

福岡行動医学雑誌

2025年 | 第31巻 | 第1号

目 次

Contents

■卷頭言

- 精神科領域でのAI利活用について思うこと 神庭 重信

■特集 臨床医の疑問に答える その2

- | | |
|--|---------|
| なぜ今リカバリー概念が重要なのか..... | 山口 創生 |
| 精神科領域における人工知能技術の現状と展望..... | 岸本泰士郎ほか |
| 精神科臨床に漢方を生かすための知識..... | 山田 和男 |
| 遷延しがちな双極症抑うつエピソードの薬物療法..... | 鈴木 映二 |
| 精神疾患のゲノム医療実践とゲノム情報に基づく
病態解明から創薬へ..... | 尾崎 紀夫 |
| 統合失調症の神経自己免疫病態..... | 塩飽 裕紀 |

■受賞報告

- | | |
|--|-------|
| 統合失調症における視床皮質結合の異常と
安静状態と課題状態のシフト..... | 高井 善史 |
| 統合失調症における低・高ガンマ帯域の聴覚定常反応の位相の異常..... | 中西翔一郎 |
| ヒューマノイドロボットを用いたうつ病評価ツールの開発
—遠隔操作ロボットはうつ病患者と人間のように対話できるか?..... | 松島 敏夫 |

■寄稿論文

- | | |
|--|-------|
| 急性困惑状態と慢性困惑状態の構造分析
—内因性精神病の症状学と精神病理学の洗練のために—..... | 古城 慶子 |
| 日本における「発達障害時代」の精神科臨床雰囲気..... | 加藤 敏 |

■エッセイ

- | | |
|---|-------|
| キャリアというマラソンの折り返し点にて考えること：
将来の精神医学、精神医療、神経科学に対する期待..... | 澤 明 |
| 当事者は今の精神医療に何を求めているか
—オンライン診療について—..... | 山田 悠平 |

■講演録

- | | |
|----------------------------------|-------|
| 高齢者の不眠と過眠、その背景にある神経基盤に関する考察..... | 三島 和夫 |
|----------------------------------|-------|

■対談録

- | |
|---------------------------------|
| 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 後半 |
|---------------------------------|

入会案内

- | | |
|------------|------|
| 編集後記 | 林 道彦 |
|------------|------|

目 次

Contents

■卷頭言

精神科領域でのAI利活用について思うこと	神庭 重信	1
----------------------	-------	---

■特集 臨床医の疑問に答える その2

なぜ今リカバリー概念が重要なのか	山口 創生	3
精神科領域における人工知能技術の現状と展望	岸本泰士郎ほか	9
精神科臨床に漢方を生かすための知識	山田 和男	13
遷延しがちな双極症抑うつエピソードの薬物療法	鈴木 映二	17
精神疾患のゲノム医療実践とゲノム情報に基づく 病態解明から創薬へ	尾崎 紀夫	23
統合失調症の神経自己免疫病態	塩飽 裕紀	33

■受賞報告

統合失調症における視床皮質結合の異常と 安静状態と課題状態のシフト	高井 善史	37
統合失調症における低・高ガンマ帯域の聴覚定常反応の位相の異常	中西翔一郎	51
ヒューマノイドロボットを用いたうつ病評価ツールの開発 —遠隔操作ロボットはうつ病患者と人間のように対話できるか？	松島 敏夫	65

■寄稿論文

急性困惑状態と慢性困惑状態の構造分析 —内因性精神病の症状学と精神病理学の洗練のために—	古城 慶子	77
日本における「発達障害時代」の精神科臨床雑感	加藤 敏	87

■エッセイ

キャリアというマラソンの折り返し点にて考えること： 将来の精神医学、精神医療、神経科学に対する期待	澤 明	99
当事者は今の精神医療に何を求めているか —オンライン診療について—	山田 悠平	105

■講演録

高齢者の不眠と過眠、その背景にある神経基盤に関する考察	三島 和夫	109
-----------------------------	-------	-----

■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 後半		125
---------------------------------	--	-----

入会案内		133
編集後記	林 道彦	

精神科領域での AI 利活用について思うこと

福岡行動医学研究所所長 神庭 重信

筆者が運営に関わっている日本うつ病センターでは、東京都の委託事業として、無料のメール相談を行っている。精神科医 5 名および精神保健福祉士と公認心理師がそれぞれ 1 名の体制で、相談に応じている。やりとりは 3 回までとさせて頂いているが、多くは 1 ~ 2 回の返信で済んでいる。

相談者の抱える生きづらさや症状に共感を示しつつ対応の仕方を示唆する。相談者の居住地の公的な相談窓口や該当する精神疾患についての入門書を紹介することもある。ただ、相談者の教えてくれる情報が事実に基づくのかどうかがわからないため、全てを鵜呑みにして踏み込んだアドバイスをすることは控えている。にもかかわらず、相談者から寄せられる感謝の言葉として、「悩みを聞いてもらい、温かい言葉をかけて頂き嬉しかったです」というメールを頂くことがある。このような心理的やりとりであれば、AI に任せたメール相談でも生まれるだろうと思った。娘に聞くと、若い人の間ではすでに、生成 AI を相手に悩みごとを相談することはよくあることだという。

政府の成長戦略の主なターゲットとして、半導体、量子、バイオ、航空・宇宙などとともに、AI をはじめとする新しいデジタル技術の研究開発・産業化が位置づけられ、強く推し進められている。この波は、医療の世界でも大きな変革を生むことが予想され、精神医療も例外ではないだろう。本巻に寄稿して頂いた岸本＆木下論文「精神科領域における人工知能技術の現状と展望」は貴重な情報を教えてくれている。この論考にあるように、AI デジタル技術は、有効なツールとして臨床応用される時が近いうちに来るだろう。「よりよい医療を患者に提供するための道具として、上手に活用できるようになっていくことが、これ

からの臨床医にとって必要な素質になるとを考えられる。」という結語には異論の余地がない。

話は変わるが、甘利俊一氏（東大名誉教授）の業績をご存じであろうか。縁あって先日、氏のお弟子さんが開催した甘利氏の京都賞受賞を祝う会に参加する機会を得た。甘利氏は AI の基礎となっているニューラルネットワークの基本演算をいち早く確立した卓越した学者であり、すでに文化勲章が与えられている。昨年のノーベル物理学賞は AI の開発に貢献したアメリカとカナダの学者に与えられたが、甘利氏にノーベル賞が与えられてもおかしくはなかったという専門家の意見を目にすることがある。ノーベル物理学賞選考委員会の授賞理由書や日本物理学会のウェブサイトには、今日のニューラルネットワーク、機械学習研究の隆盛には甘利氏をはじめとする日本人研究者が重要な貢献を果たしているとある。ことほど左様に、AI の世界で日本は進んでいたし、これからも先頭を走って欲しいと思う。

AI はさらに進歩して、あたかも人のように感情を持ち共感しているかのように“振る舞う”ようになり、精神科医に近い精神療法ができる時が来るだろう。交信の手段としての VR やヒューマノイドの応用も期待できる。しかし、AI を人の感情や共感に限りなく近づけようとしても、到達できないものがあるとしたら、その時に「精神医療においてもっとも大切なものの」が見えてくるのではないだろうか。ちなみに甘利氏は、「喜びも悲しみもしっかりと乗り越えてきたただ一度の我が人生」という感慨は AI には生まれようがないという（人工知能32：6， 827-835, 2017）。この、AI と脳を深く知る研究者のことばに息を呑んだ。

なぜ今リカバリー概念が重要なのか

山口 創生

抄録：本稿は、「なぜ今リカバリー概念が重要なのか」という問い合わせについて、①歴史、②分類とナラティブ、③生きる希望、④社会の視点からその要因を整理・紹介することを目的とする。当事者視点のリカバリーの捉え直しは、脱施設化や当事者による人権運動とともに発展し、現在ではリカバリーを臨床的リカバリー、社会的リカバリー、パーソナル・リカバリーに分類することもある。リカバリー概念が注目される背景には、症状や機能の改善にとどまらない当事者の内面的変化への関心の高まりがある。また、臨床的にも当事者のナラティブ（人生の物語・軌跡）や希望を持つことの重要性が認識され始めていることも理由の1つとして推測される。さらに、精神疾患の治療や予防が医療の枠を超えた社会的文脈で議論される昨今の潮流と、当事者がリカバリーの捉え直しの中で提案してきた精神科医療の方向性が徐々に接近していることも、リカバリー概念が重要視される要因となっていると考えられる。

Key words : History, Hope, Narrative, Recovery, Social perspective

はじめに

21世紀初頭の四半世紀を俯瞰すると、精神科医療は国際的に大きな変革期であった。そこには統合失調症やうつ病など精神疾患における病態解明研究の進展、新たな薬剤や心理社会的介入の発展などが含まれるが、リカバリー概念の国際的普及も顕著な変革の一つである。本稿は、まず当事者のリカバリーに対する思いを紹介する。そのうえで、「なぜ今リカバリー概念が重要なのか」という問い合わせに対して、①歴史、②分類とナラティブ、③生きる希望、④社会の視点からその要因を整理・紹介することを目的とする。なお、本稿では「リカバリー」と「リカバリー概念」という2つの言葉を用いるが、リカバリーは当事者自身がするものであり、リカバリー概念は臨床家の理解を促進するためにリカバリーを抽象化した概念的

枠組みである⁷⁾。また、本稿の内容は学術的知見に基づくりカバリー概念の整理であり、個々の当事者が発信するリカバリーとは異なる点もあることを留意されたい。

当事者の体験から学ぶリカバリーの意味

リカバリーという用語は、「元の状態に戻す」や「仕事の遅れを取り戻す」など多様な意味を含む言葉である。医学領域においては、古くから「病気を治す」という意味で使われてきた。多義的なリカバリーという用語に新たな意味的解釈を付与したのは、精神疾患の当事者自身である。以下に、米国の当事者 Patricia Deegan が日本でオンライン講演をした際の言葉を紹介する。

Why is the recovery concept so important today?

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 地域精神保健・法制度研究部

〒187-8553 東京都小平市小川東町4-1-1

電話 : 042-346-2039 Email : sosei.yama@ncnp.go.jp

Sosei Yamaguchi : Department of Community Mental Health & Law, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry

退院するときに臨床家からよくならないと言われ、抗精神病薬を大量に飲み、ストレスを避けるように言われました。家に戻ってからは、朝8時に起きて夜8時に寝るまでの間、居間の椅子に座って、タバコを吸い、糖分の多いコーラを飲んでいました。私はこの状態を「コーク＆スマoker・シンドローム」と呼んでいます。このときの苦悩や絶望は、精神病自体よりも私を無力にさせました。メンタルヘルスサービスでは、「まず症状の安定を図り地域での生活を《維持》する」という神話がまかり通っています。私は居間でタバコを吸いコーラを飲んでいる状態でしたが、地域に留まり、病院に戻ることもありませんでした。その状態を見た治療チームの臨床家が私の家族に、「ディーガンさんは統合失調症にしてはよくやっている」と言っているのを聞いてひどく驚いたことを覚えています。問題は私が「生きていない」ことでした。私は、臨床家がいう「維持」とは、病院の外に留まることと考えています。しかし、「維持」はリカバリーではありません。リカバリーとは、人生を手に入れることです。希望、夢、願望、目標、仕事、愛、ロマンス、友情、ナチュラルサポート、アパートでの暮らしなど、それらを中心に入々と関わることがとても大切なことです。

[Deegan, 精リハ誌, 2022, p. 201]⁶⁾

現在の精神科医療においてリカバリー概念が重視されている理由は、この短い文章に詰まっている。人にとって何が大切なか？人にとって生きることは何か？リカバリーはどこから始まるのか？精神科医療は何をケアし、何を目指すべきなのか？Deeganの文章からはいくつもの学びがある。

歴史的な視点

Deeganの経験談は、当事者視点のリカバリーを理解する上で臨床家に重要な示唆を与えるものであるが、当事者視点のリカバリーは、個人の活動によって形成されたものではない。むしろ、当事者の人権運動や当事者による集合的な経験知の蓄積によって育まれてきたものである。したがって、「なぜ今リカバリー概念が重要なのか」という問い合わせに応答するためには、現在に至る歴史的文脈の整理が鍵となる。英国や米国において、当事者視点のリカバリーが徐々に注目を集め始めたのは1960・70年代である。この時代は、人権運動の高揚が見られた時期であり、また脱施設化に伴って地域で生活を営む当事者が増加した時期もある。1980～2000年代においては、薬物療法の発展や効果的な地域ケアの出現により、単なる再発予防や地域定着にとどまらず、就労や余暇活動など

の社会参加や自己実現を生活目標とする当事者が増加した。同時期には、リカバリーの再定義に関する議論も活発化した。例えば、ボストン大学の医師 Anthony は、リカバリーについて「態度、価値、感情、ゴール、スキル、そして役割を変える、個々の特性あるプロセスである。リカバリーは病気による制限がありながらも、満足で、希望にあふれた生活や充実した人生を送る方法である。また、精神疾患の深刻な影響のなかで、人生の新しい意味や目的を見出すことでもある。精神疾患からのリカバリーは、単に疾患自体からの回復する以上のもの」と定義している¹⁾。これら当事者視点によるリカバリーの捉え直しとその議論は、2000年代以降、当事者発信の国際的なリカバリー運動に発展し、世界中の臨床家に広く認知されるに至った。「なぜ今リカバリー概念が重要なのか」という問い合わせに立ち返れば、脱施設化や治療・支援の発展、そして当事者の集団的エンパワーメントのプロセスの中で、精神症状の改善のみに限定されない治療・支援目標が重視されるようになったことが、その主要な要因の一つと考えられる。

リカバリーの分類とナラティブの視点

リカバリー概念が重要視される第2の要因とし

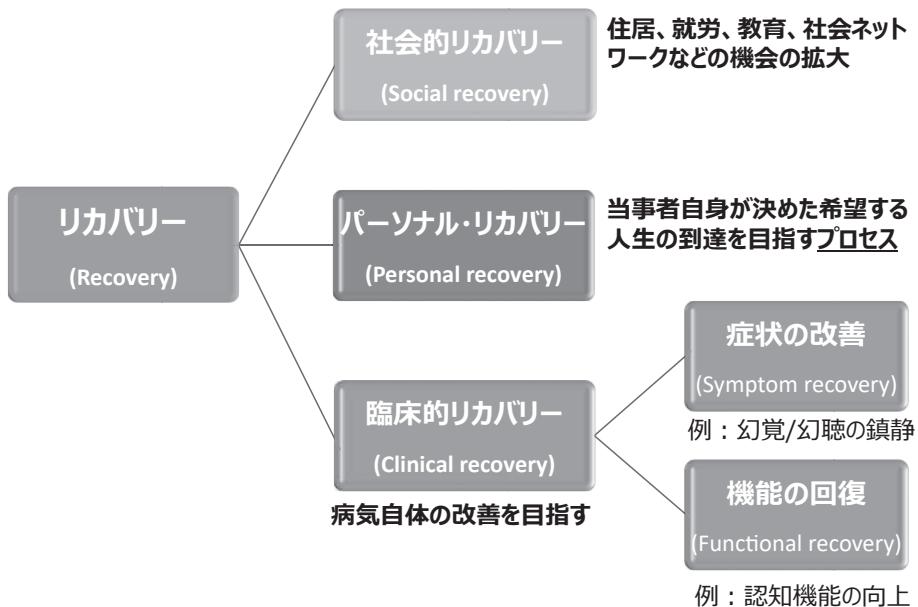


図1 リカバリーの分類

出典：地域精神保健・法制度研究部⁴⁾<https://www.ncnp.go.jp/nimh/chiiki/about/recovery.html>

て、当事者自身の内面的な人生観やナラティブ（人生の物語）の重要性が強調されるようになったことが挙げられる。当事者たちが自身の視点でリカバリーの在り方について議論を始めると、臨床家が認識していた従来のリカバリーとは異なる文脈が顕在化し始め、学術領域においてリカバリーの再整理が試みられるようになった。具体的には、臨床的リカバリー、社会的リカバリー、パーソナル・リカバリーである（図1）^{4,15)}。なお、ここからは当事者視点のリカバリーを「パーソナル・リカバリー」と呼ぶ。臨床的リカバリーは精神症状や機能の改善などで構成される。また、社会的リカバリーは安全な住居の確保や雇用などを包含する内容となっている。パーソナル・リカバリーは当事者の視点や価値観を基盤とするものである。パーソナル・リカバリーについては、近年研究が進み、その構成要素も提案されている。例えば、Leamyらの系統的レビューは、原著論文のみならず、書籍やコンセンサス研究等も包含し、CHIMEフレームワークという形でパーソナル・リカバリーの構成要素を模索し

た⁹⁾。その結果、①他者とのつながり、②将来への希望と楽観、③アイデンティティ・自分らしさ、④生活の意義・人生の意味、⑤エンパワメントがパーソナル・リカバリーの主要な構成要素として提示されている。現在では⑥生活のしづらさ・生きづらさへの対応を加えてCHIME-Dとして認知される場合も多い（図2）¹³⁾。

リカバリーが分類されたことにより、臨床的・社会的リカバリーにはないパーソナル・リカバリーの特徴として、そのプロセス性やナラティブ性が強調されるようになっている。前述のDeeganは、「（パーソナル）リカバリーを「ノーマルになることではなく、より深みのある人間らしくあるための活動である」と表現している⁵⁾。また、パーソナル・リカバリーは「それぞれの当事者が自身の望む生活に向かって、自分の足で歩んでいく、その人だけのナラティブ（物語）」と紹介されることもある¹⁵⁾。このように、個別性を有する生活・人生の軌跡としてパーソナル・リカバリーを理解する潮流が国際的に拡大している¹²⁾。例えば、CHIME-Dで示される他者とのつ

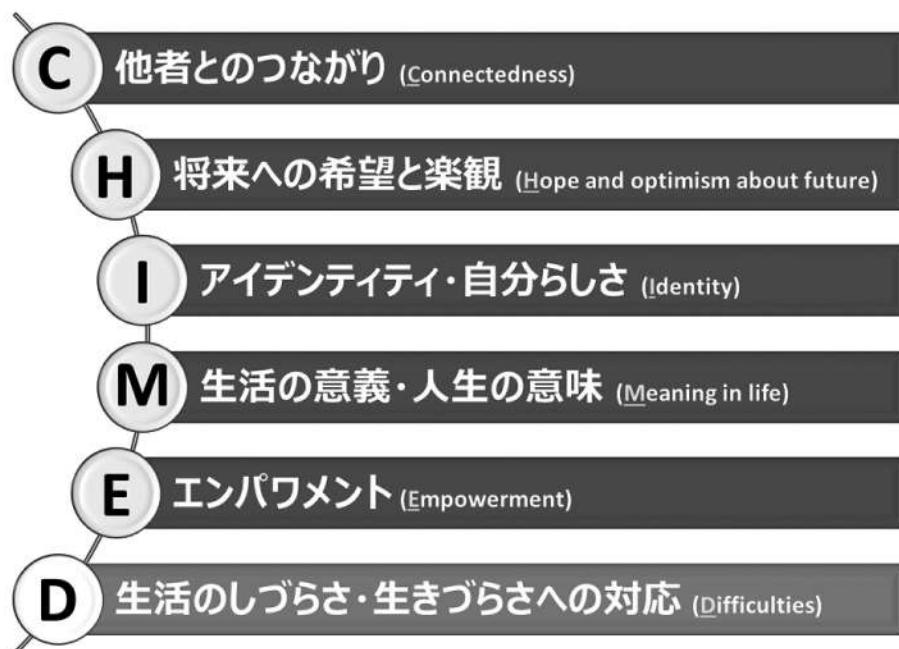


図2 パーソナル・リカバリーと CHIME-D フレームワーク

出典：地域精神保健・法制度研究部⁴⁾

<https://www.ncnp.go.jp/nimh/chiiki/about/recovery.html>

ながりであれば、そのような状態にあるか否かの一時点の状態が重要なではなく、その状態に向けて個人がどのように変わり、人生を歩んだかという軌跡が本質的な理解となる¹⁵⁾。近年の研究では、自己を取り巻く環境を含めて人生をいかに歩んできたかという個々人のナラティブの認識と臨床的・社会的リカバリーの程度との関連が指摘されている¹²⁾。これらの知見は臨床家がナラティブに目を向けることへの重要性を暗示しており、パーソナル・リカバリーが関心を集める要因の1つであろう。ただし、パーソナル・リカバリーやナラティブという用語を使用しなくとも、当然のこととして当事者個人の人生観やナラティブに関心を払ってきた臨床家も少なくないであろう。よって、リカバリー概念が重要視される要因は、当事者と臨床家の「測定・数値化不可能なナラティブな事象が治療にとって重要である」という認識が改めて概念化・言語化されたことにあるのかもしれない。

生きる希望という視点

リカバリー概念が重要視される第3の要因は、パーソナル・リカバリーの構成要素である将来への希望および楽観性に関連する。精神疾患（とりわけ統合失調症）においては、疾患自体や過去の体験等に起因する希望の喪失、自尊感情の低下、絶望感の出現などが認められることが稀ではなく、特に絶望感は自殺リスクを増大させる要因として報告されている^{2,3)}。また、希望や絶望はリカバリーの順序性に疑問を投げかける。より具体的には、リカバリーは、臨床的リカバリー、社会的リカバリー、パーソナル・リカバリーの順序で進むと理解されることもあるが、絶対的なものではない。例えば、将来に対する深い絶望感を抱く当事者は、治療への能動的関与が困難となることもある。むしろ、希望を持つことが、治療や症状の改善につながる第一歩となることもある。例えば、個別就労支援の文脈においては、当事者の希望に基づいた就労支援によって就職した対象者の症状や機能、生活の質の改善が報告されてい

る¹⁴⁾。加えて、臨床的リカバリーの改善を過度に優先する医療者の姿勢に対しては、当事者から（希望に向けた）チャレンジを支援してほしいという趣旨のニーズも表明されている¹⁶⁾。すなわち、希望を持つことに関する臨床的有用性や当事者ニーズが、リカバリー概念が注目される要因の一つであろう。

社会の視点

リカバリー概念が重要視される第4の理由は、社会の視点である。リカバリーの捉え直しの契機が当事者運動にあるように、当事者たちによるリカバリー運動には、「私たちのことを私たち抜きで決めないで」という思いを基にした、専門家主導の精神科医療や関連制度に対する批判も含まれている¹¹⁾。少なくとも、パーソナル・リカバリーを応援できる体制の構築やサービスの在り方の再検討には、当事者と臨床家・研究者が共同し、社会全体を巻き込んで取り組む方向性が提案されている¹⁵⁾。一方で、社会全体を巻き込む介入は、リカバリー概念とは別の文脈でも強調されている。例えば、Herrmanらは、精神疾患の治療の方向性として、その治療が病棟や診察室、精神科デイケアなど医療機関の中だけで行われるものではないことから、企業や学校、地域サークルなどを含めた社会全体介入（whole-of-society intervention）の重要性を提案している⁸⁾。加えて、精神疾患の予防の文脈でもポピュレーションアプローチに基づく個人の態度・行動変容を求めるヘルスプロモーションの限界が指摘されるようになり、当事者と共同する健康格差・社会的決定要因への対応が求められている¹⁰⁾。このように、精神科医療の枠組みを超えた社会的文脈の中で、当事者によるリカバリー捉え直しによって提案されてきた方向性と精神疾患治療・予防の将来的展望が収斂し始めていることは、リカバリー概念が現在注目されていることと無関係ではないであろう。

おわりに

本稿は、「なぜ今リカバリー概念が重要なのか」という問い合わせに対して、歴史、分類とナラティブ、

生きる希望、社会という4つの視点から、近年の知見も交えて整理した。歴史的視点で紹介したように、当事者視点のリカバリー（パーソナル・リカバリー）は、自然発生的に出現したわけではなく、当事者らによる懸命の活動により世界中に拡大してきた。また、リカバリー概念は、臨床家や研究者が当事者からリカバリーの意味を学ぶ中で、その重要性が認識されてきた。本稿でリカバリーについて関心を抱かれた方には、周囲の当事者が語るリカバリーと彼らの思いに耳を傾け、彼らと一緒に「なぜ今リカバリー概念が重要なのか」について考える場を設けていただきたいと思う。

文献

- Anthony WA : Recovery from mental illness : the guiding vision of the mental health service system in the 1990s. *Psychosoc Rehabil J*, 16 ; 11-23, 1993.
- Berardelli I, Sarubbi S, Rogante E, et al : The Role of Demoralization and Hopelessness in Suicide Risk in Schizophrenia : A Review of the Literature. *Medicina*, 55 ; 200, 2019.
- Cavelti M, Kvrugic S, Beck E-M, et al : Self-stigma and its relationship with insight, demoralization, and clinical outcome among people with schizophrenia spectrum disorders. *Compr Psychiatry*, 53 ; 468-479, 2012.
- 地域精神保健・法制度研究部：リカバリー（Recovery）：第4回改定版. 国立精神・神経医療研究センター, 2021. URL : <https://www.ncnp.go.jp/nimh/chiiki/about/recovery.html>
- Deegan P : Recovery as a journey of the heart. *Psychiatr Rehabil J*, 19 ; 91-97, 1996.
- Deegan P : 私のリカバリーストーリー／メディケイション・エンパワメント. 精リハ誌, 26 ; 199-207, 2022.
- 後藤雅博：〈リカバリー〉と〈リカバリー概念〉. 精神科臨床サービス, 10 ; 440-445, 2010.
- Herrman H, Patel V, Kieling C, et al : Time for united action on depression : a Lancet-World Psychiatric Association Commission. *Lancet*, 399 ; 957-1022, 2022.
- Leamy M, Bird V, Le Boutillier C, et al : Conceptual framework for personal recovery in mental health : Systematic review and narrative synthesis. *Br J Psychiatry*, 199 ; 445-452, 2011.
- Reininghaus U, Reinhold AS, Priebe S, et al : Toward

- equitable interventions in public mental health : A review. *JAMA Psychiatry*, 81 ; 1270-1275, 2024.
- 11) Rose DS : Mad knowledges and user-led research : Palgrave Macmillan Cham, 2022.
- 12) Thomsen DK, Cowan HR, McAdams DP : Mental illness and personal recovery : A narrative identity framework. *Clin Psychol Rev*, 116 ; 102546, 2025.
- 13) van Weeghel J, van Zelst C, Boertien D, et al : Conceptualizations, assessments, and implications of personal recovery in mental illness : A scoping review of systematic reviews and meta-analyses. *Psychiatr Rehabil J*, 42 ; 169-181, 2019.
- 14) Wallstroem IG, Pedersen P, Christensen TN, et al : A systematic review of individual placement and support, employment, and personal and clinical recovery. *Psychiatr Serv*, 72 ; 1040-1047, 2021.
- 15) 山口創生：精神疾患とリカバリー：専門職が理解するための再整理. *心と社会*, 56 ; 95-102, 2025.
- 16) YPS 横浜ピアスタッフ協会, 認定 NPO 法人地域精神保健福祉機構, 蔭山正子：生きづらさをひも解く：私たちの精神疾患. 市川：認定 NPO 法人地域精神保健福祉機構, 2023.

精神科領域における人工知能技術の現状と展望

慶應義塾大学医学部医科学研究連携推進センター
健康・医療・社会イノベーションセンター

岸本 泰士郎、木下 翔太郎

抄録：精神科領域では、客観的な評価指標が乏しく、診断や重症度評価は評価者の主觀に依存している。この課題に対し、近年は人工知能（AI）やデジタル技術の応用が注目されている。特に、ウェアラブルデバイスなどから得られる生理・行動データを活用したデジタルフェノタイプング（Digital Phenotyping : DP）によって、心拍変動や皮膚電気活動、睡眠、活動量などを解析し、うつ病や双極性障害などの診断・重症度評価を支援する試みが進んでおり、AI 医療機器の臨床導入も始まりつつある。一方で、AI の活用にはプライバシー保護、データ倫理、ブラックボックス問題、医師一患者関係への影響などの倫理的・法的・社会的課題（ELSI）も存在する。今後は、AI を精神医療の代替ではなく補完的なツールとして活用し、患者とのラボールを維持しながら精密医療・個別化医療を実現することが求められる。

Key words : AI、人工知能、デジタルフェノタイプ、ELSI

はじめに

精神科領域では、臨床的に有用なバイオマーカーが少なく、客観的な評価手段が限られている。そのため、多くの精神疾患の診断や重症度の評価は、精神科医や評価者と患者との会話の中で、患者の表情や声、動作などを観察することで行われている。こうした主観的な評価は、再現性の低さや評価者によるばらつき、治療開始基準や治療効果判定の曖昧さに繋がっており、精神科領域における長年の課題となってきた。

こうした課題を解決するためのアプローチとしてデジタル技術の活用が注目を集めている。特に、デジタルデバイスの技術発展に伴い、心拍変動、睡眠、活動量などの生理指標および行動指標に関するデータをリアルタイム・継続的・長期的に取得することが可能になっており、これらの膨大なデータを活用した自然言語処理や機械学習などの技術で分析し学習させる人工知能（Artificial Intelligence : AI）の開発もすすんでいる。こうした AI の活用により、従来の診療では活用されてこなかった生体情報から未知の特徴量の抽出やデータの予測を行えるようになることで、診断・重症度評価の支援や個別化された治療計画の改善

に寄与しうると期待されている。加えて、「個人のデジタルデバイスから収集されたデータを使用して、その場・その瞬間で個人の表現型を定量化すること」と定義されるデジタルフェノタイプング（digital phenotyping : DP）という考え方も普及ってきており、DP を利用して疾患の層別化、予防、バイオマーカー探索、治療反応予想に役立てようとする試みが行われている。

また、昨今では生成 AI（Generative AI）と呼ばれる、AI サービスが普及し、多くの個人が日常的に使用可能になっている。生成 AI は、ユーザーが入力したテキストや画像に対して、AI 側が新たなテキストや画像を生成して応答するシステムであり、擬似的な対話のような体験が可能となることから、カウンセリングの代替として使用する患者が増えており、その有効性に関する研究も行われつつある。

本総説では、精神科領域における AI 技術の現状と可能性を、診断・重症度評価支援、治療支援の観点から論じ、さらにその倫理的・法的・社会的課題（Ethical Legal and Social Issues : ELSI）と今後の展望について検討する。

診断・重症度評価支援における AI の活用

近年のセンシング技術の発展により、市販のウェアラブルデバイスでも、装着者の体動・活動状況などの情報が収集可能となっており、研究への応用も進んでいる。例えば Faedda らは、ベルト装着型の加速度計を使用した睡眠や多動、概日リズムの変動などのデータを元に、サポートベクターマシンを用いた機械学習を行い、健常発達児と双極性障害児を 83.1% の精度で弁別したと報告した¹⁾。

また、ウェアラブルデバイスが非侵襲的に測定可能な情報として、皮膚電気活動（EDA）がある。EDA は、皮膚表面の電気伝導度や抵抗の変化を示し、エクリン汗腺の活動によって変動するもので、交感神経系の活動を反映している。これらは環境温度や感情・認知状態などの中枢神経系の活動によって引き起こされるため、EDA は精神状態をリアルタイムで評価するツールとして有用である可能性があるとみられている。なお、EDA には、短期的な刺激に応じて生じる phasic 成分（SCR）と、より長期的な変動を示す tonic 成分（SCL）がある。phasic 成分は外的の刺激や心理的イベントによって引き起こされ、例えば、無意識の緊張や覚醒を示す指標として使われている。一方、tonic 成分は覚醒レベルの指標として特定の状況において用いられる。これらの指標は、精神疾患、特にうつ病との関連で多くの研究が行われており、うつ病患者は一般的に EDA 活動が低いことが報告されている²⁾。これらの背景から、AI 技術を用いて EDA データを分析し、うつ病や他の精神疾患の診断に役立てる試みも行われている。例えば、EDA は、日常生活での患者の状態を反映するため、長期的なモニタリングが精神状況の評価として有用である可能性がある。例えば Tazawa らはうつ病患者 30 名、双極性障害患者 15 名および健常者 41 名につき、加速度センサ、脈拍センサ、皮膚温センサ、紫外線センサを有するウェアラブルデバイスを用いて、歩数、消費エネルギー、体動、睡眠時間を含めた合計 7 種類の生体データを収集した³⁾。同研究では、7 日間収集したデータセットに対して、XGBoost を用いてうつ状態の有無、抑うつ症状

の重症度を予測するモデルを構築した。結果は、うつ状態の有無を予測するモデルの精度は 76% であり、抑うつ症状の評価尺度である Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD-17) の点数を予測するモデルでは、相関係数は 0.61 であった。

ソーシャルメディアプラットフォームは新しい形の社会的コミュニケーションを表し、多くの人々の日常を反映している。特に、インターネット利用が最も活発で、精神疾患が発現するリスクが最も高い思春期や若年の成人にとっては、長期的な行動や気分を非侵襲的に記録することができる。そのため、ソーシャルメディアの内容、言語、消費パターンを AI に解析させることで、新しい洞察が得られる機会も生まれている。例えば、Facebook に投稿された文字や画像から精神病のシグナルが取得可能であったという報告⁴⁾、インスタグラムの写真からうつ病のマーカーを検出したとする報告⁵⁾、スマートフォンから得られる位置情報、加速度計、画面状態などから統合失調症の再発を検出できたとする報告⁶⁾などがある。

このように、AI は、電子カルテ（EHR）、生体信号（心拍変動や皮膚電気活動など）、行動データ、音声、ソーシャルメディアフィード、神経生理学的情報、画像情報、遺伝学的情報といったマルチモーダルなデータを統合し、精神疾患の発症メカニズムや病態を明らかにする新しいモデルの構築に活用されている。こうした研究が具体的に臨床応用された事例として、2023 年に台湾では脳波解析に基づきうつ病診断支援を行う医療機器「憂可視」（宏智生醫社）が承認されている。また、2024 年には韓国で、AI を使用して患者のインタビューを分析し、うつ病の確率を計算する医療機器「ACRYL-D01」（Acryl 社）が承認されている。

治療支援における AI の活用

さらに、AI 技術によるバーチャルセラピストやチャットボットのようなデジタルツールは、治療介入への応用も期待されている。これらの自然言語処理と機械学習を利用したデジタルツール

は、リアルタイムでユーザーと関わることができると、利用者が心を開いて自己表現できるよう、バーチャル上でスティグマ化されない空間を作ることも可能である。例えば、Wrightson-Hesterらは、精神疾患を抱える若年成人（16～24歳）を対象に、プログレッシブWebアプリケーションを基盤に開発されたAIチャットボット「Manage Your Life Online (MYLO)」の使用と受容性を評価した。著者らは、MYLOが青少年の精神的な幸福を高め、被験者たちが自身の課題に自主的に取り組む力を与えることを示した⁷⁾。また、Heinzらは、生成AIを搭載したチャットボット「Therabot」を作成し、うつ病または全般性不安障害の患者、摂食障害のリスクを抱える者らを対象に8週間の臨床試験を実施した。参加者はセラボットからのプロンプトに応答して会話を開始し、平均して約10件程度のメッセージを毎日やり取りした結果、研究期間終了後にうつ病の参加者は症状が51%改善、全般性不安障害の参加者は症状が31%改善、摂食障害のハイリスク者は、ボディイメージや体重に関する不安が19%減少したと報告している⁸⁾。

その他、薬物療法などの精度向上に向けて、DPの特定と合わせてAIが用いられている例もある。例えば、薬物療法に関して過去に行われている研究では、fMRIデータや安静時脳波データを用いてうつ病に対する抗うつ薬の治療効果を予測するモデルを構築する研究がある⁹⁾。また、抗うつ薬による薬物治療が奏効した患者では顔の表情、頭の動き、発話量を含む複数のデジタルマーカーにおいて有意な増加を示したことや、患者は恐怖と怒りの表情の頻度が有意に減少したことを示した研究もある¹⁰⁾。

精神医療分野におけるAI技術応用のELSI

このように、AIの活用により、精神科臨床における診断・治療が今後変わっていく可能性がある。特に、デジタルバイオマーカーを活用したDPにより、精神疾患患者のようにヘテロな集団に対しての医療が、層別化にもとづく精密医療(precision medicine)へ、そして一人ひとりに適した医療を提供する個別化医療(personalized

medicine)へ進化していくことで、より質の高い医療を提供することができるようになると考えられる。こうした技術の実現は、患者と医療者の双方への利益となり得るが、今後スムーズな社会実装を進めていくためには、AI医療機器の導入によって生じ得るELSIについてもあらかじめ議論を進めていく必要がある。

例えば、AI医療機器開発においては、その学習・検証のために質の高いデータを大量に集める必要があるが、そうしたデータの収集・利活用にあたっては、プライバシー、個人情報保護、セキュリティなどに留意して取り扱う必要がある。またAI医療機器の普及においては、そのモデルが複雑で単純な説明が困難となるブラック・ボックス問題や、AI医療機器の使用によって医療事故が生じた際の関係者それぞれの責任範囲の問題など、対策すべき課題も多い。

加えて、精神科領域特有の問題として、デジタルツールの普及が患者と医師との関係性に与える影響について注意が必要である。精神科領域の診察では問診が中心となることや、薬物治療が長期にわたることなどから、患者とのラポールが特に重要となる。仮にAIによる診断システムが普及することで、患者と医師とのコミュニケーションが減少すると、患者が治療に対する信頼感や安心感を失う可能性がある。このため、デジタルツールを活用しつつも、患者とのラポールを維持発展させるような医療の提供が重要となるだろう。

なお、AIの台頭によって医師の仕事がなくなるといった懸念の声が国内で聞かれることもある。しかし、AIの導入が進む海外の状況からみるに、医師の仕事を完全にAIが代替することは不可能であり、人間の医師の需要は大きく下がることはないと予想される。放射線科を例に挙げると、人間の精度を超える画像診断AIが登場して10年ほど経つが、世界中で放射線科医の需要は変わらず高いままである。この説明には、19世紀の経済学者が主張したジェボンズの逆説(Jevons Paradox)という現象がよく引用されている。すなわち、AIによって画像検査一件あたりの時間やコストを効率化できたとしても、その分検査の総数が増えることで、ダブルチェックや周辺業務

を行う放射線科医の仕事は減らない、ということである。そのため、今後は、よりよい医療を患者に提供するための道具として、上手に活用できるようになっていくことが、これから臨床医にとって必要な素質になると考えられる。

文 献

- 1) Faedda GL, Ohashi K, Hernandez M, et al. Actigraph measures discriminate pediatric bipolar disorder from attention - deficit/hyperactivity disorder and typically developing controls. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2016 ; 57(6) : 706-716.
- 2) Sarchiapone M, Gramaglia C, Iosue M, et al. The association between electrodermal activity (EDA), depression and suicidal behaviour : A systematic review and narrative synthesis. *BMC psychiatry*. 2018 ; 18(1) : 22.
- 3) Tazawa Y, Liang KC, Yoshimura M, et al. Evaluating depression with multimodal wristband-type wearable device : screening and assessing patient severity utilizing machine-learning. *Heliyon*. 2020 ; 6(2).
- 4) Birnbaum ML, Norel R, Van Meter A, et al. Identifying signals associated with psychiatric illness utilizing language and images posted to Facebook. *npj Schizophrenia*. 2020 ; 6(1) : 38.
- 5) Reece AG, Danforth CM. Instagram photos reveal predictive markers of depression. *EPJ Data Science*. 2017 ; 6(1) : 15.
- 6) Cohen A, Naslund JA, Chang S, et al. Relapse prediction in schizophrenia with smartphone digital phenotyping during COVID-19 : a prospective, three-site, two-country, longitudinal study. *Schizophrenia*. 2023 ; 9(1) : 6.
- 7) Wrightson-Hester AR, Anderson G, Dunstan J, et al. An artificial therapist (manage your life online) to support the mental health of youth : co-design and case series. *JMIR Human Factors*. 2023 ; 10(1) : e46849.
- 8) Heinz MV, Mackin DM, Trudeau BM, et al. Randomized trial of a generative AI chatbot for mental health treatment. *NEJM AI*. 2025 ; 2(4) : A1oa2400802.
- 9) Zhdanov A, Atluri S, Wong W, et al. Use of Machine Learning for Predicting Escitalopram Treatment Outcome From Electroencephalography Recordings in Adult Patients With Depression. *JAMA Network Open*. 2020 ; 3 : e1918377.
- 10) Abbas A, Sauder C, Yadav V, et al. Remote Digital Measurement of Facial and Vocal Markers of Major Depressive Disorder Severity and Treatment Response : A Pilot Study. *Frontiers in Digital Health* 2021 ; 3 : 610006.

精神科臨床に漢方を生かすための知識

東北医科薬科大学医学部精神科学教室
東北医科薬科大学若林病院精神科・漢方外来

山田 和男

和文抄録

精神科臨床において漢方薬は広く用いられているが、その多くが現代医学的診断名（または症状名）に基づいた“病名漢方”である。しかし、漢方薬を処方するさいには、漢方医学的診断名（証）に随った“隨証治療”を行うべきである。ところで、身体症状症においては、現代医学的症状名と証が nearly equal と考えられるものがいくつかあり、このような場合には病名漢方による漢方治療が隨証治療とほぼ同一であると考えられる。例としては、咽喉頭部異物感に対する半夏厚朴湯や、手足末端のほてりに対する三物黃芩湯が挙げられる。めまいに対する苓桂朮甘湯や慢性頭痛に対する吳茱萸湯もまた、症状名と証とが一致する症例が比較的多い。胃部不快感（上腹部愁訴）、下腹部愁訴（過敏性腸症候群様症状）、尿路系愁訴、女性の更年期症候群様症状などは、それぞれ数パターンの証に当てはまることが多いので、虚実や随伴症状に応じて、漢方薬を使い分けるとい。

Key words : deficiency and excess, kampo, somatic symptom disorder, *zuisho-therapy*

1. 精神領域における漢方

漢方医学は、“心身一如”^{しんしんいつよ}と称する心身一元論の立場に立つ医学であるということが、精神科医にとっても非常に理解しやすいためか、近年では、漢方薬を使用する精神科医が増加している傾向にあると思われる。実際の精神科臨床においても、目的に応じて、さまざまな漢方薬が処方されている。精神疾患に対する漢方治療は、(1)漢方薬単独での治療、(2)向精神薬の作用を補う形としての漢方薬併用治療、(3)向精神薬の有害作用（副作用）に対する漢方薬併用治療の三つに分類される¹⁾が、(1)～(3)のいずれの治療においても、漢方薬は広く用いられているようである。

しかし、その使用実態を観察してみると、例えば“認知症の行動・心理症状 (BPSD)”などの現代医学的な病名をもとに抑肝散といった漢方薬を処方する“病名漢方”という伝統医学的手法を無視した使用法であることがほとんどである。病名漢方による治療では、有害作用が出現しやすいとされており、本来であれば、次項で概説する伝統医学的な“証”に随った手法（隨証治療）に

よって漢方治療を行うべきであると考えられる。

本稿では、漢方医学の知識がなくとも、隨証治療に基づく治療を行う方法について概説することを試みようと思う。

2. 隨証治療とは

漢方医学では、“A”^いという漢方薬（方剤とい）うによって病状の改善がみられたものを“A^{しよう}証”^{かっこんとう}と称する。“葛根湯”^{よくかんとう}を与えると改善する症状を“葛根湯証”、 “抑肝散”^{よくかんさん}を与えると改善する症状を“抑肝散証”といい、これを漢方医学的診断名とする。漢方医学では、治療を行うための方剤名に“証”を付けたもの（“葛根湯証”や“抑肝散証”）が診断名となる。すなわち、病名（症状名）と用いる方剤とが一致するのであり、診断=治療ということになる。証を決定するさいには、“四診”^{しじん}という漢方医学特有の診察法を用いて、例えば、体力が中等度以上で、脈が浮（橈骨動脈に軽く触れるだけで脈を触知できること）であり、発熱、悪寒、頭痛、項背部の凝りなどがあり、発汗をしていない状態の症例は“葛根湯証”

と診断する。このさいに項背部の凝りがなく、全身の筋肉痛・関節痛を認めれば“麻黃湯証”となり、より体力が消耗しており、発汗していれば“桂枝湯証”となる。

すなわち“証”とは、“漢方医学的診断”や“使用目標”というような意味であり、現代医学的に“かぜ症候群”や“うつ病”と診断するように、漢方医学的に“葛根湯証”や“抑肝散証”と診断し、葛根湯や抑肝散を用いるのである。それゆえ、漢方薬を投与するさいには、証をはじめとした漢方医学の概念を、しっかりと理解した上で処方しなければならない。しかし、これらの概念は、現代医学を学んできた漢方を専門としない医師にとっては、非常に難解なものと映りやすい。そこで、本来であれば、漢方医学の基礎知識（総論）を説明すべきであると思われるのだが、漢方医学の基礎知識を全て説明するには紙幅が足りないという理由で、説明は成書に譲ることとする。漢方医学の総論に関する基礎知識を簡単に知りたい場合には、手前味噌ではあるが、拙著（『実践漢方医学－精神科医・心療内科医のために』²⁾）をお読みいただきたい。

3. 漢方初心者でもできる隨証治療

漢方医学的診断名（証）と現代医学的診断名（または症状名）とが nearly equal であると考えられる場合には、ある特定の現代医学的診断名（または症状名）の症例に対して病名漢方による処方を行っても、隨証治療を行っているのとほぼ同じであると思われる。実臨床でも、BPSD を抑肝散証と、イレウスを大建中湯証と nearly equal であると考え、BPSD に対して抑肝散を、イレウス予防に大建中湯を用いている（ただし、漢方専門医に言わせれば、いずれも完全に equal ではなく、一致率は70%程度であると推定される）。

本稿では、漢方初心者でもできる隨証治療として、身体症状症（身体的苦痛症）の漢方治療に上記を応用したい。

なお、漢方薬を処方するさいの最低限の注意点として、その患者の“虚実”、すなわち“実証”であるのか“虛証”であるのかを見極めること

がある。虚実とは、大まかにいえば患者の体力や胃腸機能の強弱を表し、体力があり、胃腸機能も充実した者を実証と称し、体力がなく、胃腸機能も虚弱な者を虛証と称する。また、実証と虚証の間の者を“中間証”と称する。なお、妊娠中の女性は、原則として虚証と考えて治療を行う。実証患者向けの漢方薬を虚証患者に用いると、副作用が出やすいため、どちらか判りかねるときは、虚証としておく方が無難である。実証であるのか虚証であるのかさえ判断できれば、治療法を大きく間違えることはないが、これを誤ると重篤な副作用を起こすこともありうるので注意が必要である。

また、漢方薬も医薬品があるので、副作用の可能性も考慮しなければならない。特に、“甘草”含有漢方製剤による偽アルドステロン症（低カリウム血症）が有名である。高齢者に多いが、若年者でも認めることがある。偽アルドステロン症は、定期的な血清カリウム値の測定により、予防が可能である。さらに、“山梔子”含有漢方製剤の長期投与（概ね5年以上）に伴い、腸間膜静脈硬化症を引き起こすことがある。また、発現頻度は低いものの、さまざまな漢方製剤による間質性肺炎も報告されているので、注意が必要である。

4. 主症状別の身体症状症の漢方治療

以下の本稿では、精神疾患の中でも漢方薬単独での治療が可能であることが多い身体症状症に対する漢方治療に関して、現代医学的症状名と証とがほぼ nearly equal である場合、現代医学的症状名と証とが nearly equal ではないがある一定の証が多数を占める場合、現代医学的症状名がいくつかの証に分かれる場合の3つに分けて概説していく。

なお、前述の虚実に関しては、初出時に、実証患者向けか、虚証患者向けか、またはその中間である中間証患者向けかのだいたいの目安を、漢方方剤名の後に括弧付きで記すので、参考にされたい。

5. 現代医学的症状名と証とがほぼ nearly equal である場合

1) 咽喉頭部異物感＝半夏厚朴湯証

咽喉頭部異物感は半夏厚朴湯証であることが多いと考えられる。半夏厚朴湯（中間～虚）は咽喉頭部異物感のほかにも、“気うつ”症状と呼ばれる、不安や抑うつ気分を伴う場合に効果的である。半夏厚朴湯は、女性の咽喉頭部異物感に対して、より効果的であるとされる〔男性に対しても半夏厚朴湯は用いられるが、柴胡加竜骨牡蠣湯（実）の方がよい場合もある〕。

なお、抑うつ傾向が強く、食欲不振も認められれば、香蘇散（虚）を用いることがある。

2) 手足末端のほてり＝三物黃芩湯証

手足末端のほてりは三物黃芩湯証であることが多いと考えられる。三物黃芩湯（実～中間）は、手足末端のほてりに対して用いられるが、生薬の“地黃”を含むため、胃弱傾向のある患者では胃もたれを起こすことがある。

女性で虚証患者であれば、温経湯（虚）の方が良いこともある。

6. 現代医学的症状名と証とが nearly equal ではないがある一定の証が多数を占める場合

1) めまい

めまいは漢方医学的には苓桂朮甘湯証であることが多いため、苓桂朮甘湯（中間～虚）が第一選択薬となる。めまいのほかに、動悸や不安を伴う場合に効果的である。苓桂朮甘湯は、いわゆる“立ちくらみ”を含めためまい全般に対して、広く用いられる。

そのほか、めまいに対して用いられる機会が多い漢方剤として、半夏白朮天麻湯（中間～虚）、五苓散（実～中間～虚）、真武湯（虚）などが知られている。

半夏白朮天麻湯は、低血圧傾向でめまいがする者に用いる。五苓散は、いわゆる“気象病”と呼ばれる、気圧の変動（主に低気圧）によって体調不良をきたす場合や、“乗り物酔い”に対しても有効である。真武湯は、「何となく揺れている」という訴え（古人曰く、雲の上を歩いているよう

な感じ）があり、下痢（軟便）や強い冷えを伴う場合に用いる。

2) 頭痛（慢性頭痛）

慢性頭痛（特に冷えを伴う場合）は漢方医学的には吳茱萸湯証であることが多いため、吳茱萸湯（中間～虚）が第一選択薬となる。冷えが強く、頭痛時に恶心・嘔吐を伴う場合に効果的である。上記の条件がそろえば、片頭痛にも緊張型頭痛（TTH）にも有効である。吳茱萸湯は、慢性頭痛（いわゆる“頭痛もち”）の頭痛発作予防薬としても、頭痛発作時の頓挫薬としても有効である。

そのほか、慢性頭痛に対して用いられる機会が多い漢方剤として、五苓散（実～中間～虚）、鈎藤散（中間～虚）、川芎茶調散（実～中間～虚）などが知られている。

五苓散は、口渴、尿量減少を伴い、低気圧時に増悪しやすい頭痛に対して用いる。鈎藤散は、脳血管障害後や高血圧傾向で、朝方の頭痛を訴える場合に効果的である。上述のいずれの漢方薬も無効な頭痛に対しては、川芎茶調散を用いるとよいことがある。

7. 現代医学的症状名がいくつかの証に分かれる場合

1) 胃部不快感（上腹部愁訴）

胃部不快感（上腹部愁訴）は、六君子湯証、半夏瀉心湯証、黃連湯証、安中散証などであることが多い。

食欲不振、胃部振水音、意欲低下を伴う場合には、六君子湯（虚）を用いる。六君子湯は、非びらん性胃食道逆流症（NERD）に対して用いられることが多い。

胃痛を伴わない胃炎症状があり、みぞおちの部分がつかえる感じ（漢方医学的には“心下痞硬”と呼ぶ）を訴える場合には、半夏瀉心湯（中間）を用いる。

胃痛を伴う場合には、黄連湯（中間）を用いるとよい。虚証患者では、安中散（虚）を用いる。

2) 下腹部愁訴（過敏性腸症候群様症状）

下腹部愁訴〔過敏性腸症候群（IBS）様症状〕

は、半夏瀉心湯証、桂枝加芍薬湯証、桂枝加芍薬大黃湯証などであることが多い。

腹痛はさほどではないが、腹鳴が著明であり、裏急後重（いわゆる“しぶり腹”）が認められない場合には、半夏瀉心湯（中間）を用いるとよい。半夏瀉心湯は、下痢型のIBS様症状があり、心下痞硬を認める場合に用いるとよい。

腹痛が著明で、裏急後重を伴う場合には、桂枝加芍薬湯（中間～虚）を用いるとよい。桂枝加芍薬湯は、便秘・下痢混合型のIBS様症状があり、腹直筋の緊張（攣急）を認める場合に用いるとよい。より虚証の患者では、小建中湯（虚）を用いてもよい。

下痢を認めず、便秘のみ（便秘型のIBS様症状）を認める場合には、桂枝加芍薬大黃湯（中間）を用いる。

3) 尿路系愁訴

尿路系愁訴は、清心蓮子飲証、竜胆瀉肝湯証、猪苓湯証、八味地黄丸証などであることが多い。

神経質性で「尿が出そうだがすっきり出ない」（残尿感）と訴える場合には、清心蓮子飲（中間～虚）を用いる。実証患者の場合や、帶下や外陰部の搔痒感を訴える場合には、竜胆瀉肝湯（実～中間）を用いるとよい。

口渴、頻尿、排尿痛、尿潜血を伴う場合には、猪苓湯（実～中間～虚）を用いる。

排尿困難のほかに、性欲や性機能の減退、下肢のしびれや冷え、歩行困難、耳鳴り、めまい、目の霞み、脱毛、動作緩慢、早朝覚醒などの症状を認める場合には、漢方医学的には“腎虚”と診断される。腎虚に対しては、八味地黄丸（中間～虚）が第一選択薬である。冷えが強く、八味地黄丸では効果が不十分の場合には、牛車腎氣丸（虚）が用いられる。また、八味地黄丸で熱感やほてりがひどい場合には、六味丸（中間～虚）が用いられる。

4) 女性の更年期症候群様症状

閉経前後の女性の更年期症候群様症状は、加味逍遙散証や女神散証などであることが多い。症状がホットフラッシュ（のぼせ感）のみであれば、桂枝茯苓丸証などのそのほかの証である可能性もある。

閉経前後の女性の更年期症候群様症状に対しては、通常は、中間から虚証の患者には加味逍遙散を、中間から実証の患者には女神散を用いる。女神散は、のぼせを伴う場合や、加味逍遙散が無効な場合に用いると効果を認めることが多い。

加味逍遙散と女神散は、閉経前後の女性において、いわゆる“不定愁訴”（古人曰く、訴える場所が一定ならば女神散、移動すれば加味逍遙散）を認め、不安、いらいら感などを認める者に対して用いる。

症状がホットフラッシュのみであれば、桂枝茯苓丸（実～中間）や黃連解毒湯（実～中間）を、実証患者で頑固な便秘を伴う場合には、桃核承気湯（実）を用いてもよいであろう。強い口渴を伴う場合には、白虎加入參湯（実～中間）を用いるとよいことがある。

8. 結語

以上、精神科臨床に漢方を生かすための知識として、漢方初心者でもできる身体症状症（身体的苦痛症）の漢方治療について概説した。

なお、漢方方剤で身体症状症（身体的苦痛症）の適応症を有する薬剤はなく、全てが適応外処方となるので注意が必要である。

本稿の内容が、精神科日常臨床において、漢方薬を活用する良い機会となれば幸甚である。

文 献

- 1) 山田和男：漢方薬、今日の精神科治療2000、神庭重信編、アークメディア、東京、2000、pp. 182-188.
- 2) 山田和男、神庭重信：実践漢方医学改訂第2版—精神科医・心療内科医のために—、星和書店、東京、2014.

遷延しがちな双極症抑うつエピソードの薬物療法

鈴木 映二

和文抄録

双極症抑うつエピソードの治療はクエチアピンを中心に考える。それにラモトリギンやリチウムなどを併用してもよい。クエチアピンの忍容性に問題がある場合はルラシドンあるいはオランザピン、リチウムなどを考慮する。クエチアピンとオランザピンは糖尿病や肥満のリスクがあるので注意が必要である。ベンゾジアゼピン系薬は原則使用しない。抗うつ薬はⅠ型には使用しない。自殺リスクのある患者にはリチウムを検討する。妊娠可能年齢の女性にはバルプロ酸とりチウムは原則控える。アレルギー体質の人にはラモトリギン、カルバマゼピンを原則控える。初期治療に反応がない場合は、服薬アドヒアランスや用量を検討し、抗うつ薬が処方されている場合は中止を検討する。それらに問題がなかった場合は、現在の処方にリチウムあるいはラモトリギンなどをアドオンする方法もある。Ⅱ型の治療に関しては、エビデンスが限られているものの、クエチアピン、リチウム、ラモトリギンを第一候補とし、ベンラファキシンも選択肢に入れる。

Key words : bipolar disorder, bipolar depression, drug therapy, quetiapine

1. 双極症抑うつエピソードの治療導入

Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments and International Society for Bipolar Disorders 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder (CANMAT/ISBD ガイドライン) では、急性双極性うつ病エピソードを呈し、現在治療を受けていない場合の単剤療法の第一推奨薬としてクエチアピンのみがレベル1、リチウム、ラモトリギンおよびルラシドンがレベル2として挙げられていて、この順に試すことが推奨されている⁸⁾。なお、アリピプラゾールの経口薬および持続性注射剤にはエビデンスがない（再発予防効果は認められる）。ただし、すでにリチウムを服用中で、リチウム単剤療法で急性

双極性うつ病エピソードの軽快が見られない場合は、ルラシドンまたはラモトリギンあるいはクエチアピンを追加するか、またはクエチアピンまたはルラシドン単剤療法への切り替えが推奨されている⁸⁾。

日本うつ病学会診療ガイドライン、双極症2023 (JSMD ガイドライン) によると、本邦で双極症抑うつエピソードの保険適用となっているクエチアピン徐放錠、ルラシドン、およびオランザピンといった第2世代抗精神病薬の単剤療法における有効性は同等であることが示唆されている⁶⁾。さらに、気分安定薬のリチウム（適応外）およびラモトリギンも選択肢となり（ちなみにバルプロ酸やカルバマゼピンについては有効性に関するエビ

東北医科大学医学部精神科学教室

〒983-8536 仙台市宮城野区福室1丁目15番1号

電話：022-259-1221 Fax : 022-259-1232

Eiji SUZUKI, M.D. Ph.D

Division of Psychiatry, Tohoku Medical and Pharmaceutical University

Tohoku Medical and Pharmaceutical University 1-15-1 Fukumuro, Miyagino-ku, Sendai, 983-8536, Japan

Tel : +81-22-259-1221 Fax: +81-22-259-1232

表1 ガイドラインで推奨あるいは提案されている個別の理由による薬剤選択

理由	CANMAT/ISBDガイドライン	JSMDガイドライン
敏速な反応が必要な場合	クエチアピン、ルラシドン	
不安が強い	クエチアピン	クエチアピン、オランザピン、ルラシドン
混合状態	アセナピン、ルラシドン	オランザピン、ルラシドン
メランコリック、精神病症状	修正型電気けいれん療法	第2世代抗精神病薬、修正型電気けいれん療法

CANMAT/ISBDガイドライン：Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments and International Society for Bipolar Disorders 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder⁸⁾

JSMDガイドライン：日本うつ病学会診療ガイドライン、双極症2023⁶⁾

注) 本邦にて使用可能な薬剤のみ記載

デンスが乏しいとされている)、第2世代抗精神病薬の単剤療法と気分安定薬の単剤療法の有用性(有効性、安全性、受容性、忍容性)には大きな違いがないとされている⁶⁾。また同ガイドラインでは、単剤療法と併用療法の比較として、第2世代抗精神病薬と気分安定薬の併用、もしくは気分安定薬同士の併用療法を行うことを弱く推奨している⁶⁾。しかし、気分安定薬もしくは第2世代抗精神病薬への抗うつ薬の併用療法は行わないことを弱く推奨している⁶⁾。

2. 患者の個別の理由

2.1. 個別の理由について

一般的な治療導入について上述したが、実臨床においては、患者の個別の理由を無視することはできないため、以下に詳述する。ちなみに、CANMAT/ISBDガイドラインでは、過去の非反応歴や臨床的特徴、忍容性などを考慮すべきとしている⁸⁾。JSMDガイドラインでは、薬物治療開始前に聞くべきこと、モニタリングすべきこととして以下の2点が提案されている⁶⁾。

- ① 有害事象に関する既往歴および使用中の有害作用の微候を注意深く確認し、心電図や血液検査などによりモニタリングを行う。
- ② 薬の副作用に関する情報を患者・家族と共に共有し、服用開始や用量増減時、併用薬の開始および中止の時には、そのたびに共同意思決定を行う。

2.2. 切迫したうつ状態

CANMAT/ISBDガイドラインでは、敏速な反応が必要と判断される患者に対してはクエチアピ

ンおよびルラシドンを推奨している(表1)⁸⁾。個人的臨床経験では、切迫した双極うつ病の早期治療には、オランザピン(5mg/日から開始し、10mg/日に增量、20mg/日まで增量可)の速効性が有用な可能性があり、クエチアピン徐放錠は、鎮静効果が大きいことが評価できるのではないかと考えている(300mg/日を超える用量のエビデンスはないため、用量は添付文書の範囲にとどめる)。

2.3. 不安が強い

不安が強い場合は、JSMDガイドラインではオランザピン、ルラシドンが提案されている(表1)⁶⁾。抗うつ薬の投与は慎重に判断し、ベンゾジアゼピン系抗不安薬は原則使用しないことが提案されている。CANMAT/ISBDガイドラインでは、不安を伴い、より持続的で、自殺リスクが高い症例に対しては、クエチアピンの使用が推奨されている⁸⁾。不安に関しては、薬剤性のアカシジアが混在していないかどうか見ることも重要であろう(特にルラシドン、アリピプラゾール使用時)。

2.4. 混合性の特徴のある症状

JSMDガイドラインでは、オランザピンとルラシドンにエビデンスがあり、アリピプラゾール、アセナピン、パリペリドンに有効性の報告があると記載されている⁶⁾。CANMAT/ISBDガイドラインでは、メタ解析の結果からアセナピンとルラシドンには混合性の特徴を軽減する作用があるとしている。いずれのガイドラインも、抗うつ薬の使用は避けることを提案あるいは推奨している^{6,8)}。

表2 糖尿病および耐糖能異常につながる抗精神病薬による体重増加のリスク

高い	オランザピン、ゾテピン（適応外）
中程度	クエチアピン、リスペリドン（適応外）、フェノチアジン誘導体
低い	高力価の定型抗精神病薬（ハロペリドールなど）
ごくわずか	アリビプラゾール、アセナピン（適応外）

文献6) より引用

リチウムやバルプロ酸、ラモトリギンの有効性は明らかとなっていないが、リチウムの自殺予防効果を考慮すると、自殺の危険が高いとされる混合状態では一つの選択肢となりえる⁶⁾。

2.5. 精神病症状を伴う

リチウムの有効性は否定されていないが、臨床経験に基づけば、第2世代抗精神病薬を検討するほうがよいと考える⁶⁾。

2.6. 自殺リスクを伴う

双極症に苦しむ患者における自殺死亡と自殺未遂の多くがうつ病エピソードの時期に発生する。混合症状を伴ううつ病エピソードは、特に危険な時期であり、自殺未遂や死亡のリスクがさらに高まる⁴⁾。臨床医はリスク要因を評価し、安全上の問題を解決するための適切な治療環境を決定する。唯一エビデンスがあるのはリチウムである⁶⁾。ある研究では、致死量のリチウムによる死亡がカルバマゼピンよりも少なく、致死量で摂取された薬剤の最も一般的なクラスは双極症に対する有効性が低いオピオイドとベンゾジアゼピンであった⁸⁾。なお、混合状態における抗うつ薬使用は自殺の可能性を高めてしまう危険が懸念される⁸⁾。

2.7. 併存症

物質使用症およびパーソナリティ症が双極症と併存することが少なくない。いずれの場合も、併存症に関しては主に心理療法を、双極症に対しては主に薬物療法を行う。薬物療法に関しては、ベンゾジアゼピン系薬の双極症に対する治療効果は期待できなく、多剤併用や依存の対象になるリスクがあるため、できる限り処方しないことを個人的に提案したい。

2.8. 妊娠可能年齢の女性

妊娠可能年齢の女性にはプレコンセプションケ

アを行う。そのうえでバルプロ酸は先天性形態異常のほか、胎内曝露によって知的発達の遅延や自閉スペクトラム症、注意欠如多動症などの発症率が高まることから原則使用しないことが求められ（やむを得ない場合も原則400mg/日以内にとどめ、葉酸の服用を併用する）⁵⁾。リチウムやカルバマゼピンもペネフィットがリスクを上回ることを確かめたうえで、患者と協同意思決定を行う⁵⁾。

2.9. アレルギー体质

ラモトリギンとカルバマゼピンは重症薬疹を引き起こす確率がほかの双極症の治療薬より高いため、過去に同薬でアレルギーが生じた可能性のある患者には使用せず、アレルギー体质の人には慎重に開始する。また、これらの薬はバルプロ酸との併用で血中濃度が高まるため、より慎重に投与すべきである⁶⁾。重症薬疹の好発時期は使用開始から数日～8週間で、皮膚粘膜眼症候群と中毒性表皮壊死症の場合は皮膚以外に粘膜や眼に症状が起きるのが特徴であり、死亡や後遺症のリスクがある⁶⁾。

2.10. 体重増加や生活習慣病のリスク

オランザピンとクエチアピンは、糖尿病の方には禁忌で、それ以外の患者にも糖尿病を引き起こすリスクがある。そのため、JSMDガイドラインでは、オランザピンとクエチアピン服用中は、血糖値のチェックを開始前と1か月後、その後は4～6か月ごと程度で行い、定期的な体重チェックと血清脂質関連検査を実施することが提案されている⁶⁾。他の抗精神病薬などでも、定期的な体重チェックと、血糖値や血清脂質関連検査値の測定の実施が提案されている（表2）⁶⁾。

2.11. 肝障害、腎障害、高齢者

肝障害、腎障害、高齢者の場合、一般に比べて

表3 薬物動態に影響する主な患者因子と抗精神病薬の個別性

薬剤名	高齢者	肝機能障害	腎機能障害	糖尿病
アセナビン				
アリビプラゾール				
オランザピン				
クエチアピン				
クロザピン				
パリペリドン				
ブレクスピプラゾール				
プロナンセリン				
ペロスピロン				
リスペリドン				
ルラシドン				

■ 添付文書の「警告または禁忌」に記載がある

■ 添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」に血中濃度上昇や用量調整に関する記載がある

■ 添付文書上、当該薬剤特有の注意書きがない

各薬剤の添付文書より

血中濃度が上昇する薬がある。添付文書の記載を基に筆者がまとめたものがあるため紹介する（表3）が、正確には各医薬品の添付文書を確認していただきたい。

3. 初期治療がうまくいかなかつたとき

双極性うつ病の薬物療法においては、2週間後の反応は予測因子であり、この時期に改善が見られない薬に関しては変更を検討することも可能である⁷⁾。ただし、ラモトリギンは増量するまでに時間がかかるため十分な治療用量に達してから評価すべきであるし、リチウムも血中濃度を測定しながら用量を決定していくため、早期の反応としても、できれば0.8 mEq/L以上になってから評価すべきであると個人的に考えている（維持療法では必ずしも0.8 mEq/Lは必要ない）。ちなみにバルプロ酸も血中濃度の測定が必要であるが、筆者の臨床経験ではリチウムより早い時期に十分な血中濃度に達しやすい。

治療戦略を変更する前に投与量を最適化し、服薬アドヒアランスの問題を特定し対処する必要がある^{6,8)}。

リチウムの臨床的有効性を確保するためには血中濃度として0.8~1.2 mEq/Lが必要であり、ラ

モトリギンは200mg/日を超える用量も試されるべきである⁸⁾。

上記を行っても、なお初期治療がうまくいかなかったと考えられるときに、他の薬をアドオンするのか、薬を変更するのか、どちらが選択されるべきかについてのエビデンスは非常に少ない。すでに抗うつ薬が使用されている場合には、抗うつ薬を中止して他の双極症治療薬に変更することが提案される⁸⁾。また、リチウム単剤あるいはクエチアピン単剤で治療されていた場合、ラモトリギンをアドオンする⁸⁾。この場合の効果は、リチウムやクエチアピンの薬物動態学的変化によるものではなく、ラモトリギンの治療効果そのものによることが認められている⁸⁾。

いずれにしても、患者の多様な症状全てをターゲットとする薬は少ないので、それぞれのターゲットに対して合計2剤の薬を併用することは実臨床でよく行われていると思われる。ただし、例えば第2世代更新病薬を3剤使用するなどの3剤以上の同系統薬の併用はしないことを個人的には提案したい。

また、第2世代抗精神病薬などによって十分な睡眠が得られない場合は、オレキシン受容体拮抗薬などの併用も考慮されるべきであろう。

表4 双極症II型のうつ病エピソードの治療薬⁸⁾

第一選択薬 クエチアピン
第二選択薬 リチウム（血中濃度0.8～1.2 mEq/L）
ベンラファキシン
ラモトリギン

4. 双極症II型の治療

JSMDガイドラインでは、臨床試験が乏しく、十分なエビデンスは存在しないものの、クエチアピン（普通錠は適応外）、リチウム（適応外）、ラモトリギン（適応外）の使用を提案するとされている⁶⁾。CANMAT/ISBDガイドラインでは表4が推奨されている⁸⁾。

アメリカの39施設共同で行われた二重盲検ランダム化比較試験では、対象者をクエチアピン300mg/日または600mg/day服用群、プラセボ群の3群に割り当て、8週間の観察期間で実施されたが、どちらの用量でもクエチアピン服用群ではplacebo群と比較して、抑うつ評価尺度の改善度が有意に高かった（不安の評価尺度も有意に減少し、睡眠の質についても有意な改善を認めた）²⁾。この研究結果は他の研究でも再現されているので信頼性は高いと思われる。また、クエチアピンはリチウムやパロキセチンを対照薬とした試験でも優位性が証明されている。

ラモトリギンはクエチアピンほどの推奨度は高くないものの、うつ症状が重度であった場合により有効性が高いとの報告がある³⁾。

米国のAmsterdamらの研究グループより、双極症II型にかかっている患者83名をベンラファキシン服用群とリチウム服用群で12週間のランダム化比較試験が実施され、ベンラファキシンがリチウムと比較して、抑うつの指標が有意に改善し、ベンラファキシン服用群では79%の対象者が試験を終了したのに対して、リチウム服用群では37.5%と有意に低かった¹⁾。

さいごに

双極症はうつ病エピソードの期間が長いため、これをいかに治療するかは重要であるにもかかわらず、参考になるエビデンスは非常に限られてい

る。そのため、限られたエビデンスをもとに作られたガイドラインを参考にしながらも、臨床経験に頼らざるを得ない面があることは否めない。また、躁病エピソードをうまく治療することがうつ病エピソードの治療によい影響を与えるかもしれません、躁病エピソードの時点からうつ病エピソードの予防効果についても意識することが重要であろうことを書き加えておきたい。

文 献

- Amsterdam JD, Shults J. Comparison of short-term venlafaxine versus lithium monotherapy for bipolar II major depressive episode : a randomized open-label study. *J Clin Psychopharmacol* 2008 ; 28 : 171-181.
- Calabrese JR, Keck PE, Jr. Macfadden W, et al. : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005 ; 162 : 1351-1360.
- Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression : independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry* 2009 ; 194 : 4-9.
- Holma KM, Haukka J, Suominen K, et al. Differences in incidence of suicide attempts between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. *Bipolar Disord*. 2014 ; 16 : 652-661.
- 日本精神神経学会、日本産科婦人科学会編：精神疾患を合併した、或いは合併の可能性のある妊娠婦の診療ガイド各論編。精神神経学雑誌別冊 Web 版
https://fa.kyorin.co.jp/jspn/guideline/kALL_s.pdf
2022
- 日本うつ病学会（編）：日本うつ病学会診療ガイドライン、双極症 2023. 医学書院、2023.
- Unholzer S, Haen E. Retrospective analysis of therapeutic drug monitoring data for treatment of bipolar disorder with lamotrigine. *Pharmacopsychiatry*. 2015 ; 48 : 211-214.
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018 ; 97-170. doi : 10.1111/bdi.12609. Epub 2018 Mar 14. PMID : 29536616 ; PMCID : PMC5947163.

精神疾患のゲノム医療実践とゲノム情報に基づく 病態解明から創薬へ

尾崎 紀夫

Genomic Medicine in Psychiatry : From Pathophysiological Understanding to Drug Discovery

Norio Ozaki

和文抄録：精神疾患当事者・家族の期待に応えるため、ゲノム情報に基づく病態解明と創薬を目指した研究を進めてきた。精神疾患のゲノム解析により、病的なゲノムコピー数バリアント等のリスクバリアントを同定し、表現型との関係を明らかにしてきた。遺伝カウンセリングによって、得られた知見を活用し、多診療科との連携の下で精神疾患のゲノム医療を実践している。これらのリスクバリアントを起点に、iPS細胞やモデル動物を用いた解析を実施し、ARHGAP10遺伝子を例として Rho-kinase 経路が病態に関与することを明らかにして、同経路を標的とした創薬展開を進めている。今後もロングリードシーケンス解析や多階層・多次元空間解析など、最先端技術を用いた病態解明と創薬研究を進めるとともに、ゲノム情報に基づく医療実践を通じ、疾患関連ゲノム情報を明確化することで、疾患の有無という多様性を尊重し合いながら共生できる社会の実現を目指す。

Key Words : Mental disorders, Genomic medicine, Copy number variants, Rho-kinase, Patient Public Involvement

はじめに：当事者・家族の精神医学研究に対する 思い

近年、医学研究の立案・評価に当事者や一般人が参画することの重要性 (Patient and Public Involvement : PPI) が提唱されている¹⁾。筆者は日常的に精神科診療の現場で、当事者・家族から現在の診断・治療法に感じる限界や、その改善を強く願う切実な声に接しており、研究を通じた問題解決の重要性を痛感している。また、多くの当事者・家族会と協力しながらアウトリーチ活動を

進め、診療、研究、医学教育について当事者・家族と意見交換を行って来た。例えば、ライフステージ依存的に多様な精神神経疾患をはじめ、心疾患や免疫関連疾患等のリスクがある22q11.2欠失症候群の家族からは、「原因が明らかなのだから、精神神経疾患の発症メカニズムを解明し、その予防法や心疾患の併発を考慮した新たな治療法を開発して欲しい」という切実な願いが寄せられた。

こうした経験を踏まえ、日本医療研究開発機構

(AMED) の支援の下、精神疾患の当事者・家族の精神医学研究に対するニーズを把握するためのアンケート調査を実施して来た。その結果、2023年5月時点で1,022名（患者455名、家族567名）から回答を得て、「病気の原因や、病気の仕組みを明らかにする研究（72%）」の発展を望む声が最も多く、ついで「新しい治療法の開発（69%）」「効果が高く副作用の少ない薬の開発（68%）」「病気の早期発見や予防の実現（66%）」を望む声が多いことを明らかにした¹⁶⁾。また、全国精神保健福祉会連合会理事で、自身も統合失調症の母に育てられた児童精神科医の夏苅郁子先生は、「100人の理解者・支援者よりも、母を治してくれた1錠の薬が欲しかった」という経験を踏まえ、原因不明な精神疾患に伴う偏見の解消のためにも病態解明と創薬への期待を捨ててはならないと強調している¹⁷⁾。

一方で、「精神疾患の原因が遺伝にあるのなら改善は難しいのではないか」、「両親の近親婚が息子の精神疾患発症に影響しているのではないか」という悩みを、当事者・家族から直接聞く機会も多かった。精神疾患は当事者や家族の生活・人生、さらには生命にも深刻な影響を及ぼすが故に、その成因を知りたいという悲痛な思いに少しでも応えたいと考え、筆者は遺伝学を学び直し、遺伝カウンセリングを提供して来た²¹⁾。このような遺伝カウンセリングを通じて、1948年から1996年まで存在した旧優生保護法が、遺伝に対する当事者・家族の考え方方に未だに影響を及ぼしていることを実感している。

筆者は日本医学会の「遺伝子・健康・社会」検討委員会委員として、「『良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合的かつ計画的な推進に関する法律』に関する提言¹⁹⁾」の作出に関与した。本提言には、理想的な医療を実現するためのオミックスデータ（ゲノムデータを含む）収集と利活用、病態解明、病態に基づく層別化技術開発および創薬研究の重要性が示された。加えて、遺伝カウンセリングを含む遺伝医療提供体制の充実と、当事者・家族との双方向性の対話を重ねながら、国民全体がゲノム情報及び疾患についてより深く理解し、身近に

感じることが出来る文化と教育を支えるためのシステムの構築が不可欠である点が言及されている。

折しも、2025年4月1日、法務省が公表した啓発活動強調事項に、「ゲノム情報（遺伝情報）に関する偏見や差別をなくそう」という項目が追加され、「ゲノム情報（遺伝情報）に関する知識や理解の不足から、日常生活や、就職、保険の加入等の社会生活の様々な場面で、不当な差別やプライバシー侵害などの人権問題が発生するおそれがあります。ゲノム情報（遺伝情報）に関する正しい知識に基づいて冷静に判断することが重要であるとの理解を深めていくことが必要です。」との文言が明記された⁶⁾。

以上を踏まえ、本論では筆者がこれまで取り組んで来た精神疾患のゲノム解析、ゲノム医療の実践、病態解明から創薬研究の現状を紹介し、今後の展望を議論する。

1. 精神疾患横断的なゲノム解析による発症リスクバリアントの同定

精神疾患の診断は、米国精神医学会による精神症状に基づく診断基準、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition text revision (DSM-5-TR) 等に基づいて行われ、自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder : ASD)、統合失調症、双極症等は個別の疾患として定義されている。しかし近年の研究によると、精神疾患の症状、脳画像所見、疫学的知見、リスクバリアントには疾患横断的な共通性が認められている。例えば、MRI の脳拡散テンソル画像解析でも、統合失調症と双極症の両疾患で、脳梁や大脳辺縁系における白質微細構造の共通した変化が確認されている⁷⁾。また、疾患の原因は遺伝要因と環境要因に大別されるが、疫学研究から、ASD、統合失調症、双極症など遺伝要因の関与が強いものがある。加えて、ASD 患者は定型発達者より統合失調症に罹患しやすく、統合失調症や双極症の家族歴は ASD の発症リスクでもある。さらに同一のバリアントを有していても、異なる診断名が付けられる場合があり、その典型例として22q11.2欠失が挙げられる。

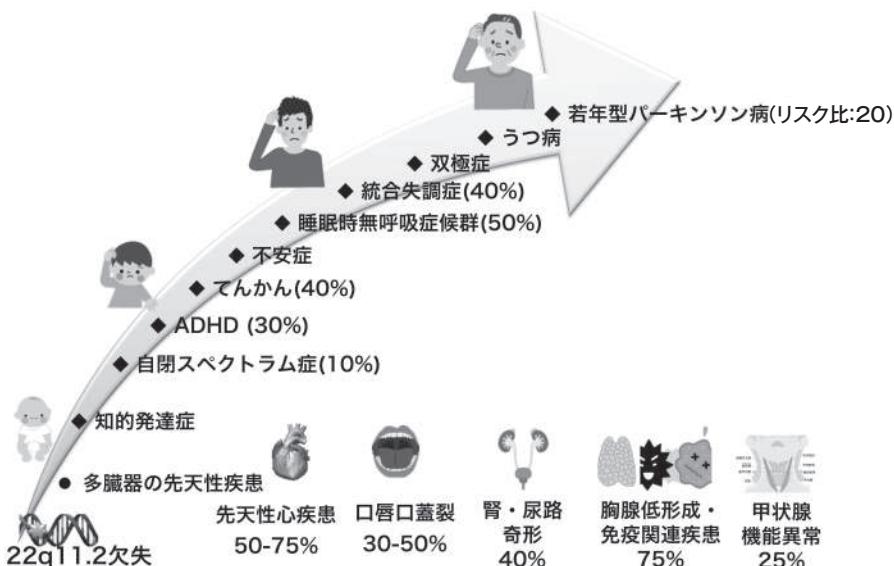


図1 22q11.2欠失はライフステージ依存的に多様な精神神経疾患を含む多くの疾患のリスク

22q11.2欠失は、約4千人に1人の割合で出生時に認められ、150万～300万塩基対が欠失し、最大60個の遺伝子を含む。この中には、ドバミンの代謝に関わる酵素をコードする COMT 遺伝子など、脳の発達や機能に関わる遺伝子が複数含まれる。同欠失の80%以上は新規突然 (*de novo*) バリアントであり、同欠失を有する22q11.2欠失症候群は、先天性心疾患、胸腺低形成による免疫不全、副甲状腺低形成による低カルシウム血症、口唇口蓋裂等の多様な疾患を高頻度で伴うため、口蓋心臓顔面症候群 (VCFS) とも呼ばれる¹⁵⁾。また、22q11.2欠失は統合失調症患者の約0.5%に認められ、オッズ比が50以上の強力なリスクバリアントであると同時に、精神神経疾患横断的な発症リスク因子²³⁾でもある（図1）。

以上の知見を踏まえ、精神疾患のゲノム研究および病態研究は疾患横断的に進める必要がある。そこで筆者らは、ASD、統合失調症、双極症及び健常者を含む計8,708例を対象として、高解像度コピー数バリアント (Copy Number Variation : CNV_ゲノムの一部が通常の2コピーよりも多く（重複）または少なく（欠失）存在する構造的なバリアント) 解析をアレイ CGH により行

い、頻度は低いが発症に大きな影響を与えるリスク CNV の同定を試みた¹¹⁾。現在、これら同定された CNV を起点とするゲノム医療の実践、病態解明、創薬研究を進めている（図2）。

CNV 解析の結果、既報において神経発達症 (NDD) との関連が明らかになっている CNV (NDD-CNV) は、ASD、統合失調症、双極症すべてに関与することを確認した。一方、双極症患者における効果サイズは ASD、統合失調症患者と比べて小さく、NDD-CNV のサブタイプ分布も異なっていた。さらに、ASD、統合失調症、双極症、それぞれの発症と統計学的に有意な関連を示すリスクバリアントを同定した（表1）。またノンコーディング領域の CNV については、ASD および統合失調症患者において、脳組織で活性のあるエンハンサーヤやプロモーター領域に存在する CNV が有意に多いことが判明した。

加えて筆者は別のゲノム研究として、日本人トリオ家系（患者と両親）を対象に、一塩基バリアント (single nucleotide variant : SNV) から構造バリアント、ショートタンドムリピート (short tandem repeat : STR)、ミトコンドリアゲノム上のバリアント、ポリジエニックリスクスコアを含

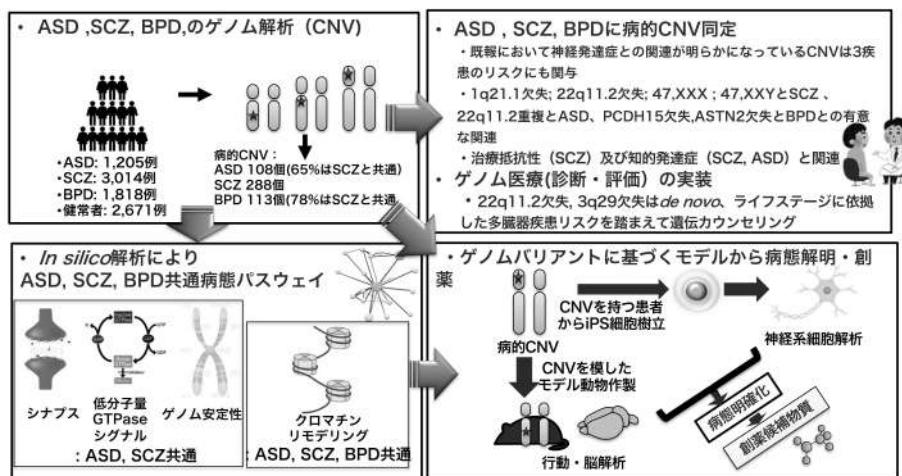


図2 自閉スペクトラム症 (ASD)・統合失調症 (SCZ)・双極症 (BPD) の発症リスク ゲノムコピー数バリエント (CNV) を起点とするゲノム医療の実践、病態解明と創薬

表1 各精神疾患の発症リスク CNV

	自閉スペクトラム症	統合失調症	双極症
1q21.1欠失	-	○	-
NRXN1	-	○	-
CNTN6	○	-	-
ASTN2	-	-	○
PCDH15	-	-	○
DLG2	-	○	○
16p11.2重複	○	-	-
MACROD2	-	○	-
22q11.2欠失	-	○	-
22q11.2重複	○	-	-
47,XXX	-	○	-
47,XXY	-	○	-

○：疾患の発症と統計学的に有意な関連が認められた。

-：有意水準に達せず。

む包括的全ゲノムシークエンス解析を実施した³⁾。その結果、日本人 ASD 患者の約 3 割に PTEN 遺伝子の *de novo* バリアント（両親には存在せず、子どもで新たに生じたゲノムバリアント）を含む病的バリアント候補が同定され、特に知的発達症を伴う群で頻度が高いことなどを報告した。また国際共同研究として Autism Sequencing Consortium へ参画して ASD のエキソーム解析により、RELN *de novo* 機能喪失バリアントを含むり

スクバリアントの同定や ASD と統合失調症共通の病態パスウェイの同定²⁾、ASD 発症に関わる接合後バリアントの同定¹⁴⁾、11,986名のASDサンプルを対象とした大規模エクソーム解析により 102 個の ASD リスク遺伝子同定と、これら ASD リスク遺伝子が神経細胞の興奮性・抑制性バランスに影響し得ることなども報告している²²⁾。

このように精神疾患横断的に発症リスクバリアントを解析・同定することにより、ゲノム医療の実践とともに、ゲノム要因、分子病態の共通点を見出し、病態に基づく新たな診断体系や新規治療法の開発に繋がることが期待される。

2. 精神疾患のゲノム医療実践：多診療科連携と人材育成も踏まえて

同定された精神疾患の発症リスクバリアントを実際の医療に活かすには、リスクバリアントが如何なる臨床表現型に関係し得るかを明らかにすることが重要である。この点を踏まえ、筆者らは精神疾患発症リスク CNV に特徴的な臨床表現型の探索を進めてきた。その結果、同定したリスク CNV が、①乳幼児期からの知的発達症等の神経発達症、②統合失調症患者における薬物療法への抵抗性、③脳波異常や脳構造画像異常、④身体疾



図3 精神疾患発症リスク CNV に特徴的な臨床表現型の同定

患の併存、などへ関与する可能性があることを報告した（図3）^{5,8-10,12,18}。

筆者は、これらの新たな知見と既存の研究成果をもとに、当事者・家族への遺伝カウンセリングを通じて医療実践を進めている。例えば、3q29欠失の大半は親から伝わったものではない *de novo* であることを伝えることが遺伝カウンセリング上重要である。また、3q29欠失を有する統合失調症患者は一般的な薬物療法では難治性であることが多いが、難治性統合失調症に効果のあるクロザピンが有効である可能性が判明している。但し3q29欠失は先天性心疾患と脳波異常のリスクがあり、クロザピンは心筋炎やてんかんを誘発する可能性があるため、循環器内科等との密な連携下で慎重に使用する必要がある¹⁸⁾。

また、3q29欠失や22q11.2欠失症候群以外にも、神経線維腫症、結節性硬化症、レット症候群など、原因バリエントが同定されている遺伝性疾患は脳を含む多臓器に影響を及ぼし、小児期から成人期にかけて ASD、注意欠如・多動症、統合失調症等の精神疾患を高頻度で併発する。このため、発症リスクバリエントに基づく精神疾患医療を実践するには、遺伝カウンセリングと多診療科連携が不可欠である。

筆者は、日本人類遺伝学会遺伝専門医及び指導医を取得し、2010年から名古屋大学医学部附属病院の遺伝カウンセリング室室長、さらに2018年から2022年度までゲノム医療センター長を務めた。同センターはゲノム医療実践のために診療科を横断した連携を促進し、ゲノム解析結果の解釈支援や臨床遺伝専門医の育成を担っている。筆者は現

在も名古屋大学医学部附属病院において、臨床遺伝専門医制度の指導責任医を務めており、2018年以來、32名（11診療科_精神科・児童精神科の3名を含む）の遺伝専門医を育成してきた。

さらに、同病院では遺伝カウンセリング部門が多診療科連携のハブとなり、多臓器に及ぶ遺伝性疾患のゲノム医療を実践している。神経線維腫症1型（NF1）を例に挙げると、NF1はカフェ・オ・レ斑や神経線維腫を主症状とする全身性母斑症であり、皮膚、神経系、眼、骨など多臓器病変が生じ、多診療科の協力が必要である。NF1は神経発達症の併存率が高く（知的発達症が6-13%、限局性学習症が20%、注意欠如・多動症が40-50%、ASDが20-30%）、成人期には抑うつ症状を呈する割合が高いことも指摘されている。しかし診療体制の不備により、早期発見、早期介入が進まず、二次障害の併発に繋がっている。こうした状況を改善すべく、名古屋大学医学部附属病院では、2014年から本邦で初めてとなる「NF1院内診療ネットワーク」を構築し、多診療科、多職種連携での連携医療に取り組んでいる（図4）。登録患者数も増加傾向にあり、適切な医療提供に加え、NF1の実態把握と病態解明への期待も高まっている²⁰⁾。

3. 発症リスクバリエントを起点とする病態解明から創薬：ARHGAP10リスクバリエントを例に

精神疾患の発症に大きく影響するリスクバリエントを起点として、多階層的かつ包括的な病態解明を進め、それに基づく層別化及び治療法を開発

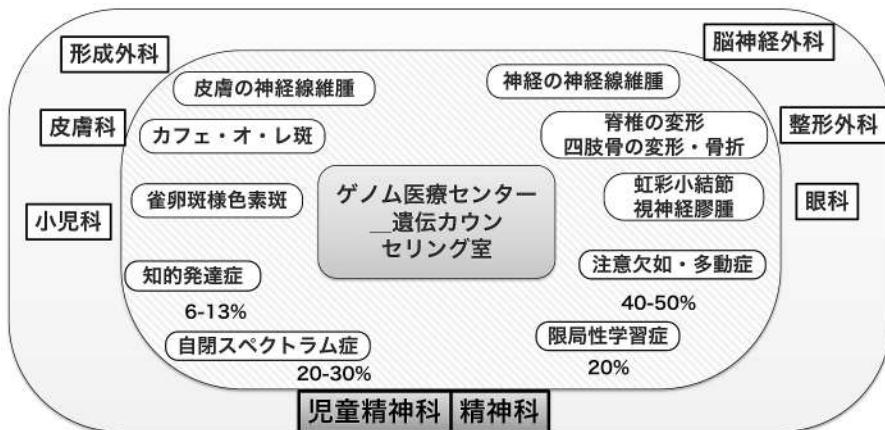


図4 名古屋大学医学部附属病院で構築した神経線維腫症1型（NF1）診療ネットワーク

することが期待されている。

筆者らは、個々のリスク CNV データを用いて遺伝子セット解析（機能的に関連する複数の遺伝子（遺伝子セット）が特定の疾患や表現型に関与しているかを統計的に評価する解析手法）を行った。その結果、双極症ではクロマチン機能に関連するパスウェイのみが発症と有意な関連を示した。一方で、ASD と統合失調症ではクロマチン機能の他にシナプス、低分子量 G タンパク質シグナル伝達、ゲノム不安定性など複数のパスウェイが関連し、両疾患間で病態パスウェイの重なりが多いことが確認された（図2）¹¹⁾。

病態の詳細を明らかにするため、筆者らは精神疾患リスクバリエントを有する患者死後脳²⁷⁾、リスクバリエントを模倣したモデル動物、患者由来の iPS 細胞を用いて解析を行い、精神疾患の病態メカニズムの一端を明らかにしている。以下では、ARHGAP10リスクバリエントを例に病態解明の取り組みを紹介する。

統合失調症患者を対象とした CNV 解析から、RhoGAP ファミリーに属する ARHGAP10 遺伝子の CNV が患者 5 名（欠失 4 名、重複 1 名）で同定され、統合失調症との有意な関連が認められた。特に、ARHGAP10 遺伝子の欠失を有する難治性統合失調症患者 1 名は、対側アレルに SNV (p.Ser490Pro) を有しており（図 5 上段）、この SNV は RhoA との結合能を低下させ、ARHGAP

10 の機能低下を示唆している。ARHGAP10 は、活性型 RhoA (GTP 結合型) を不活性型 (GDP 結合型) に変換することで RhoA を負に制御しており、その下流分子 Rho-kinase は神経細胞のスパイン形成に関与するアクチン動態を制御する。

筆者らはこの患者の遺伝子型を模倣したモデルマウスを作製し、患者由来の iPS 細胞を神経細胞に分化させて解析した。その結果、モデルマウスは視覚弁別機能障害が低用量のメタングエタミンで誘発されやすく、内側前頭前野の神経細胞においてスパイン密度の低下を示した。また、マウスと患者由来の神経細胞の両方で神経突起の伸長や分枝数の減少が確認され、神経発達障害が示唆された（図 5 下段）。さらに、Rho-kinase 阻害薬 fasudil が患者由来神経細胞の突起伸長を改善した²⁴⁾。

続いて、Rho-kinase との因果関係を明確にするため、fasudil をモデルマウスに投与して解析した。投与後、Rho-kinase の下流因子 MYPT1 (Thr696) のリン酸化レベルが低下し、内側前頭前皮質のスパイン密度の減少が有意に改善した。また、fasudil はモデルマウスにおけるメタングエタミン誘発性の視覚弁別機能障害や神経活動異常 (c-fos 陽性細胞数増加) も改善した（図 6）^{4, 26)}。

さらに、グルタミン酸伝導に基づく NMDA 受

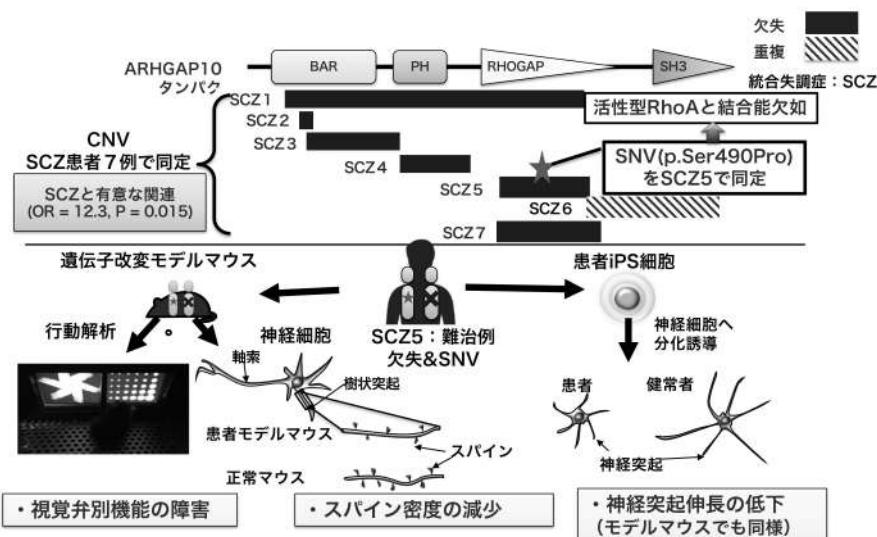


図5 ARHGAP10バリエント同定からモデル細胞・動物の表現型同定

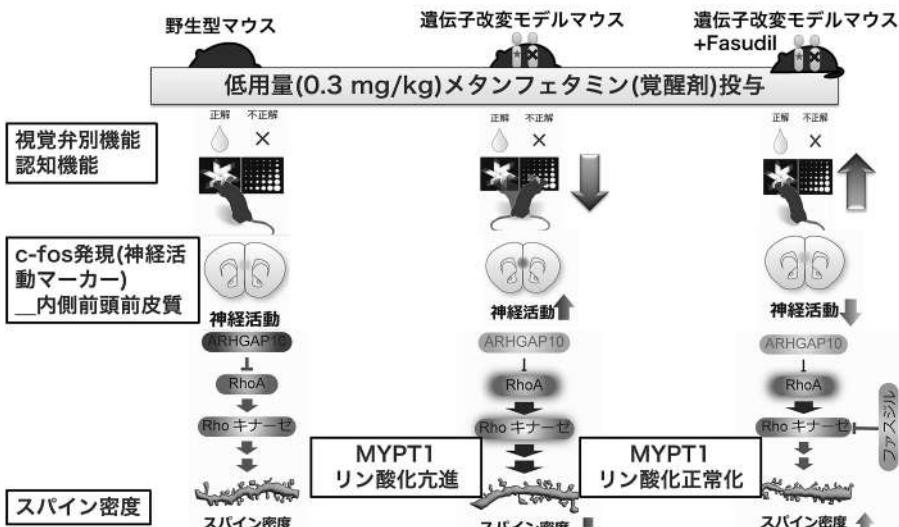


図6 Rho-kinase阻害(Fasudil)はArhgap10遺伝子改変モデルマウスの覚醒剤誘発性の認知機能障害及び脳内異常を改善

容体阻害薬(MK-801)モデルマウス²⁵⁾やドパミン仮説に基づくメタンフェタミンモデルマウス¹³⁾でもfasudilの効果を評価した。MK-801モデルでは視覚弁別、社会性行動、新奇物体認知、自発運動量の異常を改善した(図7上段)。メタ

ンフェタミンモデルでは視覚弁別障害を改善し、内側前頭前皮質や背内側線条体での神経活動の過剰活性化を抑制した(図7下段)。

これらの結果から、Rho-kinaseが精神疾患の病態に重要な役割を果たしていることが明らかと

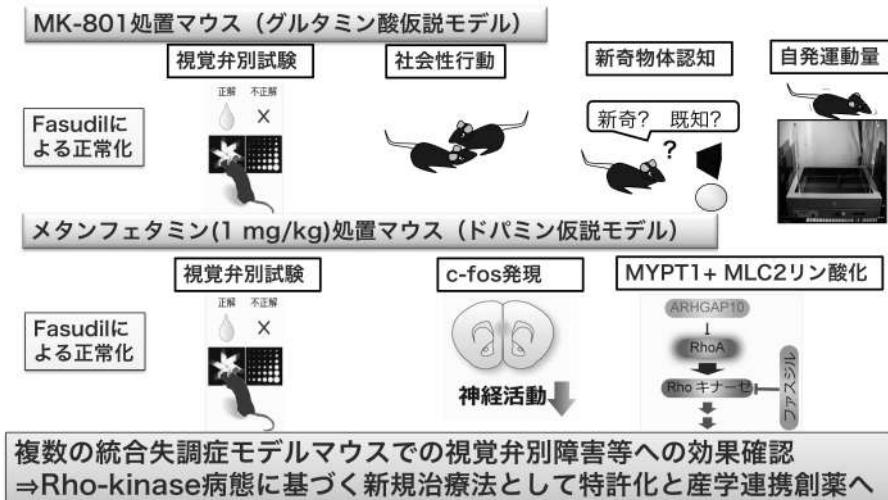


図7 Rho-kinase 阻害薬の複数統合失調症モデルへの効果

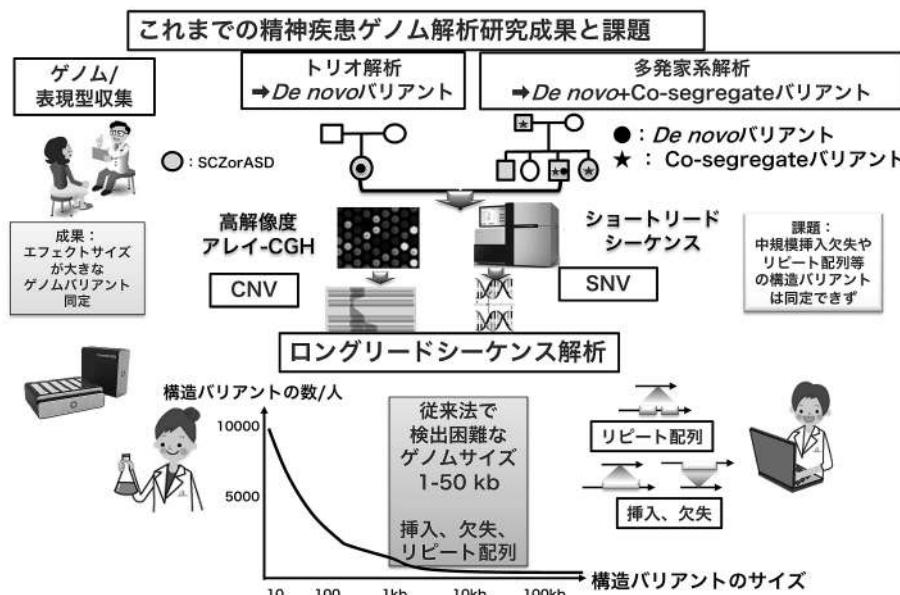


図8 ロングリードシーケンス解析を活用したリスクバリエントの同定

なり、Rho-kinase 阻害薬 fasudil が新規治療薬候補として期待される。現在、これらの成果を特許化済みで、複数企業と連携して治療薬開発を推進している。

おわりに：今後の方向性

患者・家族が精神医学研究に寄せる「病態解明」や「根本的治療法の開発」への切実な期待に応えるため、筆者は引き続き精神疾患領域のゲノム医療を推進するとともに、病態に基づく創薬研究を進めている。

ゲノム解析においては、精神疾患の家系サンプル（トリオ、多発家系）を対象としてロングリードシーケンス解析（従来の解析手法より長いDNA断片（数千～数万塩基）を読み取る次世代シーケンス技術）を用い、従来の解析手法では検出が困難だったゲノム構造バリエント（挿入、欠失、リピート配列）の同定を目指している（図8）。

精神疾患の脳病態解析においては、分子病態に加えて神経回路レベルの理解が不可欠である。このため、iPS細胞由来の脳オルガノイド（iPS細胞やES細胞から3次元的に培養された脳のモデル）、モデルマウス脳、患者死後脳を対象に、同一切片から遺伝子およびタンパク質の発現データを同時に取得できる多階層・多次元空間オミックス解析（細胞レベル、臓器レベル、個体レベルなど複数の階層において、遺伝子、転写産物、タンパク質、代謝物などのオミックス情報を、空間情報や時間情報も含めて統合的に解析する手法）を実施する。特に次世代型の一細胞解析を活用し、従来法では困難であった神経回路形成を数理的に理解するための細胞間相互作用の情報取得を目指す。また、治療法開発の際には、精神疾患患者で頻繁にみられる肥満・耐糖能異常、心血管系疾患などの合併症や、それに伴う寿命短縮を考慮し、副作用が少ない創薬を追求する必要がある。

何よりも重要なのは、ゲノム情報に基づく医療実践を通じ、「疾患に関連したゲノム情報が明らかになることで、疾患の有無という多様性（個性）を尊重し合いながら共生できる社会の実現を目指すこと」である¹⁹⁾。

謝辞

本論文で触れた研究は、多数の患者・家族や研究者のご協力、さらに日本医療研究開発機構（AMED）からの支援（JP22dk0307113, JP21wm0425007, JP23ak0101215, JP24ak0101221, JP22gm1410011, JP23gm1910005, JP24zf0127011）等により進めています。ご協力・ご支援を頂きました方々に御礼申し上げます。

利益相反

尾崎紀夫は以下の企業とのCOI関係がある。

奨学寄付金：大塚製薬株式会社、住友ファーマ株式会社。

講演・原稿謝金：住友ファーマ株式会社、大塚製薬株式会社、ヴィアトリス製薬株式会社、エーザイ株式会社、持田製薬株式会社、共和薬品工業株式会社、日本メジフィジックス株式会社、日本ケミファ株式会社、株式会社メディカルレビュー社。

共同研究：住友ファーマ株式会社、大塚製薬株式会社、サスメド株式会社。

コンサルティング：大塚製薬株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社。

文献

- Boivin, A., Richards, T., Forsythe, L., et al. : Evaluating patient and public involvement in research. *BMJ*, 363 ; k5147, 2018.
- De Rubeis, S., He, X., Goldberg, A.P., et al. : Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*, 515 ; 209-215, 2014.
- Furukawa, S., Kushima, I., Kato, H., et al. : Whole-genome sequencing analysis of Japanese autism spectrum disorder trios. *Psychiatry Clin Neurosci*, 79 ; 87-97, 2025.
- Hada, K., Wulaer, B., Nagai, T., et al. : Mice carrying a schizophrenia-associated mutation of the Arhgap10 gene are vulnerable to the effects of methamphetamine treatment on cognitive function : association with morphological abnormalities in striatal neurons. *Mol Brain*, 14 ; 21, 2021.
- Hayashi, Y., Kushima, I., Aleksic, B., et al. : Variable psychiatric manifestations in patients with 16p11.2 duplication : a case series of 4 patients. *Psychiatry Clin Neurosci*, 76 ; 86-88, 2022.
- 法務省：令和7年度 啓発活動強調事項：(18) ゲノム情報（遺伝情報）に関する偏見や差別をなくそう、2025年4月1日 https://www.moj.go.jp/JINKEN/jinken04_00005.html
- 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.
- Kushima, I., Aleksic, B., Kimura, H., et al. : X chromosome aneuploidies and schizophrenia : association

- analysis and phenotypic characterization. *Psychiatry Clin Neurosci*, 76 ; 667-673, 2022.
- 9) Kushima, I., Aleksic, B., Nakatomi, M., et al. : Comparative Analyses of Copy–Number Variation in Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia Reveal Etiological Overlap and Biological Insights. *Cell Rep*, 24 ; 2838-2856, 2018.
 - 10) Kushima, I., Aleksic, B., Nakatomi, M., et al. : High-resolution copy number variation analysis of schizophrenia in Japan. *Mol Psychiatry*, 22 ; 430-440, 2017.
 - 11) Kushima, I., Nakatomi, M., Aleksic, B., et al. : Cross-Disorder Analysis of Genic and Regulatory Copy Number Variations in Bipolar Disorder, Schizophrenia, and Autism Spectrum Disorder. *Biol Psychiatry*, 92 ; 362-374, 2022.
 - 12) Kushima, I., Uematsu, M., Ishizuka, K., et al. : Psychiatric patients with a de novo 17q12 deletion : Two case reports. *Psychiatry Clin Neurosci*, 76 ; 345-347, 2022.
 - 13) Liao, J., Dong, G., Zhu, W., et al. : Rho kinase inhibitors ameliorate cognitive impairment in a male mouse model of methamphetamine-induced schizophrenia. *Pharmacol Res*, 194 ; 106838, 2023.
 - 14) Lim, E. T., Uddin, M., De Rubeis, S., et al. : Rates, distribution and implications of postzygotic mosaic mutations in autism spectrum disorder. *Nat Neurosci*, 20 ; 1217-1224, 2017.
 - 15) McDonald-McGinn, D.M., Sullivan, K.E., Marino, B., et al. : 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers*, 1 ; 15071, 2015.
 - 16) 中村由嘉子, 木野内南, 尾崎紀夫 : 当事者・家族が精神医学の研究に望むこと アンケート調査の結果から. *精神神経学雑誌*, 126 ; 251-262, 2024.
 - 17) 夏苅郁子 : 石塚論文『「遺伝」を継承と多様性で語る精神科医療に』を読んで 一当事者・家族の立場から補足すること一. *精神神経学雑誌*, 122 ; 509-513, 2020.
 - 18) Nawa, Y., Kushima, I., Aleksic, B., et al. : Treatment-resistant schizophrenia in patients with 3q29 deletion : A case series of four patients. *Psychiatry Clin Neurosci*, 76 ; 338-339, 2022.
 - 19) 日本医学会 : 「良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合的かつ計画的な推進に関する法律」に関する提言, 2024年3月13日 <https://www.jmsf.or.jp/initiatives/93-04ea74d8-3015-434f-a482-b221d20f8a92>
 - 20) Nishida, Y., Ikuta, K., Natsume, A., et al. : Establishment of in-hospital clinical network for patients with neurofibromatosis type 1 in Nagoya University Hospital. *Sci Rep*, 11 ; 11933, 2021.
 - 21) 尾崎紀夫 : 精神科臨床における遺伝カウンセリング. *精神神経学雑誌*, 109 ; 786-796, 2007.
 - 22) Satterstrom, F.K., Kosmicki, J.A., Wang, J., et al. : Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell*, 180 ; 568-584 e523, 2020.
 - 23) Schneider, M., Debbane, M., Bassett, A.S., et al. : Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome : results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry*, 171 ; 627-639, 2014.
 - 24) Sekiguchi, M., Sobue, A., Kushima, I., et al. : ARHGAP 10, which encodes Rho GTPase-activating protein 10, is a novel gene for schizophrenia risk. *Transl Psychiatry*, 10 ; 247, 2020.
 - 25) Takase, S., Liao, J., Liu, Y., et al. : Antipsychotic-like effects of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, in a pharmacologic animal model of schizophrenia. *Eur J Pharmacol* ; 175207, 2022.
 - 26) Tanaka, R., Liao, J., Hada, K., et al. : Inhibition of Rho-kinase ameliorates decreased spine density in the medial prefrontal cortex and methamphetamine-induced cognitive dysfunction in mice carrying schizophrenia-associated mutations of the Arhgap10 gene. *Pharmacol Res*, 187 ; 106589, 2023.
 - 27) Torii, Y., Iritani, S., Marui, T., et al. : Morphological alteration of myelin-oligodendrocytes in a schizophrenic patient with 22q11.2 deletion syndrome : An autopsy study. *Schizophr Res*, 223 ; 353-355, 2020.

統合失調症の神経自己免疫病態

東京科学大学大学院 精神行動医科学分野 塩飽 裕紀

要約

神経系に対する自己抗体が脳炎から発見され、精神症状を呈する自己免疫性脳炎の患者が報告されたのをきっかけとして、統合失調症でもシナプス分子に対する自己抗体の研究が行われてきた。長らく抗 NMDA 受容体抗体と統合失調症の関係に関する研究がこの研究領域の主体であったが、NCAM1 や Neurexin 1 (NRXN1)、GABA 受容体などの他のシナプス分子に対する自己抗体が統合失調症患者から報告されるようになり、統合失調症における自己抗体病態がより詳細に提唱されるようになった。これらの自己抗体は実験的に分子・細胞・行動病態を引き起こすことが確認されているが、統合失調症患者において実際にどの程度症状に関与するかは、これらの自己抗体を除去する治験が必要である。本稿では、これらのシナプス自己抗体が自己免疫性精神病や統合失調症の診断に関わりながら、病態を形成する因子として治療ターゲットになるかについて議論する。

キーワード：Schizophrenia, Autoimmune psychosis, Autoantibody, NCAM1, NRXN1

はじめに

統合失調症の一部の患者の病態として自己免疫・自己抗体が近年指摘されるようになった。これらが指摘されるようになったのは、神経系に対する自己抗体が引き起こす自己免疫性脳炎の概念が確立し、そこから波及して精神病症状により着目した急性の病態である自己免疫性精神病の概念が提唱され、それと並行して統合失調症で神経系に対する自己抗体が発見されてきたという経緯がある^{2,6)}。特に NMDA 受容体に対する自己抗体とそれに伴う脳炎（抗 NMDA 受容体脳炎）の発見につづいて行われた、抗 NMDA 受容体抗体が急性精神病や統合失調症で見つかるかどうかの研究がこの領域の中心的な話題であった。一方で、NMDA 受容体以外の神経系抗原に対する自己抗体として、GABA 受容体や NCAM1, Neurexin 1 α (NRXN1 α) といったシナプス分子に対する自己抗体が統合失調症患者に存在することを筆者らは報告してきた⁷⁻⁹⁾。本稿では、自己免疫性精神病の概念と統合失調症との差異や、これらの新しい自己抗体について概説し、今後の臨床精神医学にどのような影響があり得るかを考察する。

自己免疫性精神病の疾患概念と診断基準

自己免疫性脳炎と自己免疫性精神病の診断基準を Table 1、Table 2 に示す。Table 1 の診断基準で疑われた自己免疫性脳炎は、さらに自己抗体を検出することで抗 NMDA 受容体脳炎のように詳細な診断がつけられることになる。この診断基準は項目 2 の急性の炎症所見やけいれん発作などが診断の前提条件になりつつも、項目 1 で精神症状の急性の変化にかなり言及していることは注目すべきである。

自己免疫性精神病の診断基準は Table 2 の通り、かなり自己免疫性脳炎の診断基準に寄せられている。脳波所見・髄液所見・画像所見などを脳炎と同様に想定しつつも、血清で神経系の自己抗体が検出されれば、診断に近づけるようにしたことは、精神科医への診断のしやすさを広げたともいえる。精神科医が遭遇する症例の中に明らかな脳炎画像所見や炎症初見・髄液所見を呈する頻度は高くないことを考えると、精神科医がこの診断基準に従って自己免疫性精神病を診断するケースは①「急性精神病 + カタトニア」の症例で脳波異常や神経系自己抗体を検出する、②「急性精神病 + けいれん」の症例で脳波異常や神経系自己抗体

Table 1 自己免疫性脳炎 (Possible autoimmune encephalitis) の診断基準

以下の3つの基準すべてを満たした場合に診断ができる。

1. 作業記憶障害（短期記憶喪失）、精神状態の変化*、または精神症状が亜急性（3か月未満で急速に進行）に発症
2. 以下のうち少なくとも1つ
 - ・中枢神経系における新たな局所所見
 - ・以前から知っていたてんかん障害では説明できない発作
 - ・髄液中の白血球増加（1mm³あたり5個以上の白血球数）
 - ・脳炎を示唆するMRI所見**
3. 他の原因が合理的に除外されている

*精神状態の変化は、意識レベルの低下または変化、嗜眠、または人格の変化のことである。

**片側または両側の内側側頭葉に限局するT2/FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery)の高信号（辺縁系脳炎）、または、脱髓または炎症と一致する灰白質、白質、またはその両方を含む多巣性病変をさす。

(Graus et al Lancet Neurology, 2016 を和訳)²⁾

Table 2 自己免疫性精神病 (autoimmune psychosis) の診断基準

以下を possible autoimmune psychosis とする

患者は以下の最低一つ以上を有する急性発症（3か月以内に急速に進行する）精神病症状を有する必要がある。

現在あるいは最近診断された腫瘍がある

運動障害（カタトニアあるいはジスキネジア）

抗精神病薬による悪性症候群を疑わせる副作用（固縮、発熱、CK上昇）

重度の認知機能障害

意識レベルの低下

もともと認知されていたけいれん性疾患では説明できないけいれんの出現

臨床的に有意な自律神経失調症状（異常なまたは予期せぬ血圧・体温・心拍数の変動）

以下を probable autoimmune psychosis とする

患者は上記の7項目のうち一つを満たし、かつ以下の最低一つ以上を有する急性発症（3か月以内に急速に進行する）精神病症状を有する必要がある。

CSF pleocytosis : 白血球数が5 cell /ul 以上

T2 FLAIR のMRIで両側内側側頭葉に限局する異常

脳波で脳症を示唆する変化（棘波、棘徐波、徐波）

CSFでオリゴクローナルバンド陽性、あるいはIgGインデックスの上昇

他の鑑別疾患の除外の上でcell-based assayでの神経系に対する自己抗体が血清で陽性

以下を definite autoimmune psychosis とする

Probable autoimmune psychosisのcriteriaを満たした上で髄液中に神経系に対する自己抗体が陽性

(Pollak et al Lancet Psychiatry, 2020 を和訳)⁶⁾

を検出するなどのパターンになるだろう。髄液検査へのハードルが高くない施設では、髄液でオリゴクローナルバンド陽性、あるいは IgG インデックスの上昇を検出するのも良いだろう。

なお、例えば「急性精神病ではない統合失調症で自己抗体が陽性になった症例」はこの診断基準内に含まれず、それは自己免疫性精神病ではなく「自己抗体陽性の統合失調症」である。つまり、例えば「抗精神病薬に治療抵抗性の統合失調症なので抗 NMDA 受容体脳炎（あるいは抗 NMDA 受容体抗体による自己免疫性精神病）を鑑別にあげて精査したい」という表現は、定義上は正確ではなく、「薬物療法に治療抵抗性の統合失調症なので、背景に自己抗体の病態があるかを検証したい」という表現が正確である。上記は、診断・鑑別に関わる言葉の使い方の話題であるが、さらに話題を広げると、最近の報告では血清で抗 NMDA 受容体抗体が検出されたとしても、重症度が高いわけではなく、むしろ PANSS のスコア上は下がっているという報告もある⁵⁾。一方で抗 NMDA 受容体抗体が脳炎を形成する事実が変わることではなく、厳密に自己免疫性精神病の診断基準を満たさない症例も含めて、自己抗体を基軸とした自己免疫性脳炎—自己免疫性精神病—統合失調症のスペクトラムが形成されているだろうという概念も指摘されている。実際は我々も、統合失調症で神経系の自己抗体を探索し、シナプス結合分子の NCAM1、NRXN1 α 、GABA 受容体に対する自己抗体の存在を報告してきた⁷⁻⁹⁾。以下にその詳細を示す。

抗 GABA_A 受容体抗体

抗 GABA_A 受容体抗体は、脳炎患者で報告された。それらの中には、幻覚、妄想、カタトニアを呈する症例も報告され、一部は典型的な統合失調症に類似している。統合失調症において、3つの独立した研究チームが抗 GABA_A 受容体抗体を調査し、そのうち我々を含む2つのグループがその存在を検出している^{3,9)}。抗 NMDAR 抗体と同様に、抗 GABA_A 受容体抗体も検出方法によって検出率が異なる可能性がある。

抗 NCAM1 抗体

抗 NCAM1 抗体は、2つの独立した研究グループによって同定されました。まず我々は、統合失調症患者から同定し、同時期に Caza らによって、全身性エリテマトーデスにおけるネフローゼ症候群の膜性ループ腎炎患者において検出された^{1,7)}。NCAM1 は、シナプス前部とシナプス後部の両方に存在するシナプス接着分子である。我々は、統合失調症患者221例中12例で抗 NCAM1 自己抗体を同定し、エピトープは細胞外領域の Ig1 ドメインに存在することを報告した。これらの抗体は、NCAM1 の分子結合を阻害し、さらに、抗 NCAM1 抗体陽性の統合失調症患者から精製した IgG をマウスの髄液中に投与すると、シナプス密度が減少するとともに、認知機能障害やプレパルス抑制の障害などの行動変化を引き起こした。これらの12名の患者では腎障害は認められなかったが、一方で Caza らの報告では脳炎や精神病、けいれんなどを呈したことが報告されている¹⁾。このことから、NCAM1 の腎臓での発現が低いにもかかわらず、抗 NCAM1 自己抗体が腎障害を引き起こすほどの抗体価で存在した場合、脳炎やけいれんなどの神経症状を呈する可能性があり、一方で抗 NCAM1 自己抗体が比較的抗体が低いながらも存在した場合、NCAM1 が高発現する脳に主に影響を及ぼしながら、末梢の臓器には影響は限定的である可能性が考えられる。

抗 NRXN1 α 抗体

NRXN1 α は、さまざまなシナプス分子と相互作用するプレシナプスに存在するシナプス接着分子である。NRXN1 の遺伝子変化は、統合失調症、自閉症スペクトラム障害、知的障害のリスクとなることが報告されている。我々は統合失調症患者387例中8例において、抗 NRXN1 α 自己抗体が血清・髄液中に存在することを報告した⁸⁾。健常者362例では検出されなかった。これらの自己抗体は、NRXN1 の分子間結合を阻害し、抗 NRXN1 α 自己抗体陽性の統合失調症患者から精製した IgG をマウス髄液に投与すると、認知機能障害やプレパルス抑制の障害、社交性の障害などの行動変化を引き起こした。

統合失調症におけるシナプス自己抗体の発見の意義

統合失調症におけるシナプス自己抗体の発見は治療と診断の両方の点で重要である。まず、これらは病態を形成する因子であることが実験的にも理論的にも示されているため、自己抗体が陽性の患者からこれらを除去すれば統合失調症の症状の改善につながるかを示すことが、真に自己抗体がヒトの病態形成にも関与するかを明らかにする上で重要である。さらに、これはまさに治療に該当するため、これらを明らかにする治験は将来の新しい治療戦略を見据えたものにする必要がある。自己抗体を除去する方法は、まずステロイドや血漿交換が考えられるが、ステロイドは精神病の病態を複雑化させるリスクがあり、血漿交換は1か月程度で IgG がもとに戻ってしまうことや、侵襲性が課題になる。そのため、B細胞をターゲットにするリツキシマブは、末梢投与でよく効果の持続時間も長いため治療選択の候補になるかもしれない。これに関連して、自己免疫性精神病において、免疫グロブリン静注とリツキシマブの無作為化第Ⅱ相二重盲検プラセボ対照試験(SINAPPS-2 試験)が行われている⁴⁾。この研究で、血液中の自己抗体の除去がどの程度自己免疫性精神病に奏効するかが明らかになるだろう。また、さらに発展させて、慢性期の統合失調症患者においても、自己抗体が陽性であった場合、リツキシマブが奏功するかの治験を行うのが妥当と考えられる。

上述のような治療選択において自己抗体が陽性かどうかは重要な判断基準になるが、その点において自己抗体は統合失調症の異種性のサブタイプのバイオマーカーになることが想定される。精神病におけるバイオマーカーの研究は重要なテーマであるが、異種性が指摘されている統合失調症においては、その異種性を明らかにするバイオマーカーも十分に開発されていない状況である。そのため、自己抗体の検出は治療方針に直結する統合失調症のサブタイプのバイオマーカーとして重要である。

おわりに

本稿では神経系への自己抗体の発見と自己免疫

性精神病、統合失調症との関係について近年の動向をまとめた。これら以外にも神経系への自己抗体の発見は続く可能性が高く、それらと合わせて統合失調症のサブタイプの診断と治療が展開される可能性がある。

文 献

- Caza TN, Hassen SI, Kuperman M et al. Neural cell adhesion molecule 1 is a novel autoantigen in membranous lupus nephritis. *Kidney Int.* 100(1) : 171-181. 2021
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 15(4) : 391-404. 2016
- Lennox BR, Palmer-Cooper EC, Pollak T et al. Prevalence and clinical characteristics of serum neuronal cell surface antibodies in first-episode psychosis : a case-control study. *Lancet Psychiatry.* 2017 Jan ; 4 (1) : 42-48.
- Lennox B, Yeeles K, Jones PB et al. Intravenous immunoglobulin and rituximab versus placebo treatment of antibody-associated psychosis : study protocol of a randomised phase IIa double-blinded placebo-controlled trial (SINAPPS2). *Trials.* 20(1) : 331. 2019
- Luykx JJ, Visscher R, Winter-van Rossum I et al. Clinical symptoms and psychosocial functioning in patients with schizophrenia spectrum disorders testing seropositive for anti-NMDAR antibodies: a case-control comparison with patients testing negative. *Lancet Psychiatry.* 11(10) : 828-838. 2024
- Pollak TA, Lennox BR, Müller S et al. Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *Lancet Psychiatry.* 7 (1) : 93-108. 2020
- Shiwaku H, Katayama S, Kondo K et al. Autoantibodies against NCAM1 from patients with schizophrenia cause schizophrenia-related behavior and changes in synapses in mice. *Cell Rep Med.* 3 (4) : 100597. 2022
- Shiwaku H, Katayama S, Gao M et al. Analyzing schizophrenia-related phenotypes in mice caused by autoantibodies against NRXN1 α in schizophrenia. *Brain Behav Immun.* 111 : 32-45. 2023
- Shiwaku H, Nakano Y, Kato M et al. Detection of autoantibodies against GABAAR α 1 in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 216 : 543-546. 2020

統合失調症における視床皮質結合の異常と 安静状態と課題状態のシフト

医療法人社団豊永会 飯塚記念病院 高井 善史

抄録

統合失調症に関する病理学的仮説には、聴覚処理の異常や脳内ネットワークの接続性障害が含まれる。これまで多くの統合失調症患者における脳神経画像研究は、安静状態または課題実行時の機能的結合性の障害に焦点を当ててきた。我々の研究の目的は、(1)聴性定常状態反応 (ASSR) 課題中の血中酸素レベル依存性 (BOLD) 信号、(2)安静状態と ASSR 課題中の機能的結合性、及び(3)安静状態と ASSR 課題時の間の変化を統合失調症患者で調査することである。スキャナーノイズの影響を軽減するため、我々は25名の統合失調症患者と25名の健常群に対して、スパースサンプリング法を用いた。聴覚刺激は、20、30、40、80Hz の条件で行った。統合失調症群は、80Hz の ASSR 課題中に両側聴覚皮質と視床で有意に減少した BOLD 信号を示した（補正 $p < 0.05$ ）。検出された BOLD 信号に基づき、我々は安静状態と ASSR 課題時の両方で、視床と両側聴覚皮質間の機能的結合性、及びその変化を調べた。統合失調症患者における視床聴覚ネットワーク内の機能的結合の変化において、安静状態において増加した機能的結合性 ($p < 0.004$) と、ASSR 課題中に減少した機能的結合性 ($p = 0.048$) を示した。これらの結果は、統合失調症患者における視床聴覚ネットワーク内の安静状態と課題時の間の異常な状態シフトの存在によって起こっている可能性がある。

キーワード：ASSR、安静状態、統合失調症、状態シフト、視床聴覚ネットワーク

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。ご選考いただきました神庭重信先生、林道彦先生、中尾智博先生に厚く御礼申し上げます。私は脳生理研究室において統合失調症の fMRI 研究を行い、視床聴覚野間の機能的結合性との関連を調査しましたので研究の概要を報告させていただきます。

1. 序論

2002年に日本では精神分裂病が正式に統合失調症 (SZ) と改称された¹⁾。この用語は、この疾患の根底にある病理生理を明確に捉えている。最近の機能画像研究²⁻⁴⁾では、SZ が脳の接続障害症候群であるという仮説を提唱している⁵⁻⁶⁾。したがって、ネットワークまたはコネクトームの観点から SZ の病理生理を調査する必要性が高まって

いる⁷⁻¹⁰⁾。臨床的には、SZ は幻聴、妄想、解体した思考、自我障害、させられ体験、認知機能障害など、さまざまな症状で特徴づけられる疾患である¹¹⁾。

多様な認知および感覚の欠陥の中で、聴覚の機能不全は SZ の核心的特徴の一つと考えられている¹²⁾。聴覚誘発パラダイム、例えば聴覚定常状態反応 (ASSR) 課題は、SZ における聴覚の機能不全と関連症状（例：幻聴）の神経機構に関する洞察を提供してきた¹³⁻¹⁵⁾。本質的な疑問は、感覚処理中に観察される欠損の起源であり、それは、内在的な脳活動の変化、刺激によって誘発される脳活動の欠損、あるいはその 2 つの組み合わせに起因する可能性がある。この疑問を調査するために用いられる方法の 1 つは、この集団において安静時と刺激誘発時のデータを組み合わせて収集することである。聴覚処理の異常が聴覚皮質で

起ころのか、皮質下感覚回路の異常によって引き起こされるのかについて研究者の間で議論がある。

課題誘発パラダイムは、SZ 患者における感覚処理や認知の障害に関する数多くの洞察を提供してきた。課題誘発を用いた多くの機能的磁気共鳴画像 (fMRI) 研究は、扁桃体と前頭皮質間、小脳と一次運動皮質間、前頭皮質と頭頂皮質間など、複数の脳領域間の機能的低接続性を報告している¹⁶⁻¹⁹⁾。SZ に関連する異常な機能的ネットワーク構造は、安静時機能的結合解析で効果的に調べることができる。

このアプローチは、SZ の病態生理学において基本的な役割を果たすデフォルトモードネットワーク (DMN) のような自発的ネットワークの重要性から、特に価値がある。いくつかの研究²⁰⁻²³⁾ は、この方法でのデータ取得の簡便さを強調し、研究目的に適していることを強調している²⁴⁾。

SZ 患者における皮質下感覚回路の異常、特に視床と皮質の結合不全は、ネットワークの観点から注目されている。最近の調査では、SZ の初期段階における視床皮質間白質経路の欠損が明らかにされている²⁵⁾。さらに、視床-皮質結合に注目した安静時 fMRI 研究では、SZ 患者では視床との運動および体性感覚結合が増加する一方で、前頭前野-視床結合が減少することが示された²⁶⁾。最近では、薬物未投与の初回エピソード SZ 患者において、幻聴と視床皮質回路との間に有意な関連があることが、安静時機能的結合研究によって示された²⁷⁾。

安静時 fMRI データと課題関連 fMRI データを組み合わせることで、SZ 患者における変化した脳ネットワークについて理解を深めることができる。最近のレビューでは、SZ 患者は安静状態から課題状態への脳活動のシフトが減少しており、これは安静状態における自発活動の変化と、安静状態活動から課題関連活動へのシフトの減少を反映していると提唱されている。そのような異常が SZ の精神病症状や認知症状に関連している可能性があると示唆されている²⁸⁾。SZ に関する fMRI 研究のほとんどは、安静時または課題時の

脳活動に焦点を当てたものであるが、fMRI を用いて安静時と課題時の両方の機能結合を調べた研究は限られている²⁹⁻³⁰⁾。特に、Mwansisya ら³⁰⁾は、初回エピソードの SZ 患者を対象とした課題関連 fMRI 研究と安静状態 fMRI 研究の系統的レビューを行い、背外側前頭前皮質 (DLPFC)、眼窩前頭皮質、上側頭回 (STG) を含む前頭前野-側頭葉経路における、課題関連時および安静時の異常を明らかにした。これらの発見は、SZ 患者における変化した機能ネットワークは、安静状態と課題状態で異なる相互作用をする可能性を示唆している。

脳波 (EEG) 研究でも、脳領域間の神経活動の正確な時間的調整の役割を果たす神経振動に注目し、自発活動と課題関連活動の変化の関係を調べたものがいくつかある³¹⁻³⁵⁾。特に、ガンマ帯域の神経振動は、SZ の認知障害やその他の症状と関連していることが知られているため、注目が高まっている³⁶⁾。いくつかの先行研究では、反復聴覚刺激の周波数に神経振動を同調させる ASSR 課題を用いて、SZ 患者における自発活動と課題関連活動の間の逆相関があることが確認されている³³⁻³⁵⁾。特に、Hirano ら³³⁾は、3つの刺激周波数 (20, 30, 40 Hz) を用いた ASSR 刺激を使用し、それがベータ帯域とガンマ帯域の振動を誘発することを観察した。彼らは妄想型 SZ 患者では 40Hz の ASSR の刺激位相同期が減少し、反復クリック音に位相同期しない成分である誘導パワーはガンマ帯域 (30-100Hz) で増加したことを観察した。この逆相関は、ノイズの多い自発活動がガンマバンド振動の刺激誘発活動を妨害している可能性を示唆している。Kuga ら³⁷⁾は、同一の課題を用いた fMRI 研究において、SZ の急性エピソードを持つ患者の左聴覚皮質で 80Hz の刺激に対する BOLD 信号が有意に増加することを観察した。さらに重要なことに、Jacob ら³⁸⁾は、SZ 患者の安静時の EEG-fMRI 同時データを記録し、両側上側頭回（聴覚処理に関与する領域）において、血行動態信号に対するガンマ結合が減少していることを発見した。この減少は、感覚ゲーティングの欠陥と症状の重症度の増加と関連していた。

本研究の目的は、SZ 患者において聴覚処理の異常が聴覚皮質に限局しているのか、それとも皮質下感覚回路の障害から生じているのかを、ネットワークの観点から評価することである。さらに、SZ 患者における安静状態と刺激誘発活動を評価することにより、機能的結合の状態変化を探ることを目的とした。

2. 方法

2.1 被験者

合計25人の SZ 患者と25名の健常対照者 (HC) を対象とした。22人の SZ 患者と HC が、ASSR 課題と安静状態の記録の両方に参加した。安静状態の fMRI データは、6人の参加者 (SZ患者 3人

と HC 3人) では記録されなかった。平均年齢は、ASSR 課題参加者 (SZ 群 : 38.9 ± 9.4 歳、HC 群 : 37.7 ± 11.3 歳) および安静時記録参加者 (SZ 群 : 39.3 ± 8.7 歳、HC 群 : 39.3 ± 10.9 歳) で、SZ 群と HC 群で差がなかった。HC はすべて地域住民から募集した。SZ 患者はすべて大分市の帆秋病院を通じて募集され、DSM-5 の構造化臨床面接によって診断された。SZ 患者の精神症状は陽性および陰性症状スケール (PANSS)³⁹⁾ を用いて評価された。詳細なデモグラフィックデータおよび臨床的特徴を TABLE 1 A および TABLE 1 B にまとめた。本研究は、帆秋病院研究倫理委員会の承認を得て (許可番号12)、ヘルシンキ宣言の最新版に従って実施された。研究の

TABLE 1 A Demographic and clinical characteristics of the auditory steady-state response (ASSR) task study groups.

	HC (n = 25)	SZ (n = 25)	χ^2, t	df	p value
Age	37.68 (11.3)	38.88 (9.4)	0.40	48	0.691
Sex (male/female)	12/13	12/13	0.00	1	1.00
Handedness (right/left)	24/1	24/1	0.00	1	1.00
Handedness index	90.7 (35.1)	88.7 (38.2)	0.19	48	0.848
Education years (years)	14.4 (1.4)	12.6 (2.0)	3.62	48	<0.001
SES	3.04 (0.92)	4.44 (0.98)	5.11	48	<0.001
Parental SES	3.00 (0.80)	3.00 (0.98)	0.00	48	1.00
Duration of illness (years)		14.41 (10.78)			
PANSS positive		19.32 (4.9)			
PANSS negative		20.96 (6.6)			
PANSS general		41.28 (8.4)			
Antipsychotic drug dose (CPZ equiv), mean		634.3 (382.7)			

Note: The data are given as the mean (SD).

Abbreviations: HC, healthy control; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; SES, socioeconomic status; SZ, schizophrenia.

TABLE 1 B Demographic and clinical characteristics of the resting-state study groups.

	HC (n = 22)	SZ (n = 22)	χ^2, t	df	p value
Age	39.32 (10.9)	39.32 (8.7)	0.00	42	1.00
Sex (male/female)	9/13	10/12	0.093	1	0.761
Handedness (right/left)	21/1	21/1	0.00	1	1.00
Handedness index	90.55 (37.3)	87.09 (40.5)	0.288	42	0.778
Education years (years)	14.36 (1.4)	12.59 (2.1)	3.19	42	0.003
SES	3.14 (0.9)	4.41 (1.0)	4.23	42	<0.001
Parental SES	3.0 (0.8)	3.0 (1.0)	0.00	42	1.00
Duration of illness (years)		15.55 (10.7)			
PANSS positive		19.27 (5.0)			
PANSS negative		20.86 (6.1)			
PANSS general		41.50 (7.4)			
Antipsychotic drug dose (CPZ equiv), mean		675.4 (390.0)			

Note: The data are given as the mean (SD).

Abbreviations: HC, healthy control; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; SES, socioeconomic status; SZ, schizophrenia.

完全な説明の後、すべての参加者はインフォームド・コンセントに署名した。

2.2 刺激と装置

ASSR 課題には、周波数の異なる 4 種類のクリック音を用いた。持続時間 500ms の 20、30、40、80Hz のクリック刺激は、1 ms の長方形状のクリック音を用いて作成した。刺激はヘッドフォンから 80dB の音量で両耳に提示された。fMRI と構造 MRI のデータは、3 テスラ MR スキャナー（MAGNETOM Spectra、Siemens、München, Germany）と 16 チャンネルヘッドコイル（Head/Neck 16 A 3T Tim Coil、Siemens、München, Germany）を用いて、帆秋病院精神神経イメージングセンターで取得した。

2.3 研究手順

長時間の記録による疲労を軽減するため ASSR 課題と安静時の fMRI データは別の日に記録した。

ASSR 課題の前に、MPRAGE 法を用いて構造 MRI スキャンを行った。ASSR 課題 fMRI スキャンと安静状態 fMRI スキャンの平均間隔は 27.9 日であった。

2.4 ASSR課題

MRI スキャンノイズの影響を軽減するために、ASSR 課題中の fMRI データ収集にスパースサンプリング法が用いられた。パラメータは以下の通り：繰り返し時間 (TR) = 9000ms (撮影時間 = 2500ms、TR 遅延 = 6500ms)、エコー時間 (TE) = 30ms、フリップ角 (FA) = 90、視野 (FoV) = 192mm、マトリックスサイズ = 64 × 64 mm、スライス厚 = 3 mm、ボクセルサイズ = 3.0 × 3.0 × 3.0mm、スライスギャップ = 0.8mm。fMRI スキャンは 4 回に分けて行われた。4 つの刺激はランダムで別々に提示され、その順序は参加者間でランダムに振り分けられた。

各ランには合計 33 ブロック（1 ブロックは 2.5 秒の MRI スキャンとそれに続く 6.5 秒のスキャンギャップから構成される）があり、最初の 4 ブロックは、MR 信号が平衡状態に達するのを待つために破棄された。聴覚刺激は第 5 ブロックから第 29 ブロックまで 2 ブロックごとに行われた（他のブロックでは刺激は提示されなかった）。13 ブ

ロックのうち 10 ブロックでは、クリック音 (20、30、40、または 80Hz) が、各ブロックでスキャン停止 3 秒後から 800ms の間隔で 3 回繰り返し 3 回提示された。13 ブロック中 3 ブロックでは、最初の 2 つのクリック音のみが刺激として提示された（すなわち、2 クリック音ブロック）。2 クリック音ブロックはランダムに割り当てられた。各ランで合計 36 個のクリック音刺激を提示した (FIGURE 1)。参加者は目を閉じて静かに横たわり、ヘッドフォンを通して提示されるクリック音に注意を払うよう指示された。参加者の覚醒度を検証するために、標的刺激提示後にボタンを押すように指示した。SZ 患者において特徴的な構造的・機能的障害を示すことが知られている左半球の脳活動に対する影響を与える可能性のあるボタン押下の影響を軽減するため、参加者は左手を使うように指示された^{33,35,40-41)}。

2.5 ASSR 課題中の全脳 BOLD 信号解析

ASSR 課題中に記録された前処理済みの fMRI データを解析するために、まず全脳 BOLD 信号解析を行った。第 1 水準の分析では、前処理したデータに一般線形モデル (GLM) を適用し、各刺激条件 (20、30、40、80Hz) に対する、聴覚刺激とベースラインのコントラスト画像を取得した。GLM を用いて、ベースラインに対して有意な BOLD 活性化を示した皮質および皮質下領域を特定した。GLM 分析では、タスクレグレッサーは、デルタ関数の列 (刺激のタイミングを表す) を標準的な血行動態応答関数と畳み込むことにより生成され、BOLD 信号の予測時間経過を生成した。タスクレグレッサーに加えて、動き補正パラメーターが GLM に nuisance レグレッサーとして含まれた。各刺激条件の個々のコントラスト画像は第 2 水準分析にかけられた。第 2 水準分析で注目したのは、群 (HC 対 SZ) の対比である。クラスターベースの並べ替えシミュレーションを用いて、多重比較のクラスターワイズ補正を行った。クラスターごとの閾値は $p = 0.001$ とした。合計 1,000 回の並べ替えシミュレーションを行い、クラスターごとの $p < 0.05$ で有意なクラスターを定義した。Destrieux アトラス⁴²⁾ に従って、有意に活性化した脳領域の位置を特定した。

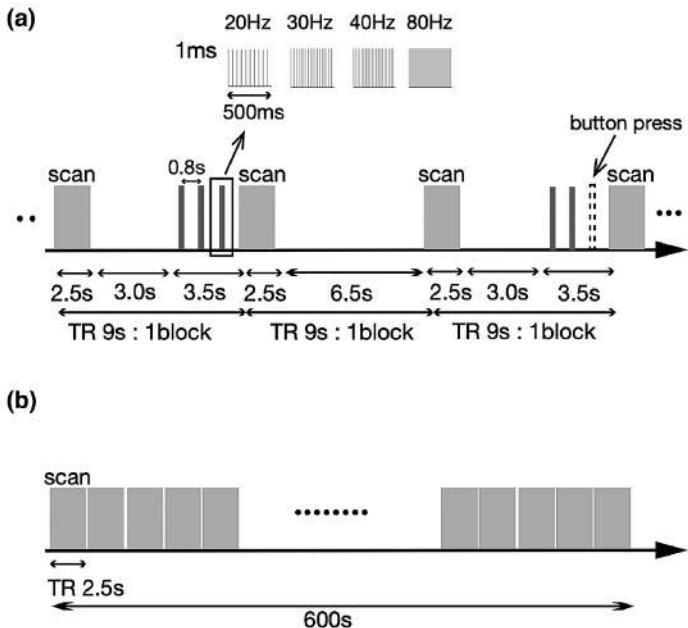


FIGURE 1 Graphical summary of the functional magnetic resonance imaging (fMRI) experiment.
(a) Schematic illustration of the auditory-steady state response (ASSR) task. Stimulus waveforms of 20, 30, 40 and 80 Hz click trains and a part of one fMRI run are shown. In each run, auditory stimulation was conducted every two blocks (1 block consisted of an MRI scan gap of 6.5 s and an ensuing scan of 2.5 s). There were no stimulation blocks between the stimulation blocks. In the stimulation blocks, a click-train stimulus (20, 30, 40 or 80 Hz) was presented two or three times with an intertrain interval of 800 ms beginning at 3 s after the scan stopped. When the two click trains were presented, the participants were asked to press the button. (b) Schematic illustration of resting-state fMRI recording. A total of 240 scans with a repetition time of 2.5 s were conducted for 10 min.

80Hz 条件下で活性化した領域（視床と両側聴覚野）は、機能的結合解析の関心領域（ROI）として使用された（詳細はセクション 3 参照）。

2.6 ASSR 課題と安静時の機能的結合解析

ASSR 課題に関する視床-聴覚皮質ネットワークを同定するために、20Hz または 80Hz の ASSR 刺激下での個々のシードに基づく機能的結合を計算するために一般線形モデル（GLM）を用いた。これらの刺激条件では、視床と両側聴覚皮質の BOLD 信号活性化に有意な群間差が観察された（詳細はセクション 3 を参照）。視床を機能的結合解析のシードとした。解剖学的シードは、FreeSurfer のサブコーティカル自動セグメンテーション（aseg）機能を使用して定義した。GLM では、視床シードでの BOLD 信号の時間経過がタスクレグレッサとして含まれた。タスクレグレッサに加えて、脳脊髄液と白質の BOLD 信号変化も nuisance レグレッサとして GLM に含まれた。また、ASSR 課題中の fMRI データと同じ方法で、個々の安静時 fMRI データにもシードベースの機能的結合解析を適用した。最終的に、ASSR 課題状態と安静状態状態の両方で、Destrieux atlas⁴²⁾ の両側の前横側頭回（Heschl's

gyrus）に対応する両側聴覚 ROI から視床ベースの機能的結合値を抽出した。

2.7 統計分析

我々は、性別および利き手におけるグループ差を評価するためにカイ二乗検定を使用した。加えて、年齢、利き手指数、教育年数、社会経済的地位（SES）、および両親の SES について対応のない t 検定を実施した。

機能的結合性を分析するために、安静時課題と ASSR 課題の両方に参加した 22 人の HC と 22 人の SZ 患者からなるデータセットを利用した。安静状態の機能的結合性を標準化し、安静状態の正常範囲からの逸脱の程度を評価した。ASSR 課題中の機能的結合性も、安静時の機能的結合性と同じスケールで評価できるように標準化された。機能的結合性の標準化 z スコアは、個々の機能的結合性の値から HC 群の平均値を引き、HC 群の標準偏差で割ることによって、各状態と各 ROI（左半球と右半球）について別々に計算された。状態（ASSR 課題状態対安静状態）と ROI 半球（左対右）を被験者内因子とし、グループ（SZ 対 HC）を被験者間因子として、z 変換された機能的結合性に対し反復測定分散分析（rmANOVA）を実

施した。rmANOVA の結果に基づき、対応のない t 検定を実施し、Bonferroni 法を用いて補正された p 値を計算した。さらに、各状態の群間差を調べるために、効果量 (Hedges'g) を計算した。各群での状態間差を調べるため、Bonferroni 法による多重比較補正で対応のある t 検定を行い、効果量 (Hedges'g) を算出した。事後検定では、補正前の p 値に t 検定の実施数である 4 を乗じて補正後の p 値を求めた。スピアマンの順位相関係数を用いて、各 ROI 半球について、安静状態と ASSR 課題状態の間の機能的結合性の関係を、群内および群間で検討した。また、各 ROI 半球の安静時および ASSR 課題時の機能的結合性と、PANSS 陽性、陰性および一般精神病理スコアとの相関を調べた。状態（安静状態、ASSR 課題状態）と症状尺度（陽性、陰性、一般精神病理）の組み合わせに応じて、ボンフェロー二補正を適用した。

3. 結果

3.1 被験者の統計学的特性

SES と教育年数は SZ による機能低下による影響で差がみられたが、SES と教育年数以外の統

計学的変数に有意な群間差はみられなかった (TABLE 1 A および TABLE 1 B)。

3.2 ASSR 誘発 BOLD 信号

最初に HC 群と SZ 群に分けて全脳解析を行い、ASSR 課題中に活性化される脳領域を同定し、その後群間比較を行った。BOLD 信号の群間差は、80Hz ASSR 条件下で最も顕著であった (FIGURE 2) FIGURE 2 a および 2 b は、それぞれ HC 群および SZ 群における活性化領域 (ベースラインとの比較) を示している。80Hz の ASSR 条件では、両群とも両側の聴覚皮質周辺領域で明らかな活性化を示した。前頭皮質や内側前頭皮質などの非聴覚皮質領域の活性化も HC 群で観察されたが、SZ 群ではそれほど顕著ではなかった。視床を中心とする皮質下領域では、HC 群で有意な BOLD 信号の活性化が観察された。注目すべきは、SZ 群では皮質下領域に有意に活性化された領域がなかったことである。群間比較 (FIGURE 2 c および TABLE 2) では、左側上側頭皮質 (クラスタワイズ $p = 0.030$)、吻側中前頭皮質 (クラスタワイズ $p = 0.021$)、および上前頭皮質 (クラスタワイズ $p = 0.003$) の活性化に有意差が認められた。右半球では、横側側頭回 (ク

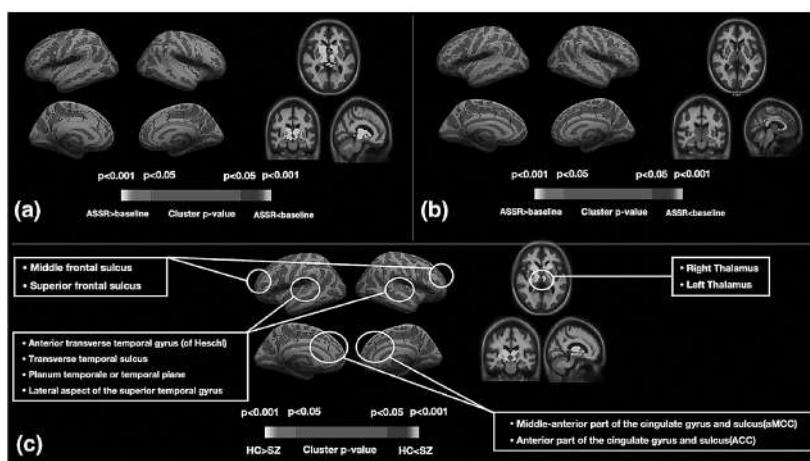


FIGURE 2 Results of blood oxygen level-dependent (BOLD) activations in cortical and subcortical spaces during 80 Hz auditory steady-state response (ASSR) stimulation. The regions activated by the 80 Hz click-train stimulus relative to baseline in the healthy control (HC) group (a) and schizophrenia (SZ) group (b). The hot and cool colours in the gradient colour bar of the cluster p value indicate ASSR > baseline and ASSR < baseline, respectively. (c) Group comparison of BOLD activations. The names of the activated regions are listed in the white line box. The activation and comparison maps are thresholded at a cluster p value < 0.05 . The hot and cool colours in the gradient colour bar of the cluster p value indicate HC > SZ and HC < SZ, respectively.

TABLE 2 The functional magnetic resonance imaging (fMRI) results, including anatomical regions, seed voxel coordinates (MNI), cluster size and cluster *p* value, for each cluster with significant differences between healthy control (HC) and schizophrenia (SZ) in the auditory steady-state response (ASSR) 80 Hz task.

Left hemisphere		MNI coordinates			Cluster size	
Cluster no.	Annotation	x	y	z	mm ²	Cluster <i>p</i> value
1	Superior frontal	-12.8	28.9	28.5	537.45	0.00300
2	Rostral middle frontal	-24.4	34.1	25.8	322.26	0.02085
3	Superior temporal	-58.4	-28.0	4.9	272.88	0.02970
Right hemisphere		MNI coordinates			Cluster size	
Cluster no.	Annotation	x	y	z	mm ²	
1	Transverse temporal	49.3	-16.0	4.2	465.95	
2	Rostral middle frontal	24.3	42.8	31.9	351.09	
3	Caudal anterior cingulate	8.1	29.6	23.3	291.28	
Subcortical		MNI coordinates			Cluster size	
Cluster no.	Annotation	x	y	z	mm ³	
1	Brain-stem	6.00	-29.00	-19.00	33,928.0	

Abbreviation: MNI, Montreal Neurological Institute.

TABLE 3 Functional magnetic resonance imaging (fMRI) results, including anatomical regions, seed voxel coordinates (MNI), cluster size and cluster *p* value, for each cluster with significant differences between healthy control (HC) and schizophrenia (SZ) in the auditory steady-state response (ASSR) 20 Hz task.

Right hemisphere		MNI coordinates			Cluster size	
Cluster no.	Annotation	x	y	z	mm ²	Cluster <i>p</i> value
1	Lateral orbitofrontal	29.2	22.0	-3.3	319.57	0.00300
2	Transverse temporal	50.8	-20.6	3.8	231.55	0.02970
Subcortical		MNI coordinates			Cluster size	
Cluster no.	Annotation	x	y	z	mm ³	
1	Right thalamus proper	22.00	-23.00	9.00	2608.0	

Abbreviation: MNI, Montreal Neurological Institute.

ラストワイズ *p* = 0.009)、吻側中前頭皮質（クラスターウェイズ *p* = 0.015)、および尾側前帯状皮質（クラスターウェイズ *p* = 0.024) で有意な群間差が観察された。さらに、これらの脳領域を Destrieux atlas⁴²⁾ の皮質区画に従って分割して調べ、これらの領域内で有意な群間差が観察された場所を特定した。前横側頭回、横側頭溝、側頭平面、外側上側頭回は、左半球の上側頭クラスターの一部であった。左半球の吻側中前頭葉クラスターは、中前頭溝、上前頭溝、中前頭回から構成されていた。帯状回と帯状溝の中前部と前部は、左半球の上前頭葉クラスターの一部であった。右半球の横側頭クラスター、吻側中前頭葉クラスター、尾側前帯状クラスターを構成する脳領域は、左半球のクラスターとほぼ同じであった。皮質下領域では、両側の視床を中心とする広い領域で有意な群間差が観察された（クラスターウェイズ *p* = 0.003)。

また、20Hzの条件下では、いくつかの脳領域の活性化に有意な群間差が見られたが（TABLE 3）、これらの差は80Hzの条件下ほど明確ではなかった（FIGURE 3 a, b）。30Hzと40Hzの条件下では、いずれの脳領域でも有意な群間差は認められなかった。

3.3 視床シード機能的結合性

上述のように、80Hzの条件下では、両側の聴覚野と視床に有意な群間差が観察された。そこで、安静時と80Hz ASSR 刺激時の視床と両側聴覚野（特に左右の Heschl 回）の機能的結合を調べた（FIGURE 4 a）。次に、安静時および80Hz ASSR 刺激のそれぞれの聴覚 ROI 半球について、SZ 群と HC 群の *z* 変換された機能的接続性を比較した（FIGURE 4 b）。rmANOVA は、有意な群間差が観察された（クラスターウェイズ *p* = 0.003)。

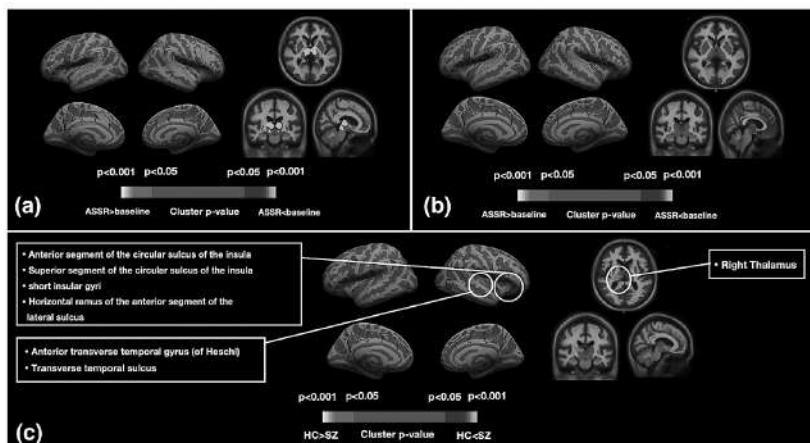


FIGURE 3 Results of blood oxygen level-dependent (BOLD) activations in the cortical and subcortical spaces during 20 Hz auditory steady-state response (ASSR) stimulation. The regions activated by the 20 Hz click-train stimulus relative to baseline in the healthy control (HC) group (a) and schizophrenia (SZ) group (B). The hot and cool colours in the gradient colour bar of the cluster *p* value indicate ASSR > baseline and ASSR < baseline, respectively. (c) Group comparison of BOLD activations in the 20 Hz condition. The names of the activated regions are listed in the white line box. The activation and comparison maps are thresholded at a cluster *p* value < 0.05. The hot and cool colours in the gradient colour bar of the cluster *p* value indicate HC > SZ and HC < SZ, respectively.

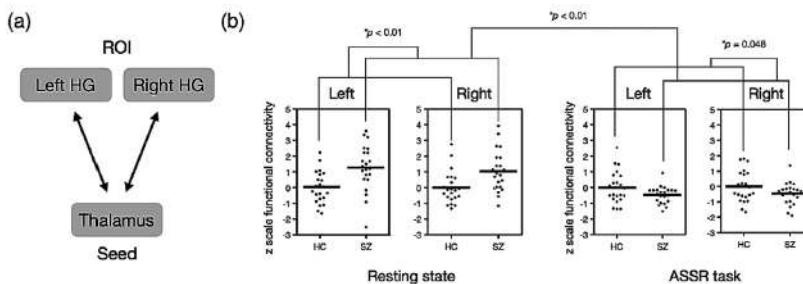


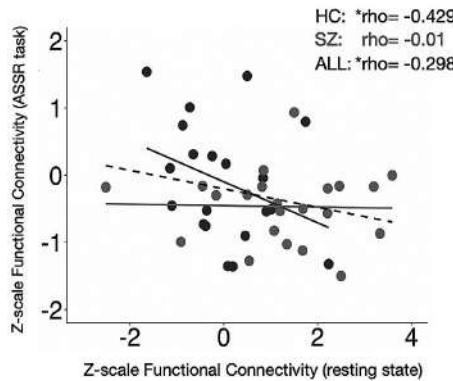
FIGURE 4 Results of seed-based functional connectivity analysis. (a) The bilateral thalamus is a seed, and the left and right Heschl's gyrus (HG) are the regions of interest for functional connectivity analysis. (b) Group comparisons (schizophrenia [SZ] vs. healthy controls [HCs]) of *z*-scale functional connectivity between the thalamus and the left HG and between the thalamus and the right HG separately for the resting-state (left panel) and auditory steady-state response (ASSR) task (right panel). The thick black lines in (b) show group-averaged *z* scored functional connectivity. The asterisk indicates a statistically significant difference between pairs after Bonferroni correction at the threshold of 0.05.

状態の主効果 ($F[1,42] = 12.85, p < 0.001$) および群と状態の交互作用 ($F[1,42] = 12.85, p < 0.001$) を示した。しかし、半球の主効果 ($F[1,42] = 0.484, p = 0.490$)、群の主効果 ($F[1,42] = 3.331, p = 0.075$)、群と半球の交互作用 ($F[1,42] = 0.484, p = 0.490$)、半球と状態の交互作用 ($F[1,42] = 0.464, p = 0.499$)、および群、半球、および状態の三者間相互作用 ($F[1,42] = 0.464, p = 0.499$) には、有意な効果は示されなかった。この群と状態の交互作用を分析

するために、各状態における群間差を調べるために対応のない *t* 検定を行った。

その結果、SZ 群では安静時の結合が強く ($p < 0.004$; ボンフェローニ補正、Hedges'g = 0.946)、ASSR 課題時の結合性は低かった ($p = 0.048$; ボンフェローニ補正、Hedges'g = 0.547)。さらに、各群の状態間差を調べるために、対応のある *t* 検定を行った。その結果、SZ 群では安静時と ASSR 課題時の間に有意差が認められたが ($p < 0.004$; ボンフェローニ補正、

(a) left hemisphere



(b) right hemisphere

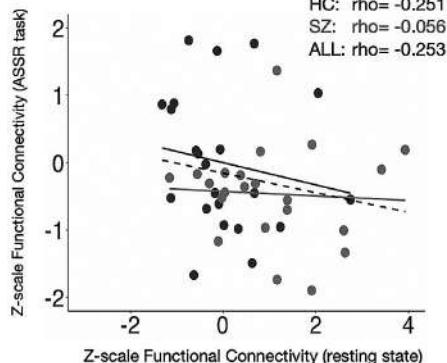


FIGURE 5 Scatter plots of z scored functional connectivity during the auditory steady-state response (ASSR) task as a function of z scored resting-state functional connectivity in the left hemisphere (a) and right hemisphere (b). The scatter plots and lines indicate individual data and regression lines, respectively, of the healthy control (HC) (blue) and schizophrenia (SZ) groups (red). The black line indicates the regression lines for all the data.

Hedges'g = 1.036)、HC群では有意差は認められなかった ($p = 1.00$; ボンフェローニ補正、Hedges'g = 0.00)。視床を機能的結合性解析のシードとして、左 Heschl 回との結合を調べたところ、安静状態と ASSR 課題状態との間に有意な負の相関が認められた ($\rho = 0.298$, $p = 0.049$)。HC群では有意な負の相関が認められたが ($\rho = 0.429$, $p = 0.047$)、SZ群では有意な相関は認められなかった ($\rho = 0.010$, $p = 0.966$) (FIGURE 5 a)。視床と右Heschl回との機能的結合性では、全体として ($\rho = -0.253$, $p = 0.097$)、HC群 ($\rho = -0.251$, $p = 0.259$)、SZ群

($\rho = -0.056$, $p = 0.805$) で有意な相関は認められなかった (FIGURE 5 b)。

機能的結合性と臨床症状との関連については、安静状態や ASSR 課題時の機能的結合性と PANSS スコアとの有意な相関は認められなかった。

4. 考察

本研究では、SZ 患者の安静時および ASSR 課題時の機能的結合パターンの異常について、特に視床-聴覚ネットワークに焦点を当てて検討した。安静状態と ASSR のデータを統合することで、SZ 患者が状態に応じて脳ネットワーク活動を適応的に制御しているかどうかを調べることができた。その結果、SZ 群では聴覚野と視床の ASSR 刺激に対する BOLD 活動が HC 群に比べて低下していた。さらに、SZ 群では、安静状態での機能的結合が増加し、ASSR 課題時の機能的結合が減少した (FIGURE 6)。我々の知る限り、SZ 患者において視床と聴覚野の機能的結合が異常であり、安静状態と課題関連活動との間に異常な状態変化があることを証明したのは本研究が初めてである。

4.1 SZ 患者における 80Hz ASSR 刺激に伴う BOLD 活動の減少

BOLD 活動の最も顕著な差は、脳内で高ガンマ振動を誘発することが知られている 80Hz の刺激時に、両側の聴覚野と視床で観察された。SZ 群における両側聴覚野の BOLD 活動の低下は、SZ 患者における 80Hz ASSR 課題中の聴覚野の活動低下を示した以前の脳磁図 (MEG) 研究と一致している^{41,43)}。特に、土本らは、SZ 患者において、80Hz ASSR 課題のパワーと位相ロックが、20、30、40Hz ASSR 課題のそれよりも感度が高いことを示した。これまでの MEG の所見と fMRI の結果の類似性から、80Hz 刺激時の BOLD 信号は、高ガンマ帯域の振動機能を反映している可能性がある。視床については、Farahani ら⁴⁴⁾ が 80Hz ASSR 刺激時に左視床を非主要な発生源として同定しているが、視床活動は 20、40Hz ASSR 刺激時には観察されなかった。80Hz のクリック音刺激を利用することで、視床

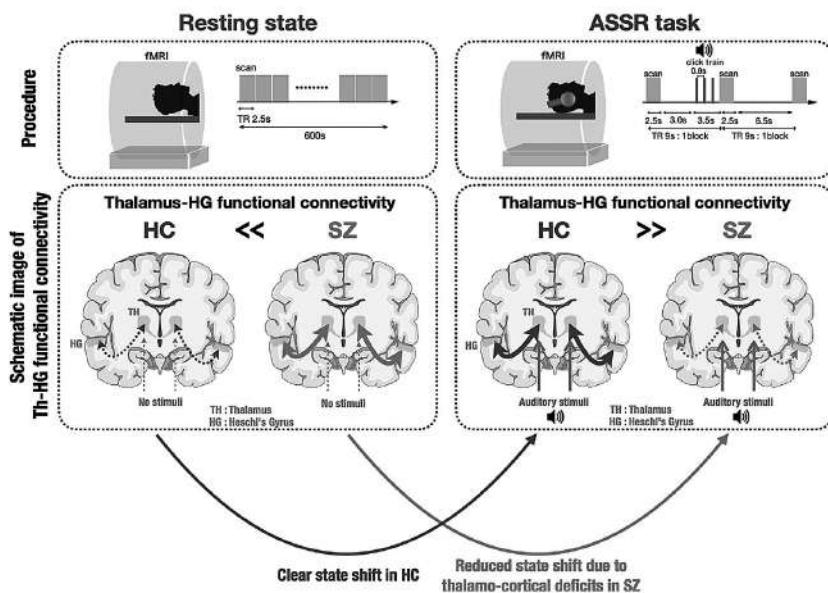


FIGURE 6 Summary of the main findings. Compared with those of healthy controls (HCs), the schizophrenia (SZ) patients demonstrated (1) stronger thalamus–Heschl’s gyrus (HG) functional connectivity in the resting state (left) and (2) reduced thalamus–HG functional connectivity in the auditory steady-state response (ASSR) task (right), which was mediated by state shift deficits. These results highlight the presence of abnormal thalamocortical connectivity associated with deficits in the shift between resting and task states in SZ patients.

におけるガンマ帯域の振動とそれに関連する BOLD 反応に関する貴重な知見が得られると思われる。その結果、80Hz の条件下で、SZ 患者の BOLD 活動が明らかに低下していることを検出することができた。

また、脳内でベータ帯域振動を誘発する 20Hz ASSR 刺激時に、SZ 群内の様々な脳領域で BOLD 活動の低下が観察されたが、これらの差は 80Hz 条件下で観察されたものほど顕著ではなかった。ベータ帯域神経振動と BOLD 信号の間に負の相関があることを考慮すると⁴⁵⁾、SZ 患者における BOLD 反応の低下は、20Hz ASSR 刺激時のベータ帯域振動パワーの増加に起因している可能性がある。実際、いくつかの EEG および MEG 研究では、SZ 患者では 20Hz ASSR 刺激の平均パワーが HC よりも大きい傾向があることが報告されている^{41,46)}。さらに、20Hz の刺激はベータ帯域振動だけでなく、ガンマ帯域 (40Hz) のハーモニック成分も誘発することが知られており⁴⁷⁾、SZ 患者ではより低い 40Hz のハーモニック成分が誘発される⁴⁸⁻⁴⁹⁾。これらのハーモニッ

ク成分を考慮すると、SZ 群で観察された BOLD 信号の減少は、20Hz のクリック音刺激中のベータ帯域振動パワーの増加とガンマ帯域振動パワーの減少の両方を反映している可能性が考えられる。

4.2 安静時および ASSR 刺激時の視床聴覚ネットワークの機能的結合性の異常

本研究では、SZ 群の安静状態において、視床と両側聴覚野の機能的結合が亢進していることを確認した。安静時の視床皮質ネットワークの障害は、SZ の病態生理に関与している⁵⁰⁻⁵³⁾。Avramら⁵²⁾は、SZ 患者の安静状態において、聴覚・感覚運動皮質領域と視床の機能的結合が増加していることを報告しており、今回の知見と一致している。安静時の機能的結合の所見とは対照的に、SZ 患者で 80Hz の ASSR 刺激時に機能的結合が低下した。我々の所見と一致して、先行研究でも SZ 患者の認知課題中の視床皮質ネットワークの障害が報告されている^{3,54-55)}。SZ 患者の実行機能に関する fMRI 研究のメタアナリシスでは、認知課題中の強い機能的結合で知られる領域である

視床中背核と前頭前皮質の活性化が低下していることが示された³⁾。さらに、Wagner ら⁵⁵⁾は、動的因果モデリングを利用して、SZ 患者におけるストループ課題中の視床と前頭前皮質の間の結合性の障害を同定した。注目すべきは、ASSR 課題を用いて視床と両側聴覚野の機能的結合性の低下を明らかにしたのは、本研究が初めてであることである。これらの所見を総合すると、SZ 患者における視床-聴覚野の機能的結合性異常パターンは状態依存的であり、低結合性と高結合性の両方によって特徴づけられることが明らかになった。Damme ら²⁹⁾は、安静状態と課題施行時の視床皮質間の結合性の間に逆相関があることを報告しており、統合失調症ハイリスク患者において、安静状態と課題状態における機能的結合性の異常が確認された。

4.3 視床聴覚ネットワークにおける安静状態と課題状態の結合性の異常なシフト

多くの関連研究は、安静状態か課題関連の BOLD 信号活性化のいずれかに焦点を当てているが、我々の研究では、両方の状態における活性化を評価し、SZ 患者の視床と聴覚野の間の安静状態の機能的結合の異常を明らかにし、それは ASSR 課題状態における機能的結合と関連していた。この結果は、Northoff と Gomez-Pilar²⁸⁾によって提唱された洞察に満ちた仮説を支持するものである。この仮説によれば、安静時およびタスク関連の結合のシフトの低下は、潜在的に、内的指向性と外的指向性の認知の分化の異常に関連しており、SZ 症理の根底にある可能性がある。われわれは、視床-聴覚ネットワークにおける安静時結合と課題関連結合の間のシフトの低下は、感覚野から視床にかけての聴覚領域における感覚フィルタリングの障害を反映している可能性があることを提唱する。聴覚系では、聴覚情報は蝸牛から視床の内側膝状体を通じて大脳皮質聴覚野に到達する⁴⁴⁾。視床は、末梢神経系からの聴覚情報を大脳皮質に伝えると同時に、それらの部位の活動を制御する重要な役割を担っている。特に、視床の抑制は、目標指向性のノイズフィルタリングを促進し、効率的な感覚処理を可能にすると考えられている⁵⁶⁾。感覚情報処理における視床の

役割を考えると、SZ 患者の視床-聴覚ネットワークで観察された安静時結合の増加は、視床の抑制がうまくいかず、不必要的ノイズ伝達が生じた結果である可能性がある。したがって、このネットワーク活動の亢進が聴覚情報処理を妨害している可能性が考えられる。このようにして、SZ 患者は視床聴覚ネットワークの低結合性、および ASSR 課題中の両側聴覚皮質の活性低下を示す可能性がある。

4.4 安静時とタスク関連ガンマバンド振動機能の間の異常なシフト

BOLD 信号とガンマ帯域振動が密接に関連していることから⁴⁵⁾、視床聴覚ネットワーク内の障害が SZ 患者のガンマ帯域の振動の障害に関連している可能性があると考えられる。われわれの所見と一致するように、SZ に関するこれまでの脳波研究では³³⁻³⁵⁾、自発ガンマ異常と課題関連ガンマ帯域異常には一貫して逆相関が認められてきた。Thuné ら⁵⁷⁾によるメタアナリシスでは、ガンマバンド誘発パワーと位相ロッキング因子の障害が、SZ 患者における神経回路障害のマーカーとなることが示されている。本研究は、SZ 患者におけるガンマバンド ASSR の欠損に関与する神経経路の可能性を示唆し、SZ の病態生理学に貴重な知見を与えるものである。

4.5 限界

この研究にはいくつかの限界があり、さらなる調査が必要である。第一に、われわれの計測は MRI データに限定されていたため、BOLD 反応とガンマバンド振動との間に確固とした関係を確立することができなかった。したがって、EEG-fMRI 同時測定法を用いた今後の研究（現在進行中）において、これらの変数間の相関を確認することが極めて重要である。第二に、安静状態とタスク関連の fMRI データを収集するために用いられたデザインが異なるため、2種類のデータを比較することが容易ではなかった。特に ASSR 課題中の BOLD 信号活性化に対するスキャンノイズの影響を最小化するために、スパースサンプリング法を採用した。しかし、安静状態 fMRI の間、参加者は MRI 装置から発生するノイズにさらされ続けた⁵⁸⁾。第三に、本研究のサンプルサ

イズは比較的小さかった。我々の知見の一般化可能性を高めるためには、より大きなサンプルサイズを用いた今後の調査が必要である。

5. 結論

この研究は、安静状態と課題状態の間での機能的結合性のシフトの障害が、SZ 患者における視床-聴覚ネットワークの異常に関連している可能性があることを示唆している。さらに、これらのネットワーク異常は、SZ 患者における安静状態と課題状態の間のガンマ帯域振動の調節障害を反映しているのかもしれない。脳全体で観察される調節機能の低下は、幻聴、妄想、させられ体験、自我障害などの SZ の諸症状に関連する特徴である、内的指向と外的指向の認知の異常な分化に寄与していると考えられている²⁸⁾。このような安静状態と課題状態の切り替え障害の原因となる脳内ネットワークの「接続障害」についてのさらなる研究が進めば、SZ の病態生理学の理解が進むと思われる。

引用文献

- 1) Sato, M. Renaming schizophrenia : a Japanese perspective. *World Psychiatry* (2006) 5, 53–55.
- 2) Fornito, A., Zalesky, A., Pantelis, C., & Bullmore, E.T. Schizophrenia, neuroimaging and connectomics. *Neuroimage* (2012) 62, 2296–2314.
- 3) Minzenberg, M.J., Laird, A.R., Thelen, S., Carter, C.S., & Glahn, D. C. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* (2009) 66, 811–822.
- 4) Wheeler, A.L. & Voineskos, A.N. A review of structural neuroimaging in schizophrenia : from connectivity to connectomics. *Front. Hum. Neurosci* (2014) 8, 653.
- 5) Friston, K., Brown, H.R., Siemerkus, J., & Stephan, K.E. The dysconnection hypothesis. *Schizophr. Res* (2016) 176, 83–94.
- 6) Stephan, K.E., Friston, K.J., & Frith, C.D. Dysconnection in schizophrenia : from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr. Bull* (2009) 35, 509–527.
- 7) Damiani, S., Donadeo, A., Bassetti, N., Salazar-de-Pablo, G., Guiot, C., Politi, P., & Fusar-Poli, P. Understanding source monitoring subtypes and their relation to psychosis : a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Clin. Neurosci* (2022) 76, 162–171.
- 8) Gao, Z., Xiao, Y., Zhu, F., Tao, B., Yu, W., & Lui, S. The whole-brain connectome landscape in patients with schizophrenia : A systematic review and meta-analysis of graph theoretical characteristics. *Neurosci. Biobehav. Rev* (2023) 148, 105144.
- 9) Kitajima, K., Tamura, S., Sasabayashi, D., Nakajima, S., Iwata, Y., Ueno, F., Takai, Y., Takahashi, J., Caravaggio, F., Mar, W., Torres-Carmona, E., Noda, Y., Gerretsen, P., Luca, V. de, Mimura, M., Hirano, S., Nakao, T., Onitsuka, T., Remington, G., Graff-Guerrero, A., & Hirano, Y. Decreased cortical gyration and surface area in the left medial parietal cortex in patients with treatment-resistant and ultratreatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci* (2023) 77, 2–11.
- 10) Tagawa, M., Takei, Y., Kato, Y., Suto, T., Hironaga, N., Ohki, T., Takahashi, Y., Fujihara, K., Sakurai, N., Ujita, K., Tsushima, Y., & Fukuda, M. Disrupted local beta band networks in schizophrenia revealed through graph analysis : A magnetoencephalography study. *Psychiatry Clin. Neurosci* (2022) 76, 309–320.
- 11) Onitsuka, T., Hirano, Y., Nemoto, K., Hashimoto, N., Kushima, I., Koshiyama, D., Koeda, M., Takahashi, T., Noda, Y., Matsumoto, J., Miura, K., Nakazawa, T., Hikida, T., Kasai, K., Ozaki, N., & Hashimoto, R. Trends in big data analyses by multicenter collaborative translational research in psychiatry. *Psychiatry Clin. Neurosci* (2022) 76, 1–14.
- 12) Javitt, D.C. & Sweet, R.A. Auditory dysfunction in schizophrenia : integrating clinical and basic features. *Nat. Rev. Neurosci* (2015) 16, 535–550.
- 13) Hirano, Y. & Uhlhaas, P. J. Current findings and perspectives on aberrant neural oscillations in schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci* (2021) 75, 358–368.
- 14) Onitsuka, T., Hirano, Y., Nemoto, K., Hashimoto, N., Kushima, I., Koshiyama, D., Koeda, M., Takahashi, T., Noda, Y., Matsumoto, J., Miura, K., Nakazawa, T., Hikida, T., Kasai, K., Ozaki, N., & Hashimoto, R. Trends in big data analyses by multicenter collaborative translational research in psychiatry. *Psychiatry Clin. Neurosci* (2022) 76, 1–14.
- 15) Onitsuka, T., Tsuchimoto, R., Oribe, N., Spencer, K.M., & Hirano, Y. (2022) Neuronal imbalance of excitation and inhibition in schizophrenia : a scoping review of gamma-band ASSR findings. *Psychiatry Clin.*

- Neurosci., 76, 610–619.
- 16) Anticevic, A., Repovs, G., & Barch, D.M. (2012) Emotion effects on attention, amygdala activation, and functional connectivity in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 38, 967–980.
 - 17) Deserno, L., Sterzer, P., Wüstenberg, T., Heinz, A., & Schlagenauf, F. (2012) Reduced prefrontal-parietal effective connectivity and working memory deficits in schizophrenia. *J. Neurosci.*, 32, 12–20.
 - 18) Genzel, L., Dresler, M., Cornu, M., Jäger, E., Konrad, B., Adamczyk, M., Friess, E., Steiger, A., Czisch, M., & Goya-Maldonado, R. (2015) Medial prefrontal-hippocampal connectivity and motor memory consolidation in depression and schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 77, 177–186.
 - 19) Moussa-Tooks, A.B., Kim, D.-J., Bartolomeo, L.A., Purcell, J.R., Bolbecker, A.R., Newman, S.D., O'Donnell, B.F., & Hetrick, W.P. (2019) Impaired Effective Connectivity During a Cerebellar-Mediated Sensorimotor Synchronization Task in Schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 45, 531–541.
 - 20) Bluhm, R. L., Miller, J., Lanius, R. A., Osuch, E. A., Bokslman, K., Neufeld, R.W.J., Théberge, J., Schaefer, B., & Williamson, P. (2007) Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients : anomalies in the default network. *Schizophr. Bull.*, 33, 1004–1012.
 - 21) Garrity, A.G., Pearlson, G.D., McKiernan, K., Lloyd, D., Kiehl, K.A., & Calhoun, V.D. (2007) Aberrant "Default Mode" Functional Connectivity in Schizophrenia. *AJP*, 164, 450–457.
 - 22) Karbasforoushan, H. & Woodward, N. D. (2012) Resting-state networks in schizophrenia. *Curr. Top. Med. Chem.*, 12, 2404–2414.
 - 23) Sheffield, J.M. & Barch, D.M. (2016). Cognition and resting-state functional connectivity in schizophrenia. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 61, 108–120.
 - 24) Satterthwaite, T.D. & Baker, J.T. How can studies of resting-state functional connectivity help us understand psychosis as a disorder of brain development? *Curr. Opin. Neurobiol.* (2015) 30, 85–91.
 - 25) Hamoda, H.M., Makhlouf, A.T., Fitzsimmons, J., Rath, Y., Makris, N., Mesholam-Gately, R.I., Wojcik, J.D., Goldstein, J., McCarley, R.W., Seidman, L.J., Kubicki, M., & Shenton, M.E. (2019) Abnormalities in thalamocortical connections in patients with first-episode schizophrenia : a two-tensor tractography study. *Brain Imaging Behav.*, 13, 472–481.
 - 26) Giraldo-Chica, M. & Woodward, N. D. Review of thalamocortical resting-state fMRI studies in schizophrenia. *Schizophr. Res.* (2017) 180, 58–63.
 - 27) Wei, Y., Xue, K., Yang, M., Wang, H., Chen, J., Han, S., Wang, X., Li, H., Zhang, Y., Song, X., & Cheng, J. Aberrant Cerebello-Thalamo-Cortical Functional and Effective Connectivity in First-Episode Schizophrenia With Auditory Verbal Hallucinations. *Schizophr. Bull.* (2022) 48, 1336–1343.
 - 28) Northoff, G. & Gomez-Pilar, J. Overcoming. Rest-Task Divide–Abnormal Temporospatial Dynamics and Its Cognition in Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* (2021) 47, 751–765.
 - 29) Damme, K.S.F., Pelletier-Baldelli, A., Cowan, H.R., Orr, J.M., & Mittal, V.A. Distinct and opposite profiles of connectivity during self-reference task and rest in youth at clinical high risk for psychosis. *Hum. Brain Mapp.* (2019) 40, 3254–3264.
 - 30) Mwansisya, T.E., Hu, A., Li, Y., Chen, X., Wu, G., Huang, X., Lv, D., Li, Z., Liu, C., Xue, Z., Feng, J., & Liu, Z. Task and resting-state fMRI studies in first-episode schizophrenia : A systematic review. *Schizophr. Res.* (2017) 189, 9–18.
 - 31) Garakh, Z., Zaytseva, Y., Kapranova, A., Fiala, O., Horacek, J., Shmukler, A., Gurovich, I.Y., & Strelets, V. B. (2015) EEG correlates of a mental arithmetic task in patients with first episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Clin. Neurophysiol.*, 126, 2090–2098.
 - 32) Goldstein, M. R., Peterson, M. J., Sanguinetti, J. L., Tononi, G., & Ferrarelli, F. (2015) Topographic deficits in alpha-range resting EEG activity and steady state visual evoked responses in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 168, 145–152.
 - 33) Hirano, Y., Oribe, N., Kanba, S., Onitsuka, T., Nestor, P. G., & Spencer, K.M. Spontaneous Gamma Activity in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* (2015) 72, 813–821.
 - 34) Parker, D.A., Hamm, J.P., McDowell, J.E., Keedy, S.K., Gershon, E.S., Ivleva, E.I., Pearlson, G.D., Keshavan, M. S., Tamminga, C.A., Sweeney, J.A., & Clementz, B.A. (2019) Auditory steady-state EEG response across the schizo-bipolar spectrum. *Schizophr. Res.*, 209, 218–226.
 - 35) Spencer, K.M. (2011) Baseline gamma power during auditory steady-state stimulation in schizophrenia. *Front. Hum. Neurosci.*, 5, 190.
 - 36) Uhlhaas, P.J. & Singer, W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat. Rev. Neurosci.* (2010) 11, 100–113.
 - 37) Kuga, H., Onitsuka, T., Hirano, Y., Nakamura, I., Oribe,

- N., Mizuhara, H., Kanai, R., Kanba, S., & Ueno, T. Increased BOLD Signals Elicited by High Gamma Auditory Stimulation of the Left Auditory Cortex in Acute State Schizophrenia. *EBioMedicine* (2016) 12, 143–149.
- 38) Jacob, M.S., Sargent, K., Roach, B.J., Shamshiri, E.A., Mathalon, D.H., & Ford, J.M. (2023) The Scanner as the Stimulus : Deficient Gamma-BOLD Coupling in Schizophrenia at Rest. *Schizophr. Bull.*, 49(5), 1364–1374.
- 39) Kay, S.R., Fiszbein, A., & Opler, L.A. (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 13, 261–276.
- 40) Dierks, T., Linden, D. E., Jandl, M., Formisano, E., Goebel, R., Lanfermann, H., & Singer, W. (1999) Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron*, 22, 615–621.
- 41) Tsuchimoto, R., Kamba, S., Hirano, S., Oribe, N., Ueno, T., Hirano, Y., Nakamura, I., Oda, Y., Miura, T., & Onitsuka, T. (2011) Reduced high and low frequency gamma synchronization in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 133, 99–105.
- 42) Destrieux, C., Fischl, B., Dale, A., & Halgren, E. (2010) Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage*, 53, 1–15.
- 43) Hamm, J.P., Gilmore, C.S., Picchetti, N.A.M., Sponheim, S. R., & Clementz, B. A. (2011) Abnormalities of neuronal oscillations and temporal integration to low- and high-frequency auditory stimulation in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 69, 989–996.
- 44) Farahani, E. D., Wouters, J., & van Wieringen, A. (2019) Contributions of non-primary cortical sources to auditory temporal processing. *Neuroimage*, 191, 303–314.
- 45) Hall, E.L., Robson, S.E., Morris, P.G., & Brookes, M.J. (2014) The relationship between MEG and fMRI. *Neuroimage*, 102 Pt 1, 80–91.
- 46) Kwon, J.S., O'Donnell, B.F., Wallenstein, G.V., Greene, R.W., Hirayasu, Y., Nestor, P.G., Hasselmo, M.E., Potts, G. F., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* (1999) 56, 1001–1005.
- 47) Metzner, C. & Steuber, V. The beta component of gamma-band auditory steady-state responses in patients with schizophrenia. *Sci. Rep.* (2021) 11, 20387.
- 48) Spencer, K. M., Salisbury, D. F., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (2008) Gamma-band auditory steady-state responses are impaired in first episode psychosis. *Biol. Psychiatry*, 64, 369–375.
- 49) Vierling-Claassen, D., Siekmeier, P., Stufflebeam, S., & Kopell, N. (2008) Modeling GABA alterations in schizophrenia : a link between impaired inhibition and altered gamma and beta range auditory entrainment. *J. Neurophysiol.*, 99, 2656–2671.
- 50) Anticevic, A., Cole, M. W., Repovs, G., Murray, J.D., Brumbaugh, M.S., Winkler, A.M., Savic, A., Krystal, J. H., Pearlson, G.D., & Glahn, D.C. (2014) Characterizing thalamo-cortical disturbances in schizophrenia and bipolar illness. *Cereb. Cortex*, 24, 3116–3130.
- 51) Avram, M., Brandl, F., Bäuml, J., & Sorg, C. (2018) Cortico-thalamic hypo- and hyperconnectivity extend consistently to basal ganglia in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 43, 2239–2248.
- 52) Avram, M., Brandl, F., Knolle, F., Cabello, J., Leucht, C., Scherr, M., Mustafa, M., Koutsouleris, N., Leucht, S., Ziegler, S., & Sorg, C. (2020) Aberrant striatal dopamine links topographically with cortico-thalamic dysconnectivity in schizophrenia. *Brain*, 143, 3495–3505.
- 53) Woodward, N.D. & Heckers, S. (2016) Mapping Thalamocortical Functional Connectivity in Chronic and Early Stages of Psychotic Disorders. *Biol. Psychiatry*, 79, 1016–1025.
- 54) DeNicola, A.L., Park, M.-Y., Crowe, D.A., MacDonald, A.W., 3rd, & Chafee, M.V. (2020) Differential Roles of Mediodorsal Nucleus of the Thalamus and Prefrontal Cortex in Decision-Making and State Representation in a Cognitive Control Task Measuring Deficits in Schizophrenia. *J. Neurosci.*, 40, 1650–1667.
- 55) Wagner, G., Koch, K., Schachtzabel, C., Schultz, C.C., Gaser, C., Reichenbach, J.R., Sauer, H., Bär, K.-J., & Schlösser, R.G. (2013) Structural basis of the fronto-thalamic dysconnectivity in schizophrenia : A combined DCM-VBM study. *Neuroimage Clin*, 3, 95–105.
- 56) Nakajima, M., Schmitt, L.I., & Halassa, M.M. Prefrontal Cortex Regulates Sensory Filtering through a Basal Ganglia-to-Thalamus Pathway. *Neuron* (2019) 103, 445–458. e10.
- 57) Thuné, H., Recasens, M., & Uhlhaas, P.J. (2016) The 40-Hz Auditory Steady-State Response in Patients With Schizophrenia : A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 73, 1145–1153.
- 58) Pellegrino, G., Schuler, A.-L., Arcara, G., Di Pino, G., Piccione, F., & Kobayashi, E. (2022) Resting state network connectivity is attenuated by fMRI acoustic noise. *Neuroimage*, 247, 118791.

統合失調症における低・高ガンマ帯域の聴覚定常反応の位相の異常

九州大学大学院医学系学府精神病態医学分野 中西 翔一郎

抄録

γ オシレーションの異常は、統合失調症（SZ）の有望なバイオマーカーとして注目されており、特に低 γ 帯域（40 Hz）における聴性定常反応（ASSR）の異常は、SZ 患者を対象とした研究において繰り返し報告されている。特に近年では SZ 患者において ASSR の位相の異常がより感度の高い指標として報告されている。本研究では従来用いられていた指標および位相について解析を行った。

Key words : EEG/MEG, auditory steady-state response, gamma oscillation, schizophrenia, E/I imbalance

はじめに

脳波や脳磁図によって測定される γ 帯域（30–100 Hz）の神経活動（ γ オシレーション）の異常は、統合失調症（SZ）における様々な精神病状や認知機能の障害との関連が知られており、神経生理学的特徴として注目されている^{27,37,47–49,60,73)}。 γ オシレーションは、脳全体で局所的な神経回路の協調を反映していると言われている^{1,5,6,18,75)}。 γ オシレーションは脳内の適切な興奮性（E）神経細胞および抑制性（I）神経細胞の活動のバランス（E/Iバランス）によって生成されることがよく知られている。具体的には興奮性細胞である錐体細胞の出力がパルヴァルブミン陽性（PV+）やソマトスタチン陽性（SOM+）インターニューロンなどの抑制性の神経細胞によって制御される事により生じるとされている^{3,6,61)}。また、SZ の病態生理に関する主要な仮説の一つとして、PV+ ニューロン上の N-メチル-D-アスパラギン酸受容体（NMDAR）の機能が低下し、 γ -アミノ酪酸（GABA）作動性伝達の減少、神経細胞の過剰興奮、その後の γ 帯域の異常によって SZ の病的状態が生じるというものがある⁴⁾。しばしば脳波（EEG）や脳磁図（MEG）によって測定される波形の γ 帯域の異常は SZ における神経回路の E/I バランスの異常に

由來したバイオマーカーとして期待されている¹⁹⁾。

脳活動の測定の対象は様々であるが、ASSR が統合失調症のバイオマーカーの一つとして有望視されている。ASSR は、クリック音または振幅変調音を聞いた時に、それによって同期した神経活動を指し、EEG や MEG によって測定が可能である。これはしばしば SZ 患者の γ オシレーションの異常を評価するために研究において使用される。ASSR の評価指標としては、ASSR の波形の振幅の大きさの指標である power や刺激毎の誘発波形の位相同期性（phase locking factor）（PLF）が知られている。近年の包括的なレビューとメタ解析によると、SZ 患者の 40 Hz の障害は著しく、power や PLF が神経回路の機能障害を評価するための重要な手がかりとなることが示唆されている^{3,71)}。多くの EEG 研究は、慢性的な SZ 患者^{34,40,62)}だけでなく、初発 SZ 患者^{63,66)}や精神病リスクの高い被験者^{36,66)}でも、40 Hz ASSR の γ 帯域活動の振幅の指標である evoked power と PLF の悪化を示している。上述の知見により 40 Hz ASSR の異常は精神病の早期検出のための有用な神経生理学的マーカーの候補として研究者の注目を集めている。

頭皮に取り付ける EEG は神経細胞の電気活動

を捉えるため、時間成分について極めて解像度（時間分解能）が高いが、一方で位置的な解像度（空間解像能）は低い。神経細胞の電気活動による磁気を捉えることで高い時間分解能と空間分解能を両立する MEG は複雑な神経活動を明らかにする目的に優れている^{28,67)}。MEG を用いたいくつかの先行研究では、SZ 患者の γ 帯域 ASSR の異常に関与する脳領域の特定が試みられている^{12-14,21,23,45)}。これらの研究のほとんどは、聴覚皮質における 40 Hz ASSR によって生じた電位そのもの（誘発電位）、または PLF の低下を報告しているが、Grent-t-Jong ら²¹⁾は、精神病の発症リスクが高い者および初発の精神病患者において、右側視床核および海馬などの大脳の深部領域で 40 Hz ASSR の power の低下を示すことを発見した。また、MEG の高い空間的解像度を活用した多くの研究では、SZ 患者の γ 帯域 ASSR の左右差が示されている。具体的には、健常対照者 (HC) 群では PLF において右半球の優位性が強いが、SZ 患者群においては HC 群と比較して左右差が小さくなっていることが示されている^{42,69,70,72)}。

また、近年のいくつかの研究では、SZ における 40 Hz ASSR の位相の異常な遅延が示されている^{53-55,77)}。これらの研究では、 γ 帯域の位相の遅延が SZ に対してより高い感度を示し⁵⁴⁾、evoked power や PLF に比べて優れた再現性を持っていることが明らかにされた⁵³⁾。さらに、Roach ら⁵⁵⁾は、EEG を用いて双方の聴覚野内で 40 Hz ASSR を推定することで、統合失調症において左半球優位の γ オシレーションの遅延を特定した。しかし、EEG は十分な空間分解能を持っていないため、EEG よりも優れた空間分解能を有する MEG を用いて、統合失調症における γ オシレーションの位相遅延の側性を再評価する必要がある。また、40 Hz ASSR に加えて、高 γ 帯域 (80 Hz) の ASSR も統合失調症の神経生理学的マーカーとして考慮されている⁴⁹⁾。いくつかの研究^{23,50,72)}では、SZ 患者の ASSR は 40 Hz だけでなく 80 Hz でも evoked power と PLF が低下していることが示されている。特に、我々の以前の MEG 研究⁷²⁾では、80 Hz ASSR の evoked

power や PLF が 20 Hz、30 Hz、40 Hz の ASSR と比較して、SZ に対してより高い感度を示した。また、聴覚野内の早期の聴覚障害は、統合失調症の病態生理学において重要な役割を果たしているとされている^{11,31)}。したがって、SZ 患者が一次および二次聴覚野内で 80 Hz ASSR の evoked power や PLF の低下および位相の遅延を有するかは非常に興味深い疑問である。

本研究では、SZ 患者の聴覚皮質内の低 γ 帯域および高 γ 帯域の ASSR において、位相の異常およびその左右差を調査した。MEG を使用して、SZ 患者群および HC 群の両方で、20、30、40、および 80 Hz のクリック音の ASSR を測定し、両側の一次聴覚皮質と二次聴覚皮質における evoked power、PLF、そして位相の先行/遅延の指標である phase locking angle (PLA) を解析した。

方法

被験者

本研究には、23名の SZ 患者群（男性10名）と 21名の HC 群（男性10名）が参加した。SZ 患者は、九州大学病院に入院中もしくは外来通院中であり、統合失調症の診断は SCID-DSM V¹⁷⁾に基づいて診断された。健常対照群の参加者は、福岡市内に居住し、本人および一親等内の家族にパーソナリティ障害や精神遲滞を除いた精神疾患がないことを条件とした。両群の除外基準は(1)異常な脳波検査結果が出る可能性がある脳神経疾患や重大な頭部外傷の既往歴があること、(2)電気けいれん療法の既往歴があること、(3)過去にアルコールまたは薬物依存症の既往歴があること、(4)過去5年間にアルコールまたは薬物の乱用歴があること、または(5)言語性 IQ が75未満であることとした。本研究は、九州大学医学部研究倫理委員会（承認番号29038）の承認を受けて実施された。ノイズが大きかった4人の SZ 患者と3人の HC をデータ分析から除外した（除外基準は MEG 前処理の説明に記載している）。最終的に、19人の SZ 患者（男性9人、平均年齢35.9歳）と18人の HC（男性7人、平均年齢32.2歳）のデータを使用した。すべての参加者は右利きであり、本研究で使

表1 統合失調症 (SZ) 患者群と健常対照者 (HC) 群の臨床的特徴と背景

	SZ (n=19)		HC (n=18)		自由度	t or χ^2	P値
	平均	標準偏差	平均	標準偏差			
年齢 (歳)	35.9	10.9	32.2	14.1	32.9	-0.58	0.57
性別 (男\p/\女)	9/10		7/11		1	0.04	0.85
本人の SES	3.6	1	2.2	0.7	28.3	-4.55	<0.01
両親の SES	2.4	0.85	2.9	1.2	31.9	1.58	0.12
教育年数 (年)	13.8	20.6	15.1	2	33.8	1.89	0.07
PANSS 陽性尺度	19.6	7.2					
PANSS 險性尺度	23.2	8.8					
PANSS 総合精神病理尺度	44.1	17.1					
罹病期間 (年)	8.3	8.9					
治療薬 (クロロプロマジン 換算 mg/日)	499.12	299.28					

データは平均±標準偏差で表示されている。社会経済的地位 (SES) と陽性および陰性症候群尺度 (PANSS) のデータは、それぞれ1人と3人の患者では利用できなかった。

用した刺激を聴くのに十分な聽力を有していた。SZ 患者の臨床症状は Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) によって評価された³³⁾。19人の患者のうち18人が抗精神病薬を服用しており、この薬の一日の平均投与量はクロロプロマジンの499.12 mg に相当する量であった³⁰⁾。SZ 患者の平均病期は約8.26年であった。詳細な人口統計学的および臨床的特徴は表1に示す。

刺激提示と測定

ASSR を誘発する刺激として、異なる提示周波数の4種類のクリック音を使用した。20 Hz、30 Hz、40 Hz、80 Hzのクリック音は、持続1ミリ秒 (ms) の矩形クリック音が各周波数の頻度で500 ms の間断続的に提示された。MEG 波形は、204の平面型 gradiometer と102の magnetometer からなる306チャンネル脳磁計 (Neuromag、フィンランド・ヘルシンキエレクタ社製) を用いて記録した。データ解析時には gradiometer によって得られた波形のみを使用した。各クリック音は、MEG の記録中に、ピーク振幅が gradiometer で3,000 fT/cm、magnetometer で3,000 fT

未満の波形を200回得られるまで、500 ms の間隔で繰り返し提示した。4種類のクリック音を提示する順序は、参加者ごとにランダムに設定した。全ての刺激は信号発生器 (Waveform Generator 7075, Hioki, Nagano, Japan) を使用して生成し、参加者の両耳にインサートイヤフォン (ER-3A, Etymotic Research, IL, USA) を通して提示した。これらの刺激の音圧レベルは80dB に設定した。

計測中は低周波と高周波を除去するバンドパス フィルタ (0.01-330 Hz) を適用しつつ、1 kHz のサンプリング周波数で波形を記録した。記録前には、頭の位置を示す4つのコイル (HPI コイル) を頭皮に取り付け、三次元デジタイザを用いて頭部の三つの点 (鼻根と左右の耳介点)、HPI コイルの位置、おおよそ200の頭部表面の位置を測定した。これらの位置情報および HPI コイルによって、脳磁計のセンサーに対する頭の正確な位置が測定された。

また、脳の形状から脳活動をより正確に推定するため、フィリップス社の3 T 磁気共鳴画像装置 (MRI) (Achieva TX、オランダ・ベスト) を使用して脳画像を取得した。具体的には三次元ターボフィールドエコーフェンスを用いて T1

強調画像を取得した。画像パラメータ：繰り返し時間=8.2 ms、エコー時間=3.8 ms、flip角=8°、field of view=24×24 cm、エコー数=1、matrix=240×240、反転時間=1025.9 ms、スライス数=190、スライス厚=1 mm であった。MRI 画像は大脳溝と矢状溝間を参照して頭部の傾きを補正した。個々の MRI データから全脳のソース空間を構築し、MRI 解析ソフトウェアである Free-Surfer 7.1.1 を用いて脳の境界要素モデル (BEM) を作成した。BEM とは対象を離散化する事により容易に計算可能とするための一種の手法である。MEG と MRI データの位置合わせは HPI コイルと 3D デジタイザを介して得られた頭の位置データに基づいて行った。

MEG の処理

MNE-python0.23.0 (<https://mne.tools/0.23/index.html>) と Python 3.9.6 (<https://www.python.org>) を使用して MEG で取得したデータの解析を行った。MEG のセンサーからノイズを除去するために、まず MEG データに oversampled temporal projection を適用した⁴¹⁾。次に、外部ノイズを除去し、頭の動きを修正するために、Signal-Space Separation を行った⁴⁶⁾。そして、1 Hz 以下を除去するバンドパスフィルタ、60 Hz およびその倍数を除去するノッチフィルタを適用し、独立成分分析によって眼球運動や心電図の成分を除去した。

ノイズを除去された MEG データに対して、各刺激条件 (20 Hz, 30 Hz, 40 Hz、または 80 Hz) ごとに、刺激開始時点を 0 秒として、刺激が開始される 500 ms 前から刺激開始後 1,000 ms 後の間の 1,500 ms の波形を 1 エポックと定義した。1 エポック内での波形のピーク間振幅が 5.000 fT/cm を超える場合はそのエポックは破棄した。4 人の SZ 患者と 3 人の HC 参加者は、どの刺激条件でもエポック数が 200 に達しなかったため、さらなる分析から除外した。両側の一次および二次聴覚皮質の ASSR の時間周波数を行い、PLF、PLA⁵⁴⁾ evoked power を計算した。

一次および二次聴覚皮質は Destrieux のアトラス⁸⁾において、それぞれ横側頭回および上側頭回

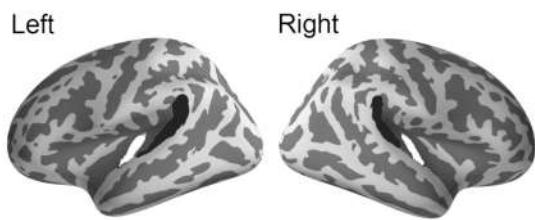


図 1 ASSR の電流源推定の ROI。白と黒の領域は、両半球の一次および二次の聴覚皮質を示している。

の側頭平面に対応していると考えられている。したがって、本研究では両半球のこれらの領域を関心領域 (ROI) と定義した (図 1)。

MEG 信号に Morlet wavelet 変換 ($\sigma=7$) を行い、各エポックの時間および周波数 (時間範囲は -500 から 1,000 ms、周波数範囲は 1 Hz 刻みで 10 から 100 Hz) における wavelet 係数を計算した。その結果から MNE によって脳内の分布を計算し、dynamic statistical parameter maps (dSPM)⁷⁾ による補正を行った。PLF や PLA を計算する場合には得られた結果の絶対値が 1 になるよう各係数をその絶対値で除算した。MNE に用いるノイズ分散共分散行列は epoch の開始前 400~100 ms のものを用いた。

ROI の各頂点ごとの絶対値 1 の結果について、エポック全体の平均を計算した。平均した値の絶対値は PLF として取得した。PLA はそれぞれの被験者の位相を計算した上で、HC の平均を求め、その位相からの差として計算した⁵⁴⁾。Evoked power は total power から induced power を減算して求めた。各 ROI、時間、周波数毎に得られた PLF、PLA、および evoked power は ROI 内で頂点ごとに平均した。evoked power に関しては、各時間周波数の power から (-400 から -100 ms) の平均 power を差し引くことによりベースライン補正を行った。

統計学的検定

年齢、性別、社会経済的地位の指標である (SES)、および教育年数の各被験者群の群間差は、対応のない t 検定またはカイ二乗検定を使用して検定した。

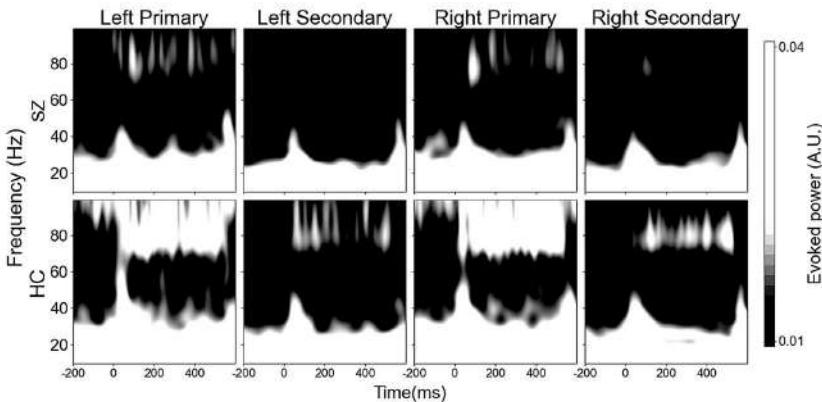


図2 各 HC (上段) 群または SZ (下段) 患者群のそれぞれの ROI での 80 Hz 刺激中の evoked power の時間周波数解析結果を示している。左から、左の一次聴覚皮質、左の二次聴覚皮質、右の一次聴覚皮質、右の二次聴覚皮質において推定された反応を図示した。左の legend は evoked power の値を示し、白はより高い値を示し、黒は低い値を示している。HC：健常対照者、SZ：統合失調症、AC：聴覚皮質

PLF と evoked power の統計解析のために、各刺激条件ごとに 30~530 ms および刺激周波数の上下 5 Hz 以内の範囲で平均値を計算した。得られた PLF と evoked power は、刺激条件 (20 Hz, 30 Hz, 40 Hz または 80 Hz) 毎に、半球 (左/右) と ROI (一次聴覚皮質/二次聴覚皮質) を被験者間要因として、群 (SZ 患者群/HC 群) を被験者間要因とする三元配置反復測定分散分析 (rmANOVA) を行った。

PLA の統計解析は Roach らによる先行研究の方法に沿って検定を行った⁵⁴⁾。具体的には、各刺激条件、各半球、および各 ROI での健常対照群の平均値と標準偏差を用いて、刺激周波数と同じ周波数での時間平均 (200~400 ms) PLA を z 値に変換した。PLF および evoked power の統計解析と同様の方法で、z 値に変換した PLA 値に対して三元配置 rmANOVA を行った。rmANOVA で有意な主作用もしくは交互作用を認めた際には事後検定を行った。40 Hz 条件では、z 値に変換した PLA の ROI と半球において平均した値について、HC 群と SZ 患者群の間で対応のない t 検定を行った。80 Hz PLA に関しては、各 ROI ごとに、群および半球を要因とした

二元配置 rmANOVA を行い、左右の二次聴覚皮質における z 値に変換した PLA について対応のない t 検定を行った。

SZ 患者群と HC 群を判別する際の γ 帯域 ASSR の感度と特異度は、将来の診断や治療ツールとして活用できるように ROC 分析を行った。具体的には、有意な群間差 (80 Hz 条件の ROI と半球間の evoked power の平均、40 Hz 条件の ROI と半球間の z 値に変換された PLA の平均、80 Hz 条件の ROI 間の z 値に変換された PLA の平均) を識別値として、各解析指標を用いた ROC 分析を実施した。また、ROC 分析に使用された解析指標を用いて効果量 (Cohen の d) も計算した。 γ 帯域 ASSR と臨床症状の関係は、Spearman の順位相関係数を用いて計算した。有意な群間差を示す解析指標と PANSS の下位尺度 (総合精神病理症状尺度、陽性尺度、陰性尺度) の間の Spearman の順位相関係数を計算した。統計解析の有意水準 0.05 とした。

結果

被験者背景情報

年齢 ($t = -0.58, p = 0.57$) や性別 ($\chi^2 =$

0.04, $p = 0.85$) については、群間で有意差はなかった。SZ 患者群の SES は、HC 群よりも有意に高かった ($t = -4.55$, $p < 0.01$)。一方、親の SES ($t = 1.58$, $p = 0.12$) や教育年数 ($t = 1.89$, $p = 0.07$) においては有意な群間差はなかった。

PLF と evoked power 解析

PLF に関しては、どの刺激条件でも有意な主効果や交互作用は見られなかったが、80 Hz の PLF は HC 群よりも低くなる傾向があった。evoked power に関しては、SZ 患者群で 80 Hz の evoked power が有意に低下していることが確認された(図2)。三因子の rmANOVA では、群の主効果が有意であることが示されたが ($F = 4.42$, $p = 0.04$)、他に群を含んだ有意な交互作用は見られなかった。さらに、ROI および半球ごとの平均 evoked power に対して対応のない t 検定を実施し、80 Hz 刺激時の evoked power が SZ 患者群で HC 群よりも有意に低いことを確認した ($t = -2.07$, $p = 0.049$, Cohen の $d = 0.71$) (図2)。左一次聴覚皮質における evoked power は SZ 患者群では 20 Hz 条件では高く、また 40 Hz 条件では低くなる傾向があったが、80 Hz 条件を除いて、有意な群の主効果や群を含んだ交互作用はなかった。

PLA

図3は、各刺激条件、各半球、各 ROI ごとの 200–400 ms の PLA の極座標プロットである。40 Hz の位相は、SZ 患者群において、両半球の一次および二次聴覚皮質で有意に遅延していた。三元配置 rmANOVA による 40 Hz の z 値に変換された PLA の結果、有意な群の主効果があった ($F = 4.97$, $p = 0.03$) が、有意な群を含んだ交互作用は見られなかった。事後の対応のない t 検定により、SZ 患者群の 40 Hz 条件の z 値に変換した PLA の値が HC 群よりも有意に低いことが確認された ($t = -2.21$, $p = 0.03$, Cohen の $d = 0.75$)。一方、SZ 患者群では 80 Hz ASSR において左半球の二次聴覚皮質に位相先行を認めた。80 Hz における z 値に変換された PLA の三元配置 rmANOVA では、群間 × 半球 × ROI の交互作用が有意であった ($F = 6.04$, $p = 0.02$)。事後解析では、二次聴覚皮質における群間と半球の交互作

用が有意であった ($F = 11.08$, $p < 0.01$)。左半球の二次聴覚皮質において、SZ 患者群の 80 Hz における z 値に変換した PLA は、HC 群よりも有意に高かった ($t = 3.04$, $p < 0.01$, Cohen の $d = 1.03$)。一方、右側の二次聴覚皮質では群間差はなかった ($t = -1.54$, $p = 0.13$)。20 Hz または 30 Hz の条件では、有意な群間の主効果や群間の交互作用はなかった。

図4は、SZ 患者群における各半球および ROI ごとの 40 Hz PLA の時間経過を示している。SZ 患者群では、遅延は刺激提示後のおおよそ 150 ms から始まり、両側の半球および ROI で 200 ms 以上にわたって位相遅延が観察された。一方、刺激提示後おおよそ 100ms には先行が観察され、特に一次聴覚皮質では顕著であった。さらに、30–100ms の PLA について追加の統計解析を行ったが、三元配置 rmANOVA では有意な群間の主効果や群間の交互作用はなかった。図5には SZ 患者群の左二次聴覚皮質における 80 Hz PLA の時間経過を示した。SZ 患者群の 80 Hz PLA はほとんどの ASSR 刺激時間内には異常な位相先行を示すが、一方 200 ms 周辺では位相遅延が見られていた。

ROC 解析

ASSR の指標の識別能力を評価するために、ROC 曲線解析を行った。図6の左は、ROIs と脳半球の 80 Hz evoked power の平均値を用いて、HC 群と SZ 患者群を識別することを目的とした ROC 曲線である。この ROC 曲線の下の面積 (AUC) は 0.74 (95% 信頼区間 [CI] : 0.58–0.90) であった。図6の中央と右は、左半球の二次聴覚皮質の 80 Hz と両側聴覚皮質の 40 Hz の z 値に変換した PLA の ROC 曲線である。80 Hz PLA と 40 Hz PLA の ROC 曲線の AUC はそれぞれ 0.754 (95% CI : 0.60–0.91) および 0.705 (95% CI : 0.53–0.88) であった。80 Hz evoked power、80 Hz PLA、40 Hz PLA のうち、もっとも AUC が大きかったのは 80 Hz PLA であった。80 Hz evoked power、40 Hz PLA、および 80 Hz PLA から得られた AUC 値は、HC 群と SZ 患者群の間の妥当な識別力を示している²⁹⁾。

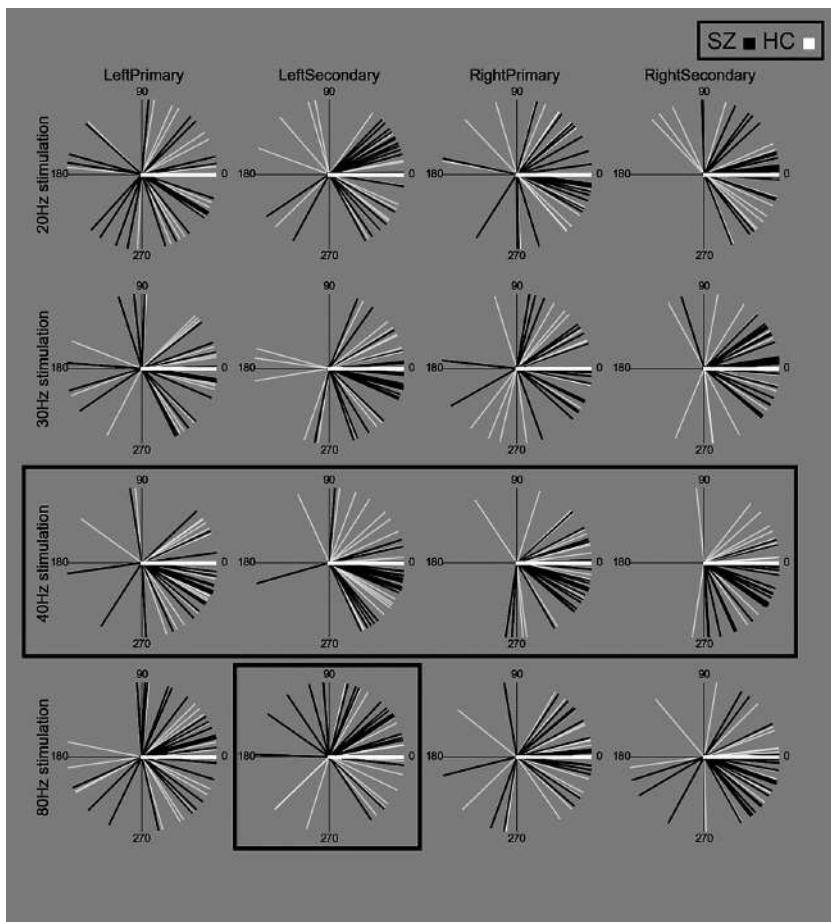


図3 各ROIにおける各被験者および各群(HCまたはSZ)のPLA(200-400ms)の時間平均。細い黒線は各SZ被験者のPLA、細い白線は各HC被験者のPLA、太い黒線はSZ患者群の平均PLA、太い白線はHC群の平均PLAを示している。円状に配置された数値は角度を示している(単位:度)。4つのプロットの行は各刺激周波数のPLAを示す。各列は、図2と同様にROIと群を示す。太い大きい枠内はSZ患者群がHC群に比べて有意にPLAが遅延していた40Hz条件でのPLAを示している。太い小さい枠内は左二次聴覚皮質でSZ患者群がHC群と比較して有意に位相が先行した80Hz条件でのPLAを示している。HC:健常対照者、SZ:統合失調症。

γ帯域 ASSR と臨床症状の相関

80 Hz の evoked power は、PANSS の下位項目と有意な相関を示さなかった(陽性: rho = 0.34, p = 0.18; 隆起: rho = -0.08, p = 0.77; 総合: rho = -0.03, p = 0.93)。同様に、40 Hz(陽性: rho = 0.43, p = 0.09; 隆起: rho = 0.11, p = 0.67; 総合: rho = 0.19, p = 0.46) および 80

Hz 条件(陽性: rho = 0.06, p = 0.82, 隆起: rho = -0.07, p = 0.79, 総合: rho = -0.04, p = 0.88)でのz値に変換されたPLAとPANSSの下位項目の間にも有意な相関はなかった。

考察

本研究は、様々なγ帯域のASSRの位相同期

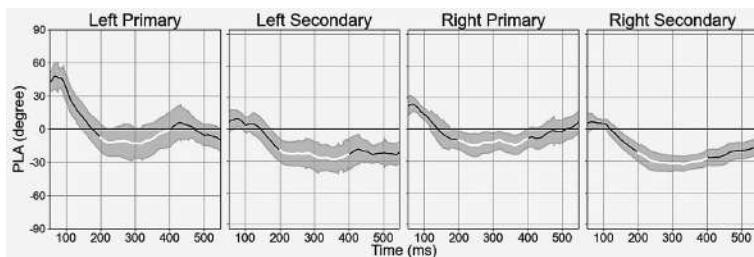


図4 各半球および各ROIごとの40 Hz PLAにおけるSZ患者群の平均を時間毎に表示した図。各時間の白線はPLAの統計解析に使用された時間範囲(200-400 ms)を示す。HC:健常者、SZ:統合失調症。

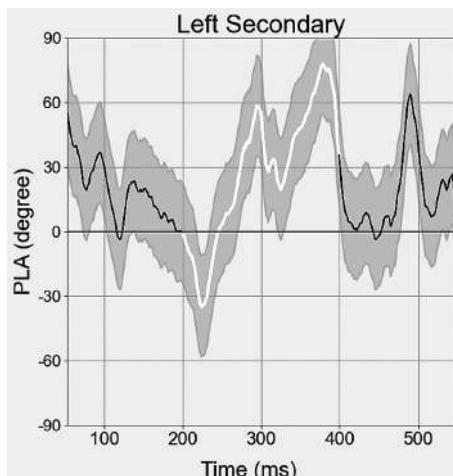


図5 SZ患者群における左二次聴覚皮質の80 Hz PLAの時間毎の平均。白線はPLAの統計的解析に使用された時間範囲(200-400 ms)を示す。

の異常を、特に脳半球の差に着目して調査したものである。結果から、SZ患者の両側聴覚皮質において生じた40 HzのASSRには異常な位相遅延が存在することが明らかになった。一方、80 HzのASSRでは、PLAを指標とすることで左半球の二次聴覚皮質にて異常な位相先行がみられ、80 Hz ASSRのPLAは他の指標と比較した場合、HC群とSZ患者群との間の識別性が高いことが示唆された。今回の研究結果から、80 HzのASSRにおける左半球優位の機能障害がSZの神経生理学的な特徴であることが示唆される。

SZにおける80 Hz evoked powerの低下

我々は、MEGデータにMNE/dSPMを適用することで、SZ患者の脳内において80 Hz刺激によるevoked powerの減少を検出した。これは、以前のMEG研究と同様の結果である^{23,72)}。さらに、我々は80 Hzのevoked powerが20 Hz、30 Hz、40 Hzのevoked powerよりもHCとSZの高い識別力を持っていることを明らかにした。したがって、80 Hz ASSR刺激はSZにおける神経振動の障害を評価するための頑健な指標になる可能性がある。

脳内の高γ波活動は、記憶や言語処理などのいくつかの認知機能において重要な役割を果たしていると考えられている^{20,38,68)}。特に、我々の以前の研究⁶⁸⁾では聴覚野の高γ波活動が正確な音声の時間情報処理に密接に関与していることを示している。したがって、SZにおける高γ波活動の評価は、SZにおける認知機能の障害の基盤となる脳のメカニズムを明らかにすることが期待されている。ただし、今後の研究では、ASSRと比較してより高い認知要求を必要とする実験パラダイムの開発が必要である。

一方、80 HzのPLFには有意な群間差がなかった。以前の研究では、SZの聴覚野周辺のセンサーにおけるevoked powerとPLFの減少が観察されていた⁷²⁾。この相違点は、80 Hz ASSRにおけるevoked powerとPLFの皮質分布の違いに起因している可能性がある。具体的には、⁶⁵⁾のEEG研究では、80 Hzのevoked powerが両半球の聴覚野に局在している一方、80 HzのPLF

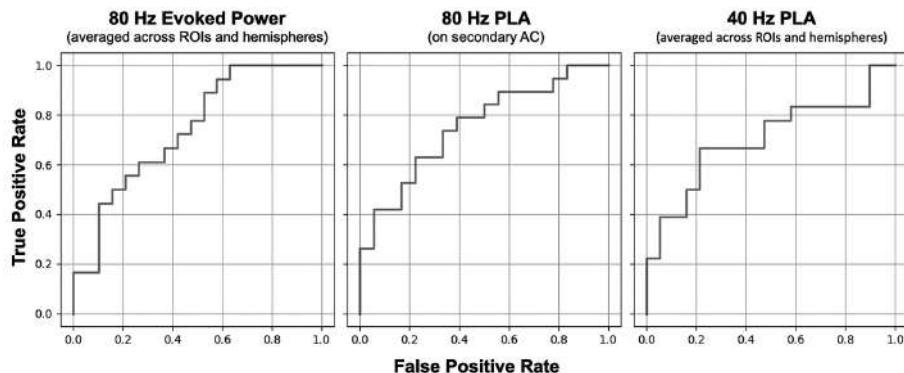


図6 HCとSZ患者の80 Hz evoked power(左)、80 Hz PLA(中央)、および40 Hz PLA(右)のROC曲線の比較。HC:健常者、SZ:統合失調症、AC:聴覚皮質、PLA:phase locking angle。

は広範な脳領域に分布していることが示されている。

SZ患者における40 Hz ASSR の遅延

Roach ら⁵³⁻⁵⁵⁾および Yanagi ら⁷⁷⁾のような先行研究と同様に、我々は40 Hz ASSRにおける有意な位相遅延の存在をSZ患者で確認した。さらに、40 Hz PLAは40 Hz evoked powerやPLFと比較してSZを鑑別する上でより高い感度を示した。この結果は、PLAがSZにおける γ 帯域振動の異常を検出するための指標として有用である事を示唆している。また、40 Hz PLAの時間経過を調べると、HC群と比較して、SZ患者群は刺激開始後から約150 msまでは位相先行を示し、約150ms後からは位相遅延を示していた。しかし、刺激後早期の40 Hz PLAには有意な群間差はなかった。ASSRは2つの異なる成分から構成されること（一過性成分（0-100ms）および持続成分（150 ms以上））が、それぞれ異なる神経機構を持っていると考えられている^{10,56,57)}。したがって、SZ患者群の40 Hz ASSRにおける位相先行と遅延はASSRの一過性成分と持続成分の両方における異常を示す可能性があると思われる。

ただし、以前のEEGの研究⁵⁵⁾で観察された左半球優位の40 Hz位相遅延を再現することはできなかった。本研究はMEGを使用して左右半球の40 Hz ASSRのPLAを評価しており、これはEEGに比べて優れた空間分解能を持つ方法であ

る。Edgar ら¹³⁾はMEGがEEGに比べて40 Hz ASSRにおける側性を検出する上で有利であることを示している。今回行った電流源推定(MNE-dSPM)は、 γ 帯域のPLFが広範な大脳皮質源から生じることが知られているため、dipole推定より好ましい⁶⁵⁾。したがって、今回の40 Hz PLAの側性の異常にに関する結果は以前の研究よりも信頼性が高いと思われる。

SZの左半球における80 Hz ASSRの異常

SZ患者は80 HzのASSRにおいて200-400msの時間帯で異常な位相先行を示し、40 Hz ASSRにおける位相遅延と比べてその程度が大きかった。この結果は、80 Hzのevoked powerの結果とともに、80 HzのASSR刺激の有用性を示唆している。これらの時間帯ではSZにおいて位相先行だけでなく、位相遅延も見られた。高い γ 帯域のASSRでのPLAは不安定であり、異常な位相先行を評価するための最適な時間範囲を特定するためにさらなる研究が必要である。

80 HzのASSRで観察された異常な位相先行は、左半球の第二聴覚皮質に特異的である事は重要である。先行研究として、聴覚皮質、特に左半球での構造的および機能的異常にについて多くの報告があり^{22,24-26,32,35,39,44,58,62)}、これは本研究の結果と一致する。これは、左半球優位の脳の機能障害がSZの特徴的であることを示している。左聴覚皮質における γ 帯域の脳活動が音声

情報処理に重要な役割を果たすという仮説に基づくと^{51,52)}、この活動の異常がSZ固有の言語障害に関連している可能性がある⁴³⁾。今後はMEGの顕著な時間分解能と優れた空間分解能を活用して、脳幹や視床など脳下部領域に焦点を当てた γ 帯域PLA研究が望まれる^{15,16)}。

分子生物学的機序

γ 帯域振動は興奮性と抑制性ニューロンによるE/Iバランスを反映することがよく知られている^{3,6,61)}。具体的には、NMDA受容体占有率とPLFが逆相関する、NMDA受容体拮抗薬は40HzASSRのPLFを増大させる、GABAa受容体拮抗薬がPLFを低下させる、GABAa作動薬がPLFやpowerを増大させる等、GABA作動性薬剤およびNMDA受容体拮抗薬は γ 帯域ASSRの指標に影響を与えることが示されている^{59,64,74,76)}。しかし、我々の知る限りでは、高 γ 帯域のASSRやそれに関連する位相の先行または遅延に焦点を当てた研究はない。

SZの聴覚の異常

SZには多様な知覚および認知の障害があるが、中でも聴覚処理の早期段階における障害はSZの病態生理学において重要な役割を果たしている^{11,31)}。最近のレビュー¹¹⁾は、治療目標およびトランスレーショナルなバイオマーカー研究における聴覚由来の指標の有用性を強調している。聴覚処理の早期段階における障害の神経生理学的バイオマーカーの中でも、 γ 帯域ASSRの変動はSZにおける最も顕著なもの一つであり^{27,49)}、さらに γ 帯域ASSRは聴覚系の時間処理能力を反映することがよく知られている^{2,9)}。上記のように、左半球での聴覚によって誘発された高 γ 帯域活動は、音声の時間情報処理において重要である⁶⁸⁾。

限界

本研究では各群に含まれる参加者数が先行研究と比べて比較的少ない。そのため、より大規模なサンプルサイズを持つ追加の研究が必要であり、80HzASSR刺激とPLA測定の有用性を検証する必要がある。また、サンプルサイズが限られていたため、SZ患者の40HzASSRにおいて生じたPLFとevoked powerの低下を観察することがで

きなかった。MEGの記録の時には大部分の患者が抗精神病薬を服用しており、本研究の結果に対して抗精神病薬が影響している可能性が残っている。しかし、SZ患者群においては γ 帯域ASSRの指標とクロルプロマジン換算された抗精神病薬の1日内服量との間に有意な相関は観察されなかった(40HzPLA:rho=0.07,p=0.79,80Hzevoked power:rho=-0.17,p=0.50,80HzPLA:rho=0.06,p=0.80)。本研究で明らかになったSZにおける異常な80HzPLAの疾患特異性については不明である。そのため、今後の前向きな検証には様々な疾患でのEEGまたはMEGの検査を実施する必要がある。本研究は、聴覚処理における早期段階を調査するために受動的な聴覚課題を採用し、聴覚皮質のみを解析の対象とした。そのため、より高次の認知プロセスを必要とする注意課題等を行い、他の脳領域におけるASSRの研究をすることが望まれる。PLAは角度の指標を用いた円周データであり、技術的な問題により統計学的検定に制限があった。今後はPLAの動的な時間経過をも考慮に入れられる解析手法の出現が望まれる。最後に、 γ 帯域PLAの指標と臨床症状との有意な相関はなかった。これは γ 活動を対象としたPLAの先行研究と一致している。

結論

SZ患者群において80HzASSRの位相は有意に先行しており、これはHC群とSZ患者群の間で最も識別力の高い指標であった。そのため、SZを対象とした80HzASSRにおいてはPLAを有効な神経生理学的特徴として提案する。さらに、左半球における80HzPLAの位相の先行はSZが左半球優位の脳機能異常を示すという先行研究と一致している。この指標が発症と関連する有効なバイオマーカーかどうかを確認するためには初発SZ患者の大規模な長期的調査を行なう必要がある。特に、その様な γ 帯域の神経活動を様々な脳領域において探索するにはMEGを用いた電流源推定が有効である。

参考文献

- 1) Arnulfo, G., Hirvonen, J., Nobili, L., Palva, S., and Palva,

- J. M. (2015). Phase and amplitude correlations in resting-state activity in human stereotactical EEG recordings. *NeuroImage*. 112, 114–127. doi : 10.1177/1535759719843301
- 2) Baltus, A., and Herrmann, C. S. (2015). Auditory temporal resolution is linked to resonance frequency of the auditory cortex. *International Journal of Psychophysiology*, 98, 1–7. doi : 10.1016/j.ijpsycho.2015.08.003
 - 3) Bartos, M., Vida, I., and Jonas, P. (2007). Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat. Rev. Neurosci.* 8, 45–56. doi : 10.1038/nrn2044
 - 4) Burgos, G. G., and Lewis D. A. (2008). GABA neurons and the mechanisms of network oscillations : implications for understanding cortical dysfunction in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 34 : 944–961. doi : 10.1093/schbul/sbn070
 - 5) Buzsáki, G., and Schomburg, E. W. (2015). What does gamma coherence tell us about inter-regional neural communication?. *Nat. Neurosci.* 18, 484–489. doi : 10.1038/nn.3952
 - 6) Buzsáki, G., and Wang, X. J. (2012). Mechanisms of gamma oscillations. *Annu. Rev. Neurosci.* 35 : 203–225. doi : 10.1146/annurev-neuro-062111-150444
 - 7) Dale, A. M., Liu, A. K., Fischl, B. R., Buckner, R. L., Belliveau, J. W., Lewine, J. D., et al. (2000). Dynamic statistical parametric mapping : combining fMRI and MEG for high-resolution imaging of cortical activity. *Neuron*. 26, 55–67. doi : 10.1016/s0896-6273(00)81138-1
 - 8) Destrieux, C., Fischl, B., Dale, A. M., and Halgren, E. (2010). Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage*. 53, 1–15. doi : 10.1016/j.neuroimage.2010.06.010
 - 9) Dimitrijevic, A., Alsamri, J., John, M. S., Purcell, D., George, S., and Zeng, F. G. (2016). Human envelope following responses to amplitude modulation : Effects of aging and modulation depth. *Audiology*, 37, 322–335. doi : 10.1097/AUD.0000000000000324.
 - 10) Ding, N., and Simon, J. Z. (2009). Neural representations of complex temporal modulations in the human auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 102, 2731–2743. doi : 10.1152/jn.00523.2009
 - 11) Dondé, C., Kantrowitz, J. T., Medalia, A., Alice, S. M., Balla, A., Sehatpour, P., et al. (2023). Early auditory processing dysfunction in schizophrenia : Mechanisms and implications. *Neurosci Biobehav Rev.* doi : 10.1016/j.neubiorev.2023.105098
 - 12) Edgar, J. C., Chen, Y. H., Lanza, M., Howell, B., Chow, V. Y., Heiken, K., et al. (2014). Cortical thickness as a contributor to abnormal oscillations in schizophrenia? *NeuroImage : Clinical*. 4, 122–129. doi : 10.1016/j.nicl.2013.11.004
 - 13) Edgar, J. C., Fisk, C. L. IV., Chen, Y., Stone-Howell, B., Hunter, M. A., Huang, M., et al. (2017). By our bootstraps : Comparing methods for measuring auditory 40 Hz steady-state neural activity. *Psychophysiology*. 54, 1110–1127. doi : 10.1111/psyp.12876
 - 14) Edgar, J. C., Fisk, C. L. IV., Chen, Y., Stone-Howell, B., Liu, S., Hunter, M. A., et al. (2018). Identifying auditory cortex encoding abnormalities in schizophrenia : The utility of low-frequency versus 40 Hz steady-state measures. *Psychophysiology*. 55 : e13074. doi : 10.1111/psyp.13074
 - 15) Farahani, E. D., Goossens, T., Wouters, J., and van Wieringen, A. (2017). Spatiotemporal reconstruction of auditory steady-state responses to acoustic amplitude modulations : Potential sources beyond the auditory pathway. *NeuroImage*. 148, 240–253. doi : 10.1016/j.neuroimage.2017.01.032
 - 16) Farahani, E. D., Wouters, J., and van Wieringen, A. (2019). Contributions of non-primary cortical sources to auditory temporal processing. *NeuroImage*. 191, 303–314. doi : 10.1016/j.neuroimage.2019.02.037
 - 17) First, M. B. (2002). The DSM series and experience with DSM-IV. *Psychopathology*. 35, 67–71.
 - 18) Fries, P., Nikolić, D., and Singer, W. (2007). The gamma cycle. *Trends. Neurosci.* 30, 309–316. doi : 10.1016/j.tins.2007.05.005
 - 19) Gandal, M. J., Sisti, J., Klook, K., Ortinski, P. I., Leitman, V., Liang, Y., et al. (2012). GABAB-mediated rescue of altered excitatory-inhibitory balance, gamma synchrony and behavioral deficits following constitutive NMDAR-hypofunction. *Transl. Psychiatry*. 2 : e142, doi : 10.1038/tp.2012.69
 - 20) Gaona, C. M., Sharma, M., Freudenburg, Z. V., Breshears, J. D., Bundy, D. T., Roland, J., et al. (2011). Nonuniform high-gamma (60–500 Hz) power changes dissociate cognitive task and anatomy in human cortex. *J. Neurosci.* 9, 2091–2100. doi : 10.1523/JNEUROSCI.4722–10.2011
 - 21) Grent-‘t-Jong, T., Gajwani, R., Gross, J., Gumley, A. I., Krishnadas, R., Lawrie, S. M., et al. (2021). 40- Hz auditory steady-state responses characterize circuit dysfunctions and predict clinical outcomes in clinical high-risk for psychosis participants : a magnetoence-

- phalography study. *Biol. Psychiatry.* 90, 419–429. doi : 10.1016/j.biopsych. 2021. 03.018
- 22) Hajek, M., Huonker, R., Boehle, C., Hans-Peter, V., Nowak, H., and Sauer, H. (1997). Abnormalities of auditory evoked magnetic fields and structural changes in the left hemisphere of male schizophrenics—a magnetoencephalographic magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry.* 42, 609–616. doi : 10.1016/s0006-3223(96)00428-3
 - 23) Hamm, J. P., Gilmore, C. S., Picchetti, N. A., Sponheim, S. R., and Clementz, B. A. (2011). Abnormalities of neuronal oscillations and temporal integration to low-and high-frequency auditory stimulation in schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 69, 989–996. doi : 10.1016/j.biopsych. 2010. 11.021
 - 24) Hirano, Y., Hirano, S., Maekawa, T., Obayashi, C., Oribe, N., Monji, A., et al. (2010). Auditory gating deficit to human voices in schizophrenia : a MEG study. *Schizophr. Res.* 117, 61–67. doi : 10.1016/j.schres. 2009. 09.003
 - 25) Hirano, Y., Oribe, N., Kanba, S., Onitsuka, T., Nestor, P. G., and Spencer, K. M. (2015). Spontaneous Gamma Activity in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 72, 813–821. doi : 10.1001/jamapsychiatry. 2014. 2642
 - 26) Hirano, Y., Oribe, N., Onitsuka, T., Kanba, S., Nestor, P. G., Hosokawa, T., et al. (2020). Auditory Cortex Volume and Gamma Oscillation Abnormalities in Schizophrenia. *Clin. EEG Neurosci.* 51, 244–251. doi : 10.1177/1550059420914201
 - 27) Hirano, Y., and Uhlhaas, P. J. (2021). Current findings and perspectives on aberrant neural oscillations in schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 75, 358–368. doi : 10.1111/pcn. 13300
 - 28) Hironaga, N., Takei, Y., Mitsudo, T., Kimura, T., Hirano, Y. (2020). Prospects for Future Methodological Development and Application of Magneto-encephalography Devices in Psychiatry. *Front. Psychiatry.* 11 : 863. doi : 10.3389/fpsyg. 2020. 00863.
 - 29) Hosmer, D. W., Lemeshow S., and Sturdivant R. X. (2013). “Assessing the Fit of the Model” in Applied logistic regression 3rd edition, ed. Shewhart, W. A. and Wilks, S. S. (Hoboken, NJ : Wiley), 173–181.
 - 30) Inada, T., and Inagaki, A. (2015). Psychotropic dose equivalence in Japan. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 69, 440–447. doi : 10.1111/pcn. 12275
 - 31) Javitt, D.C. and Sweet, R.A. (2015). Auditory dysfunction in schizophrenia : integrating clinical and basic features. *Nat Rev Neurosci.* 16, 535–550. doi : 10.1038/nrn4002
 - 32) Kasai, K., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Hirayasu, Y., Lee, C. U., Ciszewski, A. A., et al. (2003). Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 160, 156–164. doi : 10.1176/appi.ajp. 160.1.156
 - 33) Kay, S. R., Fiszbein, A., and Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13, 261–276. doi : 10.1093/schbul/13.2.261
 - 34) Kirihara, K., Rissling, A. J., Swerdlow, N. R., Braff, D. L., and Light, G. A. (2012). Hierarchical organization of gamma and theta oscillatory dynamics in schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 71, 873–880. doi : 10.1016/j.j.biopsych. 2012. 01.016
 - 35) Kompus, K., Westerhausen, R., and Hugdahl, K. (2011). The “paradoxical” engagement of the primary auditory cortex in patients with auditory verbal hallucinations : a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuropsychologia.* 49, 3361–3369. doi : 10.1016/j.neuropsychologia. 2011. 08.010
 - 36) Koshiyama, D., Kirihara, K., Tada, M., Nagai, T., Fujioka, M., Ichikawa, E., et al. (2018). Electrophysiological evidence for abnormal glutamate–GABA association following psychosis onset. *Transl. Psychiatry.* 8:211, doi : 10.1038/s41398-018-0261-0
 - 37) Koshiyama, D., Miyakoshi, M., Tanaka-Koshiyama, K., Sprock, J. and Light, G. A. (2022). High-power gamma-related delta phase alteration in schizophrenia patients at rest. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 76 : 179–186. <https://doi.org/10.1111/pcn.13331>
 - 38) Kucewicz, M. T., Cimbalkik, J., Matsumoto, J. Y., Brinkmann, B. H., Bower, M. R., Vasoli, V., et al. (2014). High frequency oscillations are associated with cognitive processing in human recognition memory. *Brain.* 137, 2231–2244. doi : 10.1093/brain/awu149
 - 39) Kühn, S., and Gallinat, J. (2012). Quantitative meta-analysis on state and trait aspects of auditory verbal hallucinations in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 38, 779–786. doi : 10.1093/schbul/sbq152
 - 40) Kwon, J. S., O'Donnell, B. F., Wallenstein, G. V., Greene, R. W., Hirayasu, Y., Nestor, P. G., et al. (1999). Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 56, 1001–1005. doi : 10.1001/archpsyc. 56.11.1001
 - 41) Larson, E., and Taulu, S. (2017). Reducing sensor noise in MEG and EEG recordings using oversampled temporal projection. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 65, 1002–1013. doi : 10.1109/TBME. 2017. 2734641

- 42) Maharajh, K., Teale, P., Rojas, D. C., and Reite, M. L. (2010). Fluctuation of gamma-band phase synchronization within the auditory cortex in schizophrenia. *Clin. Neurophysiol.* 121, 542–548. doi : 10.1016/j.clinph.2009.12.010
- 43) Meyer, L., Lakatos, P., and He, Y. (2021). Language dysfunction in schizophrenia : assessing neural tracking to characterize the underlying disorder (s)? *Front. Neurosci.* 15 : 640502. doi : 10.3389/fnins.2021.640502
- 44) Modinos, G., Costafreda, S. G., van Tol, M. J., McGuire, P. K., Aleman, A., and Allen, P. (2013). Neuroanatomy of auditory verbal hallucinations in schizophrenia : a quantitative meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Cortex*. 49, 1046–1055. doi : 10.1016/j.cortex.2012.01.009
- 45) Murphy, N., Ramakrishnan, N., Walker, C. P., Polizzotto, N. R., and Cho, R. Y. (2020). Intact auditory cortical cross-frequency coupling in early and chronic schizophrenia. *Front. Psychiatry*. 11 : 507. doi : 10.3389/fpsyg.2020.00507
- 46) Nenonen, J., Nurminen, J., Kičić, D., Bikmullina, R., Lioumis, P., Jousmäki, V., et al. (2012). Validation of head movement correction and spatiotemporal signal space separation in magnetoencephalography. *Clin. Neurophysiol.* 123, 2180–2191. doi : 10.1016/j.clinph.2012.03.080
- 47) Onitsuka, T., Hirano, Y., Nakazawa, T., Ichihashi, K., Miura, K., Inada, K., Mitoma, R., Yasui-Furukori, N., and Hashimoto, R. (2022). Toward recovery in schizophrenia : Current concepts, findings, and future research directions. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 76 : 282–291. <https://doi.org/10.1111/pcn.13342>
- 48) Onitsuka, T., Hirano, Y., Nemoto, K., Hashimoto, N., Kushima, I., Koshiyama, D., Koeda, M., Takahashi, T., Noda, Y., Matsumoto, J., Miura, K., Nakazawa, T., Hikida, T., Kasai, K., Ozaki, N., and Hashimoto, R. (2022). Trends in big data analyses by multicenter collaborative translational research in psychiatry. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 76 : 1–14. <https://doi.org/10.1111/pcn.13311>
- 49) Onitsuka, T., Tsuchimoto, R., Oribe, N., Spencer, K. M., and Hirano, Y. (2022). Neuronal imbalance of excitation and inhibition in schizophrenia : a scoping review of gamma - band ASSR findings. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 76, 610–619. doi : 10.1111/pcn. 13472
- 50) Parker, D. A., Hamm, J. P., McDowell, J. E., Keedy, S. K., Gershon, E. S., Ivleva, E. I., et al. (2019). Auditory steady-state EEG response across the schizo-bipolar spectrum. *Schizophr. Res.* 209, 218–226. doi : 10.1016/j.schres.2019.04.014
- 51) Poeppel, D. A. (2003). The analysis of speech in different temporal integration windows : cerebral lateralization as ‘asymmetric sampling in time’. *Speech Commun.* 41, 245–255. doi : 10.1016/S0167-6393(02)00107-3
- 52) Poeppel, D. A., Idsardi, W. J., and Van Wassenhove, V. (2008). Speech perception at the interface of neurobiology and linguistics. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 363, 1071–1086. doi : 10.1098/rstb.2007.2160
- 53) Roach, B. J., D’Souza, D. C., Ford, J. M., and Mathalon, D. H. (2019). Test-retest reliability of time-frequency measures of auditory steady-state responses in patients with schizophrenia and healthy controls. *NeuroImage : Clinical*. 23 : 101878. doi : 10.1016/j.nicl.2019.101878
- 54) Roach, B. J., Ford, J. M., and Mathalon, D. H. (2019). Gamma band phase delay in schizophrenia. *Biol. Psychiatry. Cogn. Neurosci. Neuroimaging*. 4, 131–139. doi : 10.1016/j.bpsc.2018.08.011
- 55) Roach, B. J., Hirano, Y., Ford, J. M., Spencer, K. M., and Mathalon, D. H. (2022). Phase Delay of the 40 Hz Auditory Steady-State Response Localizes to Left Auditory Cortex in Schizophrenia. *Clin. EEG Neurosci.* 54, 370–378. doi : 10.1177/15500594221130896
- 56) Ross, B., and Pantev, C. (2004). Auditory steady-state responses reveal amplitude modulation gap detection thresholds. *J. Acoust. Soc. Am.* 115, 2193–2206. doi : 10.1121/1.1694996
- 57) Ross, B., Picton, T. W., and Pantev, C. (2002). Temporal integration in the human auditory cortex as represented by the development of the steady-state magnetic field. *Hear. Res.* 165, 68–84. doi : 10.1016/s0378-5955(02)00285-x
- 58) Shinn, A. K., Baker, J. T., Cohen, B. M., and Öngür, D. (2013). Functional connectivity of left Heschl’s gyrus in vulnerability to auditory hallucinations in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 143, 260–268. doi : 10.1016/j.schres.2012.11.037
- 59) Sivarao, D. V., Chen, P., Senapati, A., Yang, Y., Fernandes, A., Benitex, Y., et al. (2016). 40 Hz auditory steady-state response is a pharmacodynamic biomarker for cortical NMDA receptors. *Neuropharmacology*. 41, 2232–2240. doi : 10.1038/npp.2016.17
- 60) Sohal, V. S. (2022). Transforming discoveries about cortical microcircuits and gamma oscillations into new

- treatments for cognitive deficits in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 179, 267–276. doi : 10.1176/appi.ajp.20220147
- 61) Sohal, V. S., Zhang, F., Yizhar, O., and Deisseroth, K. (2009). Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature.* 459, 698–702. doi : 10.1038/nature07991
 - 62) Spencer, K. M., Niznikiewicz, M. A., Nestor, P. G., Shenton, M. E., and McCarley, R. W. (2009). Left auditory cortex gamma synchronization and auditory hallucination symptoms in schizophrenia. *BMC Neurosci.* 10, 1–13. doi : 10.1186/1471-2202-10-85
 - 63) Spencer, K. M., Salisbury, D. F., Shenton, M. E., and McCarley, R. W. (2008). Gamma-band auditory steady-state responses are impaired in first episode psychosis. *Biol. Psychiatry.* 64, 369–375. doi : 10.1016/j.biopsych.2008.02.021
 - 64) Sullivan, E. M., Timi, P., Hong, L. E., and O'Donnell, P. (2015). Effects of NMDA and GABA-A receptor antagonism on auditory steady-state synchronization in awake behaving rats. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 18, 1–7. doi : 10.1093/ijnp/pyu118
 - 65) Tada, M., Kirihara, K., Ishishita, Y., Takasago, M., Kunii, N., Uka, T., et al. (2021). Global and Parallel Cortical Processing Based on Auditory Gamma Oscillatory Responses in Humans. *Cereb. Cortex.* 31, 4518–4532. doi : 10.1093/cercor/bhab103
 - 66) Tada, M., Nagai, T., Kirihara, K., Koike, S., Suga, M., Araki, T., et al. (2016). Differential alterations of auditory gamma oscillatory responses between pre-onset high-risk individuals and first-episode schizophrenia. *Cereb. Cortex.* 26, 1027–1035. doi : 10.1093/cercor/bhu278
 - 67) Tagawa, M., Takei, Y., Kato, Y., Suto, T., Hironaga, N., Ohki, T., Takahashi, Y., Fujihara, K., Sakurai, N., Ujita, K., Tsushima, Y. and Fukuda, M. (2022). Disrupted local beta band networks in schizophrenia revealed through graph analysis : A magnetoencephalography study. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 76 : 309–320. https://doi.org/10.1111/pcn.13362
 - 68) Tamura, S., and Hirano, Y. (2023). Cortical representation of speech temporal information through high gamma-band activity and its temporal modulation. *Cereb. Cortex.* 33, 8773–8782. doi : 10.1093/cercor/
- bhad158
- 69) Teale, P., Carlson, J., Rojas, D., and Reite, M. (2003). Reduced laterality of the source locations for generators of the auditory steady-state field in schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 54, 1149–1153. doi : 10.1016/s0006-3223(03)00411-6
 - 70) Teale, P., Collins, D., Maharajh, K., Rojas, D. C., Kronberg, E., and Reite, M. (2008). Cortical source estimates of gamma band amplitude and phase are different in schizophrenia. *NeuroImage.* 42, 1481–1489. doi : 10.1016/j.neuroimage.2008.06.020
 - 71) Thuné, H., Recasens, M., and Uhlhaas, P. J. (2016). The 40–Hz Auditory Steady-State Response in Patients With Schizophrenia : A Meta-analysis. *73*, 1145–1153. doi : 10.1001/jamapsychiatry.2016.2619
 - 72) Tsuchimoto, R., Kanba, S., Hirano, S., Oribe, N., Ueno, T., Hirano, Y., et al. (2011). Reduced high and low frequency gamma synchronization in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.* 133, 99–105. doi : 10.1016/j.schres.2011.07.020
 - 73) Uhlhaas, P. J., and Singer, W. (2010). Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 100–113. doi : 10.1038/nrn2774
 - 74) Vohs, J. L., Chambers, R. A., O'Donnell, B. F., Krishnan, G. P., and Morzorati, S. L. (2012). Auditory steady state responses in a schizophrenia rat model probed by excitatory/inhibitory receptor manipulation. *Int. J. Psychophysiol.* 86, 136–142. doi : 10.1016/j.ijpsycho.2012.04.002
 - 75) von Stein, A., and Sarnthein, J. (2000). Different frequencies for different scales of cortical integration : from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *Int. J. Psychophysiol.* 38, 301–313. doi : 10.1016/s0167-8760(00)00172-0
 - 76) Yamazaki, M., Honda, S., Tamaki, K., Irie, M., and Mihara, T. (2020). Effects of (+)-bicuculline, a GABAa receptor antagonist, on auditory steady state response in free-moving rats. *Plos one.* 15 : e0236363. doi : 10.1371/journal.pone.0236363
 - 77) Yanagi, M., Tsuchiya, A., Hosomi, F., Terada, T., Ozaki, S., Shirakawa, O., et al. (2022). Evaluating delay of gamma oscillations in patients with schizophrenia using evoked response audiometry system. *Sci. Rep.* 12, 1–8. doi : 10.1038/s41598-022-15311-6

ヒューマノイドロボットを用いた うつ病評価ツールの開発

—遠隔操作ロボットはうつ病患者と人間のように対話できるか？

九州大学病院精神科神経科 助教 松島 敏夫

抄録

背景：うつ病はよくみられる精神疾患であり、大きな社会的損失を引き起こす。うつ病への早期介入が重要であるが、うつ病患者は恥意識やステigma（偏見）のため自らの症状を周囲に隠す傾向があり、特に初期の段階では精神科を受診することをためらうことがある。我々は人型ロボットによるコミュニケーションが新しい解決策になるとと考え、うつ病患者は人間よりもロボットの方がより話しやすいかもしないと仮定した。

方法：大うつ病性障害患者13名と健常対照者27名を比較した。遠隔操作ヒューマノイドロボットと心理士それぞれによる面接で、ハミルトンうつ病評価尺度（Hamilton Depression Rating Scale : HDRS）を用いた抑うつ重症度評価を行った。さらに、参加者は対ロボット面接の印象について尋ねる自記式質問票に回答した。

結果：信頼区間解析および t 検定により、対ロボット面接と対人面接の間で HDRS の評価は同等の信頼性があることが明らかになった。また、“面接に対する緊張感”や“抑うつ気分や自殺念慮について話すことへのためらい”については、両者の間に有意差は認められなかった。対人面接と比較して、対ロボット面接では、特にうつ病患者において恥意識に関連する得点が有意に低かった。

限界：サンプルサイズが小さく、評価者は男性のみである。

結論：本研究は、うつ病の評価における遠隔操作ヒューマノイドロボット面接の信頼性を示した最初の研究である。対ロボット面接は、対人面接と同等の信頼性を持つ可能性が示された。対ロボット面接は、臨床現場におけるうつ病患者の恥意識に関連する抑圧された感情や内面を評価する上でより効果的で、うつ病に関連するステigmaを軽減する可能性が示唆された。

Key word :うつ病、コミュニケーションロボット、遠隔操作ロボット、抑うつ重症度、ハミルトンうつ病評価尺度

この度は福岡行動医学研究所精神医学研究奨励賞を頂き、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賜りました北海道大学の加藤隆弘先生、九州大学の中尾智博先生、大阪大学の吉川雄一郎先生、長崎大学の熊崎博一先生をはじめ関係の皆様方に、この場をおかりして心より感謝申し上げます。

私はコミュニケーションロボットを用いた抑うつ重症度評価を行い、精神科医療にロボットを用

いることの有用性について検討いたしましたので、以下に概要をご報告いたします。

1. 緒言

うつ病（Major Depressive disorder : MDD）は成人の 6 人に 1 人が発症する、罹患率の高い精神疾患である^{1,2)}。うつ病は思考、知覚、感情、行動を障害など様々な症状を呈し、重大な苦痛と個人機能の障害をもたらす³⁾。個人的・社会的影響が大きく⁴⁾、世界疾病負荷（Global Burden of

Disease : GBD) の第2位⁵⁾、障害共存年数 (YLD : Years of Lived with Disability) の32%、障害調整生存年数 (Disability Adjusted Life Year : DALY) の13%を占める⁶⁾。また、自殺の46%をうつ病が占めるなど⁷⁻⁹⁾自殺と有意に関連しており、早期発見・早期介入が重要である。

しかし、実際には精神疾患へのステイグマ（偏見）があり、うつ病の早期発見・早期介入が困難であることが多い^{10,11)}。うつ病の患者は自らの症状を出さずに隠し、自殺企図などより重篤な状態になって初めて受診につながるケースも少なくない^{12,13)}。精神疾患であることに対する恥意識やセルフステイグマ（自分が感じたステイグマ、自己へのステイグマ）も、受診や精神症状の他人への報告をためらう一因となっている^{10,11,14)}。

このようなためらいを、人間以外の媒体を使ったコミュニケーションによって解消できれば、うつ病患者をより早期に発見しサポートすることが可能になると我々は考えた。人間以外の媒体を用いた面接ツールとして、遠隔操作ヒューマノイドロボットが注目されている。ロボット面接は、特に自閉スペクトラム症の患者に対して有効であることが報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。我々は、人間に對して恥意識をもつうつ病患者は、人間よりもロボットに対して隠しがちな症状をより正直に話すと仮説を立てた。我々が行ったパイロット研究では、外来のうつ病患者2名に対し遠隔操作ヒューマノイドロボットによる面接と心理士による面接を行った結果、ロボットに対して自分の内面をより正直に話す可能性があること、また、うつ病患者はロボット面接においてより真実を話す傾向があることがわかった¹⁸⁾。

これまで、ロボット面接を用いてうつ病患者の抑うつ症状の重症度を評価することの妥当性を検討した研究はない。本研究の目的は、ロボットによる面接と人間による面接を比較することで、うつ病の評価におけるロボット面接の有用性を評価することである。我々は、前述の予備的知見¹⁸⁾に基づき「うつ病患者は、人間に對してよりもロボットに対して、より正直に自分の内面を表出する」という仮説を立てた。この仮説を検証するために、本研究ではうつ病患者に対するロボット面

接の影響を検証する症例対照研究を行った。

2. 方法

研究対象

本研究は、九州大学倫理審査委員会で承認を受け（承認番号：2020-360）、ヘルシンキ宣言に従って実施した。うつ病の臨床患者は、九州大学病院気分障害・ひきこもり外来および関連施設の外来で、対照となる健常ボランティアは九州大学キャンパスで募集した。研究登録時に15歳以上である者を対象とした。本研究の目的と方法、匿名性が保たれること、参加は任意であること文書および口頭で説明し、すべての参加者から同意を得た。参加者は1,000円分のギフトカードの謝礼を受け取った。

参加者

2021年2月から2021年10月にかけて53名の参加者（臨床患者26名、健常対照者27名）を募集した。26人の臨床患者のうち13人は、精神障害の診断と統計的手引き第4版改訂版（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision : DSM-IV-TR）の構造化臨床面接（Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR : SCID-I）¹⁹⁾で大うつ病（major depressive disorder : MDD）の診断を満たした。健常対照者（Healthy Control : HC）27名は、Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I)²⁰⁾を用いて精神医学的合併症がないことを確認した。参加者はすべて日本人であり、面接および質問票は日本語で行った。

評価方法

参加者全員に、自記式質問紙、ロボットによる面接（対ロボット面接）、人による面接（対人面接）を実施した。うつ病の重症度を評価するためには、Patient Health Questionnaire (PHQ-9)²¹⁾およびベックうつ病評価尺度第2版（Beck Depression Inventory second edition : BDI-II）²²⁻²⁴⁾を用いた。自閉症傾向の有無の評価には自閉症スペクトラム指數日本語版（Autism spectrum quotient Japanese version : AQ-J）²⁵⁾を用いた。ま

た、ヒューマノイドロボットに対する心理的安心感を評価するために、自記式の7件法リッカート尺度であるロボット安心尺度²⁶⁾を実施した。面談の前後に、ロボットとの会話の印象を評価するため自記式7件法リッカート尺度の質問を実施した。さらに面接後、参加者は自由記述でも印象を記載した。

実施手順

対ロボット面接にはヒューマノイドロボットCommUを使用した^{16-18,27-33)}。CommUは身長30cm、体重740gの小型ヒューマノイドロボットであり、特に眼球注視方向の制御に優れている。視線を動かしたり、まばたきをしたりすることに加え、手をあげたり頷いたりといった動作を行うことができ、これによって簡易的であるが様々な表情を表現することが可能である²⁷⁾。

面接によるうつ病の重症度評価には、半構造化面接であるハミルトンうつ病評価尺度(Hamilton Depression Rating Scale: HDRS)^{34,35)}を用いた。対ロボット面接と対人面接は同じ日に

行い、面接順序は無作為に決定した。対ロボット面接のロボット操作および対人面接は精神科医または心理士が行った。本研究において人工知能(Artificial Intelligence: AI)操作による自律型ロボットは理想的なツールであるが、そのようなAI自律型ロボットはまだ開発されていない。そのため本研究では、Wizard-of-Oz法³⁶⁾に基づく遠隔操作ロボットの操作手順を適用し、ロボットを精神科医または心理士のアバターとして用いて、半構造化面接を行った。本システムは自律型ロボットではないが、今回採用した遠隔操作システムは、5分程度で操作を習得できる非常に簡単なものである。また、物理的な距離も取ることができ、遠隔操作も容易である。

遠隔操作ロボットによる面接は一般的な外来診察室で行った。CommUは通常医療スタッフが座る場所に設置された(図1)。別室にいる精神科医がロボットを遠隔操作した。参加者の回答は精神科医によってモニターされ、精神科医が音声と映像で評価した。CommUにはHDRS半構造化面接があらかじめプログラムされており、精神科

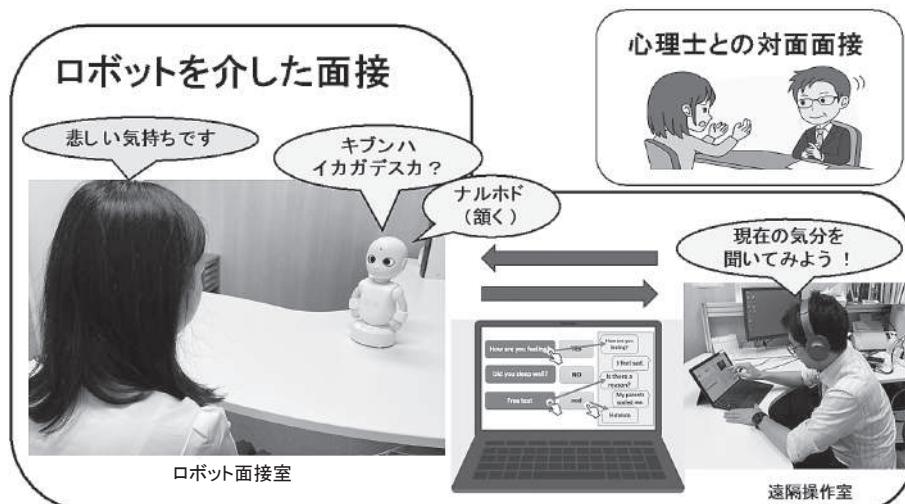


図1 ロボットと人間によるインタビューの方法

ロボットは遠隔操作され、参加者と単独で会話する。ロボットの操作者は、ハミルトンうつ病評価尺度の各質問のタイミングをボタンで操作し、面接を進める。操作者は、ロボットが参加者に追加質問するための任意の質問を入力して送信することもできる。参加者の回答は、音声とビデオ映像を用いて精神科医によってモニターされ、評価された。

表1 参加者の統計学的背景および自記式心理学的尺度 (n=40)

Characteristics	MDD (n=13) (M, SD)	HC (n=27) (M, SD)	Statistics		
			95%CI	t, χ^2	p
年齢	33.6 (12.4)	29.7 (10.7)	-3.754-11.651	1.038	0.306
性別 (女性:男性)	5:8	13:14	-	0.33	0.564
AQ-J	21.6 (7.8)	18.0 (7.3)	-2.003-9.27	1.316	0.198
PHQ-9	11.0 (7.9)	1.9 (2.4)	4.296-14	4.07	*0.001
BDI-II	18.7 (13.1)	2.9 (3.9)	7.87-23.965	4.272	*<0.01

Statistical P-values were derived from Student's t-test and chi-squared test.

Significant P-values are marked with asterisks. (*P-value<0.05)

Abbreviations ; MDD, major depressive disorder ; HC, healthy controls ; AQ-J, Autism Spectrum Quotient Japanese version ; PHQ-9, The Patient Health Questionnaire ; BDI-II, Beck Depression Inventory Second Edition.

医がタッチパネルで CommU の質問のタイミングを遠隔操作した。質問や回答の間に、「なるほど」「ふむふむ」といった相槌を打った。

参加者はロボットを人間が操作していると認識することで、ロボットに対する反応が変化する可能性がある。そのため、ロボットがどのように操作され、CommU がどのように患者を評価するかについては、参加者には伝えなかった。対人面接は心理士が通常通り対面で評価した。各面接をビデオ撮影して別の精神科医が再評価し、面接の妥当性を保証した。

統計解析

参加者をうつ病患者群 (MDD 群: 以下、本研究に関するうつ病患者を MDD、疾患名としてのうつ病をうつ病と表記) と健常対照者群 (HC 群) に分け解析を行った。年齢、PHQ-9、BDI-II を独立標本 t 検定を、性別は χ^2 乗検定を、対ロボット面接と対人面接の HDRS 総得点は対応のある t 検定を用いて解析した。対ロボット面接、対人面接の HDRS 合計点および各項目の評価者間信頼性の解析は級内相関係数 (Intraclass Correlation Coefficients : ICC) ケース 2 を用いた。ロボット安心尺度とロボットの印象を問う質問票の各項目はウイルコクソンの符号付順位検定を、合計点は独立標本 t 検定または対応ある t 検定を用いて解析した。統計解析は IBM SPSS

Statistics 28.0 for Mac OS を用いて行い、両側検定で p<0.05 を統計学的に優位とした。

3. 結果

参加者の特徴

MDD 患者 13 名と健常対照者 27 名が最終的に本症例対照研究に割り付けられた。参加者背景と自記式抑うつ重症度の評価を表 1 に示した。PHQ-9 および BDI-II は MDD 群と HC 群の間で有意差を認めた。AQ-J を含むその他の項目で、MDD 群と HC 群との間に有意差は認めなかった。

ロボットの印象

面接の前後にロボットの印象を尋ねる自記式アンケートを実施した。表 2 および表 3 に、面接前後のロボット安心尺度を示す。MDD 群、HC 群とともに、快適性、性能の高さ、統制可能性に有意差が見られた。MDD 群と HC 群ともに、面接の前後で変化の傾向に差は見られなかった。

うつ病の評価

MDD 群における対ロボット面接と対人面接で、HDRS 総得点を比較した。その結果、対ロボット面接と対人面接の間に統計的に有意な差は認めなかった ($t(12) = -1.488$, $p=0.163$, $MD=-1.385$, $95\% CI [-3.412, 0.643]$)。この信頼区間は比較的小さいため、HDRS 総得点は対ロボット面接と

表2 MDD群 HC群における対ロボット面接前後のロボット安心尺度の変化

		Mean	SD	95%CI	t	p
快適性	MDD	16.462	6.863	12.314-20.609	8.648	*<.001
	HC	16.692	9.393	12.899-20.486	9.062	*<.001
ストレス	MDD	0.308	5.36	-2.931-3.547	0.207	0.84
	HC	1.704	4.573	-0.105-3.513	1.936	0.064
性能の高さ	MDD	8.692	7.598	4.101-13.284	4.125	*0.001
	HC	9.148	9.367	5.443-12.854	5.075	*<.001
統制可能性	MDD	21.846	6.694	17.801-25.891	11.767	*<.001
	HC	26.154	7.903	22.962-29.346	16.875	*<.001

Note ; MDD, major depressive disorder ; HC, healthy controls ; N (MDD, HC = 13, 27) ; SD, Standard Deviation ; CI, Confidence Interval.

Statistical P-values were derived from paired t-test. Significant P-values are marked with asterisks. (*P-value<0.05)

表3 対ロボット面接前後のロボット安心尺度の変化を MDD群と HC群で比較

	Mean	SD	95%CL	t	p
快適性	-0.231	2.94	-6.187-5.725	-0.079	0.938
ストレス	-1.396	1.632	-4.700-1.908	-0.855	0.398
性能の高さ	-0.456	2.773	-6.502-5.590	-0.153	0.879
統制可能性	-4.308	2.418	-9.261-0.646	-1.781	0.086

Note ; MDD, major depressive disorder ; HC, healthy controls ; N (MDD, HC = 13, 27) ; SD, Standard Deviation ; CI, Confidence Interval.

Statistical P-values were derived from t-test. Significant P-values are marked with asterisks. (*P-value<0.05)

対人面接で同等の信頼性があると考えられる³⁷⁾。

ICCケース2は0.6以上で substantial、0.8以上で almost perfectとみなされる³⁸⁾。本研究のHDRS総得点のICCケース2は0.91であり、十分な評価者間信頼性を示すと考えられる。HDRS各項目でも、先行研究^{39,40)}と同様の評価者間信頼性を示した(表4)。

対ロボット面接と対人面接の印象

MDD群、HC群それぞれ、対ロボット面接前後でのロボットとの話しやすさの変化を表5に示した。HC群では、対ロボット面接前後で有意な変化は認めなかったが、MDD群では、「ロボットは話しやすい」、「ロボットは普段よくコミュニケーションをとる相手よりもロボットの方が話しやすい」と感じた可能性が示唆された。

ケーションをとる人よりも話しやすい」の得点が有意に変化した。MDD群とHC群の、面接前後の得点変化を比較したところ、「ロボットの方が話しやすい」では有意差はなかったが、「ロボットの方がよくコミュニケーションをとる人よりも話しやすい」では有意差がみられた(表6)。この結果から、MDD患者は、普段よくコミュニケーションをとる相手よりもロボットの方が話しやすいと感じる可能性が示唆された。

対ロボット面接、対人面接後のそれぞれの面接に対する参加者の印象を表7に示した。対ロボット面接と対人面接それぞれ、面接の緊張感や抑うつ気分や自殺念慮について話すことへのためらいは、MDD群とHC群で有意差を認めなかった。

表4 級内相関係数 (ICC) ケース2を用いた HDRS 各項目の評価者間信頼性

Depression Scale Item	Robot study (MDD, n=13)
抑うつ気分	0.73
罪悪感	0.63
自殺	0.9
入眠障害	0.71
熟眠障害	0.84
早朝睡眠障害	0.67
仕事と活動	0.6
精神運動抑制	0.23
精神運動興奮、激越	0.68
精神的不安	0.81
身体的不安	0.67
身体症状、消化器系	0.91
身体症状、一般的	0.41
生殖器症状：性欲の減退	0.85
心気症	0.29
洞察	-
体重減少	0.71
17項目合計	0.91

ICC ケース2は評価者間信頼性を示す。ICC は0.7以上で良好な信頼性があると考えられる。Insight はロボットと人間の評価が完全に一致したため、算出できなかった。

性に関する質問については、MDD 群、HC 群とともに、対ロボット面接の方が対人面接よりも恥意識が少なかった。

対ロボット面接後の自由記述では、対人面接では相手がどう感じるかを気にして本音を言うことをためらうとの意見があった。また、ロボットは評価用紙を見ずに会話をするので、アイコンタクトがとれて自然な会話ができるという意見もあった。

4. 考察

本研究は、遠隔操作ヒューマノイドロボットを

用いて抑うつ重症度評価を行う有用性を検証した初めての研究である。

我々は、「うつ病患者は、人間に対してよりもロボットに対して、より正直に自分の内面を表出する」という仮説を立てた。本研究の結果から、対ロボット面接と対人面接は、抑うつ症状に対する面接方法として同等に有効であることが示唆された。さらに、MDD 患者も健常対照者も、特に性的な質問のような恥意識に関連する項目では、ロボット相手の方が自分の感情を開示しやすいと感じていることが明らかになり、我々の仮説が支持された。

性的な話題について話すことに対する恥意識を尋ねたところ、MDD 群も HC 群もロボット面接では有意に恥意識が少なかった。Farber らは、精神疾患をもつ患者は治療者に対し性的な話題について内面を話しにくいことを示している⁴¹⁾。一方本研究では、人間ではない、ロボットのCommUとの会話では、患者は恥意識を感じにくく、自分自身についてより多く話すことが明らかになった。歴史的に、日本には恥の文化がある⁴²⁻⁴⁴⁾。本研究の参加者は全員日本人であり、そのことが恥意識に関連する行動を高めた可能性がある。本研究の参加者、特に MDD 患者は、人間による面接よりもロボットによる面接の方が恥意識を感じなかつた可能性がある。一方、恥意識に関連する問題は日本に限ったことではない。日本以外の国の先行研究では、うつ病患者の抑うつ症状と恥意識との間に強い関連があることが示されている⁴⁵⁻⁴⁹⁾。したがって、抑うつ症状を理解するには、恥意識も理解する必要がある。

なぜ、HC 群ではロボットとの話しやすさに変化はなかったのに、MDD 患者はロボットとの会話で話しやすさを感じたのだろうか。うつ病患者は症状を隠したり取り繕ったりすることが知られている⁵⁰⁾。本研究の面接後の自由記載で、MDD・HC 両群の参加者に共通して、人相手の面接では相手にどう思われるかを気にして内心を取り繕うことがあるとの感想があった。ロボットは人間のような反応を示さないため、相手の言語的・非言語的な複雑な反応を気にすることなく話すことができる。抑うつ症状を呈する患者は、他者の反応

表5 対ロボット面接前後で参加者がロボットと話しやすいと感じたか

		Mean	SD	95%CI	t	p
ロボットは話しやすい	MDD	0.846	1.144	0.155-1.537	2.668	*0.02
	HC	0.593	2.005	-0.201-1.386	1.536	0.137
ロボットは普段あなたがよく話す人と比べて話しやすい	MDD	0.769	1.166	0.065-1.474	2.379	*0.035
	HC	-0.185	1.36	-0.723-0.353	-0.708	0.485

Note : MDD, major depressive disorder ; HC, healthy controls ; N (MDD, HC = 13, 27) ; SD, Standard Deviation ; CI, Confidence Interval.

Statistical P-values were derived from paired t-test. Significant P-values are marked with asterisks. (*P-value<0.05)

表6 MDD 群と HC 群で、対ロボット面接前後に参加者がロボットと話しやすいと感じたかの変化を比較

	Mean	SD	95%CL	t	p
ロボットは話しやすい	0.254	0.6	-0.962-1.469	0.422	0.675
ロボットは普段あなたがよく話す人と比べて話しやすい	0.954	0.439	0.065-1.844	2.172	*0.036

Note : MDD, major depressive disorder ; HC, healthy controls ; N (MDD, HC = 13, 27) ; SD, Standard Deviation ; CI, Confidence Interval.

Statistical P-values were derived from t-test. Significant P-values are marked with asterisks. (*P-value<0.05)

表7 対ロボット面接、対人面接後の参加者の印象

		Robot Mean (SD)	Human Mean (SD)	P-value
緊張	MDD	2.62 (1.12)	2.85 (1.14)	0.396
	HC	2.17 (1.09)	2.58 (1.10)	0.148
ためらい：気分のおちこみ	MDD	2.00 (1.00)	1.77 (0.92)	0.18
	HC	1.71 (1.04)	1.75 (0.84)	0.783
ためらい：死にたい気持ち	MDD	1.92 (1.03)	2.00 (1.08)	0.785
	HC	1.54 (0.93)	1.71 (1.04)	0.461
恥ずかしさ：性的な話題	MDD	2.38 (1.38)	3.62 (1.19)	*0.017
	HC	1.96 (1.08)	2.54 (1.17)	*0.006

対ロボット面接、対人面接後の参加者の印象を7検法リッカート尺度で示した。対ロボット面接と対人面接では、緊張やためらいについて有意差は認めなかった。一方、参加者は対ロボット面接の方が恥ずかしさが少ないと感じた。

Statistical P-values were derived from Wilcoxon's signed rank test.

Significant P-values are marked with asterisks. (*P-value<0.05)

表S1 対ロボット面接、対人面接後の参加者の印象（男女別の解析）

A : Female (MDD : n=5, HC : n=12)

		Robot Mean (SD)	Human Mean (SD)	P-value
緊張	MDD	3.20 (1.10)	3.00 (1.41)	0.785
	HC	2.33 (1.23)	2.83 (1.27)	0.161
ためらい：気分のおちこみ	MDD	2.20 (1.30)	1.80 (1.30)	0.317
	HC	1.83 (1.12)	1.83 (0.84)	1
ためらい：死にたい気持ち	MDD	2.00 (1.23)	2.60 (1.52)	0.18
	HC	1.50 (0.91)	1.83 (1.34)	0.317
恥ずかしさ：性的な話題	MDD	1.80 (1.30)	4.40 (0.548)	*0.042
	HC	2.33 (1.07)	3.00 (1.13)	0.066

B : Male (MDD : n=8, HC : n=12)

		Robot Mean (SD)	Human Mean (SD)	p-value
緊張	MDD	2.25 (1.04)	2.75 (1.04)	0.157
	HC	2.00 (0.95)	2.33 (0.89)	0.493
ためらい：気分のおちこみ	MDD	1.88 (0.84)	1.75 (0.71)	0.317
	HC	1.58 (1.00)	1.67 (0.89)	0.655
ためらい：死にたい気持ち	MDD	1.88 (0.99)	1.63 (0.52)	0.317
	HC	1.58 (1.00)	1.58 (0.67)	1
恥ずかしさ：性的な話題	MDD	2.75 (1.39)	3.13 (1.25)	0.18
	HC	1.58 (1.00)	2.08 (1.08)	*0.034

対ロボット面接と対人面接後の参加者の印象をそれぞれ男女別に7件法リッカート尺度で示した。MDD群では、女性参加者は対人面接よりも対ロボット面接の方が恥ずかしさが少ないと評価した。一方、HC群では、男性参加者の方がロボット面接を恥ずかしさが少ないと評価した。

Statistical P-values were derived from Wilcoxon's signed rank test.

Significant P-values are marked with asterisks. (*P-value<0.05)

を恐れて自分の症状を話すことをためらう。ロボットと話す場合、患者は他人の反応に対する警戒心が少ないのかもしれない。本研究の結果から、うつ病患者は、よく話す相手の反応をより気にする可能性が示唆された。

従来型の標準的な人間による面接ではなく、コミュニケーションロボットを精神科面接に活用する意義は何んだろうか。ロボットは、相手のタイプ

や特性、時間や場所に関係なく、指示された作業を一貫して行うことができる。つまり、タスクの標準化・再現性が確保しやすい。例えば、ロボットのような人間以外の媒体を用いることで、より標準化された再現性の高い評価が可能になる⁵¹⁾。精神医療の現場では、評価は評価者の主観に基づいて精神医学的評価が行われる。ロボットによる評価を行うことで、偏りなく質問を作成し、回答

を評価することが可能になる。また馬場らは、対面でのコミュニケーションに比べ、ロボットを介在させたコミュニケーションでは、ロボットの操作者の作業負荷が軽く、その結果、長時間のコミュニケーションに対応できると報告している。加えて、操作者だけでなく顧客の情緒的負担も少ないことを報告している⁵²⁾。さらに、ロボットは疲れることがない。医療分野は常に人材不足に悩まされている。将来的には、AI技術を搭載することで、より多くの種類の問診を24時間、人間と同等かそれ以上の質で行うことができるかもしれない。アシスタントロボットを臨床に応用することで、医師や心理士などの医療スタッフは、人間の判断が必要な分野に集中できるようになるだろう⁵³⁾。

今回採用した遠隔操作システムは、隣室の精神科医がロボットを遠隔操作するものである。操作の手間は、人間による通常の面接とほとんど変わらない。AI技術が発展し、自立操作型AIを持つロボットが開発されれば、うつ病患者を評価できるAI操作ロボットシステムも大きく普及するだろう。しかし、現時点ではそのようなロボットは開発されていない。自律型AIロボットが開発されても、ロボットの外見やロボットが面接を行うことに拒否反応を示す人もいるだろうし、他方で人間よりもロボットに好感を持つ人もいるだろう。従って、このようなロボットの普及には、人々がロボットにどのような印象をもつかが重要である。本研究の結果から、少なくともCommUを用いた場合について、特に恥意識に関する質問では、ロボットの印象は肯定的に評価されることが示唆された。

COVID-19パンデミック禍には、物理的な距離の維持が余儀なくされ、対面での精神医療の現場は多くの困難に直面していた⁵⁴⁻⁵⁹⁾。こうした場合でもロボット面接は感染リスクを最小限に抑えるメリットがある。さらに、ロボット面接は直接対面して行うため、遠隔医療では不可能な「今、ここで治療を受けている」という感覚を得ることができる。実際、ロボット面接は遠隔で行われるよりも、ロボットと参加者の身体的な相互作用が伴う方が効果的である。ロボット技術において

も、Liらは存在感の要素がユーザーの反応に影響を与える可能性が高いことを指摘している⁶⁰⁾。本研究では、ロボットがその場にいて直接的なコミュニケーションをとることがMDD患者の前向きな変化を助けたかもしれない。

5. 限界

本研究にはいくつかの限界がある。参加者数が少ないので(MDD患者13名、対照群27名)、結果の一般化には限界がある。また、われわれの評価者が男性のみであったことがジェンダーバイアスをもたらした可能性がある。うつ病の症状や社会的ステigmaは性別によって異なる可能性がある。したがって、さまざまな性別の評価者がいれば、より包括的な視点が得られたであろう。より大きな母集団で、様々な性別の評価者を用いた研究が望まれる。さらに、本研究の参加者は日本人のみであった。他の国での検証も望まれる。健常対照者のロボットに対する態度は、変化がなかつた。この結果は、健常参加者がすべて同じ大学キャンパスから集められたことに起因している可能性がある。様々な場所での参加者の募集を行うべきである。

その他の限界として、本研究のMDD参加者が軽症者中心で、ロボットに対する反応や印象が異なる可能性のある中等度・重度うつ病の参加者が少なかったことが挙げられる。今後の研究では、このような患者も含めるべきである。抑うつ重症度評価は日によって異なる可能性があるため、本研究では対ロボット面接と対人面接を同日に行った。しかし、同日に面接することで、一部の参加者は研究目的を推測できた可能性もある。

本研究では、半構造化面接であるHDRSを用いて、遠隔操作ヒューマノイドロボットの有用性を検証した。しかし面接の深さに関する詳細な情報は得られていない。ロボット面接の深さを明らかにするために、さらなる研究が望まれる。面接にロボットを使用することの長期的な効果の検証も必要である。患者のロボットに対する快適さは、時間が経っても変わらないのか、それとも技術に慣れるにつれて変化するのかを明らかにするためには、追跡調査が重要である。文化的背景、

テクノロジーに関する過去の経験、あるいは個人の性格などの要因が、本研究の結果に重要な役割を果たしている可能性がある。今後の研究では、おそらくより多様な層を対象としたり、質的面接を通じて根本的な理由を探ったりすることで、これらの側面をより深く掘り下げることができるだろう。

6. 結論

本研究で我々は、ロボット面接による抑うつ重症度の評価は、人間による面接と同等の信頼性を持つ可能性があることを明らかにした。また、特に恥意識に関する質問において、ロボット面接は自分の内面の表出に関するためらいを軽減する可能性が高いことを示した。我々は、ロボット面接を臨床に応用することで、うつ病に関連する偏見（ステイグマ）や自分がうつ病やメンタル不調を持つことに対する偏見（セルフステイグマ）を減らすことができると考えている。さらに、ロボット技術とAI技術と組み合わせることで、ロボット面接は患者や医療者の精神的・肉体的負担を軽減できるだろう。AI技術をもちいた精神症状の評価ができるようになれば、偏見や負担軽減はより顕著なものになると期待できる。

文 献

- 1) Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health.* 2013 ; 34 : 119-138.
- 2) Otte C, Gold SM, Penninx BW, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 ; 2 : 16065.
- 3) Wakefield JC. The concept of mental disorder : diagnostic implications of the harmful dysfunction analysis. *World Psychiatry.* 2007 ; 6(3) : 149-156.
- 4) Bruffaerts R, Vilagut G, Demyttenaere K, et al. Role of common mental and physical disorders in partial disability around the world. *Br J Psychiatry.* 2012 ; 200 (6) : 454-461.
- 5) Vos T, Barber RM, Bell B, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013 : A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet.* 2015 ; 386(9995) : 743-800.
- 6) Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry.* 2016 ; 3(2) : 171-178.
- 7) Ferrari AJ, Norman RE, Freedman G, et al. The burden attributable to mental and substance use disorders as risk factors for suicide : findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS One.* 2014 ; 9(4) : e91936.
- 8) Gili M, Castellví P, Vives M, et al. Mental disorders as risk factors for suicidal behavior in young people : A meta-analysis and systematic review of longitudinal studies. *J Affect Disord.* 2019 ; 245 : 152-162.
- 9) Too LS, Spittal MJ, Bugeja L, Reifels L, Butterworth P, Pirkis J. The association between mental disorders and suicide : A systematic review and meta-analysis of record linkage studies. *J Affect Disord.* 2019 ; 259 : 302-313.
- 10) Sartorius N, Gaebel W, Cleveland HR, et al. WPA guidance on how to combat stigmatization of psychiatry and psychiatrists. *World Psychiatry.* 2010 ; 9(3) : 131-144.
- 11) Editorial TL. Ensuring care for people with depression. *The Lancet Volume 399, Issue 10328, 885.* 2022.
- 12) Bell RA, Franks P, Duberstein PR, et al. Suffering in Silence : Reasons for Not Disclosing Depression in Primary Care. *The Annals of Family Medicine.* 2011 ; 9(5) : 439.
- 13) Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care : a meta-analysis. *The Lancet.* 2009 ; 374(9690) : 609-619.
- 14) Herrman H, Patel V, Kieling C, et al. Time for united action on depression : a Lancet–World Psychiatric Association Commission. *The Lancet.* 2022.
- 15) Kumazaki H, Muramatsu T, Yoshikawa Y, et al. Job interview training targeting nonverbal communication using an android robot for individuals with autism spectrum disorder. *Autism.* 2019 ; 23(6) : 1586-1595.
- 16) Kumazaki H, Warren Z, Swanson A, et al. Can Robotic Systems Promote Self-Disclosure in Adolescents with Autism Spectrum Disorder? A Pilot Study. *Front Psychiatry.* 2018 ; 9 : 36.
- 17) Kumazaki H, Yoshikawa Y, Yoshimura Y, et al. The impact of robotic intervention on joint attention in children with autism spectrum disorders. *Mol Autism.* 2018 ; 9 : 46.
- 18) Yoshikawa Y, Kumazaki H, Kato TA. Future perspectives of robot psychiatry : can communication robots assist psychiatric evaluation in the COVID-19 pandemic era? *Current opinion in psychiatry.* 2021 ; 34

- (3) : 277-286.
- 19) First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. *Structured clinical interview for DSM-IV-TR axis I disorders, research version, patient edition*. SCID-I/P New York, NY, USA ; 2002.
 - 20) Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) : validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2000 ; 22 : 106-115.
 - 21) Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9 : validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001 ; 16(9) : 606-613.
 - 22) Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Beck depression inventory*. Harcourt Brace Jovanovich New York ; 1987.
 - 23) Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual for the beck depression inventory-II. In : San Antonio, TX : Psychological Corporation ; 1996.
 - 24) Kojima M, Furukawa TA, Takahashi H, Kawai M, Nagaya T, Tokudome S. Cross-cultural validation of the Beck Depression Inventory-II in Japan. *Psychiatry Res*. 2002 ; 110(3) : 291-299.
 - 25) Wakabayashi A, Tojo Y, Baron-Cohen S, Wheelwright S. [The Autism-Spectrum Quotient (AQ) Japanese version : evidence from high-functioning clinical group and normal adults]. *Shinrigaku Kenkyu*. 2004 ; 75(1) : 78-84.
 - 26) Kamide H, Kawabe K, Shigemi S, Arai T. Anshin as a concept of subjective well-being between humans and robots in Japan. *Advanced Robotics*. 2015 ; 29 (24) : 1624-1636.
 - 27) Kumazaki H, Muramatsu T, Yoshikawa Y, et al. Optimal robot for intervention for individuals with autism spectrum disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020 ; 74(11) : 581-586.
 - 28) Kumazaki H, Warren Z, Swanson A, et al. Brief Report : Evaluating the Utility of Varied Technological Agents to Elicit Social Attention from Children with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. 2019 ; 49(4) : 1700-1708.
 - 29) Kumazaki H, Muramatsu T, Yoshikawa Y, et al. Brief Report : A Novel System to Evaluate Autism Spectrum Disorders Using Two Humanoid Robots. *J Autism Dev Disord*. 2019 ; 49(4) : 1709-1716.
 - 30) Kumazaki H, Muramatsu T, Yoshikawa Y, et al. Comedic experience with two robots aided a child with autism spectrum disorder to realize the importance of nonverbal communication. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 ; 73(7) : 423.
 - 31) Yoshikawa Y, Kumazaki H, Matsumoto Y, Miyao M, Kikuchi M, Ishiguro H. Relaxing Gaze Aversion of Adolescents With Autism Spectrum Disorder in Consecutive Conversations With Human and Android Robot-A Preliminary Study. *Front Psychiatry*. 2019 ; 10 : 370.
 - 32) Shimaya J, Yoshikawa Y, Matsumoto Y, et al. Advantages of indirect conversation via a desktop humanoid robot : Case study on daily life guidance for adolescents with autism spectrum disorders. *25th IEEE International Symposium on Robot and Human Interactive Communication, RO-MAN 2016*. 2016 : 831-836.
 - 33) Shimaya J, Yoshikawa Y, Kumazaki H, Matsumoto Y, Miyao M, Ishiguro H. Communication Support via a Tele-Operated Robot for Easier Talking : Case/Laboratory Study of Individuals with/Without Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Social Robotics*. 2018 ; 11(1) : 171-184.
 - 34) Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 ; 23 : 56-62.
 - 35) Williams JBW. A Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 ; 45(8) : 742-747.
 - 36) Fraser NM, Gilbert GN. Simulating speech systems. *Computer Speech & Language*. 1991 ; 5(1) : 81-99.
 - 37) Walker E, Nowacki AS. Understanding equivalence and noninferiority testing. *J Gen Intern Med*. 2011 ; 26 : 192-196.
 - 38) Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*. 1977 ; 33 (1) : 159-174.
 - 39) Trajkovic G, Starcevic V, Latas M, et al. Reliability of the Hamilton Rating Scale for Depression : a meta-analysis over a period of 49 years. *Psychiatry Res*. 2011 ; 189(1) : 1-9.
 - 40) Moberg PJ, Lazarus LW, Mesholam RI, et al. Comparison of the Standard and Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale in Depressed Geriatric Inpatients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2001 ; 9(1) : 35-40.
 - 41) Farber BA. Patient self-disclosure : a review of the research. *J Clin Psychol*. 2003 ; 59(5) : 589-600.
 - 42) Benedict RF. *The Chrysanthemum and the Sword : Patterns of Japanese Culture*. Boston : Houghton Mifflin ; 1946.
 - 43) Kato TA, Tateno M, Shinfuku N, et al. Does the 'hikikomori' syndrome of social withdrawal exist outside Japan? A preliminary international inves-

- tigation. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2012 ; 47 (7) : 1061-1075.
- 44) Kato TA, Kanba S, Teo AR. Hikikomori : Multi-dimensional understanding, assessment, and future international perspectives. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019 ; 73(8) : 427-440.
 - 45) Wright F, O'Leary J, Balkin J. Shame, guilt, narcissism, and depression : Correlates and sex differences. *Psychoanal Psychol.* 1989 ; 6(2) : 217-230.
 - 46) Andrews B, Hunter E. Shame, Early Abuse, and Course of Depression in a Clinical Sample : A Preliminary Study. *Cognition and Emotion.* 1997 ; 11 (4) : 373-381.
 - 47) Cheung MSP, Gilbert P, Irons C. An exploration of shame, social rank and rumination in relation to depression. *Pers Individ Dif.* 2004 ; 36(5) : 1143-1153.
 - 48) Orth U, Berking M, Burkhardt S. Self-Conscious Emotions and Depression : Rumination Explains Why Shame But Not Guilt is Maladaptive. *Personality and Social Psychology Bulletin.* 2006 ; 32(12) : 1608-1619.
 - 49) Kim S, Thibodeau R, Jorgensen RS. Shame, guilt, and depressive symptoms : a meta-analytic review. *Psychol Bull.* 2011 ; 137(1) : 68-96.
 - 50) Kato TA, Hashimoto R, Hayakawa K, et al. Multidimensional anatomy of 'modern type depression' in Japan : A proposal for a different diagnostic approach to depression beyond the DSM-5. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2016 ; 70(1) : 7-23.
 - 51) Scassellati B. How social robots will help us to diagnose, treat, and understand autism. *Robotics Research.* 2007 ; 28 : 552-563.
 - 52) Baba J, Song S, Nakanishi J, Yoshikawa Y, Ishiguro H. Local vs. Avatar Robot : Performance and Perceived Workload of Service Encounters in Public Space. *Front Robot AI.* 2021 ; 8 : 778753.
 - 53) Pennisi P, Tonacci A, Tartarisco G, et al. Autism and social robotics : A systematic review. *Autism Res.* 2016 ; 9(2) : 165-183.
 - 54) Do Duy C, Nong VM, Ngo Van A, Doan Thu T, Do Thu N, Nguyen Quang T. COVID-19-related stigma and its association with mental health of health-care workers after quarantine in Vietnam. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2020 ; 74(10) : 566-568.
 - 55) Kuki K, Yamaguchi Y, Makinodan M, et al. Effects of contact with COVID-19 patients on the mental health of workers in a psychiatric hospital. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2021 ; 75(2) : 67-69.
 - 56) Muhibin S, Vizheh M, Moghadam ZB. Anticipating COVID-19-related stigma in survivors and health-care workers : Lessons from previous infectious diseases outbreaks - An integrative literature review. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2020 ; 74(11) : 617-618.
 - 57) Pignon B, Gourevitch R, Tebeka S, et al. Dramatic reduction of psychiatric emergency consultations during lockdown linked to COVID-19 in Paris and suburbs. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2020 ; 74(10) : 557-559.
 - 58) Sun Y, Bao Y, Lu L. Addressing mental health care for the bereaved during the COVID-19 pandemic. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2020 ; 74(7) : 406-407.
 - 59) Kato TA, Sartorius N, Shinuku N. Forced social isolation due to COVID-19 and consequent mental health problems : Lessons from hikikomori. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2020 ; 74(9) : 506-507.
 - 60) Li J. The benefit of being physically present : A survey of experimental works comparing copresent robots, telepresent robots and virtual agents. *Int J Hum Comput Stud.* 2015 ; 77 : 23-37.

急性困惑状態と慢性困惑状態の構造分析 —内因性精神病の症状学と精神病理学の洗練のために—

古城 慶子*

抄録：「困惑感」の急性態と慢性態との障害の相違について病態発生因子と病像賦形因子との相補性の観点からの構造分析を試みた。Jakson 主義的語法での陰性・陽性症状に照らせば元来有していた能力の喪失の意味での陰性（病態発生）面では、急性態では力動の勃發的不安定性逸脱（意識野の解体）に障害の座があった。他方慢性態では開示（個別化、解放）と内含（カオス化、退行）との拍動（往還）的過程の障害とカオス化へのシフト（人格的解放的過程の退行）に、要は人格（自我）意識に障害の座があった。陽性（病像賦形）面では、急性態では陰性条件に規定された対世界との対決の破綻が結果としての断片的、幻覚的、夢幻的体験であった。他方慢性態では陰性条件に規定された退行的に脱統合した空想性レベルで行われる妄想作業としての空想への耽溺であった。それは自分が自分であるための、自分の誰性を問うための、訳のわからなさを「それ」として明示するための、実存的運動（残存する自我機能の努力の所産）にはかならなかった。いまだ言い尽くされていない内因性精神病の急性精神病性症状群や古典的欠陥統合失調症状態（慢性化病像）の症状学や精神病理学に新たな照明が当たられるとして、構造分析の方法論的意義を改めて評価した。

Key words : clinical features of confused dreaming, acuity vs chronicity, structural analysis, symptomatology, psychopathology

[目次]

はじめに

- I. 急性精神病性症状学の議論の中での不安—困惑の再考と筆者の立場
 1. 横断的脈略から見た「急性性」の症状学的指標の再考
 2. 困惑感の急性態についての症状学と精神病理学
 - 1) モデルとしての14症例抽出
 - 2) 14例の横断面の症状学的特徴
 - 3) 症状論的意義
 - 4) 不安—錯乱病像の精神病理学的意義
 - 5) 疾病論的意義

II. 長期経過の慢性困惑状態の精神病理学的構造分析

1. 慢性の困惑感と呼ぶ事態
 2. 症例呈示
 3. 症例の慢性態における現象特徴
 4. 慢性困惑状態の精神病理学—病状構成における陰性面と陽性面の現象学的相補性の考察
- おわりに

はじめに

本主題の目的は主観的には「何が何だか訳がわからない」と体験され、客観的には「困惑 Ratlosigkeit, confusion」と呼び習わされてきた事

Structural analysis of acuity vs chronicity in conditions of confused dreaming : For the refinement of psychiatric semiology and psychopathology of endogenous psychosis

*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 Kojo : 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

態を改めて議論の俎上に載せることにある。臨床場面で稀ならず経験されるものの議論が尽くされてしまはない、この困惑感の急性態と慢性態の障害の座の相違と両者それぞれの病態発生因子（陰性面）と病像賦形因子（陽性面）との相補性を巡る精神病理学的構造分析にはかならない。これまで通り「構造分析」とは、筆者は Birnbaum, K.⁴⁾、千谷⁶⁾そして Janzarik, W.¹⁴⁾の系譜²²⁾の意味で用いていること、陰性・陽性症状の概念は Jakson 主義的意味^{3,9)}での使用であることを予めお断りしておく。再説すれば元来有していた能力の喪失としての陰性面と、なお残存している自我機能によって産出される陽性面（妄想、幻覚、夢幻症等々）という Jakson 主義的語法である。以上を前置きして本題目を次に沿って論及していく。

I. 急性精神病性症状学の議論の中での不安—困惑感の再考と筆者の立場

1. 横断的脈絡から見た「急性性」の症状学的指標の再考

精神医学における「急性」とは、無論短期縦断的経過での超急性、急性、亜急性などの時間学的意味での使用も加味されてはいるものの、歴史に照らせば本来は症状論の水準で用いられている。つまり「急性性」とは「病勢の強さ」と等価の意味で使用されている。そのうち睡眠変化（睡眠短縮、睡眠喪失）は病勢の強い時期には必発の症状と言えよう。それ以外では表現における緊張性（筋緊張 Biotonus の亢進）、さらには自意識の布置として自我拡大の動向（誇大性と表裏しての迫害性）が加わる。特に個人を超える疾病性を指示する急性性の有力な症状学的指標が睡眠変化にあることは、臨床精神科医の共通認識ではないだろうか。ただし古典的能力心理学（知・情・意の3側面）に照らして、歴史が「急性」と呼び習わしてきたものを回顧すると、横断的脈絡からみた急性性の症状学的指標としては次のような共通項目が抽出される。

知（認知思考）の側面では思考の散乱度の度合い、要は論理性解体の程度の一つとしての困惑感、錯乱などの命名がある。次いで情（感情）の

側面では感情の急激な変動の度合いとして、不安ないしは激情、そして意（意志）の側面での行為としてのまとまりのなさとして、精神運動興奮の度合い、この3側面の症状である。これら3側面に加えて「生命性」の基盤としての主として睡眠の著しい減少ないしは喪失として現れる植物性過程の症状（自律機能系の混乱）と動物性過程の症状（表現における筋緊張の亢進）を超人格的な疾病性を指示する最有力な急性性の症状学的指標として挙げておくべきであろう。以上の歴史を踏まえて困惑的無動（ないしは衝動的興奮）に支配された状態で著明な睡眠短縮があった急性困惑状態の症例をモデルとして、横断的、縦断的脈絡での症状学的レベルでの検討へと進みたい。

2. 困惑感の急性態についての症状学と精神病理学

1) モデルとしての14症例抽出

対象は1985年から89年までの5年間に東京女子医科大学神経精神科（筆者の前勤務先在任中）に入院した1,314例のうち、病歴調査に基づき成因論を問わず妄想症候群を呈した352例の中で被害迫害妄想を主題として、それが妄想の初回発現であった42例を母集団とした。その42例を体験形式から見ると、初回の妄想性病相が突然に錯乱—夢幻症の段階で展開したのは14例であった。その14症例をモデルとして採択した。14例については別の観点からすでに成書の中で分担執筆¹⁹⁾しているので、そちらも参照してもらいたい。

当該症例の14例の病歴調査に基づき Janzarik の構造力動論的（人格の力動層つまり Ey, H.⁸⁾のいう内感情層と人格の上部構造の二元的）人間学¹⁴⁾の枠組みに状況を加えて病像—経過の構造分析を行った。構造力動論に照らした二元的評価とは、一つは人格の上部構造の次元、つまり妄想形式の諸段階（1. 単純な自己関係づけの段階、2. 異常意味体験を特色とする妄想知覚の段階、3. 一級症状の幻覚と被影響症候群の段階、4. 夢幻症や錯乱の段階）の評価であり、もう一つの次元とは人格の力動層（情動性、推進運動性、身体的状態感情から観察）の逸脱のあり様（力動的基本布置¹²⁾としての縮小、拡大、不安定）の評価である。

2) 14例の横断面の症状学的特徴

まず疾病外特徴としては初回急性精神病性発症平均年齢35.6（21～51）歳、男9例、女5例、初回急性精神病性発症後の観察平均期間4.5年（1～8）年であった。当該症例の横断的現象特徴を列挙してみる。

1. 突発し激変する圧倒的な不安、2. 死の主題、3. 困惑と錯乱性興奮、4. 幻覚、5. 妄想、6. 強度の睡眠短縮である。つまり「主として強い不安の突発に、多くは未分化で輪郭不鮮明な断片的一過性の妄想や幻覚（突発し激変する圧倒的不安、迫害や死の主題が襲来）が変転展開し、困惑的無動（ないしは衝動的興奮）に支配された状態で強度の睡眠短縮」とまとめられた。縦断的には、その起始をみると、大多数（10例）で力動逸脱と同期して急性突発したが、うつ病像ないし躁病像が前駆すること（4例）もあり、その場合にはいずれも不安という情動的変動が躁うつの気分を凌駕して行った。また体験様式が統合失調症的に変化していく中で、頂点において対世界対決の均衡が破綻する形でこの状態が襲来することもあった。

誘発因子としては身体因子（6例）、心理因子（明瞭な内的葛藤6例）そして状況因子（外的事件3例）が認められた。ちなみに状況変化が契機（きっかけ）か誘発因子かについては、評価に慎重さを必要とするが、Schneider, K.³³⁾に依拠して評価した。つまり症例が体験した状況変化は生氣（生命）的（独語は vital な）力として作用しているのだが、精神病発症との間に時間関係はあっても意味連続性はない。このようにある体験の「ために über」ではなく、ある体験を「通じて（独語は durch）」精神病になることを Schneider は誘発と呼んだ。

以上の所見に基づいて本病像の症状論的意義、精神病理学的意義そして疾病論的意義、その3面から考察する。

3) 症状論的意義

まず範疇となり得る病像を取り出せるか、という問い合わせである。14例のうち少なくとも13例は精神病性症候群あるいは統合失調症性症候群の主症状によって特徴づけることのできない状態を呈して

いた。残り1例は統合失調感情病躁病型の症状群に分類できる状態であった。13例の状態は不安と錯乱した興奮などによって特徴づけできる突発性病像であると言える。この病像は従来提起されてきた次のような概念と類似のものである。

bouffée délirante (Magnan, V.²⁹⁾, Pichot, P.³²⁾ / Kasanin's schizo-affective psychosis¹⁵⁾ / Zykloide Psychose (Leonhard, K.²⁸⁾, Perris, C.³¹⁾ / Langfeldt's schizophreniform state²⁷⁾ / Mitsuda's atypical psychosis³⁰⁾ 等々である。

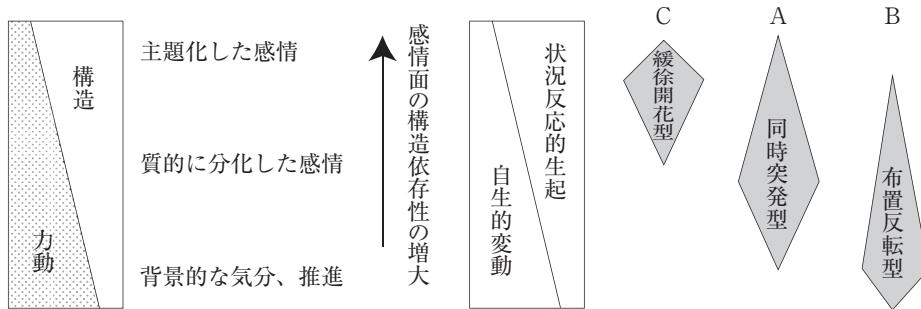
筆者らとしては14例中13例に認められた主徴に従って、不安錯乱性病像という症状学的単位を提唱したい。

13例の経過（経過観察期間は平均4.5年）の諸相をみると、4型が区別された。単一エピソード（6例）、初回と類似病像の反復（2例）、異種病像（躁うつ病像ないし統合失調症病像）へ転変しながら反復（4例）、慢性持続化への変化（1例）であった。経過の諸相（バリエーション）と病前性格（および状況）との関係では、病前人格の対人弱力性（10例）と広義の状況因（3例以外の例で上述した明瞭な誘発因子）が認められた。観察期間に限っての範囲では、慢性持続化の1例を除き、残遺微候に乏しかった。

以上の結果を図1と図2（構造と力動との座標軸からの図化）に呈示し、同時突発型と名付けたB型（本病像）の位置づけを緩徐開花型A型（統合失調症病像）と布置反転型C型（躁うつ病像）との対比の中まとめておいた。

4) 不安—錯乱病像の精神病理学的意義

病像規定に関する小結論としては、本病像は躁うつ病像と統合失調症病像を規定する主症状から合成できない。二分法的に二大病圈への還元不能な第3の病像とみなすことから、典型的統合失調症病像、躁うつ病病像などとともに、症候像（病像）レベルでの臨床単位を形成、つまり症状論レベルでの非連続性（範疇性）を提起可能であった。文献的にも類似病像が提起されてもいることはすでに述べた。むしろ「不安—困惑（錯乱）病像」としての固有のまとまりを提起できる。経過に関する小結論としては、経過のバリエーションは、その臨床的主要傾向（短期終息）を踏まえた



妄想発現と力動態	突発的妄想発現 力動逸脱突発に同期 (同時突発型；A)	突発的妄想発現 力動布置反転に同期 (布置反転型；B)	緩徐な妄想発現 著名な力動変化なし (緩徐開花型；C)
性格特徴	弱力 > 強力	弱力 = 強力	弱力 > 強力
状況因子	+ > -	+ > -	+のみ
妄想形式の到達段階	IV > III、II	IV = III = II	III > IV、II
感情状態	急激な著しい不安感情の支配に同期	必ずしも急激な著しい不安感情の支配に同期しない	妄想の展開の中で不安感情が徐々に増強

図2 妄想発現の諸特徴

cf. 妄想形式の諸段階

IV 夢幻症や錯乱の段階

III 幻覚と被影響症状群の段階

II 異常意味体験（妄想知覚まで）の段階

I 明らかな異常意味体験を伴わない自己関係づけの段階

がらも人格の時間的展開の全体論的枠組み²⁶⁾ の中で評価する必要がある。

これら2つの小結論から導きだされる「不安—困惑（錯乱）病像」という症状学レベルの問題提起から、一方で一挙に疾病論的単位へと向かう方向、つまり経過、予後、臨床遺伝学からの同質群を抽出する方向がある。先に挙げた少ながらぬ研究者（非定型精神病³⁰⁾、類循環病²⁸⁾、bouffée délirante^{29,32)} の提唱者の多く）は疾病論的解釈（疾病論的生物学的単位へと還元するため）の前提として同質の症状論的単位を求めていることがわかる。しかし筆者らの小結論からは状況依存的発症、単一病像、短期終息という主要傾向を踏ま

えながらも病像経過の多様性、特に慢性人格変化例を顧慮すれば症状論的個別カテゴリーを生物学的単位へと還元する疾病論の説得力は乏しいと指摘できる。他方で精神症状群は疾病論的には非特異的であることに留意して疾病論については決定を自覚的に抑止する方向、つまり症状論的レベルでの非連続性は精神病理学的レベルでの連続性によってスペクトラムとして理解可能とする精神病理学的方向（Janzarik¹⁴⁾、Berner, P.²⁾、古城^{22,24)}）がある。そこで上述の小結論から精神病理学的意義へと論を進めたい。

本病像は従来提起された様々な概念と類似のものであるが、特に Leonhard²⁸⁾ に依拠した Perris

の「類循環病 Zykloide Psychose」概念³¹⁾と比較することによって筆者らの立場を明らかにできるように思われる。Perris の類循環病診断基準によれば筆者らの14例はすべてそこに含まれる。この基準の項目を検討すると、Perris の類循環病概念の前提、つまり Leonhard の仮説（思考機能系の障害である錯乱性精神病、情動機能系の障害である不安恍惚精神病、運動機能系の無動ないし過動という障害である運動性精神病）が組み合わされていることがわかる。そのため14例の中で筆者らの規定では不安錯乱性病像と診断できなかった1例も、困惑と無動という異常から、Perris の類循環病と診断され得るのである。しかし筆者らとしては不安と錯乱性興奮という現象が病像の中核的決定的要因であり、それに規定されて出現する限りにおいてだけ思考および運動性の症状も本病像の特徴とされるべきだと考える。したがって不安性興奮のない錯乱や困惑、体験症状に乏しい緊張病性運動症状は除外する方が筆者らの立場からは目的に適っている。13例に対象を絞ったのはそのためである。

このような視点からすると感情と推進（運動）体験との一体性の全体論的重要性²⁶⁾を認め、それを基礎に置いた Janzarik の力動主義的構想¹²⁾を拠り所にして本病像の精神病理学的意義が明らかにできるよう思われる。彼は感情一推進の総体を力動の概念によってまとめた。そして内因性精神病の主要な状態は力動逸脱の3つの基本的布置（縮小、拡大、不安定性）として解釈できるとした。この学説によれば本病像は力動の不安定性に規定された状態とみなすことができる。彼は初期統合失調症の不安に満ちた気配体験（妄想気分と同義）を例にして、この不安定な力動逸脱^{12,14)}を説明している。

しかし筆者らは本病像こそ力動的不安定性が圧倒的かつ直接的に現象していると主張したい。つまり不安—錯乱性病像は力動布置が突発的に不安定化することによって直接生じる状態である。したがってそれは、その他の力動逸脱（縮小、拡大）と同等で、しかもそれらとは区別されるものである。Janzarik が注目した統合失調症病像¹⁴⁾は構造力動連関の内部から、特に顕勢抑止過程の

障害と密接に関係して進行する構造弛緩という、もう一つ別の、つまり構造依存的病理を前提としており、力動依存的である本病像とはやはり区別される。この点は図1に示したように臨床的には病相の突発（本病像）と緩徐（統合失調症病像）として観察されることが多い。

5) 疾病論的意義

精神病候群は疾病論的には非特異的であるという原則に基づいても、病像—経過から見て不安—錯乱性病像は病相診断にとって有用なものである。ただし筆者らとしては力動逸脱という共通の基盤にまで帰着させることはできるが、他の内因型病像と同様、それを疾病論的単位として解釈することはできないという立場を堅持する。誘発因子の意義に触れておくと突発型の力動不安定化にはうつ病像の力動縮小や躁病像における力動拡大の場合以上に誘発の問題を重要視しなければならないかもしれない。この点も先に挙げた研究者³²⁾によって指摘されている通りである。

以上の急性困惑感の症状論、精神病理学そして疾病論の3面からの考察をまとめておく。

1. 症状論的範疇として「不安錯乱性病像」を設定することができる。
2. その病像は圧倒的な不安と錯乱性興奮によって特徴づけられる。
3. Perris の類循環病の診断基準に含まれる病像である。
4. これは認知（知）、情動（情）、運動（意）の能力心理学的3系統の各個の異常から生じるのではなく、Janzarik の力動層の基本布置としての力動の不安定性逸脱¹²⁾（Ey⁸⁾のいう内感情層の「意識野の解体」）の直接的現象（病態発生因子つまり陰性面）として成立する。陽性面（病像賦形因子）の現象は陰性面に規定された断片的、幻覚的、夢幻的体験であり、要は頂点での対世界との対決の破綻が結果していた。
5. 力動の突発的不安定化には種々の誘発因子が密接に関係している可能性が大きい。ただし人格の上部構造が力動層（内感情層）にどのように影響されるか、力動層自体の元来の素地的バリエーションをどの程度仮定すべきか、それらはなお課題として残されている。

II. 長期経過の慢性困惑状態の精神病理学的構造分析

1. 慢性の困惑感と呼ぶ事態

以上、「急性の困惑感」について述べてきた。それに対して筆者らが「慢性の困惑感」と呼ぶ事態については陰性的形式的思考障害と一括されて今一步踏み込んだ精神病理学的検討が少ないようと思われる。確かに思考という能力心理学的範疇の要素的障害を越える枠組みを打ち出す試みは文献的には歴史上、散見されてはいる。

1) Ey⁹⁾ が強調した器質力動論における進化論的視点からの陰性要因の重要性、2) Bleuler, E.⁵⁾ が基本障害として注目した分裂性（知情意間の分裂性だけではなく、いわゆる心的過程の連合性の弛緩）、3) 1960年代の認知論的転回の流れの中で、ドイツ精神医学にも現れた「認知」学派の主張（Süllbold, L. の認知障害論³⁴⁾）や、力動論的修正を受け入れ、より包括的な構造化を目指した Huber らの基底障害論^{11, 18, 34)}）、4) Janzarik の構造力動論¹⁴⁾ という精神病理学的立場からの構想（顕勢抑止過程に先行的に現れる力動不全、力動の過剰と低下の視点、構造変化としての固定化、つまり可塑性の損傷による自己形成の可能性の喪失）、5) アングロサクソン系でも陰性統合失調症仮説（Crow, T. J.⁷⁾）や Andreasen, N. C.¹⁾ の思考障害の研究などである。しかしそれぞれを包括し得る視点は見出されてはいない。

ここで問題にするのは内因性精神病の慢性化病像（長期経過の影響と考えられる病像変化）、いわゆる古典的欠陥統合失調症病像の一側面として、以下の特徴を持った一群のことである。第1に病者の陳述が不確かで概念的に捉え難く極めて曖昧模糊としている、第2に一つ一つが非特徴的で無視されることが多く、また病者をして陳述や限定することが困難な性質、第3に「無形 Amorph」でありながらも産出的（陽性）症状を十分に予想させる、常に発生期状態としてある事態のことである。

2. 症例呈示

どのような現象の問題であるのか、自験の症例によって呈示してみる。なお以下の記述は、主旨

が損なわれない範囲内で個人を特定されないように配慮（修飾）が施されていることをお断りしておく。

背景：現病歴記載時、56歳独身女性。入院中。私立高校を中位の成績で卒業後、弦楽器奏者を志していた。現病発症に伴い、さらなる修練のための音楽大学進学を諦めざるを得なかった。就労の経験はない。

経過の概略：20歳前半に発症し、寛解期を挟みながらの病相期性経過を経て発病後8年目頃から慢性経過へとシフトした約30年経過の内因性精神病の慢性化病像の症例。ちなみに発症後約13年および20年目の時点では、筆者は別の視点からすでに論文化^{17, 20)} もしている。背景の詳細をも含め、そちらの経過図も参照してほしい。

経過の詳細（現病歴）：24歳の12月、睡眠が短縮し、早朝から大声を発し部屋中を歩き回るなど、急激な精神運動興奮症状の出現。周囲がただならない気配に満ち、意味ありげで、天井に誰かが居る、何者かに追いかけられるなど、強い不安緊張に彩られた妄想気分、意味妄想の体験形式での迫害的妄想主題での発症。ついでラジオから男の命令しコメントする声が聞こえ、身体に得体のしれない「冷気のようなもの」が侵入し操られるという被影響体験を伴う急性幻覚性精神病像へ進むと、妄想主題の上でも迫害的内容に自分を中心に世界が回っているようだという誇大性が加わってきた。興奮はさらに亢進し、ほとんど一睡もせず夜中に家を飛び出し徘徊。そしてついには場所時間の見当識を失い思路は散乱し、「宇宙が云々」、「星座の中に組み入れられた」、「どこまで引いたら届くのか」とひとり呟きながら何枚もの紙の中央にひたすら線を引き続けるという夢幻錯乱病像へと至った。最初の病相は約2ヶ月で陽性症状は消失し、単純な軽躁状態そして軽うつ状態を経て約2年の経過で寛解した。

27歳3月、発病時と概ね同様の状態で再発。そして初回同様の経過を辿って1年半後に寛解。以後2年半寛解状態が続いたが、30歳9月に再発し、約2か月の妄想幻覚状態。翌年も春と秋に同様の妄想幻覚状態が挿間。いずれも急性期の興奮性症状が鎮静すると陽性症状が消失した。しかし

推進発動面では寛解状態には達せず、軽うつ状態が遷延しているうちに陽性症状を伴う次の興奮期が襲来するようになった。しかも32歳4月の急性妄想幻覚状態以降は陽性症状も遷延。推進発動性の亢進期だけではなく低下期にも、特に幻聴が持続するようになった。

それとともに幻聴や妄想主題の自閉化、つまり荒唐無稽で空想的あるいは願望充足的な特徴が目立ってきた。さらに時期を同じくして陰性症状ないしは基底症状（Huber¹¹⁾、Janzarik¹³⁾）によって次第に生活全般が被われ、他覚的には自閉、散漫、緩慢、減裂傾向が目立ち、自覚的にも離現実感、様々な認知機能低下の自覚、現実対処の困難、慢性的困惑感が訴えられるようになった。発病後の約8年の32歳頃から推進発動性の変動に伴って陽性症状もある程度展開（再燃）し、またもとの自閉化した幻聴やそれを取り込んでの空想へ収束して行くという反復を描いてはいるものの、圧倒的には推進発動レベルは低下し精神的活動の全般的慢性的機能低下という慢性化病像（欠陥統合失調症状態）²³⁾で経過している。

3. 症例の慢性態における現象特徴

本例の慢性期における現象を改めて抽出して記述すると、次の特徴が見て取れる。

回りくどさ、堂々巡り、言い惑い、独りよがりな飛躍、単純と思われる記述的言説さえ困難で事実問題の述べができない、話題の事実性への空想の干渉や主題的輪郭の不明瞭化、主題が錯綜し混入し合う、話の搖らぎや散漫さ、回想困難（たとえ回想されても、内容の時間系列が無視され混乱する）、言動緩慢、考え込む、些事への具象主義的拘泥¹⁰⁾、表現が過包含（overinclusion）に傾く（言語新作的萌芽）、問題を明示することの困難（「わかりかけていることが色々あるんですけど、だけどわからないんです。わからないことがわからない……」）、何か意味がありそうだが、それが明らかにできない、いわゆる自閉的思考への耽溺（ぼんやりしていることを問われて「眠って起きたのね、そうしたらソコがないことが……ソコがあることがわかった……底です。どんどん落ちて底がないと思ったら、底があったんですね、

良かった……ごちゃごちゃ考えていたんです、そのことを……）、幻覚と思考あるいは空想と思考の識別不明瞭、現実見当の混乱とその自覚的苦悩、塾考の挙句の短絡性、「人間とは……人生とは」式の一見抽象的だが、実は個別化の低下した問題による呪縛と困惑、自分向けの意味の詮索（一種の自己中心主義）、困惑不思議の感じが常時随伴、持続的な離現実感が特徴的である。

このような障害を背景にして妄想的空想の中での挫折感（恋愛の挫折、弦楽器奏者としての将来、誘惑的「声」の意地悪等々）、現実を前にした困惑と苦悩（認知障害に規定された苦痛、不全感、家族の疎遠な態度を巡っての心配等々）が錯綜する。折々の悩みの明快な主題化さえできず身近な出来事を呑み込めないまま状況の変化に対応できずいる。このような障害や「声」による攪乱や他力の干渉（被影響体験）によって困惑は増強され、生活見当識も容易に動搖する。そして日常の意識化されたすべての体験が、まるで新しい発見、不審さ、戸惑い、そして不可思議に満ちているかのようでもある。

4. 慢性困惑状態の精神病理学—症状構成における陰性面と陽性面の現象学的相補性の考察

以上の現象特徴を持った精神症状群の症状構成論的観点からの構造分析、つまり陰性面（病態発生因子）と陽性面（病像賦形因子）の相補性の検討へと移りたい。これまで進化論的 Jakson 主義的語法に照らして、陰性面とは元來有していた「能力」の喪失を意味すると述べてきた。それならば能力とは何かが改めて問われなければならない。筆者が長年依拠してきた Klages, L. の『生を中心の人間学』^{16,25)} の概念目録から引用して説明しておく。「能力、より正確には能力性というのは人格における精神的と生命的との素質の完全な融合の結果である。ちなみに精神が生命に侵入して取る位置あるいは座を自我 Ich と呼ぶ。特殊能力というのは精神と生命とを融合させる原初能力の変種であって、この能力なしには不可能である。したがってどのような種類であれ、能力の不足は個人内における精神と生命との融合不足に基づく」ということができる。

これまで筆者は別著^{21,22)}でこの人格の二重性の観点から素描的に人格的神経症的反応的状態像と内因型状態像の2、3の病理的状態像を例に挙げて、構造分析的試案を提出してはきた。確かに歴史的には先に列举した Ey をはじめとして Janzarik に至るまでの諸家の成果はあった。しかし精神医学の今日の要素主義的、実証主義的状況では構造分析的視点という方法論の展開については無関心か無視されたままである。筆者がこの方法の重要性を人格の構成的側面にまで遡って論及しようとするのは、さらに詳しい構造分析的視点による他の諸病像あるいは諸症状を含む症例に照らした各論へと援用するための手掛かりにしたいと考えたからである。その種の各論について筆者は別著²¹⁾に「思路障害」を巡って精神と生命の二重性の観点から構造分析的考察を詳細に論述した。ここでは各論の一環として慢性困惑状態という事態を取り上げ、その精神病理学的構造分析的考察を試みたい。

ところで生命過程における病的異常を呈するとき、精神と生命との対極的二重性の障害として様々な局面に直接的（病態発生的）あるいは間接的（病像賦形的）に症状化すると考えられる。

提示した症例のように病気のために個人と世界との連関が障害された事態、つまり世界からの個別化（分節化）と世界へのカオス化（吸収、同化されること、あるいは忘れられること）との動的往還がうまく均衡しない事態（個人と宇宙の全体性との連関性の障害）が生じ得るであろう。このことは症例に照らせば個人という小宇宙では精神の生命からの自立化（自我の生命的体験過程からの独立化、つまり現実連関喪失）、要は生命性への自我のカオス化（同化）の過程における調整性能の不備（削除や忘却ができない、吸収ができない、Janzarik のいう顕勢抑止¹⁴⁾ができない）という意味での統合失調症候群（産出性症状、つまり陽性症状の自立化）の一方の姿が本症例をして現象している。

他方では自我の生命からの分節化の過程の障害（形式的自我障害、つまり自我の成立過程の障害）として、明示化不能性（カオス化の先鋭化、不決定さや具象への拘泥性 Konkretismus¹⁰⁾）の意味

での困惑感や夢幻錯乱状態（自分が自分でなくなっている、何が何だか訳がわからない等々と体験されるもの）として姿を現している。これは対世界（他者、環境）への構えとしては、受動（カオス化）と能動（個別化）の動的往還の不均衡なせめぎ合いから招来する「非特徴的内因型状態像」のある種の姿（思考耽溺、集中困難、頭に入らない等々、Huber らの基底症状¹⁸⁾）としても症例に現象している。この両方向の往還が損なわれ、特に退行的回帰（カオス化）の性能が妨げられたならば（回帰できるカオス的一体性に支えられなければ）展開した自我の連携対象はそれぞれ一体性を失った別の自我として取り残されるか、敵対してくることになる。この結果が被影響体験と言えるかもしれない。

最後に構造分析的視点からは、陰性面つまり病態発生因子としては人格的解放（個別化原理）の退行と主体あるいは心的内容の開き出しの過程（開示）の不全（カオス化へのシフト）から慢性の困惑感（訳のわからなさ、自己の明証性のなさ）へと至る、人格（自我）意識に障害の座があった。陽性面つまり病像賦形因子としては陰性条件に規定された退行的に脱統合した空想的展開への迷い込み、要は空想性レベルでの人格内部で行われる観念情動性の妄想作業としての空想への耽溺であった。それは自分が自分であるための、自分の誰性を問うための、訳のわからなさを「それ」として明示しようとしての実存的運動（必死の努力の所産）とみなし得るものであった。

おわりに

「困惑感」の急性態と慢性態との精神病理学的構造分析を試み、以下の結論を得た。

陰性面（病態発生因子）としては、急性態での力動的突發的不安定性逸脱、つまり意識野の解体に障害の座があったのに対して、慢性態では開示（個別化、解放）と内包（カオス化、退行）との拍動（往還）過程の障害とカオス化へのシフト（人格的解放過程の退行）、つまり人格（自我）意識に障害の座があった。それはかつて有していた能力（私が私であるという明証性）の喪失（私が私でなくなる）という意味で陰性症状にほかなら

なかった。陽性面（病像賦形因子）としては、急 性態での陰性条件に規定された断片的な妄想、幻 覚、夢幻症体験、つまり頂点での世界との対決の 破綻が現象していた。それに対して慢性態では陰 性条件に規定された退行的に脱統合された空想性 レベルでの人格内部で行なわれる妄想作業として の空想への耽溺、それは私が私であるための、訳 のわからなさを「それ」として明示するための、いわば実存的運動であった。内因性精神病の急性 精神病性症状群や古典的欠陥統合失調症状態（慢 性化病像）に新たな照明が当てられるとして、構 造分析的方法論の精神病理学的意義を強調して終 わりとする。

本稿の要旨については第27回日本精神病理学会（2004年10月8日、長野県佐久市）において発表し た。20余棚上げにしていた慢性困惑状態を巡る精 �神病理学的考察を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) Andreasen, N. C., Olsen, S. : Negative v. positive schizophrenia. Archives of General Psychiatry, 39 : 789-794, 1982.
- 2) Berner, P. : Das paranoische Syndrom. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1965.
- 3) Berrios, P. : Positive and negative symptoms and Jakson. Arch. Gen. Psychiatry, 42 : 95-97, 1985.
- 4) Birnbaum, K. : Der Aufbau der Psychose. Grundzüge der Psychiatrischen Strukturanalyse. In: Bumke, O. (Hrsg.) Handbuch der Geisteskrankheit. Bd. V/1. Springer, Berlin, 1928 (千谷七郎訳：「古典紹介」Der Aufbau der Psychose. 精神医学, 17 : 975-991, 1975).
- 5) Bleuler, E. : Primäre und sekundäre Symptome der Schizophrenie. Z. Neurol. Psychiat., 124 : 607-646, 1930.
- 6) 千谷七郎：うつ病像の構造分析. 精神医学, 3 : 252-266, 1961.
- 7) Crow, T. J. : The two-syndrome concept : origins and current status. Schizophrenia Bulletin, 11 : 471-486, 1985.
- 8) Ey, H. : Les Formes hallucinatoires noético-affectives du Processus idéo-verbal délirant. In : Traité des Hallucinations. pp. 428-443, Masson, Paris, 1973.
- 9) Ey, H. (大橋博司, 三好暁光, 浜中淑彦ほか訳) : ジャクソンと精神医学. みすず書房, 東京, 1979.
- 10) Holm-Hadulla, R., Hang, F. : Die Interpretation von Sprichwörtern als klinische Methode zur Erfassung Schizophrener Denk-, Sprach_und Symbolisationsstörungen. Nervenarzt, 55 : 496-503, 1984.
- 11) Huber, G. : Das Konzept substratnaher Basissymprome und seine Bedeutung für Theorie und Therapie schizophrener Erkrankungen. Nervenarzt, 54 : 23-43, 1983.
- 12) Janzarik, W. : Dynamische Grundkonstellationen in endogenen Psychosen : Ein Beitrag zur Differentialtypologie der Wahnphänomene. Springer, Berlin, 1959.
- 13) Janzarik, W. : Basisstörungen. Eine Revision mit strukturdynamischen Mitteln. Nervenarzt, 54 : 122-130, 1983.
- 14) 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の基礎. 学樹書院, 東京, 1996).
- 15) Kasanin, J. S. : The acute schizo-affective psychosis. Am. J. Psychiat., 90 : 97-126, 1933.
- 16) Klages, L. (赤田豊治訳) : 性格学の基礎. うぶすな書院, 東京, 1991.
- 17) 古城慶子：慢性化病像（いわゆる精神分裂病性欠陥状 態）における恋愛妄想の1例. 精神医学研究, 5 : 51-58, 1985.
- 18) 古城慶子, 平澤伸一 : Bonn大学基底症状評価尺度 (BSABS). 精神科診断学, 1 : 587-597, 1990.
- 19) Kojo, K. : Cycloid Psychotic Features in Delusions of Persecution from a Structural Dynamic Standpoint. In Beckmann, H., Neumärker, K. J. (Eds): Endogenous Psychoses. Leonhard's Impact on Modern Psychiatry. Ullstein Mosby, Berlin-Wiesbaden, pp. 559-64, 1995.
- 20) 古城慶子：慢性化病像における恋愛妄想主題の構造分 析—陰性構造と観念情動性の妄想作業との相互連関に ついて—. 臨床精神病理, 19 : 157-162, 1998.
- 21) 古城慶子 : [特集 最近の精神医学的症候学] II. 思考の異常 思路障害 (自生思考, 思考途絶, 観念奔 逸, 思考制止など). 臨床精神医学, 28 : 753-761, 1999.
- 22) 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觀点からの構造力動 論—Birnbaum, K., 千谷七郎, Janzarik, W. の構造分 析の視点—. 臨床精神病理, 22 : 201-218, 2001.
- 23) Kojo, K., Iwai, K. : How Does Chronification Occur? The Psychopathology of Classic Defect Schizophrenic Syndromes. J. Tokyo Wom. Med. Univ., 86 (Extra 1) :

E10-E14, 2016.

- 24) 古城慶子：[特集 精神医療「ビジョンハッカー」] 長期経過研究から得られる事実. 最新精神医学, 27 : 113-119, 2022.
- 25) 古城慶子：[シリーズ 20世紀の精神医学] 無頼派ルートヴィッヒ・クラーゲスの「生中心の人間学」の現代的意義. 精神医学史研究, 28 : 135-145, 2024.
- 26) 古城慶子：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—. 福岡行動医誌, 30 : 99-104, 2024.
- 27) Langfeldt, C. : The schizophreniform states. Humphrey Milford, Oxford University Press, London, 1939.
- 28) Leonhard, K. : Aufteilung der endogenen Psychosen. Akademie-Verlag, Berlin, 1957.
- 29) Magnan, V. : Lecons cliniques sur les maladies mentales. Bartaille, Paris, 1893.
- 30) Mitsuda, H. : The concept of atypical psychosis under the aspect of clinical genetics. Folia Psychiatr. Neurol. Jap., 16 : 214-221, 1962.
- 31) Perris, C. : The concept of cycloid psychotic disorder. Psychiatr. Rev. 1 : 37-56, 1988.
- 32) Pichot, P. : The concept of "bouffée délirante" with special reference to the Scandinavian concept of reactive psychosis. Psychopathology-Basel, 19 : 35-43, 1986.
- 33) Schneider, K. (平井静也, 鹿子木敏範共訳) : 臨床精神病理学 (改定増補 6 版の訳). pp. 142-143, 文光堂, 東京, 1957.
- 34) Süllwold, L., Huber, G. : Schizophrene Basisstörungen. Springer, Berlin, 1986.

日本における「発達障害時代」の精神科臨床雑感

小山富士見台病院／自治医科大学 加藤 敏

I ADHD および ASD の過剰診断

古代から中世、近代を経て21世紀の現代に突入した人類の航海において、未曾有のグローバル化が進行するなか世界の動きは速さを増し、それに連動して医療機関への患者の登場の仕方も著しい変貌を遂げている。最近、最も目につくのはADHD、ASDなどの診断（疑い）で精神科外来を受診してくる患者の増加である。

例えば、30代の女性（地方公務員、2児の母）は、窓口対応でお客さんの対応がうまくできず、クレームも多いため、職場の上司は人との関係が拙劣なのでASDではないかと考え産業医に相談し、そこから筆者の外来に紹介になった。心療内科を標榜する産業医は発達障害・ADHDと診断し、外来でADHD適応の薬を処方していた。しかし、問題は一向に改善せず、産業医から専門の精神科の受診を指示され、職場の上司と総務の人には伴われ、外来受診した。患者は児童・学童時からもともと物忘れ、多動等ではなく、地元の中高を卒業した後、都会の大学に入學し、単身生活を送り、クラブに入って友人とも交流し、無事卒業して地元に戻り、地方公務員として働きだした。最初の部署ではしかるべき適応をしていたのだが、認知症、介護保険など高齢者対応の部署に異動になってから、新しい業務でわからないことが多く、人手不足で困惑しつつ忙しい緊張の毎日だったという。仕事が終わらず、残業が増えたものの、仕事を休むことはなかった。前任者は過労で抑うつに陥り休んでいるという。

夫と実母にも後に来院してもらい、本人の成育史を含め聞いた。確かに感情的にいらいらし、（軽度の）不眠も出ていて、集中力が下がってきていた。もともと元気で明るく、夫のサポートを受けながら家事、子育てをつつがなくこなし、仕事熱心だったが、最近部署が変わってから、落ち着きがなくなり、子どもに対して怒ることが増

え、職場だけでなく家事でもミスが出るようになった。とはいっても、家族、本人とも病気とは全く思っていないかったという。初診時、職場の上司に精神科病院に連れてこられたこともあるのか、患者の表情は硬く、声が小さく言葉少なだったが、対話はしっかりでき、パーソナリティ機能においてこれといった異常は認められない。

筆者は、公務員としての業務が増えた生活を背景に、注意欠陥、多動が前面に出ている気分障礙と診て、この旨、職場の上司にも説明し、理解を求めた。外来で筆者が治療を担当し、前医のADHDに焦点を当てた薬の代わりに、気分安定薬を処方し、精神療法的な対応をした。職場は医師の助言を踏まえ、別な部署への配置転換を迅速に行なった。6ヵ月余りで、見違えるような精神的な安定をみせ、ミスなく仕事をこなし、劇的に改善している。

最近、この種の職場結合性ADHDとでも特徴づけられそうな職場結合性気分障礙の亜型が増えているように思う。高度産業社会における職場結合性うつ病・双極性感情障碍を提倡している筆者^{10,12)}の見地からすれば、職場での業務密度の上昇、業務過剰に対する本能的な応答といえる適応性軽躁状態が出現し、忙しい業務を課されるなか、注意不足、物忘れも出ることは十分考えられるところである。その意味で、この事例は発達障礙に包摂された新たなADHD概念の普及に伴うADHD過剰診断の範例といえる。

また、家族や周囲からASDを疑われて、あるいはネットで自己診断して精神科受診をする事例も増えるなか、ASDの過剰診断も目につく。チェーン店のチーフとして忙しく仕事をしている40代男性であるが、ネットで調べた妻は、夫は人の気持ちがわからず、場の雰囲気が読めないので、「自閉症だ」とわかったと確信して精神科クリニックへ夫を連れていった。担当医師からは

ADHD を合併している ASD と診断され、さまざまな薬物療法がなされた。しかしながら、家庭内での本人の振舞いは一向に変わらないため、妻の不満・怒りはおさまらず筆者の外来受診になった。

本人から話を聞くと、職場は深夜まで開いているレストランで、毎日新人を含むスタッフの監督、指導に加え、営業本部への売り上げ報告をしたり、Zoom での会議が増え、帰りが深夜になることが多い多忙な毎日で、疲労のため家に帰ると自分の部屋にすぐに入ってしまうことが増えていく。全国の店舗の中でも高い売り上げを出し、社内では評価は高い。

3人の育ちざかりの子供がいるが、なかなかゆっくり遊びに連れていけない。妻とゆっくり話す時間もなく、妻の悩みを聞く時間はなかった。以前、本人は疲労がたまってうつ状態になり内科に短期間通院したことがある。他面で、調子が高く普通以上に元気になることもある。その気分高揚の時期に、借金をして大きな一軒家を建て、ローンの返済で生活を切り詰める必要があり、妻と口論になることが増えているという。

筆者のみるところ、生命力動の視座¹²⁾ からはもともとソフトバイポーラーで、昇進して適応性軽躁状態のなかで仕事をこなすことを強いられ精神科受診になった、双極性の要素をもつ職場結合性気分障害⁸⁾ と診た方が適切な事例である。前例と同様、薬物療法では気分安定薬が効果的で、結婚当初のように冗談を交えて妻となごやかに話す時間が増え、以前に比べ余裕をもって多忙な仕事課題をこなしている。この事例は妻に一目ぼれし熱烈な恋愛結婚をしている。人格構造の視座¹⁰⁾ からは、妻との出会い方に容易に見てとれる対象選択からしても神経症と診るべきで、精神療法的にこの点をふまえた接し方が効果的だった。

フロイトにより、人間の愛、憎しみ、攻撃性など無意識の欲望、ないし欲動に根ざす複合病理に踏み込んで導かれた神経症概念が、DSM-5¹⁾ だけでなく ICD-11¹³⁾ においても姿を消したのは遺憾である。欲望のパラダイムに代わって、認知のパラダイムのもとに ASD や ADHD、さらに知的障害や学習障害などを包摂する発達障害の概念

が、精神科臨床の重要な基軸に据えられた。このため、従来なら神経症と診断される事例が、ASD あるいは発達障害などとされている事例もかなりあると思う。筆者は、多くの精神科医師の治療につき知る様々な機会をもっているのだが、「DSM 精神医学」を主要な準拠枠にして精神科研修を始めた筆者の後の世代の人たちにとって、外来で児童期だけでなく青年期、あるいは成人期の患者を診る際の流行の関心事は、発達障害があるかどうかであるように思える。そうした診断の準拠枠の重心移動も ADHD や ASD の過剰診断の要因になっているように思う。発達障害の言葉は、精神障害を人間の脳の神経発達途上での病理現象と捉える含みをもち、医学モデルにも合致し、馴染みやすいのかもしれない。

治療空間において生身の人間が相対している以上、医師（医療者）と患者（クライエント）の間で無意識の力動が発動し（陽性ないし陰性）転移、また逆（陽性ないし陰性）転移が生じて、患者が治療者に対する愛の欲望を表出し、これが治療者によって拒否され、患者が突然激しい自傷をして救急部を受診する、あるいは病院への苦情の電話を繰り返すなどのアクティング・アウトの事態といった思わぬ展開が生じ治療に困難をきたすことが稀でない。医療者はそうしたボーダーライン化の現象について知っておく必要がある。そのためには精神分析の知が要請される。

実は、後にあらためて言及する臨床的有用性を強調する ICD-11 ではパーソナリティ症の診断に際し、精神療法が有効であるという治療的視点を重視して、「ボーダーライン・パターン」を追加の特定用語として提出している¹³⁾ (p. 559)。例えば、パーソナリティ症は従来の特定の下位分類の代わりに、「パーソナリティ症：中等度、非社会性、ボーダーライン・パターン」などと表記される。「見捨てられないためのなりふりかまわぬ努力（見捨てられるのが現実の場合も想像上の場合も）」「理想化と脱価値化を特徴とする不安定かつ激しい対人関係のパターン」「自傷エピソードの反復（たとえば、自殺企図またはその素振り、自傷」「著しい気分の反応性による不安定な情動」、「慢性的な空虚感」「不適切で激しい怒り、または

その制御困難」「一過性の解離症状または精神病様の特徴（例えば、「短時間の幻覚、被害妄想）」¹³⁾（p. 564）などの記述から明らかのように、ボーダーライン・パターンは、アメリカで境界性パーソナリティ症についての論議が盛んになりだした1970年代に精神分析の見地から提唱された「ボーダーライン・パーソナリティ構造」¹¹⁾という術語で記述されている事象を積極的に取り入れたと考えられる。

パーソナリティの病理をかかえた人が、医師（看護師・心理士）との関係のなかで、あるいは精神保健支援でのスタッフとのかかわりの中で、精神分析的な意味での境界性パーソナリティの病態が顕在化し、医療的介入に大きな支障をきたすことが少なくないという認識のもとに、ボーダーライン・パターンは特別な位置を賦与されたことが察せられる。このようにボーダーライン・パターンの提唱には、まさに精神分析の知を継承していることが窺われる。ついでに述べると、現代社会において ASD、ADHD と同様、人口に膚浅している PTSD は、第一次世界大戦での兵士の外傷性神経症についての外傷の反復といったフロイト³⁾をはじめとした精神分析家の考え方を見て取れるように、基本的に神経症の病態から派生しているのだが、この点についての理解は欠落しているように思う。

ASD について少し話を戻すと、現代の日本では、ASD のなかでも知的に高く言語発達にも問題がない、曲がりなりにもパーソナリティ形成がなされているアスペルガー障害や高機能自閉症に多くの関心が集まる。こうした障害をかかえた人々による自分の病の体験を詳しく雄弁に綴った自伝が、アメリカ、イギリス、そしてこのところ日本でも矢継ぎ早に出版され、彼女（彼）ら固有の生きる苦悩とそれが大なり小なり克服されていった生きざまが公にされていることも、この傾向を助長していると思う。

2013年に改訂された DSM-5¹⁾で ASD と呼称された新たな臨床単位が提唱されて、自閉症関連障害についての議論が一層盛んになり百家争鳴の観がある。もともと今でいう ASD の中核病態は、重症度の高いカナー型自閉症（自閉性障害）

であった。それがここ最近、少なくとも日本においてアスペルガー障害に代表される ASD のなかの高機能群が中心の位置に躍り出てきたわけで、時代の大きな変化には驚く。大人の発達障害、特に ASD をテーマにした雑誌の特集、あるいは本も増えている。この特集なら「売れる」という出版業界の思惑が後押ししている面も否定できないだろう。実際、筆者がある精神科の雑誌の編集委員を務めていたとき、発達障害、ASD の特集を組むと購買数が急に増え、出版社からこの関連の特集をもっと増やしてほしい旨の希望が出されたことであった。こうした動きそのものは良いことだと思う。

しかし、発語ができず相互的言語交流が全く成り立たず、食事、入浴、トイレも介助しなければならず、激しい暴力行動、自傷を繰り返す「強度行動障害」を伴う、看護上最も手がかかる重篤な自閉症の一群が欄外に追いやられ、やや一面的な自閉症理解になってしまっている觀は否めない。DSM-5 の登場で ASD とあらたに診断される強度行動障害をもつ処遇困難例は、家族の受け入れ能力を超え、精神科病院や施設で長期の療養を要することになる。このような事例をみると、下位分類をすべて取り扱った ASD の臨床単位は広すぎ、カナー型自閉症、あるいは自閉性障害の診断名は残しておくべきだと思う¹⁰⁾。2016年に相模原の知的障害者施設で元職員による入所者に対する大量殺害が起こった。あくまでほかの知的障害者施設の入所者の知見からの筆者の類推であるが、そこでの入所者のなかに強度行動障害を呈する重篤な自閉症の一群がいた可能性が充分ある。筆者の知る範囲ではこの点について検討がなされていないように思う。単純な知的障害と、自閉症に併発する重度の知的障害は質を大きく異にし、知的障害が前景化する自閉症の対応は、突然大きな叫び声をあげ部屋の外に駆け出す、自分の顔を激しく叩き鼻血を流すなど、意表をつく興奮・自傷のためスタッフからすると心理的にも身体的にも疲弊をきたす大変な業務である。このような事情からしても知的障害（精神遅滞）と ASD を同じ臨床単位に並列させた神経発達症の分類は大きな問題をはらむ。

ここで筆者の経験をふまえ付言させていただくと、家庭で母親、父親など家族から激しい虐待を何度も受け、不遇な養育環境で育ち、他人との関係が持てず、感情表出が貧困で、衝動制御ができず、些細なことで興奮、暴力行動に至り精神科病院に入院となる思春期事例に時々出会う。それまでは児童精神科医により発達障害、あるいはASD さらに単なる知的障害と診断されているのだが、発達性トラウマ障害（ヴァン・デア・コーグ）と診るべき事例である。一緒にいてくれた看護者が去ると急に不機嫌になり興奮する振舞いが認められることが少なくなくない。つまり入院して看護者と接触するなか、見捨てられ体験の反復が生じていると理解できる。このように発達性トラウマ症が見逃され、発達障害やASD の過剰診断が生じている傾向も指摘しておかなければならない。発達性トラウマ症は分離不安症、さらにボーダーライン・パーソナリティ症の系譜に位置し、基本、神経症性の病態と位置づけられる。他方、教育機会に恵まれず知的障害の合併も多い。神経症概念の消滅は、患者に対する医療者の精神療法的接近にも大きな弊害をもたらしているようだ。この問題について稿をあらためて論じたい。

さて高度産業社会の時代に入り、日本では、学校また職場等で「仲間のことを思いやり、親切にしなさい」「お客様を大切にしなさい」などと一層声高に、他人との協調性ならびに集団の一致協力を説く風潮が目立っている。人々の行動・言動に対するそうした正常規範の閾値の上昇に伴い、学校・職場で不適応をきたす人が「発達障害」や「アスペルガー障害」として事例化する機会が爆発的に増大していると考えられる。

集団のなかでいかにその場の雰囲気を慮って振舞えるのか否かを主要な尺度にして創出されたといつてよい「発達障害」「アスペルガー障害」の術語は、個の論理が支配的な欧米とは対照的に「出る杭は打たれる」という諺によく示される場の論理が、伝統的に根強く浸透している日本社会で非常に受け入れやすく、「発達障害」「アスペルガー障害」を鍵言葉にした「言語ゲーム」が精神科医療の現場だけでなく、職場や学校、マスコミ

を通じ世間にあっという間に広がった。学会の講演などにおいて、立派な精神科医が「私もASDです」と自己診断をして笑いを誘う場面に何度も遭遇している。このような安易な言語使用もASD の過剰診断を助長すると思う。

筆者はかねがね精神科臨床の対象は「遺伝子・言語複合体」としての人間の実に多様な転態である以上、「多言語」を要請されると説いているわけだが、耳障りがよく、誰にでもわかりやすい「ASD 性言語」の勢いを前に、神経症性言語と統合失調症性言語が退潮の憂き目にあっている¹⁰⁾。こうして日本は、「(軽症) 自閉スペクトラム症」また「発達障害」の冠たる先進国になったようだ。筆者の知る範囲では、ドイツ、フランス等では成人に特化して発達障害を正面から問題にする動きはない。

現代の日本は、精神分析抜きの発達障害中心の児童精神医学の新たな動向が青年期、成人期の精神医学にも大きな影響を及ぼしている稀有な国といえるのではないか。

フランスでは、現在でもなお児童・青年期精神医学においてラカン派精神分析の医師が活躍している。ごく最近、カナー型自閉症の事例の治療において、いかに身体の構成をするのかを中心問題に据え、患者を前にした治療者の逆陰性転移の現象も認め真摯な精神病理学的考察をしながら治療を進めていることを周到に論じた著作『自閉症者たちは何を考えているのか?』⁵⁾を知った。実は筆者はこの6月にパリでの学会に参加したり、ラカンの理論に啓発された精神科医であるこの本を書いたマルタン・ジュベル氏とゆっくり話す機会をもち、氏から著作の贈呈を受け、そこで哲学系の人により邦訳がなされていることを初めて知った次第である。そのためわが国の精神医学の分野では知られていないのかもしれない。非常に厚みのある論述を展開しており、精神科臨床に携わる人に是非読んでいただきたい本である。

フランスでは児童精神医学においてラカン派精神分析の理論をもとに自閉症の治療にあたっている医師、心理士がまだまだいることを知った。フランスの代表的な精神医学の大学医療機関であるサンタンヌ病院の児童・青年期精神科の部長に

は、40代の気鋭のラカン派臨床家であるマチアス・ゴログ医師が就任している。氏は摂食障礙についての現象学的研究で医学博士号を取得している⁴⁾。

フランスでは医学博士号においても良き伝統が継承されているのを知り、この国の堅実な英知を感じる。日本で精神分析系の精神科医が児童精神科の主要ポストに就くことは先ずないと思う。筆者は日本でまずもって児童・青年期精神医学の領域において精神分析、精神病理学の知の重要性を知ってもらうことを切に希望する。

フランスの動向は例外かもしれないが、アメリカにおいて認知科学のパラダイムが抬頭しているとはいえ、研修医は精神分析の素養をもつことが必須課題になっていることを述べておかなければならぬ。さらにアメリカの精神療法の領域では、精神分析学会、児童・思春期学会などが合同で委員会を作り、「DSM-5とICD-10を補完することを目指して編集した」と銘打たれた『精神力動診断マニュアル』第2版¹²⁾が、DSM-5刊行から4年後の2017年に出版された。『DSM-5精神疾患の診断・統計マニュアル』¹¹⁾を凌ぐ1,078頁に及ぶ大著である。編集、執筆には精神医学者もかかわって、児童期から成人期まで事例を提示して論じられ、かなり充実した内容になっている。現代精神医学の非人間化作用(dehumanization, Nアンドレアセン)に対処する動きと受け取られ、注目に値する。精神科診断において、『精神力動診断マニュアル』を参考すると、平板化した見方に奥行きが与えられ、患者の個別性に配慮した診断に繋がる可能性があることだろう。わが国では『精神力動診断マニュアル』の存在は少なくとも臨床現場ではほとんど知られていないようだ。邦訳され、DSM-5と併用されるなら発達障碍偏重の臨床もだいぶ変わることだろう。

わが国では、コロナ禍以後一層のこと精神科薬物療法の実際について何の抵抗もなく、製薬会社のスタッフから、大学病院など教育病院についていえば指導医さえ、製薬会社の教えを何のためらい無しにありがたく受けることが平常化している施設が多いように思う。产学協同を批判した世代に属す者からすると、患者に処方する薬について

何よりの指南役を製薬会社に求める姿勢は怠慢という思いを禁じ得ない。

II パーソナリティ症 vs ASD

ここで話題を、大胆で斬新な機軸を打ち出したICD-11パーソナリティ症に転じたい。アスペルガー障害をパーソナリティ症から考える議論を呼び起こす布置をもっており、しかも両者をどう区別するのかという問題意識からである。

1) パーソナリティ症の定義

パーソナリティ症は、「自己」と「対人関係」の二つの側面から、それぞれの機能障害、つまり「自己の側の機能」(functioning of aspects of the self) の障害と「対人関係機能」(interpersonal functioning) の障害によって定義される⁹⁾。そこにはパーソナリティ機能(personality functioning)を、①安定し一貫したアイデンティティをもつ、②自分の存在に肯定的な価値を見出す、③将来へ向け自分で計画を立てる自主性をもつといった「自己機能」を保持し、①他者と互いに親密な関係を確立できる、②他者の観点を理解できる、③他者との対立に首尾よく対処できるといった「対人関係機能」を保持できることに求めるという前提が見て取れる¹³⁾(pp. 553, 555)。精神医学の教科書において正常なパーソナリティの在り方が踏み込んだ仕方で明示されたことは特筆すべきことである。

ICD-11におけるパーソナリティ症の診断基準についていくつか取り上げる¹³⁾(pp. 554-5)。

- ① 「自己の側の機能の問題および／または対人関係機能不全を特徴とする障害が長期にわたっていること」(下線筆者、以下同様)。

パーソナリティは自己の側と対人関係の側が切り離し難く密接に繋がって成り立っている以上、いずれにも問題があることが多いと思われるが、自己機能あるいは対人機能障害のいずれかがあればよいとして、両方がともに障害されていることは必ずしも要求していない。

- ② 「障害は、長期にわたり持続している(例、2年続く)」。

長期に続くといつても、「2年」以上という規

定はかなり短いと思われる。パーソナリティ機能の評価にしてはやや短期間の障害でパーソナリティ症の診断がつけられることになる。そのため、これまた過剰診断が危惧される。

③ 「障害は、認知、情動体験、情動表出のパターン、および適応不良な行動（たとえば、柔軟性を欠く、または統制が悪い）に表れる。ただし、そのようなパターンの表出は、特定の種類の状況により一貫して生じうる一方、他の状況では生じないこともある」。

④ 「障害は、個人的および社会的状況を通じ現れる（つまり、特定の関係性や社会的役割に限定されない）。もっとも特定のタイプの状況においてだけいつも引き起こされることはある。

パーソナリティ症は、従来、青年期または成人期早期から現れ、社会に適応不全をきたす柔軟性を欠く行動パターンの持続と定義され、当人が置かれた状況の側は診断学的にはあまり顧慮されていなかったように思う。ICD-11は、パーソナリティ機能障害の発現する領域を、「個人生活、家族生活、社会生活、学業、職業」などと明細化して、障害は原則、「個人的および社会的状況を通じ現れ、特定の関係性や社会的役割に限定されない」とすべての生活領域で現れるとしつつ、留保として「そのようなパターンの表出は、特定の種類の状況により一貫して生じうる一方、他の状況では生じないことがある」と、特定の生活領域に限って障害が発現するパーソナリティ症もあることを認める。

例えば思いつくままにあげれば、家庭では自己機能や対人関係機能は問題ないのだが、職場や学校で仲間と共に感的な関係が確立できず、仲間に對し暴力的になってしまい、周囲が迷惑するといった問題が2年以上続いている事例は、パーソナリティ症の診断が考慮されることになる。たしかに、当人にとって負荷がかからない状況では、自己機能や対人関係機能の障害が露呈しない事例はある。どの生活領域で問題になるかに注意する姿勢は、パーソナリティ症の内実を知る上で有益だと思われる。

もっとも、人間が生まれてからのパーソナリティの成長には個々人で違いがあることをふま

え、思春期の診断には慎重を期すべきであることとも、除外診断基準の形で次のように明言されている。

⑤ 「パーソナリティの異常を特徴づける行動パターンが発達的に適切であれば、パーソナリティ症の診断はつけるべきではない（例えば、思春期において独立した自己同一性を築く途上で生じる悩み、問題行動）。社会政治的衝突を含む社会または文化的要因で説明されるものも、パーソナリティ症の診断はつけるべきではない」。

確かに思春期において、アイデンティティを確立していく途上で自分の存在に肯定的な価値を見出せず、悩み、親に対し反抗し、親や同胞と共に感的な関係が結べない青年は珍しくない。引きこもりも生じる。そうした自己機能あるいは対人関係機能に支障をきたす期間がたとえ2年以上続いても、思春期における許容されるパーソナリティ機能の逸脱と診る姿勢は好感がもてる。そこにも状況論的な動的視点が盛り込まれていることがわかる。

「付加的臨床特徴」の項目では、パーソナリティ症の発症要因について言及がなされ、「定型的なパーソナリティ成長に必要な周囲からの適切な援助が受けられないと、（遺伝的かつ神経生物学的過程を反映する、生得的と考えられるパーソナリティの側面である）気質（temperament）を基礎に現れる傾向がある」¹³⁾ (p. 564) と述べる。つまり、生まれてからの養育環境における虐待などの幼少・児童期の逆境体験などが、他の精神疾患でもあてはまることがあるが、パーソナリティ症のリスク因子としてあげられている。パーソナリティ症が、生物学的因素としての気質と個人が直面する出来事・状況との相互作用のなかで、自己の社会化に不全をきたし、顕在発症するという考え方が明確に表明されていることは意義深い。そこにも状況論的な動的視点が認められる。

2) 軽度・中等度・重度パーソナリティ症、状況論的・動的視点
パーソナリティ症は、重症度から、軽度、中等

度、重度に大別される。その基準は、①自己側面の機能における障碍の程度、その障碍が及ぶ範囲②対人機能の障碍の程度、その障碍が及ぶ範囲③情動面、認知面、および行動面に顕在化するパーソナリティ機能不全が及ぶ範囲、重症度および慢性度 ④これらのパーソナリティ機能不全によって、苦痛や個人生活、家族生活、社会生活、学業、職業あるいは他の重要な機能領域における機能障害が引き起こされている程度である¹³⁾ (p. 555)。

軽度・中等度・重度パーソナリティ症のそれぞれについて、診断に必要な特徴が自己機能、対人関係機能に主眼をおき、具体的に示されている。

例えば軽度パーソナリティ症では、以下のように診断に必要な特徴があげられる。

「障害は自己機能のいくつかの領域でみられるが、すべて障害されているわけではない」(たとえば、自主性の問題はあるが、アイデンティティや自己価値については安定性と一貫性があり、問題ない)「あるいは、障害はすべての領域でみられるが重症度は軽度である。また障害は状況によっては表面化しない場合もある」。「多くの対人関係において問題がある。あるいは、期待される職業上あるいは社会的な役割を果たすうえで問題がある。しかし、維持できている関係もある、すべての役割が遂行できていることもあれば、一定の役割は遂行できている場合もある」。「パーソナリティ症の具体的な表れの程度は、通常軽度である」「軽度パーソナリティ症では、典型的には著しい自傷や他害は生じない」「軽度パーソナリティ症は、個人生活、家族生活、社会生活、学業、職業または他の重症な機能領域において著しい苦痛または機能障害を引き起こしうる。それは特定の領域に限定されるか(たとえば、愛の関係、雇用)、あるいはより多くの領域でみられるがより軽度である」¹³⁾ (p. 556)。

これをふまえ、軽度パーソナリティ症の具体例がいくつか提示される。

例えば「自己肯定感を傷つけられると回復が困難である」、「ほんの些細なつまずきにも対処が困難である」、「上司や同僚と葛藤をもつが、仕事は続けられる」、他者と「途切れてしまう関係にな

るが、より一般的には間欠的あるいは頻繁なマイナーな衝突が特徴である」、「ストレス下では状況や対人関係の把握にいくらか歪みが生じることがあるが、現実検討は保たれる」¹³⁾ (p. 556) など。

以上の具体例から窺われるよう、ICD-11のパーソナリティ症は、個人とその人が置かれた状況との関係に注目し、自傷や他害までの逸脱行動には至らず、人間としての最低限の掟は守れるレベルである。そして(負荷がかからない)「状況においては表面化しない場合もある」一方、「ストレス下」といった特定の状況、特定の生活領域で初めて自己機能や対人関係機能の障害が露呈するといったように、個人が置かれた状況との関係性に注目した柔軟性をもつ動的理をする姿勢を示している。そこには、個人のパーソナリティのパターンは、生物学的素因をもった個人と家庭・学校・職場といった種々の環境とのあいだの絶えざる相互作用のなかで生成するという考えが根本に控えていることがわかる。

職場等での要求水準があがった現代社会において、難治性ないし遷延性のうつ病や不安症が増えている。そうした事例で、パーソナリティの病理が伏在していることが少なくない。その意味で、ICD-11パーソナリティ症の理解における状況論的・動的視点は意義があると考えられる。パーソナリティ症との鑑別疾患の項目では、気分変調症と気分循環症もあげられ、パーソナリティ症の診断もつく事例があることを認め、必要に応じ併存診断も可能としている。そうした併存の場合、パーソナリティ機能の障害は軽度のレベルが多いと思われる。

中等度パーソナリティ症においても、状況論的・動的な視点が明確にみられる「危機に陥ると、自己感は整合性を欠くことがある」「つまずきがあると、情動を統制できなくなり、しばしば非常に感情的になり、簡単に誇めてしまう」「ストレス下では状況や対人関係の把握に大きな歪みが生じことがある」、つまり「軽度の解離状態あるいは精神病様の思い込みや知覚(たとえば、被害観念)が生じることがある」などの具体例がそれである¹³⁾ (p. 557)。自傷や他害行為が出現するパーソナリティ症の事例については、その重症

度は中等度レベル以上とみており、パーソナリティ症においてはじめて現われるとみている¹³⁾(p. 557)。

パーソナリティ症が発現する生活状況として、「仕事」と並び「深刻な混乱、ないし不適切な服従を特徴とする愛の関係」もあがっている。この愛の関係の領域に限局されるパーソナリティ症も想定されていることが考えられる。新聞紙上をにぎわすストーカー行為を繰り返す事例などが、その例となるのではないか。

重度パーソナリティ症においても、「ストレス下では状況や対人関係の把握に極度の歪みが生じることがある。解離状態あるいは精神病様の思い込みや知覚（たとえば、極度の被害的な反応）がしばしば生じる」などの具体例が記述されている。また、重度パーソナリティ症では、「他者との共感性が欠如し、一方的で、他者と喧嘩になり、暴力を振るう行動に出る¹³⁾(p. 558) などと、人間として不可欠な掟が侵犯される病理に達することが示されている。解離症や急性一過性精神症などの診断でもって事例化する病態において、パーソナリティ症、それも中等度ないし重度レベルのパーソナリティ機能の不全が基礎になっている事例は確かにあると思う。伝統的に重症神経症と呼ばれた神経症は、その根底にパーソナリティ機能の深い病理があると考えるよう促す。この点は、精神分析が明確にしたところである。ICDにおける状況論的・動的な視点は、フロイトによって初めて正式に提出された神経症の術語は完全に消えてしまったが、遡れば精神分析の視点と重なる部分があるといえる。

診断についていと、軽度パーソナリティ症では、パーソナリティ機能の障害が顕在化する状況として、職場、さらに愛など1つの生活領域に限定される事例についても診断が可能とする見解を示している。これは従来のパーソナリティ症の診断に大きな変更をほどこす分類といえる。ICD-11では「広汎な生活領域」において出現するという規定が棚上げされた分、診断閾値が下げられ、パーソナリティ症の過剰診断の可能性があるようだ。遷延するうつ病や不安症などの病態把握には有用かもしれないが、パーソナリティ症の診

断が下されることにより、ステigmaを助長することが危惧される。

こうみてくると、ASDについてそのパーソナリティ機能を評価するなら、パーソナリティ症の診断がつく事例がかなりあるはずである。そのため、とりわけ青年期や成人になって初めて顕在発症したとされる高機能ASDについては、パーソナリティ症との鑑別をめぐり議論を呼ぶことが考えられる。

個人に課される生活課題が上昇している現代、これをクリアできない人が増えるのは当然の成り行きである、この適応不全群が、発達障害、ASDと診断され、この新たな診断事例が増えていく側面は否定できないだろう。今後、パーソナリティ症の診断が加わってきて、ASD特にアスペルガー障害とパーソナリティ症の両方の基準を満たす事例が問題になってくるのではないだろうか。

そもそも病態の基本的な把握の仕方からして、ASDとパーソナリティ症には共通性が多い。まず、ともに対人関係機能の在り方に注目するので、人格構造に焦点をあてることで共通している。次いで、顕在発症の引き金につきASDでは学校などに入学する「慣れない経験」や「危機」に直面する状況、かたやパーソナリティ症では「ストレス下」の状況とそれぞれ言い表し、内容的には重なる発病状況が提示されている点でも共通している。

軽度パーソナリティ症の具体例を再び引用するなら、ある状況で、例えば職場で上司に注意されて「自己肯定感を傷つけられると回復が困難である」、職場でのミスといった「ほんの些細なつまづきにも対処が困難である」、職場の仲間と「途切れてしまう関係もあるが、より一般的には間欠的あるいは頻繁なマイナーな衝突が特徴である¹³⁾(p. 556) といった対人関係、これに代償的な性状をもつゲーム依存などの反復的行動や過剰な確認などの強迫的行動が加わると、青年期あるいは成人期ASDの診断を考慮する必要が出てくる。また中等度パーソナリティ症について提示される、「危機に陥ると、自己感は整合性を欠くことがある」「つまずきがあると、情動を統制でき

なくなり、しばしば非常に感情的になり、簡単に諦めてしまう」「ストレス下では状況や対人関係の把握に大きな歪みが生じることがある」¹³⁾(p. 557)といった自己機能の不全が加わる対人関係不良も、これに反復的行動ないし強迫的行動が加わると、青年期 ASD あるいは成人期 ASD の診断を考慮する必要が出てくる。さらに「個人が自身、他者および周囲について体験したり考えたりする様式における少なくとも 2 年間にわたる困難」、「社会、職業、および対人関係で顕著な断絶を引き起こすほどには重度でないか、あるいは特定の関係性または状況に限定される」対人関係不全は、青年期 ASD でも認められることがあるだろう。

3) 幼児期に出現するパーソナリティ症の前兆

興味深いことに ICD-11 では、生涯縦断的な問題意識からパーソナリティ症の前兆が幼児期に出現することも認めている。青年期前の子どもでも「顕著な不適応的な特性が観察されることもあり」、これが「青年期および成人期のパーソナリティ症の前兆」とみなされる事例もある。たとえば、「共感性の欠落（非社会性の一側面）や完璧主義（制縛性の一側面）が、非常に幼い子どもにもみられることがある」という見解も表明されている¹³⁾(p. 566)。もしも「共感性の欠落（非社会性の一側面）や完璧主義（制縛性の一側面）が幼児期に現れるなら、DSM-5 に照らせばすぐさま ASD の診断が下されることだろう。しかし ICD-11 は「パーソナリティ症の前兆」と診る見地もあることを表明しているのである。この種の幼児期事例について、ASD とパーソナリティ症の診断が重なることは、二つの臨床単位が病態として強い近縁性をもって構想されていることになるのは明らかだろう。

ICD-11 における ASD とパーソナリティ症の鑑別に関し、ASD の項では、「一部の自閉性障害を持つ患者に認められる、社会的交流、また社会的相互性の技能が制限されているため、自己の関係性を築き、維持することが困難なのは、一部のパーソナリティ症の困難に類似するかもしれない」としつつ、「しかし、パーソナリティ症は、

自閉スペクトラム症とは違い、反復的で制限された行動パターンは特徴的ではない」¹³⁾(p. 133) と述べている。つまり、対人関係障害では ASD とパーソナリティ症は共通し、区別がつかないことがあることを認めつつ、反復的で制限された行動パターンはパーソナリティ症に「特徴的ではない」ことを鑑別点にあげている。しかしながら、パーソナリティ症の特徴づけでは、「強迫の特徴を持つパーソナリティ症」が挙げられていることから、ICD-11 が説いている ASD とパーソナリティ症の鑑別はなかなか微妙であることが推察される。

ICD-11 では DSM-5 と同様、ASD の発症時期を原則的には児童期に求めていることからして、これをパーソナリティ症との鑑別点に挙げてよさそうに思うのだが、この指摘はない。それは、パーソナリティ症でも児童期に前兆が認められる事例があることを斟酌したことだと思われる。このように厳密に突き詰めていくと、ASD とパーソナリティ症の境界線は不明瞭になっていく。パーソナリティ症について ICD-11 は、正常者との連続スペクトラムを構想する構えをみせている。自閉スペクトラム症についても正常者との連続スペクトラムを仮定することは理論的に十分可能である。

III 統合失調病質（シゾイド）、統合失調気質（シゾチーム）

ASD とパーソナリティ症の境界を論じる上で最も問題となるパーソナリティ症は、ICD-11 では「離隔を伴うパーソナリティ症」と特徴づけられるもので、従来のシゾイドパーソナリティ障害である。

DSM-5 で ASD とシゾイドパーソナリティ障害の鑑別の項を読むと、非常に微妙な言い方がなされていることを付言しておきたい。シゾイドパーソナリティ障害の項目において、「シゾイドパーソナリティ障害をもつ人を ASD の軽症型 と区別するのは非常に困難であるかもしれない。自閉スペクトラム症の軽症型は、より強く障害された社会的交流および常規的な行動や興味によって区別されるかもしれない」¹¹⁾(p. 645) と述べら

れ、シゾイドパーソナリティ障害とASD両者の区別に関し、以前の断言的な表現がなくなり、両者を区別することは必ずしも容易ではないという表現が見られる。

さらに、シゾイドパーソナリティ障害が顕在化する時期として「小児期と青年期に明らかになる」¹⁾(p. 644)と明記され、小児期において対人交流や感情表出の乏しさのため、「変わっているとみなされ、いじめにあうことがある」など例示している。この記述も発現時期が鑑別点にならないことを認めている論拠となるだろう。だとすると、ASDとシゾイドパーソナリティ障害は乳幼児期からして明確な区別は難しい事例が少なくないことを示唆する。

日本ではこのところ、クレッチャによる統合失調病質（シゾイド）、統合失調気質（シゾチーム）の術語、またここから導かれたシゾイドパーソナリティ障害の術語はほとんど使用されなくなり、死語になってしまった観さえある。つまり、従来の統合失調病質、統合失調気質の術語、またここから導かれたシゾイドパーソナリティ症にはASDの術語が充てられているのである。統合失調型パーソナリティ症については、一過性に幻覚・妄想が出現したASDなどと診断されているように思う。

こうした言語使用はスティグマを減らす意義はあると思う。しかし、これまで統合失調病質（シゾイド）、統合失調気質（シゾチーム）の術語についてドイツや日本でなされた現象学的精神病理学、また構造論的精神病理学の見地^{6,7)}からの重厚な人間理解が忘却されていっている。この点は非常に残念である。

筆者は今でも現在の診断体系では臨床的レベルで不安症やうつ病、双極性感情障害、さらに発達障害等と診断される患者の一群については統合失調病質（シゾイド）、統合失調気質（シゾチーム）のパーソナリティであることを頭に入れ、治療にあたっている。このような理解を下敷きにして、毎回の面接が豊かな出会い（Begegnung、フォン・バイアー）の機会となっていき、さらにはささやかながら患者との実存的交流（Kヤスパス）の境地に達する事例も少なくない。そういう

時、医師、患者はそれぞれ互いに今流行の単純な「寄り添い」を許さない、いかんともしがたい他性、単独性を真摯に認めたうえで人間として相互承認がなされているように思う。発達障害時代に入った現代の日本において、臨床現場からこうした実存的な次元に拓かれた、あるいは強度の次元に接する対話が衰退してきているように思える。精神科では外来予約がすぐ取れずオンライン診療に頼る事例が散見される。AIが治療者・カウンセラーになって治療、心理療法をすることさえ行われ出している。今後ますますそうしたあらたな媒体を介した治療が増長していくと思われるが、これでは満足のいく成果が見られない事例もあることは間違いないだろう。

IV AI（人工知能）と親和性をもつ精神科の操作的診断体系

AI（人工知能）がもてはやされる現代、医療においては精神科がもっとも相性がいいかもしれない。実際、操作的診断体系、薬物療法ガイドラインは、AIを既に頭においていたかのようにAIに最も都合のいいように作成されている。AIによる診断、治療は確かに一部の下手な精神科医よりもかもしれない。しかしそれは、現在の診断体系、ガイドラインに即してのことである。筆者は「怠慢な解決」（Aアルト）に甘んじている日本の精神科診療がAIにとって代わられることを真面目に危惧する。

われわれはAIが、人間にとって便利で役に立つ半面で、高度産業社会の利潤追求の論理で動いていることを知っておく必要がある。1970年代後半にミシェル・フローが論じた国家が国民の健康を管理する生政治（ビオ・ポリティック）²⁾は21世紀に入りその勢いを増していることは間違いない。AIは精神科の産業化、国家管理化の動きを推進する格好な言語機械になるのではないだろうか。こうした動向を前に、われわれは精神科臨床実践においてあらたな形の（カントの意味での）批判（Kritik）の知性が要請されていることを最後に指摘したい。

文 獻

- 1) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed, DSM-5. American Psychiatric Publishing, Washington, D. C., 2013. (高橋三郎, 大野 裕監訳) DSM-5精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院, 東京, 2003.
- 2) Foucault M : Naissance de la Biopolitique : Cours au Collège de France, 1978-1979. Seuil, Paris, 2004 (慎改康之訳) 生政治の誕生, ミシェル・フーコー講義集成 8, 筑摩書房, 2008.
- 3) Freud S : Hemmung, Symptom und Angst. 1926, BD19, Gesammelte Werke S. Fischer (大宮勘一郎, 加藤 敏訳) 制止, 症状, 不安, フロイト全集19, 岩波書店, pp. 9-102, 2020.
- 4) Gorog M : Approche phénoménologique et expérimentale du corps en psychiatrie. Thèse de médecine soutenue à Lille 2 le 21 octobre 2009.
- 5) Joubert M : A quoi pensent les autistes? Gallimard, 2018 (佐藤愛, 吉松訳) 自閉症者たちは何を考えているのか? 人文書院, 2021.
- 6) Kato, S. : Verknüpfungen von phänomenologischer Psychiatrie und structureller Psychoanalyse. In : W. Schmitt, W. Hoffmann (Hrsg.), Phänomen-Struktur-Psychose. S. Roderer Verlag, Regensburg, 1992.
- 7) Kato, S. : Phenomenology and structural psychopathology in Japan. Hamanaka T, Berrios GE (eds) : Two Millenia of Psychiatry in West and East. Gakuju Shoin, Tokyo, pp. 143-152, 2003.
- 8) 加藤 敏 : 職場結合性うつ病. 金原出版, 東京, 2013.
- 9) 加藤 敏 : パーソナリティ症および関連特性群—正常なパーソナリティ機能とパーソナリティ症, パーソナリティ特性. 精神経誌124 : 252-260, 2022.
- 10) 加藤 敏 : グローバル化時代の精神病理学—精神科臨床の基本視座. 金剛出版, 2024.
- 11) Kernberg O : Borderline personality organization. J Am Psychoanal Assoc 15 : 641-685, 1967.
- 12) Lingiardi VN, McWilliams N : The Psychodynamic Diagnostic Manual, 2nd Edition. Guilford Press, New York, 2017.
- 13) World Health Organization : (PDF) Clinical Descriptions and Diagnostic Requirements for ICD-11 Mental, Behavioural or Neurodevelopmental Disorders. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240077263> 最終閲覧2025年4月14日

キャリアというマラソンの折り返し点にて考えること： 将来の精神医学、精神医療、神経科学に対する期待

Akira Sawa, M.D.

Johns Hopkins University School of Medicine

Johns Hopkins University Bloomberg School of Public Health

Johns Hopkins Hospital

はじめに

私が最も尊敬する精神科医のお一人である九州大学医学部精神医学教室前教授の神庭重信先生より、現在私が精神医学、医療に対して考えていることを記すエッセイの依頼を受けた。このように比較的自由なフォーマットで、考えていることについて発表せよとの依頼を日本から受けることはこれまで数回あった。最初は2007年の日本精神神経学会での特別講演であり、2回目、3回目は2013年に行われた日本精神神経学会での特別講演、並びに世界生物学的精神医学会での基調講演であった。それぞれ、井上新平先生、神庭先生、そして武田雅俊先生のご高配によるものだった。こうした依頼を受けるのが偶然にも精神医学、神経科学を専攻する医師、医学者としての私のキャリアの節目であることに、なんらかのご縁を感じている。事実昨年2024年のことを私は「キャリアというマラソンの折り返し点」と定義していた¹⁾。したがって、今回の執筆は「迷いと悩み多い自分のキャリアの前半を振り返った時、客観的に精神医学、神経科学というフィールドを眺めたときに何が重要であると考えているのか、そしてそれに対して主観的に自分のキャリアの後半はどうあるべき、と考えているのか」についてまとめてみたいと思っている。

今世紀の医学：3つの相

2007年の特別講演はいわば「かけ出しの若手が、アメリカという地で独立したポジションを持ったとき、何を思っているか」を発表させてい

ただく機会であった。今世紀にはいった頃は、他の医学分野と同じように脳疾患に対しても、いくつかの病理の代表分子を「深く」追求することで病気の理解が進むに違いない、という期待が高まっていた。例えばアルツハイマー病におけるAβ、タウ、パーキンソン病におけるシニクレインがそれに該当する。

一方、2013年ごろは精神医学にとって非常に興味深い転換期であった。コンピュータやデータサイエンスの活用が急に進み、いかに「広く」データを集めるかにも人々の関心が広がった。精神医学の研究分野では、他の医学分野のように正確に深く突き詰めていく熱意というよりは、まずは広くデータを集めてみようということがスローガンとなった。米国にて巨大な寄付をとったプロジェクトが世界を支配し、資本主義の論理でこのスローガンを強化したことでもあった。2013年の講演記録は日本語での出版がなされたが^{2,3)}、自身でそれを読み返すとこうした時代の変遷にあって、自分がどういう立ち位置をとったらいいいだろうかということを思案しているのを見ることができる。今世紀過去25年を振り返るに、時代がこうした2相に分断されながらも発展してきたことが特徴的だと思う。

この2相の分断にやや戸惑いを持ち続けていた私にとっては、2024年の秋に会合を通して知りあった「米国国立がん研究所」の前所長 Kimryn Rathmell 先生との対話は、大変興味深いもの

だった。癌研究の立場から過去25年を振りかえりながら将来展望を話された彼女は、親切にも私にそのスライドセットも共有してくださった。それによると、今世紀の医学は過去の2つの時代があり、今3つ目の時代に突入しようとしていると。1つ目の時代（相）を彼女は「vertical, focused research and care, hypothesis-driven」と表現され、2つ目の時代（相）を「horizontal, team science, data technology, descriptive data-driven」とおっしゃっている。これらこそが過去25年を私が眺めたときに、「深く追求」、「広くデータを集め」と記述した2つに相当するのだと思う。そして Rathmellさんはこれからの10~15年を「new era, 360°, cross-sector collaborations」すなわち「新しい時代、深くも広くも兼ね備えた360度を展望すべき時代」と期待を持ってお話をされたのだ。2024年を「キャリアというマラソンの折り返し点」と考えていた私にとっては、大変勇気づけられるフレーズだった。この3つ目の時代（相）に、精神医学、精神医療は大きく変革し、大きな成果を患者さん、ご家族、そして社会にお届けすることができるだろうか？

精神医学の難しさ、そして期待

精神医学の最も本質的な問題は、疾患の診断基準が「精神疾患の診断・統計マニュアル（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM）」に基づき精神疾患を分類する「カテゴリカルアプローチ」に則っており、その分類が現在も医師の面接頼りで客観的なバイオマーカーがないことだ。後述するように、医師の面接、患者さんの全人的理解はどの医学分野でも必須であり最も重要である一方で、医科学、医生物学の論理にみあったバイオマーカーの欠落は致命的だ。私は DSM の表層的批判者ではなく、1970年代の精神医学の世界的混乱を考えれば、どの医師でもあるマニュアルに則って診断すれば同じ診断に至るとする「信頼性（reliability）」を強調し、そうした診断プロセスや結果における医科学、医生物学の「妥当性（validity）」を割愛せざるを得ない形で、それでも一度は体系的に成立させないといけなかった DSM の歴史的背景、意義

は理解する。しかし、診断基準に医学的妥当性が低いことで、医科学、医生物学の論理に基づくはずであるところの薬物治療においては治療抵抗性の患者群が多数存在するし、今後 neuromodulationなどの治療法を非侵襲的に広げていく上でこの問題は大きな障害となる。すなわち精神医学の難しさは、バイオマーカーなど客観的評価指標がないことにより信頼性と妥当性の乖離が激しく、それが他の医学分野とは異なる大きな懸念を引き起こしていることがある。

実はこの懸念は、今世紀の研究の2つ目の時代（相）において本質的な問題をひき起こした。「広くデータを集める」時期の花形の1つは全ゲノム遺伝学であった。事実私自身も、米国のブロード研究所より日本の統合失調症患者さんの遺伝サンプルを健常人のそれと並列して集め全世界的プロジェクトに協力してほしいと依頼されたことがあった。この試みは、東京都医学研究所の糸川先生と共同リードをとったことで日本の多くの機関との協働体制が確立し、総計約1万例近くのコホートとしてまとめることができた⁴⁾。この達成には前向きことが多い一方で、統合失調症というカテゴリー内での高い「異質性（heterogeneity）」を捨象して1つのグループとしてしまう、「広くデータを集める」タイプの学問の乱雑さを痛感する機会にもなった。「広くデータを集める」際に、医科学、医生物学の「妥当性（validity）」が軽視されているという問題は全ゲノム遺伝学に限られるわけではなく、この2つ目の時代の研究全体に対する本質的懸念である。このような課題を受け、近年、DSMに基づき精神疾患を分類する「カテゴリカルアプローチ」から、医科学、医生物学の論理を丁寧に考慮する「ディメンションナルアプローチ」へのパラダイムシフトも議論されることが多くなった⁵⁾。

私自身は、「ディメンションナルアプローチ」の科学的、医学的意義を認めつつも、実際の臨床の現場での「カテゴリカルアプローチ」の有用性も考慮するというやや折衷主義的な考え方を持つ。統合失調症の分野では、この分野を長年リードして

きた古典的雑誌 *Schizophrenia Research* が2020年すくに世界でこの分野に専門的に取り組む40～50名に対して、「統合失調症」をどのように考えるか、という特集を組んだことがあった。私もその中の1名として “Paradigm shift on the concept of schizophrenia that matches with both academic and clinical needs” と題する論文を発表したが⁶⁾、多くの他の専門家も比較的近い立場にいるようだった⁷⁾。こうした立場は他の医学分野での「プレシジョンメディシン (precision medicine)」に近いものである。すなわち、古典的な診断分類を急激に破壊するわけではないが、その各分類内での異質性について丁寧に配慮し、異質性の根拠になるメカニズムに立脚した「バイオマーカー」を見つけ、客観的に定義できるサブグループを定義しよう、そのために医科学、医生物学を活用しようというものである。さらなる詳細については本論文については割愛するが、「深く」「広く」を対立的2相とするより、360度のバランスある視点を持った新しい3つ目の時代(相)にこそ、この生産的折衷主義は大きな成果を生み出す可能性があると期待できると考える。

マルチステークホルダーによるアプローチ：証明と意味の理解

医学生は学究の始めに「医学とはサイエンスとアートの融合であり、それらを融合できてこそ良き臨床、患者診療ができる」と教えられる。これは、人間が世界を認識する際に少なくとも2つの主要な論理によってそれが行われるとする根本的な考え方を反映するものと思われる。それら2つの論理とは「empirical」、「empathic」である。前者は現在の多くの科学、特に実証主義的な自然科学の原理であり、「証明 (validate)」が論理の原則である。後者に対する日本語訳はなかなか適切なものがない（共感という言葉が当てられることもあるようだが、これは不正確だ）。

「Empathic」の根本には、科学的実証が直接できなくとも、人間には相互理解をする能力が本質的に備わっており、それを用いて物事を説明していくことができるとする前提がある。これは、実証主義の科学における証明に対して、「理解

(understand)」が論理の原則となり、たとえば歴史の把握などにおいて用いられている。医学は自然科学の一学問でありながらも、人間をダイレクトに扱う特徴ゆえ、単に自然科学の「empirical」の論理のみならず、「empathic」の論理を必要とし、それら両方のバランスが重要なのだ。

精神医学は医学のなかにあって「empirical」な論理による学問的体系の組み立てを比較的困難としてきた分野であったが、精神医学の「プレシジョンメディシン」といえる生産的折衷主義のもとで、医科学、医生物学を徹底応用、活用する可能性が広がっていくものと信じている。一方、いかに empirical な側面が強化されても、精神科の臨床において最大の問題となる、患者さんが精神に変調をきたし困窮し、症状を示す「意味」を捉え、説明することは必ずしも容易ではない。臨床の現場では、この「意味」の把握なしに正しい治療方針を決定できないことが多いだろう。しかし、この「意味」の把握においてはどうしても「empathic」な論理が必要だ。何が患者さん（一人の人間）にとって必要なのかを考える「理解」が求められており、特にそれは治療のみならず、社会への復帰のプロセスにおいて、さらに重要であろう。

2つのマイルストーンが、私がこの問題に対する際の助けとなっている。1つは手前味噌ではあるが、同僚たちと一緒に翻訳し私が監修者となっているジョンズホプキンス大学の精神科の教科書である^{8,9)}。これらの本の読者への手引きにて、私は「empirical」、「empathic」の両者を大事にできる精神医学、精神医療への期待を述べた。もう1つは「マルチステークホルダーアプローチ (multistakeholder approach)」である。ここでは、精神医学、精神医療の健全な発展を加速させるには、アカデミアだけでなく、企業、当事者、家族、支援者など、多様なステークホルダーの有機的な連携が不可欠であると信じ、立場は違うが問題点を共有する人々を相互協働作業者として問題に取り組むアプローチである。ジョンズホプキンス大学統合失調症センターは多数の部門を融合

した多分野臨床研究機関であるが、この機関の責任者として「マルチステークホルダーアプローチ」の実践例としてのシンポジウムを毎年行い¹⁰⁾、また日本では日本医療政策機構との共同シンポジウムにてもジョンズホプキンスでの実践例を応用するようにしている¹¹⁾。

自らのマラソンの前半を振りかえって：良き後半に向けて

研究に関して言えば、私はSolomon Snyder先生のもとで物事を「深く」追求するサイエンスを学んだので、Rathmellさんが定義された1つ目の時代（相）にはそのスタイルがよくマッチしていた。一方で、私の基本が臨床精神医学にあったことから診断カテゴリー内での「異質性」について心配も深く、「深い」サイエンスをやるだけで本当の精神医学に近づいていけるのだろうかという疑念も常に自身の中にあった。こうした最も悩みや迷いの深かった10～15年前に、立場上はジョンズホプキンス大学のある部門のリーダーになった。大学全体でのリーダーシップグループへの参加は表層的には上昇気流に乗りかかったかともいえるのだが、私にはその追い風がどうしても地盤の強いものに思えなかった。

それゆえ、私は追い風に表層的に乗るのでなく、全く違う選択をした。10年ほど前のことだ。それは「何としても、自分たちが直接出会った患者さんからの多軸多階層のデータから、新しいメカニズムを見つけ本質的発見をしたい。そしてその人々と一緒に協働作業しよう。その結果として得られた良いことを、その方々、そして広く世界に還元したい」ということだった。これためには、自分自身が米国での臨床資格も持ち、自分たちのチームで患者さんと出会い、コホートを確立し、ゼロからの「深い」解析をし、最終的には臨床の場に還元する、ということである。ジョンズホプキンス統合失調症センター長の立場は役に立つこともあったが、実際にやっていたことは地盤固めの作業、プロセスがほとんどだった。僕が同僚と共にコツコツ地盤固めをやっている頃、膨大なデータを、多施設連携活用を通して「広く」

（そして浅く）解析する流れがどんどん広がり、Rathmellさんが定義された2つ目の時代（相）のヒーローを次々と生んでいった。それゆえ、2014年ごろからの8、9年間、これで本当に大丈夫だろうかと毎日のように悩み、日々が本当に苦しかった。臨床に時間を使い、コホートをゼロから作るというのでは業績も出ない。しかしうやく、ここ1、2年、我々のコホートもある程度の形を持ちながらさらに発展するようになり、世界的医学展望も Rathmell さんのいうところの3つ目の時代（相）に入り、ほぼ10年ぶりに自分のニッチを見出し始めている。

マラソンでいえば、私は10キロから20キロ地点でほぼ落伍しかけたといっていいのかもしれない。でもなんとか持ちこたえた今、私は1つの大きな財産を持っている。それは一緒に働いていく仲間だ。勝ち馬判断のように風見鶏のように近づき離れていく方もいたが、これ以上難しいことはないほどの困難な時期もずっと継続的に一緒に歩んでくださる方がいた。これは奇跡ともいえる、というのが本音だ。これ以上の感謝の言葉はない。薄氷の上を踏む思いはまだ変わらないのだが、キャリアのマラソンの折り返し点を2024年とし、これから後の後半にて本当に良い仕事をしていきたいと願っている。今後の20年を考えると、精神医学の「プレシジョンメディシン」といえる生産的折衷主義のことで、医科学、医生物学が活用され新しい治療法は見つかっていくだろうと、私は前向きである。この「empirical」の論理の中で、私自身のグループにおいても少なくとも2つ、できれば3、4の新薬、新規治療法に根本的な貢献をすることを目標にしている。ただしそれだけでは絶対的に不足であり、いかに「empathic」な側面に対する努力を継続していくかは必須だ。

私は昔日本に住んでいた時に、かつての東京マラソンのコースであった港区田町駅付近に住んでいたこともあり、時々マラソンを見に行っていた。最も印象的だったのは、1991年の世界陸上の男子マラソンだ。あまりに暑い日で脱落者も続出



図1 3つの相を持って進展してきた今世紀の精神医学

「米国国立がん研究所」の前所長である Kimryn Rathmell 博士は、21世紀の癌研究の発展を過去4半世紀の2相と、それらを統合した今後の第3相について、お話しされたことがあった。彼女との対話を通し、彼女が作成されたスライドのフォーマットから、精神医学、精神医療、神経科学にも適用されるエッセンスを抽出し、ここにまとめた。

した。この日、前半にはとても地味な存在だったが、後半からじわじわ頭角を表し、最後の登り坂からは信じられないような独走をした選手が優勝した。医療、医学はレースではなく、患者さんやご家族のために地道に行う「サービス」ではあるが、この時あまりに圧倒的な最後の走りは私に勇気を与えてくれている。このレースと違う点がもう1つあるなら、医療、医学はチームプレーであるということだ。上述のように私は、私たちのチームの一員として、このチームに誇りを持っている。この勇気と誇りを持って、医師として人間としての矜持を深い感謝の念と共に持って、ぜひキャリアのマラソンの後半で頑張っていきたいと思っている。

追記

本論文では、かつて私自身のホームページにて発表した文章を再活用している箇所があることをお断りいたします^{12,13)}。図については Kimryn Rathmell 博士が作成されたスライドを2次使用の可能性があることの許可をいただいた上で、そこから本論文用に改変、再作成したものであることをお断りいたします。その図の作成には Ms. Yukiko Y. Lema のお力を借りました。また、私どものセンターの活動に参加してくださっている

全ての方々に感謝します。

引用文献、引用リンク

- 1) <https://www.psychiatry.fim.med.kyoto-u.ac.jp/post/no-22>
- 2) Mind the Gap.
Sawa A.
Seishin-shinkeigaku-Zasshi. 2014; 116: 873-879
- 3) Opening lecture of WFSBP 2013.
Sawa A.
Japanese Journal of Biological Psychiatry. 2014; 25.
- 4) Psychiatric genomics consortium : Japanese contribution to the international psychiatric consortium.
Sawa A, Horiuchi Y, Arai M, Higuchi T, Itokawa M
Experimental Medicine, Japan. 2022; 40.
- 5) Schizophrenia.
Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB
Lancet. 2016; 388: 86-97.
- 6) Paradigm shift on the concept of schizophrenia that matches with both academic and clinical needs.
Sawa A, Yang K, Cascella NG
Schizophrenia Research. 2022; 242: 123-125.
- 7) Reinventing schizophrenia. Updating the construct.
Tandon T, Keshavan M, Nasrallah H
Schizophrenia Research. 2022; 242: 1-3.
- 8) <https://www.psychiatry.fim.med.kyoto-u.ac.jp/publications/perspectives>
- 9) <https://www.psychiatry.fim.med.kyoto-u.ac.jp/public>

- ations/spe
- 10) https://www.hopkinsmedicine.org/psychiatry/specia_lty-areas/schizophrenia/symposium
 - 11) https://www.psychiatry.fim.med.kyoto-u.ac.jp/post/_no-11
 - 12) https://www.psychiatry.fim.med.kyoto-u.ac.jp/post/_no-26
 - 13) https://www.psychiatry.fim.med.kyoto-u.ac.jp/greeti_ng

当事者は今の精神医療に何を求めているか —オンライン診療について—

一般社団法人精神障害当事者会ボルケ 代表理事 山田 悠平

キーワード：障害者権利条約、オンライン診療、共同創造

はじめに

日頃の当事者活動の柱として、国連障害者権利条約の実施がある。この条約のスローガンに「私たち抜きで私たちのことを決めないで」というものがある。これは、条約がつくられる過程で障害者コミュニティから盛んに言われたところだが、当事者抜きに物事が決められてきたこれまでのあり方へのアンチテーゼも含まれる。つまり、精神医療についても当事者のニーズを踏まえた方向性のあり方が求められている。現行の精神医療は、「私たち抜きに私たちのことを決めないで」というあり方にどこまで適っているだろうか。

日本政府は2014年に同条約を批准し、その履行状況について2022年に国連障害者権利委員会の審査を受けた。たとえば、国連障害者権利条約第25条は、障害者が障害のない人と同等に、差別なく保健医療サービスを受ける権利を定めている。委員会の総括所見では、日本の医療分野における障害者差別の課題として特に精神科医療の制度上の立てつけについて言及している。総括所見において、現行の精神保健及び精神障害者福祉に関する法律（精神保健福祉法）において精神科医療が一般科医療から分離されている制度および地域社会に根ざした十分な保健サービス・支援が欠如している点について、委員会は懸念を示している。これは、精神科医療のみが特別扱いされ、制度的に区別されている状況自体が、障害者（この場合、精神障害のある人）に対する構造的差別を招いているとの問題意識によるものだ。また委員会は、障害者が医療施設や医療情報を利用しにくい状況、医療従事者による障害者への偏見、合理的配慮の欠如なども指摘し、これらが精神障害者にとって医療アクセス上の大きな壁になっていると

指摘している。

近年、筆者が具体的な提言アクションとして精神科領域におけるオンライン診療の選択肢の普及がある。本稿では医療アクセスの権利保障の観点からこれについて論じてみたい。

当事者からの期待の声

情報通信機器を用いて患者と医師がリアルタイムで対話し、診療を行う形態であるオンライン診療（遠隔診療）は、日本では1997年に医師法20条に関する通達で「直接の対面ではない遠隔診療も診療として認められる」ことが明確化され、当初は離島やへき地への限定的な適用からスタートした。2015年には厚生労働省が「遠隔診療は離島・僻地に限らない」とする方針を示し、2018年には「オンライン診療の適切な実施に関する指針」が策定されて同年の診療報酬改定でオンライン診療料が新設された。以降、オンライン診療の保険適用範囲は段階的に拡大され、診療報酬上の評価も見直されている。ただし2020年以前は原則「初診対面」が求められ、オンライン診療は再診等に限定されていたため、精神科領域でも積極的な導入は進んでいなかった。転機となったのは新型コロナウイルス感染症（COVID-19）流行下の特例措置である。2020年4月以降、感染拡大防止の観点から時限的にオンライン診療の規制が大幅に緩和され、初診から電話や情報通信機器による診療・処方が医師の判断で可能となった。この特例措置によって、精神科でも電話再診やオンライン診療を利用するケースが一時的に増加し、患者の利便性向上に寄与したとされる。厚労省の調査によれば、COVID-19流行に伴う特例措置でオンライン診療の利用は当初急増したが、その後の伸び率は

緩やかで、依然として広く定着したとは言えない状況である。

精神科領域でのオンライン診療に対して、当事者の声やニーズは多様であるが、総じて「利用を望む肯定的な声」が大きくなっている。COVID-19で日本社会が大きなパニックに襲われていた2020年4月に精神障害当事者会ポルケが実施した「精神障害がある人の新型コロナウイルスの影響後の生活に関するアンケート調査」(有効回答371件)では、オンライン診察を利用したいと考える患者が一定割合以上いることが明らかになった。通院に心理的・身体的な負担を感じている当事者にとって、自宅から診療を受けられるオンライン診療は大きな魅力であり、「医療アクセスの環境がより充実するのでは」と期待する声が寄せられている。

従来から、実際にオンライン診療を利用した当事者からは、利点に関する具体的なポジティブな感想が数多く報告されている。例えば、ある当事者は「妊娠・出産と重なり通院が大変な時期でもオンラインで診療を受けられてよかったです」と述べる。「病院の待合室にいる時間は緊張するので、オンラインだとそれが無くて嬉しい」という声や、「自身の引きこもりの経験から、外出が困難な人にとって、画面越しでも治療を継続できることに大きな意味がある」「強制入院を経験した中で病院に行くのが怖い。オンライン診療だとまだ安心」といった精神障害や精度を背景にした意見もあった。さらに、「仕事と通院の両立が難しく通院を中断した結果、症状が再発してしまった。同じような患者のためにもオンライン診療は非常に有効で、治療のハードルが下がることを期待している」という切実な声も聞かれた。家族の声としても、「在宅介護・支援をしながら治療を続けられる」「移動介助の負担が減る」といった歓迎の意見があるようだ。日頃より地元の地域活動でお世話になっている人からは「精神科受診への第一歩を容易にするツールとしてオンライン診療は歓迎されるのでは?」という意見をもらったことがある。

これらのコメントに共通するのは、オンライン診療によって通院の負担や精神的ハードルが下が

り、結果的に治療の継続や早期受診につながるという期待感である。

精神医療におけるオンライン診療の検討状況

他方で、数年のオンライン診療の法的枠組み・規制に関して、精神科領域では慎重な姿勢が見られた。筆者が当事者委員として参画の機会を得た検討会で作成された「情報通信機器を用いた精神療法の指針」(厚生労働省令和4年度障害者総合支援事業)では、精神科の初診におけるオンライン診療は原則行わないなどとされている。

しかし、オンラインによる精神療法への有用性を示すエビデンスが再評価されて、政策的にもオンライン診療の活用促進へ舵が切られつつある。たとえば、国内外の研究では、精神科領域のオンライン診療は対面診療と比較して治療効果や継続率に有意な差がないことがメタ分析等で示されており、国内でも慶應義塾大学らのグループによる複数疾患対象の無作為化比較試験でオンライン診療併用の有効性が確認されている。この試験では、オンライン診療を組み合わせた群で患者のQOL指標が対面群に劣らず、むしろやや上回る傾向があり、通院時間・費用の削減といった利点が明確になった。有害事象の発生率にも差はなく、安全面でも大きな問題は認められなかった。

こうした当事者のニーズやエビデンスの評価を受け、政府は制度面の整備に着手している。2023年6月の規制改革実施計画(閣議決定)では、「精神科・小児科等でオンライン診療が技術的に可能でも診療報酬上認められていない項目があるため普及の妨げになっている」とし、精神科領域でオンライン診療の報酬評価の見直しを検討するよう求めている。また、現行指針で禁じられている初診からのオンライン精神療法についても、患者団体や研究者から強いニーズがあること、欧米では初診から実施されていること、国内外で有用性のエビデンスがあることなどから、安全性・有効性を検証したうえで指針の改定を行い、初診・再診ともオンライン診療をより活用できるよう見直す必要が言われている。

現時点(2025年)における実施状況としては、オンライン診療を提供する精神科クリニックや病

院は徐々に増えてきているが、全体から見ればまだ限られています。特に地方ではインターネット環境や人員の問題から導入が進まない例もある。一方で都市部では、一部のメンタルクリニックが積極的にオンライン診療を取り入れ、新患受付や再診フォローに活用している。また民間企業によるオンラインカウンセリングサービス（医療ではなくカウンセリング領域）なども登場し、従来支援にアクセスしづらかった層へリーチする動きも見られる。ただし、オンライン診療は保険診療として行う場合には診療報酬点数が対面より低めに設定されていることもあり、医療機関の採算上のインセンティブが十分でない側面もある。今後、診療報酬上の評価改善や機器・通信環境の整備、医師・患者双方への啓発が進めば、精神科オンライン診療の利用はさらに広がっていくと期待されるのではないだろうか。

オンライン診療に関する課題の解決も必要

当事者のニーズが認められる一方で、当事者が感じている課題感も存在する。例えば「画面越しだと医師にうまく症状を伝えられているか不安」「機械の操作に不慣れで緊張する」といった声や、通信トラブルへの懸念がある。特に高齢の患者などITリテラシーが十分でない場合や、逆に若年層でも重い症状で対話が難しい場合など、オンライン診療が万能ではない点は考慮しなくてはならない。また「自宅から診療を受ける場合、同居する家族に話を聞かれないと心配」「プライバシーを守れる環境を整えるのが難しい」という指摘もある。実際、精神科医療ではプライバシー確保と信頼関係の醸成が非常に重要であり、自室であっても家族がそばにいる状況では本音を話しづらいケースも考えられる。当事者からは「オンライン診療を利用する際の環境づくり（通信環境）を支援してほしい」といった意見も挙がっている。

総じて、精神科オンライン診療に対する当事者のニーズは高く、肯定的評価が多い一方で、安全・安心に利用するためのサポート（技術的支援やプライバシー配慮）や、診療の質保証に関する不安の解消が課題として残っている。当事者としてはオンライン診療を自身の状態に合わせて上手

に活用し、対面と併用しながら継続的に治療を受けたいという希望が多いのではないだろうか。もちろん、オンライン診療それ自体は選択肢のひとつであることが適当であるし、利用を望まない人にまで強いられることはあってはならない。冒頭述べてきた障害者権利条約25条の実施の観点から、オンライン診療の普及については、身体科と同様の基準で制度設計上、推進されることが望ましい。

まとめ

本稿では、オンライン診療の可能性について縷々述べさせていただいた。振り返ると、精神医療のありかたそのものをより前向きに考える経験が筆者にとっては稀有である。これまでの精神医療についてなにか訴える際には、どこか被害者の立場であることが多かった。確かに、非自発的医療や侵襲的な医療や精神科病院での生産虐待の問題など大きな課題は積み残されている。「私たち抜きに私たちのことを決めないで」については、「これはおかしい。やめて欲しい」といったネガティブな実態をなくすためのものだけではなく、「こうあってほしいという」といった希望や願いを叶えるようなものがあるのではないか。今のあり方を脱構築しつつ、これから的新しいあり方にむけて共同創造が期待されている。本稿で取り上げてきた精神医療におけるオンライン診療の普及は、当事者のニーズとエビデンスに適う制度設計を構築するという観点で、今後の精神医療のあり方を考える象徴的な出来事だと考えている。

参考文献

外務省：日本の第1回政府報告に関する総括所見

<https://www.mofaj.go.jp/mofaj/files/100448721.pdf>

厚生労働省：新型コロナウイルス感染症患者の増加に際しての電話や情報通信機器を用いた診療や処方箋の取扱いについて、2020/2/28.

<https://www.mhlw.go.jp/content/000602426.pdf>

株式会社野村総合研究所：情報通信機器を用いた精神療法を安全・適切に実施するための指針の策定に関する検討一報告書（厚生労働省 令和4年度 障害者総合福祉推進事業）、2023

<https://www.mhlw.go.jp/content/12200000/00111365>

7.pdf

- 根本清貴, コロナ禍における電話再診, 予防精神医学, 2022, 7巻, 1号, p.13-17
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jseip/7/1/7_13/pdf/-char/ja
- 吉村健佑, コロナ禍におけるオンライン診療の動向. Depression strategy : うつ病治療の新たなストラテジー. 11(3)=41 : 2021. 9, p.8-11.
<https://ndlsearch.ndl.go.jp/books/R000000004-I031802658>
- 精神障害当事者会ボルケ：精神障害がある人の新型コロナウイルスの影響後の生活に関するアンケート調査 報告レポート, 2020

https://porque.tokyo/2020/06/23/covid-19_survey_report/

- 岸本泰士郎, 精神科領域オンライン診療のエビデンスとニーズ, 精神保健医療福祉の今後の施策推進に関する検討会—資料6, 2025/3/10
<https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001439127.pdf>

厚生労働省：精神障害にも対応した地域包括ケアシステムの構築における情報通信機器を用いた精神療法の活用に向けた研究報告書（令和6年度厚生労働科学研究費補助金 障害者政策総合研究事業）2025.
<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/176338>

高齢者の不眠と過眠、その背景にある 神経基盤に関する考察

秋田大学大学院医学系研究科 精神科学講座 教授 三島 和夫

神庭：ご参加いただきありがとうございます。

本日は、秋田大学大学院医学系研究科精神科学講座 教授の三島和夫先生にお越しいただきております。先生は、秋田大学医学部医学科をご卒業後、精神科学講座助教授を経て、米国へご留学され、2002年バージニア大学時間生物学研究センター研究員、2003年スタンフォード大学医学部睡眠研究センター客員准教授、その後2006年からは国立の精神・神経医療研究センター睡眠・覚醒障害研究部 部長をお務めになり、2018年から現職および秋田大学の附属病院 副院長、臨床研究支援センター長、そして岩手医科大学の客員教授を務めていらっしゃいます。

先生は睡眠学会、生物学的・精神医学会の理事、老年精神医学会、臨床精神神経薬理学会、日本時間生物学会等の評議員、日本精神神経学会の代議員、日本学術会議の連携会員、そして WPA (World Psychiatric Association) のボードメンバー、World Sleep Society のボードメンバーなどをお務めです。

また、ガイドライン診療マニュアルの作成にも数多く携わってきていて、睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン、睡眠障害治療薬の治験ガイドライン、精神科薬物療法の出口戦略ガイドライン、精神科薬物療法の出口戦略ガイドライン実践マニュアル等があります。その他にも数多くの政府の審議会や、PMDA の専門委員長などをお務めですが、時間の関係で省略します。先生からは、『高齢者の不眠と過眠、その背景にある神経基盤に関する考察』と題してお話しㄧだきます。大変、楽しみです。どうぞよろしくお願いします。

三島：神庭先生、大変、丁寧に紹介していただき、ありがとうございます。このような由緒ある

研究所のセミナーにお招きいただき、とても光栄に思っています。神庭先生は私も関わっているAMED のプログラムオフィサーでもあられ、本日は非常に緊張してこの地に参りました。さて、私が、学位研究が終わって次に何を研究しようか考えていたときに、私のメンターであった大川匡子先生が、認知症の睡眠と行動障害を研究していました。私は、そのときはまだ研究費などもほとんどなかったため、手元に何台かあった活動量計や深部体温計を使って、その当時パートに行っていた精神科専門病院の認知症病棟で、ひたすら認知症の患者さんの睡眠や生体リズムのデータを取りっていました。

睡眠時間は年齢とともに短くなるという話をよく聞いていたのですが、実際に認知症患者の睡眠を見ていると、昼夜にわたりかなりよく寝る患者が多いことに気付きました。最近になって、さまざまなコホート研究や病理研究から、認知症では不眠ではなく過眠を示す患者が存在することが明らかになってきました。そのことについて、実験データも含めて紹介できればと考えています。

健常者では年齢とともに総睡眠時間がだんだん短くなることはよく知られています。これは健康な方の、実験室の中で取った PSG データです。実質的な睡眠時間が短くなり、睡眠効率も落ちてきます。特に、深いノンレム睡眠が減るのが特徴です。寝続けられない、ささいな刺激で目を覚ますなどの中途覚醒が高齢者の睡眠の一般的な特徴です。

これが、6年前になりますが最も新しい、加齢に伴う睡眠のパラメータの変化のメタ解析です。ここでも結論としては同じです。総睡眠時間が減る、睡眠効率が低下する、中途覚醒時間が増える、そして、寝つきにかかる時間はさほど変化しないということが、一般的な特徴として示されて

います。一方で、それ以外の睡眠パラメータにはほぼ加齢変化はないか、あってもごく軽微です。グラフ上の一つ一つのドットが一つの研究の平均値を示しているのですが、このばらつきの大きさがむしろ興味深い点です。研究によって同年代のデータでも大きく異なります。恐らくは、参加している被検者のライフスタイルや、体質の差、つまり個人差が大きいことを反映しているのではないかと思っています。

もう一つ、この手の睡眠研究で最も問題だと感じていることは、夜中の睡眠ばかり見ているということです。このスライドのデータはアクチグラフで取った睡眠です。アクチグラフの見方は、多くの先生がご承知だと思います。赤のラインで示しているものがアルゴリズムで判定された睡眠時間です。加齢とともに、睡眠のタイミングが早寝早起き型にシフトするということが明瞭に示されています。また、夜間に黒々としたドットが見えます。これは中途覚醒です。頻回に中途覚醒し、トイレ歩行していることが分かります。若い頃に比べ、寝続けられないということは明瞭に示されています。PSG研究と合致したデータです。

ところが、高齢者の場合は昼間に相当、寝ているのです。本人が寝ていないと言っても、例えば携帯型の脳波計などを使って自宅で調べると、かなり長い午睡をとっていることがしばしばです。このライフスタイルの影響が、加齢との睡眠の変化を測定した研究では、あまりきちんとカバーされていないという点が問題になっています。

これは米国の Sleep Foundation という団体が調べた調査で、高齢者の睡眠の実態を反映しているのではないかと思い、持ってきました。査読付きのデータではありませんが、若い世代は、午睡の頻度は100日に満たないくらいでしょうか。睡眠不足のために週末あたりに午睡をよく取っているのだと思います。もしくは日中の授業中などに寝ているのかもしれません。この世代では1回の午睡の長さが非常に長いです。しかし、年齢が高くなるに従って、睡眠負債が大体、取れてくるので、1回の午睡時間は短くなっています。55歳超の中高年になると、1回の午睡時間は最も短くなりますが、とにかく頻繁に午睡を取るよう

になります。リタイア世代では、後で紹介するように、覚醒する力が落ちてくるのです。特に、認知症の方で覚醒力が低下します。

最初に、認知症の睡眠覚醒障害について紹介します。認知症の場合には、原因が特定できない不眠や過眠がかなり存在し、かつ、睡眠時間が昼夜に分散する傾向があることが分かっています。これは少し余談になりますが、私は以前、国立精神・神経医療研究センターにいたときに、厚生労働省の保険局から、グループホームと在宅の高齢者の方で、要介護認定を受けてその後、入所する方たちの因子分析、要因分析を依頼されました。アテンダントに24時間ずっとくっついて、1日の内でその方が何をしているかを調べていく1分間タイムスタディという、非常に手間のかかる調査を行いました。

認知症にかかっている方で、最も頻度の高いBPSDが睡眠障害です。入所する因子としては、女性であることや、BPSDの中での攻撃的行動があるか、また、それよりも昼夜逆転、睡眠症状がある場合、入所に至ってしまうことが多いということが示されました。

高齢者の、特に認知症の方の睡眠障害をかなり詳細に、メイヨークリニックの研究者たちが調べてデータ化しています。レビューや小体型認知症ではとりわけ睡眠障害が多いことがよく知られています。レム睡眠行動障害もここに挙がっていますが、その他にも周期性四肢運動障害やレストレスレッグス症候群が、よく合併します。他には睡眠時こむら返りや睡眠時無呼吸など、さまざまな睡眠障害が、かなり頻度が高く、かつ、複数併存していることが多いとレポートされています。そして問題となるのが、さまざまな診断基準に当てはめ、原因がよく分からぬ不眠と過眠が最も多いという事実です。

不眠はともかく、過眠症状を訴えるケースがかなり多いということは、認知症を専門にしている先生たちは体感的にご存じではないかと思います。従来、認知症の睡眠構造の変化は、かなりよく調べられていて、徐波睡眠量の減少や睡眠効率の低下、中途覚醒の著しい増加など、通常の加齢変化をさらに上回る顕著な睡眠の質の低下が生じ

ます。また、アルツハイマー病の場合にはアセチルコリン活動が低下するので、通常の加齢変化と異なりレム睡眠が減少し、かつ、レム潜時が延長してきます。ところが、実は、総睡眠時間については、減少するという報告もあるものの、あまり変わらないという報告も混在しています。私が本当に認知症で睡眠時間が短くなるのか疑問に感じていたということは、冒頭に話したとおりです。私は、以前、取ったデータをよく見直してみました。アルツハイマー病の患者110名と、エイジマッチした健常高齢者43名の、アクチグラフで取ったデータです。2週間から4週間にわたりデータを採取し、そのうちの45名は長期間追跡をしていたので、異なる病気で複数回、評価することができます。

このようなデータを見ていくと、確かに夜間の睡眠時間は健常高齢者群と比較して、FAST分類で示すように認知症が進行すると、かなり短くなります。右側に、異なる病期で測定できた、同一患者のデータをラインでつないでありますが、おおむね認知症の進行とともに、夜間の睡眠効率が低下しています。

ところが昼間の睡眠を見てみると、それと同等程度に、午睡時間が非常に延びることが分かりました。結局、昼夜を合わせた1日の総睡眠時間は認知症が進行してもほとんど変わりません。同じ個人で調べても、追跡期間は平均して3年程度ですが、ほぼ横ばいであることが分かりました。要するに、これまで夜間の睡眠の質の低下や持続性の低下など、睡眠時間の短縮といわれていたものが、認知症については昼夜に分散してしまい、トータルの睡眠時間はあまり変わらないのではないかというのが私の印象です。そしてその背景要因として、昼間の覚醒度が低下していることが、最近の研究で分かってきました。

実際に、このような睡眠パターンをアクチグラフで分類すると、本当に昼も夜も寝ない活動型の方もいますが、昼間に傾眠がちとなりそのため夜間の睡眠の持続性が非常に悪くなるという方も相当数います。ほかに睡眠時間帯が定まらず、睡眠時間がまばらに混在てくる不規則型があります。非常にバリエーションが多く、夜間の睡眠だ

けを見ていっては、こうした現象は把握できません。

これまで認知症の不眠に関しては、催眠鎮静系の薬剤を中心にしてさまざまなRCTが行われていますが、いまだにガイドラインで明確に推奨される薬物療法はありません。このようなさまざまなタイプが対象者に混在してくると、催眠鎮静系の薬剤は効果が出ないというのは当然だと思います。認知症の睡眠診療については、昼夜の睡眠の評価をした上で、薬物療法を選択することが必要です。

次に、このような背景にある睡眠覚醒神経核の器質障害について、レビューをしてみたいと思います。最近、オレキシンの登場以降、脳内の睡眠覚醒のレギュレーションに係る神経核についてのさまざまな啓発が進みました。基本的に脳内には多数の覚醒系の神経核があり、恐らく最も強いものは、結節乳頭核からのヒスタミン投射系だと思います。その他にも中脳被蓋あたりからのアセチルコチニン系や、青斑核からのノルアドレナリン系、また、縫線核からのセロトニン系などさまざまあり、多くの神経伝達物質は覚醒系に働きます。

一方で、睡眠系神経核は数少なく、代表的なものは腹側外側視索前野 VLPO です。これらの神経核群が昼夜で相互抑制かけて睡眠覚醒を引き起こし、生物時計である視交叉上核がそのタイミングに関わっているというモデルがつくられています。アルツハイマー病では、視交叉上核の細胞障害が、病初期から顕著に進むことが分かっています。また、アルツハイマー病では黄斑変性病や視神経萎縮も見られやすいので、光同調もうまくいかず、リズム障害は早期に出てきます。以前行った研究でも、アルツハイマー病ではメラトニンの分泌が顕著に低下していました。日中の太陽光への曝露が少ないためにメラトニンの夜間の分泌量が低下することに加えて、24時間に同調できないために本当なら夜間にピークが来るメラトニンの分泌が、昼間にずれ込むことも明らかになりました。

認知症では睡眠系神経核も障害されます。生前にアクチグラフで睡眠の評価が行われた高齢者

を、亡くなった後に剖検で VLPO を調べてみると、ガラニン含有神経細胞の減少が認められ、かつ、生前の睡眠の分断化と相関していたというデータが出されています。

また、アルツハイマー病ではアセチルコリン神経系の機能低下から、レム睡眠の減少やレム潜時の延長が起こります。レム睡眠の異常が、ADE の早期兆候として利用できるのではないかという研究が出てきています。Framingham Heart Studyによれば、60歳以上の方321名を19年、追跡したところ、経過中に32名が認知症を発症し、レム睡眠の割合がより低く、レム潜時がより延長していることが、その後の認知症発症リスクの上昇と関連していたということが報告されています。

オレキシン系については、髄液中のオレキシン濃度と中途覚醒時間等が相関するという有名なデータが JAMA Neurology で報告されています。いったんオレキシンが上昇してしまうと、再入眠困難も含めて夜間の覚醒度が高まってしまい、悪循環を形成します。

以前から認知症の前駆症状、リスク要因としての睡眠症状についてさまざまなコホートデータが出ています。コロンビア大学のコホート研究では、睡眠充足感がない、睡眠の持続性の悪さや睡眠時間の短さが、発症リスクと関連していると報告されています。ただし、ここ数年で、眠気が認知症の発症と関連することを示す良質なコホート研究のデータが出てきました。一つは、ハーバード大学のグループが行った Rush Memory and Aging Project の結果です。1,401名の方を、最長14年にわたり追跡した研究です。この研究では、アクチグラフによって客観的に推定される日中の過眠、午睡時間の経時的な変化と、アルツハイマー型認知症発症との関連について検討しています。その結果、昼寝が1回当たり1時間以上の方や、昼寝を1日1回以上する方は、そうでない方に比べて両者とも AD の発症リスクが1.4倍でした。夜間の睡眠パラメータを調整しても、昼間の眠気がリスク要因として残っています。

もう一つが、カリフォルニア大学のグループから出てきたデータです。この研究では、数は少な

いですが、アルツハイマー型の患者10名と、進行性核上性麻痺の患者9名を対象としています。彼らは生前に睡眠状態を睡眠ポリグラフで評価できていた、その方たちが亡くなった後に剖検で、皮質下ニューロンの組織学的な検証を行っています。覚醒系神経核、つまり結節乳頭核や、オレキシンの産生細胞がある視床下部の外側領域、青斑核等々の、変性、脱落が非常に強く、かつ、脱落の度合いと生前の過眠症状等の関連があったといいます。

最後に、睡眠薬による認知症リスクについて、最近のデータを少しまとめてみます。ベンゾジアゼピン受容体作動薬は認知機能に影響を及ぼしますが、特にワーキングメモリーや注意機能、処理速度、言語的推論など、さまざまな認知機能が障害を受けるということが知られています。ベンゾジアゼピン受容体作動薬が認知症のリスクになるというコホート研究がいくつか出ていましたが、2018年にはメタ解析の結果が発表されています。15件のコホート研究で、延べ16万人くらいの参加者が入っていて、これをメタ解析にかけたものです。ベンゾジアゼピン受容体作動薬の常用によって認知症リスクが有意に増加する、そのオッズ比は1.39倍というデータが出ました。認知症になる方は、MCIの段階からかなり不眠症状が出てきますし、不安症状も出てくるのですが、そうした初発症状バイアスはどうやら小さいということも示されています。

ちなみにこれらのコホート研究で解析対象となったベンゾジアゼピン受容体作動薬の過半数は抗不安薬です。一部に睡眠薬も対象薬剤と入っていますが、ベンゾ系の薬剤と認知症リスクは、主にストーリーとしては、抗不安薬との絡みで報告されることが多いです。抗不安薬は日中の活動時間帯に長く血中濃度が高いレベルにとどまる一方、睡眠薬は作用時間が短めで、夜間にだけスパイキーに血中濃度が上がるため、同等にリスクを論じてよいのかは、分からぬ部分があります。しかし、睡眠薬だけで認知症リスクを見たコホートもあり、そこでもやはりリスクありとしているものがあるので、やはりリスクはあるものだろうと私も考えています。

2023年の新たなメタアナリシスでも、システムティックレビューでも、ベンゾジアゼピン受容体作動薬で認知症リスクありと、再び結果が出されていました。ただし、その論文中にもあるように、認知症診断は確定診断になっていなかったり、投与されている薬剤の服用のヒストリーなどが曖昧であったり、全体として論文の質、エビデンスレベルが弱いといわれています。一方、かなり大型の有力なコホートで、認知症リスクの関連を認めなかつたというコホートもあり、もう少しデータの蓄積を待つしかないのではないかと思います。

患者さんから服用中のベンゾジアゼピン受容体作動薬について心配だと相談された場合には、フランスのあるコミュニティーで70歳以上の方を対象に行われた、Gage らのコホートデータを例に取って説明するようにしています。この調査では、ベンゾ系の薬剤を平均6年程度、服用した方々がいて、そのグループでは100人当たり、観察期間中に4.8人が認知症になりました。一方で同じコミュニティーの、ベンゾ系の薬剤を服用していない高齢者では3.2人であり、いろいろ交絡要因を調整してオッズ比が1.5倍というのが、代表的なコホート研究の結果です。

そうすると平均追跡期間の9年弱の間に、100人当たり1人半、認知症が増えるかもしれないという話をして、それについて、服用している患者さんに意見を聞きます。これを心配だと言う方もいるので、そのときには少し頑張って、別の薬剤にスイッチングしていくようにしています。ただし、同じ睡眠薬を長年服用しているという方の場合には、耐性もできていなければ、生き残り効果ということもあるので、私は無理にやめさせたりなどせず、認知機能のチェックをしながら、「まずは心配せずに飲みましょう」と伝え、そのまま飲み続けてもらうことも少なくありません。むしろ、そちらのほうが多いくらいです。

なぜベンゾ系の薬剤で認知症リスクが高まるのかは、いまだによく分かっていません。不眠症自体が認知症リスクを高めるため、不眠を放置するわけにもいきません。これまで不眠症の方は、ミクログリアの活性化や酸化ストレスを誘導するな

どの神経障害を起こすということが、知られています。特に有名なのは睡眠の質の面、深いノンREM睡眠が減ってくると、有名になったグリンパティックシステムがうまく作動せず、アミロイド β などのクリアランスが低下するといわれています。

一方でベンゾ系については、これも動物実験レベルですが、GABA A受容体の活性化、認知予備能が低下するとBDNF関連で話されることがあります。しかし、いずれも人できちんと実証されたものはありません。仮説の段階にあります。

不眠があって睡眠の質が低下するとグリンパティックシステムの機能が低下することに加えて、あるベンゾジアゼピン受容体作動薬がグリンパティックシステムの機能低下を引き起こすという論文が、つい先々月、Cell誌に掲載されました。

グリンパティックシステムについて概略を説明すると、脳の細部に入ってくる動脈の周囲に、グリアで形成される、血管の周りを取り込むように、脳脊髄液が脳の実質内に入り込む、外側のダクトが形成されます。それと同じようなものが静脈周囲にもあり、ここの動脈周囲のCNSが静脈周囲のほうに流れ込みます。まるで道路を水で洗い流すかのように、反対側の側溝である、静脈周囲に脳脊髄液が流れ込み、老廃物と一緒に脳外へ排出せつされるわけです。このようなことが実際に、細胞密度の高い脳内で起るのかという批判が随分ありました。最近いくつかの研究で、この脳脊髄液が間質液となって細胞の周囲に流れ込む際に、アクアポリン4が活性化し、ここで脳脊髄液が脳の実質へ能動的に流れ出すということが分かってきました。脳のグリア細胞の体積が、睡眠中に60%くらい小さくなり、細胞間隙が拡がり、徐波睡眠中の0.05ヘルツという非常に細い徐波と運動してCNSの脈動が起り、このことがドライブとなってアクアポリン4のチャネルを通して、脳脊髄液が間質液となって流れ出していくというのです。私が最近とても驚いたのは、40ヘルツの光刺激や40ヘルツの音刺激を与えると、アクアポリン4のチャネルが活性化し、間質液が増加するという研究結果です。現在、製薬会社など

は、認知症の臨床研究を始めているのではないかと思います。ところが、グリンパティックシステムを発見した研究者のグループが、最近 Cell 誌で、ゾルピデムを使うと血管運動が抑制されて、グリンパティックシステムがうまく働かないということを言いだしたのです。

最後に睡眠薬のスイッチングのデータを紹介します。それまで他のタイプの睡眠薬を飲んでいた患者が、高齢者の認知機能への影響を心配してレンボレキサントにスイッチングをするときに、リアルワールドでは皆どのようにしているのかを、診療報酬データを使って解析を行いました。

大型のレセプトデータを使い、2020年7月から2021年12月までの間に、前薬の睡眠薬が単剤で使われていた方をピックアップし、その後レンボレキサントへのスイッチングを、どのようなパターンで行っているかを解析したのです。レンボレキサントにスイッチングをした段階から6カ月後までをフォローし、6カ月後の段階で、レンボレキサント単剤で継続している、要するに、前薬をやめてレンボレキサント単剤になり、そのまま単剤で続けられている場合には成功としました。もしも、レンボレキサントも含めて睡眠薬を休薬できていた場合も、成功例としました。

ナイーブ群とは、その前までに睡眠薬が出されておらず、レンボレキサントを初めて出された、つまり不眠症の治療を初めてされた群です。それをコントロールとして、2万4,000人弱の方を置きました。また、ラピッドスイッチング群は、前の睡眠薬を急に切り、その日からレンボレキサントを単剤で出されたという群です。これが4,800名です。そしてアドオン群は、前薬に一度レンボレキサントをアドオンし、その後、前薬を漸減していく群です。

結論から言うと、スイッチング群が、とても成績が良かったのです。しかし、患者背景が少し違っていました。まずスイッチング群は、既に前薬を180日以上、飲んでいた方が57%くらいでしたが、アドオン群は69%と、10%以上、長期服用者が多く、より重症例や、もしくは睡眠薬を長期に飲んでいるため、慢性不眠症の方が多かったのではないかと考えています。もう一つ、前薬につ

いて、ラピッドスイッチング群はベンゾ系と非ベンゾ系、合わせて60%くらいで、一方アドオン群は、80%がベンゾ系か非ベンゾ系を飲んでいたということです。そうした意味でも、すぐにラピッドスイッチングするには少し躊躇される群が入っていたように思います。

このように、アドオン群には重症そうな患者が多かったということを差し引いても、私が当初、予測していた結果とは違い、スイッチング群もラピッドスイッチングが結構うまくいくのだと思いました。これがサンキーダイアグラムですが、30日目、90日目、180日目と見ていくと、ラピッドスイッチングをしても、180日目に40%の方が休薬できていました。レンボレキサント単剤で継続できた群も30%弱いたので、合わせて70%くらいの方は、ラピッドスイッチングをしても、休薬か、レンボレキサント単剤での域にこぎ着けています。従って、私が当初、考えていたよりは成功していると思いました。

とはいえるラピッドスイッチをしてもよいということではないと思っています。ラピッドスイッチすることで、前薬として飲んでいたベンゾ系の薬剤のリバウンドが起こる方もいるので、ベンゾ系の薬剤からレンボレキサントに切り替えるときには、やはり慎重にアドオンで進めたほうがよいのではないかと、個人的には考えています。しかし、仮に軽症例や、前薬の服用期間が短めである場合などは、患者とも相談し、ラピッドスイッチという手もあるというものが、私からの最後のメッセージです。ご清聴どうもありがとうございました。

神庭：三島先生、ありがとうございました。私たちは、不眠には注意が向きますが、実は過眠も大きな問題であり、加齢変化に伴って増えてきます。その意味が、さらにはアルツハイマー病等の認知症の前駆症状であったり、リスクファクターであったり、普段、聞くことのできない貴重な講演をいただきました。その他にも、神経基盤や睡眠薬と認知症のリスクなど、非常に幅広いテーマについて教えてもらいました。講演は後日、福岡行動医学誌に論文として掲載してもらえることに

なっているので、本日、全て把握できていない方もいるとは思いますが、ぜひそちらでまた復習してください。

二つほど視聴者から質問をいただいている。宮崎大学の前教授である三山先生からです。『認知症高齢者では、合計すると睡眠時間が変わらない、不眠にもかかわらず不眠を訴えない方が多い背景を教えてください。認知機能低下との関係についてもお願いします』ということです。いかがでしょうか。

三島：講演の途中でも少し話したように、午睡が増えてしまうと、夜間の睡眠の持続性はてきめんに落ちます。高齢者の研究はあまり知りませんが、少なくとも30代、40代の方を対象にした試験では、昼間に1時間くらい寝てしまうとステージの2、時には3までいってしまうことが多く、一度そうした深めの睡眠が出てしまうと、夜間に換算するとその3倍くらい、夜間の睡眠のプレッシャーが落ちてしまうという結果が出ているのです。1時間ではなく40分という説もあります。高齢者でも同じ理屈が成り立つかは分かりませんが、とにかく午睡が増えると不眠になって跳ね返ってきて、さらに午睡が増えます。とりわけ認知症の方では、簡単に悪循環に入ってしまいやすいということを、本日、述べました。

加えて、繰り返しになりますが、通常であれば少しくらい日中に眠くても、例えば何かしたいことがある、しなければならないことがあるというモチベーションによって、眠気はある程度払うことができます。しかし認知症の方は、こうした興味関心の低下があり、何よりも覚醒系の神経核の機能低下が来ると、もう起きられず、さらに加速すると思います。

私は、実は先ほどの保険局の調査のときに、全国の代表的なデイケアの事業所などを回らされました。そのとき、日中に高齢者を寝かせず、デイケアのさまざまな活動に参加させて起きるようにしている活発なデイケアもありましたが、寝かせつ放しのデイケアもありました。本人が寝たいと言うから仕方がないと言うのです。確かにそうかもしれません、デイケアであれほど寝たら、

家に帰っても寝られないだろうと、つくづく思いました。

ナルコレプシーの患者を起こせないので同じで、脳の覚醒系の神経核が障害されると、午睡を抑えることが難しいケースもあります。私は現在このような患者を外来で多く抱えていますが、正直な話、有効な手立てはありません。ただし、催眠鎮静系の薬剤だけは使わないようにしています。回答になりましたか。

神庭：ありがとうございました。次は、静光園第二病院の田川健助先生からです。『貴重なご講演ありがとうございました。オレキシンと睡眠の関係、睡眠と認知症の関係は、卵とニワトリ、ニワトリと卵の関係と考えてよろしいのでしょうか』。どうでしょうか。

三島：私がスタンフォードにいたときに、アカゲザルを使って髄液のオレキシンを測っていたグループがあり、実験を見させてもらったことがあります。アカゲザルだと、起こすとすぐに、割と短いラウンドで髄液中のオレキシン濃度が上がるるので、このように、起きただけでオレキシンは上がるのかと感じた記憶があるのです。人でこうした研究が行われているかは分かりませんが、櫻井さんの言うとおり、夜間に不眠症状があつて覚醒して動き回る、トイレ歩行する、特に認知症の方は、髄液中のオレキシン濃度がより高くなっています。こうした意味では、卵とニワトリは、どちらが先かという話だと思いますが、少なくとも悪循環の連鎖に入っていることは間違いないと思います。

どちらが先かと言われたら、恐らく不眠が先なのではないかと個人的には思っています。ただし、これも繰り返しになりますが、オレキシンの髄液中濃度が上がって不眠が起こるということは、不眠症では証明されていません。不眠症の患者で髄液中のオレキシン濃度が上がっているという明確なデータは見たことがなく、その点、認知症の方の場合にはしっかりと、中途覚醒に比例してオレキシン濃度が上がっています。こうした意味でもオレキシン受容体拮抗薬が効きそうです

が、認知症の方の不眠問題は、本日、紹介したように複雑な要因がありますし、器質障害もそろっているので、非器質性の不眠症とは違ってなかなかパワーが出ていないのではないかと思います。

しかし何かを使うとしたら、メジャートランキライザーなどよりは少量のオレキシン受容体拮抗薬を使う価値はあるのではないかと思いますが、臨床試験のデータとして出てきているのは拝見したことがありません。

神庭：ありがとうございます。次の質問は、アルツハイマー認知症海馬以外にもさまざまな部位で変性萎縮あるかということですが、これはそうだと思います。時間が過ぎていますが、私から質問します。覚醒系はアセチルコリン、ヒスタミン等々、システムがさまざまあります。抑制系はGABAを中心に行なうことで、抑制系のほうがどちらかというと弱く、それは私たちの脳に仕組まれている神経回路だということ。認知症の、例えば睡眠障害で、日中の覚醒系を上げるようなヒスタミンの作動薬やオレキシンの作動薬など、アセチルコリンだとすでにあります、その他は期待できるでしょうか。

三島：私は、それしかないのではないかと思っています。現在はあまりしませんが、昔は、せん妄なども賦活剤のようなものを使っていました。何という薬だったかは覚えていませんが、アセチルコリンの賦活系の薬がありませんでしたか。

神庭：何でしょうか。

三島：今、考えると、それは理にかなっていたのではないかと思うのです。モダフィニルやオレキシン受容体作動薬など覚醒刺激薬の効果を期待する研究者もいます。適応外使用なので現時点では使用できませんが、何かしらのリスクベネフィットバランスのとれた覚醒系の薬剤があれば、認知症の過眠を伴う睡眠、夜間の不眠には、最も効果的なのではないかと私は思っています。関心を持っているような企業さんもあるように聞いてい

ますが、臨床試験となると、相当タフな試験になります。

神庭：もう一つ質問します。ベンゾジアゼピンが認知症のなりやすさを高めるかどうかと患者に聞かれたとき、先生は4.8と3.2という数字のこと話をと言っていました。そうすると、患者はどのような反応をしますか。

三島：「その程度か」と安心する方が7割か8割だと思います。『週刊現代』などは、明日から認知症になるというようなことを書いて脅しますが、そんなことはありません。むしろ自己断薬してしまう方がいるので、それだけはやめてほしいという話をしています。その上で、まずはそれほど急がなくてもよいので、今後どうしようかとSDMを行いますが、このまま少し様子を見るという結論になるケースも少なくありません。不安が取れると安心して飲むようになり、そうすると薬もよく効くようになります。

神庭：ありがとうございました。最後に、九州大学で認知症を研究している小原先生から質問です。

三島：あまり厳しくない質問でお願いします。

小原：もう十分さまざまな話をもらいました。私は隣の会場で、新潟に向けて講演をしていました。申し訳ありません。最も思うことは、不眠症があるから認知症に発展していくという考えは間違っていないだろうということです。眠れない状態があるということ自体が、そもそも脳内炎症などを起こしてミクログリアが活性化するという、先ほど先生がおっしゃっていたことは間違っていないと思うので、今後その部分を取り除ける薬が出てくれれば、またもう少し下がっていくはずです。

また、ベンゾジアゼピン系がリスクを上げるという話も、根本的にもっと後ろに下がっていけば、不眠症があるからリスクが上がっていくという疫学的な解釈もできるので、その部分で、いわ

ゆる安全な維持療法などの視点に切り替えていくことが大切なではないかと思います。そうしたところで、オレキシン受容体拮抗薬が認知症になつても使えるというところは、とても勉強になりました。認知症になるとオレキシンが高くなるというのは、病理学的な変化かと思っていたのですが、違うということが分かりました。

三島：櫻井理論ですか。

小原：そうです。これまで違うことを説明していくので、それを活用させてもらおうと思っています。質問になっておらず、すみません。ありがとうございました。

三島：櫻井先生の説が正しいかどうかは分かりませんが、2回くらい確認したところ、そうではないかということでした。

小原：ありがとうございました。

神庭：ありがとうございました。まだ質問がたくさんあるかと思いますが、時間がかなり過ぎたので、これで三島先生の講演を終了します。本日は貴重な講演を、どうもありがとうございました。

三島：ありがとうございました。

A：神庭先生、基調講演、特別講演を賜った大橋先生、三島先生、ありがとうございました。最後に閉会のあいさつを、九州大学大学院医学研究院、精神病態医学教授の中尾智博先生、よろしくお願いします。

中尾：皆さん、本日はご参加、誠にありがとうございました。九州大学の中尾です。まず、本日の講演を賜った三島先生と大橋先生に感謝します。また、開会のあいさつの林先生、神庭先生、ありがとうございました。それから、共催いただいたエーザイ株式会社にもお礼を申し上げます。内容としては、大橋先生にはリエゾン診療における認

知症治療の重要性について話していただきましたし、三島先生には、高齢者、特に認知症の発症や維持の経過に、単純な不眠ではなく睡眠覚醒特性の変化が非常に重要な関わりを持つということで、その実験基盤、生物学的な病態についても非常に詳しく話していただきました。ありがとうございます。最後のグリンパティックシステムは本当に最新の知見ということで、かなり衝撃を受けながら拝聴していました。

現在、睡眠診療の分野は本当に関心が高く、本日の話題にもあったオレキシン受容体拮抗薬を中心とする治療法の発展があります。また、心理療法では睡眠衛生指導やCBT-Iですね。insomnia インソムニア CBT-Iと、最近では CBT アプリが開発されました。さらに、睡眠診療科の設備に向けての動きがあるなど、本当に目が離せなくなっているので、三島先生のますますの活躍を期待しています。

最後に私から、福岡行動医学研究所の宣伝を少しだけさせてもらいます。こちらは本当に、最初に林先生から話があったとおり長い歴史を持っていますが、会長の林先生の下、5年前から神庭先生が所長に就任してくれて、非常に活発に活動をしています。特に神庭先生が所長に就いてからは、行動医学雑誌の内容が本当に充実し、下手な学会誌より中身もボリュームがあり、厚みもあり、恐らく皆さん、神庭先生から原稿を頼まれると断れず、参加してくれているのだと思います。今回の三島先生の原稿も次の号に載る予定ですし、充実した内容になっているので、まだ入会していない皆さんも、本日を機会にぜひ入ってもらえばと思います。本日は長時間の講演への参加、誠にありがとうございました。これで閉会のあいさつとします。どうもありがとうございました。

A：閉会のあいさつをいたいたいた中尾先生、ありがとうございました。以上をもって、第5回福岡行動医学研究所セミナーを終了します。

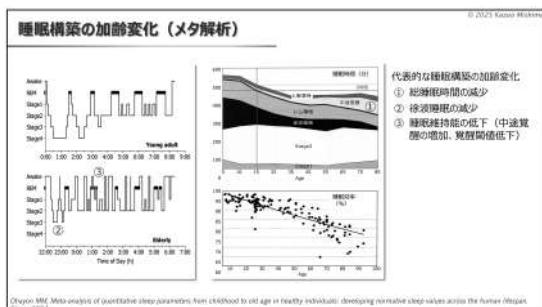
(了)

高齢者の不眠と過眠、その背景にある神経基盤に関する考察

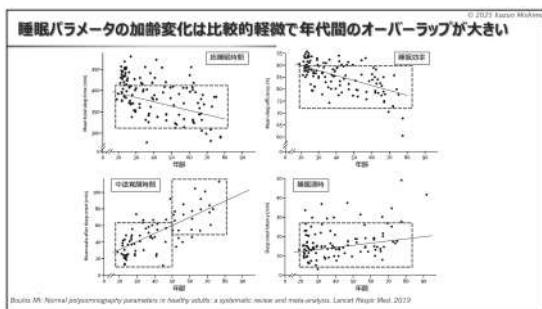
秋田大学大学院医学系研究科 精神科学講座
三島 和夫

Department of Neuropsychiatry
Akita University Graduate School of Medicine

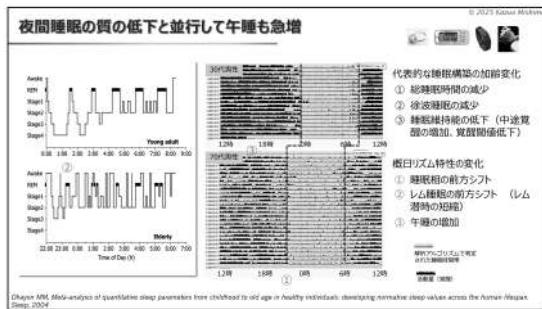
1



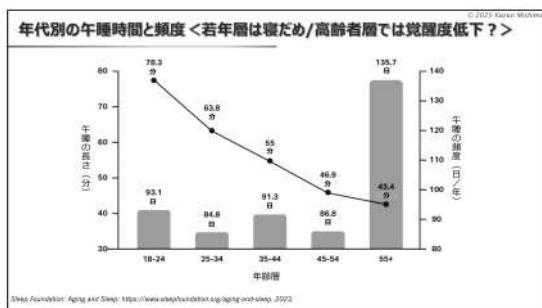
2



3



4



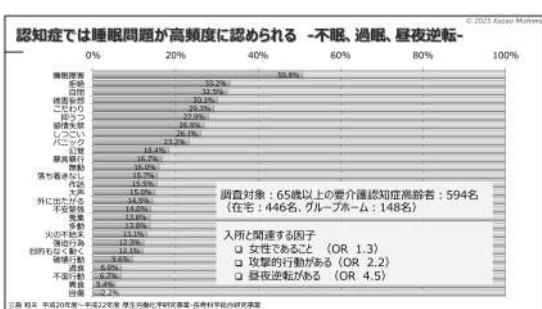
5



6

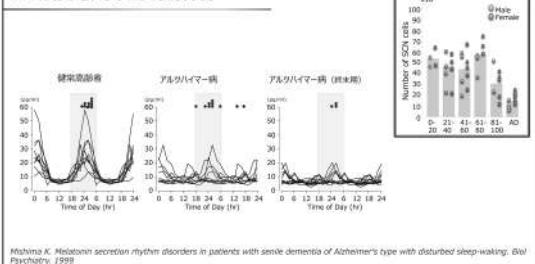


7



8

ADIにおけるメタトニン分泌障害

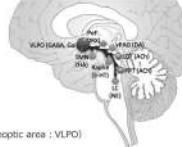


17

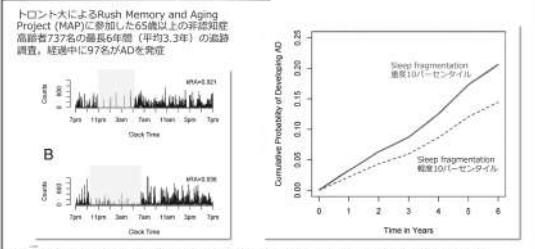
睡眠系神経核の異常

ADでは早期から睡眠系神経核 VLPOの神経変性が生じる

生前にアブチグラフで測定した睡眠の分断化（fragmentation）と剖検で確認されたVLPOのガラン含有神経細胞の減少とが関連している

Liu AS. Sleep is related to neuron numbers in the ventrolateral preoptic/intermediate nucleus in older adults with and without Alzheimer's disease. *Brain Res*; 2014

睡眠持続性の不良 sleep fragmentationがAD発症前から出現



19

覚醒系神経核群の異常 (Ach系)

ADではREM睡眠の減少と認知機能障害が連動して進行する

コリンエステラーゼ阻害剤やシナリオによってREM睡眠量の増加、REM潜時の短縮が生じる
REM睡眠が少ないとAD発症と関連（コホート研究）Vitello MC. Basal eye movement sleep measures of Alzheimer's disease dementia patients and optimally healthy aged individuals. *Biol Psychiatry*; 1986
Majewska A. Individual differences in aging: behavioral and neurobiological correlates. *Neurology Aging*; 1989
Pihlstrom L. REM sleep in Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*; 1990
Schredl M. Cholinergic-induced REM sleep augmentation enhances memory performance in elderly healthy persons. *Exp Gerontol*; 2001
Rasmussen D. Influence of the cholinesterase inhibitor galantamine hydrobromide on normal sleep. *Psychiatry Res*; 1994
Pawlowicz M. Sleep architecture and the rate of incident dementia in the community. *Neurology*; 2007

20

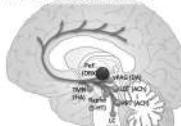
客観的睡眠指標を用いたリスク評価



21

オレキシン神経系の異常

ADおよびMCIでは認知機能障害が進行するほど脳脊髄液中のオレキシン濃度が高値となり、脳波の質が低下する

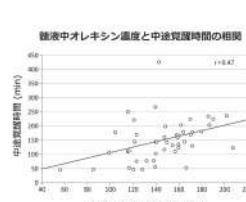
Orexinergic system dysregulation
—視床下部外側領域 (lateral hypothalamic area : LHA)Liu AS. Basal eye movement sleep disruption and sleep fragmentation are associated with increased orexin-A cerebrospinal-fluid levels in mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Neurology Aging*; 2010
Liu AS. Cerebrospinal fluid orexin-A levels, sleep impairment, and cognitive decline in Alzheimer dementia. *JAMA Neurol*; 2014

22

CSF中オレキシン濃度と睡眠障害のパラメータが相關

■ AD患者のCSF中オレキシン濃度とtau蛋白濃度、中途覚醒時間との間に相関が認められる

■ 因果関係については不明であるが、不眠→オレキシン上昇→睡眠の質のさらなる低下という循環をもたらしている。すれば、オレキシン受容体拮抗薬は認知症の不眠に効果があるかもしれない

Liu AS. Orexinergic system dysregulation, sleep impairment, and cognitive decline in Alzheimer disease. *JAMA Neurol*; 2014

23

覚醒系神経核群の異常 (His, NA, Ox系)

ADやPSPでは結節乳頭核（ヒスタミン）や視床下部外側領域（オレキシン）、青斑核（ノルアドレナリン）の変性脱落が強く、過眠症状と関連していた

—結節乳頭核 (Tuberculum nigricorne : TMN)
—青斑核 (Locus caeruleus : LC)
—視床下部外側部 (lateral hypothalamic area : LHA)Oh JY. Subcortical Neuronal Correlates of Sleep in Neurodegenerative Diseases. *JAMA Neurol*; 2022

120

本日のテーマ

明確な原因が特定できない不眠や過眠が存在する
睡眠時間が昼夜に分散する傾向がある

睡眠系・覚醒系・昼夜リズム系の複合的な障害がある

MCI/病初期から強い過眠傾向を呈する一群が存在する

認知症のリスク最大は本当か？
メカニズムは？

© 2023 Kazuo Mizuno
Department of Neurology
Meiji University Graduate School of Medicine

25

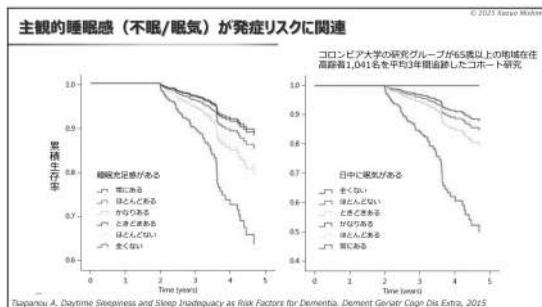
認知症の前駆症状、リスク要因としての睡眠-覚醒障害

認知症の発症リスクと関連していた睡眠項目
(コホト研究、3年～15年追跡、OR 1.5～3程度)

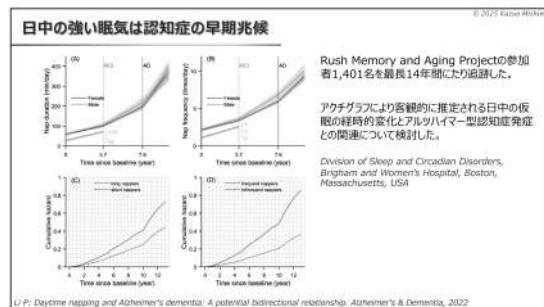
- 睡眠の質の低下（睡眠効率↓、中途覚醒、連續性↓）
- 睡眠時間（6時間未満、8時間以上ナド）
- 2時間以上の午睡、日中の眠気
- 概日リズム障害（活動休止リズムの低振幅、不規則、遅い活動ピークなど）
- 睡眠間接呼吸障害

© 2023 Kazuo Mizuno
Department of Neurology
Meiji University Graduate School of Medicine

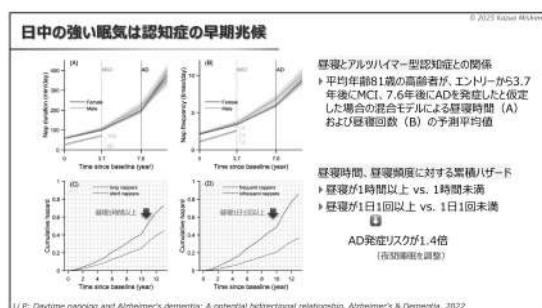
26



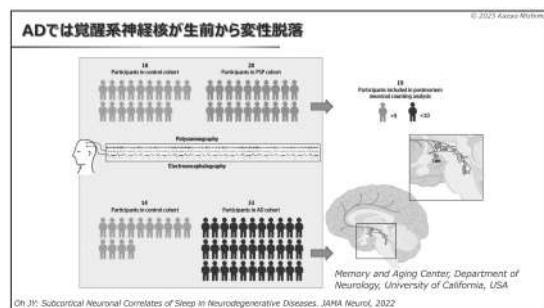
27



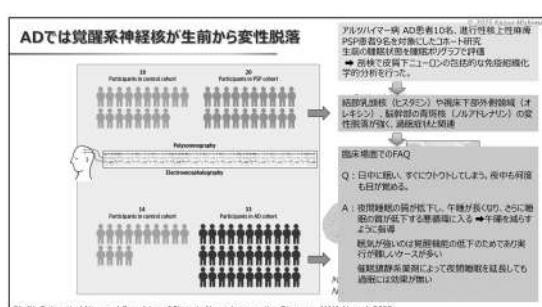
28



29



30



31

本日のテーマ

明確な原因が特定できない不眠や過眠が存在する
睡眠時間が昼夜に分散する傾向がある

睡眠系・覚醒系・昼夜リズム系の複合的な障害がある

MCI/病初期から強い過眠傾向を呈する一群が存在する

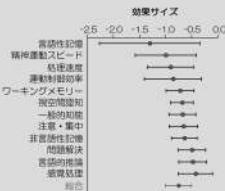
認知症のリスク最大は本当か？
メカニズムは？

© 2023 Kazuo Mizuno
Department of Neurology
Meiji University Graduate School of Medicine

32

ベンゾジアゼピン受容体作動薬の認知機能への影響

- ベンゾジアゼピン受容体作動薬の長期服用によって認知機能低下が生じることが明らかになっている
- 休薬により大部分の認知機能はおおむね改善するが、一部の認知機能については6か月後でも正常化しないことがある



Stein SA et al: J Clin Psychiatry. 2005;66 Suppl2:39-43; quiz44-5.

Barker MJ et al: Arch Clin Neuropsychol. 2004;18(1):37-54.

33

睡眠薬は認知症のリスクを高めるか？

- ベンゾジアゼピン受容体作動薬の常用により認知症リスクが有意に増加（OR: 1.39, 95%CI: 1.1-1.59）
- 5年以上の長期観察でも認知症リスクは年々増大（OR: 1.30, 95%CI: 1.14-1.48）→初発症状バイアスは小さい
- 長時間作用型は短時間作用型と比較してリスクがむしろ高かったが、とともに統計学的に有意ではない

Study name	Statistics for each study			Odds ratio and 95% CI
	Odds ratio Lower limit	Upper limit	p-value	
Laguerre et al. (2009)	1.39 1.10	1.54	<0.001	1.39 (1.1-1.59)
Wu et al. (2009)	2.73 2.54	2.94	0.000	2.73 (2.54-2.94)
Wu et al. (2012)	1.46 1.10	1.94	0.008	1.46 (1.10-1.94)
Bilalovic Gajic et al. (2013a)	1.46 1.10	1.94	0.008	1.46 (1.10-1.94)
Arnedo et al. (2014)	1.65 1.00	1.90	0.006	1.65 (1.00-1.90)
Arnedo et al. (2015) AD	1.32 1.24	1.40	0.006	1.32 (1.24-1.40)
Gore et al. (2016) AD	1.33 1.10	1.60	0.003	1.33 (1.10-1.60)
Shach et al. (2019)	1.10 0.80	1.34	0.045	1.10 (0.80-1.34)
Barlow et al. (2019)	1.26 1.00	1.52	0.006	1.26 (1.00-1.52)
Menzies et al. (2019)	1.32 1.26	1.47	0.005	1.32 (1.26-1.47)
Chen et al. (2020)	1.08 0.80	1.36	0.003	1.08 (0.80-1.36)
Tropianen et al. (2017)	1.75 1.13	1.99	0.007	1.75 (1.13-1.99)

15件の研究（15万9,090例）をメタ解析

Published online: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Risk of Dementia Associated with Benzodiazepine Use, After Controlling for Prototypic Drugs. CNS Drugs. 2019

34

睡眠薬は認知症のリスクを高めるか？

方法：PubMed, Scopus, Web of Science 等のデータベースを用いて、1990年1月～2023年1月に掲載された論文を中心に、ベンゾジアゼピン受容体作動薬（BZRA）使用と認知症リスクとの関連性を検討した。RCTは非統計的分析の対象外とした。

Author's Name	Published Year	Name of the Study	No. of Participants	Overall Odds Ratio	P-value	Heterogeneity I ² %	Latest Year	Publication Bias	Influence
Deng et al. (2023)	Obs	n	45,395	1.47	<0.001	31	2024	No	Weak
Isidori et al. (2019)	Obs	n	47,030	1.29	<0.001	96	2019	Yes	Weak
Lachkar et al. (2016)	Obs	n	98,000	1.30	<0.001	96	2017	Yes	Weak
Perissinotto et al. (2019)	Obs	n	92,012	1.29	<0.001	97,95	2017	Yes	Weak
Davidson et al. (2019)	Obs	n	23,134	1.00	0.001	96	2017	Yes	Weak

BZRA使用と認知症発症リスクの関連を認めなかた文献的研究

- 実験データベーストート研究ではBZRA使用と認知症発症に関連なし（IRR: 1.06, 95%CI: 0.97-1.15）
- カインドロキシ酸脳膜導入の薬理作用データベース(BUPAP)を用いて直接対照群研究（症例: 15,212例、対照: 62,397例）を行ったが、BZRA使用と認知症リスク間に関連なし。
- イギリスの前向き研究では認知症のない70～78歳の3,526例を対象に2年追跡調査した結果、BZRA使用と認知症リスクの関連なし。

Department of Neurology
Yokohama City University School of Medicine

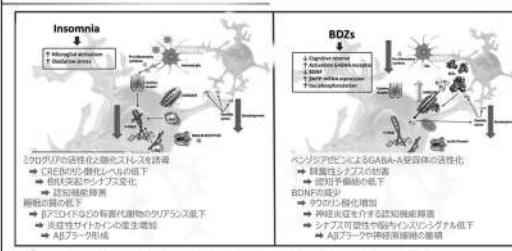
35

“睡眠薬でボケないか？”という不安にどう答えるか



36

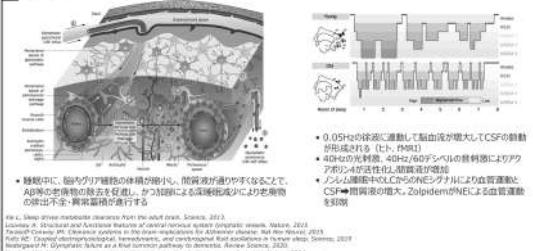
不眠症とベンゾジアゼピンによる認知症リスク増大の神経基盤仮説



Ettorre M: Benzodiazepines and Related Drugs as a Risk Factor in Alzheimer's Disease: Dementia. Front Aging Neurosci. 2020;

Glymphatic system: 脳内グリンバティックシステム

Glymphatic system: 脳内グリンバティックシステム



Eli L: Deep-brain microdialysis reveals increased CSF翻動液 by exercise. Science. 2013

Locardi S, et al: Cerebral waste clearance via the brain-glymphatic system. Nature. 2015

Tourtellote JW, et al: Cerebral waste clearance via the brain-glymphatic system. Nat Rev Neurosci. 2015

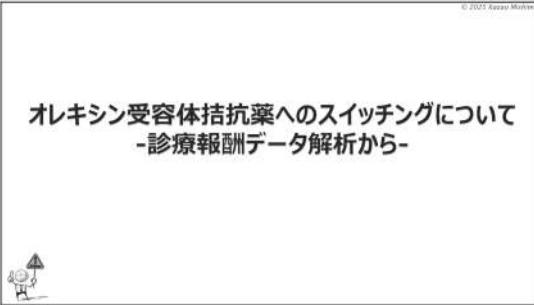
Bergström M: Glymphatic factors as a first-line pathway to dementia. Annu Rev Med. 2016

Huang J, et al: Anticholinesterase-mediated slow vasodilation drives glymphatic clearance during sleep. Nat. 2015

Huang J, et al: Anticholinesterase-mediated slow vasodilation drives glymphatic clearance during sleep. Nat. 2015

不眠症患者を対象としたレンボレキサント代替/追加療法後の代替成功率

オレキシン受容体拮抗薬へのスイッチングについて -診療報酬データ解析から-



1 推奨

レノボレキサント(LEM)はSMA契約にオレキシン受容体以外への薬理作用を持ち、その有効性は安全性から、代替療法として注目されているが、実際には、その代替率について研究はほとんどない。

2 方法

①レノボレキサント(LEM)：2010年7月～2018年12月にかけて申請で被承認（治癒薬）を処方され、その後、LEMへの代替（Switchコード）または、LEMからの離脱（Add-onコード）された患者を抽出した。

②LEMからの離脱（Add-onコード）：LEMからの離脱しているまたは、離脱後に休止している患者。

Tokuda-Nakao S, Fujimoto K, & Hosono K, et al: Expert opinion on pharmacotherapy 2024

39

40

IC-2023 Kazuo Mihara				
不眠症患者を対象としたレンボレキサント代替/追加療法後の代替成功率				
【患者背景①】	Native (新規投与) 管 N=23,738	Switching 管 N=4,861	Add-on 管 N=9,423	
性別、n (%)				
男性	7945 (33.40%)	2151 (44.20%)	4010 (42.50%)	
女性	6355 (26.70%)	1384 (28.60%)	3211 (33.20%)	
既往歴	3400 (14.30%)	859 (16.60%)	1818 (17.20%)	
精神疾患	—	931 (19.20%)	1721 (18.20%)	
30～180 日	—	1131 (23.20%)	1164 (12.40%)	
≥180 日	—	2799 (57.60%)	6516 (69.40%)	
既往歴 治療期間				
BZD	—	1116 (23.00%)	3112 (33.10%)	
Non-BZD (2 Drug)	—	1985 (36.00%)	4415 (47.00%)	
ドリニヒビン併用歴	—	511 (10.00%)	992 (8.40%)	
オルセミド併用歴	—	1469 (30.20%)	706 (7.10%)	
平均用量 (mg/day), mean (SD)	4.43 (1.21)	4.74 (1.45)	4.6 (1.38)	
既往歴内歴, n (%)	≤2.5 mg	5862 (24.70%)	907 (18.70%)	2019 (21.40%)
2.5 mg～3 mg	17636 (74.30%)	3757 (77.30%)	7148 (75.90%)	
3 mg～10 mg	240 (1.00%)	197 (4.10%)	256 (2.70%)	

✓ Add-on群では前薬の過去相違がない (≥180日)

Tanaka-Mizuno S, Fujimoto K & Mihara K, et al.
Expert opinion on pharmacotherapy, 2024

41

IC-2023 Kazuo Mihara				
不眠症患者を対象としたレンボレキサント代替/追加療法後の代替成功率				
【患者背景①】	Native (新規投与) 管 N=23,738	Switching 管 N=4,861	Add-on 管 N=9,423	
性別、n (%)				
男性	7945 (33.40%)	2151 (44.20%)	4010 (42.50%)	
女性	6355 (26.70%)	1384 (28.60%)	3211 (33.20%)	
既往歴	3400 (14.30%)	859 (16.60%)	1818 (17.20%)	
精神疾患	—	931 (19.20%)	1721 (18.20%)	
30～180 日	—	1131 (23.20%)	1164 (12.40%)	
≥180 日	—	2799 (57.60%)	6516 (69.40%)	
既往歴 治療期間				
BZD	—	1116 (23.00%)	3112 (33.10%)	
Non-BZD (2 Drug)	—	1985 (36.00%)	4415 (47.00%)	
ドリニヒビン併用歴	—	511 (10.00%)	992 (8.40%)	
オルセミド併用歴	—	1469 (30.20%)	706 (7.10%)	
平均用量 (mg/day), mean (SD)	4.43 (1.21)	4.74 (1.45)	4.6 (1.38)	
既往歴内歴, n (%)	≤2.5 mg	5862 (24.70%)	907 (18.70%)	2019 (21.40%)
2.5 mg～3 mg	17636 (74.30%)	3757 (77.30%)	7148 (75.90%)	
3 mg～10 mg	240 (1.00%)	197 (4.10%)	256 (2.70%)	

✓ Add-on群では前薬の過去相違がない (≥180日)

Tanaka-Mizuno S, Fujimoto K & Mihara K, et al.
Expert opinion on pharmacotherapy, 2024

42

IC-2023 Kazuo Mihara				
不眠症患者を対象としたレンボレキサント代替/追加療法後の代替成功率				
【患者背景①】	Native (新規投与) 管 N=23,738	Switching 管 N=4,861	Add-on 管 N=9,423	
性別、n (%)				
男性	7945 (33.40%)	2151 (44.20%)	4010 (42.50%)	
女性	6355 (26.70%)	1384 (28.60%)	3211 (33.20%)	
既往歴	3400 (14.30%)	859 (16.60%)	1818 (17.20%)	
精神疾患	—	931 (19.20%)	1721 (18.20%)	
30～180 日	—	1131 (23.20%)	1164 (12.40%)	
≥180 日	—	2799 (57.60%)	6516 (69.40%)	
既往歴 治療期間				
BZD	—	1116 (23.00%)	3112 (33.10%)	
Non-BZD (2 Drug)	—	1985 (36.00%)	4415 (47.00%)	
ドリニヒビン併用歴	—	511 (10.00%)	992 (8.40%)	
オルセミド併用歴	—	1469 (30.20%)	706 (7.10%)	
平均用量 (mg/day), mean (SD)	4.43 (1.21)	4.74 (1.45)	4.6 (1.38)	
既往歴内歴, n (%)	≤2.5 mg	5862 (24.70%)	907 (18.70%)	2019 (21.40%)
2.5 mg～3 mg	17636 (74.30%)	3757 (77.30%)	7148 (75.90%)	
3 mg～10 mg	240 (1.00%)	197 (4.10%)	256 (2.70%)	

✓ Switch群にて前薬の過去相違がない (≥180日)
✓ Add-on群にてTanaka-Mizuno S, Fujimoto K & Mihara K, et al.
Expert opinion on pharmacotherapy, 2024

43

IC-2023 Kazuo Mihara				
不眠症患者を対象としたレンボレキサント代替/追加療法後の代替成功率				
【患者背景①】	Native (新規投与) 管 N=23,738	Switching 管 N=4,861	Add-on 管 N=9,423	
性別、n (%)				
男性	7945 (33.40%)	2151 (44.20%)	4010 (42.50%)	
女性	6355 (26.70%)	1384 (28.60%)	3211 (33.20%)	
既往歴	3400 (14.30%)	859 (16.60%)	1818 (17.20%)	
精神疾患	—	931 (19.20%)	1721 (18.20%)	
30～180 日	—	1131 (23.20%)	1164 (12.40%)	
≥180 日	—	2799 (57.60%)	6516 (69.40%)	
既往歴 治療期間				
BZD	—	1116 (23.00%)	3112 (33.10%)	
Non-BZD (2 Drug)	—	1985 (36.00%)	4415 (47.00%)	
ドリニヒビン併用歴	—	511 (10.00%)	992 (8.40%)	
オルセミド併用歴	—	1469 (30.20%)	706 (7.10%)	
平均用量 (mg/day), mean (SD)	4.43 (1.21)	4.74 (1.45)	4.6 (1.38)	
既往歴内歴, n (%)	≤2.5 mg	5862 (24.70%)	907 (18.70%)	2019 (21.40%)
2.5 mg～3 mg	17636 (74.30%)	3757 (77.30%)	7148 (75.90%)	
3 mg～10 mg	240 (1.00%)	197 (4.10%)	256 (2.70%)	

✓ Switch群にて前薬の過去相違がない (≥180日)
約60%がBZRA、約30%がDORA
約80%がBZRA、約8%がDORATanaka-Mizuno S, Fujimoto K & Mihara K, et al.
Expert opinion on pharmacotherapy, 2024

44



45

Tanaka-Mizuno S, Fujimoto K & Mihara K, et al.
Expert opinion on pharmacotherapy, 2024

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 後半

(井原)

宮本先生は、東京医科歯科大学学生時代から島崎先生の主宰するヤスパース『精神病理学総論』のドイツ語輪読会に出ておられて、当時から英独仏をほぼ抵抗なく読める語学力でした。卒後、島崎教室に入局して、29歳で処女論文「実体的意識性について」にて学位を取得しています。「実体的意識性」とは、ドイツ語の‘leibhaftige Bewusstheit’であり、精神医学的には人の気配の幻覚のことです。ただ、宗教体験において神のビジョンを見る経験、あるいは、世界中の怪談で語られる多種多様な心靈体験など、多くの領域で「実体的意識性」という言葉で呼ばれなくとも、古くから語られてきた現象です。こういう汎文化的、汎時代的な現象を、統合失調症という各論において記述し、考察したという研究でした。

私は、医学生時代に『精神分裂病の世界』(宮本忠雄著)を読んでいました。宮本先生はこの本のなかで、フランツ・カフカの孤独の三部作にせよ、カミュの不条理文学にせよ、ムンクの『叫び』にせよ、それらを精神病理現象と等価に扱っていました。私は、この本を読んで、精神病理学を学ぶことが文化と思想を理解する手がかりになるかもしれないと思いました。すなわち、私は精神医学を、西洋の知的世界にはいるための入り口と考えていたのです。

実際、当時一部では、精神病理学はそのような学問として捉えられていきました。たとえば、『現代思想』(青土社)は、1984年12月号において「精神医学の23人」という特集を組んでいます。そのなかで哲学者の中村雄二郎さんが、当時売れっ子の精神分析学者小此木啓吾先生、そして、精神病理学の宮本忠雄先生の二人を招いて、座談会を企画しています。そこで中村雄二郎さんはこう切り出しているのですね。

「…現在人間の問題を考える場合に、精神

医学の研究成果を無視することはできなくなっていると思うのです。新しい領域としては、文化人類学や動物行動学などいろいろな分野が拓かれてきているわけですが、その中でもとくに精神医学が一大領域を形作っているのではないか。それというのも、精神医学の領域の問題であることを特に意識していないくとも、そういう研究にふれないと、今や人間の問題について十分に語ることは難しくなってきてる。」(p. 194)

私は、哲学者と対等に議論できる小此木啓吾、宮本忠雄の両先生は、何てすごいのかと思いました。今から思えば、哲学者は精神分析・精神病理を過大評価していたかもしれません。でも、80年代は、精神分析学、精神病理学だけでなく、文化人類学、進化生物学、民俗学、言語学などが、哲学、史学、文学のような古典学の限界を打破して、人間についての新たな学を作ろうという勢いがあって、哲学者もそこから何かをくみ取ろうとしていたのですね。こういう青臭い夢は、現実を見るとしほむはずですが、私の場合、臨床を始めて、かえって当初の夢は膨らんでいきました。毎週の症例検討会は、『精神分裂病の世界』の著者その人が主宰していました。ディスカッションでは、古典的な症例との対比が話題になりましたが、そのなかにはブランケンブルクの「アンネ・ラウ」や「ハンス・ヨアヒム」(『自明性の喪失』)、フロイトの症例シュレーバー、ガウプの「教頭ワーグナー」などの精神医学症例のみならず、ドストエフスキイのムイシュキン公爵(『白痴』における神秘体験)、ジャン・ジャック・ルソーの『告白』(パラノイア論に関連して)、躁鬱気質者としてのゲーテなども含まれていた。精神病理学が知の世界への窓だと予感は、裏切られることはありませんでした。

ただ、残念なことに、私が入局して3、4年ご

ろ、宮本先生は健康を損ねてしまいました。結果として、私たちは宮本先生の直接の指導を受けた最後の世代となりました。留学前に病室で『精神分裂病の世界』にサインを書いていただきました。先生と言葉を交わしたのは、これが最後になりました。

先生の最晩年の臨床思想のなかで記憶に残っているのが、‘abschließen’（「締めくくる」）という語です。退院を前にした患者についてコメントするときに、私ども後進に対して、「患者に‘abschließen’させよ」とよくおっしゃっていたのです。「悩んだこと、病んだこと、入院したこと、そういう経験のひとつひとつを、それが自分にとってどういう意味だったかを考えるように促せ」ということです。この‘abschließen’には、「一つの時代が終わり、次のステージに移る」といった含意がありますので、宮本先生は、“Durch seine Genesung konnte er eine Ära abschließen und eine neue Phase betreten.”（「彼はうつ病の克服を通じて、一つの時代を締めくくり、新たなステージに進むことができた。」）というところまで本人を洞察させることが、精神療法のエッセンスだという思いがあったのでしょう。

私は当時、宮本先生の言葉を理解していませんでした。でも、記憶にあるのは、先生が「大切なのは深層心理学（Tiefenpsychologie）なんかではなく、高層心理学（Höhenpsychologie）だ」とおっしゃっていたことです。「性欲だの、嫉妬だの、攻撃性だの、そんな暗いものばかりほじくってもしかたない。人間は、もっと高いものを目指す存在だ」、たぶん、そんな意味だったのだと思います。実際、深層心理学と称して、地下室でガサゴソ探し物をするから、ろくでもないものばかり見つかるのです。もっと高層階をめざしましょう。屋上に上がってみたら、必ずや違う景色が見えます。

イワン・イリイチの場合、痛みとの孤独な闘いだったと思います。この作品に影響を受けたとされる『生きる』（黒澤明監督）の場合、同じくがんのターミナルですが、ある若い女の「あなたも何か作ったら」という一言に接して、俄然行動的になって、児童公園を作つてこの世を去りました。

た。がんで健康を失い、ついには生命すら失うことはわかっていたけれど、だからこそ、残された時間に何をすべきか彼は考えたのでしょうか。そんなときに無邪気な女性の平凡な一言が天啓のように響いた。彼はがんの宣告以来さんだ日々を送っていましたが、彼女の一言はそんな生活を‘abschließen’させました。こうして、彼は新たな一步を踏み出すことができたのです。

ことほどさように、人間は、憎悪や嫉妬だけを原動力に生きる存在ではない。愛と奉仕のような崇高な目標のためなら、死を賭けても悔いないような、勇敢な存在でもあります。『生きる』の主人公は、名もない小役人だけれど、それでも彼の人生は「勇ましい高尚なる生涯」（内村鑑三『後世への最大遺物』）そのものだと思います。

（神庭）

‘abschließen’（「締めくくる」）で思い出すのが、笠原嘉先生のことです。笠原先生は、とある講演のなかで、うつ病になったことが、“それまで自分が築いてきたものの喪失体験”だけで終わってはいかにも残念である。回復は確かに大切だけれど、うつ病になった体験から得るものがあるとさらによい、というようなことをおっしゃった。心的外傷後成長（Post Traumatic Growth, PTG）にも通じることで、うつ病体験が喪失体験や心的外傷としてだけに終わらないことを求めたものですね。多くの方は、自信喪失体験、恥ずかしい体験、無かったことにしたい体験としがちです。しかし、新たな生き方、価値観を見つける方もいます。あるエリートビジネスマンは、管理職に上がるかどうかという手前で、うつ病になり休職を余儀なくされました。彼はうつ病から回復したのですが、これまで出世することにしか仕事の価値を見いだせなかったわけですから、大きな挫折をしたことになります。しかし数年後、彼は会社の健康管理室への異動を申し出て、同じように精神疾患で苦しむ同僚たちの援助をしました。しかも定年退職後には、職場のメンタルヘルスを専門とする会社に移ることができ、第二の職場で、ご自身の経験を生かして働くことに生きがいを見出したのです。まさに、愛と奉仕の人

生へと舵を切られた。人それぞれ異なるでしょうが、病んだ体験をしたことでその人の人生に新たな可能性を見いだすことができたのです。「abschließen」は、難しい作業ではありますが、治療者として心がけている必要がありますね。

『生きる』の主人公である小役人が、人生の最後に、とりつかれたように市民のための公園作りに命をかけます。そして先生はそれに「後世への贈り物」を生きがいとした内村鑑三の人生を重ねられた。私は、井原先生の精神医学へのご姿勢に、「勇ましい高尚なる生涯」を重ねてしまします。患者さんと真剣に向き合い、対話をなによりも重視しておられる。薬に頼らない治療を貫徹されようとしている。

宮本門下生としての先生の臨床の話をお聞きしたいと思います。宮本先生は、井原先生の精神科臨床の基本姿勢にどのような影響を与えたのでしょうか。また先ほど言及された“高層をめざした”精神科医療とはどのようなものなのか、もう少しご説明をお願いします。

(井原)

宮本先生は、「了解」の可能性を広げようとなさっていました。島崎、宮本、加藤敏と続く人間学派の流れは、「了解不能」とされた統合失調症すら、精神療法の対象だと主張してきました。まして、うつ病や神経症圏内の病態ならば、正常心理と漸進的に移行し合う関係にあります。先ほど神庭先生が「心的外傷後成長（post traumatic growth, PTG）」に触れられましたが、その感覚に近いのが宮本先生です。つまり、危機を経験することは多かれ少なかれ、人生に不可欠だという立場です。病巣をメスで切り取るように、うつや不安をピンポイントで除去してはいけない。それが宮本先生の基本的な姿勢だと思います。おそらく先生には、人間は、挫折や苦悩を経験しながら、なお、スピリチュアル・グロウスをめざそうとする存在であるといった人間観があったのでしょう。そして、それを促そうとすることが、宮本先生のイメージした高層を目指す精神療法だったはずです。

宮本先生は、ムンクの「太陽」壁画に言及して

います。ムンクが精神科病院を退院してから描き始めたもので、オスロ大学の講堂に飾られています。危機からの回復期にあったムンクにとって、太陽との出会いは世界再生の象徴でした。こういう、崇高な存在との同一化は、ムンクだけではありません。手塚治虫の『火の鳥・鳳凰編』では、両腕を切られて、山中を放浪していた我王が突然目の前に現れた太陽を見て、「美しい。なんという美しい世界だろう」と言う、有名なシーンがあります。苦悩の境遇の末に超越的な存在に触れて、それを自己の再生として受け取る体験は、疾患とは関係なく、文化、時代を超えて広く見られます。回心をテーマにした曲「アメイジング・グレイス」には、「私のような慘めな者を救ってくださった」("That saved a wretch like me.") という表現があります。この “Wretch” とは、はなはだしく自己卑下した表現ですが、自分の慘めさに向き合う時こそ、「生きる」ことへの洞察を得ることができます。

ポール・マッカートニーは、彼自身が途方に暮れていた時 (in times of trouble) に聖母マリアの幻影を見ました。その際、マリアが発した「知恵の言葉 (words of wisdom)」こそ、「レット・イット・ビー」 "Let it be." です。これは、『新約聖書』「ルカによる福音書」(1-38) の言葉だとされています。それは、自律でも他律でもなく、自己や他者を超える大きな存在に自身の運命をゆだねるという意味でしょう。これは、ヤスパースやハイデガーがしばしば言及するマイスター・エックハルトの「放下 (= 絶対者へのゆだね)」(Gelassenheit) と同じことです。ドイツ語の lassen, ließ, gelassen は、英語では let, let, let ですから、ポールが聖母マリアの「知恵の言葉」に耳を傾けたように、エックハルトはすべてをキリストに委ねたのでしょう。ポールだってエックハルトだって、そのときはうつのどん底だったはずです。そんな時に、自身の卑しさに向き合うことで、自分を超えた大きなものの実在に気づいたのです。

濱田秀伯先生なら、こういう絶対的な受動感においてこそ、「治療的回心」が発生するとおっしゃることでしょう。シュライアマハーなら「絶

対依存の感情」における「敬虔さ」にこそ宗教の源泉があると考えるでしょう。

宮本先生も、精神の危機こそ、成長の機会だと捉えていました。その点で、「心的外傷後成長(post traumatic growth, PTG)」を重視なさる神庭先生のご見解にも通じると思います。宮本先生にせよ、神庭先生にせよ、その発想は、宗教思想としても、人間学思想としても、まことにオーソドックスなものだと私は思います。

ついでながら、精神科医のなかには、「スピリチュアルだの、回心だの、宗教だのは胡散臭い。俺は科学に立脚する」とおっしゃる人もおられるでしょう。でも、症状を押しなべて無意味なものと見なす発想は、生物学的にも正しくないかもしれません。

精神症状の多くは、適応上の意義があります。たとえば、抑うつ気分は、「このままでは倒れてしまうぞ。休め」というサインでしょう。逆に、抑うつに陥らない人とは、このサインを自覚しない人であり、交感神経過緊張の状態が続いても、身体がアラームを発しない。そうなると、心筋梗塞、脳卒中のリスクは格段に上がります。意欲減退、食欲低下には、代謝資源の節約という意義があります。活動量を減らせば、代謝に伴うフリーラジカルの産生だって、最小限にとどめることができます。対人恐怖の心性は「社交不安症」である以前に、サバイバルに必須の警戒心でもあるはずです。対峙すべき相手は、「人間」という恐ろしい動物です。誰に対しても、どんな場合も恐怖を感じないとは、捕食者に対する防御がなされていないことを意味します。人間にとって最大の天敵は、ライオンでもトラでもなく、他の人間のはずなのに、こんなに無警戒では危険極まりない。相手の粗暴さに気づかなくて、傷害事件や性犯罪に巻き込まれるかもしれないし、甘言にはだされても詐欺にあうかもしれません。むしろ、対人恐怖気味の方が、生存に有利なはずです。思春期に同性の親を敬遠するのは、すでに「異性に求められる男(女)」を目指し始めているからであって、父(母)に相談できない課題を内に秘めているからでしょう。中高生が異性の親や同胞を嫌うのは、近親交配の回避という生物学的英知の反映か

もしれません。女性たちは、黄体期に眠くて、だるくて、イライラする。これは、本来は子宮内膜の環境を整えて、着床しやすい状態を維持するために、身体が安静を要求しているのでしょう。それなら無理しないで、月経前だけは普段より30分ないし60分長く眠ればいい。うつだから抗うつ薬、不安なら抗不安薬、イライラしたら気分安定薬、こういった一対一対応は、人間観として浅薄であるのみならず、生物学的にも正しいとは言えないように思います。

(神庭)

先ほど先生はルカ書から引用されました。ビートルズの“Let it be.”が、『新約聖書』「ルカによる福音書」(1-38)に由来するということは初耳でした。僕は同じルカ書の「放蕩息子の帰還」を思い出しました。ブドウ農園を営む父親には二人の息子がいました。父は二人に生前贈与をします。その後、父のもとを去り放蕩を尽くした次男が、やがて財産を使い果たし、ほろきれを纏い父のもとに帰ってくる。父は次男を非難することなく、息子の帰還を心から喜ぶ。一生懸命に父の手伝いをした長男は父の歓待ぶりを受け入れられない、という話です。次男は極限状態を経験し、「絶対依存の感情」を抱いている。善惡の判断を超えて、息子の帰還を喜ぶ姿こそ、我々の神の姿である、とイエスは教えます。人間学的精神医学にも通じる姿勢なのかな、と思いました。

うつ病で表れる症状には、病的なメカニズムによるものと生体防御反応によるものが渾然一体となっていますね。風邪を引いたときに発熱するのは免疫細胞がサイトカインを放出し、体温を上げ、免疫機能を活性化させるためです。だるくなり、食欲が低下するのは、むやみに動いて体力を消耗しないようにするためだと言われています。この行動はsickness behaviourと呼ばれる生体防御反応であり、むやみに解熱剤を投与しないほうがよいのです。うつ病の症状は熱こそでませんが、sickness behaviourに類似しています。両者に共通のメカニズムが関与している可能性があります。先生が言われるように抑うつ状態においても、ストレス下で「これ以上無理をするな」とい

う身体からのシグナルなのかも知れません。ただし生体防御反応も過剰になると生体侵襲的に働くので、制御が必要になります。

先生のお話を聞いて腑に落ちることがあります。統合失調症の妄想で一般的なのが被害関係妄想なわけですが、病前性格として発症前から対人関係を苦手としている統合失調症の人にとって警戒すべきは人であるというのももっともなことでしょう。そして対人的閉じこもりが起こります。これは陰性症状とされていますが、強い苦悩を伴う陽性症状を和らげるための二次的な生体防御行動でもあるともいえるのではないか。『了解』の可能性を広げる試みがあって良いのでしょうか。

人間学派の流れを大づかみにできたところで、ここからは井原先生の治療論についてお聞きしたいと思います。先生は、なるべく薬物を使わない治療を心がけていると聞いています。今までのお話から、精神疾患をその好ましくない症状の集合として取り除くことに終始するのではなく、一人の人間が抱える病の経験として相手に向き合う立場に立っておられます。したがって、精神療法を大切にされていることはうなずけます。先生ご自身が精神療法で大切にされていることからお聞きできますか。

(井原)

私は、精神科臨床の目的は症状を取り除くことではないと思っています。むしろ、うつや不安を経験することで、そこから何かを得て、人生の次のステップに踏み出すように促すのが、精神療法だと思います。諸症状は、生体にとって意味があります。神庭先生が *sickness behaviour* という言葉で表現したとおり、心身が疲弊した時に生じる合理的な防御反応に過ぎません。それ自体を治す必要はなく、ただその回復からの過程を上手に後押しすればいいのだと思います。合理的な反応も「過ぎたるは及ばざるがごとし」であり、それが過剰にならないように見守る必要はあるかもしれません。そのためには、「7時間睡眠、7,000歩、いったんは完全断酒！」程度の介入は行ったほうがいいでしょう。もっとも、プラセボ対照試験を

みればわかる通り、プラセボだって結構効く。特段こちらが「治そう」とシャカリキにならなくても、患者さんは治っていくものです。

精神療法の観点から見れば、がんを切除するようなやり方で機械的に症状を除去するのではありません。うつや不安を抱くに至ったその理由というか、経緯というものがありますから、回復期にはその点に関して患者さんに少し振り返りをしていただいたほうがいいかもしれません。トラウマ体験も時には必要です。人間というのは傲慢で愚かな存在であり、トラウマでも経験しないと、自分のことを振り返りません。何の挫折も経ることなくノホホンと育てば、薄っぺらい人間が出来上がるだけです。トラウマや挫折を経ることで、自分と他者との関係について学び、自分の限界も可能性もわかって来るし、譲歩も妥協も、清濁併せ呑むことも、生きるために必要だという自明の理に気付くのだと思います。

その際には、先ほどの黒澤監督の『生きる』は参考になります。人は小さな示唆によって、天命を知ることができます。その示唆を与える人とは、聖職者であるとはかぎりません。『生きる』の渡辺市民課長を変えたのは、元部下の小田切とよの無邪気な一言でした。このときに、とよは、「ケアをしよう」などと意識していたわけではありません。ただ、途方に暮れた上司を少し励ましたかっただけです。でも、その一言で渡辺課長は突然、行動を始めました。課長の決断の重大さに比して、とよの「何か作ってみたら」の言葉は軽すぎます。でも、そのときに、課長は「死」という自分の意思を超えた運命の過酷さに気づいていました。自分を超えるものによって自分の存在がゆだねられていることを痛切に感じていました。この心境は、精神医学的には「自己価値感の低下した状態」と言ってもいいし、そこには「被暗示性の亢進」が認められるといつてもいいでしょう。ドイツの神学者・哲学者のシュライアマハーなら、そこに「絶対依存の感情」をみるとことでしょう。

渡辺課長ととよから私どもが学ぶべきは、人が劇的に変わる場合、そのタイミングがある。その際、「知識」や「論理」が人を変えるのではない。

タイミングさえ合えば、一見平凡な一言でも、人は劇的に変わるということです。

私ども精神科医は、小田切とよの役割を、とよのように「意図せずに」ではなく、多少の職業人としての意図を込めて行おうと努めることだと思います。そのためには、注意深くタイミングを見ることでしょう。回復期こそ患者さんと話すタイミングです。そういうときに、患者さんの心のなかに「再出発したい」、「この経験を生かしたい」という思いがわいてくる時がある。それを見逃さないで、そのタイミングで、患者さんの興味・関心のなかから後押しできるような言葉を発することができれば、私たちは小田切とよになれるのです。

そのためには、その人の人生の履歴のなかに、やり残したことがないかを探っておくといいでしょう。渡辺課長の場合は、「児童公園建設案」がそれでした。芸術家なら作りかけの作品、小説家なら書きかけの著書、研究者なら最後のプロジェクトを論文にしあげることでしょう。まだ現役のビジネスマンなら、自分の部署のマニュアルを整備することも、優れた仕事になるはずです。遺言証書を残して、自分のあとに子どもたちが財産争いをしないように、自身のメッセージを残すこともいいでしょう。不幸にして多額の負債を抱えた人の場合、債務整理をすることも、それもまた勇ましく、高尚な仕事だと私は思います。債務整理も自己破産も会社廃業も、はた目には格好のいいものではないかもしれません、それでも誇りをもって取り組むべき仕事です。開業医ならば閉院もまた、歴史の幕を閉じるという重大な仕事だと思います。渡辺課長のように「死」を意識する必要はない場合もあるでしょう。その際も、人生の次のステップのために、来し方を振り返り、人生の取捨選択、選択と集中を試みるチャンスです。働きすぎのビジネスパーソンなら、それこそ、人生で初めてワーク・ライフ・バランスを考える機会になることでしょう。

つまり、うつや不安など、メンタル不調に陥ったのなら、それはそれでいい機会なのだから、この際、ビフォーアフターと生き方を少し変えてみたほうがいい。それを、さり気なく促すこと

が精神療法の役割だと思います。

さて、薬物療法ですね。私は、抗うつ薬のメタ解析でプラセボとの有意差が出なかったとの論文以来、薬について学ぶ意欲を失ってしまいました。うつや、不安には、薬はほとんど使わなくななりました。少量のアリピプラゾールを申し訳程度に使うぐらいです。睡眠薬についても同じで、眠りたい時間の17時間前に起床するように促すだけで、睡眠薬ひとつ出さないこともあります。双極性の気分変調については、薬効の判定を睡眠日誌をみて行うことを心がけています。どの薬を、どの量で使うかには、こだわっていません。双極性の波は睡眠時間の長短、睡眠相の前後の動搖がもたらした二次的な症状にすぎないので、気分を見るより、睡眠パターンを見るようにしています。一見落ち着いているようにみえても、睡眠時間の長短があれば要注意ですし、本人は「まだまだ」と語っていても、睡眠が安定してくれれば楽観していいと思います。漢方薬については、積極的に若い部下たちに聞くようにしています。医局の症例検討会でも、教授の私が、新人研修医に「どの薬がいいか」と聞くのです。これは、もちろん、言外に「精神療法については私は教えられるが、薬物療法はそうではない。自分なりに勉強しなさい」という意味もあります。

(神庭)

先生は、「精神科臨床の目的は症状を取り除くことではないと思っています。むしろ、うつや不安を経験することで、そこから何かを得て、人生的次のステップに踏み出すように促すのが、精神療法だと思います」とおっしゃった。この言葉はとても重い。国際的にリカバリーを目指す精神科医療が展開されています。リカバリーとは「治ること」や「正常に戻ること」ではなく、自分のアイデンティティと人生をコントロールできるようになること、自分の人生に希望を持てるようになること、そして、仕事、人間関係、地域への参加などの機会を持てるようになります。すなわち「生きがい」を持ち、自分にとって意味のある人生を送ることです。リカバリーは薬物療法では到達できない目標です。

人間学的精神医学とは何かという問い合わせが先生のこの言葉にあるのではないかと思いました。人間機械論でいえば、故障を直すことが目的となり、医学の役割はそこで終了ということになります。身体医学一般もそうですし、それに準じる生物学的精神医学もそうなりがちですね。脳神経科学、精神薬理学を専門としてきた僕が言うのもおこがましいのですが、精神医学は、ヒトではなく人間を対象とした医学です。薬物療法と精神療法を組み合わせることの意味がそこにあるといつてもよいのかも知れません。

病名や症状をもって記述すれば、AさんとBさんの症状に違いが無い場合もあるでしょう。しかし、生まれ持った気質、成育歴や家庭環境に見る生活体験において、二人として同じ人、同じ人生はありません。人生を背負い続けてきた人、そしてこれからも背負い続ける人として患者さんを理解し、支援しようとすることが人間学的精神医学

でもあるのですね。

僕からは最後に、井原先生からお贈り頂いた最新書『精神科医として生きる—診察室の人間医学—』（金芳堂、2024）についてご紹介させてください。若手精神科医に向けて書かれた本です。第一章「精神療法の技術」、第二章「精神病理をどう学ぶか」、第三章「精神科医のメンタルヘルス」、そしてモノローグ「我が精神科医人生のあけぼの」の4章から構成されています。この対談で井原先生の精神医学に惹きこまれた方は読まれるとよいと思います。先生の精神療法の技（コツ）が、そしてどのような書籍を読みながら精神療法や精神病理学をどのように学ばれたかが紹介されています。先生の読書歴は、精神科医として成長したいと思う若手にはとても貴重な道程ともなっています。

楽しい対談ができ、誠にありがとうございました。

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

統合失調症の発生頻度が低下したと言われている。実際、初発の統合失調症患者が当院を受診することはめったにない。精神科医療が統合失調症モデルであった時代は過去のものとなつたようである。日本精神科病院協会の調査を見ても、統合失調症患者の入院者数は減少の一途で、それを埋めるかのように認知症患者が増加している。高齢化とともに認知症患者はまだ増加すると思われるが、ここにきて認知症患者の発生頻度も減少してきた。

本号の原稿を一読して、その多彩な内容に精神医学の現状が表れていると思われた。そんな中で加藤敏先生の力作に感銘を受けた。発達障礙時代とはまさしく同感である。読み進めていくうちに、過去にも同じような現象があったことに気づいた。

私が精神科医になったころですいぶん前のことであるが、ボーダーラインが話題になった時代である。当初は、精神分裂病（統合失調症）と躁うつ病（双極性障害）の中間的疾患と考えられていたが、間もなくパーソナリティ障害として位置付けられた。そのころから一気にボーダーラインと診断される患者が増えた。しかし、時が経つにつれボーダーラインと診断される患者は少なくなった。

しかし、疾患概念の広がりは悪いことばかりではなかったと思う。発達障碍でも同じことがいえると思う。新しい薬剤の開発、疾患理解の拡大による心理的アプローチの多様化など、患者の利益になることが多い。

あらためて精神疾患は社会環境によって大きく影響されることに気づかされた。精神医学の領域が大きく広がろうとしている時代を反映しているかのようである。

（記 林 道彦）

福岡行動医学雑誌 第31巻 第1号 2025

発 行 令和7年12月1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 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