、0.54だった。

b) 年齢、性、教育歴、高血圧、糖尿病、血清総コレステロール値、BMI、脳梗塞の既往、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣およびビタミン B 含有薬剤服用で調整した。

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 対 Q 1

[§] $P < 0.05$ 1-SD上昇毎

と報告されている²²⁻²⁵⁾。本研究では全認知症発症もしくは死亡のリスクは血清 tHcy レベルが高いほど有意に上昇した。しかしながら血清 tHcy レベルによるサブグループ解析では血清 SAM、SAH および SAM/SAH 比と全認知症発症もしくは死亡の関連について血清 tHcy レベル間で異質性はみられなかったことから、血清 SAM、SAH および SAM/SAH 比と全認知症発症もしくは死亡のリスクの関連は血清 tHcy レベルとは無関係である可能性が示唆される。これらの結果から、血清 SAM と血清 SAH は認知症発症や死亡にお

いて相反する役割を担っており、メチオニン代謝産物のバランスと認知症発症や死亡のリスクの間には密接な関連があることが示唆される。

我々の知る限り、血清 SAM、SAH および SAM/SAH 比レベルと認知症発症および死亡の関連を検討した一般住民を対象とした前向き研究はない。200名未満の参加者による小規模な臨床研究では正常認知機能者と AD 患者の血漿または脳脊髄液中 SAM 濃度、SAH 濃度および SAM/SAH 比を比較しており^{13,14)}、AD 患者は正常認知機能者と比較して血漿および脳脊髄液中

表3 血清 SAM、SAH および SAM/SAH 比レベル別に見た全認知症発症のリスク (2007-2017)

	対象者数	発症数	粗発症率 (1,000PYs あたり)	ハザード比 (95%CI)	
				性年齢調整	多変量調整 ^{b)}
血清 SAM					
Q 1 (10.11-46.27)	342	97	36.5	1.00 (基準)	1.00 (基準)
Q 2 (46.28-60.70)	343	98	36.2	0.91 (0.69-1.21)	0.87 (0.66-1.16)
Q 3 (60.71-88.70)	343	100	36.7	0.83 (0.63-1.10)	0.78 (0.58-1.04)
Q 4 (88.71-579.85)	343	84	29.8	0.73 (0.54-0.97)*	0.70 (0.52-0.95)*
傾向性 P 値				0.03	0.02
1-SD上昇毎 ^{a)}				0.85 (0.77-0.95) [§]	0.85 (0.76-0.94) [§]
血清 SAH					
Q 1 (8.96-16.17)	341	91	30.8	1.00 (基準)	1.00 (基準)
Q 2 (16.18-18.94)	344	85	29.7	0.88 (0.65-1.18)	0.84 (0.62-1.14)
Q 3 (18.95-23.47)	343	91	32.7	0.93 (0.69-1.26)	0.91 (0.67-1.23)
Q 4 (23.48-363.89)	343	112	48.6	1.21 (0.90-1.63)	1.11 (0.81-1.50)
傾向性 P 値				0.17	0.41
1-SD上昇毎 ^{a)}				1.08 (0.97-1.21)	1.07 (0.96-1.20)
血清 SAM/SAH 比					
Q 1 (0.33-2.32)	340	112	47.9	1.00 (基準)	1.00 (基準)
Q 2 (2.33-3.06)	343	87	30.9	0.66 (0.49-0.87)**	0.67 (0.50-0.89)**
Q 3 (3.07-4.51)	344	93	33.2	0.72 (0.55-0.96)*	0.73 (0.55-0.97)*
Q 4 (4.53-15.96)	344	87	29.4	0.63 (0.48-0.84)**	0.66 (0.50-0.88)**
傾向性 P 値				0.006	0.01
1-SD上昇毎 ^{a)}				0.84 (0.76-0.93) [§]	0.84 (0.76-0.93) [§]

略語：CI、信頼区間；PYs、人年；SAH、s-アデノシルホモシステイン；SAM、s-アデノシルメチオニン；SD、標準偏差

a) 血清SAM、SAHおよびSAM/SAH比の自然対数変換後の値の1-SDは、それぞれ0.46 nmol/L、0.32 nmol/L、0.54だった。

b) 年齢、性、教育歴、高血圧、糖尿病、血清総コレステロール値、BMI、脳梗塞の既往、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣およびビタミンB含有薬剤服用で調整した。

*P<0.05、**P<0.01 対Q 1

§P<0.05 1-SD 上昇毎

の SAH レベルが有意に高く、SAM/SAH 比レベルが低いといういくつかの類似した所見を示したが、血漿または脳脊髄液中の SAM レベルの違いに関する所見は一貫していなかった^{13,14)}。スウェーデンの一般住民を対象とした前向き研究では血清 Met/tHcy 比が高いほど認知症発症のリスクが有意に低下したと報告されている⁶⁾。更に、患者ベースの前向き研究では血漿 SAM、SAH および SAM/SAH 比と死亡の関連を検討し、血漿 SAH が高く、血漿 SAM と SAM/SAH 比が低いほど、死亡のリスクが有意に上昇していた²⁶⁾。

血清 SAH と SAM/SAH 比と全死因死亡の関連についての我々の結果はこの先行研究の結果と一致していた。これらの知見から、血清 SAM、SAH および SAM/SAH 比と認知症発症および死亡のリスクは密接な関連があることが示唆される。

メチオニン代謝では、SAM はメチル化の恒常性に関与する重要な代謝産物であることが知られている⁷⁾。SAM はアミロイドβ蛋白の蓄積に関係する PSEN-1 遺伝子と BACE-1 遺伝子の発現の抑制²⁷⁻³⁰⁾、リン酸化タウ蛋白の脱リン酸化に関係するプロテインフォスファターゼ 2A の活性

表4 血清 SAM、SAH および SAM/SAH 比レベル別に見た死亡のリスク (2007-2017)

	対象者数	発症数	粗発症率 (1,000PYs あたり)	ハザード比 (95%CI)	
				性年齢調整	多変量調整 ^{b)}
血清 SAM					
Q 1 (10.11-46.27)	342	103	33.7	1.00 (基準)	1.00 (基準)
Q 2 (46.28-60.70)	343	98	31.6	0.88 (0.66-1.15)	0.80 (0.60-1.06)
Q 3 (60.71-88.70)	343	97	31.2	0.82 (0.62-1.08)	0.76 (0.57-1.01)
Q 4 (88.71-579.85)	343	96	30.4	0.85 (0.64-1.12)	0.85 (0.64-1.14)
傾向性 P 値				0.20	0.27
1-SD上昇毎 ^{a)}				0.97 (0.88-1.07)	0.97 (0.87-1.08)
血清 SAH					
Q 1 (8.96-16.17)	341	62	18.7	1.00 (基準)	1.00 (基準)
Q 2 (16.18-18.94)	344	81	25.3	1.09 (0.78-1.52)	1.06 (0.76-1.49)
Q 3 (18.95-23.47)	343	93	29.6	1.10 (0.79-1.53)	1.06 (0.76-1.48)
Q 4 (23.48-363.89)	343	158	57.2	1.75 (1.28-2.39)**	1.65 (1.20-2.28)**
傾向性 P 値				<0.001	<0.001
1-SD上昇毎 ^{a)}				1.28 (1.18-1.39) [§]	1.29 (1.18-1.41) [§]
血清 SAM/SAH 比					
Q 1 (0.33-2.32)	340	141	50.2	1.00 (基準)	1.00 (基準)
Q 2 (2.33-3.06)	343	89	28.4	0.67 (0.51-0.88)**	0.66 (0.50-0.88)**
Q 3 (3.07-4.51)	344	92	29.3	0.76 (0.58-0.99)*	0.76 (0.57-0.99)*
Q 4 (4.53-15.96)	344	72	21.6	0.55 (0.41-0.74)**	0.58 (0.43-0.78)**
傾向性 P 値				<0.001	0.001
1-SD上昇毎 ^{a)}				0.83 (0.76-0.92) [§]	0.84 (0.76-0.93) [§]

略語：CI、信頼区間；PYs、人年；SAH、s-アデノシルホモシステイン；SAM、s-アデノシルメチオニン；SD、標準偏差

a) 血清 SAM、SAH および SAM/SAH 比の自然対数変換後の値の 1-SD は、それぞれ 0.46 nmol/L、0.32 nmol/L、0.54 だった。

b) 年齢、性、教育歴、高血圧、糖尿病、血清総コレステロール値、BMI、脳梗塞の既往、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣およびビタミン B 含有薬剤服用で調整した。

* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 対 Q 1

[§] $P < 0.05$ 1-SD 上昇毎

化^{8,31)}、抗酸化作用に関係するグルタチオンの合成と関連すると報告されていることから^{32,33)}、SAM はメチル化の恒常性維持や酸化ストレスの軽減を通じて脳の老化防止において重要な役割を担う可能性が示唆される。SAM を添加した食事の摂取により認知機能が有意に改善したとするいくつかの動物実験の結果はこの仮説を支持するものである⁸⁻¹⁰⁾。本研究では血清 SAH レベルが高いほど死亡のリスクが有意に上昇した。血清 SAH と死亡の関連の基礎となりうる機序として動脈硬化の促進が考えられる。SAH は内皮細胞

の機能不全³⁴⁻³⁶⁾、血管平滑筋細胞の増殖と遊走³⁷⁾を誘発することにより動脈硬化を促進すると報告されている。

本研究では血清 SAM/SAH 比が高いほど認知症発症と死亡のリスクが有意に低下した。血清 SAM/SAH 比の上昇は SAM の産生と SAH のクリアランスの増加を表しており、SAM の産生と SAH のクリアランスが増加すると、酸化ストレスやアミロイドβとリン酸化タウ蛋白の蓄積、血管損傷の抑制を介して、認知機能を改善し寿命を延長する可能性がある。キイロシヨウジョウバエ

を用いた実験的研究では SAH の蓄積の抑制は寿命延長と関連していることが報告されており、本研究ではメチオニン代謝産物のバランス、特に SAM と SAH の代謝経路のクリアランスが寿命延長において重要である可能性を示唆している¹²⁾。また、血漿 SAM/SAH 比はリンパ球の細胞内 SAM/SAH 比と有意な相関があることが報告されており³⁸⁾、血清 SAM、SAH および SAM/SAH 比は細胞内のレベルを反映している可能性がある。以上をまとめると、本研究の結果から、血清 SAM と SAH の濃度だけでなくメチオニン代謝産物のバランス（血清 SAM/SAH 比）がメチオニン代謝と認知症発症および死亡のリスクの関連に重要であることが示唆される。

V. おわりに

本研究では、日本の一般高齢者集団において、血清 SAM/SAH 比レベルの高値は全認知症発症および全死因死亡の複合アウトカムリスク低下とそれぞれのアウトカム単独のリスク低下が有意に関連した。これらの結果はメチオニン代謝と認知症発症および死亡のリスクの関連におけるメチオニン代謝産物のバランスの重要性を示唆している。本研究の結果を検証し、メチオニン代謝と認知症発症および死亡の関連の背後にある機序を解明するために、更なる疫学的、実験的研究が望まれる。

謝辞

本研究にご協力いただきました久山町の住民および久山町健康課の皆様には感謝申し上げます。また、本研究にご尽力いただきました株式会社久留米リサーチ・パークの皆様にも感謝申し上げます。更に、剖検の結果について重要なお意見をいただきました小田義直教授、岩城徹教授ならびに九州大学大学院形態機能病理学、神経病理学の皆様にも感謝申し上げます。

最後に、本研究を進めるにあたり日頃より熱心にご指導いただきました小原知之先生、二宮利治教授、中尾智博教授、並びに関係者の皆様へ心より御礼申し上げます。

引用文献

- 1) Martínez Y, Li X, Liu G, et al. The role of methionine on metabolism, oxidative stress, and diseases. *Amino Acids*. 49, 2091-2098 (2017).
- 2) Aledo JC. Methionine in proteins : The Cinderella of the proteinogenic amino acids. *Protein Sci*. 28, 1785-1796 (2019).
- 3) Parkhitko AA, Jouandin P, Mohr SE, et al. Methionine metabolism and methyltransferases in the regulation of aging and lifespan extension across species. *Aging Cell*. 18, 1-18 (2019).
- 4) Kitada M, Ogura Y, Monno I, et al. Effect of methionine restriction on aging : Its relationship to oxidative stress. *Biomedicines*. 9, 1-15 (2021).
- 5) Uthus EO, Brown-Borg HM. Methionine flux to transsulfuration is enhanced in the long living Ames dwarf mouse. *Mech Ageing Dev*. 127, 444-450 (2006).
- 6) Hooshmand B, Refsum H, Smith AD, et al. Association of methionine to homocysteine status with brain magnetic resonance imaging measures and risk of dementia. *JAMA Psychiatry*. 76, 1198-1205 (2019).
- 7) Lu SC. S-adenosylmethionine. *Int J Biochem Cell Biol*. 32, 391-395 (2000).
- 8) Beauchamp LC, Liu XM, Sedjahtera A, et al. S-adenosylmethionine rescues cognitive deficits in the rTg4510 animal model by stabilizing protein phosphatase 2A and reducing phosphorylated tau. *J Alzheimer's Dis*. 77, 1705-1715 (2020).
- 9) Fuso A, Nicolai V, Ricceri L, et al. S-adenosylmethionine reduces the progress of the Alzheimer-like features induced by B-vitamin deficiency in mice. *Neurobiol Aging*. 33, 1482. e1-1482. e16 (2012).
- 10) Montgomery SE, Sepehry AA, Wangsgaard JD, et al. The effect of s-adenosylmethionine on cognitive performance in mice : An animal model meta-analysis. *PLoS One*. 9, e107756 (2014).
- 11) Ogawa T, Tsubakiyama R, Kanai M, et al. Stimulating s-adenosyl-L-methionine synthesis extends lifespan via activation of AMPK. *Proc Natl Acad Sci USA*. 113, 11913-11918 (2016).
- 12) Parkhitko AA, Binari R, Zhang N, et al. Tissue-specific down-regulation of s-adenosyl-homocysteine via suppression of dAhcYL1/dAhcYL2 extends health span and life span in *Drosophila*. *Genes Dev*. 30, 1409-1422 (2016).
- 13) Selley ML. A metabolic link between s-adenosylhomocysteine and polyunsaturated fatty acid metabolism in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 28, 1834-1839 (2007).

- 14) Linnebank M, Popp J, Smulders Y, et al. S-adenosylmethionine is decreased in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis.* 7, 373-378 (2010).
- 15) Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, et al. Secular trends in cardiovascular disease and its risk factors in Japanese : Half-century data from the Hisayama Study (1961-2009). *Circulation.* 128, 1198-1205 (2013).
- 16) Ohara T, Hata J, Yoshida D, et al. Trends in dementia prevalence, incidence, and survival rate in a Japanese community. *Neurology.* 88, 1925-1932 (2017).
- 17) Marshal F. "MINI-MENTAL STATE" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. 12, 189-198 (1975).
- 18) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd ed, revised. Washington, D. C. : American Psychiatric Association ; 1987.
- 19) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 34, 939 (1984).
- 20) Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia : diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology.* 43, 250-260 (1993).
- 21) Fujimi K, Sasaki K, Noda K, et al. Clinicopathological outline of dementia with Lewy bodies applying the revised criteria : the Hisayama Study. *Brain Pathol.* 18, 317-325 (2008).
- 22) Vollset SE, Refsum H, Tverdal A, et al. Plasma total homocysteine and cardiovascular and noncardiovascular mortality : the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr.* 74, 130-136 (2001).
- 23) Zhang Z, Gu X, Fang X, et al. Homocysteine and the risk of cardiovascular events and all-cause death in elderly population : a community-based prospective cohort study. *Ther Clin Risk Manag.* 22, 471-481 (2020).
- 24) Chen S, Honda T, Ohara T, et al. Serum homocysteine and risk of dementia in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 91, 540-546 (2020).
- 25) Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine and a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 346, 476-483 (2002).
- 26) Liu S, Liao R, Dai X, et al. Association between plasma s-adenosylmethionine and risk of mortality in patients with coronary artery disease : A cohort study. *Am J Clin Nutr.* 00, 1-11 (2021).
- 27) Fuso A, Seminara L, Cavallaro RA, et al. S-adenosylmethionine/homocysteine cycle alterations modify DNA methylation status with consequent deregulation of PS1 and BACE and beta-amyloid production. *Mol Cell Neurosci.* 28, 195-204 (2005).
- 28) Fuso A, Nicolai V, Cavallaro RA, et al. DNA methylase and demethylase activities are modulated by one-carbon metabolism in Alzheimer's disease models. *J Nutr Biochem.* 22, 242-251 (2011).
- 29) Scarpa S, Fuso A, D'Anselmi F, et al. Presenilin 1 gene silencing by s-adenosylmethionine : A treatment for Alzheimer disease? *FEBS Lett.* 541, 145-148 (2003).
- 30) Fuso A, Nicolai V, Cavallaro RA, et al. B-vitamin deprivation induces hyperhomocysteinemia and brain s-adenosylhomocysteine, depletes brain s-adenosylmethionine, and enhances PS1 and BACE expression and amyloid- β deposition in mice. *Mol Cell Neurosci.* 37, 731-746 (2008).
- 31) Sontag E, Nunbhakdi-Craig V, Sontag JM, et al. Protein phosphatase 2A methyltransferase links homocysteine metabolism with tau and amyloid precursor protein regulation. *J Neurosci.* 27, 2751-2759 (2007).
- 32) Li Q, Cui J, Fang C, et al. S-adenosylmethionine attenuates oxidative stress and neuroinflammation induced by amyloid- β through modulation of glutathione metabolism. *J Alzheimer's Dis.* 58, 549-558 (2017).
- 33) Cavallaro RA, Fuso A, Nicolai V, et al. S-adenosylmethionine prevents oxidative stress and modulates glutathione metabolism in TgCRND8 mice fed a B-Vitamin deficient diet. *J Alzheimer's Dis.* 20, 997-1002 (2010).
- 34) Dayal S, Bottiglieri T, Arning E, et al. Endothelial dysfunction and elevation of s-adenosylhomocysteine in cystathionine β -synthase-deficient mice. *Circ Res.* 88, 1203-1209 (2001).
- 35) Xiao Y, Xia J, Cheng J, et al. Inhibition of s-adenosylhomocysteine hydrolase induces endothelial dysfunction via epigenetic regulation of p66shc-mediated oxidative stress pathway. *Circulation.* 139, 2260-2277 (2019).
- 36) Sipkens JA, Hahn NE, Blom HJ, et al. S-adenosylhomocysteine induces apoptosis and phosphatidylserine exposure in endothelial cells independent of

- homocysteine. *Atherosclerosis*. 221, 48-54 (2012).
- 37) Luo X, Xiao Y, Song F, et al. Increased plasma s-adenosyl-homocysteine levels induce the proliferation and migration of VSMCs through an oxidative stress-ERK1/2 pathway in apoE ^{-/-} mice. *Cardiovasc Res*. 95, 241-250 (2012).
- 38) Melnyk S, Pogribna M, Pogribny IP, et al. Measurement of plasma and intracellular s-adenosylmethionine and s-adenosylhomocysteine utilizing coulometric electrochemical detection : alterations with plasma homocysteine and pyridoxal 5'- phosphate concentrations. *Clin Chem*. 46, 265-272 (2000).

精神医学の全体論的方法論再考

—精神医学的症状学の洗練のために—

古城 慶子*

抄録：全体論を精神医学における認識法の一つとして、構造分析、単一精神病論とともに随所で取り上げてきた。本稿では全体論を正面から検討した。まず現象している人間の在り様（精神医学重要な状態像）が全体性性格を有しているために方法論も全体論足らざるを得なかった。次いで全体論的心理学あるいは哲学の精神医学への寄与について、要素主義と全体論との対峙の中で伝統的疾患単位論が目指す基体への唯物論的還元が現象（精神症状）の全体性と連続性を無視あるいは現象に無関心な一方で、現象の全体性と連続性に注目するのが単一精神病論であった。最後に現象としての現実を見出す手段が不可欠であり、見出したものの記述の貫徹が精神医学的症状学とみなされた。見出すとは意味知覚、相貌知覚であり、現象の症状学とは現象の相貌学の徹底であった。精神病理学の要としての症状学の洗練にとって、全体論を症状発見的にも方法論的にも重要な鍵概念と評価した。

Key words : holism, structural analysis, unitary psychosis, etiology vs symptomatology, physiognomics

[目次]

はじめに

- I. 精神医学的症状学はなぜ決定的に全体論に結ばれるのか
 - II. 全体論は精神医学の方法論として、精神症状学と精神病理学にどのように寄与しているか
 - III. 筆者にとって精神症状学の洗練とは何を意味するのか
- おわりに

はじめに

心理学における全体論的観点^{5,31)}は、歴史的には心的事象を要素に分解し、それを結合し、構成しようとする要素心理学的研究によっては心的事象の全体性を解明できないという反省から生まれたものである。それはまた「構造連関」という

言葉で心的生命の基本的事実固有する事態、その「全体性」性格を表示しようとした Dilthey, W.³²⁾の構想を受けてのことであった。彼の構想は自然科学とは独立した精神（人文）科学の確立を目指していた。「全体論的」心理学の精神症状学への寄与については、すでに随所で触れてきた。

筆者も精神医学における全体論的認識方法については構造分析²³⁾、単一精神病論^{3,27-29)}とともに鍵概念として随所で取り上げてきた。内因性精神病の単一精神病論とは、変わらないものの普遍妥当性を追求する疾患単位論とは別に、変化する精神病的生起を「全体的構造」の時間的展開と見る立場にあることを強調しても来た。筆者は精神医学的症状学に全体論的方向性が要請されるのは、精神医学の対象の特質からして、必然的なも

Holistic methodology of psychiatry revisited : For the definement of psychiatric semiology

*国際医療福祉大学 小田原保健医療学部作業療法学科

[〒250-8588 神奈川県小田原市城山1-2-25]

Keiko Kojō : Department of Occupational Therapy, International University of Health and Welfare School of Health Sciences at Odawara, 1-2-25, Shiroyama, Odawara, Kanagawa, 250-8588 Japan

のであると述べてきた。今回、筆者にとって精神病理学的認識の出発点でもある「全体性」の問題を正面から取り上げる。ここでは題目の副題に示した精神症状学を洗練するための試みに焦点づけて目次に示す3つの論点に沿って言及する。

I. 精神医学的症状学はなぜ決定的に全体論に結ばれるのか

最初に精神医学的症状学はなぜ全体論でなければならないのか、という問いである。精神医学的意味での状態像（世界のなかでそれと交流しながら生きている人間の姿、情景）とは、臨床精神科医があらゆる分析に先立って、まず出会うものであり、障害性を帯びていることはあっても、臨床精神科医に現象している人間のあり様であると言える。要は現象している人間（眼前の他者、精神医学の対象）の在り様、つまり状態像（病像）の現象そのものの特質が全体論的特質（全体性性格）を有しているので、精神医学的症状学は決定的に全体論に結ばれざるを得ないということになる。

このあらゆる分析に先立つ現象を、一つの意味単位として認め、その意味単位の現象としての性格を明らかにしようとするのが全体論という立場である。この全体は要素から構成されるような部分の集合ではなく、分割不可能な単一の意味を表す全体論的母体ともいべき単位である。それは部分的なものとして分けられるときも、その部分は全体の諸側面として、それ自体また一つの全体としての意味を有しながら、互いに分ち難く連関している。この観点からは、精神症状群は状態像あるいは「病像 Bild」としての全体性が強調され、特殊症状は、この全体的変化を示す特殊側面、つまり連関する、構造化された諸側面とされ、その相互連関が精神症状学の独自の課題として浮かび上がって来る。

以上のように、見方次第の問題ではなく、精神症状学は、現象そのものの特質からして全体論足らざるを得ないということなのである。それと対峙して、状態像の要素主義的還元は状態像から、その全体性と連関性という現象的特質が取り去られることによって、つまり現象を変質させること

によって生じるということができる。要素主義と対峙して全体論を見ると、全体性性格は一層明らかになると思われるので、次の論点2でこの点をさらに詳しく考察して行く。

II. 全体論は精神医学の方法論として、精神症状学と精神病理学にどのように寄与しているか

さて筆者にとって全体論的観点の直接的触発は、筆者らの教室のかつての主宰者千谷七郎の内因性一疾患論³⁾と、Janzarik, W.^{15,26)}の構造力動論における心身二面の連関領域の一体性理論に拠る。そこからさらにJanzarikが依拠した全体心理学⁵⁾、構造心理学³⁰⁾、ゲシュタルト心理学¹³⁾と千谷が依拠した Klages, L. の生の哲学^{16-20,24)}との双方が、Klages 協会の会員でもあり、かつ全体心理学のライプチヒ学派の一人でもある Wellek, A.³⁵⁾を介して筆者の中では結合もしている^{24,25)}。したがって、ここでは主としてこの軌道の全体論的心理学は精神医学の方法論、つまり精神症状学や精神病理学にどのように寄与しているかを改めて考察する。

そこでまず、要素主義に反駁する心理学全般と全体論を直接標榜または全体論に準拠する心理学の系譜を概観した後に、方法論としての疾病論的観点と対峙させることで症状論における全体論の寄与について明らかにする予定である。

1. 「全体論的」心理学の系譜

1) 要素主義に反駁する心理学（哲学）の系譜

ここに実験心理学の祖と言われ、形而上学を攻撃した Wundt, W.³⁷⁾ 以来の「心を無くした自然科学的心理学 (Psychologie ohne Psyche)」、つまり要素主義的、還元主義的、原子論的心理学に対して、それに反駁する心理学の系譜を Klages 生誕百年祭記念における Wellek³⁶⁾ の講演原稿を参考にしながら、以下に列挙してみる。生の哲学あるいは人間学的心理学、哲学的心理学の系譜である。この伝統は古くはソクラテス以前¹⁾に遡るが、19世紀後半に哲学に絶縁した心理学の創設後も途切れたわけではなかったことがわかる。

(1) 生の哲学者兼新ヘーゲル主義者 Dilthey, W. の構造概念

- (2) 無意識なるものを要請した Lipps, T. とその弟子 Krueger, F. の構造概念、さらにその弟子 Rudert, J.
- (3) 現象学者 Husserl, E. と Scheler, M.、さらに Straus, E.、フランスの Merleau-Ponty, M. 等の学派
- (4) Brentano, F. の弟子のヴェルツブルク学派の Buehler, K.
- (5) 人格主義学派 Stern, W.、Hellpach, W.、Rothacker, E.、Lersch, P.
- (6) Jung, C. G. と無数の反フロイト的深層心理学者、さらに Adler, A.、実存分析の Frankl, V. E.、Gebattel, V. E. v. を中心とするカトリック集団
- (7) 現存在分析の Binswanger, L.、Kunz, H. 等
本稿の考察に直接引用する(1)と(2)を取りあげる。(3)から(7)の系譜は参考までに列挙した。
- (1) にあげられるのは、ずっと年長の生の哲学者兼新ヘーゲル主義者 Dilthey であり主導理念としての構造概念³²⁾によって文化哲学の新局面を開いた人物とされる。彼の構造概念は Janzarik の構造概念に受け継がれて行く。「構造連関」という言葉で、現実に心的生命の基本事実に固有する事態、つまりその「全体性」性格を表示したことから筆頭にあげた。
- (2) は無意識なるものを要請した Lipps と彼から無意識概念を受け継いだ弟子 Krueger の構造概念³⁰⁾、Klages も Lipps から無意識概念を受け継いだ。Klages¹⁶⁾ のいう「エス das Es」つまり生命性を指す。無論この無意識というのは少し年下の Freud, S.^{8,33)} の無意識とは別物である。それは Lipps が「真の自我 reales Ich」概念を、Krueger が構造概念を用いるのと同様の意味での無意識である。この無意識概念は、Goethe, J. W.^{12,34)}、Carus, C. G.、Shopenhauer, A. および Nietzsche, F.²²⁾ 等に由来する一般的な生の哲学的概念^{24,25)} の系譜を意味している。Freud や Jung の特殊な深層心理学のいう無意識とは異なるものである。
- 2) 全体論を標榜あるいはそれに準拠する心理学の系譜
さて全体論を直接標榜する学派としてはゲシュ

タルト心理学¹³⁾ と全体心理学^{30,31)} とがまず取り上げられる。「要素と全体」という研究領域を心理学総論に導入したからである。ゲシュタルト学説は、意識または行為の諸事象の分析をもっぱらその仕事としていた19世紀の心理学に対する反動として誕生した。生物学的あるいは心的世界の解釈にも物理的世界の解釈にも、等しく「全体的な」、「構造の」、「ゲシュタルト」という概念を導入し、伝統的思想によって分離されていた諸事実に類縁関係をつけ、そのようなアプローチに基づいて一元的な自然哲学を基礎づけたのであった。ベルリン学派のゲシュタルト心理学は Lewin, K. の「場の理論」が Janzarik の「心的場」¹⁵⁾ の概念に応用され、Krueger や Wellek のライプチヒ学派の全体心理学は Klages の生の哲学に何度も触れて、これに拠っている。Klages は全体論を標榜はしていないものの、「現実論 Wirklichkeitslehre」¹⁹⁾ の空間的側面として全体性を扱っているので、全体論に準拠する心理学の系譜に含めることができるであろう。

2. 全体論の心理学の精神医学への寄与

精神医学への寄与については、まず「精神病理学への援用」という意味からは、Janzarik の構造力動心理学（構造力動論）において全体心理学あるいはゲシュタルト心理学との密接な関係が窺われる。というのも Janzarik の「心的構造」概念が相対的に持久する素地的全体」という意味での Krueger の構造概念に、また「心的場」の概念が被方向性と感情的状態性の極性によって特徴づけられるとする Wellek の概念に由来しているからである。心的場はまたゲシュタルト心理学の「場の理論」にも由来していることから、この3者は相互に関係しあっている。さらに Janzarik の「心的場」の概念はすでに、Klages によって証明済みの推進—情感という力動現象の二重局面が再現される相関的対立に他ならないということからも、Wellek を介して Janzarik と Klages の双方が筆者には繋がる所以でもある。

Conrad, K.⁵⁾ が全体論の心理学の道を究め、特にゲシュタルト心理学（図と地の関係）を援用して統合失調症急性期の症状学的前野の知覚の相貌

化の記述をゲシュタルト（造形）的に展開させたこと^{6,7)}からも、全体論の精神病理学への寄与を十分窺い知ることができる。

次いで本論の主眼でもあり、筆者の関心の方向でもある全体論の症状論への寄与について考察する。要は精神医学の症状学は全体論という方法的方向へと必然的に導かれざるを得ない、という命題について、疾病論との対比を通じて明らかにして行きたい。

さて、精神医学の伝統的な疾病論的研究方向とは、とりもなおさず要素主義的見方と同一方向にあるものである。生物学的精神医学のそれは、精神症状群は、ただ自明の事実として前提されるばかりで、直接の研究対象になることはない。ここでは現象、つまり精神症状は生物学的基体（Substrat）の単なる指標に過ぎない。あくまで臨床的にまとめられた精神症状が自明のものと同前提され、その疾病単位あるいは身体学的基体への還元が目指される。つまり唯物論的還元である。これと一見反対の方向を取りながら、実は同一の方向にあるのが臨床的にまとめられた精神症状をやはり自明の前提として、その疾病的理念、ある観念論的基体への還元を目指す解釈学的精神病理学である。つまり観念論的還元である。

これらはともに、変わり行く現象の基盤にある変わらないもの、つまり基体を求めようとする事で一致している。精神症状自体が何かという問いかけは行われることはない。基体と現象（症状）との関係は原因と結果の因果論的關係に置かれ、現象は間接的にしか理解されず、いわば副産物としての現象認識なのである。

これと対極にあるのが症状論的観点である。ここでは精神症状自体が直接、研究の対象とされる。精神症状とは現象であり、成因あるいは基体の非連続性に対して連続的であり、変化するものでもある。ここで目指されるのは変わるものとしての現象の変わり方の研究という意味での現象研究の方向である。基体研究では症状、状態像間の差異性、非連続性が強調されるのに対して、現象研究では共通性、連続性が強調されることになる。伝統的の疾病単位論が目指す基体への還元は、現象の持つこの連続性という特質を無視している

か、現象そのものに無関心であるのに対して、この症状、状態像の連続性に注目するのが本来の意味での単一精神病論²⁷⁾であった。単一精神病の観点では直接の現象発見が目指されていることになる。

以上のように、精神医学の対象そのものの全体性性格からしても、対象そのものの性質を見出す方法論としても、全体論は精神医学において十分寄与していることが明らかになったと言えるであろう。

Ⅲ. 筆者にとって精神症状学の洗練とは何を意味するのか

最後に、筆者にとって症状論の洗練とは何か、という問題の考察を試みたい。何よりもまず、人間という現象そのものの性質としての全体性性格を見出すことに始まる。さらにこの全体性性格を持ちながら、連続的で変化を免れ得ないものとしての現象の性質を見出す方法が必要となる。臨床精神科医はこの変化する全体性という現象としての現実からあくまで離れず、それに組み込まれつつ、なるべく遠くから、つまり餅が糸を引く範囲で、現象を見出す手段が必要とされる。そして見出したものを記述する作業までを貫徹すること、それ自体を精神医学的症状学と筆者は考えている。いわば楽譜を書く、あるいは絵を描く作業に例えられるであろう。

筆者にとって見出すとは意味知覚、言い換えれば相貌知覚以外の何物でもないので、指示的思考による意味論の徹底こそ、症状論の洗練に他ならない。というのも意味あるものには形があり、形あるものには意味、つまりところがあるからである。したがって意味論の徹底とは相貌知覚の徹底、つまり形象あるいは障害性の側からは病像を見出す作業の徹底性を指す。これは Goethe に遡り、すでに Nietzsche から注目された相貌学 PhysiognomiK である。他者のこのころの姿の発見の過程、さらにその展開された世界の記述こそ、筆者の示唆する症状学の方向である。

ここで相貌学の説明を挿入しておくべきであろう。この言葉を聞くと、ドイツ文学をやっている人はゲーテ時代の「観相学（人相学、骨相学）」

を想い出す一方で、植物学の関係者となれば「相観」つまり生態学において植物の群落の様相というこの言葉を想起こそであろう。ドイツ語辞書でこの項目を引くと、どの辞書にも説明の中に1805年に Alexander von Hunwolt (近代地理学の金字塔、大著「コスモス」を著したことで有名)が初めて提唱したとされている。Hunwolt は自分の学問において Goethe への恩義を感じ、文通を繰り返していたという。ちなみに彼は20歳 Goethe よりも年下であった。その Hunwolt¹⁴⁾の「植物観相学(植物地理学)」とは、「有機体の根源的力は、部分部分においては異常な発達をしたりして、ある程度の自由を持つにもかかわらず、動植物としてのあらゆる形成を永遠に繰り返す不動の型 Thypen に縛りつけている」と描写している。

一方、Goethe の植物学^{9,10)}では「我々を取り巻いている植物の形は根源的に限定され、不動のものではない。むしろ固有な種属の頑固さがあるにもかかわらず、それらは都合の良い可能性と柔軟性が与えられていて、その結果、地球上で影響を及ぼす多大な条件に適合したり、それに応じて自らを形成したり、変形したりすることができる」と述べられている。Goethe の「原植物」の理念の基礎となる認識であった。要は形態の不動性と変動性を認め、さらに個体から全植物への関連づけを行い、「すべての植物がそこから発展させられる、一なるもの」、「自然が複雑なものを発展させるところの単純なもの」、全植物がそれによって形成される原植物、つまり原型とメタモルフォーゼについて述べている。Goethe^{2,4,11,12)}も Humbolt も大宇宙(コスモス)の相貌学¹⁸⁾とも言うべき、壮大な認識を持ち合わせていた。

この認識は小宇宙としての人間にも当てはまる²¹⁾。「現象の症状学 Symptomatik」^{16,20)}は、事実を見るというよりはむしろその相貌を観て、その諸特徴(諸症状)は生のどのような脈動、こころのどのような発展を物語っているかを尋ねるところにあるからである。

以上のように、精神病理学の要とも言うべき精神医学的症状学の洗練にとって、全体論は症状発見的にも方法論的にも重要な鍵概念であると言え

るであろう。

おわりに

精神医学における全体論そのものの重要性を正面から取り上げ、次の結果を得た。まず現象している人間の在り様(精神医学的状态像)が全体論的特質(全体性性格)を有しているために精神医学は方法論上全体論足らざるを得なかった。次いで「全体論的」心理学(あるいは哲学)の精神医学への寄与について、要素主義(疾病論的方向)と全体論(症状論的方向)とを対峙しながら、伝統的疾患単位論が目指す基体への唯物論的還元が現象(精神症状、精神医学的状态像)の全体性と連続性を無視しているか、現象そのものに無関心であるのに対して、現象の全体性と連続性に注目するのが本来の意味での単一精神病論であることを再確認した。最後に現象としての現実を見出す症状発見的手段が不可欠であり、見出した症状を記述する作業の貫徹までもが精神医学的症状学であり、見出すとは意味知覚、相貌知覚(形象を見出す作業)の徹底以外の何ものでもなかった。症状学の洗練とは指示的思考による意味論の徹底、つまり現象の相貌学の徹底であった。精神病理学の要ともいうべき症状学の洗練にとって、全体論は症状発見的にも方法論的にも重要な鍵概念であると結論した。

本稿の要旨については第21回日本精神病理学会(1998年9月24日, 25日 大阪千里)において発表した。

約四半世紀を経て、臨床経験の積み重ねを基礎にして、特に論点3での外堀を埋めるために大幅に加筆して本論としてまとめた。

COI: 本論文に関する利益相反はない。

文 献

- 1) Brun, J. (鈴木幹也訳): ソクラテス以前の哲学. 白水社, 東京, 1971.
- 2) 千谷七郎: ゲーテとルートヴィヒ・クラゲスーゲーテの『ファウスト』の「悲劇」の意味についての一考察. ゲーテ年鑑, 13: 155-175, 1971.
- 3) Chidani, Shi.: Umkehr zur endogenen "Einheitspsy-

- chose". Schweiz Archiv. f. Neurol. Neurochir. u. Psychiatr. 112 : 314-322, 1973.
- 4) 千谷七郎：ゲーテと自然 ゲーテ近代現象学の興起一。理想，第8冊495号：10-19, 1974.
 - 5) Conrad, K. : Ganzheitspsychologie. Fortschr. Neurol. Psychiatr., 15 : 131-162, 1942.
 - 6) Conrad, K. : Die beginnende Schizophrenie. Thieme, Stuttgart, 1958.
 - 7) Conrad, K. : Das Problems der "nosologischen Einheit" in der Psychiatrie. Nervenarzt, 30 : 488-494, 1959.
 - 8) Freud, S. (小此木啓吾訳)：「自我とエス」『自我論・不安本能論』。フロイト著作集3，人文書院，京都，1970.
 - 9) Goethe, J. W. (村岡一郎，菊池栄一訳)：「ゲーテ全集」第26巻(形態学)，改造社，東京，1936.
 - 10) Goethe, J. W. (常藤恭，堀安夫，松山武夫訳)：「ゲーテ全集」第25巻(自然科学一般)，改造社，東京，1940.
 - 11) Goethe, J. W. (高橋義孝訳)：Faust ファウスト [一]，[二]。新潮文庫，東京，1967/1968.
 - 12) 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。潮出版社，東京，1980.
 - 13) Guillaume, P. (八木晃訳)：ゲシタルト心理学。岩波現代叢書，東京，1952.
 - 14) Hunbolt, A. v. (木村直司編訳)：自然の諸相 熱帯自然の絵画的記述。ちくま学芸文庫，東京，2012.
 - 15) 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.)
 - 16) Klages, L. (赤田豊治訳)：性格学の基礎。うぶすな書院，東京，1991.
 - 17) Klages, L. : Vom Wesen des Bewußtseins. Barth, Leipzig, 1921nbolt (吉増克實，平澤伸一訳：意識の本質について。うぶすな書院，東京，2010. [1955年の原著第4版改定版の訳])
 - 18) Klages, L. : Vom kosmogonischen Eros. Eugen Diederichs, Jena, 1922 (田島正行訳：宇宙生成的エロス。うぶすな書院，東京，2000).
 - 19) Klages, L. : Der Geist als Widersacher der Seele. Bouvier, Bonn, 1929-1932 (千谷七郎，吉増克實，平澤伸一訳：心情の敵対者としての精神。全3巻4冊本。うぶすな書院，東京，2008. [1954年の原著第3版の訳])
 - 20) Klages, L. : Grundlegung der Wissenschaft vom Ausdruck. Barth, Leipzig, 1935 (千谷七郎訳：表現学の基礎理論。勁草書房，東京，1968).
 - 21) Klages, L. : Goethe als Seelenforscher. 3. Aufl., Hirzel, Zürich, 1949 (田島正行訳：心情研究者としてのゲーテ。うぶすな書院，2013).
 - 22) Klages, L. : Die psychologischen Errungenschaften Nietzsches. 3. Aufl., Bouvier, Bonn, 1958 (柴田収一，平澤伸一，吉増克實訳：ニーチェの心理学的業績。うぶすな書院，東京，2014).
 - 23) 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—Birnbäum, 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.
 - 24) 古城慶子：生の哲学者 Klages, L. の現代的意義—「心情の敵対者としての精神」の意味について—。福岡行動医誌，21 : 50-57, 2014.
 - 25) 古城慶子：「生の哲学的人間学」(ルードヴィヒ・クラエグス)の精神症状学への寄与について。福岡行動医誌，25 : 65-72, 2018.
 - 26) 古城慶子：追悼・Werner Janzarik 教授(1920～2019)。臨床精神病理，40 : 255-262, 2019.
 - 27) 古城慶子：単一精神病学説の歴史。精神医学，62 : 847-854, 2020.
 - 28) 古城慶子：長期経過研究から得られる事実。最新精神医学，27 : 113-119, 2022.
 - 29) 古城慶子：単一精神病の今—変わるものの変わり方の臨床研究へのその寄与—。福岡行動医誌，29 : 73-81, 2023.
 - 30) Krueger, F. : Der Strukturbegriff in der Psychologie. 2. Aufl., Jena, Leipzig, 1923.
 - 31) Krueger, F. : Zur Philosophie und Psychologie der Ganzheit. Springer, Berlin- Göttingen-Heidelberg, 1953.
 - 32) 西村皓，牧野英二，舟山俊明編：ディルタイと現代—歴史的理性批判の射程。法政大学出版局，東京，2001.
 - 33) 小此木啓吾：無意識。加藤正明，保坂秀夫，笠原嘉他編。新版精神医学事典。pp755-756。弘文堂，東京，1993.
 - 34) Uerlings, H. (相良憲一訳)：ノヴァリスとゲーテ Novalis und Goethe. モルフォロギア ゲーテと自然科学，第17号 : 15-27, 1995.
 - 35) Wellek, A. : Das Problem des seelischen Seins. Westkurtur, Meisemheim-Wien, 1953.
 - 36) Wellek, A. : Die Beiträge zur allgemeinen Psychologie im Werk und Ludwig Klages (Klages 生誕百年記念講演原稿)。Marbach am Neckar, 26.05.1972.
 - 37) Wundt, W. M. : Grundriss der Psychologie. Engelmann, Leipzig, 1896 (元良勇次郎，中島泰蔵訳：ヴント氏心理学概論。クレス出版，東京，2015).

統合失調症支援で出会う成功体験・よくある失敗

池淵 恵美*

Key Words : 統合失調症、就労支援、社会参加、恋愛・結婚、リハビリ

I. はじめに一臨床の出発点

筆者の最初のホームグラウンドは東京大学医学部附属病院デイホスピタル（デイケア）である。歴史的事情があって病棟が使えない環境の中、外来だけでは統合失調症の患者さんを支えるのは難しい、というところからデイケアが取り組まれ、多くの先輩や看護師さんたちが、創意に満ちた活発な活動を繰り広げていた。その中で私たち研修医は、まずは1メンバーとしてデイケアの活動に参加することを経験した。毎年1泊2日で旅行に出かけるプログラムがあり、メンバーの人たちが中心になって旅行の計画を立てていくのに、私たちも一緒に加わった。それが筆者の診療の原点といってよい。「どうして自分がこの病気にならなければいけなかったんですか」という胸が痛む質問や、教養学部の同級生がメンバーとして参加してきたことに動揺したことを思い出す。患者さんの目線で、デイケアやスタッフを眺めることで学んだことがたくさんあった。もちろん治療者としての立場と行ったり来たりしながらであり、どうやって両者を生かしていくか、考えるようになった。

その後はデイケアのスタッフと、よりよいデイケアを作ることや、新しい治療法の治験、長期予後の改善に取り組んだ。デイケアのスタッフ仲間（様々な職種の人がいた）とはお互い信頼しあって、力を合わせて仕事をしたので、医師としてだけではなく、いろいろな角度から患者さんを見ることを覚えたと思う。

もう一つの原点は、大学病院に勤めながら週1回外勤に行っていた精神科病院での体験である。長期入院の人がほとんどの病棟で、10人ほどの受け持ち患者さんを持ち、外来も担当した。見るからに病気としか見えない人たちや、どこが悪いのかよくわからない人もいたが、異口同音に「いつ退院させてもらえますか」と聞かれた。我が国の精神医療の抱えている課題にぶつかることになったわけで、初日に病棟に入って、担当の人たちとの面談に夕方までかかってしまった。そして無謀にもそれぞれの人たちの退院を目指して悪戦苦闘した。統合失調症は薬の発展があっても、まだ歯が立たない症状（陰性症状、解体症状、病識欠如、認知機能障害など）があることを学び、こうした壁をどうしたら乗り越えることができるかをテーマに研究を行うことになった。あくまで臨床に根差したりサーチクエストで、研究者の社会では決して流行でも何でもないようなテーマだったが、幸い研究費をいただいて、数人の仲間とコツコツ研究を続けた。

いまだにここに書かれた原点からそう遠くには来ていないと感じており、いつも「日暮れて道遠し」の言葉が浮かんでくる。しかしながしかなの進歩や学んだことはあると思うので、本論では思いつくままによくやった失敗や、うまくいってリハビリの道を進んでいくことができた例について紹介したいと考えている。後進の方々の何らかのお役に立てれば幸いである。

Emi IKEBUCHI, M.D.*

*神経科土田病院・ひだクリニックお台場
著者連絡先 〒174-0075 東京都板橋区桜川2-4-4
TEL 03-6316-7840 FAX 03-6316-7840
e-mail PXM06766@nifty.com

II. 統合失調症の臨床で大切だと感じたこと

(1) 長期の経過を見ていくことの重要性

筆者は長い付き合いの患者さんたちがたくさんいる。初発のころから、入院やデイケアを経て、通信制の学校や職親制度を利用した就職をし、その社会生活の中で成長していった人たちもいれば、不運な再発が繰り返されて、自宅閉居や長期入院になってしまった人もいる。自分なりにやりたい仕事に就くことができたり、パートナーと巡り合ったり、希望していたことを成し遂げることができる、患者さんが目に見えて成長することを学んだ。だからこそ長くかかわって、山あり谷ありの道のりをいっしょに越えていく必要がある。そして長期のかかわりはやはりチームでないと難しく、患者さんの側も治療者も、支えあえる仲間が必要である。チームメンバーは対等であり、患者さんやご家族の希望や意思を中心に連携するわけである。

(2) あきらめない

これまでの経験から、治療者があきらめてしまったら、そこからは治療の発展が止まってしまう。これは持続性の幻聴のある統合失調症の人を治療していた先輩が、まわりからは「少しも変わらない」という目で見られながらも、何年も社会機能の回復に取り組み、とうとう障害者就労に成功したことに大きな感銘を受けたことが契機となっている。それから困難なケースに取り組むうち、治療の見通しに絶望感を感じる時は、必ず患者さんも同じ絶望を抱えていることに気づいた。薬物療法の歯が立たないケースなどで、早々と「治療抵抗性の患者だ」と見切りをつけやすい。それは治療者が困難にぶつかって絶望感に圧倒されるからだと思うが、実は患者さんも「どうせ自分は治らない」と思っている。治療者は「自分では治せない」と思うより前に、患者さんの中にある深い闇に心を巡らす必要がある。ほとんど気持ちを話してくれなかった人が、「自分は治らないと思いませんか?」と聞くとうなずいて、それから徐々に気持ちを話してくれるようになったこともある。「こころの病気ということだと、もう自分の人生は負け組だと思いません

か?」という問いに辛そうに、しかしわかってもらえたという喜びも交えてこちらを見つめてくれた人もいる。

緩和ケアなどでスピリチュアルペインが注目されるが、重い精神障害の場合にも、自分が変わってしまった悲しみ、もとの人生に戻れない悔しさ、自分が精神障害になってしまったことへの怒りなどが、深く心に沈んでいると、治療に対して悲観的になりやすく、働きかけにも動いてくれないということがおこる。こうした人たちを支えていくためにも、治療者はチームで支えられる必要があると思う。

(3) よいところに気づく

患者さんのストレンクスを見つけ、伸ばしていくことが、リカバリーには重要であるが、そこに至るまでには丁寧なかかわりの積み重ねが必要である。カンファランスで、本人の強みを皆で見つけることが試みられるし、皆で問題点を探すことよりはよいかもしれないが、本当の臨床の役には立たない。なかなかうまくいわずにほかの支援者から問題点の指摘があったりするような逆境の中で、ふっと見えてくる本人の美点（気が付いてみると実はずっと前から見え隠れしていたのであるが）に気が付いて、心からほめることができると、深い絆が生まれる。一緒に苦しい時を潜り抜ける中で見えてくる患者さんの美点は、その後の治療を支えるものとなる。例えば、周りトラブルを起こせばかりいる人の対応を周囲から迫られているうちに、その人がひたむきに亡くなった父親の教えを守って一人暮らししようとしていることに気づく。それを言葉にすると、本人が深くうなずく。それまでは困ったトラブルメーカーという面しか見えていなかったのが、その人の懸命な努力が見えてくることで、大きな展開がある。そうになると、もめごとの対応をするのに、本人の美点を心から評価すると、不思議と周りの言うことが耳に入るようになってくる。そしてほかの美点も見えてくるから不思議である。

精神障害がもたらす困難を社会モデル¹⁾の視点から考えてみると、例えば車いすの人にとって明確な社会生活の困難があって、エレベーター設置

で問題が解決する明確な社会モデルと異なり、当事者が年齢や経歴にふさわしい、社会の要請する行動をとれないため、ネガティブな評価を受け、次々にそれにまつわる問題点が現れたり、当事者が社会参加できなくなってしまうことで、さらなる困難が増加することが起こる。そうした社会と当事者との相互作用の中で、美点を見つけていくことは、負のスパイラルにまきこまれることを防いでくれるように思う。

Ⅲ. 転帰調査の中で

帝京大学のデイケアを利用した人たちの20年以上にわたる経過を調査²⁾したところ、近年薬物療法や心理社会的治療の進歩が大きく喧伝されているし、地域生活を支える福祉制度の発展も、特に障害者就労の分野で著しいにもかかわらず、客観的なりカバリーに有意な改善がみられなかった。筆者たちの調査は、デイケア利用者の後ろ向きカルテ調査であり、全数調査ができていないところに限界があるが、1988年からの25年間にデイケアを利用した200名弱の人たちを、5年ごとに区切って調査したが、デイケア終了後に社会的転機や精神症状の有意な改善がみられた一方で、5年ごとに区切ったグループの精神症状や社会転帰は有意な改善がみられなかった。長く抗精神病薬を服薬しても、中断すると再発率が高まる。病気のプロセスそのものを変えることができていないといわざるを得ない。ただ25年間の共通の特徴として、デイケアを十分利用した人たちは、社会適応度が改善して、その後もそれが維持される傾向があることも分かった。

何年にもわたる社会生活を支えていく上で痛感したのが、ずいぶんよくなったと安心していると、足元をすくわれるように再発することがあるという点である。今までの遅れを取り戻そうと冒険する（そつと薬をやめてしまう、など）時が多い。治療者も患者さんも、すっかり良くなったという思いから、無理が重なり、再発することが出てくる。挑戦したい患者さんの気持ちはよくわかるため、治療者は複雑な気持ちになる。なんで自分はずっと薬を飲まないといけないんだろう、という患者さんの気持ちを思うと切ない。治療の早

い段階で、「一生薬を飲む必要がある」という説明は、患者さんに絶望や、精神疾患そのものの否認をもたらすので、ぜひやめてほしいと思う。

未来を夢見る青年期に統合失調症になった人の苦しみや挫折感を考えるとき、患者さんの生き方そのものがリスpekトの対象となる。理不尽な病気への怒りや、社会で生きていく道筋が見えなくなってしまう恐怖や、自分の中でじっと抱えている深い挫折感の中から、少しずつ回復していくのは容易でない。その苦闘は特筆に値する。

Ⅳ. ワンチーム

統合失調症の人たちは、生きづらさ（生活障害、disability）を抱えている。その基盤には、神経認知、社会認知、自己認識、メタ認知の障害などがある。こうした人たちの生活支援には多職種チームが不可欠である。いろいろな職種が、薬物療法、社会制度の利用、神経認知機能障害や対人交流の障害への心理社会的プログラムなどを分担して提供するの、多職種分担であって、協働ではない。よいチームにおいては、どの職種でも自由に治療を提案でき、患者さんとのかかわりや治療プログラムに責任をもって長期的にかかわることができる必要がある。自分で考えて、自分で支援をやってみて、その結果を自分の責任で引き受ける体験を繰り返さないと、臨床スタッフは成長しない³⁾。

そして患者さんやご家族もチームのメンバーでなければならない。患者さんが見ているもの、家族が日々感じていることと、専門家の知識や評価は距離があるのが一般的である。両方の立場を行ったり来たりしながら、じっくり話し合っ、最後は専門家や家族も同意できる結論を当事者が見つけられるのが理想である。患者さんも治療者も、支えあえる仲間が必要である。そしてワンチームで回復に取り組んでいくうえで、チームメンバーは対等であり、患者さんやご家族の視点を重視するとうまくいくけれども、これを実行することは容易ではない。チームに属する人たちが、お互い対等の関係というのは、今までの医療現場にはない文化なので、意識して作り、維持するための努力を辛抱強くしていく必要がある。現在筆

者が非常勤で勤めているクリニックでは、精神保健福祉士や訪問看護師の力量があり、グループセッションが終わった後自由に自分の意見を述べるし、グループだけでは支援が不十分であれば、自ら訪問を提案し、実行する。こうした専門家集団は筆者にとっては居心地がよく、医師としての肩の力を抜いて、患者さんやご家族とかかわっていくことができる。

V. 病識に乏しい人たちへの支援

筆者は以前に月1回、引きこもりの患者さんのいるご家族のためのグループを行っていたが、患者さんたちの多くが、治療を拒否しており、病院に1度も来たことがない人や、1度受診した後で、「もう自分の人生はだめになった」といって頑としてその後の通院を拒否する人もいた。その中で筆者は、患者さんと家族にとって、統合失調症という病名がネガティブな価値観を含んでおり、将来への絶望感をもたらすものであるとしたら、だれもそれを引き受けたいとは思わないだろう、ということを感じた。

統合失調症の病識欠如は、神経認知機能の障害、社会脳の障害、自己認識の障害、メタ認知機能の障害などを基盤にしている⁴⁾。しかしそれだけではなく、統合失調症に関する誤った知識や偏見、それに基づく周囲の風評、病状が悪化したときに当事者の意思に反した治療を受けた経験などが、統合失調症という病気を受け入れがたいものになっている。また少年から青年へと変化する年齢で、社会で自分らしい何らかの生き方を見出していく必要にせまられる時期に発症するのが通例であるが、青年らしい野望をもって無理な挑戦をしたり、自分の生き方を確立できないで周囲に合わせて生きているうちに、周囲から圧倒される体験をして、発症することが多い。こうした場合には、統合失調症は、大きな人生の挫折であり、二度と取り返しのつかない瑕疵を抱えていると思込んでしまう。

先述した引きこもりの人たちの家族グループをつづけていると、ひょっこり当事者が外来にやってくることもある。「どうして受診したんですか?」と聞くと何も答えなかったり、服薬を勧め

てもあっさり拒絶されたりするが、「もし心の病気だったら、もう立ち直れない、と思っていませんか?」「病院に来るということは、人生の負け組だと感じていませんか?」と尋ねると、うなづく人が多い。そうした思いを受け止めながら、まずはやりたい仕事、行きたい学校に向けて、なにかやれることはないかを話し合う。長い引きこもりの場合には、まず最初のワンステップとしてデイケアが適用になることが多いが、説明してもなかなか本人は乗らない。「いよいよ障害者の仲間入りか」と思っている人が多い。本人はそうしたもやもやした感情を言葉にできないで黙っていることがほとんどなので、治療者が言葉にしてみるとうなずいてくれる。こんな時期に、ピアスタッフの話の聞いたり、通院の行き帰りに、わいわい元気にしている仲間を見聞きする機会があるとよい。デイケアを卒業していく人の話も、大きなインパクトがある。何にせよ理屈で説得するのはうまくいかない。

VI. 社会参加の手前でよくつまづく

就労支援は、当事者の価値観や希望をもとにしたつ、生活支援の専門家（デイケアのスタッフなど）と、雇用側の状況に詳しい就労支援の専門家（ハローワークのスタッフなど）、企業の担当者が連携することではじめて成果を上げることができる。医学モデルと社会モデルの統合が理論的な基盤になる。

就労可能性について診断書を書いてほしいと頼まれることはよくあると思うが、幻聴がかなり残っているので仕事は無理だろうなど、精神症状に基づく判断で、診断書は書かれていないだろうか。どのような仕事かどの程度可能かということは、関連する要因のたくさんある複雑な関数であり、当事者や家族が望む仕事であるかどうか（誰でもやりたい仕事の方が力を出せる）、ふだんの程度安定して生活しているか、自己制御の力や作業能力や対人スキルはどうか、企業は障害者に対してどのような合理的配慮ができるか、などがかわってくる。医学モデルに基づく脆弱性や障害の程度は複雑な関数の一部を形成しているに過ぎない。精神科医が診察室だけで把握できること

は少ない。当事者や家族は、しばしば障害者としての就労に納得ができず、専門家が提示する仕事に対して、不満を持つことがある。しかし当事者や家族の価値観や希望は、複雑な関数の中でも影響の大きな変数である。支援する専門家は領域が違うと、支援の理念や障害の本態についての考え方が異なるが、お互いの背景や経験を理解し合うことがメディカルスタッフや就労支援の専門家が協力する際のコツである。当然のことながら、医療機関と一般の企業では価値観などが全く異なる。相手の背景を十分尊重することが連携においては大切だが、医師はしばしば病状の悪化を心配して、保護的になりやすい。そのために家族はともかく当事者の心が離れてしまうことがある。中心になって動いていく就労支援の専門家を信頼して、後ろからバックアップするのが精神科医の役割だと筆者は感じている。

一方で、就労支援は医師の仕事ではないと割り切って、すべてをメディカルスタッフにゆだねてしまう場合も多いように思われる。仕事があまくいって元気になる当事者を見るのは、精神科医の喜びの一つなのだから、もったいないと筆者は思う。また医療の場で見せる顔と、社会に入って見せる顔とは違ってくることを学ぶ貴重な機会でもある。もっと多くの精神科医に、就労支援のだいたいを経験してほしい。

どんな人でも持ち味が発揮できる職場がある、ということを感じたい。筆者の経験でも、「無口であいさつもしない」と採用してもらえなかった女性が、別の職場では「大事な人事の書類を任せるので、無口なことはありがたい」と言われた。海外で見学した例でも、長年州立病院に入院していた50歳台になられた女性が、高齢者のホームヘルパーの補助について、買い物重い荷物を持ったり、高い戸棚の中を探したりする役目を嬉しそうにこなしていた。就労支援において、精神科医が果たす役割は小さいものであるが、役どころを心得ていれば、素晴らしい仕事の仲間に入れてもらえる。これは筆者が多くの失敗を積み重ねる中で学んできたことである。

VII. 仕事を継続することを支援する

(1) 精神症状の悪化への対応

幻聴や妄想の出現＝病気の悪化＝休養と投薬、という図式がまだまだまかり通っている。私が外来で受け持っている30代の男性は、店長さんから病院で相談するように指示されました、と来院した。よく聞いてみると、彼は前日にちょっとした失敗をしてへこんでいたが、その日に新しいパートの女性が複数配置されて、給湯室の前でにぎやかにおしゃべりしているのを見て、彼はそれが自分の悪口を言っていると感じ、またパートが増えたことで自分はクビになるのではと感じて、店長さんに訴えたところ受診を指示されたとのことである。それで店長さんをお願いして、パートの女性もいる場で、彼のまじめな仕事をほめてほしい、とお願いして、何とか収まった。そのまま自宅で休ませていたら、焦燥感で彼はもっと具合が悪くなっていたと思う。仕事で失敗したときに、「自分は最低だ」と自責的になって自分の中にこもってしまうことも分かったので、周りからはふてくされているように見えること、しっかり「今後気を付けます」と謝ることが大事であることも話し合った。謝るのは勇気があるので、気軽に話せる仲間のいるデイケアのSST（社会生活スキルトレーニング）で、謝る練習をした。ほかの皆にとっては、職場ではどういう行動が求められるかを知る、とても良い機会になったと思う。

こうした職場とのやり取りは、忙しい外来の最中ではかなりの負担になる。やはりチームを組んであたる同僚が必要である。そして職場の様子や上司の指導ぶりを報告してくれる就労支援の専門家との連携も大事になってくる。

(2) ステップアップの際のつまずき

就職したての頃は毎日病院に電話をかけてきて、不安いっぱいだった人も、仕事をしてまた具合が悪くなるのではと心配だった家族も、2年も経つと随分と自信がついて、定期的診察でも心配事を訴えたりすることが少なくなってくる。診察の間隔も、なるべく仕事を休みたくないからと、月に1度になる。男性の場合は「今の給料じゃあお嫁さんがもらえないよ」「できればスーツを着

て出勤したい」、女性の場合には「先生、私は結婚できるかしら」といった話題が出てくる。そんな、やっとやってきた平和な時が、突然の再発で破られることがある。

一番多い理由は、当事者が薬物無しの回復にチャレンジするときで、もちろん服薬教室で勉強したり、診察でも話し合っ、徐々に減量していても、本人は試してみたい。家族がまず気づいて主治医に相談するが、主治医もずっと安定していたので、一時的なものではないかと軽く考えて、せっかくの家族の情報が生かされないことがある。本人の気持ちに主治医も同調してしまうわけで、あとで家族に、「せっかくお知らせしたのだから、先生が対応してくださったらよかったのに」とお叱りを受けたことは1度や2度ではない。

仕事がうまくいっているのを見込まれて、本人も周囲の人も病気はよくなっていると感じて、仕事の量や質などの負荷が増えるときにも、再発は起こることがある。この場合には職場と話し合っ、今一度就業時間を短縮するなど、負荷を減らすことで切り抜けられる。

好きな人ができて、それをだれにも言えず悶々としているうちに、具合が悪くなる人もいる。自分が精神疾患を持っているということが、本人の重石になっていることがある。思春期は病院で過ごし、年齢にふさわしい恋愛経験に乏しいと、どういう行動が取れるかわからないままに混乱しがちである。周りには、急に本人が調子を崩したとしか見えず、本人の中でも心の中で起こった出来事がサイコースス症状によって押しやられてしまっ、恋愛体験などは語れなくなってしまう。

ストレスへの脆弱性は、再発が遠のいても残るので、「そろそろ大丈夫かな」と支援者も当事者も家族も思うと、つい通院間隔をあげたりしやすいが、要注意である。

(3) ステップアップの支援—特に恋愛や結婚

筆者は早い段階から、就職や結婚の話をしていく。「まず幻聴などが改善して、そのあとデイケアに安定して通えるようになったら、さらに就労支援機関に参加して……」という話は、未来を

せっかちに追い求める青年期の人たちにとっては、「仕事や結婚はあなたには無理」と響く。そして一生薬を飲む必要があるといわれて、もう人生は終わり、と絶望する人も多い。そもそも精神症状が発症しているときは、人生のピンチの時（と本人は思い込んでいる）で、思うような生活ができないで、不安や自分への失望にさいなまれているので、小さいころの生活や、元気で活躍していた時期の話も聞き、どうしてピンチになっているか本人の思いを聞くことで、「わかってもらえた」と当事者は感じるようである。

特に異性への思いは、将来の夢のかなりの部分を占めている人から、異性について体験したり希望を持ったりすることがこれまで全くなかった人まで存在する。後者の場合には、結婚の可能性について話しても、支援者の独り相撲になってしまうこともあるから、それまでの恋愛経験について、聞かせてもらえるといい。

性衝動が精神症状、特に体感幻覚や罪悪感と深くつながっている場合がある。ひたすら当事者が心の底で悩んでいることが多い。デイケアなどで同性同士で集まっ、性・恋愛・結婚などについて話す機会があると、思い詰めた顔で話してくれることがある。

結婚の話が出てきたときに、医療スタッフが「専門外だから」、「当事者が決めること」と関与しないしていると、交際相手に上手く服薬などについて伝えられないままに結婚して、結婚後の通院や服薬が難しくなることが起こる。精神障害を持つ人の結婚や出産について、偏見は減っていると思うが、まだまだ根強い嫌悪感や否定的な感情を持つ人もいて、はじめから「結婚などは無理」と親が思い込んでいることがある。そもそも青年期に発症することが多い精神疾患にあって、特に統合失調症では社会的な交流を持つことに大きな障害があり、健康な関心を異性に持てないままで成人している場合もある。年齢に比して驚くほど幼い異性観を持っていることもある。社会参加はリカバリーの大きな目標であり、パートナーに恵まれることは人生の質を大きく規定する。服薬などと同様に、異性とどう付き合うかは重要なスキルであり、支援者の専門的な支援が必要である。

どのようなタイミングで結婚したい相手に精神障害について伝えるかについても、これまでの臨床知がある。婚約の話が出るくらい、関係が深まったところが適期と思っている。通院や服薬の話聞いても、しっかり関係ができていく時期になると、揺らがないで済むことがほとんどである。筆者は同意が得られる限り、相手に来院してもらい、率直な情報提供をし、これからもずっと相談相手になることを伝える。子供が欲しいのに服薬をやめることはできないのか、ということもよく聞かれる切実な問いである。こうしたことへの情報提供や支援がなされると、相手に隠して結婚し、実母がこっそり薬を届けているが、妊娠とともに服薬をやめてしまい、間もなく再発してしまうという、これまで何度も繰り返されてきた悲劇が起こる。

わが国では統合失調症の女性は、健康な同性と比べると結婚する割合は少ないものの、4、5割の人は一度は結婚する。しかし再発による離婚が多い。男性の場合には、経済的に養えないからという理由で、そもそも結婚をあきらめてしまう人が多く、パートナーを得られるのは2割程度となっている。こうした現象は文化や社会の価値観によって大きく規定される。障害年金しか収入がなくとも、より豊かな生活という点で、パートナーとの生活が選ばれることも最近は見られるようになった。それだけ障害を持つ人の恋愛や結婚に対して、社会の許容度があがっていると思う。

VIII. 若い支援者に望むこと

ここまで、筆者の経験した臨床について失敗も含めて書いてきた。どこまで読者の臨床に役に立てるか心もとないが、最近筆者の仕事をまとめて出版しているので、もし興味があれば読んでいただくと嬉しい。切れ味の良い臨床では決してないのだが、コツコツ付き合うのが持ち味で、平凡な治療者のまとめであるので、きっと多くの人が筆者を乗り越えて成長していただけるものと確信している。

参考文献

- 池淵恵美：こころの回復を支える精神障害リハビリテーション. 医学書院, 2019.
池淵恵美：統合失調症は治りますか. 日本評論社, 2020.
池淵恵美：統合失調症の個人面接ガイドブック. 金剛出版, 2023.

引用文献

- 1) 池淵恵美：精神障害の社会モデル. 精神障害とリハビリテーション, 27:195-205, 2023.
- 2) 佐藤研一：社会参加に困難のある統合失調症の人の後ろ向き実態調査—デイケア利用開始後20年以上にわたる経過—. 精神神経医学25:301-309, 2020.
- 3) 池淵恵美：モデルプログラムとそれを支えるスタッフ研修の提案. 精神神経学雑誌114:42-48, 2012.
- 4) 池淵恵美：統合失調症の「病識」をどのように治療に生かすか. 精神神経学雑誌 119巻12号 918-925, 2017.

精神障害者家族が精神科医療に望むこと

全国精神保健福祉会連合会 岡田久実子

はじめに

まずはじめにお伝えしたいことは、私たち精神障害者家族は、本人を通して、日頃から精神科医療に助けていただき、お世話になっていることに感謝しております。私たち家族が精神科医療について口を開くとき、精神科医の方々やスタッフの皆さまに対する否定的なメッセージと受け止められることがあります。私たちは精神科医の方々やスタッフの皆さまを攻撃したり否定したりしたいのではなく、精神科医療の制度・政策の課題を見出し、より良い精神科医療にしていきたいという希望を伝えることが必要だと考えているのです。そのため、皆さまに家族の話を聞いていただけるといふ機会はとても喜ばしく、感謝しております。

自己紹介

私は保育士として地元の保育園に勤務しておりました。二人娘の長女が高齢者施設で介護福祉士として働いていたのですが、出勤拒否状態から統合失調症を発症して23年程が経過しています。現在、長女は地域で生活して15年程になり、結婚して子供もおりますが、発症後の7年間は、二度の再発もあり、私は仕事を辞めざるを得ませんでした。長女の再発を機に、私は地元さいたま市のもくせい家族会に参加するようになり、「統合失調症になってもだいじょうぶな社会」になってほしいと家族会活動を継続しています。現在は、家族会の全国組織の（公社）全国精神保健福祉会連合会（通称：みんなねっと）の代表として4年目になります。みんなねっとは、全国の都道府県連合会を正会員とする精神障害者家族会の全国組織になります。現在、全国では1,100程の家族会が活動をしています。みんなねっとの賛助会員は約8,700人です。2020年からネット上で家族同士が交流できる「みんなねっとサロン」を開設したと

ころ、登録者がどんどん増えて、現在1万人を超える方々がサイト上で交流をしています。また、精神障害がある人とその家族の福祉増進のための広報事業、相談支援事業、研究事業などに取り組んでいます。この後でお話をさせていただきますが、2022年に「みんなねっとと精神保健医療福祉への提言」をまとめ、みんなねっととして目指したい方向性を見える化いたしました。

精神障害者家族が体験すること

家族は正しい情報がないままに、身近で大切な家族の精神疾患の症状に直面します。何が起きたのか、まさに青天の霹靂だったと多くの家族が語っています。例えば、医療が必要かどうか迷いますが、どこに相談したら良いのかわかりません。そして、偏見からの精神科医療へのハードルの高さがあり、「うちの者に限って…精神の病気になんてなるはずがない」「あんなところに入院させるのは可哀そう」等…大変失礼な言い方ですし残念なことですが、多くの一般市民の精神科病院に対するイメージは「あんなところ」なのです。そうこうしていると、病状の悪化と共に本人は病気であることも、医療が必要であるということも受け入れられなくなります。この状態になって、誰かに助けてもらおうと相談に向向いたりするのですが、多くの家族は「誰も助けてくれなかった」との感想を述べています。

そして最終的には強制的な入院となり、安堵する一方で、「これで本当に良かったのだろうか」という後味の悪さも体験します。

その後、治療を受けて症状が安定すると、「家族だから仕方がない」「家族だから当たり前」という思いで、確かな情報もなく不安な気持ちのまま退院を受け入れることになります。

「退院できて良かった…」では終わらず、家族にとっては、ここから長期にわたる当事者ケアの

役割が始まります。将来を見通すための情報がない中、誰も助けてくれない日々が続きます。みんなねっとでは、2020年に「精神障害当事者の家族に対する差別や偏見に関する実態把握全国調査」を行いました。様々な差別・偏見の実体験がある家族は約30%でした。家族は、孤立しがちな地域生活を送る中で偏見、スティグマが強化され、それは確信に変わっていきます。このことは、精神障害がある本人への信頼感が揺らぎ、失われていきますので、福祉サービスの利用を躊躇したり、本人の自立への希望を受け止めきれなかったりして孤立していきます。

このような閉塞的な生活に陥ることなく、精神障害がある人とその家族が、病気・障害がありながらも地域で安心して堂々と生きていけることを、私たち家族会は望んでいます。もともと、家族会は親や親代わりとなったきょうだいの立場の者が中心となって立ち上げ、活動をしてきましたが、家族には親やきょうだいの他にも、配偶者・パートナー、子ども、祖父母、義理の父母など、様々な立場の家族がいて、それぞれに影響を受け、様々な困難を感じ続けています。

「みんなねっと精神科医療への提言」について

今までお話ししたような家族の体験から、必要になった時には、誰もが安心してかかりたいと思える精神科医療にとの思いで、求めたい精神科医療とはを求めて、英国視察、ベルギー視察に、みんなねっとから当時の理事長や副理事長が参加しています。また、障害者権利条約を念頭に、自身が精神科医療が必要になった時に求めたい精神科医療とは、という視点を大切に、家族と当事者が中心となり、精神科医療関係者・研究者の支援を得て、全国のみんなねっと会員の意見を取り入れながら、たたき台を練り上げていくプロセスを経ました。

2021年には「精神科医療への提言」を、更に、2022年には、福祉の部分も含めた「みんなねっと精神保健医療福祉への提言」をまとめ、公表しています。本日は、精神科医療への提言内容をご説明させていただきます。

提言は、「はじめに」という文章で始まってい

ます。あらためてご説明するまでもないことですが、精神疾患は誰にとっても重要な課題であり、重度化の防止・早期支援の必要性、家族依存からの脱却、障害の社会モデルの考え方に基づくことなどを示しています。提言は4つの項目と「長期的展望に立ち実現を目指すこと」で構成されています。まず、4つの項目をひとつずつ、ご説明させていただきます。

1. 市民のメンタルヘルスケアの充実

精神科医療に直接関係することではありませんが、精神疾患や精神科医療が特別な人の特別な問題ではなく、誰にとっても身近で大切な問題だという意識を国民が持てるようにしていくことが必要だとの観点から、この項目を位置づけています。具体的には、メンタルヘルス教育の実施と相談窓口の整備です。精神疾患教育については、すでに高校教育で始まっていますが、もっと早い小中学校の時期からの教育が必要ですし、教員や医療者を含む人と関わる専門職の養成課程での精神疾患教育の実施が必要と考えています。

相談窓口の整備については、家族が本当に困った体験から切実に願っていることです。みんなねっとの2009年度の全国調査では、「本人の精神的な不調に初めて気づいたときの本人の年齢」の平均が21.7歳、「本人が初めて精神科医療機関を受診したときの本人の年齢」の平均が22.6歳でした。本人の不調に気づいてから、精神科医療を受診するまで、平均で約1年間が経過しているという数字が出ています。また、精神科医療を受診するまで、どこにも相談したことがなかった人が57.2%で半数以上となっています。これらの数字からは、本人の異変に気付いても、どこにも相談できずに1年近く様子を見ることで、重症化してから医療受診につながったという状況が読み取れます。このようなことを繰り返さないために、わかりやすく、24時間365日いつでも安心して相談できるよう、専門的な知識を持つ人が対応してくれること、また、必要に応じてですが、当たり前訪問してもらえることを家族は望んでいます。

2. 精神科医療の一般化の実現

この項目には3つの視点があります。

視点①は、「人員配置の基準と診療報酬を一般診療科と同等にする（※いわゆる精神科特例の廃止）」としています。国レベルの検討会等では、精神科特例は無くなった、という説明を受けていますが、私たち家族はまったく納得していません。特に療養病棟では、今も少ない人員での対応が現状です。私が家族会の仲間から実際に直接聞いた話ですが、「入院中の息子はもう落ち着いているのに、食事以外は常に身体拘束をされている。いつまでも続くので、病院スタッフに聞いてみたら、人手が足りないから仕方がない…という答えで、家族としても何も言えなかった。」と話していました。これが私たち家族から見える現実です。人員配置のみならず、診療報酬にも格差があると聞きます。法律も、精神科医療は医療法のみならず、精神保健福祉法という特別な法律にも規定されています。このように、精神科医療を特別扱いすることなく、一般診療科と同じ扱いにすることが、精神科医療の偏ったイメージを変えることにもつながると思います。

視点②は、「精神医療審査会の人権擁護機能の充実を求め、そのことにより必要最小限の行動制限：身体拘束・隔離等の実現」を希望しています。行動制限最小化については、現在、様々な検討が進められていますが、家族会としては、あまり機能していないのではないかと思える、密室で行われている精神医療審査会に家族や当事者が参画して、審査会の実情…どのような取り組みをし、どのように機能しているのかいないのかを確認しながら、人権擁護の観点から実効性のある審査会として機能するための意見を持ちたいと考えています。

視点③は、「意思決定支援の充実、インフォームドコンセントの徹底、更にはSDM（共同意思決定）の実現」としています。病状によっては難しい時期もあると思いますが、精神疾患・精神障害があっても、意思決定支援の仕組みをつくり、インフォームドコンセントを実施し、更には、患者と医療者が対等に話し合いながら治療法を選択し決定していく共同意思決定の治療体制を求めた

いと考えます。このことは、病気・障害がある本人がどう生きていくことができるかに大きな影響を与えるものと思います。

3. 薬物治療とともに心理社会的支援が当たり前 に受けられる方向への転換

私たちは体験から、薬物治療だけでは望ましい回復はできないと実感しています。激しい病状は治まっても、病気・障害と共に絶望することなく、どう生きていくのか…このことがとても重要なことだと考えています。望ましい回復のために3つの視点をあげています。

視点①は、「本人・家族のもとに届けられる多職種チームによる訪問型支援・治療サービスの充実」です。薬物治療と心理社会的支援は車の両輪といわれながら、なかなか心理社会的支援を受けることができない現状があるため、多職種チームによる訪問型の支援、危機介入も含む訪問型治療サービスの充実が必要と考えています。

視点②は、「当事者の尊厳と意見の尊重（対話型医療・支援の充実）」です。精神科の診察・治療等においては、開かれた対話を重視することが大切です。医療従事者をはじめ支援従事者は、当事者が体験や思いを語ることを助け、その語りや思いに耳を傾ける「対話を基本」とする治療的な関わりと支援の充実を求める…としています。先生方も一生懸命に取り組んでいただいていると思いますが、現状では、短い診察時間の中で「話を聴いてもらえない」「質問をすると嫌な顔をされる」などの声が多く聞かれていて、残念なことだと思います。

視点③は、「ピアサポートの充実（ピアによる活動や家族会支援・家族による家族支援）」です。本人または家族がそれぞれの貴重な体験を活かして、同じ立場の人を支援し、支援される関係は、専門家の支援とは異なる効果と意義のある貴重なものです。このようなピアサポート活動が活発に行われるように、活躍の場を増やし、活動が支援されることを求めたいと思います。当事者や家族によるピアサポート活動が支援されることにより、当事者相互の支援、家族相互の支援が活性化され、元気な当事者、元気な家族が地域を支える

役割を担うことができるようになります。それは、偏見の解消にもつながっていくと考えます。

視点④は、「心理社会的リハビリテーションの診療報酬化（家族心理教育、訪問家族支援）」です。精神科医療における家族支援の視点が不足しているため、医療につながっても情報が得られず、不安なままで当事者のケアを続けて疲弊してしまう家族が多くいます。家族心理教育を始めとする家族支援や訪問による家族支援が多くの精神科医療機関・訪問医療機関で実施されるように、その診療報酬化を求めたいと考えています。

4. 当事者の視点を大切に精神科治療

以下、3つの視点からお伝えします。

視点①、「薬物療法を受けた本人の意見の尊重と治療・研究への当事者・家族参加の推進～薬物療法の改善・創薬へ活かす～」ということで、よりよい研究成果を出すためにも「病いの体現者」である当事者と、その当事者と共に生活し、薬の飲み心地や行動や暮らしの変化を一緒に体験している家族を精神医学研究へ参加させて、当事者・家族と研究者が対等に意見を交わせるような研究環境の整備を求めたいと考えています。

視点②は、「身体的ケアの重視～身体的健康無くして精神的健康なし」ということで、精神症状だけではなく身体的ケアにも留意する精神科医療であることを求めたいと思います。

精神疾患になると、その影響により自分自身の身体的健康に注意を払ったり、その維持に努めることが難しくなります。そのことは、精神疾患のひとつの症状という側面があるため、精神科医療による対応が求められます。また、意欲低下による運動不足、薬物療法の副作用による肥満などから、糖尿病などの生活習慣病にかかりやすくなります。医療費負担を気にして身体的ケアが遅れがちになることも稀ではありません。精神症状と共に、身体的健康にも留意する精神科医療を期待します。

視点③では、「診断名による混乱の是正を～診断名の伝え方に配慮し診断体系の見直しを～」です。精神科を受診するたびに診断名が変わり混乱したという経験を持つ当事者・家族は少なくあり

ません。未だ精神疾患の原因は解明されていませんが、科学の進歩によって精神疾患は現在の診断のように個々の病気が独立しているのではなく、重なり合っていることがわかってきているということ、そして現在では、少しずつ診断体系の見直しが始まっているということも、私たち家族は多くの医療者・研究者の方から聞いています。診断名を伝える際にはこうした事情を医療者がまず当事者・家族に丁寧に説明していただき、そのうえで、ひとり一人の患者ごとの症状や経過の特徴を明らかにし、診断名が当事者ごとのより良い治療に結びつくものとなるよう努めることを求めたいと考えています。

ここからは、長期的展望に立ち実現を目指すこととして、今までご説明した提言の実現を進めながら、長期的な視点に立って次の2点を目指すこととしています。テーマは「入院中心から地域医療への転換」です。

1点目は、「一定の地域住民のメンタルヘル스에責任をもつセンターの設置」です。一定の地域は人口5万人程度を目安として考えていますが、危機介入チームを始めとする訪問支援・訪問医療の機能を持つ、24時間365日相談・支援につながる機能を持ち、地域の連携・ネットワークの起点となり、個々のマネージメント・コーディネートの役割をも担うメンタルヘルス専門のセンターです。家族の体験から、現在は、地域のメンタルヘルスの責任をもつ機関はどこにもないという実感があります。現在の保健所は多くの機能を抱えすぎているため、五疾病ともなった精神保健医療の独立した機関が必要と考えます。多くの家族の実感として、「本当に大変な時に誰も助けてくれなかった…」このことが、現状の8050問題や自殺、家庭内殺人などの悲惨な状況につながっています。このような一定の地域住民のメンタルヘル스에責任を持つセンターの設置により、医療と福祉の地域ネットワークで地域住民のメンタルヘルスの増進を図ることができるようになることをめざしたいと考えています。

2点目としては、「医療保護入院制度の廃止」です。精神保健福祉法第33条に規定される医療保

護入院は、日本特有の非同意入院制度であり、「家族等の同意」という要件にも大きな課題が残されています。他の先進国では、家族は本人のセーフティネットであるべき、との考え方が主流で、強制的な入院や治療に家族が加担するような仕組みにはなっていません。私たちは、このような本人の意思に反した強制的な入院制度によらない体制づくりを求めたいと考えます。そのためには、精神疾患に関する正しい知識や情報が周知され、早期対応や重度化させないための訪問も含めた相談・支援・医療の体制の整備、精神科治療における対話型支援の充実・意思決定支援の充実などの多くの克服すべき課題があります。私たちは、なるべく入院せずに、本来の生活の場で支援と治療を受けながら回復していくことができるような地域支援・地域医療体制を求めたいと考えています。

以上が、「みんなねっと精神保健医療福祉への提言」の内容になります。

私たちは精神疾患のある人、精神障がいがある人の家族として、様々な体験をしています。その体験から、メンタルヘルスの重要性と、病気になった際の医療のあり方、支援のあり方をより深く考えるようになりました。私たちは、誰もが心身ともに健康であるために、そして、精神疾患・精神障がいとなっても安心できる社会であるために、精神保健医療福祉への提言を策定し、その実現を目指して活動していきます。

おわりに

最後に日本精神神経学会に期待することについて、お話しをさせていただきます。正直に申し上げて、学会という場は、私たち家族にとっては遠い存在です。私は何度か、日本精神神経学会や日本統合失調症学会などからお声掛けをいただいて、お話しをさせていただくことができましたが、それでも、何をしているところなのか良くわからない…というのが正直な感想です。こんな私ですが、学会への期待を込めて、少しだけお話をさせていただきます。

家族としての1番の思いは、精神疾患の原因解明を…ということですが、

本人も家族も病気の原因が見つかり、完治のための方法が見つかることを切に願っています。しかし、その当たり前が叶わない日々を送っています。現在、多くの精神疾患は「不治の病気」とされ、残念なことに治る病気ではありません。結核、ハンセン病、その他の感染性疾患等は医学の力で「不治の病気」から「治る病気」になりました。それが患者へのスティグマ解消への力になり、また、家族も救われることにつながっています。悔しいことに、「不治の病気」は文化風土として潜在し、地域や人間関係の中でスティグマとして表出します。家族も当事者も、あまり口に出すことはありませんが、地域社会の生活で悩み悲しく辛い思いをしているのです。そして、何より、その原因不明の病気になったことへの絶望感、人生への絶望感からの解放を願っています。ぜひ、病気の原因解明と治療法の解明にご尽力をお願いいたします。

そして、これは私の妄想のようなものかもしれませんが、立場の違いを超えてできること、協働できることはないでしょうか、という問いかけをしたいと思います。協働とは、ご説明するまでもなく、一つの目的を達成するために、目標に向かって複数の人々が力を合わせて協力しながら働くことなのですが、私が家族会活動に関わるようになって、特に家族会全国組織のみんなねっとに関わるようになってからは、意見の対立や否定・批判の言葉を耳にすることが増えていて、それがとてもストレスフルな体感となっています。立場や意見の違いはあっても、同じ目的・目標を定めて、そこに向けて立場や多少の意見の違いを超えて、目的・目標達成のためにひとつになって取り組むことができないのか…このことを、ずっと考えています。日本精神神経学会のHPで、昨年5月に出された「我が国の精神科医療・保健福祉のあるべき姿について」を拝見いたしました。その中には、みんなねっと提言の内容に通じるものがいくつもあり、大変に心強く感じましたし、あるべき姿に近づけるために何か協働できるようなことはできないでしょうか…というのは、今のところは私個人の思いですが、この気持ちをぜひお伝えしたいと思いました。

他職種による訪問支援の場における精神療法

たかぎクリニック院長 高木 俊介

中尾：皆さま、こんばんは。九州大学精神科教授中尾です。本日、総合司会を務めます。本日は連休の中日ですが、たくさん集まってくださり、ありがとうございます。本日は福岡行動医学研究セミナー2024という、福岡行動医学研究所が主催する研究会です。本日は特別講演に、たかぎクリニック院長の高木俊介さんをお呼びしています。高木さんは、先生の呼称を廃止する運動を推進しているので、本日は高木さんと呼ばせてもらいます。高木さんの講演に入る前に開会の辞を、行動医学研究所の所長、神庭重信さんをお願いします。

神庭：こんばんは。恒例の行動医学研究セミナーを始めます。今回は高木さんを招くことになり、大変うれしく思っています。この方の話が聞きたい、どのような人なのだろう、と非常に強く関心を持ったとしても、なかなか聞く機会がない方は多く、高木さんはその一人だと思います。たまたま中尾先生と、次はどうしようかという話をしている、中尾先生がご存じとのこと、ぜひ呼ぼうということになりました。

私は2001年、実は高木さんと、ある小さな会議で一緒にいて、それは精神分裂病という病名をどう変えるかというものでした。なぜ私がそこにいたのかは全然、記憶にないのですが、座長は佐藤光源先生でした。候補はプロイラー病、クレペリン病、統合失調症で、プロイラー業者から大反対が来ているという情報が入り、その場では決まらなかった記憶がありますが、結局は高木さんが考えた案になりました。

言葉が変わることによって、当事者にとってもそうですし、われわれも病気の見方が変わりました。そしてもう一つ、高木さんがされたことは、病名変更の後、ACTを日本で開始したことです。統合失調症の理解や、そして治療にまで大きな変革をもたらした人は、高木さんだと思っています。

す。本日は少し毛色の違う話になるとのことですが、大変、楽しみにしています。どうぞよろしくお祈りします。

中尾：神庭さん、ありがとうございました。早速、特別講演に進みます。本日は高木さんをお願いしています。高木さんの略歴を、私から少し紹介します。広島県で生まれ鳥取県、岡山県で育ちました。そして、1983年に京都大学の医学部を卒業し、京都大学医学部附属病院で研修、大阪の市立病院や京都大学の精神科に勤務して臨床を行いつつ、統合失調症の精神病理研究を行い、今神庭さんから話があったように、精神神経学会で精神分裂病の病名変更事業に関わり統合失調症の名称を提案し、これが2002年に正式決定されています。2004年に現在のたかぎクリニックを開設してACT-Kを立ち上げ、チームによる精神障害者の在宅ケアに日々奔走し、就労支援の取り組みを非常に精力的にされています。私は先ほど、高木さんの名刺を2枚、頂きました。1枚はクリニックの名刺で、もう一枚は、京都で一乗寺ブリュワリーというビールの醸造所を運営していて、これも福祉につなげる一環で取り組んでいるとのこと。非常に多面的に活躍しています。

私自身は、昨年、神田橋さんと一緒に招いた原田誠一さんと、金剛出版の『精神療法』という雑誌と一緒に編集していて、そこでしばしば高木さんに執筆をお願いしていました。昨年からは精神医学史について原田さんが2カ月に1回、素晴らしい論文を書いてくれて、それにエッセイの形で高木さんや神田橋さん、私も少し書かせてもらっています。その締め切りに追われるがまま、いつも一緒に仕事をしています。本日は高木さんに、多職種による訪問支援の場における精神療法というテーマで話してもらいます。高木さん、よろしくお祈りします。

高木：皆さま、こんばんは。本日はお招きいただき、ありがとうございます。私は、普段は精神医療改革という、アジ演説のようなことばかり言っています。このような場で碩学の皆さまを前にして、学問的なことを話すのはほぼ初めてなので、あまり通じなかったらどうしようかと思い、骨格になる論文そのものをコピーして配布しています。これを読んでしまうとそのままなので、話は聞かなくてよいとなりそうですが、何か一つでも話の膨らみができればと思いながら話をします。

先ほど紹介していただいたように、ACT (Assertive Community Treatment) を京都で始め、多職種によるチームをつくって重症精神障害者の訪問治療をしています。ACT とは前世紀の終わり頃に、アメリカを中心とした欧米で精神病院を解体し、重症の人をきちんと地域で見ようということから始まった方法です。同じ ACT という心理療法もありますが、それではなく Assertive Community Treatment、日本語では包括型地域生活支援プログラムと呼んでいます。簡単に言うと、重度の精神障害者を対象とします。地域でのしっかりした支えがなければ入退院を繰り返すことになる、あるいは退院がなかなかできない、そうした方を中心に対象とし、医療と福祉を包括した多職種のチームをつくっていて、具体的には臨床心理士、看護師、精神保健福祉士、作業療法士、それから日本にはありませんが、海外では就労支援の専門家などが入ります。もちろんピア、当事者も入って数人でチームを組み、アウトリーチ、つまり自宅、生活の場所を訪問する治療です。24時間365日、何かあれば訪問して支えます。

24時間365日、対応しているのに、なぜこのような所へ来て話をする時間があるのだと思われるかもしれませんが、精神障害の場合たいへんは、チームがしっかりしていて専門職がそれぞれの働きをすれば、医者が出る場面は非常に少ないです。たとえ夜中に「今から死にたい」と言われても、電話で朝までずっと話しています。そのように24時間365日、チーム医療がしっかりしていれば支えることができます。時には、急性期の患者の家に泊まり込みを行うこともあります。

そのように多職種、つまりさまざまな人たちが入るチームで動かなければならず、そのためにはチームの皆が、利用者へ接する態度、接し方をきちんと学び、身に付けていなければなりません。われわれは患者のことを利用者といいます。スタッフが専門的な心理療法をできるようにすると、言う医者もいますが、少し後で述べるように、実はアメリカの地域精神医療の専門家たちは、特殊な治療法に偏ってはならないといっています。ある一つの方法にこだわる心理職を雇ってはならないというのです。

そうしたことを始めて、ちょうど今年で20年になります。その中で学んできたことは、精神病理や精神療法をコミュニティーや多職種に広げていくための基礎的な考えが要るということです。医者の目から病理だけを見たのではいけないと思いました。地域で暮らす人たちの支えはどうしたらよいのか、それを考えなければなりません。そして最終的には、これまで精神医学の知、精神療法の知、精神分析の知というように、「知」でまとめたものを、地域では「姿勢」として使えなければなりません。そうした姿勢を持つための思想が必要なのです。

それから、チームを組むに当たり、日本の医療が典型的に持つような、医者を頂点にしたヒエラルキーがあってはなりません。なぜならば、訪問したアウトリーチの先では、スタッフが責任を負わなければならないからです。自分で判断して責任を負い、利用者に関わります。そのためには、医者を頂点としたヒエラルキー、つまり病院医療を地域に届けてはなりません。ではどうすればよいか、いろいろ行き詰まる中で出会ったものが、オープンダイアログという考え方でした。

その中でも、ダイアログというものが持つ姿勢を、チームづくりにも取り入れることを最近意識しています。また、利用者が暮らしているその場が、その地域が、この国の現代ではどんどん荒れていて、その中で家族も荒れていっています。地域の崩壊が言われている中で、利用者がそこで暮らしやすいように、そこで人生を全うできるように、地域でできるさまざまな手段を自分たちでまとめていくことが必要になります。地域を

対人援助の場に変えていくことが必要なのです。

そのように考えていて、精神病院の体制からコミュニティへ、地域へという活動は、アメリカなどで実践をしてきた人たちの学びから始めました。アメリカで ACT が始まった当時の1970年代、アメリカで精神病院が解体され地域に患者が出ていったとき、それは経済的理由であり、何ら患者に対する支えがなかったと批判的に言われることが多いです。しかし、実際に病院をやめて地域に出た所では、さまざまな努力がなされていました。

経済的な問題などからなかなか継続はできませんでしたが、努力されてきた中で、一時はアメリカの精神医学会を主導していたモッシャーという人が、地域精神医療に関する大きなテキストを書いています。そのテキストは、翻訳はされていますが、あまり日本では広まっていません。『コミュニティメンタルヘルス』という、そのものの名前です。その中で、コミュニティで働くための精神療法はどのようなものか、コミュニティで働くためにはどのような人材が必要か、どのような資質が必要かということにも踏み込んで書いてあります。例えば先ほど言ったように、自分のしている一つの治療法にこだわる心理士を雇ってはならないと、あからさまに書いています。それから、ユーモアのない人は駄目とのこと。地域で生活に入っていくためには、治療者のユーモアが非常に大事だと書いてあります。

そうした中で、非常に良いことを言っていると思うのは、患者に対して現実的に治療的であるということは、患者の心理に分け入ることではなく、患者の現実生活のニーズに注目することが大事だということです。そこに注目しない限り、地域での生活は、どれほど精神療法をしても支えることができないといわれています。それから、われわれは心理療法や患者との関わりの中で近過ぎるはならない、距離が大事だとよくいいます。もちろん利用者のさまざまな病理によっては、そこは非常に大切なところでもあります。ただしそれを、地域で暮らしている精神病者全体に広げてしまってはなりません。むしろ基本は距離ではなく、仲間のような関係を持つことであり、あとは

専門的な目の中で距離の取り方を考えていくことが大事だといっています。

最終的に地域精神保健の中で精神療法が目標とするところは、全体としての地域社会の中に統合されることです。生活体験の連続性の中に精神的苦痛を伴うエピソード、つまり急性精神病状態や、精神症状の急性増悪の状態、あるいは逸脱行動などがうまく組み込まれることが最終的な目標であると、モッシャーは言っています。

そうしたものをどのように地域の中で実際に取り組んでいくのか、モッシャーもいろいろ書いたり、考えたりしていますが、その集大成のようなものが、現在フィンランドで行われていて日本でも非常に注目を浴びている、オープンダイアログです。オープンダイアログは、地域でメンタルヘルスのクライシスがあった場合に複数の専門家がきちんとチームを組み、それが起こっている現場に行き、そこで治療ミーティングといわれるダイアログを重ねます。そのミーティングに集める人たちは、地域でその人に対する重要な役割を担う人たちです。子どもであれば、学校の先生たちは確実にいます。仕事をしている人であれば、上司に来てもらいます。地域の人々にも治療ミーティングに参加してもらおう体制を採り、その治療ミーティングに集まった重要な人物たちが、当事者の体験したエピソードを理解するのです。そうしたことが起こり、当事者の生活体験の中に、つまり地域全体に、精神病エピソードがうまく組み込まれるまで治療ミーティングを続けます。

これは、現在の日本で専門家が行うには、医療費の出どころがないのでなかなかできません。技術的にも1日1、2時間のミーティングを、急性期なら急性期が治まるまでずっと続けることは、現在の日本ではできません。しかし、少なくともオープンダイアログの精神は、これまでのさまざまな精神療法の考え方を集大成したようなところがあります。私は、オープンダイアログは特別な方法ではなく、良質な精神療法の集大成、常識的な関わり方の集大成だと思っています。オープンダイアログをつくった、セイックラさんたちの言っていることは、モッシャーが言っている

ことと同じです。患者のこれまで言葉にできなかった新しい経験を表す、新しい言葉をコミュニティーが共有する、これがオープンダイアログの神髄なのです。

そのことによって、入院せず、しかも薬もほとんど使わずに治療ができます。薬を使わないわけではありませんが、使うときにもその薬を使うかどうか、必ず当事者とミーティングで話し合います。日本では、薬を使わない治療だと宣伝されていますが、そうではありません。そこを含めて内容は、実は非常に常識的です。ただしそれが、地域の精神医療の中でシステムとしてできているということが、私にとっては非常にショックで驚きでした。

現在、地域精神医療、つまり病院から地域に出なければならないといっているものは、多くの場合は病院医療の考え方を地域に持ち出し、地域の中で疾病を管理しています。それを医療者が行って、管理された疾病が再現しないようリハビリテーションに組み込むことが福祉の役割というわけです。現在、常識的に行われているそのような地域精神医療から抜け出せば、より利用者、患者の人生を地域の中で全うしていくための助けになるのではないかというのが、私の考えです。

そのような大きな考えの中で、人間を精神療法的にどのように捉えていけばよいのか、地域でその人の人生や生活を見ていくための軸として見られるだろうか、そしてそれを、精神医療を専門に学んでいるスタッフ、あるいは医療を学んでいるのではない福祉系スタッフと、どのように共有していけるだろうかと考えていきました。それが、本日の中心になる『21世紀の力動精神療法』です。タイトルが非常に大風呂敷ですが、これは雑誌の特集のために名付けたためで、私にとっては、大いなる常識の精神療法をつくりたいということです。

人間とこの環境世界を捉え返してみたいと思ったときに、われわれが関わる利用者、人間はどのような世界を生きているか、その世界はいくつかのレベルに分けて考えることが必要なのではないかと考えました。医学の目で見られるレベルと、そうではなく、もっとその人の生活全体を見るレ

ベル、それから言葉は悪いかもしれませんが、スピリチュアルな面で見られるレベル、そうしたものが必要で、人間的な時空、一人一人の人間が生まれて死ぬ、暮らしていく、生きていくという時空の囲む世界を、四つのレベルに分ける考えです。

一つが個の世界、その次のレベルが、家族と親密な共同体、これは大まかには家族のレベルです。そして次に、われわれがこうして暮らす社会、見知らぬ他人と一緒に共同作業をして暮らさなければならない社会のレベルです。さらに最後に、世界のレベル、コスモスのレベルが、人間の生活、人生の中にはあるはずで、そのように分けて考えてみます。多くの場合われわれは専門家として、個のレベルや家族のレベルに対し、そこを調整しようとして関わったり、あるいは社会の中で、環境と関わったりしようとしています。しかしわれわれが思うよりも、この四つのレベルの相互作用、あるいは相互の断絶は、非常に大きなものがあります。そこをもう少し見極めていきたいというのが、私の環境との関係の話です。

まず、人間の個は生まれたときから始まるものですが、人間の世界との関わり、環境との関わりということから言えば、生命が芽生えたとき、つまり母親の胎内にいるときに始まります。そのときから既に、個は環境と相互作用をしているのです。既に胎児は母親の羊水を通して、快感への刺激と反応を繰り返します。これは、胎児をエコー等さまざまなもので見られるようになってから分かってきたことです。本当に最初の時期から母親に反応し、母親はさらに、その胎児の動きに反応します。そうした刺激と反応の繰り返しは、生命が始まったときから起こります。母親の声、母親の内臓のうごめき、その変化、そうしたものが全て胎児に影響し、その母親の羊水の環境は、母親とその外界の刺激のやりとりによって、また変化していきます。そのような、胎児と母体の刺激、反応の循環があるのです。

これがやがて、個として生み出されます。このときわれわれは、ともすると、特にこれまでの精神分析の世界でも、そこに個はないといいがちです。個体はそこにはなく、世界は混沌としたもの

であり、母親という他人があるのではなく幼児の欲動だけがあり、それに対して周囲が反応してくるので、幼児はそれに対して万能感を持ち、そこに他者はいないというものが、精神分析の考えだと思います。精神分析を学んだ方は、当然のように学ぶはずで。私の取り方が間違っているかも知れませんが、おおよそのところはそうだと思います。

ところが、最近の幼児の研究、児童の研究、それから比較人類学的な研究、霊長類などとの比較の研究からすると、人間の場合は随分他の動物とは違っているとされています。何が違うかという、例えばチンパンジーは、生まれてすぐに母親の乳房にしがみつきます。これは、生まれる方向がそうになっているためです。母親は、生まれてくると同時に子どもを抱え、子どもは母親の乳房に食らいつき、そこから1年、離れません。つまり、チンパンジー、ニホンザルにとっては、本当に母親と一体化した世界しかないのです。

しかし人間の場合は、頭蓋が小さいうちに生まれて育たなければならぬのですが、かなり大きくなって生まれてきます。そのために、微妙な産道の中を回ってくるので、人間の胎児は向こう側を向いて生まれ、産婆たちが取り上げます。人間の胎児が泣くのは、取り上げてもらわなければならないという合図なのです。人間の場合は、本当に「産み落とされて」しまうわけです。そのため人間は、生まれたときの握力がどんどん減っていています。これは、赤ん坊の観察をしている人から聞きました。10年単位で見ていると、赤ん坊の手がだんだん開いてきて生まれているとのこと。それは、人間の誕生に握力が要らなくなっているからです。本当にそういう理由なのかどうかは分かりませんが、そう聞きました。

人間は向こう側を向いて生まれます。誰かが母親に渡してくれなければ生きていけません。そのとき確かに胎児は、目も見えない、耳も聞こえないかもしれないけれども、他者がいる気配を感じています。従って、人間が他者を知るのは、これまで思われていたよりもずっと早いのです。有名なものとしては、顔のマークに反応することです。人間の顔のマークという人間の形だけではな

く、動き方が人間に近いものに、最初の頃から反応します。これをバイオロジカルモーションといい、類人猿と全く違う認識の仕方をしているのです。9カ月頃になると、他者を他者として操作するようになります。自分に利他心を向けてくれる相手と、そうでない無関心な相手をきちんと分けているのです。従って、どうも人間は、最初から他者の中に生まれてくるようです。共同体の中に産み落とされ、相当に早いうちから、外の世界、同類の人間との関係をつくります。

その中でも特に、自分に愛着を向けてくれる重要な他者が選ばれています。その重要な他者が、徐々に自分の心をつくっていきます。従って心とは、重要な他者たちが織り成すタペストリーのようなものです。そこにさまざまな他者がさらに入ってきて、人間の心の中に一つの社会ができ、その出来上がった社会そのものもまた人間の心であるという状態が生まれます。人間にとって言葉の前に、既にかげがえのない他者、かけがえのない私というものがあるのではないかというのが、私の仮説です。

そのような人間が、次に家族や親密圏を形成していきます。こうして共同体の先に、他人、他者のケアなしには生きていけない生物として生まれる人間は、最初からケアが本能のように組み込まれています。精神分析では、例えばエディプス関係の時期が非常に大事であり、他者が生まれてくるときには最初から敵対関係が生じるとされています。ところが最近の霊長類学は、霊長類の自然史からしたら、そのようなエディプス関係はないだろうと考えます。インセストの回避、つまり、エディプス関係なしに親密さがあるケアの関係があるところでは、性関係が回避されるということが、ゴリラの世界で分かっているのです。インセストの回避は親密さが生んでいるということです。親密さを遮断するために回避するのではなく、親密さが先にあり、親密さがあるからインセストが回避されるのだという考えが、最近の霊長類学の見解です。それは、精神分析の考え方と対立しているのではないかと私は思っています。

エディプスコンプレックスの持っている反発関係は、実際には、個人が親密でエロ的な関係の

社会から別の、その親密さの中では絶対に満たされない性関係を持つために、性のハンターとして社会に出ていく時に発揮されます。これはエディプス神話の中でいえば、むしろ貴種流離譚の構造だと私は思っています。追放されるのではなく、むしろ自分が性の欲望を社会の中で満たすために出ていき、新しい共同体をどこかでつくりまします。従ってエディプス神話は、むしろ貴種流離譚の方向の神話として捉えたほうがよいのではないかと思いますし、日本の神話はほぼそれです。多くの貴種流離譚がいつていることは、外の世界へ出て共同性を求めていく、その欲動のエネルギーとして、性が初めて人間の中で重要な意味を持つということです。フロイトのように、家族がエディプス関係を持つために性が重要な役割をするのではないのでしょうか。

そのようにして人間は社会に出ます。そして、親密圏の中では親密さ故に得られなかったエロスの闘争が、社会の中で始まります。どうしても社会をつくらなければならない人間が、社会の中でエロスと自己保全というか、自分が充足した生命を持つことと、子孫を残すためにエロスの関係を求めることの中で矛盾が出てくるのです。社会とは、人間が活着している上でも、もともと矛盾の場であろうと思います。

家族の中では自然に親密な関係が得られたけれども、社会の中で親密な関係を満たそう、エロスの欲望を満たそうとすると、他者との競争が生まれます。しかし、その競争なしには、規範的な社会は生まれません。人間が、家族という人間関係と、社会での人間関係を二重に持っているのは、その矛盾の始まりでもあります。同時に、そうした矛盾を持っているからこそ文明を進展させることができたのです。実は、社会関係を持つ動物の中で、家族と社会が別々にあるのは人間だけです。他の霊長類は、単に家族関係が離散して一つの社会をつくっているか、家族関係をつくらずに群れのままでばらばらでいるか、群れのままで社会をつくっているかです。人間だけが、家族と社会の矛盾に悩んでいます。さらにいえば、親密さに囲まれた個体であることと、インセストを回避するために、親密なものから離れなければなら

ないという矛盾を人間だけが持っているのです。

そして、社会という場ができると、関係の絶対性が現れます。これは吉本隆明という、亡くなった思想家の言葉です。社会とは客観的に見ようとすると、人間の個々の意思や熱意の集まりであり、その個々の人間が社会をつくっていると考えた人がウェーバーです。逆に、『自殺論』を書いたデュルケームは、人間が個々でどのように考えようとも、社会というものができてしまったらそれは、人間の個々の情熱とは関係なく一定の力動で動くのだと考えました。社会は、この二つのものがあるのです。

人間がいかに社会の中で自己実現を、あるいは利他性を求めたとしても、また、われわれが医者として、いかに病気を持った人を救いたいという正義の熱意で動いたとしても、社会という場所に入ったときには、その私たちの熱意自体が逆方向になってしまいます。われわれが社会をつくり、例えば非常にシビアな話だと、精神病の人を何とか救いたいというそれぞれの情熱が精神病院をつくったとしても、それぞれの情熱による行動が患者を抑制することにしかならず、大量の抗精神病薬によって、精神病院という場所で精神の病気を治療しなければなりません。そうすると、熱心にその人のために思っている看護は、熱心に医者の指示をきちんと守り、抑制などの行動をしなくてはならなくなります。それを自分が失敗と感じたり、してはならないことだと思って、ちゃんと看護しているという意識がなかなか持てなかつたりします。精神病院というシステムの中で動いている、そうした社会の中の関係性がつくる関係の絶対性が、社会の中ではどうしてもあり、個々のわれわれの思いとは違う結果が起こってしまうことがあるのです。こうした構造が、われわれを社会の中で苦しくさせます。

それだけではなかなか救われません。われわれは何のために社会をつくっているのか分かりませんが、自分の生命の力に押し流されるようにして、さまざまな活動をします。その活動をするシーンで、さまざまな感情を持ち、その感情がわれわれを救ってくれることもあります。もちろん

ん、その感情のためにわれわれがさらに苦しむこともあります。コスモスという、われわれを取り巻いている、われわれを生かしているこの世界と接するときは、なぜかは分からないけれども朝日は美しいです。なぜかは分からないけれども、森の中に入ると気持ちがよいです。

われわれは生命なので、生命の命じるままに生き、子孫を残していけばよいのです。そして、同じ種の女性に引かれる何かがあればよいわけです。フェロモンがあればよいのです。ところがそれ以上に、われわれはさまざまなものを美しいと感じ、引かれます。さまざまなものに癒やされます。われわれは、そのように世界を構成してしまうようにできているのです。そのことによって人生の意味ができ、かけがえのない私であったものが、かけがえのない自分の人生を持つことができるのだと思います。

そしてまた、世界との関わりが、個々の関係に戻るので、この四つのレベルが常に断絶しながら循環していきます。このレベルそれぞれが葛藤をはらむことによってわれわれを苦しめているけれども、結局この循環の中でわれわれは満たされ、何らかの幸福な気持ちを得ることができているのです。そうした幸福な気持ちを最大限に感じてもらえるようにすることが、われわれが他者に関わる利他性の意味ではないかと思っています。

話が犬風呂敷で大きいですが、このようなことを考え、利用者の生活のこまごましたことに付き合います。ほとんどの利用者、患者がわれわれの精神医療の元に来るときには、社会から脱落し、押し出されてきます。われわれがしていることの多くは利用者を人間関係の中で救い、非常に感謝されることもあれば、われわれの力が足りず、精神病院に入ってそのまま出られなくなってしまうケースも、われわれが関わっている中でもあります。

そうした中で、病院の医療や、自分が診察室にこもっているだけでは得られなかった、本当にこれまで病院では見なかった、利用者の喜びや感謝もありますし、私にとってチーム医療を始めて最もよかったことは、スタッフたちの喜びが私の喜びになることです。私はこうして、ここで犬風呂

敷なことを話していればよいのです。1人で、診察室で患者と話しているときのような大変さもなく、非常に気楽です。その分スタッフたちが、ACT という仕組みの中で24時間利用者ケアをしています。

これまで病院では得られなかった、自分で判断して自分の責任で、担当した人の人生そのものに関わっていくということに、スタッフたちが大変な重みを感じています。それは、スタッフが生き生きしているので分かります。それを見ている私が非常にうれしくなり、このような仕事をしてよかったと思えるのです。医者としての仕事はあまりしていないのに、このような仕事をしてよかったと思えるようになれます。それが利他性なのではないか、生活と人生の中にこうした循環があると、私は今感じています。

そうしたことを考えていたときに、ふと読んで、これだと思ったものがここにあります。熊谷晋一郎さんという、東京大学の研究をしている医者ですが、自身も小児まひで、口で注射をします。研修医のときに、子どもの母親が「そんなむちゃ、やめてください」と止めるのですが、周りが信用してくれているので、大丈夫だと説得してくれると、簡単に打ちます。そのような体験が、逆に今度は患者家族を癒やしていきます。自分たちがそうして生きていけるということを伝えてきた医者です。

その彼が現在は、精神医療の中で当事者研究をしています。その中で挙げていることは、「予測不能な自分と他者の心の働きに対して、きちんと驚きを抱き関わること、それがどこかで完成してしまうこともなければ、終わることもできない対人援助職もまた、やはり当事者なのだ」ということです。同じ状況に投げ込まれていながら、関係した当事者同士としてのそうした関わり、精神療法があることを、この熊谷晋一郎さんの言葉が教えてくれました。

これまでのように診察室の中に閉じ込められ、人間の心理を深掘りしていく精神療法も大事です。しかし、オルフェウスが精神の闇の中に下りていくような精神療法だけではなく、生活の中ではもっと肯定性の強い、人間は最初から関係の中

に生きていて、その関係が人間関係のさまざまな偶然の中で救われていき、やがてコスモスに帰るという肯定的な人間観を持った精神療法を、基礎に据えられないかと考えています。そして、人間の多くはトラウマをどこかで得ているので、トラウマを持った人に対しても、そのトラウマを、過去にさかのぼるのではなく、さまざまな人との関わりの中で癒やしていくような現在性が大切です。そのことによって最終的に、人間はこのようにあるべきだ、ではなく、どのような人生もよかったという多様性の中で関わりが育てられていきます。そしてまた、われわれと別れていくこともあります。そうした精神療法へ変わっていてもよいのではないかというのが、私の考えた結論です。

これだけでは空想的すぎるということにもなると思います。まず、統合失調症という、重症といわれる精神病をわれわれは見ています。統合失調症の回復を促すポイントは何かということに対し、現在の地域精神医療の結論の一つとして、こうしたものがあります。『ビューティフル・マインド』という映画に出てきたジョン・ナッシュさんは、本当に妄想の激しい、宇宙的な妄想を持っている統合失調症の方で、ゲーム理論によってノーベル賞を取っています。その方が晩年にかけてかなり寛解しています。実際のフィルムには本人を撮ったドキュメンタリーもあり、見た感じは本当に慢性の統合失調症の人なのですが、黒板の前に立って授業を始めると回復してくるのです。

その方が、自分がなぜ回復したかと考える中で、回復に必要なことは、安全を守られること、それから自由を得られることだといっています。プリンストン大学でノーベル賞級の研究をしたのでしょうけれども、この方は自由に振る舞うことが許されていたのです。そして親密さがあること、親密な関係が持てることも必要だといっています。ジョン・ナッシュさんを、ずっと奥さんが支えてくれています。それによって、奥さんの目から見ると、結婚した頃に比べて回復したときのほうが成長しているのです。

そうしたケースがあり、同じようなかたがたをわれわれが地域で20年、見続けているうちに、も

ちろんうまくいかなかった人もいますが、うまくいく中で、本当に見上げるような、祝福してあげたくなるような人生を送る方もいます。そうした方の1人を、私の『危機の時代の精神医療』（日本評論社、2022）の中の簡単なエッセイで書いています。宇宙人の妄想を持っている方ですが、回復してから、皆に関わってもらって自分の人生がどれほど良かったか、現在がんで末期でも、妄想を見ながらそうしたことを言うのです。私が引退するときには、この方が宇宙銀行から何兆円とお金をくれるそうです。この本の中で、『アウトリーチ、日々是好日一微笑む宇宙人、救われる地球人』というエッセイに書いているので、もしよければ、この本を買って読んでみてください。

少し話がそれますが、現在の薬物療法について、プロイラーの時代からどれだけゆがんでいるかということ、実は、プロイラーの時代に比べて統合失調症の予後が、薬物療法によって良くなったというエビデンスは全くありません。そのことについてさまざまな文献を調べた本格的な論文もこの本に収録しているので、よければそれも読んでみてください。

プロイラーは、100年前に統合失調症という病気の概念をまとめたときに、正常な状況や慣れた環境で治療することがよいと言っています。他にも驚くべきことが書いてあります。『病院治療の有害なものは、患者の症状がまさに抑圧によってかえって悪化することで、患者が自由を得ることができれば、一層、健康な状態に向かう』と書いているのです。他の所では、統合失調症は大体5年で進行が止まるとされ、そこから後は緩やかに良くなっていくと書いてあります。どうもわれわれは病院医療に治療を集約していくことによって、プロイラーの100年前の提言を裏切ってきたのではないかと思います。このプロイラーが言った状態を、さらに適切な薬を使いながら、地域で見たいけるようにしたいです。

われわれが地域で活動していて思ったことについて、『精神療法』（50巻第2号）にエッセイを書いているのですが、地域精神医療における共感、病院医療やこれまでの精神医学という枠内で考えている共感と、随分違う感じがします。地域

にいます、こちらは強制的なことではできません。お邪魔します、伺ってよろしいですかと言ってこちらがあいさつをして、平等な関係として会います。もちろん、人の家を訪問するわけですから、時にはお土産を持っていきます。自然にそれが行われるのです。

こちらもお茶を出してもらっています。慢性の統合失調症の人が一生懸命お茶を入れて、葉っぱばかりのお茶だったり、粉が溶けていないどろどろのコーヒーが出てきたりしますが、こちらは「ありがとう」と言って飲みますし、時々はお返しのために何か持っていきます。そうした関係の中で支援関係も行われるのです。これは病院も含めた、ゴフマンのいう全制的施設、つまり、人間関係やその人の都合よりも施設の都合によって全てが決まっている施設では、決して行われ得ない関係です。

それから、われわれが生活の場に出向くので、生活の小さなところにさまざまな共感が生まれます。相手の家には家族の歴史も積もっていて、分かりやすいところでは仏壇があります。その仏壇に対してわれわれがどのような態度を取るか、利用者はしっかり見ています。家族、母親にだけ守られ、外へは妄想のために全く出られず、付き合いしてきた母親が亡くなった後、その方にもわれわれは訪問し、生活に必要なものを届けているのです。その人の所へ行くときには必ず、その人が作った、仏壇ではない、単に写真が置いてある所にお供えするものを買っていき、お供えをして、あいさつをしてから話を始めます。それが当たり前になっています。

そうしていると、今度はその方が、私が帰るときに必ずお茶のペットボトルをくれるのです。私が仏壇でしているようなことを、私に対してしてくれるようになります。他の人は絶対に入れてくれない所に入ることができ、生活を支援できるようになるのです。そうした互酬性の場で偶然が生まれ、その偶然から生まれたきっかけを逃さないようにして集めていきます。それがわれわれの一つの治療というか、関わり、関係、支援の方法です。そのような偶然性を引き受けることが大切であり、共感とは、そうしたことを含めた共感で

す。これは、私が診察室では決して得られなかった関係だと思っています。

支援者自身が責任を持ってしっかり関わるので、それぞれが深く傷つくこともあります。そうした時の支援者同士の支援をおこたらないことです。支援者同士の傷つきを見逃し、支援者が脱落していくことを防ぎます。チームとして支援者同士も共感していく、その共感の仕方、支援者同士の助け合いが、そのまま利用者に反映します。ヒエラルキーの中で上の命令に従っている、ヒエラルキーの下の支援者は、自分の下に来る患者に対し、自分が上にされているようなことしかできません。それが病院という、ヒエラルキーがなければ維持していけない施設で行われるチーム医療の、一つの限界だと思っています。もちろん、その限界を踏まえた上でどうするかを考えることが必要でしょうけれども、実際には病院の中にあるとなかなか気付けません。

そのようにして今度は、地域で得たわれわれの経験を必要とする病院医療の中にも戻っていきます。これがまた、われわれの個別の治療と社会の大きな循環になっていくのです。これはホロンです。さまざまな循環がさまざまなところに多重にできていく社会、地域がつくっていかれると思っています。私の拙い話は以上です。ありがとうございました。

中尾：高木さん、講演ありがとうございました。多職種のチームで精神障害の患者を、診察室から飛び出して地域で見に行く、その人のエピソードを地域の中に組み込むことで回復を目指していくというところを、非常に分かりやすく話してくれました。高木さんが先生という言葉を使わなくてよいという理由を教えてもらえた気がします。特に個々の家族、それから社会、世界がどのような関係性を持っているのかという話は興味深く、理解の助けになったように思いました。それから、オープンダイアログの取り組みの方法として、最後に具体的な事例も通して説明してくれました。質問や感想などがあれば、ぜひお願いします。

A：高木先生の話をごこうして聞くのは30年ぶりです。先生の間人観や世界観などを随分お話しされたと思います。全体的に、統合失調症の病理というのが、最近では精神科の中でもあまりいわれなくなってしまう、一方では軽症化の話もされています。最初から人間関係の密なタペストリーの中に生まれ落ち、その中で関係を成熟させていくことが人間の成熟のありようであるという、先生のお話はよく分かります。

しかし一方では、最近の統合失調症の軽症化や発達障害のありようなどを見ると、こうした成熟の過程ではないような、文化が違うというか、違う在り方を世の中全体が少し許容するようになり、もう一方では発達障害が目も浴び、統合失調症、世界対個の対立のような、妄想の世界のような、世界劣悪感といったような事があまり出ない形態になりつつある気もします。そうすると、先生の世界観と、現在の統合失調症の在り方や、発達障害圏内の雰囲気の人たちとの世界観を、先生が持ちながら、そうした異文化の人と付き合っていくというスタンスにするのか、それとも、統合失調症や発達障害の人が持つ窮屈さや辛さを、先生の側の世界観と相互作用がある中で治療が進んでいくのか、そのイメージが少し湧きにくいのです。

高木：精神病理という視点から見ると、その人の苦しんでいるものがその人の中にあり、そこにどう焦点を当てるとかになると思います。発達障害ではなく、明らかに統合失調症の方々と生活の中で付き合ってくると、彼らは結構、二重見当識という武器を持っていて、妄想世界をわれわれとの関係の世界としっかり分けてくれるのです。もちろん妄想世界で逸脱行動にいくときは、それをきちんと阻止するしかありません。現実世界での関係がどこまでできているかによって、その後の経過は変わります。

しかし普通は、そうでなければ徐々に現実世界とも付き合っていく、二重見当識がしっかりできて、現実世界の中で妄想世界とその人の現実がぶつからなくなってくると、皆、随分と暮らしやすくなっている気がします。恐らく現在の世の中

も、良い意味で多様性を認めていっているのだと思います。ただし、私が発達障害に関して最も心配していることは、発達障害のような多様性を認めるといいながら、実は多様性を排除していることです。わがままは許すけれども逸脱は許さないという雰囲気があり、実際にはいったん切り離すということが、現在の世の中では起こります。診断のレッテルによって発達障害を、子どもだったら支援学級に切り離してしまいます。切り離してからの復帰の道が考えられておらず、多様性という言葉をいいことに、こちらの世界に全く戻ってこられないような所にその人の場所をつくってしまっていて、ある意味、排除の構造がますます強くなっている気がします。

もう少し社会と個人の間を考えたとき、その間に起こっている矛盾をどう解決するか、これは精神科医の個人の精神療法うんぬんではなく、世の中全体の変革を考えない限り変わりません。現在は、多様性といいながら実は排除しています。包括といいながら、共存といいながら、共存できるレベルに上がってきなさいということだけを言っている気がします。答えになっているかどうかは分かりませんが、以上です。

A：もう一点、質問します。恐らく光愛病院かどこかにいたときに、妄想の患者に対してデポ剤を打って大ごとになり、デポ剤を打つ関わりや回復の関わりで、その後、治療がうまく進んだというような症例を話された気がします。私の思い違いでしょうか。

高木：非常に少量のデポ剤で、ようやく何とかなった人でしょうか。

A：そのときは、医療という枠や薬物療法を介してかなり大胆にというか、患者からすると侵襲的かもしれないけれども、結果としてうまくまとめ上げたという例を話されたことを何となく覚えています。

高木：『治療の聲』に書いているかもしれません。

A：それを見て、恐らく ACT であれば、そうしたラジカルな解明はできないのではと思いました。しかしもっと日常の現実世界での、仏壇に物を供えることや訪問することなど、穏やかな介入という用語弊があるかもしれませんが、それによって、先ほどの、二重見当識の片一方の世界を膨らませていくという話であると理解してよろしいですか。

高木：はい。実は、私は、あのケースについてはその後、痛い目に遭っています。その患者は、本当に少量のデボ剤で妄想もきれいに消え、結婚もしました。しかし私が主治医を離れてから、少し夫婦関係が悪化して、そのときに、私がかつて往診して無理やり入院させたことについて、新しい主治医に激しく詰め寄り、そこからどんどん崩れていったようです。そのことがあってから、傷ついています。医療としてうまくいき、結婚までして幸せだという話も聞いていました。それは、やはり統合失調症は大変だという言い方をしてしまうこともできるかもしれません。私が強制医療、強制入院、強制のデボ剤などをしてきたことについて、次の医師に詰め寄っていたと聞き、これは関係の問題だと思いました。私は医者として、彼女の言いたいことを全て抑えていたのだと思います。

中尾：ありがとうございます。他にいかがですか。

B：30年ぶりに話を聞かせてもらいました。先生が統合失調症と付けられた後の話が、恐らくこの話だと思います。関係の絶対性をつくっているものは、病名だとあると思います。高木先生は、統合失調症という病名があって、治療の考え方変わっていくことと、幻覚妄想病ではない、脳機能のバランスが崩れる（失調する）といえよと言っていました。

本日の話を聞くと、そこから離れてまた20年間、スタッフに話すときに、関係の絶対性から離れてどのような話をしますか。私が看護師に言うときは、認知症でもレビー小体型認知症だと言っ

たり、ラピッドサイクラーの双極性障害だと言ったり、アスペルガー傾向のある統合失調症だと言ったり、さも分かったように話します。その予後を測ったような話もしなければなかなか伝わりませんし、難しいところがあります。それは、関係の絶対性をつくることになってしまうとは思いますが、先生の ACT において、そのヒエラルキーもなく、出口性もある程度なく話す内容とはどのような感じなのでしょう。

高木：私は現在も簡単に、精神医学の医者として見れば、これはこうだと伝えます。看護のあなたから見たら全く違うところもあるよねと言い、それによって議論ができます。スタッフが、いかにそうした議論ができる人に育つかだと思います。

旧来の精神医学には結構、私は身につけているという自信があり、その言葉を使って話すことも得意です。医者はヒエラルキーさえなければ、病気を見る目としての症候学は非常に必要だと思っています。現在の若い医者を見ていると、とにかく症候学がありません。

B：ありがとうございます。

C：先生、ありがとうございます。先生のキーワードで、回復を促すものは安全、自由、親密さ、これは強く訴えてきました。恐らく先生は安全、自由、親密さを確保するために、人とは何か、家族とは何か、社会とは何かと逆に考えていったのだと思います。本日の話の順番は逆でしたが、きっとそうした道筋で考えたのだらうと思いました。

高木：そうです。

C：もちろん両方は行ったり来たりするのだと思います。質問は、地域において患者を見て、安全、自由、親密さで包み込んでいっているにもかかわらず患者の抱える息苦しきとして、どのようなものが大きなウエイトを占めますか。息苦しきさせているものは何でしょうか。

高木：さまざまなものがあります。私の場合は、アウトリーチという形で家族に入っていくことが多いです。私の所へ来る人は、家族がもうどうにもならないから何とかしてほしいと困って相談に来る人、あるいは、家族は退院させないでほしいけれども病院は退院させなければならないので、それなら ACT に頼もうと考える人たちが多いです。最初から家族との葛藤を抱えていることが多いのです。そこに入っていくので、家族葛藤が最もつらいです。この家族で暮らしていく限り良くならないし、われわれも冷静になれません。うまくいく場合は、離れて1人暮らしをしてもらいます。それで非常にうまくいった場合があります。

それから、子どもにこだわらなくてもいいように、家族のほうを支援します。子どものせいでもうこれまで旅行にも行けなかったという家族に、こちらが泊まり込みで支援をして旅行に行ってきたら、それで関係が開けてくることもあるのです。しかし、引き離そうにもお金がなく、家族が固まって暮らすしかない場合は本当に苦労します。家族は大変だと実感します。もちろんその他にも、仕事や社会などさまざまなリクエストがありますが、家族の大変さに比べると大したことはありません。家族会で、自分たちがいなくなったらどうすればいいのかと聞かれたときに、「いなくなったほうがうまくいきます」とつい言ってしまっただけで、大ブーイングになったことがあります。

中尾：最後に、どうぞ。

D：私も精神科病院を運営していて、Y田という当院の看護師長が高木先生の所へ勉強に行っています。彼女を通じて先生とかなり近い関係で、先生とも少しやりとりをしました。先生の本日の話は本当に神経を研ぎ澄ませ、しっかり楽しく聞かせてもらいました。どうもありがとうございます。

高木：ありがとうございます。

D：先生の理解する人間理解という意味では、本日は非常にセンシティブに、新鮮にいろいろ聞き

ました。ACT やオープンダイアログは日本でスタートした時代から見ているのですが、もう少し実践的に広がってもよい内容だと私は思います。しかし現実には、九州においてもなかなか広がっていません。マスコミが随分サポータータイプに動いても広がっていかないという現実に対し、私の理解の間違いなのか。もう少し、われわれ専門の間でも広がってよいはずなのに、どこか自己満足過ぎて、限界があるのだろうかと思います。いかがでしょうか。

高木：私は、少し無謀なところがあるからできていると思っています。もう少しそれがしやすくなるシステムは絶対に必要ですし、経済基盤も必要だと思います。それがないために、したいといって頑張っている人もしぼんでいっていますし、頑張っていて訪問看護ステーションで理想的な看護をしたいといっている人たちが、だんだんできなくなってしまっています。まずはもう少し小さな地域で、したい人が集まってきちんとできるようになっていかなければなりません。現在、オープンダイアログも ACT も全国に対しては伝えていますが、自分の足元でそれを広げることがなかなかできない状態です。日本が外国のものを輸入するときは、得てしてそうなりやすいです。

中尾：ありがとうございます。議論も非常に活発になり、大変、有意義な会だったと思います。本日も講演いただいた高木さんに拍手をお願いします。最後に閉会の辞を、福岡行動医学研究所の会長である林道彦さんをお願いします。

林：高木さん、本日はどうもありがとうございます。お話を聞きたいと、ずっと思っていました。それは、ACT を日本で最初に導入したとき、実はその前に、統合失調症の名称を提案されたということを知ったからです。確かにあの時期から、日本の精神医療が大きく変わった気がしていました。なぜだろうと思っていましたが、本日、先生の話聞くうちに、何となく分かったような気もしてきました。

先生が大変な臨床家であることはよく分かりま

した。精神病理学的な知識も豊富ですし、臨床に基づいてオープンダイアログをして、それをまた精神病理に還元してみせるという技をなさる事私も、そうなのかと思った次第です。本当に貴重な講演をありがとうございました。

福岡行動医学研究所の宣伝を少しさせてもらいます。中尾弘之先生が1998年に初代の所長になり、それから松尾正先生、そして、4年前から神庭先生に所長を務めてもらっています。何をする所かといつも聞かれ少し戸惑ってしまいますが、現在は雑誌を1冊、発行し、それから、このような講演会を1回か2回、開催しています。その他

にもさまざまな企画をしたいのですが、あまりお金がないので、会員が増えてくれることを見越して宣伝をお願いしたいと思っています。どうぞよろしくお願いします。本日は中尾先生、ありがとうございました。

中尾：林さん、ありがとうございます。本日はこれで終わります。皆さま、ご参加どうもありがとうございました。

(了)

多職種による訪問支援の場における精神療法

0. 自己紹介

ACT (assertive community treatment) を京都に展開 (ACT-K、2004~)

ACTとは

- 重度の精神障害者を対象とした
- 医療と福祉を包括した多職種チームによるアウトリーチ支援
- 24時間365日の危機介入も行う

20年間の学びとして

- 精神病理、精神療法をコミュニティ・多職種に
- 「知」から「姿勢」へ
- ヒエラルキーのないチームづくり
- ダイアログの思想と方法を取り入れる
- コミュニティの再生
- 新自由主義に対抗する対人援助の拠点形成

I. 精神病院体制からコミュニティへ

患者に対して現実に治療的であることは、患者の現実生活のニーズに注目することである

(モシャール)

仲間のような互酬性

(ク)

地域精神保健における精神療法は「全体としての地域社会の中に統合されることが必要」であり、「生活体験の連続性の中に精神的苦痛を伴うエピソードをうまく組み込む」役割を担う

(ク)

患者のこれまで言葉にできなかった新しい経験を表す新しい言葉をコミュニティが共有する

(オープンダイアログ)

II. 人間的時空を囲む世界 その断絶と循環

〈個〉 ⇔ 〈家族〉 ⇔ 〈社会〉 ⇔ 〈世界〉

①〈個〉あるいは「かけがえのない私」の誕生

- 胎児と母体の刺激—反応循環
- 共同体の中への「産み落とされ」
- 他者の自明性
- 「重要な他者」との交流
- 「かけがえのない私」としての他者のタピストリー

②〈家族〉あるいは「親密圏」の形成

- 本能としてのケア関係 (エロスの親密関係)
- エディプス関係 (フロイト) vs 親密さによるインセスト回避 (現代霊長類学)

③〈社会〉その「関係の絶対性」

エロスの共同性（家族） ⇔ 規範的共存性（社会）

インセスト回避のために抑圧された性の解放としての社会への遍歴

⇒ 他者との闘争としての自己

私を生かす社会（ウェーバー） vs 私を奪う魔物としての社会（デュルケーム）

「関係の絶対性」という呪縛

④〈世界〉、あるいはコスモス、そして交歓

自然〈世界〉との交歓関係

自然を美しいと感受する奇跡

関係の偶然性への開かれ

この循環の上に私たちの対人支援の姿勢と実践が展開

「予測不能な自分と他者のこころの働きに対してちゃんとおののきを抱き……どこかで完成してしまうことも終わることもできない対人援助職もまた、一人の当事者」（熊谷）

⇒ 同じ状況に投げ込まれて生きながら関係しあう当事者同士としての精神療法
肯定性・現在性・多様性へ

Ⅲ. 統合失調症の地域における回復

回復をうながすもの

安全・自由・親密さ

E. プロイラーの預言（100年の背信）

① 正常な状況、慣れた環境で治療することは一般によいことである

② 統合失調症は特定の適応があるときにだけ入院が必要

③ 概して言えば、早期退院がよい結果となる

④ 病院治療の有害な点とは、患者の症状がまさに抑圧によってかえって悪化することである。患者は自由を得ることができれば、いっそう健康な状態へと向かう

『早発性痴呆または精神分裂病群』、『精神分裂病の概念』より

Ⅳ. 地域支援における「共感」（響感）

地域 他者と平等に（生活者として）出会う場

⇔ 「全制的施設」（ゴッフマン）

生活感に共鳴する場 家族の歴史が堆積する場

互酬性の場 偶然性を引き入れる場

チーム 対人支援者に対する支援の重要性

参考：

- ・ 21世紀の力動精神療法試論. 精神療法44:4 2019 (『危機の時代の精神医療』所収)
- ・ 地域精神医療と共感 ACT, オープンダイアログの経験から. 精神療法50:2 2024
- ・ 対人支援のダイアログ 金剛出版 2020
- ・ NHK「こころの時代 地域がつなぐ“こころとこころ”」
<https://vimeo.com/541201456> にて視聴可能

人間学的精神医学とスピリチュアリティ

—井原裕氏との対談録 前半

(神庭)

メールでの対談をお引き受けくださり感謝します。

先生は、精神科医療の現場が、心理療法を軽視し、薬物療法を偏重する傾向にあることに、鋭い批判を展開されておられます。精神薬理学を専門としている私にとっては少々耳の痛いご指摘です(笑)。しかし、精神科臨床の薬理療法の現状を考えると、先生のご指摘には教えられること、賛同できることも多々あります。

さて、先生が自治医科大学におられた宮本忠雄先生から精神病理を学ばれたことは知っていました。あるとき僕の大学の同級生で内科医として活躍した知人が主催する「信仰と医療」に関するウェブ勉強会で、先生が「患者中心の医療」について講演をなさることを知り、こっそりと視聴させていただいたのです。その講演のなかで、『精神科医 島崎敏樹—人間の学の誕生』に触れておられた。その「人間学的精神医学」が宮本先生の師匠にあたる島崎敏樹先生に遡ることを知りました。僕が近年、精神科臨床におけるスピリチュアル・ケアに関心を持っているため、先生にメールを差し上げ、「先生はスピリチュアリティ」をどうとらえているのか、とお聞きしたところ、先生からいただいた返事には、「『ひとりの人間として、過酷な人生を、それでも生きる』ことが、スピリチュアル・ライフであろうと思っています。それは、私ども精神科医にとっては、『ひとりの精神科医として、過酷な臨床を、それでも続けていく』ことであり、私ども精神科医は、患者さんに対して、『ひとりの人間として、過酷な人生を、それでも生きる』よう促していくことが、精神療法である。…私ども精神科医にとって、spiritual growth への道は、ほかならぬ日々の診療だと思っています。精神科医の仕事は、神に仕えるような静謐な心境で淡々と続けることだと思います」とありました。

とても惹かれる言葉でしたし、いつまでも気になる言葉でもありました。そこで「人間学的精神医学」についてさらにお教えいただきたいと思い、この企画を思いつきました。まず、このご著書を書こうと思いついた動機、そして島崎精神医学とはどういうものであったか、そして今日に至る流れなどからお聞きしたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

(井原)

『精神科医 島崎敏樹—人間の学の誕生』を書いたのは、英国留学の挫折感ゆえです。不全感ばかりが残りました。精神医学認識論について研究するつもりで留学したのに、途中から PhD コースに進む話ができませんでした。円高のおかげで日本の貯金が価値をもって、授業料も払ってしまいました。でも、ほどなく認識論的な思考を展開するには、自分の英語力が上がらないことを痛感しました。それで実行機能に関する研究を追加して、歴史的・認識論的研究半分、データ研究半分の学位論文を突貫工事で作りました。ただ、「中途半端だった」という挫折感は大きかった。それ以上に、自分が本当は何をしたかったのか、何のために精神科医になったのか、わからなくなりました。イギリスから帰国して、よき縁をえて花巻病院へ、そして、順天堂へ。そういう紆余曲折のなかで、夏目漱石の「私の個人主義」(岩波文庫『漱石文明論集』)を何度も読みました。漱石の英文学研究の挫折とそこから作家として再出発する際の文章です。私も漱石と同じで「他人本位」だったと思います。かといって、漱石ほどには「自己本位」になれません。せめて自分の原点を見つめよう。そう思って、高校生頃に読んだ島崎敏樹の本を再読しました。クリスチャンの神庭先生には「回心」に譬えるとわかりやすいかもしれませんが。長くて苦しい夜の連続のなかで、「自分に帰れ。それ以外に生きる道はない」と悟りま

した。人生を棒にふるつもりで、初心に帰ることにしました。

島崎敏樹は、東京医科歯科大学の初代教授。その一番弟子が宮本忠雄自治医大名誉教授で、私は宮本先生の直弟子ですから、系統としては島崎の孫弟子ということになります。島崎先生の直系の弟子としては、そのほかに宮坂松衛、小田晋、大森健一。宮本先生の直弟子として加藤敏、阿部隆明、阿部裕、阪上正巳、大塚公一郎といった面々です。これが関東のいわゆる「人間学派」を構成するメンバーと言っていいでしょう。宮坂先生は脳波の先生ですから、少し違いますが。

ただ、この人間学派の先生も、島崎敏樹の著作の思想的な面まで引き継いでいるわけではありません。島崎先生の著作は、『感情の世界』『心で見る世界』『生きるとは何か』などです。特に、『感情の世界』は、内在的神秘主義ないし汎神論を語っていて、宗教的な著作です。文章の柔らかさに反比例して、内容は高度です。私も十分理解しているとはいえません。

(神庭)

英国留学が先生の挫折体験、ヤスパースの言う「限界状況」だったのですね。

ケンブリッジ大学からPhDを与えられたのですから、得がたい成功体験をされたものとばかり思っていました。しかし、僣越ながら、英国での挫折があったから、今の先生の精神病理学や精神療法が生まれたと言えるのでしょうか。「生きがい」とか「生きる意味」とかは、それを失ったとき、あるいは失いそうになったときに初めて「探し求める」ものです。平々凡々と生活しているときには、考えもしないものです。精神科を訪れる患者さんも大きな挫折を経験しています。そこから新たな「生きがい」を探す旅が始まります。その支援をすることはまぎれもなく精神科医の仕事です。

「他人本位」では「生きる意味」を見つけることはできないと思います。上田紀行氏が『生きる意味』に書いているように、「私は私自身の『生きる意味』を想像し、私の生きる世界に意味を与える存在なのであり、世界の中心は私たち自身に

ある。(中略)そして私達の周りには私だけでなくたくさんの中心があることが分かってくる。(中略)私のかげがえのなさに気づくことは、あなたのかげがえのなさに気づくことでもある」と言えましょう。私達はとかく「他人本位」になりがちです。つまり、他者が持っているものを欲しがり、他者が得ようとしているものを得ようと思ってしまう。それはすなわち、「自分」が何を求めているのか、何をしたいと思っているのかを見失っている姿です。

さて島崎先生に話を戻しますと、先生のご著書に誘われて、『生きるとは何か』と『心で見る世界』を読んでみました。どちらも、読後にしんみりとした、そして癒やされた気持ちになりました。

敏樹先生は島崎藤村の姪の息子であり、西丸四方を兄にもつという家系の精神科医という印象が強いせいで、重なってしまうのですが、どこを読んでも詩人や作家のような美しい日本語で溢れています。また余談ですが、九大の後輩が藤村の『夜明け前』を読了したと聞いて、僕も毎晩少しずつ読み進めていることも影響しているかも知れません。今住んでいる伊那谷の飯田と『夜明け前』の舞台となった馬籠宿とは車で40分程度しか離れていませんので、何度か訪れたことがあります。それはさておき、僕がキャリアの初期に読んでいたら、あちこちに傍線を引いて、書き込みを入れながら読んでいただろうと思います。島崎先生は、人のこころを深く読み解く感性と該博な知識とそれを表現する文才とを備えた教養人であり、神谷美恵子が私淑し、島崎先生と出会ったことで精神医学の道を選ぶことを決めたというだけのことはある人物だなと思います。

ではそろそろ本題に戻り、島崎先生から宮本忠雄先生へと流れる「人間学的精神医学」のことをお聞きしたいと思います。島崎氏の精神医学をあえて“人間学的”と形容するとき、その精神医学の核となる要素はどのようなものなのでしょう。それは、宮本氏のなかでどのような形へと造形されていったのでしょうか。

(井原)

実のところ、島崎先生ご自身は、自分の学問を「人間学」という言葉でくくられることに、最後まで抵抗していました。実際、『感情の世界』にも『生きるとは何か』にも、「人間学」という語は出てきません。そのあたりの事情を臺弘先生*はこう語っています。

「もっとも人間学的といわれると、妙にしり込みした。自分に課した枠組みがもっと豊かなことを言いたかったのだろう。彼の学風をしたって、彼の許には各地の大学から俊秀が集まってきたのに、彼自身は50代半ばにして今度は精神医学から抜け出して、さらに広い世界に身をおこうとした(臺, 1977)」

日本の精神医学において、「人間学」とは「現存在分析」とほぼ同義でした。この潮流は、1950年代後半にドイツから日本にやってきました。慶應義塾大学の新海安彦、京都大学の木村敏、東京医科歯科大学の宮本忠雄といった諸先生方が『精神分裂病』I・II(みすず書房)を出したのが、1960-61年です。これを受けて、1960年の精神病理懇話会では、荻野恒一、小木貞孝、宮本忠雄といった当時30代の若手が「妄想の人間学」と題するシンポジウムを行っています。そのときに、島崎先生は、「人間学」という用語を使う若手に対して、鷹揚な姿勢を示しつつも、留保をつけています。

「つまりこれはきわめて zeitgebunden な思想じゃないかと思われれます。これはすぐれてヨーロッパ的な思想ですが、ヨーロッパ的な思想は人間の世界的な生存状況の変遷によって変容していくので、こういうことを我々は念頭において、根底において理解すべきじゃないかと思えます。」(島崎, 1961)

島崎先生が何でこんなに慎重なのかといえば、「人間学」も「実存主義」も「現存在分析」も、それどころか西洋哲学それ自体すら、所詮は舶来の思想にすぎないからです。「現存在」だの「実存」だの「超越者」だのと難しいことを言っても、それを日本の現状、日本の精神科臨床に根差した思想にしなければ、何の意味もありません。

ちょっと、背景を説明させてください。実存主

義の人間学は20世紀の西洋を支配したように思われがちですが、ここには誤解があります。キリスト教の影響が揺らがなかった地中海諸国や南北アメリカには、実存主義はありませんでした。イギリスもそうです。実存主義は、ドイツ語圏とその周辺特有の現象です。19世紀後半のドイツといえ、学術的にも、思想的にも世界のトップでした。だからこそ、明治政府だって「蘭学の次は、獨逸学だ」ということで、獨逸学協会を作って彼の国の法律と医学とを移入しようとしたのです。この科学と技術の台頭により、ドイツ語文化圏においてはキリスト教会の影響力の喪失という出来事が生じていました。キルケゴール、ニーチェ、ハイデガー、ヤスパースと続く実存主義の大山脈は、このような時代背景において理解しなければなりません。

クリスチャンの神庭先生にこう申し上げることは、「釈迦に説法」「イエスに聖書」かもしれませんが、日本の精神医学が人間学・実存主義を導入するときに、この思想を「対照群」としてのキリスト教との比較において、読まなければならないのでした。これらの哲学には、「ポストキリスト教の哲学」「神学批判としての哲学」「キリスト教のもたらしたトラウマから脱却するための宗教二世の哲学」という側面があります。キリスト教には、排他的で、教条主義的で、独善的なところがあります。さらには原罪説や終末論など、素朴な信者の恐怖心を煽るようなところがあります。実存主義は、ニーチェの「奴隷道徳」批判が有名ですが、こういうキリスト教の闇の部分こそ鋭く批判したのです。

しかし、サルトルを除いて、実存の哲学者たちは、キリスト教を捨てていません。キリスト教のもっとも良質な部分、倫理的で、スピリチュアルなものは、そのまま受け継いで、むしろ、いっそう純化させていこうとしたのです。したがって、人間学を精神医学に導入する際には、その良質な

*臺弘：島崎敏樹君の思い出。島崎敏樹先生追悼文集刊行編集委員会編集『心で見る生涯—島崎敏樹先生追悼文集』、p. 40-42、東京医科歯科大学神経精神医学教室、東京、1977。

部分、スピリチュアルな部分にこそ可能性を見ていかなければなりません。

(神庭)

レフ・トルストイは、「キリストの復活や最後の審判などは信じない、キリストの教えのなかに神の意志が現れている」と言ったといいます。ロシア正教会は彼を破門しようとしたほどです。しかしこの思想は世界各地で共鳴者を生み出した(島蘭進『宗教を物語でほどく』)。“教会のキリスト教”を信じることができなくなり、およそ10年間作品を生み出せずにいた。やがて、人のこころの弱さ、空白を描いた短編『イワン・イリイチの死』を書き上げました。スピリチュアルな苦しみと救いの一つの形が描かれています。「死は終わった」「もはや死はない」と自分に向かって言う最後は感動的です。

島崎先生は『生きるとは何か』で「失うことで

幸福はそれと分かる。したがって、『生きていること』というもっとも根底のことがらとなると、平生は気づこうにも気づけるわけがない (p. 58)」という。生きがいもそうですね。「親孝行、したいときには親はなし」もしかり。失って初めてわかる大切なものがあります。島崎先生は、人の複雑に入り組んだ心境を巧みな筆致で描き出し、「人生とは何か」について教えてくれています。

さて、先生からは冒頭、島崎先生の一番弟子の宮本忠雄先生を師として精神医学を学ばれたとお聞きしました。先生のほかにも大勢の精神科医が宮本先生に師事されています。宮本先生の精神医学はどのようなものであったか、そして宮本先生はどのようなお人柄だったのでしょうか。島崎先生との関係も含めて教えていただけませんか。

後半につづく

気になる本^{脚注)}

肥前精神医療センター 院長 上野 雄文

“気になる本”について書いてほしいと打診を受けたとき、ふと次のような疑問が心に浮かんだ。気になる本といえば題名は聞いているが読んだことがない本がほとんどで、それについて書くことができるだろうか、という疑問であった。読んだことがない本は内容がわからない上に、どうしても書くとすれば憶測になってしまう。気になっている理由は独善的で全く説得力がなく、他人にとってはどうでもよいと考えられるごく個人的な趣味の走り書き程度のもので、雑誌に取り上げるようなものになるか甚だ疑問、と思ったのである。返事をためらっていたが少し考え直し、途中まで読んでいて続きが気になる本、あるいは読んでしまったが作者の真意がわからないなどのことから気になる本という言い方もできるかもしれない、などと考えが進んだ。そのような解釈が出来るならやってみようかと思いついたときに催促のお便りをいただき、勢いに任せて引き受けてしまった。当の気になる本はなんだろうと考えはじめたときに、誰かの役に立つような本のリストにはならないのではないか、ということが気になった。しかし案外馴染みのない分野を紹介出来ることもあろうから乱文になることをお許し願いながら思うところを書いてみようと考えた。

私は幼い頃から算数が好きであった。他の科目は皆目だめで、特に国語という科目はその存在が現在に至るまで良くわからない始末である。筆者の気持ちを述べなさい、という類の問題が良く出題されるが、小学校の時分から、そんなことは筆者に聞け、と本気で思っていた。どうとでも書け

るじゃないかと反抗的な気持ちさえ芽生える瞬間もあった。反対に数学は答えに行く道は多数あれど、答えがびしっと決まって気持ちが良い。その上解法にも色々とやり方があってそのどれもが同じ答えを導くというのがマジックのような驚きとともに幼い心に残っている。数学のことを真面目に論じているのが、プリンストン大学名誉教授の志村五郎先生の手記「ちくま学芸文庫の数冊の作品である。「数学をいかに使うか」、「数学の好きな人のために」、「数学で何が重要か」、「数学をいかに教えるか」、という一連の作品で随筆集のようなものである。題名からはとても世界を席卷した数学者の作品とは思えないが数学に関する大きな意志が詰まったものであることがうかがえる。半分は読んで半分は読んでいない。続き（随筆集なので続きものではないのであるが）が気になる本である。歯に衣着せぬ文章は読んでいて気持ちがいい。ときに毒舌が過ぎておやっと思ふところもあるが、少なくとも世間のあらゆることに真面目にエネルギーをもって取り組んでいるということに驚嘆する。とくに天皇の戦争責任におよぶくだりはおよそ数学の本とは思えない。志村多様体という数論において大変重要な（現在でも未解明な）対象がある。志村多様体の志村はもちろんこの志村五郎先生のことである。聞くところによるとドリーニュというフィールズ賞受賞者が命名したらしいが、ご本人はラングランズという数学者が命名したと考えているらしい。ドリーニュにしてもラングランズにしてもいわゆるアインシュタインクラスの学者であり、そういった人々が数学的対象にその名を命名するというのが志

脚注：このシリーズは“私が気になった本”です。“気になる本”というタイトルは、編集者からの依頼の際に、間違ってお願したものです。上野先生を悩ませてしまったことを謝罪し、冒頭の段落の削除をお願いしようかと思いましたが、先生の思考過程が面白いと、齟齬の事情を釈明した上でそのまま掲載させて頂くことにしました。

村先生の数学における業績の大きさを示している。ある京都大学の数学者と面会した折、図書館で小柄な老人を見かけて誰かとおもったら志村先生だったと驚きをもって伝えてくれた。この人を見かけた、というだけのことが話題になる人は少ない。志村先生は2019年に89歳で亡くなった。

もう一つ数学方面で気になる本は、「輓近代数学の展望」、という秋月康夫先生の本である。こちらは一応全部読んだ。一応というのは、読んだとは言えないと自分自身が思っているからである。あとがきに飯高茂先生が書いているように、この本を読んで代数学が理解出来るようになるということがあるかということそんなことはありえない。しかしこれほどまでに情熱をかけて数学者が語らんとしている数学はさぞ興味深いものだと読者が思えば目的を達している。つるかめ算から始まり高校で習う数学の話題を経て当時の（しかしある部分は今でも）最先端の数学までを一気呵成に全部説明を試みている。数学というのは厳密な構造物でありながら荒っぽく語る事ができるものであり、なにより情熱が伝わる秀逸な作品といえるだろう。京都大学の秋月研究室から広中平祐先生、森重文先生の2名のフィールズ賞受賞者を輩出し、秋月先生は1984年に81歳で亡くなった。

筆者は数学と精神医学は似ていると思っているがなかなか伝わらない事が多い。筆者の専門である脳画像の解析方法への数学の貢献がかるうじて精神医学と数学のつながりと理解されることが多いが、そのようなレベルでの比較ではない。本質的に数学は論理学という側面を孕んでおり脳そのものが作り出す不思議な対象として、つまり脳が脳のことを考える学問として数学と精神医学は非常に親しい存在なのである。AならばB、BならばC、であればAならばCである、という3段論法が数学の入口であるが、アローの不可能性定理（意見一致し独立で独裁者のいない極めて普通の民主的な原則がすべて守られる選挙は数学的に不可能だという定理）もまた数学の結果なのである。厳密な論理が生む脳の矛盾はまだまだ解明されていない。物理学が具体的な事象を説明する数式を求めるのに対し、数学はすべての事象に対する可能性の学問であって極めて自由であるがその

自由さのために対象が限定的でなく時に矛盾を撰包することがあるのである。身体科の医学は物理学に近く、精神医学は数学に近い。とはいえもちろん基本的な部分が物理学と数学で同じなのと同様に身体科医学と精神医学は同じ根拠を持っている。それはやはり脳であろう。脳を数理で解き明かそうとした日本の研究者でAIの基礎を作った甘利俊一先生の本がやはり気になる本である。『神経回路網の数理—脳の情報処理様式』と銘打たれた本は、やはり易しくはないが、気になる本であることは間違いがない。現在の神経による学習理論がどのように構築されたかを概観するにはやはりこの本が一番だと思われる。現在世間を席卷している人工知能（AI）の数理理論が日本で生まれたこと（基礎のかかなりの部分を九州大学で遂行された）、その殆どを一人で作り上げたことは知らない人も多い。数学をどのように応用すれば新しい分野を作り出すことが出来るかを感じることの出来る貴重な本であり、日本語で読めることが嬉しい。甘利先生は気さくな方で、筆者の主催する研究会によく来てくださっている。RPG（ロールプレイングゲーム）をこよなく愛し、学生より早くゴールすることが楽しみとも言われていた。甘利先生は2019年に文化勲章を受賞された。

脳の不思議は認知科学や精神医学、神経科学の進展に伴ってどんどん広がっている。理解が進むどころか疑問は広がるばかりだ。そんな脳の不思議に取り組んでいる本がジュリアン・ポール・キーナンの『うぬぼれる脳』である。自分が自分であるという（多くの人にとって当たり前の）意識は、セルフアウェアネスと呼ばれ今や重要な研究対象になっている。2001年にNature誌に掲載された脳半球麻酔による自己認識の論文はその後議論を呼び、ジュリアンの名前は世界に知れ渡ることとなった。それまで脳の優位半球と呼ばれていた左半球では自己の認識が行われず右半球が優位という結果だったからだ。その論文の著者が書き下ろした『うぬぼれる脳』は動物実験から神経疾患、精神疾患を取り上げ沢山の疑問を投げかける。脳の機能局在やもちろん意識に関する多くの驚くべき事例から多くの推察を感じ取ることが

出来る本となっている。

脳の局在論に関する極めつけに気になる本は、ジル・ボルト・テイラーの『奇跡の脳』である。神経解剖学者である著者の脳に異変が起こったのは1996年12月10日のことだった。脳卒中を起こした著者は自分に起こった出来事を事細かに記録する。それは殆ど奇跡的と言っていい。命の危険がある中でとても冷静に自分を観察し、発見の喜びすら感じているようなのである。学者とはこうあるべきなのかと思うと空恐ろしくなるが、彼女はそれを見事にやってのけた。この本は何度も読んだ。読むたびに再発見のある本で、精神科臨床につながる部分も多い。回復に最も必要だったことの最初に書いてあることは、“わたしはバカなのではありません。傷を負っているのです。どうか、わたしを軽んじないで。”という一文で、本文中でも特に注意している。精神病患者からよく聞く言葉の一つに“バカにしている”があるが、プライドが傷つくということが脳の障害でい

かに大きな部分なのか非常によく分かる。そのうえで“現在の私を愛して。以前のようなわたしだと思わないで。今では、前と異なる脳をもっているのです”と、神経解剖学者が愛の重要性を訴え、特に母親の愛情が回復に大きな役割を果たしたことを本文中で強調している。そして“薬物療法が疲れを感じさせ、それに加えてありのままの自分をどう感じるかを知る能力をぼやけさせていることも、忘れないで”と書かれている。どれも精神科医療に関わる者であればハッとさせられる訴えである。

まだまだ気になる本はたくさんあるが、最初に断った通り完全に個人の趣味趣向に偏った文章はあまり長くないほうがいだろう。それでも違う分野のことを知ってもらうのは悪くないことだと信じている。気になる本、といういささか矛盾したタイトルも脳の不思議さを表している様に思え、興味は尽きない。

入 会 案 内

福岡行動医学研究所では若い精神科医の方々、さらにはメンタルヘルスの活動にたずさわる多くの方々をも対象として、皆様の活動に役立つ情報を提供して参ります。

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。

- ・本研究所主催の研究会のご案内
- ・「福岡行動医学雑誌」の配布及び雑誌への投稿（無料）

会費は年間4,000円です。ご入会ご希望の方は、本研究所宛ご連絡下さい。

編集後記

本年の福岡行動医学雑誌は多岐にわたる最新の臨床の知見が盛り沢山である。読み応えがある一冊となった。

その中でも最も興味を引かれたのは、最新の研究とは縁遠いが、「人間学的精神医学とスピリチュアリティー井原裕氏との対談録」であった。

私が入局したのは1974年である。その年、福岡で西丸四方氏と荻野恒一氏の講演会が相次いで開催された。正直な話、私はほとんど理解できなかった。入局して間もないということもあったが、自分に哲学的素養が全く欠けていたことを思い知らされた。それでも、とても大切なことを話しておられるのだという感触だけは残っていた。第2代研究所所長は松尾正先生であった。松尾先生から現象学的精神医学の話聞いていたが、よく理解できないもどかしさを抱いていた。

今回の対談録で、ドイツ哲学の特殊性と絶対者を規定する一神教としてのキリスト教の意味が少し理解できたように思う。次回の対談録が楽しみである。

(記 林 道彦)

福岡行動医学雑誌 第30巻 第1号 2024

発行 令和6年10月17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 九州大学精神科神経科教授

発行者 一般社団法人 福岡行動医学研究所
〒838-0825 福岡県朝倉郡筑前町大久保500
電話 0946-23-8087

印刷・製本 大同印刷株式会社
佐賀市久保泉町大字上和泉1848-20
電話 0952-71-8520