

# 仁明会精神医学研究 第18卷1号

Jinmeikai Journal of Psychiatry

Volume 18, Number 1, September 2020



Jinmeikai Research Institute for Mental Health

## 大脳皮質の外傷性変性過程について

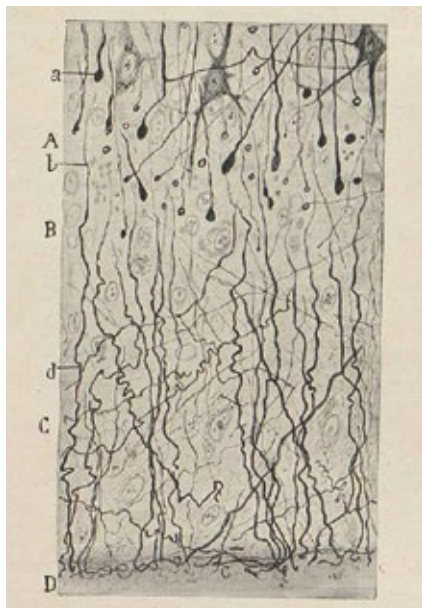


図1 -手術後21時間で固定された生後1ヶ月猫の大脳横方向の創傷近位端。A、生存および反応ゾーン；B、壊死ゾーン；C、保存された線維の面積。D、創傷からの滲出液。a、反応ハブ；b、保存された線維の腐食点であり、健康な軸索にまだ付着している。c、保存された線維の浮動終末。

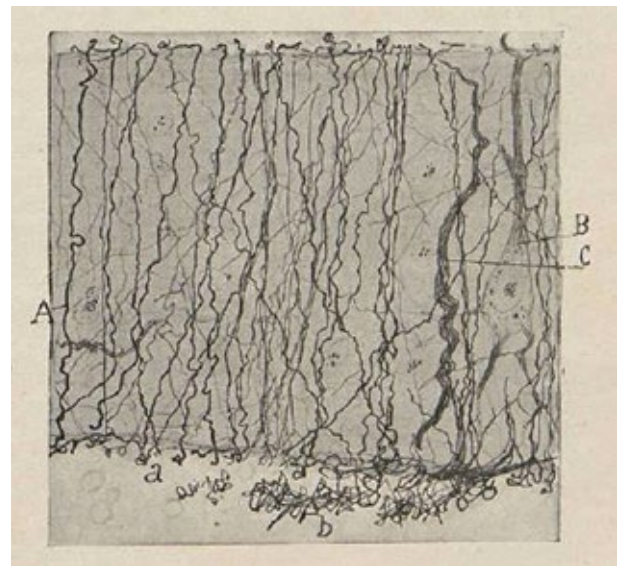


図2 -灰白質の浮遊横ブロック。手術後2日で固定された15日齢の猫大脳。A、保存された軸索。B、細胞体が青白くなり始めている神経細胞。C、蛇行した外観のゆるい樹状突起に、2つの腐食点がある。a、保存された軸索の末端糸球体。

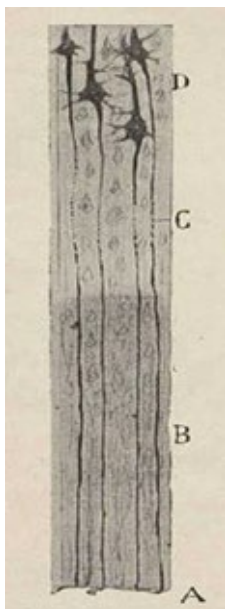


図3 保存された大きな神経ブロックの灰白質の外観を示し、その深部に血液が浸潤しているスキーム。手術の7日後に20日齢の犬が屠殺された。D、死んだ部分、通常の外観。B、血液浸潤により保存された領域。C、自己分解の兆候がある中間領域。



図4

図4 -薄い神経学的癭痕のある若い猫の脳損傷。A、傷跡；b、c、ステップ線維；d、しわくちの軸索片。e、別の粒状で半再吸収された；f、粒状セル。

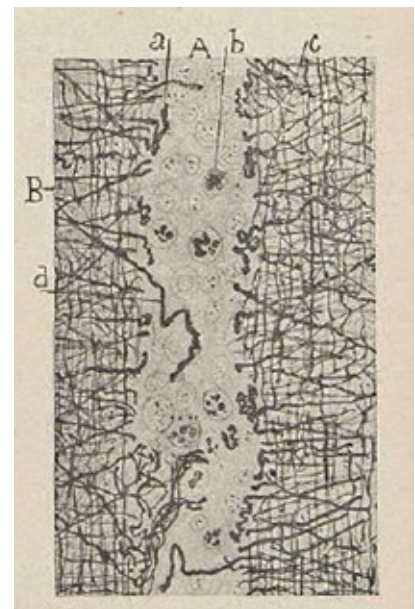


図5

図5 -若い猫の脳の白質の傷を癒します。A、傷跡；B、白質；d、c、糸球体で終わる線維、ボールなし。



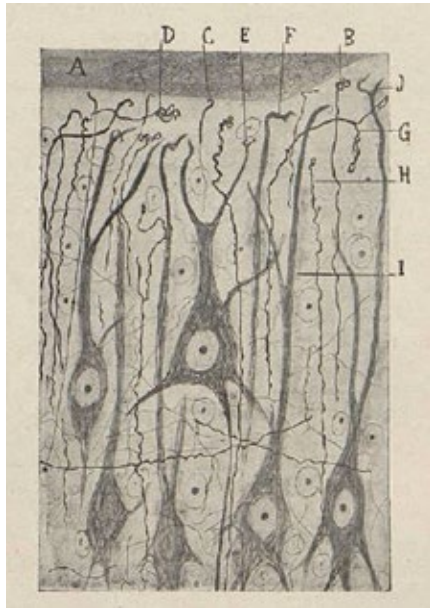


図6 -2か月齢猫の大脑皮質錐体。水平カットの断面図。A、滲出液が残った傷。B、C、D、鈎状および糸球体、分子層の上昇軸索が創傷に到達している。E、F、J、樹状突起の創傷端。

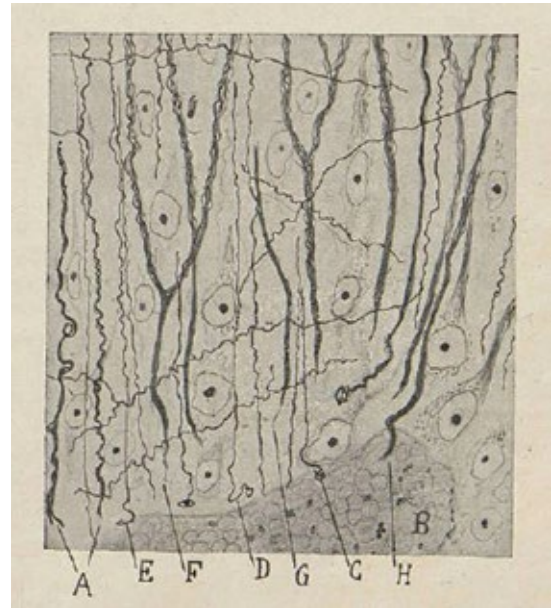


図7 - 同じ脳損傷の皮質の表在性脳卒中(生後2ヶ月の猫)。A、e、D、C、創傷の辺縁の神経線維の末端糸球体; G、H、F、樹状突起の深い腐食端; B、出血性の傷跡。

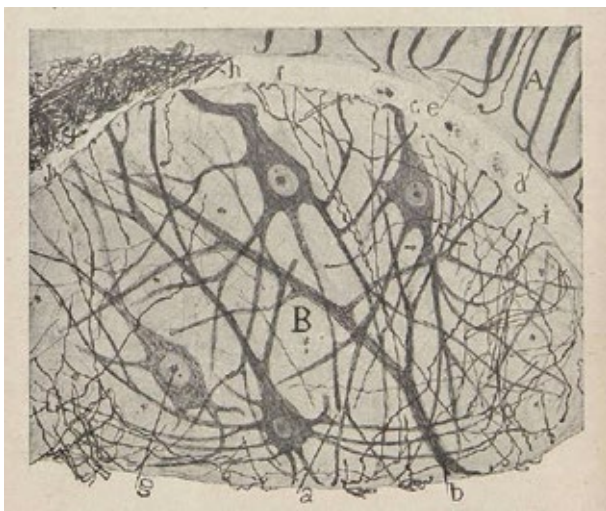


図8 -手術後6日で固定された1ヶ月齢の猫の脳隔離切片。樹枝状の茎の深い端を腐食で示す表面的な隔離。B、隔離された細胞コロニーによる深い隔離。a、変性した軸索。b、c、孤立した茎; d、分岐した樹枝状末端。h、脱臼した神経線維のブロック; g、崩壊した核小体。

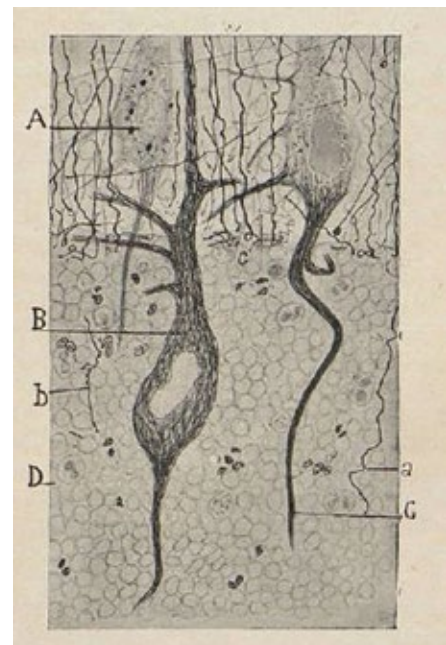


図9 - 血液流出の厚さへの機械的抵抗により保存された2つの神経細胞。手術の6時間後に固定された30日齢猫の脳損傷。- A、壊死および顆粒神経細胞; B、保存された錐体。





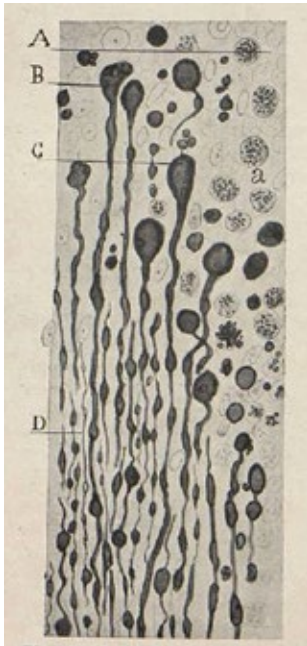


図14 -2週齢猫の創傷4日後の末梢端。オスミウム酸で着色。  
A、傷の近位領域； BおよびC、最終的なミエリン性棒状終末。  
D、微細球状線維；a、粒状セル。

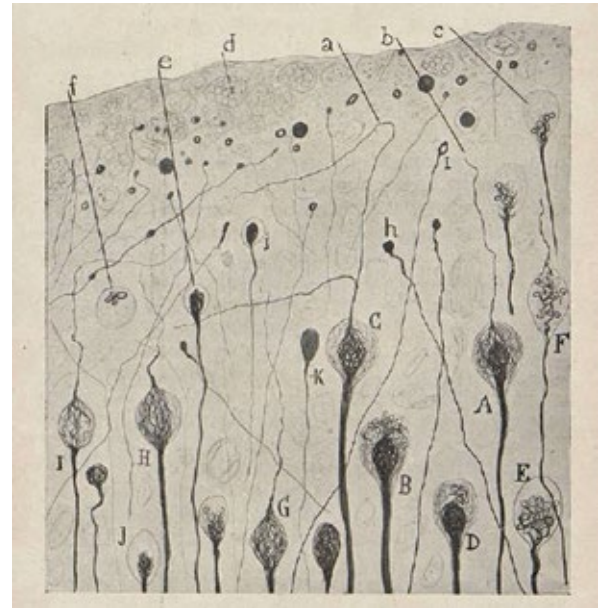


図15 -手術42時間後に固定された1か月齢犬の脳損傷の遠位端。  
A、C、H、I、G、創傷に向けられた細い線維を備えた球型退縮。  
B、D、E、高密度の中心焦点と末梢神経原線維系球体を備えた球型終末。  
F、神経原線維軸を備えた終末、そこから分枝した環状終末。  
e、d、球状線維球；i、細いより線と環状終末。c、遠位極にネットとリングを備えたヒアリン化球体。f、ハンドルに配置された神経原線維のままの緩い球。d、粒状セル。- (注：創傷の端は鈍い)。

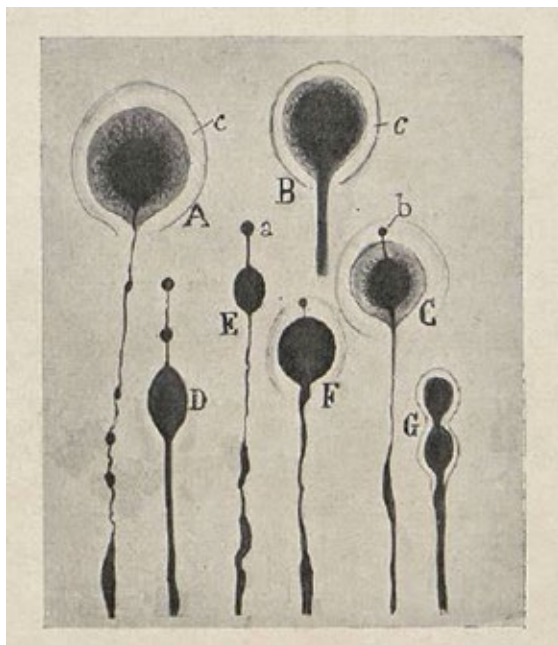


図16 -手術3日後に固定された15日齢犬の脳損傷の遠位端から集められた最終的球状体。  
A、B、明確な球状領域(c)とゆるい周辺領域を持つ巨大な球状体。  
C、D、F、末端球の最終付録物(a)から発する大きな球状体。  
G、二重球状体(打撲を伴う複雑な損傷)。

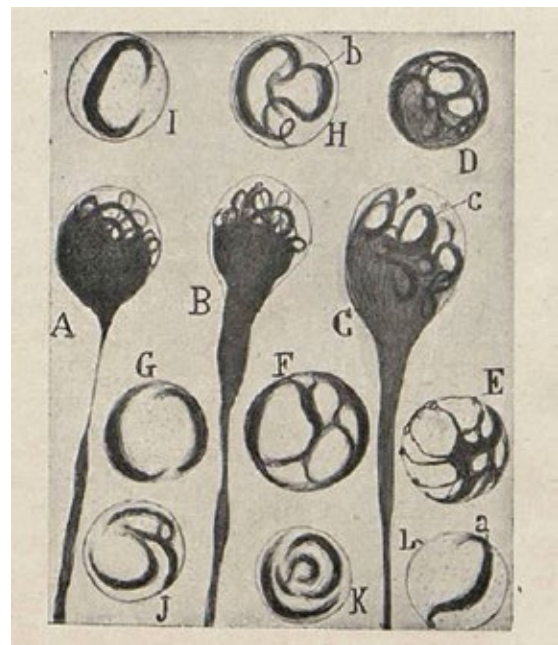


図17 -多くの緩い球体と15日間の犬の脳損傷の遠位唇の最終的な球状体で見られる様々な形態は、手術3日後に固定された。創傷は打撲であり、神経節を摂取しようとする試みによって押しつぶされている。  
-A、B、C、ヒアリン化頂点変成現象が発生する最終的球状体、棒状態、ループなどの形成、神経原線維)；  
D、E、F、H、I、K、J、L、さまざまに配置された神経原線維のループまたは房を持つ緩いヒアリン球。

# 仁明会精神医学研究 第18巻1号

Jinmeikai Journal of Psychiatry

Volume 18, Number 1, September 2020

巻頭言	一般財団法人仁明会 理事長 森村安史 ……	1
特別寄稿		
わが国における抗うつ薬開発の歴史的展開	CNS 薬理研究所 村崎光邦 ……	2
精神科臨床から行政へ—思いだすままに—	神戸大学名誉教授、医療法人ブックスクリニック 新福尚隆 ……	32
うつ病と経頭蓋磁気刺激 TMS 治療		
浅香山病院臨床研究研修センター長、和歌山県立医科大学、大阪河崎リハビリテーション大学	篠崎和弘 ……	49
原著		
台湾における新型コロナウイルス感染症の予防対策—当事者/観察者からの報告		
Ying-Shih Su, M.D. (Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Wan Fang Medical Center, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan) 他 ……		60
総説		
パーキンソン病のタンパク質ミスフォールディングとプリオン仮説	一般財団法人仁明会 精神衛生研究所 三好功峰 ……	72
中枢神経系および全身性疾患における大脳白質病変の臨床的意義		
I. 大脳白質病変の歴史的事項、脳剖検組織病理所見、脳形態画像検査所見などについて	医療法人桂信会 羽原病院、一般財団法人仁明会 精神衛生研究所 江原嵩 他 ……	84
アルツハイマー病と神経炎症—プラズマローゲン発症仮説—	神戸大学名誉教授、医療法人ブックスクリニック 新福尚隆 ……	90
症例報告		
電気けいれん療法が奏功した経過 28 年の特定不能の精神病性障害— 一遅発緊張病の概念が有用であった一例—	大阪大学大学院 医学系研究科 精神医学教室 竹田佳世 他 ……	98
向精神薬を自己中断して外科入院し、術後に奇異な反応を呈した		
コンサルテーションリエゾンの一例	大阪大学大学院 医学系研究科 精神医学教室 里梨節 他 ……	105
当院で取り組んでいる退院前訪問指導を実施した 3 症例	大阪大学大学院 医学研究科 精神医学教室 神田淳至 他 ……	111
原典紹介		
大脳皮質の外傷性変性過程について	マドリード大学病理解剖学教授 サンティアゴ・ラモン・イ・カハール 著 武田雅俊、ラモン・カカベロス 翻訳 ……	116
北京市高校生の人格障害の現況についての調査研究	黄悦勤 他 ……	136
パーキンソン病患者における作業能力の保持について	森村安奈 訳 国際医療福祉大学 鹿島晴雄 解題 ……	147
ストリンドベルク (August Strindberg) 自伝 —精神病理学的人格分析—	仁明会クリニック 武田敏伸 他 ……	153
連載		
森村茂樹伝 第 5 回 武庫川脳病院から兵庫医科大学 大学設立へ駆け抜ける	作家 兵庫医科大学非常勤講師 松本順司 ……	165
編集者への手紙		
MDD および GAD の薬物治療における SNRI に関する追加情報	Winston W. SHEN ……	176
編集後記 ……		178
仁明会精神医学研究・執筆規定 ……		179

Jinmeikai Journal of Psychiatry  
Volume 18, Number 1, September 2020

<b>Forewords</b>	Yasushi MORIMURA (President, Jinmeikai Foundation) ·····	1
<hr/>		
<b>Special Article</b>		
Historical Stories on Antidepressants Development in Japan	Mitsukuni MURASAKI M.D.,Ph.D. (Director of CNS Institute of Pharmacology) ·····	2
From Clinical Work in Psychiatry to Administrative Role	Naotaka SHINFUKU, MD,PhD (Boocs Clinic, Fukuoka) ·····	32
Transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment in Psychiatry	Kazuhiro SHINOSAKI, MD, PhD (Director, Clinical Research and Training Center, Asakayama General Hospital) ·····	49
<hr/>		
<b>Original Article</b>		
The Prevention of New Corona Virus Infection in Taiwan: A Report from Participants/Observers	Ying-Shih Su, M.D. (Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Wan Fang Medical Center, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan) et al. ·····	60
<hr/>		
<b>Review Article</b>		
Protein Misfolding and Prion Hypothesis in Parkinson's Disease	Koho MIYOSHI, MD, PhD (Jinmeikai Research Institute for Mental Health) ·····	72
Leukoaraiosis in Alzheimer Disease	Takashi EBARA (Habara Hospital) et al. ·····	84
Neuroinflammation and plasmalogen hypothesis of Alzheimer diseases	Naotaka SHINFUKU, M.D,Ph,D (Boocs Clinic, Fukuoka) ·····	90
<hr/>		
<b>Case Report</b>		
Electroconvulsive therapy for unclassifiable psychosis lasting for 28 years: a case report – Clinical usefulness of the concept of late catatonia –	Kayo TAKEDA (Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine) et al. ·····	98
A case with bizarre symptoms after orthopedic surgery due to discontinuation of psychotropics.	Rise SATO (Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine) et al. ·····	105
Three cases of home visits by our psychiatric team before discharge of patients with mental disorders	Atsushi KANDA (Department of Psychiatry, Graduate School of Medicine, Osaka University) et al. ·····	111
<hr/>		
<b>Newly Translated Article</b>		
PROCESOS DEGENERATIVOS TRAUMÁTICOS DE LA CORTEZA CEREBRAL	Masatoshi TAKEDA (Osaka Kawasaki Rehabilitation University) Ramón CACABELOS (EuroEspes Biomedical Research Center) ·····	116
A cross-sectional study of personality disorder in senior high school students in Beijing	HUANG Yueqn (Peking University) et al. ·····	136
Maintenance of Working Ability of Patients with Parkinson Disease	Anna MORIMURA, Haruo KASHIMA, MD, PhD (Emeritus Professor of Keio University) ·····	147
Japanese Translation of "AUGUST STRINDBERG IM LICHT SEINER SELBSTBIOGRAPHIE"	Toshinobu TAKEDA, MD, PhD (Jinmeikai Clinic) et al. ·····	153
<hr/>		
Series No.5. Biography of Prof.Dr.Med. Shigeki Morimura: From Mukogawa Hospital to Hyogo College of Medicine	Junji MATSUMOTO (Writer, Lecturer of Hyogo College of Medicine) ·····	165
<hr/>		
<b>Letter to Editor</b>		
Additional Information on SNRI against MDD / GAD	Winston W. SHEN (Departments of Psychiatry, Wan Fang Medical Center and School of Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University) ·····	176
<hr/>		
Editor's Note ·····		178
Instructions for Authors ·····		179

## 巻頭言

## 埃に塗れたコロナ自粛生活

一般財団法人仁明会 理事長 森村安史

新型コロナウイルスによるステイホームが長く続き、日曜日に好きなゴルフにも行けなくなってしまった。新緑の季節は青くなり始めた芝生の上で白球と格闘するのに一番良い季節であるが、この禍のおかげでその楽しみさえ取り上げられた。東京での会議も無くなり、すっかり予定を変更する羽目になり自室での引きこもり生活となってしまったのである。休日の自宅時間を過ごすことが少なかった私にとっては、何をして過ごしたら良いのかわからなくなってしまった。妻に尻を叩かれながら、仕方なくこれまでサボってきた自宅の片付けに重い腰を上げることにしたのである。両親や祖母の残した多くのものが手をつけられないままに埃に塗れている。貴重なものなのか、ただのゴミなのかさえ判然としない物が破れかけた行李の中から掘り出される。明治の人たちが書き残した手紙類は解読するのが一苦勞である。以前、このような手紙の中に内村祐之先生から父に宛てられた学会の森村賞に関するお礼状が見つかったこともあったので、もしかしたら重要な歴史的な資料もありそうだと思うと迂闊にゴミにしてしまうわけにはいかない。しかし苦心惨憺で数行を読んでみるのだが、積み上げられた手紙の束をみるとそれ以上解読をすることに嫌気がさし、再び彼らは行李の中に帰ってしまうのである。

武庫川病院の歴史について私は直接両親や祖母から聞かされた記憶があまりない。戦時中の苦勞話は祖母の膝の上でぼんやりと聞いていた思い出があるだけだ。焼夷弾が降るなか屋根に登って箒で火の粉を振り払った話、家の前を流れる武庫川には焼け出された人たちがあふれて炊き出しをしたという話、戦後食糧難の時には着物を持って農家に米を買いに行った話などを繰り返し聞かされたが、病院がどのように運営されていたのか、当時の患者さんがどのような入院生活をされていたのかなどについてはついに聞くことが無かった。

古ぼけた行李の中から茶色に変色した分厚い原稿用紙が見つかった。それは茶色く変色し触るとポロポロと崩れ去ってしまいそうな用紙に、L.R.MüllerのDie Einteilung Des Nervensystems Nach Seinen Leistungen(「中枢神経系の構成と機能」)というドイツ語の教科書を翻訳した手書きの原稿であった。後書きを読むと戦時中に苦勞しながら書き上げられた代物のようである。広瀬正年と署名された古い原稿がなぜ我が家から見つかったのか。この先生はいったい誰なのか。武庫川病院と何か関係にある方なのか。何もわからない。そもそもこの原稿は書物となって日の目を見たものなのか。文献として今世に出す価値があるのか。自粛生活の空白の時間に謎解きの問題が提出されたようである。コロナ自粛で始まった埃にまみれた休日はこれまで見えなかった何か別のものを与えてくれたようである。

この広瀬正年先生の原稿については次号以降この雑誌に掲載できるかどうかについて現在検討している。

## Forewords

Yasushi MORIMURA MD, PhD, President, Jinmeikai Foundation  
53-20 Kabutoyama, Nishinomiya, Hyogo 662-0001 Japan  
rijicho@ohmura-hp.net



特別寄稿

## わが国における抗うつ薬開発の歴史的展開

CNS 薬理研究所 村崎光邦

### Abstract

The historical story of antidepressants development in Japan is reviewed. Firstly, methylphenidate, a psychostimulant was introduced in 1957, however, the company turned up the indication of depression because of abuse, leaving for narcolepsy in 2007. In 1959, imipramine which belongs to tricyclic iminodibenzyl derivatives was introduced, followed by desipramine, trimipramine, clomipramine and lofepramine as this group. In 1961, amitriptyline of tricyclic dibenzocycloheptadiene derivatives was introduced followed by nortriptyline. In Japan, these tricyclic antidepressants (TCAs) have continued to keep the leading role for a long time. In 1960, the first MAO inhibitor, isocarboxazide was introduced, followed by phenelzine, nialamide, pheniprazine and safrazine. They showed excellent effects, however all were withdrawn because of severe side effects such as liver dysfunction and hypertensive crisis, even though they showed the fundamental role of monoamine hypothesis of depression. Interestingly, sulpiride was introduced as an antiulcer drug in 1973 and gained the indication for depression and schizophrenia in 1979, and still keeps the position of the first-line antidepressant. After 1980, second generation antidepressants such as amoxapine, dosulepine, lofepramine, and tetracyclic antidepressants such as maprotiline, mianserin, and setiptilic were introduced. In 1991, trazodone entered into Japan and now is utilized as a good hypnotic from its pharmacological profile (anti-histaminic and anti 5-HT<sub>2A</sub> receptor). The above mentioned antidepressants, especially TCAs have shown the enough effects with indispensable side effects such as cholinergic effects and heart toxicity. Since the middle of 1980, the development of quite new antidepressants began in Japan in order to avoid the indispensable side effects of TCAs. In 1998, the new GCP was enacted in Japan, and it became extraordinary difficult to obtain the informed consent from the subjects for clinical trials. All clinical trials of psychotomimetic drugs were much delayed. That phenomenon in Japan was called the cavitation of clinical trials. Introduction of new generation-antidepressants such as SSRI, SNRI, and NaSSA was delayed more than 10 years from the Western countries. Japan was called an underdeveloped country in terms of antidepressants. However, in 1999, fluvoxamine and milnacipran were approved in Japan with hard and steady efforts, followed by paroxetine in 2000, sertraline in 2006, mirtazapine in 2009, duloxetine in 2010, escitalopram in 2013 and venlafaxine in 2015. When sertraline, mirtazapine and venlafaxine were approved in Japan, the patents of these compounds had been already expired in Western countries.

When the newest antidepressant, vortioxetine was approved in 2019, the level of antidepressants in Japan could become almost the same with that of the world.

Key words: antidepressants, methylphenidate, TCA, tetracyclic antidepressant, MAO-inhibitor, SSRI, SNRI, NaSSA, Multimodal antidepressant, ketamin

---

Historical Stories on Antidepressants Development in Japan

Mitsukuni MURASAKI M.D., Ph.D.

Director of CNS Institute of Pharmacology

Emeritus Professor of Kitasato University

252-0303 CNS Institute of Pharmacology, 3-14-20 Sagami-cho, Minamiku, Sagami-hara City, Kanagawa, Japan

cns.murasaki@sky.plala.or.jp

---

## I はじめに

筆者が学生時代に講義で教わった当時、内因性うつ病の罹病率は0.5%前後で、案外低かった、との記憶がある。ところが、社会・文化的発展とともに、さまざまな状況因の複雑化がみられ、さらに、1980年のDSM-III(Diagnostic and Statistical Manual Version III)の導入によりうつ病の概念が拡大されたのと相まって、患者数そのものが増え続けているのは、日常の臨床経験の中で明らかである。世界的には、2005年の報告で米国では生涯有病率は17%内外とされ<sup>1)</sup>、我が国での12か月での有病率を2.9%とするKawakamiらの報告はよく知られている<sup>2)</sup>。現在ではさらに増加しているとの実感があり、2016年に川上はDSM-IVによる大うつ病性障害の生涯有病率は5.7%(男性4.3%、女性6.9%)と報告している<sup>3)</sup>。さらにWHOのDALYsの報告では2030年にはうつ病が日常生活の在り方を障害する第一位の疾患になるとされている<sup>4)</sup>。それだけに、うつ病の治療薬の開発は今後ますます重大事となる。ここでは、我が国における抗うつ薬の開発の歴史的展開を筆者の臨床試験の経験に基づいて書いておきたい。なお、抗うつ薬は1960-1970年のころは感情調整薬thymolepticaと呼ばれていた。

## II わが国初の抗うつ薬は methylphenidate

古典的な電撃療法がうつ病治療の中心であった我が国に最初に導入された治療薬はなんとあのmethylphenidateであった(図1)。1957年のことで、chlorpromazine導入の2年後であった。当時は、うつ病、抑うつ性神経症を適応としていた。Methylphenidateは1944年、Chiba社(現Novartis Pharma社)のLeandro Panizzonが合成した精神刺激薬で<sup>5)</sup>、Chiba社は1954年に欧州で発売を開始した。その作用機序は後にdopamine transporterの阻害によるdopamine(DA)アゴニスト作用によるとされている<sup>6)</sup>。なお、商品名のRitalin<sup>®</sup>はPanizzonの妻の愛称Ritaからきている。我が国では、1978年にナルコ

レプシーの適応追加があり、注意欠如・多動症にその使用が黙認されていた。1998年の再評価で、その適応が難治性、遷延性のうつ病への上乗せ薬に変わり、

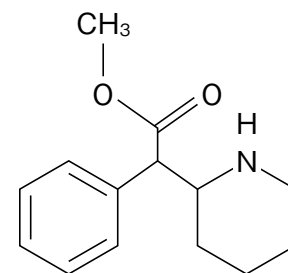


図1 Methylphenidateの化学構造

筆者も時には重宝したものである。Amphetamineより依存性は軽いといわれながら<sup>7)</sup>、DAアゴニスト作用があつて、その依存性が問題となり、2007年には、いわゆるRitalin事件と呼ばれる騒動があり、精神科のクリニックでRitalinを集めるRitalerの存在など社会問題化し、販売会社のNovartis Pharma社がうつ病の適応取り下げを申し出た。時の厚生労働省は日本精神神経学会に諮った上でこれを認め、ナルコレプシーのみの適応となり、注意欠如・多動症への黙認もなくなった。2007年10月のことである。幸い、2007年12月には、OROS methylphenidate(Concerta<sup>®</sup>)が承認されて、小児の注意欠如・多動症への対応には事なきを得たが<sup>8)</sup>、成人への適応には2013年まで待つこととなったのが痛ましい。こうして、いろいろな物議をかもしたmethylphenidateも抗うつ薬としての使命を終えたのである。

## III 第一世代の抗うつ薬の代表、三環系抗うつ薬

本格的な抗うつ薬は、1959年以降に導入されたimipramine、amitriptylineを初めとする三環系抗うつ薬tricyclic antidepressant(TCA)とモノアミン酸化酵素阻害薬(MAO阻害薬)などは、第一世代抗うつ薬と呼ばれている。年代的には古いbenzamide系のsulpirideは年代を超えたものとして第一世代からは一線を画されている。いずれも筆者が向精神薬の開発の仕事に興味を抱いてそれに従事する前のものである。

## 1 Iminodibenzyl 誘導体から生まれた5つの三環系抗うつ薬

TCAの代表ともいべき imipramine は、Geigy 社(現 Novartis Pharma 社)によって1889年の昔に合成された iminodibenzyl 誘導体から生まれた。1950年のことで、当初はその化学構造からよく分かるように(図2)、同じ頃に合成され、1952年に世に出た chlorpromazine と同様に統合失調症治療薬として期待されていた。幾多の努力も実らず、抗精神病作用のないことが判明したものの、1956年に Rohland Kuhn によって抗うつ作用が発見されたのである<sup>9)10)</sup>。特に、内因性うつ病に効くとされた。Geigy 社は、なおも抗精神病薬を目指したが、大株主の Robert Böhlinger や Basel 大学の Paul Kielholz 教授に促され、しぶしぶ1958年に抗うつ薬として発売したというエピソードが残されている<sup>11)</sup>。わが国へは、翌1959年に導入された。当時は、数十例のオープンラベルの使用経験の報告が数編あれば承認されたと聞いているが、その優れた抗うつ効果は、今も燦然と輝いている。後に、強い noradrenaline(NA)と中程度の serotonin(5-HT)の再取り込み阻害作用を有することが明らかにされている。

その後、この iminodibenzyl 誘導体から、desmethyl 体で NA の再取り込み作用の強い desipramine、側鎖の付き方が異なり、抗 histamine 作用が強く催眠作用の強い trimipramine、ハロゲンとしての chloride が付いて強力な 5-HT 再取り込み作用を有する clomipramine が導入された。Clomi-

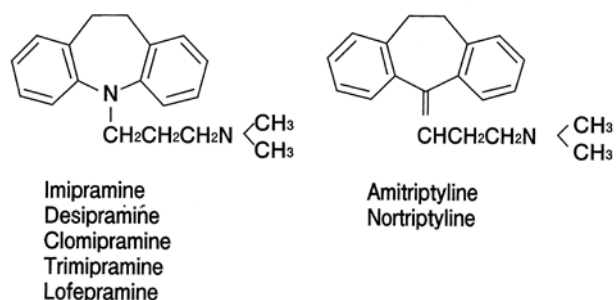


図2 第一世代三環系抗うつ薬 (iminodibenzyl 誘導体と dibenzocycloheptadiene 誘導体) の化学構造

pramine は 5-HT 再取り込み阻害作用の強さから、パニック障害にも、また NA 再取り込み阻害作用をもつ活性代謝物を有し、点滴用製剤もあって優れた抗うつ薬として今も活躍している。このようにそれぞれ効果に優れて TCA 全盛の切っ掛けとなったが、desipramine は NA 再取り込み阻害薬として米国では一時はベストセラーとなったものの、わが国では処方頻度が伸びずに市場から撤退している。また、lofepramine は後に述べるように、第二世代の抗うつ薬として開発された。

## 2 Dibenzocycloheptadiene 誘導体の amitriptyline と nortriptyline

Iminodibenzyl 誘導体のすぐ後を追って、dibenzocycloheptadiene 誘導体の amitriptyline が合成され(図2)、始めから抗うつ薬として開発され、1961年に米国、欧州に続いて我が国にも導入された。米国では Merck 社が、欧州では Roche 社と Lundbeck 社がそれぞれ独自のプロセスで合成して発売したが、3社間で訴訟沙汰となった。Merck 社は最初から抗うつ薬と銘打って特許を出願しており勝訴した。Merck 社は、発売に際して、かの Frank Ayd の「Recognizing the Depressed Patient」を5万部購入し、うつ病の概念と抗うつ薬と一緒に販売して見事に成功したといわれている<sup>11)</sup>。Amitriptyline は imipramine とともに TCA の双璧として抗うつ薬の標準薬の地位を長年にわたって保っている<sup>12)</sup>。強力な 5-HT 再取り込み阻害作用と NA 再取り込み阻害作用を示し、9対1で 5-HT への作用が強く、この比率は現在も最も優れた黄金比とされている<sup>79)</sup>。後に、5-HT 系と NA 系に作用する薬物は下向性疼痛抑制系に働き、強力な鎮痛作用を有することが証明され、amitriptyline は麻酔科領域のペインクリニックで貴重な薬物として繁用されてきている。

なお、裁判に負けた Lundbeck 社は amitriptyline の desmethyl 体の nortriptyline を NA 再取り込み阻害薬として開発して世に出し、我が国には1971年に導入されている。筆者はそのオープンラベルの



臨床試験に参加している<sup>13)</sup>。

以上の2つの誘導体から生まれた三環系抗うつ薬は、その優れた抗うつ作用から長らくうつ病治療の最前線に立って活躍してきている。これらは、後に Julius Axelrod ら<sup>14)15)</sup>によって serotonin (5-HT) と noradrenaline (NA) の再取り込み阻害作用を有することが発見された。これが作用機序として認められ、うつ病 monoamine 仮説を支えている。この業績を中心に Axelrod は、1970年にノーベル医学・生理学賞を受賞している。今もって最も抗うつ作用に優れるとされる TCA は強い抗コリン作用、抗  $\alpha 1$  受容体拮抗作用、さらには心毒性を有して大量服用によって死に至ることもあって、さまざまな有害事象をもたらすことが知られており、これらの有害事象を克服すべく後述する第二世代以下の抗うつ薬の開発につながっていったのである<sup>16)</sup>。

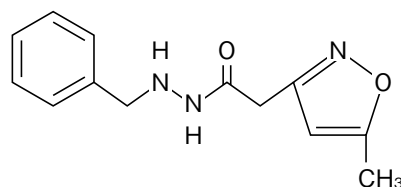
#### IV 名を残して駆け抜けたモノアミン酸化酵素阻害薬

モノアミン酸化酵素 (monoamine oxidase, MAO) の働きを阻害して、脳内の monoamine (主に 5-HT, NA, dopamine) の濃度を増加させてうつ病を治療するという抗うつ作用の作用機序が抗うつ薬のグループ名になっている<sup>17)18)</sup>。1951年、米国の Hoffman la Roche 研究所で isoniazid から抗結核薬の iproniazid が合成された (図3)。MAO 阻害作用を有する iproniazid<sup>19)</sup> は精神的副作用を有することが指摘されていて、当時のある新聞に、「肺に穴が開いているにもかかわらず、患者たちは室内でダンスに興じていた」と報じられていたように、精神賦活作用があるのではとの考えからスタートし、紆余曲折の末 1957年には正式に抗うつ作用が Nathan Kline らによって検証された<sup>20)21)</sup>。わが国には 1960年に最初の isocarboxazid が導入され、phenelzine, pheniprazine, nialamide と続き、safrazine がわが国で創製され、筆者が精神科に入局した当時は比較的よく用いられていた。後の北里大学東病院時代に、入院中の遷延性うつ病 13名

に safrazine 療法を試みたところ、いままで見たことがないほど良くなったと家族に言われたものの、改善が著しかった反面、肝障害による黄疸を2例経験してこちらが蒼くなった。このように MAO 阻害薬は優れた抗うつ効果を示しながら、肝障害や高血圧クリーゼなど重篤な副作用を呈して死亡例も報告されている。

こうしてわが国では、全ての MAO 阻害薬は安全性の面から撤退し、1990年の safrazine が最後となったが、うつ病 monoamine 仮説の礎になった薬物としてその意義は大きい。なお、米国では isocarboxazid, phenelzine, tranlycypromine が残されており、非定型うつ病に一部で愛用されているが、その処方頻度は低い。また、可逆性の選択的 MAO-A 阻害薬の moclobemide が欧州で承認され、わが国でも筆者が総括医師として開発に入ったが、MAO 阻害薬ということに怖れをなしたのか被験者が集まらず、残念ながら試験が断念された。なおわが国には MAO-B 選択的阻害薬の selegiline と rasagiline がパーキンソン病治療薬として承認されている。

以上のように TCA や MAO 阻害薬の作用機序が明らかにされるとともに、うつ病の monoamine 仮説が確立されていったのである<sup>22)23)24)</sup>。ここでは取り上げなかったインド蛇木 *Rauwolfia serpentina* から単離された reserpine (抗精神病薬として現在も生きている) を降圧薬として長期に服用中、しばしばうつ状態になる事実が報告され<sup>25)26)</sup>、脳内の



Isocarboxazid  
Phenelzine  
Pheniprazine  
Nialamide  
Safrazine

図3 MAO 阻害薬の化学構造

monoamine を枯渇させることによることが明らかにされて、うつ病 monoamine 仮説につながり、抗うつ薬の創薬もその線に沿って行われていったという経緯がある。現在でも、新しい抗うつ薬のスクリーニングには抗 reserpine 作用を確認することが必須となっている。

## V 今なお第一線で活躍する sulpiride

フランスの Delagrangre SESIF 社は、benzamide 系の向精神薬の開発を目指して、まず dapamine D2 受容体遮断薬の metoclopramide を合成したが、脳血液関門を通らず、やむなく消化器系の薬物 Primperan<sup>®</sup>として世に出した。これに続いて、その後継薬として 1976 年に sulpiride を合成した(図 4)。フランスでは向精神薬として開発に入ったが、わが国では藤沢薬品工業(現アステラス製薬)は抗潰瘍薬として開発し、1973 年に Dogmatil<sup>®</sup>として発売した。そして、1970 年から住友製薬(現大日本住友製薬)、三井製薬(現バイエル薬品)を加えた 3 社が共同して本来の D2 受容体遮断薬としての統合失調症、うつ病の治療薬としての開発が行われ、1979 年に適応追加となった(三社の商品名はそれぞれ Dogmatyl<sup>R</sup>, Abilit<sup>R</sup>, Miradol<sup>R</sup>)<sup>27)</sup>。最初に抗潰瘍薬として導入されたのは薬価の高さという経済的理由によるとされている。

Sulpiride の低用量(50-150mg 程度)は、まずプレシナプス側の D2 受容体を遮断して神経終末からの DA の放出を促進して、前頭前野の DA 濃度を上昇させて抗うつ作用を発揮するとされている。さらに、 $\alpha_2$  受容体の拮抗作用をも有して、NA の放出をももたらすとされる<sup>28)</sup>。こうした作用から、sulpiride は優れた抗うつ作用が imipramine との

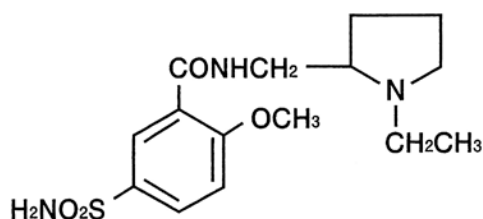


図 4 sulpiride の化学構造

二重盲検比較試験によって検証されて、1979 年に抗うつ薬として適応追加となった。潰瘍治療薬として導入されたこともあってか、内科・心療内科領域で多く用いられ、精神科領域を含めて、今もって first-line の抗うつ薬の位置を保っている。本来が D2 受容体遮断薬であり、錐体外路症状をきたすことがあり、強力に血中 prolactin 値を上昇させて、若い女性では生理不順や乳汁分泌などの有害事象を出現させる可能性が高いことに留意すべきである。なお、興味あることに、後に第二世代の TCA, amoxapine の導入のための二重盲検比較試験に、sulpiride が対照薬に選ばれている。その成績を一部紹介すると、最終全般改善度は有意差を認めないが、「中等度改善以上」では、52.8%対 71.4%と数値で amoxapine が優り、1 週以内に効果を認めた症例は 11 例対 19 例と amoxapine 群に早い傾向 ( $p=0.056$ )が示され、安全性では大きな差はなかったとされている<sup>29)</sup>。

## VI 第二世代といわれた新しい三環系抗うつ薬

これまでに延べてきた抗うつ薬は効果において極めて優れ、とくに三環系抗うつ薬 TCA はうつ病の薬物療法の主役となって広く用いられてきている。ところが、従来の TCA はいずれも強力な抗コリン作用を有して、便秘、口渇、排尿障害、かすみ目などの有害事象をもたらし、さらに  $\alpha_1$  受容体拮抗作用に加えて心毒性を有し、大量服用による死亡の報告もあった。そこで、少しでもこれらの有害作用の軽減を図るべく、第二世代の抗うつ薬として新しい TCA と四環系抗うつ薬および trazodone が開発されてきた。筆者はここからの抗うつ薬の本格的な臨床試験のすべてに参加してきている。

### 1 最高の成績を示した amoxapine

第二世代抗うつ薬の筆頭はかの Wander 研究所が合成した dibenzoxazepine 系の loxapine の desmethyl 体の amoxapine である(図 5)。構造上

はTCAに属する。Wander 研究所は1958年のclozapineを筆頭にclotiapine, perlapineを合成し、まずわが国に持ち込んだ。Clozapineとclotiapineは大日本製薬(現大日本住友製薬)が抗精神病薬として開発し、perlapineは武田薬品工業が睡眠薬として開発した。遅れて1963年に合成されたamoxapineはAmerican Cyanamide社のLederly研究所(現Pfizer社)が開発に入った。筆者が本格的に参加した向精神薬の最初の臨床試験である。わが国では、新しいWHOの評価尺度を用いたことから、10回の勉強会で評価法の練習を繰り返した<sup>30)</sup>。第Ⅱ相試験の段階でその速効性に目を見張るものがあり、imipramineとの二重盲検比較試験でも鍵が破れるくらいにamoxapineの速効性が目立ち、1-2週の成績では有意差をつけた<sup>31)</sup>。天下のimipramineに有意差をつけたのは、後にも先にもこの試験以外に筆者は知らない。1980年に承認されたが、筆者はその前から試供品の提供を受け、ほぼすべてのうつ病患者に第一選択薬としてamoxapineを処方して好評を博し、1986年の北里大学東病院の開設後もトップの地位を維持している(図6)<sup>32)</sup>。講演会でもamoxapineの優れた抗うつ作用を説き、世界中で最も多く処方したこと

もあって、amoxapineの村崎と呼ばれたが、今もこの信念は変わっておらず、多くの賛同者を得ている。ただ、TCAの副作用を克服しきれておらず、安全性の面から第一選択薬としては、後に開発されたserotonin noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI)に道を譲っている。なおamoxapineの薬理学的プロフィールは、強力なNA再取り込み阻害作用と中程度の5-HT再取り込み阻害作用に加えて、dopamine(DA) D<sub>2</sub>受容体遮断作用と強力な5-HT<sub>2A</sub>拮抗作用のいわゆるserotonin-dopamine antagonist(SDA)のプロフィールを有している(図5)。AmoxapineはNAや5-HTの再取り込み阻害作用に加えて、プレシナプス側のD<sub>2</sub>受容体を遮断して前頭前野のDAを増加させるなどの作用が優れた効果と速効性につながっていると考えられている。新世代の抗うつ薬で治療が十分に奏功しない場合に、amoxapineへの切り替え、あるいは上乘せが推奨される。

## 2 新しいiminodibenzyl誘導体のlofepramine

スウェーデンのLeo Laekemedel ABは、imipramineのmethyl基に長い側鎖を付けて新しいiminodibenzyl系のTCAを合成した(図5)。1969

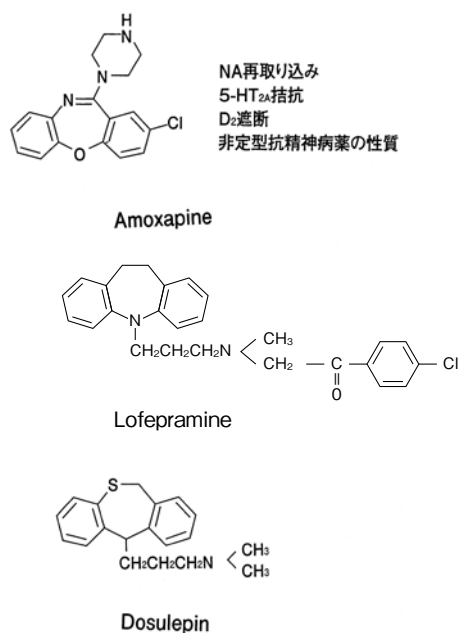


図5 第二世代三環系抗うつ薬の化学構造

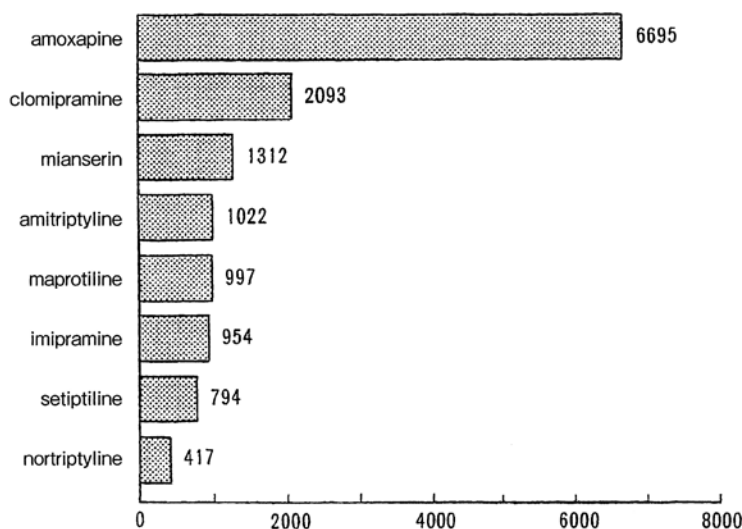


図6 北里大学東病院精神神経科外来使用抗うつ薬総数の薬剤別構成(1991年4月~9月)(村崎, 1992<sup>32)</sup>)



年のことである。本来、3級アミンであるが、側鎖がとれると、2級アミンの desipramine となり、desipramine の prodrug ともいわれる。薬理的には、NA と 5-HT の再取り込み阻害作用を有し、抗コリン作用が緩和される。わが国では、第一製薬(現第一三共)が開発に入り、筆者も第二相試験から参加し<sup>33)</sup>、imipramine と amitriptyline を対照薬とする2本の二重盲検比較試験が実施され、これらと同等の効果と有用性が検証されて、1981年に承認された。有害事象が少なく、使いやすさが評価されている。

### 3 チェコスロバキア(当時)から来た dosulepine

Dosulepine(dothiepine)は、チェコスロバキア(現チェコ共和国)の Protiva によって合成された数多くの dibenzothiepin 誘導体の中から1962年に Metysova が amitriptyline によく似たプロフィールの抗うつ作用を見つけ出し、Farmaka 社(現 SPOFA 社)が開発した(図5)。興味があるのは、NA, 5-HT, DA の3つの monoamine の再取り込み阻害作用を有することで<sup>34)</sup>、効果の幅が広く、1969年に英国で承認され、大量服用での安全性もあって汎用されたことである。後に、他の TCA とさほど変わらないとされて、ブームは去っている。わが国では、科研製薬が1978年から開発に入り、amitriptyline との比較試験で同等の有用性が認められて、1985年にカプセル剤が、1991年に錠剤が承認されている。抗コリン作用も緩和で使いやすいとされる。

本剤の日本への導入の成功に続いて、同じくチェコスロバキアから抗精神病薬を導入したいとの昭和電工からの依頼で、同社の担当者と二人で Prague と Slovakia 地方のある街の製薬会社を訪れその製品の話聞き、またわが国の抗精神病薬の開発の流れを白板にいろいろ書いて説明をしたことがあるのを思い出した。昭和電工の事情(米国で販売していた健康補助食品のトリプトファンの夾雑物による有害事象の発生)によりとり止めになったことは極めて残念であった。共産圏時代の

プラハの街並みやプラハ城を見ることができたことは貴重であった。

## VII 四環系抗うつ薬の開発

三環系抗うつ薬の全盛期にあつて、新たに4つの環を持つ抗うつ薬が開発されてきた。先ずは、maprotiline, mianserin, setiptiline である。

### 1 一時はベストセラーとなった maprotiline

あの imipramine を合成して、抗精神病薬に固執してしぶしぶ1958年に TCA の初の抗うつ薬として売り出した Geigy 社が、今度は1964年に dibenzo-bicyclo-octadiene 系の maprotiline を世に出した(図7)。薬理的には、NA のみの再取り込み阻害作用を有して、抗コリン作用は弱いとされる<sup>35)</sup>。

わが国では、日本チバガイギー社(現 Novartis Pharma 社)が開発し、imipramine と amitriptyline を対照薬とするそれぞれ2本ずつの二重盲検比較試験が行なわれている。改善率は両 TCA に数値的にはやや下回ったものの同等の効果とされて、1981年に承認された。当時、東邦大学の筒井末春教授のもと、日本チバガイギー社は仮面うつ病研究会を組織し、maprotiline が上手に取り上げられて、一時は抗うつ薬のベストセラーとなっている。なお、筆者自身の maprotiline の成績は同じ頃に治験されていた amoxapine や mianserin に比べて、あまり芳しいものでなかったと記憶している。

### 2 Organon 社(現 MSD 社)自慢の四環系抗うつ薬、mianserin と setiptiline

オランダの化学会社 Akzo Nobel 社の製薬部門を担当していた Organon 社(現 MSD 社)は piperazino azepine に属する四環型の化合物 mianserin を1966年に合成した(図7)。当時、Itil<sup>36)</sup>によって薬物脳波学的研究から、TCA との類似性を指摘され、抗うつ薬としての開発に成功した話は有名である。従来の抗うつ薬と違って、その作用機序はプレシナプスの  $\alpha_2$  受容体拮抗作用によって NA の神経終末から

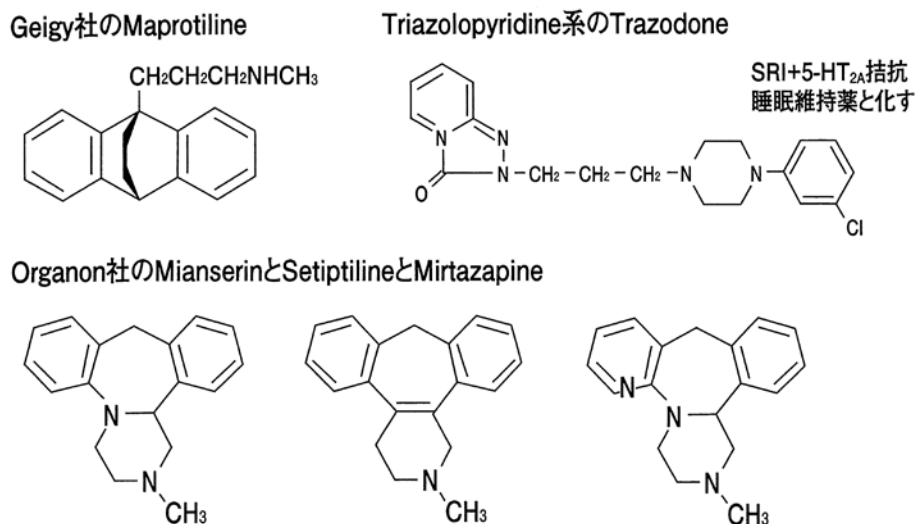


図7 四環系抗うつ薬と trazodone の化学構造

の放出を促進することによるとされた<sup>37)</sup>。さらに、5-HT<sub>2</sub>と5-HT<sub>3</sub>の受容体に拮抗するとともに、histamineH1受容体にも拮抗して睡眠薬のプロフィールをも示すが、抗コリン作用は弱い。

わが国では、日本 Organon 社(現 MSD 社)によって1975年から臨床開発が始まり、amitriptylineとdimetacrine(一時期わが国で上市されていたTCAの一つ)を対照薬とする二重盲検比較試験の結果、同等の効果を示して、1983年に承認され、抗コリン性副作用の少なさが評価されたが、眠気の強さが目立った。そこで、筆者らは、一日3分割投与方法と一日夕方ないし就寝前の一括投与方法の比較試験を実施してこれに成功し、1989年に一括投与方法が認められた<sup>38)</sup>。

一方、Organon社はmianserinを基礎に、より低用量で作用するpiperazine誘導体のsetiptilineを合成し(図7)、わが国でのみの開発が持田製薬によって実施され、amitriptylineとmianserinの2本の二重盲検比較試験のもとに、1989年に承認されている。薬理学的プロフィールと抗うつ効果はmianserinとほぼ同じで、筆者らはsetiptilineでも一日一括投与方法の試験を実施したが、承認には至らなかった。

なお、Organon社はこれに続いて、mianserinに近いOrg3770と選択的NA再取り込み阻害薬の

Org4428を日本へ導入し、筆者らが第I相試験から開始し、前者はmirtazapineとして成功し(後述、図7)、後者はわが国では順調に進んでいたが、海外の臨床試験の結果から開発中止となった。当時、筆者はこのOrg4428をselective noradrenaline reuptake inhibitor(SNRI)と呼んでいた。

## VIII 睡眠薬となって活躍している trazodone

1960年代にイタリアのAngelini社によって合成されたtriazolopyridine誘導体の新規化合物であるtrazodoneは、緩和な5-HT再取り込み阻害作用を持つ(図7)。わが国では、1984年からカネボウ薬品(現MSD社)によって開発が始まっている。筆者は積極的に臨床試験に参加し、amitriptylineとimipramineを対照薬とする2本の二重盲検比較試験で同等の有用性が認められ<sup>39)40)</sup>、1991年に承認された。

Trazodoneの特徴は、緩和な抗うつ作用のほか、histamineH1受容体と5-HT<sub>2A</sub>受容体の拮抗作用を有して、睡眠薬のプロフィールを持つことである<sup>41)</sup>。現在では、抗うつ薬としてよりも主にうつ病患者の示す睡眠障害に25-50mgという少量が汎用されて、その処方頻度は高い。Trazodoneは1881年に米国で承認されているが、1991年の米国や英国を中心とするHalcion

Bashing の際の睡眠薬の受け皿となって活躍した  
ことでも有名である。

### IX 新世代抗うつ薬の時代— SSRI の時代

こうして、第一世代、第二世代抗うつ薬がうつ  
病の薬物療法を担ってきたが、現在は第三世代の  
時代となっている。これから述べる新世代抗うつ  
薬は、作用機序ではいずれも monoamine 系に作  
用する点で従来の抗うつ薬の枠を超えるものでは  
なく、従って、残念ながら効果において従来の抗  
うつ薬を超えるものではないが、安全性の点で大  
きく超えるものということになる。言い換えると  
最も効果に優れる TCA の泣き所である抗コリン作  
用と心毒性を持たない安全な抗うつ薬ということ  
である。先ず SSRI から始めるが(図 8)、1998 年  
当時に Good Clinical Practice(GCP)の改定があ  
り、臨床試験の在り方が厳しくなり、被験者の同  
意を得るための手続きに時間がかかり、治験の進  
行が遅れに遅れた。試験期間の延長が繰り返され、  
表 1 に見るように、わが国への SSRI 以下新世代  
抗うつ病薬の導入が遅れ、抗うつ薬の後進国と言

われていた。2015 年の escitalopram と 2019 年の  
vortioxetine の承認をもって、ようやく世界の水  
準に追いついたのである。

SSRI という用語は、後にのべる paroxetine  
を Glaxo SmithKline 社(GSK 社)が 1993 年に  
米国で売り出すときに、すでに先行して大きく売  
り上げを伸ばしていた fluoxetine(Prozac®)と  
sertraline(Zoloft®)に対抗し、遅れを取り戻すた  
めに selective serotonin reuptake inhibitor の  
頭文字をとって命名したものである。したがって  
1993 年以後の用語であるが、ここでは便宜上、  
最初から SSRI として書いていく。なお、SSRI  
の selective の意味は 5-HT を選択的に再取り込  
み阻害し、NA や DA の再取り込み阻害作用がな  
いか、あっても臨床的に意味のない程度のも  
のであることと、TCA のように脳内受容体に意味  
のある親和性を持たないということである。

SSRI の起源は、Arvid Carlsson、Peder  
Berntsson、Hans Corrodi の大発見に始まる<sup>42)</sup>。  
Dopamine(DA)や DA 受容体の発見、さらには抗  
精神病薬の作用機序が D2 受容体の遮断作用による

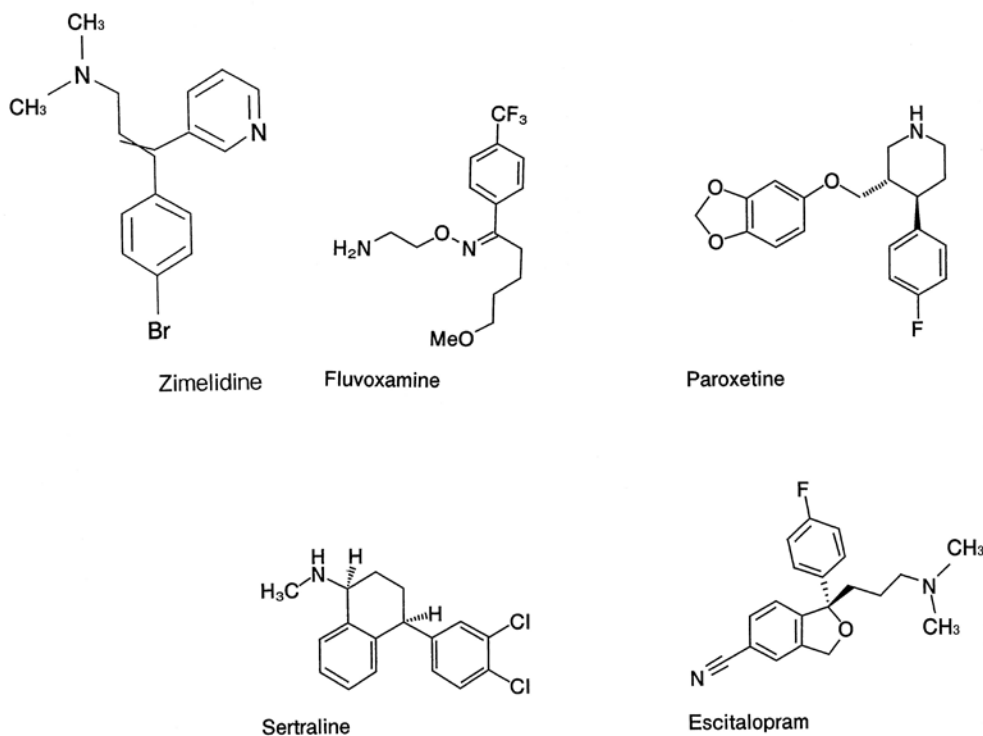


図 8 SSRI の化学構造



	日本	米国	
SSRI	fluoxetine	未導入	1988年
	fluvoxamine	1999年	未導入(1983年,欧州)
	paroxetine	2000年	1993
	sertraline	2004年	1991年
	citalopram	未導入	1999年
	escitalopram	2013年	2002年
SNRI	milnacipran	1999年	未導入(1996年,欧州)
	levomilnacipran	未導入	2013年
	duloxetine	2010年	2003年
	venlafaxine	2015年	1993年
	desvenlafaxine	治験中	2008年
	vortioxetine	2019年	2013年

表1 新世代抗うつ薬の日米導入年比較

ことを発見した Carlsson は 2000 年にノーベル賞 (医学・生理学賞) を受賞している。その Carlsson は本来は catecholamine 派であったが、気分の改善には 5-HT の関与が大きいと 5-HT に強い関心を抱き、例えば、imipramine をハロゲン化した clomipramine が強力な 5-HT の再取り込み薬になるのを見て、5-HT と NA の再取り込み阻害作用を有する抗 histamine 薬をハロゲン化すると SSRI になるとの大発見に至ったのである。当時、スウェーデンの Astra 社 (現 Astra-Zeneca 社) にいた Hans Coroddi は brompheniramine のハロゲン化によって zimelidine を生成した。これが SSRI の第一号となったのである。1971 年には Carlsson らによって特許申請がされている。

### 1 世界初の SSRI、zimelidine の悲劇

1971 年に合成され、clomipramine より強力な 5-HT 再取り込み阻害作用を有する zimelidine は欧州で臨床開発に入り、1982 年には Zelmid® として上市され、上上のスタートを切った (図 8)。わが国では、1970 年代後半から amoxapine を開発したのとほぼ同じグループで藤沢・アストラ社 (のちに解散) によって臨床試験が進められ<sup>43)</sup>、成功して

厚生労働省に申請され、その将来性に期待がかかった。ところが、英国から報告された数例の Guillain Barre 症候群のために市場からの撤退を余儀なくされたのである。Astra 社の悲劇の始まりであった。さらに、Astra 社から吉富製薬が導入して、筆者らが第 I 相試験から臨床開発に入っていた第二世代抗精神病薬の期待の remoxipride が米国で再生不良貧血を生じて、治験中止となるという二重の悲劇に見舞われた。わが国では申請を取り下げ、zimelidine はあえなく夢と散ったのである。

### 2 米国で大ブレイクした fluoxetine

米国の Eli Lilly 社の David Wong は Carlsson の提唱に刺激されて 1972 年に 5-HT と NA の再取り込み阻害作用を有する diphenhydramine のハロゲン化に「夜間アルバイト」と呼ばれる勢いで取り組み、fluoxetine の合成に成功し、SSRI の第一号と発表した (図 8)<sup>44)</sup>。後に Carlsson との話し合いのもとに zimelidine に続く第二号であることを了承している<sup>45)</sup>。この fluoxetine が 1988 年に米国で承認されるや否や Prozac® として大ブレイクしたのである。1996 年 12 月に NHK スペシャルで「脳内薬品が心を操る -

Happy drug Prozac」が放送されて、翌日からうつ病患者が精神科に押し寄せ、一部のクリニックでは個人輸入してこれに対応した。わが国では、一回目は導入のために組織された中外・リリー社(のちに解散)が bridging study として 5mg/日と 20mg/日との比較試験を、二回目は日本イーライリリー社が placebo 対照試験を実施したが、ともに成功せず、わが国にはいまだに入れないでいる。精神医学界における世界の七不思議の1つと言えよう。

### 3 わが国の第一号となった fluvoxamine

Fluvoxamine は 1973 年、ベルギーの Duphar 社(Solvay 社を経て現 Abbott Laboratories)の Hendric Welle と Volkert Classen によって、第一世代の抗 histamine 薬の tripeleennamine の halogen 化によって合成された(図 8)<sup>46)</sup>。欧州では 1983 年に承認されており、現存する最も古い SSRI となっている。わが国では、Duphar 社を買収した Solvay 社(現 Abbott Laboratories)と明治製菓(現 Meiji Seika ファルマ社)との合弁会社、Solvay-明治(のちに解散)と明治製菓が 1988 年から開発に入っている。筆者らは第 I 相試験から参加し、精神科領域の全ての臨床試験に参加している。精神科領域では amitriptyline との、心療内科領域では trazodone との二重盲検比較試験が行われて、ともに同等性検証に成功するという見事な成績を示して、1999 年にわが国初の SSRI としての承認を得た。待ちに待った抗コリン作用も心毒性も持たない SSRI の誕生であった。筆者はホテルに缶詰め状態で臨床試験論文を一字一句書いたことを思い出している<sup>47)48)</sup>。わが国では、明治製菓からは Depromel<sup>®</sup>、Solvay 社から権利を取得した藤沢薬品工業(現アステラス製薬)からは Rubox<sup>®</sup> の商品名で販売されている。なお、fluvoxamine は同時に強迫性障害を対象にした placebo 対照試験に成功して承認されている<sup>49)</sup>。また、社交不安障害を対象とする placebo 対照試験にも成功して世界初の承認を 2005 年に獲得している。いずれ

も画期的なことであった。

なお、fluvoxamine は米国でも Solvay 社によって開発されたが、3 本の pivotal study のうち、1 本の成績が Food Drug Administration (FDA) に評価されず、承認に至らなかったことは SSRI 御三家(flouxetine, sertraline, paroxetine)への仲間入りができないことを意味しており、Solvay 社にとって痛恨事であった。強迫性障害と社交不安障害への適応が取れたことがせめてもの慰めではあった。

### 4 遅れて登場し、わが国の抗うつ薬市場の拡大に貢献した paroxetine

デンマークの Ferrosan 社は 1970 年に入って抗うつ薬の開発に意欲を燃やし、1974 年にまず femoxetine を合成し、その力価を強めるためにハロゲン化して 1975 年に paroxetine の合成に至った(図 8)。ところが、あろうことか paroxetine を 1980 年に英国の Beecham 社へ売り渡したのである。Ferrosan 社はほどなく Novo Nordisk 社に買収されており、いい商売をしたのかもしれない。買い取った Beecham 社は、当時まだ SSRI がさほど評価されていないこともあって、開発に積極的でなかった。わが国では、歯磨粉で知られる Sunstar 社の方が筆者に第 I 相試験を依頼してきた<sup>50)</sup>。1985 年にこれを終えた段階で、Sunstar 社は製薬部門を解散するというので、次へ進まず、paroxetine は宙に浮いた。ところが米国で、先行していた fluoxetine と sertraline が大ブレイクし始めており、慌てた Beecham 社(当時は SmithKline 社と合併し、さらに 2000 年に Glaxo 社と合併して Glaxo SmithKline 社、GSK 社)は大車輪の開発を開始し、fluoxetine に遅れること 5 年の 1993 年に SSRI なる名称を作って市場に登場し、fluoxetine, sertraline とともに SSRI 御三家の一員になれたのである<sup>51)</sup>。

わが国では、1992 年に SmithKline Beecham 社の依頼で 2 度目の第 I 相試験を筆者らが実施し、再開発に入り、imipramine を対照薬とした後期第

2相試験ではほぼ同等の成績をしめしたが、**pivotal study**では **amitriptyline** との比較試験で「中等度改善以上」で 39.3%対 45.8%となり同等性検証に成功せず、肩を落とした。ところが極めてありがたいことに、心療内科領域での **trazodone** との二重盲検比較試験で有意差をもって勝ったのである<sup>52)</sup>。このおかげで **paroxetine** は 2000年に承認された。後に、パニック障害、強迫性障害、社交不安障害の適応も取得している。こうして、わが国のうつ病の薬物療法の主役に躍り出た **paroxetine** は薬価も高く付き、年商 200 億円と言われていた抗うつ薬市場を **fluvoxamine** と **milnacipran** (後述)が押し上げ、さらに **paroxetine** が大きく 1,000 億円市場に押し上げることとなったのである。なお後に纏めるが、**paroxetine** は半減期が短く、活性代謝物を持たないこともあって、退薬症候や中止時症候の出現が著しく、その対応に徐放錠の **paroxetine CR** と 5mgの錠剤を開発している。

ついでに書くと、筆者は **paroxetine** の開発に貢献したのが認められたか GSK 社が後援している Japan Philadelphia International Exchange Program Award を受賞して、College of Physicians of Philadelphia で授賞講演を行っている。

## 5 難産の末の禍根を残した **sertraline** 承認

米国 Pfizer 社は、1970 年中頃に抗うつ薬の開発に乗り出し、まず NA 再取り込み阻害薬の **tametriline** を合成し、1977 年にそのハロゲン化で **sertraline** に辿り着いた(図 8)。ここでもあの Carlsson らの原則が生きている。米国では、臨床開発は順調に進み、1991 年に **fluoxetine** に続く SSRI の第二号として登場し、**Zoloft®** として名を馳せている。

わが国では、1991 年から第 I 相試験に入り、1995 年から **pivotal study** として **amitriptyline** との二重盲検比較試験が実施され、筆者も世話人の一人として参加した。「中等度改善以上」で、44.1% 対 53.8% の成績で有意差をもって

**amitriptyline** に負けたのである ( $p=0.025$ )<sup>53)</sup>。もう一本は心療内科領域での **trazodone** との二重盲検比較試験が行われ、「中等度改善以上」は 48.6% 対 50.0% となり、非劣性検証はならなかった<sup>54)</sup>。**Pivotal study** の 2 本に失敗したのである。それでも Pfizer 社は申請し、当然退けられた。次のもう 1 本の試験をどうするか、何回も中央委員会のメンバーが集められて討議された。そうこうするうちに、社内でランダム化治療中止試験が浮上した。8 週間のオープンラベル期に HAM-D17 項目で 13 点以下の被験者をランダムに実薬と **placebo** に振り分ける試験である。医薬品医療器具総合機構(機構、PMDA)もこれを認めたのである。今から考えても、中止時症候(退薬症候)を抱える SSRI にとってこの試験は結果が見えており、**pivotal study** にはなり得ない。当然のごとく試験に成功し<sup>55)</sup>、2006 年に承認された。この試験の意義についての疑義が齋尾と栗原<sup>56)</sup>から提出され物議を醸し、日本精神科診療所協会からも **pivotal study** 無しの承認が問題視された。その経緯はこれ以上は書かないが、本試験でわが国での抗うつ薬の臨床試験で始めて **placebo** が用いられ、その後の抗うつ薬の **pivotal study** で当然のごとく **placebo** 対照試験が必須になったことに割り切れない思いをしているのは筆者一人であるまい<sup>57)</sup>。

なお、**sertraline** はパニック障害をランダム化治療中止試験を経て、外傷後ストレス障害を **placebo** 対照試験を経て適応を取得している。

## 6 Citalopram から取り出されてブレイクした **escitalopram**

抗うつ薬開発の意欲の強かったデンマークの Lundbeck 社は、1971 年に当時 Midas 王の手を持つと言われていた **Bøgeso** を自社へ招いた。**Bøgeso** は同社が開発中の選択的 NA 再取り込み阻害薬の **talopram** をハロゲン化して **citalopram** の合成に成功した。1972 年のことである。その経緯は **Bøgeso** と **Sanchêz** の総説に詳しい<sup>58)</sup>。後に SSRI の中で最も 5-HT への選択性の強いことが証

明されている(表2)<sup>59)</sup>。ところがこの優れた citalopram も実際に臨床開発に入ったのは遅く、承認は欧州で1989年、米国では1999年と、合成から10年以上遅れている。このタイムラグは、抗うつ薬の市場性にあるとされている。しかし、欧米での評価は高く、有名な STAR\*D study の starting drug に選ばれている<sup>60)</sup>。わが国でも1990年の後半に三井製薬(現バイエル薬品)が導入を検討し、筆者もこれに同意し、機構への相談に同行した。ところが機構は何故か当時としては実行不可能な placebo 対照試験を要求し、三井製薬は導入を断念した。なお、ゼリア新薬が脳代謝改善薬としての試験を実施したが、成功しなかった。こうして citalopram のわが国への導入は消えたのである。

ところで、citalopram はラセミ体であることはつとに知られており、S体とR体の分離は容易でなかったが、Bogeso と Perregaad はこれに成功し<sup>61)</sup>、ここに escitalopram が誕生したのである(図9)。そして、R体は作用を持たないが、allosteric site に高い親和性を示して結合するために競合的に同部位へのS体の結合を妨げ、総合的に escitalopram の力を削ぐ方向に作用すると説明された。そして、escitalopram は citalopram よりさらに高い5-HTへの親和性を示し、一部に allosteric serotonin reuptake inhibitor(ASRI)と呼ばれている。Escitalopram は4本の placebo 対照試験に成功し、多くの新しい世代の抗うつ薬と

の比較試験を実施している。Cipriani らによる Multiple Meta-Analysis of New Generation Antidepressants(MANGA)研究での最優等生となった<sup>100)</sup>。なお、筆者の興味を惹くのは citalopram との5本の比較試験で、いずれも citalopram より優れた成績を示していることである<sup>62)</sup>。2001年に欧州で、2002年に米国で承認されている。

わが国では、持田製薬が導入し、2004年から臨床試験に入り、用量反応試験として、差しの勝負としてのわが国初の placebo 対照試験が実施されて固唾をのんで見守った。ところが、HAM-D17項目の合計点の変動は思いのほか低く、用量反応性もなく、placebo との差が見られずに失敗したのである。そこで、対象患者の選定をより厳しくし、placebo-lead-in など策を練り直し2008年4月から paroxetine をも対照薬にした placebo 対照用量反応非劣性試験に再チャレンジした。これが見事に成功し、2011年に承認された。現在は、持田製薬と田辺三菱製薬の共売となっており、一部に SSRI は抗不安薬であり、抗うつ薬と呼べるのは escitalopram だけといわれて順調に処方を受けている。なお escitalopram は日本人の20%が poor metabolizer である CYP2C19 によって代謝されることを知っておく必要がある。また、他の SSRI と違って、適応はうつ病・うつ状態のみである。

薬物	K <sub>i</sub> (nM)			Ratio	
	5-HT	NA	DA	NA/5-HT	DA/5-HT
Escitalopram	1.1	7841	27410	7100	25000
Citalopram	1.6	6190	16540	3900	10000
R-citalopram	36	12270	18720	340	520
Sertraline	0.26	714	22	2700	85
Fluvoxamine	2.3	1427	16790	620	7300
Fluoxetine	1.1	599	3764	540	3400
Paroxetine	0.1	45	268	450	2700

表2 SSRIのヒト5-HT, NA および DA トランスポーターへの親和性 (Owens ら, 2001<sup>59)</sup>)

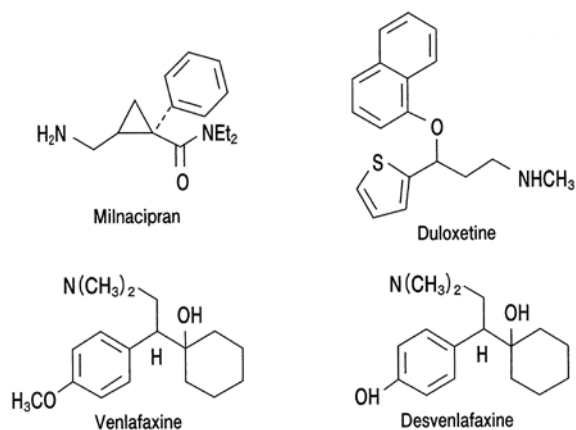


図9 SNRIの化学構造

## 7 SSRIの問題点

表1にみるように、わが国への新世代抗うつ薬の導入は欧米より10年は遅れ、抗うつ薬の後進国といれていたが、ここにきてようやく出そろった。新しい世代の抗うつ薬のtop runnerとして大きな期待のもとに登場したSSRIは期待にたがわぬ活躍を示して、いずれもうつ病患者や家族にとっての大きな福音となるとともに抗うつ薬市場を大きく拡大し、その開発を担当してきた筆者らも安堵し、満足もしていた。SSRIが欧米に導入されて約30年、わが国でも20年を経ており、国の内外でのほぼすべてのうつ病薬物療法のガイドラインで、第一選択薬の地位を保ってきている。ところが、導入直後から少しずつ問題のあることが明らかにされて、手放しで喜んでは居られない状況となっている。ここにその問題点の一部を要約しておくが、いずれも選択的に5-HT transporterに作用する薬物の宿命ともいえる

### 1) 効果面について

もともと三環系抗うつ薬TCAに比べて、改善率や寛解率が低く、効果発現が遅いことはわが国での臨床試験の段階でも分かっており、利きが悪いと言われながら安全性の高さがその有用性を引き上げていた。そこへ、後に述べるnoradrenaline(NA)系への作用を併せ持つserotonin noradrenaline reuptake inhibitor

(SNRI)やnoradrenergic and specific serotonergic antidepressant(NaSSA)と呼ばれるmirtazapineが導入されて、うつ病患者の社会復帰に重要な社会的機能活動の回復にはserotonin系への作用しか持たないSSRIでは不十分であるとの考え方が持ち上がってきている。このことは、1997年の昔にすでにかのStephan Stahlによって指摘されており(図10)<sup>63)</sup>、後に、SNRIの方がSSRIより寛解率が高いというエビデンスを提出している<sup>64)</sup>。筆者も全く同感で、SSRIについての講演会で、よく「お前の言うほど効かない」と言われて往生したことを思い出す。なお、TCAの中で最も5-HT再取り込み阻害作用の強いclomipramineを対照薬としたcitalopramおよびparoxetineとの二重盲検比較試験が入院患者を対象に、デンマークの大学の抗うつ薬研究班(DUAG)によって実施され、ともにclomipramineに完敗したことはよく知られている<sup>65)66)</sup>。

### 2) 副作用面について

抗コリン作用や心毒性を持たないSSRIの安全性は格段に高まり、胃腸系に分布する5-HT<sub>3</sub>受容体刺激作用による嘔気、嘔吐、下痢などの消化器症状がおもな副作用で、他に大きな問題は無くほぼ安心して処方できる、とみなされていた。ところが、SSRI特有の問題が出てきたの

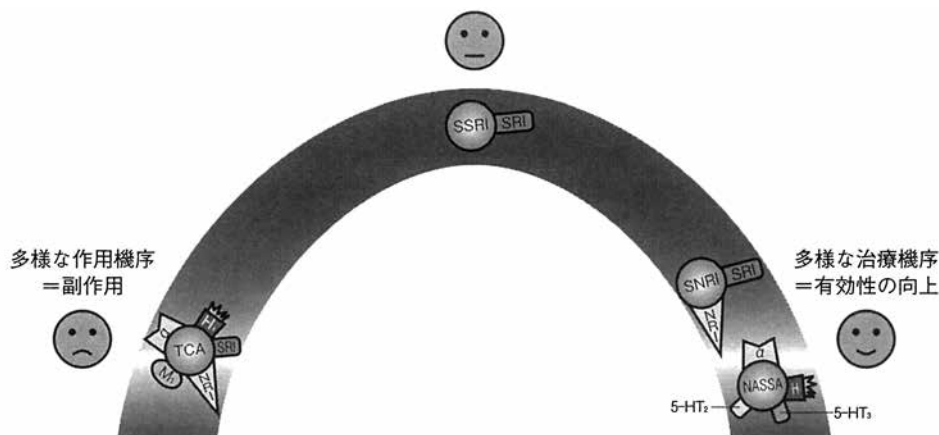


図10 2つの抗うつ作用機序薬は1つのそれより優れるか (Stahl, 1997<sup>63)</sup>, 原図は下から赤, 橙, 黄, 淡緑, 濃緑, 淡紺, 濃紺(紫)へと彩色されている)



である。吉村と中村<sup>67)</sup>のレビューや田島<sup>68)</sup>の著書に詳しいが、ここに一部をまとめておく。

a 賦活症候群(activation syndrome)と自殺関連事象

もともとTCAの時代からいらいら症候群(jitteriness 症候群)として知られていたが、SSRIの登場とともに処方頻度が飛躍的に伸びて、一部に服用の早期から5-HT<sub>2</sub>受容体刺激作用と考えられる不安、焦燥、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、衝動性、アカシジア、軽躁、躁状態などの一連の症状が誘発され、時には自殺につながり得ると報告された<sup>69)</sup>。SSRIと自殺の問題が多くの訴訟問題を引き起こした。SSRIの臨床試験の際、SSRI服用者に自殺企図のオッズが2倍ともいわれた<sup>70)</sup>。18才未満のSSRI服用者に報告が多かったparoxetine<sup>71)</sup>では18歳以下のうつ病患者への投与が英国で2003年に禁忌となり、米国と日本が続いた。その後、治療上の有効性はそのリスクに優っており、注意深く使用すべきであるとの判断のもとに禁忌が解かれて警告となっている。

これに派生して、これらの症候を呈する症例は単なるうつ病ではなくII型の双極性障害であるとの考え方が浮上し、一気に双極性障害の患者が増加するという出来事が起きている。さすがにこれは過剰診断に過ぎるとの批判がある<sup>68)</sup>。

b 中止時症候群 discontinuation syndrome、離脱症候群 withdrawal syndrome

一般にSSRIを含めて抗うつ薬には依存性はないと考えられている。しかし、例えばparoxetineを減量あるいは中止したさいに(退薬や離脱)、激しい不安、焦燥、じっとしてられない落ち着きのなさ、恐怖感、不眠などの症状が高い頻度で現れることを経験することが多く、控えめに、中止時症候群と呼ばれているが、離脱症候群そのものとする考え方もある<sup>72)</sup>。SSRIに特有というよりはserotonin系への作用薬に付きも

のとされ、症状の出方はbenzodiazepine(BDZ)系薬物のそれより激しいこともありうる<sup>73)</sup>。David Healyは<sup>42)</sup>、この現象はBDZ依存と同じ身体依存であると言う。またHealyは、従来のaddictionや依存性に対する考え方とは異なり、治療薬への依存によるストレス症候群という概念を提唱している。SSRIが脳にとってストレス要因となり、薬をやめ、システムが平衡を取り戻そうとするときに、さまざまな症状が現れるという。長期にSSRIが服用されていると、5-HT受容体にdesensitizationが生じ、急に中断した際に一時的に5-HT欠乏状態が生じ、これが離脱症状の出現と関連しているとの仮説もある<sup>74)</sup>。SSRIの離脱症状は服用者の半数近くの人に生じていると推定されている。減量・中止する場合はゆっくりとした漸減が原則であるが、BDZ系薬物よりは操作しやすいとの印象はある。

c 性機能障害

うつ病自体がセックスへの関心度(libido)の低下を惹き起こし、病状の回復とともに改善する。一方で、向精神薬の服用によって性機能障害が惹起されることも知られており、海外でSSRIの普及によってこの問題が一気に表在化したといえる<sup>75)76)</sup>。5-HT<sub>2</sub>受容体への刺激作用によるとされ、50%に近い頻度ともいわれて問題となった。勃起不全、射精遅延、オルガスム欠如など多くの症状が報告されているが、射精遅延作用を利用して、早漏の治療に用いた報告さえあるのには恐れ入る。うつ病患者の日常の診療でこうした有害事象としての症状を訴えることは極めて少なく、また治療者側かこうした副作用の有無を問うこともほとんどないが、高い頻度で生じており、これが悩みの種になっていることは承知しておくべきである。

d セロトニン症候群

5-HT系の過剰な活動により惹起され、自律神経系、神経・筋肉系の症状の加えて、興奮、錯乱、

混乱などさまざまな精神・身体症状が出現して、悪性症候群との鑑別を要することがある<sup>77)</sup>。SSRI単独で生ずることは先ず無く、MAO阻害薬など5-HT系の活性を急速に高める薬物との相互作用によることが多い。MAO-B阻害薬を服用中のパーキンソン病患者のうつ状態の治療には要注意である。

## X Serotonin noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) の登場

SSRIに続いたのがSNRIである(図9)。本来、SNRIという用語はselective noradrenalin reuptake inhibitorを意味していたが、米国でWyeth社(現Pfizer社)がvenlafaxineを売り出すときにSSRIに対抗するためか、serotonin noradrenaline reuptake inhibitor(SNRI)なる用語を作り出し、前面に押し出したため一部に混乱が生じたが、今ではこれが通用している。SSRIと同じく抗コリン作用と心毒性を持たず、脳内の各種受容体への親和性を持たないで、5-HTとNAの両方の活性を高めるためにSSRIより作用範囲が広く、効果に優れ、寛解率も高いとされる。ちなみに、わが国へ導入されている

SNRI3剤とTCAのamitriptylineの5-HTおよびNAのトランスポーターへの阻害作用の比較を図11に示しておく<sup>78)79)80)</sup>。

### 1 最初に導入されたフランス生まれのmilnacipran

フランスのPierre Fabre社の製薬部門で、もともと化粧品の基剤に用いられていたcyclopropane化合物からスタートして、さまざまな構造活性相関を通して5-HTとNAの両方の取り込み阻害作用を有するmilnacipranの合成に成功した。1984年とされ、SNRI仲間のduloxetine、venlafaxineとほぼ同じ時期である(図9)。

欧州では早期に開発に入り、SSRI(flouxetineとfluvoxamine)との二重盲検比較試験のメタ解析を見ると<sup>81)</sup>、反応率で有意に優れ、1991年に承認されている。米国ではAstra社が開発し、第二相試験に至っていたが、SSRIのzimeclidineをGuillain Barre症候群で、第二世代抗精神病薬の期待の星remoxiprideを再生不良性貧血で失うという二重の悲劇に見舞われ、米国での開発を断念している。なお、後に米国ではForest社が線維筋痛症の適応を取得し、2013年にはPierre Fabre社とともにmilnacipranの光学異性体の1つであ

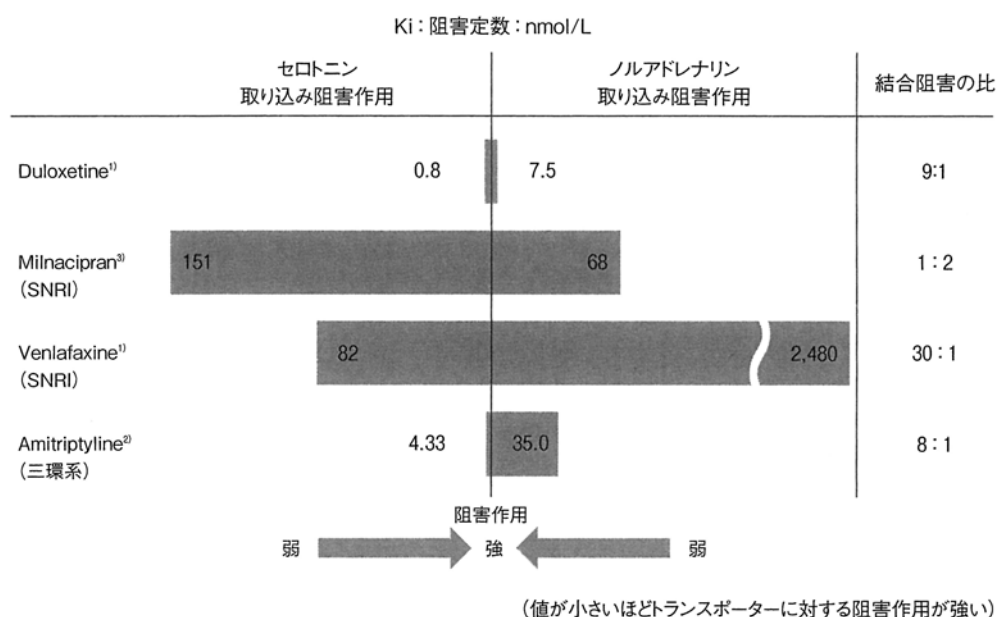


図11 ヒト型ノルアドレナリンおよびセロトニントランスポーターに対する結合阻害作用 (in vitro)  
(文献 Bymaster ら, 2001<sup>78)</sup>, Hoffman と Taylor, 2001<sup>79)</sup>, Vaishnavi ら, 2004<sup>80)</sup> より合成)

る levomilnacipran (Fetzima®) を開発し、承認されている。

わが国では、東洋醸造(現旭化成社)が導入し、1989 年筆者らによる第一相試験からスタートした。前と後の第Ⅱ相試験を終え、pivotal study として、精神科領域では imipramine と mianserin との 2 本の二重盲検比較試験が行われた。対 imipramine の試験では、「中等度改善以上」で 58.1% と 56.3% と数値で優り、7 日以内の「中等度改善」以上で 38.7% 対 18.8% と milnacipran が速効性を示した。また、有意差はないが、抗コリン性副作用を呈した症例は 19 例対 32 例と milnacipran に少なかった。この成績でなぜか非劣性試験の要件を充たさず、とのことにて、承認後の試験追加が条件づけられた。一方、mianserin との比較試験では、「中等度改善以上」が 48% 対 39% で有意差(p=0.0093)が付き、抗コリン性副作用が 10.8% 20.0% と少なく、概括安全度でも有意

差(p=0.045) がついた<sup>82)</sup>。この成績をもって、1999 年に承認されたのである。

さて、宿題となった市販後の imipramin との比較試験であるが、milnacipran の低用量群(20-100 mg / 日)、高用量群(50-100 mg / 日)、imipramine (50-150mg/ 日)の 3 群比較で行われ、今回は「中等度改善以上」がそれぞれ 55.8%、61.2%、67.7% となり、非劣性を検証できず、速効性も 1 週時の「中等度改善以上」がそれぞれ 16.0%、15.8%、17.5% となって認められず、しかも低用量群の数値が高用量群より高いことから、投与開始時の用量を 1 日 25 mg からという臨床の間では不都合な指示が出された。そこで旭化成ファーマは、意地を通したか、もう一本の試験を行い、低用量群、高用量群とも当時最も繁用されていた paroxetine(30or40mg / 日)に対する非劣性検証に成功するという快挙を成し遂げている<sup>83)</sup>。

2001 年の発売記念講演会に、今、世界中で最も

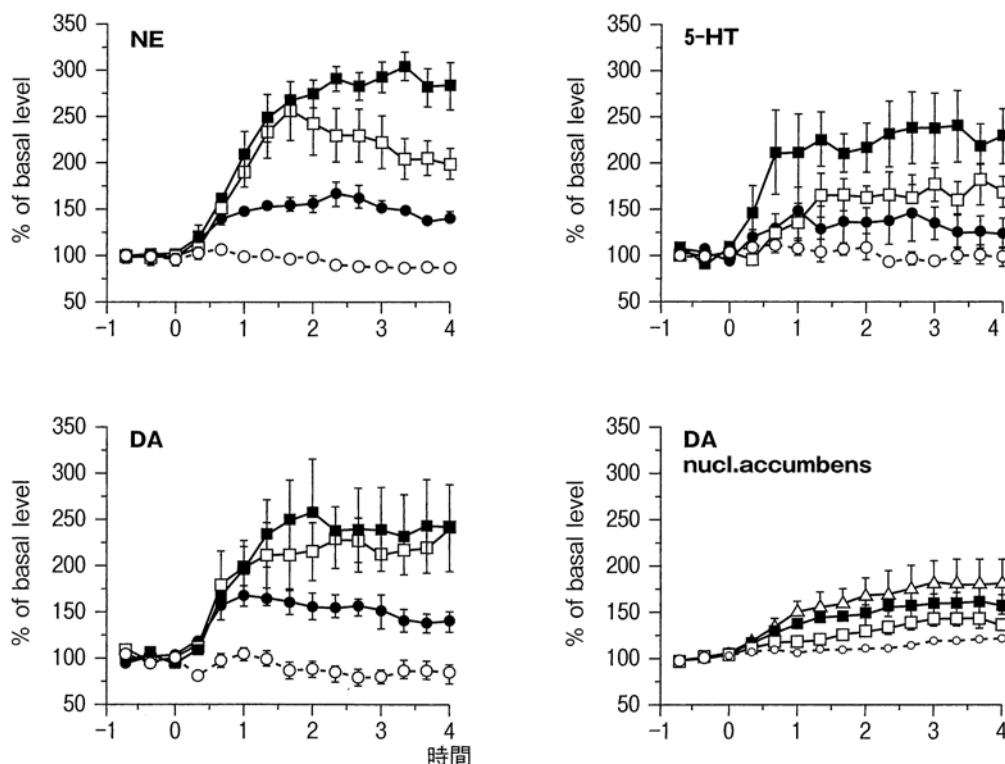


図 12 Duloxetine 経口投与によるラット前頭葉皮質の細胞外 norepinephrine (NE), serotonin (5-HT) および dopamine (DA) の変動 (Kihara & Ikeda, 1995<sup>85)</sup> より合成)  
 ○—○: 溶媒, ●—●: 3.125mg/kg, □—□: 6.25mg/kg, ■—■: 12.5mg/kg, △—△: 25mg/kg  
 側坐核の DA 以外はいずれも有意 (p < 0.01) の上昇を示している。

売れっ子となっている、かの Stephan Stahl 氏が来日され、複数の作用機序を有する抗うつ薬が1つの作用機序のものより有効であるとのかねてからの持論に基づいて(図12)、milnacipran が SSRI より優れていることを演壇、所狭しと動き回って強調されていたことを思い出す。

## 2 大本命 duloxetine の登場

米国 Eli Lilly 社では、diphenhydramine から atomoxetine を、さらにその halogen 化によって fluoxetine を合成し、これが SSRI として大ブレイクしていた。驚くべきことに、その以前からすでに Eli Lilly 研究所では Wong を中心に次の抗うつ薬を模索し、1986年には naphthalene から duloxetine の合成に成功していた(図9)<sup>84)</sup>。図11に見るように duloxetine は強力な 5-HT と強力な NA の再取り込み阻害作用を示し、5-HT/NA 比は 9:1 で、amitriptyline のそれと同じ比率を示している。あの偉大な amitriptyline の抗コリン作用や心毒性を削ぎ落したのが duloxetine と考えたのである。

米国では、直ちに臨床開発に入り、わが国では塩野義製薬と日本イーライリリー社の共同開発で、1992年から北里大学東病院で第I相試験に入った。このころ塩野義製薬の研究所から図12に示すようなデータが発表され<sup>85)</sup>、前頭前野の DA をも増加させることが検証された。筆者は非常に気を強くしていた。国の内外での臨床試験が進む中、当時は 5-HT の再取り込み阻害作用を指標に用量を決めており、20mg、30mg/日での6試験で、米国ではどうしても placebo との有差を出せないとして、1994年には第III相試験には入らないと決定し、同時に日本イーライリリー社もわが国での開発から引き上げるという出来事があった。治験総括医師の筆者は、自身の経験から、duloxetine は amoxapine に次ぐ効果を期待できる抗うつ薬であるとの確信から、塩野義製薬一社での開発を願い、これが実現し、pivotal study としての mianserin との同等性検証のための二重盲検比較

試験に入ることができた。当時は、例の GCP の改定後のことで、被験者が容易に集められず、日本で初めての向精神薬の新聞広告を打った。大反響を惹き起こし、多くの被験者が得られたが、状況因性うつ病で睡眠障害を呈する症例が多く、duloxetine の 20, 30mg/日では mianserin 60mg/日に対して同等性の検証ができないという苦境に陥っていた<sup>86)</sup>。ところが、思わぬ救いの手が差し伸べられた。開発を中断してながらも日本での開発状況を注目していた米国 Eli Lilly 社は、当時、米国で同じ SNRI の venlafaxine が日の出の勢いにあり、低用量では 5-HT の作用が中心で、高用量で初めて NA の作用が出てくるとの説明がされており、duloxetine も用量を上げてやり直そうとの決定したのである。1999年のことで、あれよあれよという間に臨床試験が進められ、なんと 2004年には承認・発売になった。そして、2012年には全医薬品の売り上げトップ10入りという快挙を成し遂げたのである。早速、わが国でも 60mg の第I相試験を施行し、試行錯誤の後、pivotal study として 20-60mg/日での paroxetine、placebo との3群二重盲検比較試験に歩を進めた<sup>87)</sup>。その結果は placebo に優越性を示し、paroxetine に非劣性を示す成績となった。ただ、この試験で、paroxetine が placebo に優越性を示せなかったために、paroxetine との非劣性は言わせてもらえなかった。いずれにせよ、本試験の成績をもって、2010年1月20日に製造・販売の承認が降りたのである<sup>88)89)90)</sup>。Duloxetine が承認されるまでは医者をやめられないと言い、承認後はその評価が定まるまではと頑張ってきた。現在、duloxetine は名実ともにナンバーワンとなっており、amoxapine の村崎と呼ばれていたのが、今では duloxetine の村崎と呼ばれている。

なお、duloxetine は、下向性疼痛抑制系への作用から<sup>91)</sup>ペインクリニックで常用されてきている amitriptyline とほぼ同じプロフィールを持ち、強力な鎮痛作用のもとに、わが国では、線維筋痛症、糖尿病性のニューロパチー、慢性腰痛の疼痛、変

形性関節症の疼痛への適応を得ている。

### 3 導入に苦労した世界初の SNRI venlafaxine

SSRIの開発が活発に行われていた1970年代後半に、米国はNew JerseyのWyeth社(現Pfizer社)ではJohn Yardleyが、まず鎮痛薬のciramadolを合成し、そこから中枢神経作用薬の開発を目指してvenlafaxineに辿り着いていた<sup>92)</sup>。1981年のことである。その薬理的プロファイルは図15に示したように5-HTとNAの両方のtransporterへの結合阻害作用を示し、1対30と5-HT transporterへの作用が強く、低用量では5-HT系に、高用量でNA系に作用する。前評判は上々で、1986年からの米国での開発は順調に進み、SNRIの名称を引っ提げて、1993年に発売されてトップへ昇り詰めていった。Stephan StahlがSSRIよりSNRIのほうが寛解率が高いことを示して高く評価しており、1997年にレインボーの図に描かれているSNRIはvenlafaxineのことである(図10)<sup>63)64)</sup>。

わが国での開発は、1995年からで、特筆すべきは後期第二相試験での主要評価項目(HAM-D17項目での反応率)で低用量群(18.75mg/日)に対して高用量群(150mg/日)が有意に高かったことである。このように減多に見ることのない用量反応試

験での有意差が認められたのである<sup>93)</sup>。そこで欣喜雀躍した日本ワイズ社は、この試験はpivotal studyになり得ると判断して申請に踏み切った。しかし、機構はこれだけでは承認できないとし、第Ⅲ相試験を要求した。当時はまだまだplacebo対照試験が行われておらず、低用量(18.75mg/日)をpseud-placeboと見立てて高用量群(75-150mg/日)、milnacipranの三群比較試験に入ったが、今度は用量反応が見られず、しかも18.75mg/日群の反応率が数値上で最も高いという解釈に苦しい成績となって、頓挫した。そうこうするうちに米国ではvenlafaxineの特許が切れ、Wyeth社は活性代謝物のdesvenlafaxineを開発して2008年に承認されていた(Pristiq<sup>®</sup>)。そこでWyeth社はvenlafaxineの代わりにdesvenlafaxineの開発に方向転換し、25mg/日、50mg/日、placeboの3群による日米共同の二重盲検比較試験が行われた<sup>94)</sup>。試験そのものは50mg/日群がplaceboに有意差を示して成功したが、日本人被験者での結果が思わしくなかったのか申請できなかった。なお、この間Wyeth社は2009年にPfizer社に吸収されている。ここで改めて、日本のPfizer社は元へ戻って、venlafaxineの開発に取り組み、2011年に最終的なplacebo対照試験に踏み切り、主要評価項目

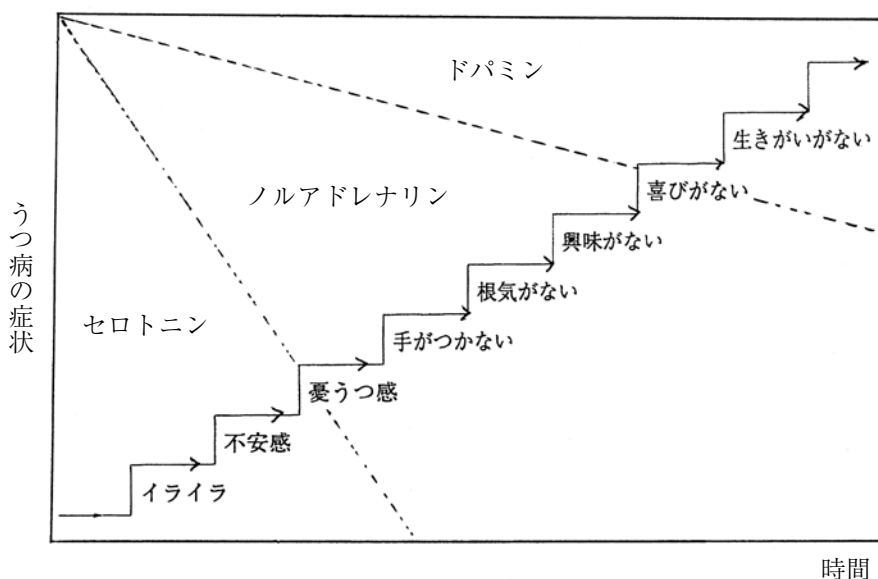


図13 笠原のうつ病症状段階消失論と3種のモノアミンの関与 (笠原, 1988<sup>96)</sup> に白川, 2004<sup>97)</sup> が描き入れたもの、一部改変)



(HAM-D17項目)では75mg/日群のみが placebo に勝ったが、副次評価項目(MADRS)では75-225 mg/日も有意差を示して、機構もこれを認めて2015年に承認された<sup>95)</sup>。長い長い20年であったが、開発に関わった者の労苦は実ったのである。なお、残された desvenlafaxine は現在、持田製薬が開発に入っている。

#### 4 SNRI のまとめ

図13は、わが国の精神病理学の第一人者の笠原嘉先生の描かれた「うつ病症状段階消失論」<sup>96)</sup>に3種の monoamine の関与を近畿大学の白川治先生がとても上手に描き加えたものである<sup>97)</sup>。不安・焦燥・抑うつ気分には5-HTがこれを改善し、集中力障害、意欲の低下、易疲労感・倦怠感などにはNAが、そして喜び・生きがいなどにはDAが

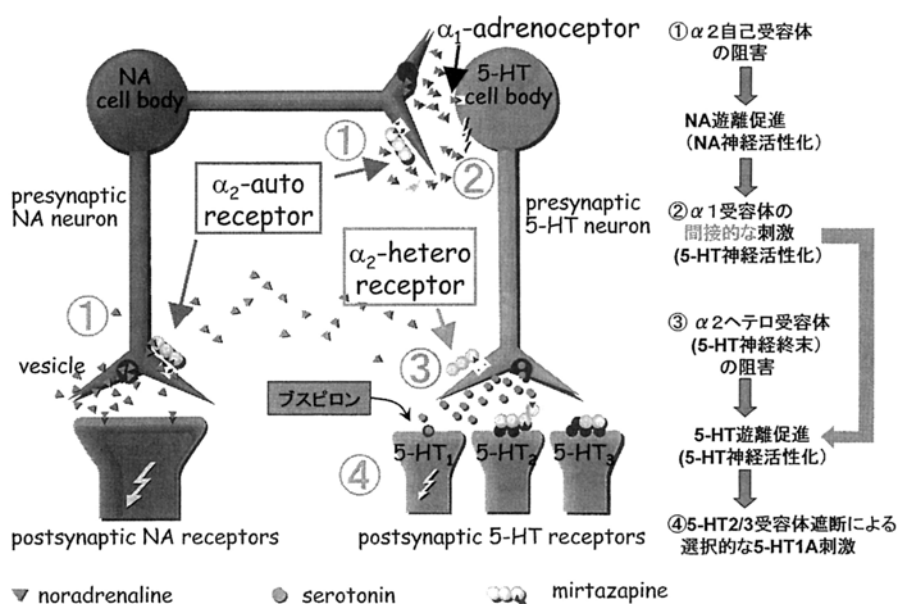


図14 Noradrenaline ならびに serotonin 神経伝達に及ぼす mirtazapine の作用 (de Boer, 1996<sup>100)</sup> より改変)

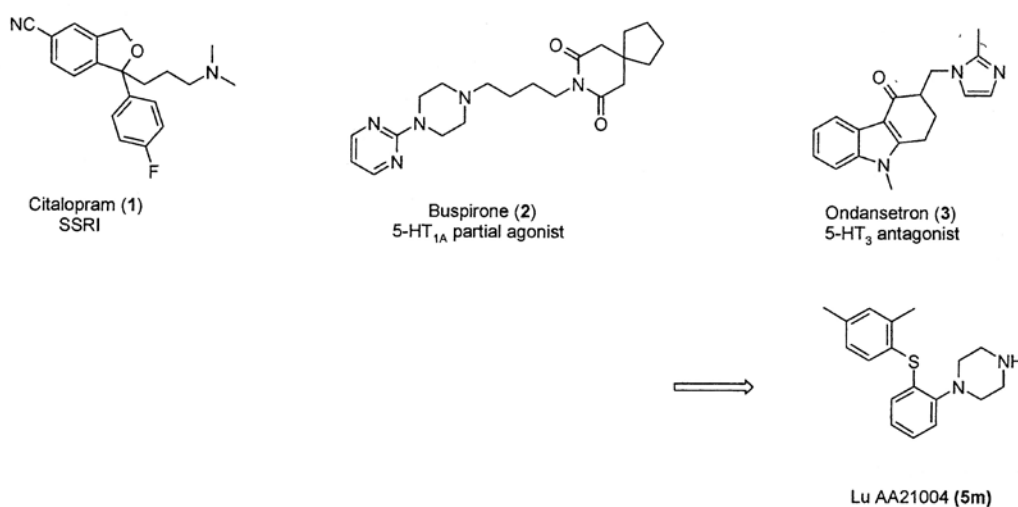


図15 Vortioxetine の合成図 (一部省略, Bang-Andersen, 2011<sup>106)</sup>)

働くとするもので、SNRIの作用の在り方を理解するには分かりやすい。本来、不安の生物学的機序は、扁桃核を中心とする大脳辺縁系のおそらく glutamate 系の過剰活動によるとされており<sup>98)</sup>、これには 5-HT と GABA 系への作用薬 BDZ が有効で、不安障害によく奏功する。一方、うつ病の中核症状である興味・関心の喪失やだるくてしんどくてやる気が起きないなど社会活動機能につながる presenteeism や absenteeism の改善には NA や DA が必要であるという点を強調しておきたい。うつ病の薬物療法には SNRI が最も適していることを示しており、筆者の長年の臨床経験にも極めてよく合致している。なお、BDZ 系薬物は臨床用量依存の問題で<sup>73)</sup>、これを処方することを「悪」であるかに言われる風潮がある。筆者は積極的に BDZ を処方することはしないが、これを上手に用いることができないのでは、一人前の精神科医とは言えないと考えている。

SNRI はいずれも強力な 5-HT 再取り込み阻害作用を持っており、duloxetine も venlafaxine も米国では全般性不安障害の適応を取得しているように、不安にもよく奏功する反面、SSRI の呈する有害事象をも示しうることを忘れてはならない。

## XI 苦節 22 年にして実った mirtazapine

オランダの巨大な化学会社、Akzo-Nobel 社の製薬部門を担当する Organon 社(現 Merck 社)は中枢神経系の薬物の開発に積極的で、筆者は Org3770, Org4428(選択的 NA 再取り込み阻害薬で、途中で開発中止), Org5222(長い中断の後、舌下錠で成功した第二世代抗精神病薬)の 3 製剤の開発を第 I 相試験から依頼されている。

Org3770 の mirtazapine は、mianserin の successor として 1974 年に合成され、mianserin の 6-azo analogue である(図 7)。本剤は mianserin と同じく、 $\alpha_2$  autoreceptor 阻害作用により、NA の神経終末からの放出を促すが、唯一異なるのは図 14 に見るように  $\alpha_1$  adrenoceptor 阻害作用を持たず、 $\alpha_2$  heteroreceptor を経て 5-HT neuron から

の 5-HT の放出を促すことである。もともと、5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> の受容体遮断作用を持つことから、放出された 5-HT は 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に向かうことになる。この作用が、Noradrenergic and specific Serotonergic Antidepressant (NaSSA) と呼ばれる所以なのである<sup>99)100)</sup>。

海外での開発は 1983 年からで、多くの TCA, SSRI, SNRI との二重盲検比較試験が行われて、無敵の mirtazapine と呼ばれ、MANGA Study でも有効性は一番の評価を得ている<sup>101)</sup>。順調に推移し、オランダで 1994 年に、米国では 1996 年に承認-上市されている。

さて、わが国での臨床開発は 1987 年からの第 I 相試験に始まったが、健常被験者で GOT, GPT の上昇がみられて、一旦宙に浮いた。その後ドイツの Neuss の施設にて日本人被験者でやり直し、1999 年に日本と欧州で同じプロトコルを用いた bridging study として fluvoxamine との二重盲検比較試験を行った<sup>102)</sup>。日本では、mirtazapine が fluvoxamine に有意差を示して成功したが、欧州ではむしろ数値的には fluvoxamine が上回る成績となって、再び宙に浮いた。そこへ、2004 年になって救いの神、明治製菓(現 Meiji Seika ファルマ社)が日本オルガノン社(現 MSD 社)に共同開発を持ち掛け、1 も 2 もなく賛成し、ここにわが国初の pivotal study としての差しの勝負の placebo 対照試験が実現した<sup>103)</sup>。2004 年 11 月のことである。HAM-D17 の合計スコアの変動で 1 週目から有意差を示して成功した。先に実施した fluvoxamine との二重盲検比較試験の成績と合わせて、2009 年に筆者が第 I 相試験を開始して以来、苦節 22 年にして承認・上市となった。本剤の特徴として、強力な抗うつ作用に加えて、抗 histamine 作用が強く、5-HT<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用とともに睡眠薬のプロフィールを有して催眠作用を示し、5-HT<sub>2C</sub> 受容体拮抗作用から食欲増進作用があり、性機能障害をきたさず、むしろ治療効果があり、さらに 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用から制吐作用もある、などである<sup>104)</sup>。

## XII Multimodal antidepressantと言われる最新の抗うつ薬 vortioxetine

CitalopramとそのS体である escitalopram を世に出し、中枢神経作用薬の開発に意欲的であるデンマークの Lundbeck 社は、なおも新しい抗うつ薬の開発に邁進して multimodal な抗うつ薬を目指した。米国の Merck 社によって開発され、2011年にFDAに承認された vilazodone (Viibryd<sup>®</sup>)が5-HT再取り込み阻害作用に加えて、5-HT<sub>1A</sub>受容体部分作動作用を有しており<sup>105)</sup>、これが目標になったか、Bang-Andersenらは citalopram を基本に、5-HT<sub>1A</sub>受容体アゴニストには buspirone を、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬には ondansetron を配して、図15のように合成と構造活性相関の実験を繰り返して、2001年には vortioxetine に辿り着いている<sup>106)</sup>。その薬理学的プロフィールは、図16に見るように serotonin transporter への作用の他に5つの5-HT受容体への作動作用や拮抗作用を有している<sup>107)</sup>。このことから multimodal antidepressant とされるが、各受容体への親和性に Ki 値の幅があり、臨床にどう生かされるか、今後臨床の場で明らかに

されることを期待したい。

欧州での臨床試験は早くに成功したが、当初、米国でのそれがうまくいかず、反復性うつ病を対象とし、10mg、20mg/日で成功し、2013年に承認されている。なお、臨床試験の中で実施された Digit Symbol Substitution Test (DSST)を初め、認知機能を探るいくつかの項目で placebo に有意差をつけている<sup>108)109)</sup>。FDAもこの事実を認めている。うつ病患者の認知機能にプラスに作用することを期待したい。

わが国では、2011年から開発に入り、始めの2本の pivotal study で placebo に有意差を出せずに失敗したが、反復性うつ病に限定し、placebo-lead-inの方法を採用して見事に成功し、2019年9月に承認された。本薬の特徴は、優れた抗うつ作用の他には、半減期が66時間と長く、多くのSSRIやSNRIに見られる中止時症候群のないこと、性機能障害のないことなど副作用が少ないことである。5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用から、吐気、嘔吐などの消化器系の副作用の少ないことが期待されたが、SSRI、SNRIと変わらない。なお、海外での臨床試験で duloxetine を参照薬とした5本の

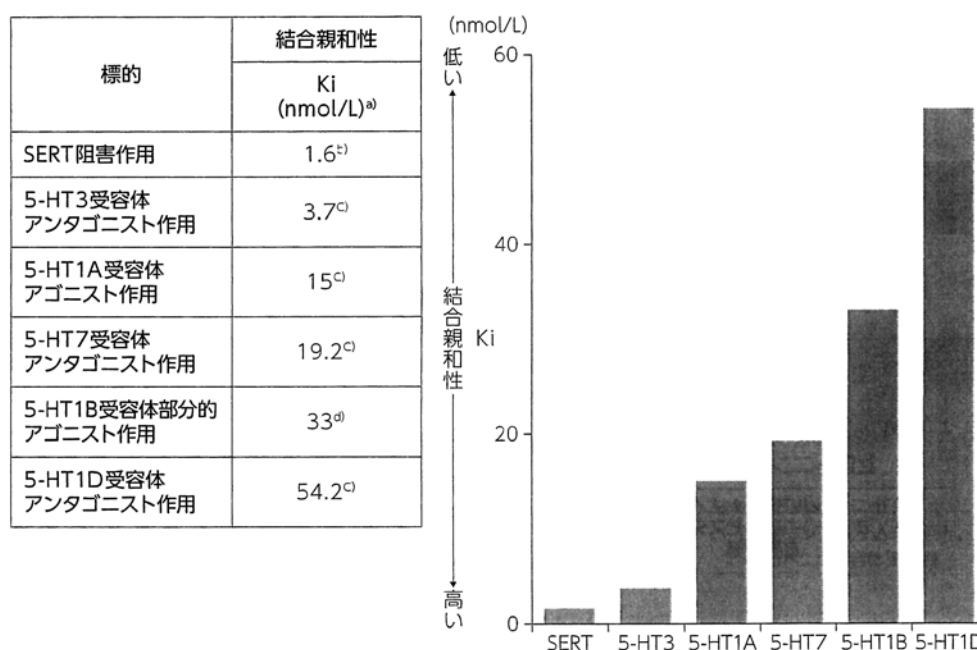


図16 Vortioxetineの結合親和性 (in vitro) (Sánchezら, 2015<sup>108)</sup>より作図一部省略, 文献<sup>107)</sup>より引用  
SERT: serotonin transporter

試験でのメタ解析によると<sup>110)</sup>、反応率や MADRS 合計スコアの変動など、効果面では duloxetine に及ばないが、安全性で優っている。本薬は 2019 年 11 月 27 日に発売されたばかりであり、評価はこれからであろう。

### XIII 現在開発中の抗うつ薬

SSRI や SNRI が矢継ぎ早に次々と開発されていた時代は遠くに通り過ぎ、現在では開発中の抗うつ薬の候補は、ketamine, GABAA 受容体作動薬の S-812217 (SAGE 217), triple reuptake inhibitor の OPC-64005 および desvenlafaxine と brexpiprazole の補助療法が治験中である。

#### 1 Ketamine

Ketamine は解離性麻酔薬 phencyclidine に代わる successor で、N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) 受容体の非競合性拮抗作用を有して、統合失調症類似の病態を作り出す作用を保持している反面、遷延性うつ病に著効を奏する<sup>111)112)113)</sup>、との報告に基づいて世界各国で追跡試験が行われている。わが国ではヤンセンファーマ社が臨床試験に入っている。NMDA 受容体にどう作用して抗うつ効果を発揮するのかの問題が現在の topic で、国際学会での注目の的になっている。なお、作用の強い S 体の esketamine の点鼻用製剤が米国で治療抵抗性うつ病に対して 2019 年に FDA の承認をうけている。

#### 2 S-812217 (SAGE 217)

Sage 社が開発した GABAA 受容体作動薬 SAGE 217 は、当初、服薬数日で抗うつ効果が出現する速効性が注目され、わが国では激しい争奪戦の末、塩野義製薬が開発権を取得して開発に入ろうとしている。プロトコルの作成に手間取っている間に行われた米国での pivotal study の成績に基づいて、いよいよ治験が開始されている。

#### 3 Desvenlafaxine

Desvenlafaxine は venlafaxine の desmethyl 体

で、血中濃度は親化合物の数倍に上がるとされ、臨床効果のかなりの部分を担っており、NA 再取り込み阻害作用も強くなっている。米国では Pristiq<sup>®</sup> として上市されている。すでにわが国で日米共同試験を実施し<sup>94)</sup>、日本人被験者での成績が不十分で、申請できなかった経緯がある。今回は持田製薬が再開発に入っている。

#### 4 OPC-64005

過去に 5-HT, NA, および DA の 3 つの monoamine の tripple reuptake inhibitor が米国で大きな期待のもとに臨床試験に入ったのであるが、残念ながら殆どが成功していない<sup>114)</sup>。今回は、わが国で大塚製薬が独自に開発したもので、ADHA 治療とうつ病治療の候補薬となっている。筆者も成功への期待を抱いて治験に参加している。

#### 5 Brexpiprazole の補助療法試験

抗うつ薬による治療で、約 30% は遷延して治療抵抗性になるとされている。抗精神病薬の aripiprazole (Abilify<sup>®</sup>) は低用量の上乗せで難治例に placebo に優る効果が認められて、2013 年に承認されている。その successor で 2018 年に承認されている brexpiprazole (Rexulti<sup>®</sup>) での補助療法の治験が大塚製薬により進行中である。なお、海外で承認されている quetiapine SR (1 日 1 回投与の持効性製剤) はわが国での補助療法としての臨床試験で成功せず<sup>115)</sup>、双極性うつ病の試験に成功して<sup>116)</sup>、2017 年に承認・上市されている (Bipresso<sup>®</sup>)。

### XIV おわりに

可能な限り簡潔に抗うつ薬のわが国への導入の経緯を筆者なりに述べてきた。初期の段階では imipramine も amitriptyline もほぼ同時に発売されており、第二世代抗うつ薬までは、海外とほぼ同じ速さで導入されていた。ところが、1998 年の新 GCP の導入により被験者のインフォームド・コンセントの取得が極めて困難となり、臨床試験の進行が軒並みに遅れに遅れ、試験期間延長が繰り返

返され、治験の空洞時代ともいわれた。SSRI以降では特にこの傾向が強くなり、欧米から10年以上ものtime lagが生じ、抗うつ薬の後進国といわれてきた。1999年以降になって新世代抗うつ薬がわが国でも承認が降り始め、2020年の現在にはようやく欧米と同じレベルに到達して一息ついている。今後は、欧米と同時開発する勢いで遅れないように頑張りたい。

本論文に利益相反はない

## 文献

- 1) Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O. et al.: Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiatry*, 62:593-602, 2005
- 2) Kawakami, N., Takeshima, T., Ono, Y. et al.: Twelve month prevalence, severity and treatment of common mental disorders in communities in Japan: Preliminary findings from the World Mental Health Japan 5 Survey 2002-2003. *Psychiatry Clin. Neuroscience*, 59: 441-452, 2005
- 3) 川上憲人：精神疾患の有病率に関する大規模疫学調査研究：世界精神保健日本調査セカンド。厚生労働省科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）。総合研究報告書、2016
- 4) Murray, C.J.L., Vos T., Lozano R. et al.: Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380:2197-2223, 2010
- 5) Panizzon, L.: La preparazione di piridile piperidyl-arilacetoni-trili e di alcuni prodotti di trasformazione (Parte 1a). *Helvetica Chimica Acta*, 27:1748-1756, 1944
- 6) Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S. et al.: Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *Am. J. Psychiatry*, 155:1325-1331, 1998
- 7) 福井進：Methylphenidate (Ritalin) の依存。向精神薬実態調査事業報告書、23頁、1984
- 8) 村崎光邦：新たに登場したADHA治療薬の開発物語—その1 OROSS方式で生まれ変わったmethylphenidate. In: 村崎光邦、向精神薬開発秘話、I 204-1226、2018、星和書店、東京
- 9) Kuhn, R.: Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzyl-derivat (G22355). *Schweiz. Med. Wochenschr.* 87:1135-1140, 1957
- 10) Kuhn, R.: The treatment of depressive states with G22355 (imipramine hydrochloride). *Am. J. Psychiatry* 115:459-464, 1957
- 11) Healy, D. The Antidepressant Era. 抗うつ薬の時代—うつ病治療薬の光と影—。林建郎、田島治訳、星和書店、東京、2004
- 12) Ayd, F.J.: Amitriptyline (Eravil) therapy for depressive reactions. *Psychosomatics*, 1:320-325, 1960
- 13) 村崎光邦、種田真砂雄、小口 徹、他：抗うつ剤 Noritren (nortriptyline) の臨床治験。診療と新薬 9：2197-2207、1972
- 14) Axelrod, J., Whitby, R., Hertting, G.: Effects of psychotropic drugs on the uptake of tritiated noradrenaline by tissues. *Science* 133: 383-384, 1961
- 15) Axelrod, J., Inscoc, J.K.: The uptake and binding of circulating serotonin in the effect of drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 141:161-165, 1963
- 16) 村崎光邦：Imipramine から 50 年—わが国における抗うつ薬開発の歴史的展開—。臨床精神薬理 3：1831-1846、2010



- 17) 風祭 元：モノアミン酸化酵素阻害剤 (MAO inhibitor) の発見と開発。精神科・治療の発見 (大原健士郎、渡辺昌祐編)、pp.206-216, 星和書店、東京、1998
- 18) 村崎光邦：うつ病治療における MAO 阻害薬の役割。神経精神薬理、19：685-700, 1997
- 19) Zeller, E.A., Barsky J., Fouts, J.R. et al.: Influence of isonicotinic acid hydrazide (INH) and 1-isonicotinyl-2-isopropyl (INH) on bacterial and mammalian enzymes. *Experientia*. 8:349-350, 1952
- 20) Kline, N.S.: Clinical experience with iproniazid (Masilid). *J. Clin. Exp. Psychopathol.* 19 (Suppl. 1) :72-78, 1958
- 21) Kline, N.S.: Monoamine oxidase inhibitors: an unfinished picaresque tale. In: *Discoveries in Biological Psychiatry*. (eds F.J. Ayd, Jr. and B. Blackwell), pp.194-204, Lippincott. Philadelphia/Toronto, 1970
- 22) Schildkraut, J.J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry*, 122: 509-522, 1965
- 23) Bunny, W. Davis, J.: Norepinephrine in depressive reactions. *Arch. Gen. Psychiatry* 13: 483-494, 1965
- 24) Copen, A.: Indolamines and affective disorders. *J. Psychiatric Res.* 9: 163-171, 1972
- 25) Wallace D.C.: Treatment of hypertension: Hypotensive drugs and mental changes. *Lancet* 2:116-117, 1955
- 26) Freise, E.D.: Mental depression in hypertensive patients with large doses of reserpine. *N. Eng. J. Med.* 251:1006-1008, 1954
- 27) 村崎光邦：Sulpiride. 臨床精神薬理、3：85-94, 2000
- 28) Planteje, J.F., Dijcks, F.A., Verheijden, P.F.H.M. et al.: Stimulaion of D2 dopamine receptors in rat mesocortical areas inhibits the release of <sup>3</sup>H-dopamine. *Eur. J. Pharmacol.*, 114: 401-402, 1985
- 29) 山本裕水、遠藤俊吉、原田一彦他：Amoxapine と sulpiride のうつ病およびうつ状態に対する二重盲検比較試験。臨床精神医学、10：373-384, 1981
- 30) 風祭 元：Amoxapine (アモキササン) - 十分な準備のもとに行われた抗うつ薬の多施設二重盲検の経験。輪唱精神薬理、1：551-555, 1998
- 31) 高橋良、佐久間昭、原俊夫他。二重盲検法による amoxapine と imipramine のうつ病に対する効果比較—WHO うつ病標準評価スケジュールを用いた多施設共同研究。臨床精神医学、6：845-861, 1977
- 32) 村崎光邦：うつ病治療の第一選択薬としての amoxapine. *Medikament News*, 1368:26-27, 1992
- 33) 村崎光邦、佐藤喜一郎、望月保則他：新しい抗うつ剤 lofepramine の臨床使用経験。臨床と研究、51：2994 - 3004, 1975
- 34) 科研製薬株式会社：プロチアデンのインタビューフォーム、2019年改訂 (第9版)
- 35) Novartis Pharma 社。ルジオミールのインタビューフォーム。II 017年改訂 (第5)
- 36) Itil, T.M.: The discovery of antidepressant drugs by computer-analyzed human cerebral bio-electrical potentials (CEEG). *Prog. Neurobiol.*, 20: 186-249, 1983
- 37) Bauman, P.A., Maitre, L.: Blockade of presynaptic alpha-receptors and of amine uptake in the rat brain by the antidepressant mianserin. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacil.*, 300:31-37, 1977
- 38) 村崎光邦、稲見允昭、大谷義夫。GB94 - 30 (mianserin) の1日1回投与時の臨床的有用性の検討と分割投与時との血漿中濃度比較。

- 臨床精神医学、17：553-564, 1988
- 39) 村崎光邦、栗原雅直、高橋 良他：新規抗うつ薬 KB-831 (塩酸トラゾドン) のうつ病に対する臨床効果－臨床第Ⅱ相試験. 臨床評価、18：279-313, 1990
- 40) 村崎光邦、栗原雅直、高橋 良他：新規抗うつ薬 KB-831 (塩酸トラゾドン) のうつ病に対する臨床効果－アミトリプチリンを対照とした二重盲検比較試験. 臨床評価、18：251-277, 1990
- 41) Mrek, G.J., McDougle, C.J., Price, I.H. et al.: A comparison of trazodone and fluoxetine: implication for a serotonergic mechanism of antidepressant action. *Psychopharmacology*, 109:2-11, 1992
- 42) Healy, D. Let Eat Prozac. James Lorimer & Company, 2003, 抗うつ薬の功罪. SSRI 論争と訴訟. 田島 治監修、谷垣暁美訳. みすず書房、東京、2005
- 43) 平松謙一、高橋 良、森 温理他：多施設共同二重盲検法による zimelidine と imipramine のうつ病に対する臨床的有用性の比較. 精神医学、25：1341-1350, 1983
- 44) Wong, D. T., Horng, J. S., Bymaster, K. L. et al.: A selective inhibitor of serotonin uptake: Lilly 110140, 3-(p-trifluoromethylphenoxy) -N-methyl-3-phenylpropylamine. *Life Sci.*, 15: 471-479, 1974
- 45) Carlsson, A., Wong, D.T.: A note on the discovery of selective reuptake inhibitors. *Life Sci.*, 61:1203, 1997
- 46) 村崎光邦：Fluvoxamine の基礎と臨床. 臨床精神薬理、2：763-776, 1999
- 47) 村崎光邦、森 温理、山下 格他：選択的セロトニン再取り込み阻害薬 SME3110 (fluvoxamine maleate) のうつ病およびうつ状態に対する臨床後期第Ⅱ相試験－塩酸イミプラミンを対照とした用量範囲の検討－. 臨床精神薬理、14：919-949, 1998
- 48) 村崎光邦、森 温理、三浦貞則他：選択的セロトニン再取り込み阻害薬 SME3110 (fluvoxamine maleate) のうつ病、うつ状態に対する臨床評価－塩酸アミトリプチリンとの二重盲検比較試験－. 臨床精神薬理、14：951-980, 1998
- 49) 中嶋照夫、工藤義雄、斎藤正巳他：選択的セロトニン再取り込み阻害薬 SME3110 (fluvoxamine maleate) の強迫性障害に対する後期臨床第Ⅱ相試験－プラセボ対照二重盲検比較試験による用量ならびに有効性の検証－. 臨床精神薬理、14：589-616, 1998
- 50) 村崎光邦、高橋明比古、石郷岡 純他：セロトニン選択的再取り込み阻害薬 S1211103 の第Ⅰ相試験. 薬理と治療、14：185-251, 1986
- 51) 村崎光邦：Paroxetine の基礎と臨床. 臨床精神薬理、2：763-774, 2000
- 52) 筒井末春、奥瀬 哲、佐々木大輔他：選択的セロトニン再取り込み阻害薬塩酸パロキセチンのうつ病およびうつ状態に対する臨床評価. 塩酸トラゾドンを対照とした二重盲検比較試験. 薬理と治療、28：S161-S185, 2000
- 53) 上島国利、小山 司、三田俊夫他：選択的セロトニン再取り込み阻害薬セルトラリンのうつ病およびうつ状態に対する臨床評価－塩酸アミトリプチリンを対照薬とした二重盲検比較試験. 臨床精神薬理、19：529-548, 1997
- 54) 筒井末春、奥瀬 哲、佐々木大輔他：塩酸セルトラリン (選択的セロトニン再取り込み阻害薬) のうつ病およびうつ状態に対する臨床評価－塩酸トラゾドンを対照薬とした二重盲検比較試験. 神経精神薬理、19：549-568, 1997
- 55) Kamijima, K., Burt, T., Cohen, G. et al.: A placebo-controlled, randomized withdrawal study of sertraline for major depressive disorder in Japan. *Int. Clin. Psychopharmacol.*,

- 21: 1-9, 2006
- 56) 齊尾武郎、栗原千絵子：その試験は必要立ったのか？：sertraline ランダム化中止試験の検討. 臨床評価, 35 : 321-344, 2007
- 57) 村崎光邦：SSRI の開発物語－その 7. 波乱万丈の sertraline の開発物語：その 2. In: 村崎光邦、向精神薬開発秘話、383-391 頁、星和書店、東京、2018
- 58) Bøgeso, K.P., Sanchéz, C.: The discovery of citalopram and its refinement of escitalopram. In: Analogue-based Drug Discovery III (eds Fisher, J., Ganellin, C.R., Rotella, G.P.), pp 269-294, Willey-VCH. Weinheim, 2013
- 59) Owens, M.J., Knight, D.L., Nemeroff, C.B.: Second-generation SSRIs : human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. Biol. Psychiatry, 50: 345-350, 2001
- 60) Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewsky, S.R. et al.: Acute and longer-time outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. Am. J. Psychiatry, 163: 1905-1917, 2006
- 61) Bøgeso, K.P., Perregaard, J.: US Patent 4,943,590. Chem Abstr., 113 (9) :78150v. 1990
- 62) Sanchéz, C., Bøgeso, K., Ebert, B. et al.: Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. Psychopharmacology, 174: 163-176, 2004
- 63) Stahl, S. M.: Are two antidepressant mechanisms better than one? J. Clin. Psychiatry 58: 339-340, 1997
- 64) Stahl,S.M., Grady, M.M., Moret, C. et al.: SNRIs : their pharmacology, clinical efficacy and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. CNS Spectr., 10: 732-747, 2005
- 65) Danish University Antidepressant Group: Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. Psychopharmacology. 90: 131-138, 1986
- 66) Danish University Antidepressant Group: Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. J. Affect. Disord., 18: 289-299, 1990
- 67) 吉村玲児、中村純：SSRI の副作用. 臨床精神薬理、2 : 755-761, 1999
- 68) 田島 治:抗うつ薬の真実 抗うつ薬を飲む人、出す人へのメッセージ. 星和書店、東京、2011
- 69) 辻敬一郎、田島治：抗うつ薬による activation syndrome. 臨床精神薬理、8 : 1697-1704, 2005
- 70) Fergusson, D., Doucette, S., Glass, K.C. et al.: Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomized controlled trials. Br. J. Med. 330:396, 2006
- 71) Olfson, M., Marcus, S.C., Shaffer, D.: Antidepressant drug therapy and suicide in severely depressed children and adults. Arch. Gen. Psychiatry, 63: 865-872, 2006
- 72) Lejoyeux, M., Ades, J.: Antidepressant discontinuation: a review of the literature. J. Clin. Psychiatry, 58 (Suppl. 17) : 11-16, 1997
- 73) 村崎光邦：抗不安薬の臨床用量依存. 精神神経誌、62 : 612-621, 1996
- 74) Haddad, P.M.: Antidepressants discontinuation syndrome: clinical relevance, prevention and management. Drug Saf., 24: 183-197, 2001
- 75) Rosen, R.C., Lane, R.M., Menza, H.: Effects

- of SSRIs on sexual function: a critical review. *J. Clin. Psychiatry*, 19: 67-85, 1999
- 76) Balon, R., Yragani, V.K., Pohl, R. et al: Sexual dysfunction during antidepressant treatment. *J. Clin. Psychiatry*, 54: 209-212, 1993
- 77) Sternbach, H.: The serotonin syndrome. *Am. J. Psychiatry*, 148: 705-713, 1991
- 78) Bymaster, F.P., Dreshfield-Almad, L.J., Threlkeld, P.G., et al.: Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human receptor subtype and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology*, 25: 871-880, 2001
- 79) Hoffman, B.B., Taylor, P.: Neurotransmission: The autonomic and somatic motor nervous system. In: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 10th ed. (eds Hardman, J.G., Limbird, L.E., Gilman, A.G. et al.), pp.115-153, McGraw-Hill, New York, 2001
- 80) Vaishnavi, S.N., Nemeroff, C.B., Plott, S.J. et al.: Milnacipran: a comparative analysis of human monoamine uptake and transporter binding affinity. *Biol. Psychiatry*, 55:320-322, 2004
- 81) Lopez-Ibor, J., Guelf, J.D., Pletan, Y. et al.: Milnacipran and selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 11 (Suppl. 4) : 41-46, 1996
- 82) 遠藤俊吉、三浦貞則、村崎光邦他：うつ病・うつ状態に対する新しい抗うつ薬ミルナシプランの臨床評価－塩酸ミアンセリンを対照薬とした第Ⅲ相臨床試験。臨床評価、23：39-64, 1995
- 83) 村崎光邦：SNRIの開発物語－その1わが国初のSNRI、milnacipran: レーダーに映らない戦闘機と言われて－。In: 村崎光邦、向精神薬開発秘話、406 - 419 頁、星和書店、東京、2018
- 84) Wong, D.T., Bymaster, F.mP., Mayke, D.A. et al.: LY248686, a new inhibitor of serotonin and norepinephrine uptake. *Neuropsychopharmacology*, 8: 23-33, 1993
- 85) Kihira, T., Ikeda, M.: Effects of duloxetine, a new serotonin and norepinephrine uptake inhibitor on extracellular monoamine levels in rat frontal cortex. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 272: 177-183, 1995
- 86) 村崎光邦：Duloxetineのうつ病・うつ状態に対する臨床評価－Mianserinを対照薬とした二重盲検比較試験。臨床精神薬理、12：I 533-1548、2000
- 87) 樋口輝彦、村崎光邦、上島国利：Duloxetineの大うつ病性障害に対する臨床評価－Placeboならびにparoxetineを対照薬とした二重盲検比較試験。臨床精神薬理、12：1613-1634, 2009
- 88) 村崎光邦：SNRIの開発物語－その2 波乱万丈の末に世界制覇に成功したduloxetineの開発物語：前編 海外での経緯－。In: 村崎光邦、向精神薬開発秘話、420-429、星和書店、東京、2018
- 89) 村崎光邦：SNRIの開発物語－その2 波乱万丈の末に世界制覇に成功したduloxetineの開発物語：中編 わが国での開発－。In: 村崎光邦、向精神薬開発秘話、430-445、星和書店、東京、2018
- 90) 村崎光邦：SNRIの開発物語－その2 波乱万丈の末に世界制覇に成功したduloxetineの開発物語：後編 試行錯誤の末に大成功したわが国での開発の経緯－。In: 村崎光邦、向精神薬開発秘話、446-463、星和書店、東京、2018
- 91) Stahl, S.M.:The psychopharmacology of

- painful physical symptoms in depression. *J. Clin. Psychiatry*, 63: 382-383, 2003
- 92) Yardley, J.P., Husbands, G.E.M., Stack, G. et al.: 2-phenyl-2- (1-hydroxycycloalkyl) Ethylamine derivatives: synthesis and antidepressant activity. *J. Med. Chem.*, 33: 2899-2905, 1990
- 93) 村崎光邦：遅れてきた世界初のSNRI, venlafaxine の開発物語－その1：合成からわが国での後期第Ⅱ相試験まで－. In: 村崎光邦、向精神薬開発秘話、809-828、星和書店、東京、2018
- 94) Iwata, N., Tourian, K.A., Hwang, E. et al.: Efficacy and safety of desvenlafaxine 25 and 50mg/day in a randomized, placebo-controlled study of depressed outpatients. *J. Psychiatry Pract.*, 19: 5-14, 2013
- 95) Higuchi, T., Kamijima, K., Nakagome, K. et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of venlafaxine extended release and a long-term extension study for patients with major depressive disorder in Japan. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 31: 8-19, 2016
- 96) 笠原嘉：精神科医による言葉の処方（うつ病の場合）. *精神神経誌*, 100 : 1074-1080、1998
- 97) 白川治：うつ病の最新治療. *薬物療法の実際*. *Clin. Neuroscience*, 22: 202-207, 2004
- 98) 井上毅、泉剛、李暁白他：不安障害の生物学的基礎とセロトニン系薬物. *日本神経精神薬理学雑誌*, 24 : 125-131, 2004
- 99) de Boer, T., Maura, G., Raiteri, M. et al.: Neurochemical and autonomic pharmacological profiles of the 6-azo analogue of mianserin, Org3770 and its enantiomers. *Neuropsychopharmacology*, 27: 399-408, 1988
- 100) de Boer, T.: The pharmacologic profile of mirtazapine. *J. Clin. Psychiatry*, 57 (Suppl. 4) :19-25., 1996
- 101) Cipriani, A., Furukawa, T.A., Salanti, G. et al.: Comparative efficacy and acceptability of 12 new generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 373: 746-758, 2009
- 102) 村崎光邦、Schoemaker, J.H., 三宅和夫他：日本人及び白人大うつ病化患者における mirtazapine と fluvoxamine の有効性及び安全性の比較. *臨床精神薬理*, 13 : 339-355, 2010
- 103) 木下利彦：新規抗うつ薬 mirtazapine のうつ病およびうつ状態の患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験. *臨床精神薬理*, 12 : 289-306, 2009
- 104) 村崎光邦：NaSSA, mirtazapine の開発物語－苦節22年の跡を辿る－. In: 向精神薬開発秘話、464-483、星和書店、東京、2018
- 105) Wang, S.M., Han, C., Lee, S.J. et al.: A review of current evidence for vilazodone in major depressive disorder. *Int. J. Psychiatry Clin. Practice*, 17: 160-169, 2013
- 106) Bang-Andersen, B., Ruhland, T., Jorgensen, M. et al.: Discovery of 1- [2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl) phenyl] piperazine (Lu AA21004) : a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *Med. Chem.*, 54: 3206-3221, 2011
- 107) 武田薬品工業株式会社、トリンテックス錠総合製品概要. 2019
- 108) Sanchéz, C., Asin, K.E., Artigas, F.: Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: Review of preclinical and clinical data. *Pharmacol. Ther.*, 145:43-57, 2015
- 109) McIntyre, R.S., Lophaven, S., Olsen C. K.: A randomized, double-blind, placebo-

- 
- controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int. J. Psychopharmacol.*, 17:1557-1567, 2014
- 110) Li, G., Wang, X., Ma, D.: Vortioxetine versus duloxetine in the treatment of patients with major depressive disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Drug Investigation.*, 36: 509-517, 2016
- 111) Zarate, C.A., Singh, J.P., Carlson, P.J. et al.: A randomized trial of N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment of resistant major depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 63:856-864, 2006
- 112) Grunebaum, M.F., Galfalvy, H.C., Choo, T.H, et al.: Ketamine for rapid reduction of suicidal thoughts in major depression: A midazolam-controlled randomized clinical trial. *Am. J. Psychiatry*, 175:327-339, 2018
- 113) Newport, D.J., Carpenter, L.L., McDonalg, W.M. et al.: Ketamine and other antagonists: early clinical trials and possible mechanisms in depression. *Am. J. Psychiatry*, 172:950-966, 2015
- 114) 村崎光邦、石郷岡純、木下利彦他：Quetiapine 第Ⅱ相試験：既存の抗うつ薬で効果不十分な大うつ病性障害を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験。臨床精神薬理、18：I 613-1625、2015
- 115) Murasaki, M., Koyama, T., Kanba, S. et al.: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of quetiapine extended-release formulation in Japanese patients with bipolar depression. *Psychopharmacology*, 235:2859-2869, 2018
-



特別寄稿

## 精神科臨床から行政へ—思いだすままに

神戸大学名誉教授、医療法人ブックスクリニック 新福尚隆

Key words: 精神科臨床、閉鎖病棟の解放化、治療的共同体、患者の自殺と事故  
慢性分裂病の臨床、向精神薬の副作用、精神科医の職業病、厚生省  
国立療養所課、神経センター、ハンセン病療養所、WHO

### I. はじめに

臨床と行政との間には大きな溝がある。一度、臨床家になると行政は別の世界である。私の経歴のなかで、最も大きい決断の一つは臨床を離れて、行政の世界に入ったことであろう。フランスへの2年10カ月の留学をへて帰国、肥前療養所での仕事を再開することになった。欧米の地域精神科医療を経験できたことで、日本の精神医療の異常さ、問題点を外からの視点で見ることができるようになった。帰国する際に、肥前療養所の向井彬所長から厚生省国立療養所課に報告に行くようにとの連絡があった。2年10カ月の留学期間は、肥前療養所に籍を置かせてもらったままであった。報告というより、長い間「ただ飯」を食べさせてもらった釈明、お詫びに行きなさいということのようであった。霞が関の厚生省を初めて訪ねた。当時の国立療養所課長の 大谷藤郎先生に留学の報告をした。大谷先生は京大在学中、結核に罹患し療養中にストレプトマイシンが発見されて命が助かったことがきっかけで行政を志したという話をされた。大谷先生は、精神障害者やハンセン病患者の人権保護や待遇改善に積極的に取り組まれたことで知られている。大変魅力的な人であった。日本の精神科医療に疑問を感じている、フランスに留学して、地域精神医療、精神医療システムに興味があるとの話をした。それなら、厚生省で仕事をしな

いかとの誘いをうけた。冗談であろうが、1967(昭和42)年卒は 学生運動、反体制運動の所為でほとんど厚生省入省者がいない。同年輩がいないから間違いなく局長になれるぞという話であった。その時は、行政の仕事には全く関心がなくお断りした。しかしながら、ここで行政との接点があったということが、後ほど、臨床から行政に行く一つの遠因になった。厚生省で仕事をすることがなければ、世界保健機関で勤務することもなかった。

### II. 国立肥前療養所

留学後 (1974年4月—1978年8月)

#### 2. 1. 時代と精神医療

1974(昭和49)年4月から、1978(昭和53)年8月までの4年5カ月、国立肥前療養所で精神科の臨床医として勤務をした。帰国した頃には反体制の学生運動、青医連運動は鎮静化していた。学生の一部は、先鋭化して日本赤軍を結成して、三菱重工爆破事件、オランダのフランス大使館に日本赤軍が侵入し立てこもったハーグ事件が起きている。ベトナム戦争は1975年4月に北ベトナム軍がサイゴンを制圧して終結した。1977年には、日本赤軍が日航機をハイジャックする事件が起きている。政治では、田中角栄首相が1974年に金脈問題で辞意を表明し、1976年にロッキード事件で逮捕された。

日本精神神経学会は混乱を続けていた。東大精神科は赤煉瓦派と外来派に分かれたままで対立していた。日本精神神経学会では、学術プログラムの発表は行われないうままであった。保安処分反対、ロボットミーへの糾弾などが学会では議論されてい

From Clinical Work in Psychiatry to Administrative Role  
Naotaka SHINFUKU, MD, PhD

1) Kobe University, School of Medicine

2) Boocs Clinic, Fukuoka.

2) 〒814-0001, Sawara-ku, Momochihama-1-7, 1-1104.  
Fukuoka City.

た<sup>1)</sup>。1975年5月の日本精神神経学会は反精神医学で有名な、デビット・クーパー (David Cooper) トーマス・サーズ(Thomas Szaaz)を招待している<sup>2)</sup>。両者ともに、精神分裂病は病気としては存在しない。家族や社会体制が、不適応状況を作りだし精神分裂病というレッテルを張ったにすぎないという見解であった。精神分裂病の原因が家族であるとの見解が、患者の家族、ことに母親をを苦しめることになる。反精神医学は、欧米では精神医療政策に影響を与えることはなく忘れ去られていた。1933年以来学会の欧文誌であった *Folia psychiatrica et neurologica Japonica* の発行は1975に学会理事会により停止された。日本の精神医学はますます内向きになり世界の趨勢とはかけ離れた。一方、私立精神科病院の建設は続き、1975年には日本の精神科病床数は米国を追い抜いて世界一となった。米国、ヨーロッパの国々では地域精神医療が進められ精神科病床の削減が進められたが、日本では精神科病床の増加が続いた。世界の趨勢とは異なり私的病院を主としての病院中心医療が進められた<sup>3)</sup>。

## 2. 2. 肥前療養所の歴史

国立肥前療養所は、国立の精神療養所であった。その前身は、第二次世界大戦中に建設された負傷兵のための陸軍病院であった<sup>4)</sup>。第二次世界大戦は多くの戦死者とともに、多くの負傷兵を出した。また、栄養状態の悪化により、国民病ともいえる結核の罹患者も激増した。戦時に設立された陸軍病院、海軍病院は日本全土に300以上であった。不足する医師の不足を補うために医学専門学校(医専)が作られ、短期間での医師の養成が行われた。戦争遂行上の必要に迫られ、病院を建設し、医師を短期間で養成するなど軍は、絶対的な権限を持っていたのである。

第二次世界大戦後に、米国を主とする占領軍の指導のもとで、これらの陸海軍病院が国立病院あるいは国立療養所として再編成された。その中の幾つかが、国立精神療養所として整備されるにい

たる。戦前は、公立の精神科病院として国立の施設はなく、全て県立であった。例えば、私が子供時代を過ごした筑紫保養院は精神病院法に基づく県立病院として設立された全国に8つの県立病院の内の一つである<sup>5)</sup>。戦争の結果、国立病院、国立療養所が誕生したのである。

## 2. 3. 昭和30年代の開放療法とその挫折

肥前療養所は、日本で初めて開放療法(Open door policy)が行われたことで知られている。1955-1960年(昭和30-35年)の期間、当時の所長であった伊藤正男先生のもとで、人道主義の立場から開放療法が取り入れられ、1959年には91%の開放率を上げるに至っていた<sup>6)</sup>。当時、開放管理の理念として挙げられたことを要約すると、第1に全ての患者が開放的環境で治療を受ける正当な権利を持っていると考えたこと、第2に開放管理を可能にするために患者と看護スタッフの治療的関係を重視した事、第3に、患者は主体性を持った個人であるとして尊重し、強制的なものをできるだけ排除した事、第4に、病院生活そのものの反治療的性格についての認識がなされ、短期の入院が心がけられたことである。伊藤は、こうした開放化を欧米での地域精神医療の動きを知ることなく、独自に行った<sup>7)</sup>。ところが、開放管理に様々な圧力がかかる。最大の圧力は、空床の増加のために職員の定員削減の圧力が厚生省よりかかったことである。また、地域社会に対する積極的な働きかけを行ったといえ、療養所周囲の住民の反対が強かった。内部的には労働過重に反発する職員も増えてきた。1960年(昭和35年)に伊藤は、退官する。その後、開放療法は徐々に後退し、1962年には開放率が50%に減少している<sup>8)</sup>。次から次へと病棟が閉鎖されて行った。その後、療養所に勤務する精神科医も少なくなり、管理的な色彩の強い状態が10年以上続いた。1960-1970年代は、日本の高度経済成長の時期で、核家族化が進み、一度入院したら、退院して帰る家も職場もなかった。精神分裂病の、統合失調症への名称変更は

2002年である。当時は、精神分裂病は不治の病であるとして、精神疾患に対する偏見も強かった。肥前療養所は、他の個人精神科病院よりは処遇が良いということで、いつまでも入院させてほしいというのが患者家族の要望であった。

### Ⅲ. 肥前療養所への職場復帰

1974(昭和49)年 私は留学から帰国し精神科の臨床医として仕事を再開した。当時の所長は向井彬先生、副所長は鮫島健先生であった。私が帰国した年には、米国から内村英幸先生が帰国し、村上優先生、吉住昭先生が肥前に研修医として入局した。村上、吉住の両医師は、学園紛争の名残で九大での研修をしないで九大卒業後、直接、肥前への入局であった。それ以外に、私の留学中に数名の若い医師が肥前に就職して医師も15名を超えるようになっていた。肥前療養所は福岡市から離れて、当時は交通の便が悪く、泊まり込む医師も多く、梁山泊のようで活気を呈していた。中堅の医師が12の病棟の病棟主任となり、若い医師を指導した。私は、帰国してしばらくして52床の男子新患病棟の病棟主治医となった。最も管理的色彩の強い閉鎖病棟であった。

#### 3. 1. 病棟解放化の背景

私が解放化を試みた背景には、精神分裂病の慢性化過程に関する理解の変化にある。留学中学んだ、フランスの地域精神科医療を学んだ経験が大きかった<sup>9)</sup>。留学前は慢性分裂病患者を前にして呆然自失した。留学中に慢性化過程を治療状況への反応として理解するInstitutionalismの考えを学んだ<sup>10)</sup>。患者は、精神科病院に入院することで社会から切り離され、個人的な生活や持ち物を奪い取られる。責任を持たされることもなく、均一化された生活を強いられていた。そうした生活が繰り返されることで、患者は、受身的な生活に馴れ、自発性を失い慢性化していった。

こうした考えの当然の帰結として病棟の管理構造の変革が求められた。その方法として私は「治療

的共同体」がモデルとなると考えた。フランスに留学中、パリ13区・地域精神科医療センターで、デイケア、家族訪問、集団療法などの取り組みを学んだ。管理的医療でない、開かれた精神科医療を展開するための経験を踏んでいた<sup>11)</sup>。さらに、帰国前に英国の治療的共同体であるHenderson Hospitalに一週間滞在した。医師、看護師、家族、患者のすべてが、会議に参加する民主的な運営であった。見学者も含めて40名近い集団が、朝から夕方まで集団療法的な集まりに参加していた。誰が職員か患者なのか部外者には見分けがつかない。極めて興味深いものであったが、スタッフの心理的負担やストレスは大変だという気がした。Henderson Hospitalの運営に興味を抱き帰国後、論文にまとめた<sup>12)</sup>。だがHenderson Hospitalは長続きしなかったようである。どこか無理があったのであろう。病棟経営には、民主的と管理とのバランスが重要である。民主的過ぎると、混乱を招き易く長続きしない。このように留学中に学んだ欧米での地域精神医療、脱施設化の動きを知ったことが、肥前療養所で、閉鎖病棟の解放化を試みた契機である。

#### 3. 2. 病棟解放化の前後

男子新患閉鎖病棟(西3-2病棟)は、定床52床で、当療養所の男子新入患者の窓口として機能し、週に2-3名の新入患者を受け入れていた。1974年以前は、最も管理的色彩の強い病棟であった。病棟外に単独で出ることは禁止され、個人的な持ち物も制限され看護師の付き添いのもと、集団で病院内の売店に買い物に行っていた。看護師は患者の自由を束縛している一方、電話の取次ぎ、タバコの一本渡し、所持金カードの整理、患者に頼まれての買い物など事務的な事柄に追いまわられていた。私が病棟医長になってすぐに、1974年6月、新しい婦長にかわり、また若い精神科医が病棟に配属された。徐々に開放化へ向けての活動を始めた。解放化の目的としては、第一に慢性化させない、第二に慢性化した患者を社会復帰させる努力をす

る、第三に、患者の治療が全て受身であることから、できるだけ主体性を持たせるようにする、第四に、患者の自主性、自由の範囲を拡大する。皆に迷惑をかける行為に対しては、話し合いのもと、行動制限などの処罰を与える。病棟内にできるだけ「社会」を持ち込むことであった。

### 3. 3. 治療的共同体の導入

まず始めたのは 週一度のスタッフ・ミーティングの開催である。これには、医師、婦長、看護師、その他の病棟スタッフも加わるようにした。それまでは、医師、婦長の専権事項であった病棟運営をスタッフ全員で、話し合い共有することにした。第二は、それまでは形骸化していた患者懇談会を積極的に盛り上げていった。患者の具体的な要求に対して、婦長が「ハイ」とか「イエ」というのではなく、患者懇談会で話し合っていて決めて下さいというように対応したことである。第三は、受け持ち看護婦制度を導入したことである。看護師も、治療関係を持つように心がけ、困ったことがあればスタッフ・ミーティングで取り上げた。この時期には、管理され受身的な生活で安定していた患者は、逆に不安定となり看護師に攻撃的になる傾向も見られた。病棟の解放化に強く抵抗するのは、慢性化した患者であることに気づかされた。外出、外泊も積極的に行うようにした。

一年が経過した、1975年6月から、21名の患者を14時から16時までの2時間、自由に病棟外に、外出することを許可した。現金の所持も、基本的に許可した。院内の散歩時間を従来の午後2時間から、午前中と夕方に拡大した。11月には、夜食調理(主にラーメン)のためのガスコンロの使用の許可、火の管理の当番制、12月には、病棟内の赤電話の設置を行った。日本で、病棟内の赤電話の設置が義務付けられたのは1987年の精神保健法以来である。1976年に入り、アルコール中毒患者が病棟内で飲酒をする事件が起きて、連帯責任として自由散歩を禁止した。このように患者による規則違反が起きると患者懇談会で話し合っ

て病棟を再び閉鎖的にするなど一歩前進、一歩後退を繰り返した。病棟の開放化が進むと、患者からコーヒーを病棟内で飲みたいという要求がおきた。喫茶店を病棟内で開き患者が自主的に運営するようになった。患者懇談会を週一度開催するようになった。また、入院患者による新入患者のオリエンテーションを開始した。

### 3. 4. 病棟における患者の自殺と事故

この時期には、一人一人の患者が生き生きとして友人もでき、親しさがまし、病棟内に社会の流れが伝わってくるのが肌で感じられえた。沈殿していた病棟が根底から動き出す気配がした。他方、その時期に長期在院患者の自殺が連続して起きた。病棟には、6,7名の医師が主治医として患者を受け持っていた。外来で男子新患を診療し入院が必要と判断した医師は、患者を西3-2病棟に入院させてそのまま主治医となるが多かった。

第一例は、20年近く入院していた大学卒の患者で、二週間前に症状が悪化して作業病棟から西3-2病棟に転棟となった患者である。症状が安定したので再び作業病棟に転棟する前日に縊死した。死後、数年前からしたためられていた遺書が発見された。彼にとって西3-2病棟で現実社会との接点を経験したことが死への契機になったと考えられた。その一週間後にも自殺、さらに次の週には自殺未遂が続いた。これらの自殺などのあと、患者の動揺が激しかったために臨時患者懇談会を開き、私から自殺が続いたことを遺憾なこととしてありのままに伝えた。

こうした自殺の連鎖は、スタッフにとっても実に重苦しい体験であった。スタッフ・ミーティングでは、不安を持った患者への接し方、観察の仕方が話し合われた。患者一人一人に、価値のあるものとして関心を寄せていることを、患者にどのように伝えていくかが話し合われた。

しかしその後も、離院中のシンナー中毒患者が車を盗んだり、自動販売機を破壊し金を盗んだり、警察に逮捕される事件が相次いだ。1975年10月

から1977年3月までに、散歩中の患者が車に飛び込んで自殺、外泊中の患者が入水自殺、離院外泊中の患者が縊首する事件が続いた。

こうした出来事は、患者の自殺に遭遇した担当医師、担当看護師には大きな心理的な打撃であった。ことに若い医師は、しばらく立直れなかった。閉鎖病棟の開放化を進めた責任は、病棟主治医の私にあった。勤務する若い医師や職員にとって、三年間に合計6名の患者の自殺と、様々な種類の事故はつらいものであった。しかし、このような事件が起きながらも、保護室の解放、自由散歩時間の延長、希望者による早朝マラソン、喫煙時間の制限撤廃など、患者の生活を豊かにすることに心がけた。また、アルコール中毒患者の増加に対応して、1976年11月よりアルコール中毒患者を対象に、村上優先生が病棟内でミーティングを開くようになった。

### 3. 5. 受け持ち患者の事故と自殺

病棟医長になって行ったことは、時間開放の導入と外泊の促進である。症状が安定していると思われた慢性患者へも外泊を勧めた。病棟の開放管理を進めて一年もしない時期であった。おとなしいがっちりした体格の患者を外泊させた。数回目の外泊であった。症状は安定していた。患者は、一人息子で母親との二人暮らしであった。時折見舞いに来る母親と患者との距離が、異常に近い印象を受けていた。ある夜、向井所長からの電話で、患者が外泊中に母親を殺したという警察署からの報告があったという知らせを受けた

うちのめされた。奈落に落とされた気がした。心神喪失ということで、罪には問われず再入院となった。患者は、自分の指をさして「霊が憑いた」と説明した。妄想に支配された殺人である。その後、患者は落ち着き、おとなしく作業に従事できるようになった。患者への外泊の許可が、結果として殺人者を作りだしたことになった。私は、危険性に関して全く予測していなかった。精神科臨床医として、一生悔やんでも悔やみきれない出来事である。

患者の妄想が取れて落ち着きを取りもどしたときに、彼から、「先生、刑務所に行かせて下さい。母親を殺して、処罰もされんのは、救われんですよ」という言葉を聞かされた。精神科医療の新しい流れは、精神障害者をできるだけ責任のとれる人格として処遇することである。そうした観点から、責任能力を限定するのは極めて慎重であるべきだと考えるようになった。彼の人格を尊重するのであれば、極論を言えば、刑務所に行かせて罪を償う機会を与えるべきであろう。この後、触法精神医療、触法患者の処遇に関心を向けるようになった。

受け持ち患者の自殺にも遭遇した。男子大学生が、自由外出中に、療養所の前の国道でトラックに飛び込んで自殺した。この患者の場合、自由外出の禁止を長期間行えば防げたかもしれない。基本的には精神分裂病という自分の病気を悲観しての自殺である。知的能力が高くして、自分の病気と向き合わざるを得ない患者に対して、十分な支援を行うことができなかった。患者の通夜に主治医として参加した。療養所の近くの農家であった。大学に行った自慢の息子であったであろう。死顔が穏やかで体に外傷がないことが救いであった。家族から責められることはなかった。患者をはねたトラックの運転手も一生 PTSDに悩まされるであろうと考えると心が痛む。精神科医はつくづく無力であると感じた。精神科臨床医のおおくが、一生の間には受け持ち患者の自殺、事故を経験する。そうした経験を重ねて、成長するのかもしれない。私は、臨床医としての自信を喪失し、燃え尽き状態に陥った。

### 3. 6. 患者の変化

事故や自殺にも遭遇したが、開放管理、受け持ち看護師制、一人一人のケアで症状の改善する慢性患者も多くなった。独房のような、鍵のかけられた個室で一日中、過ごしていた患者も時間を区切って受け持ち看護師が付き添って病棟内外に出すようにした。

私が受け持った19歳男子の患者Aも症状の改善を見せた一人である。Aは、父に厳格にしつけられた。1970年、中学2年の時、緘黙、拒食、登校拒否をもって発病して某大学精神科に一年間入院した。1972年8月、独言、空笑、暴行、支離滅裂言語となり当療養所に入院した。拒食、奇妙な動作、裸体、放尿などが続いた。電気ショック60回、インシュリンショック療法2クルルの他、各種大量の向精神薬療法を受けていた。10代後半の青年に60回の電気ショック療法は多いと思われる。しかしながら当時は、興奮状態、混乱状態にある患者に対して最も効果的な治療法であると信じられていた。1974年5月ごろは、被害妄想、注察妄想があり、終日裸体で好褥していた。風呂に入らず、髪、爪を切らせず食堂にもパンツだけの裸体で出ていた。幼児への退行状態ともいえる。患者を受け持つことになり、家族面接、個人精神療法を積極的に行った。行動面で、面接時にはパジャマを着るようになる等の改善を見せた。しかしまとまった言語表現は殆ど不可能であり、被害妄想のためか急に叩きかかったりした。

父とのアンビバレンツな同一化が、患者の混乱の一つであると推測し「A君はA君だと」繰り返して話し、自我の基盤を与えようと試みた。しばらくして、Aを連れて療養所の周辺を散歩した時、道路の曲がり角に交通安全のためにおいてある鏡に映る自分の姿に興味を示し、動こうとしなかった。その後も、自分の姿を鏡で映してみることに熱中した。このころから、少しずつ人格にまとまりが出てきたように感じられた。当時、ジャック・ラカン(Jacque Lacan)の「鏡の段階」(stage de miroire)が知られていた。ラカンによると「子供は生後6カ月から18カ月の間に、鏡の中に自己と同じ姿をした像を見つけて、これに同一化しながら自我の最初の輪郭をつくる。鏡像段階は、主体の構造という意味では発達の基本となる重要な過程である」と述べている。私は、精神分析家ではないが、患者が鏡を見ることで症状が改善したことに興味をいだいた。

1974年7月には個人作業療法を開始した。8月に作業療法室で開始していた若い男女の患者を対象に開始していた集団療法に、迷い込んでそのまま参加した。治療者も含めて、10名前後の参加者であった。初めての参加時は半裸で、自己紹介を促された時に、一番の得意科目であったという英語で、殆ど聞き取れない声で「マイネーム イズ A」と発言した。その後、発言はしないが毎週の集まりに熱心に参加するようになった。そのうち、強く促されれば頓珍漢であるが発言するようになる。この間、みんなからグループのマスコットの存在として認められるようになり、服を着て、爪を切り、散髪をし、風呂に入るようになり普通の患者のレベルまで回復した。

この患者は、個人精神療法との併用であるが、集団療法に参加することで、自己の置かれた状況や、自分が受容されている場所があることをおぼろげながら理解していったように思う。また、殆ど失われていた言語の回復にも役立ったと思われる<sup>13)</sup>。Aは、一人で外泊できるようになった。しかし、彼が回復すると、家族は崩壊し、両親は離婚した。

### 3. 7. 開放管理の定着

連続した事故や自殺はあったものの、閉鎖病棟化の方向で事態が収拾されずにすんだ。また、病棟のスタッフも患者を管理のみでなく、人間として接することのできる喜びを経験して様々な困難にかかわらず病棟の開放化を支えてくれた。開放管理を経験したスタッフにとって、もう一度、閉鎖的な治療状況に戻ることは考えられなかった。病棟を開放すると他の病棟の患者や、女子患者が遊びに来て交流の範囲も広がり、喧嘩などもなくなり、身なりもよくマナーも改善してきた。これまで、ドアの開閉に追い回されていたスタッフも患者の話をゆっくり聞く事ができるようになった。若い看護婦二人だけでの夜勤も当然のことのようになった。医療の質が向上したのである。

1978年2月からは、午前10時から午後7時ま

で病棟が開放されるようになった。西3-2病棟で、病棟医長として病棟開放化を進めて3年が過ぎた。病棟開放化が一段落ついた時点で村上優先生に病棟医長をお願いした。村上先生は、治療的共同体としての病棟運営を更に推進された<sup>14,15)</sup>。また、他の病棟での病棟開放化の機運も広がった<sup>16)</sup>。

一方で、肥前療養所では、病棟の開放化に伴い、先に述べたように患者の自殺、ことに長期入院していた慢性患者の自殺の急激な増加が観察された。収容所の生活に馴れ、自閉という殻に閉じこもっていた患者の防衛を、地域精神医療の動きは破綻させたのである<sup>17)</sup>。肥前療養所での長期入院患者への取り組み、開放化の取り組みは1983年、内村英幸先生により「慢性分裂病の臨床」にまとめられた<sup>18)</sup>。1950年代後半の伊藤正男所長の時の開放政策は、伊藤氏の退職とともに衰退した。しかし1970年代の開放化は若い医師に引き継がれた。私は、個人的に自殺、事故の多さに心身ともに疲弊した。臨床家としての挫折を経験した。3年間で、慢性化し、収容所の生活に馴れた(well-institutionalized)患者を社会復帰させる難しさを嫌という程教えられた。患者の自殺、事故に多く遭遇したことで、臨床医として自信を失った。向井所長から、精神鑑定医の申請をしませんかという申し出を受けたが、辞退した。自分には、精神鑑定医になる資格はないように感じたからである。精神鑑定医は、制度の変更とともに、ほとんど自動的に精神保健指定医の資格が取れるようになっている。私は、精神保健指定医の資格は持たないままである。

### 3. 8. 地域精神医療と触法精神障害

西3-2病棟を開放した過程で幾つかの問題点が明らかになった。一つは、男子新患病棟に、診断名も症状も全く異なる患者を入院させていたことである、妄想・幻覚などの陽性症状の存在、衝動的な攻撃傾向などで、作業病棟へ転棟させられない長期間入院患者が病棟の底流として存在していた。新入院患者は精神分裂病と診断された患者が

半数以上を占めた。私が病棟主治医となった時期には、アルコール中毒、シンナー中毒の患者も入院した。覚醒剤中毒の患者もいた。神経症圏内、うつ病の患者は少なかった。

病棟の開放化を進める際の大きな問題は、施設化され、社会生活機能を失っていた慢性患者を社会復帰させるためのベクトルと、新入院患者や依存症患者に病棟の規律を守らせるベクトルが逆の方向であることであった。患者懇談会は、施設化された患者、統合失調症患者を一義的な対象にしたものであった。しかし、施設化されていない患者にとっては問題を起ししやすい状況でもあった。病棟の開放管理、地域精神医療の推進は、患者の事故、触法問題と切り離せないということを痛感させられた。

日本の旧来の精神科病棟は、患者を閉鎖的な空間に長期間、閉じ込め、そのことで患者の事故、触法問題を防いできた。精神科病院が、開放管理へ進む、地域精神科医療が推進されるということは、精神科病院が、従来、果たしてきた刑務所的な役割に破綻が出てきたことである。地域精神科医療の推進は、触法精神障害者対策と両輪であると教えられた。男子新患閉鎖病棟の開放化は、簡単なプロセスではなく複雑で、一筋縄では行かない。開放管理が定着するまでには、様々な事故が起きた。療養所の所長、副所長を始め、多くの医局のスタッフが暖かく見守ってくれた。国立の施設でなければ途中で頓挫したと思われる。また伊藤所長の時代に開放化を経験した職員がまだ在職中で、私たちの開放化を理解してくれたことも大きかった。当時は日本全土で多くの公立病院、良心的な私立精神科病院でも、病棟開放化の試みがなされている<sup>19)</sup>。多くの病院で開放化に伴い、患者の離院、自殺等の問題が起きたことが報告されている。

後日談であるが、私と西3-2病棟の開放化に尽力された村上先生は2002年に心神喪失者等医療観察法(医療観察法)が国会に上程された際、イギリスに派遣され、制度の参考として当地の触法精



神障害の専門施設で半年間、司法研修を受けられた。2005年医療観察法病棟がスタートする際には、全国の医療観察法病棟の準備に関わられた。肥前療養所に長年勤務され、その後、国立病院機構・琉球病院院長、国立病院機構・榊原病院院長として、医療観察法病棟の設立を推進された。同時に、医師の減少が続く国立精神病院の再建に努められた。2019年に、偶然、再会した時には、国立病院機構・犀潟医療センター院長特任補佐という肩書であった。病院再建の専門家として活躍されていた。医療水準向上が病院の再建のカギであるという話をされた。

#### 4. 肥前療養所での臨床研究

私がフランスに留学していた2年10カ月の間に、肥前療養所に若い精神科医が数名、大学を經由しないで直接就職していた。大学紛争が、肥前療養所の医師不足を解決したのである。また、私の帰国した年には、2名の研修医を含む3名の医師が加わった。帰国後、彼らと共同して疑問に感じていた事柄に関して臨床研究を行った。

##### 4. 1. 長期在院患者の研究

当時、日本の精神医療の大きな問題の一つとして入院中心主義が取り上げられ、それへの批判が活発になっていた。入院中心主義への対策として、外来治療、早期退院、退院後のアフターケアの充実などを含む地域精神医療が唱えられ、「日本病院・地域精神医学会」の活動も盛んになっていた。私たちが行った男子新患病棟の病棟解放化もその一例といえよう。一方すでに、沈殿定着化してしまった長期在院患者の社会復帰は、有効な方向性を見出していなかった。国立肥前療養所においても、慢性化した患者に対し、生活指導、作業療法、所外作業などが試みられたが必ずしも実績を上げていなかった。私は、多くの長期残院患者の実態を調査するとともに、彼らがなぜ長期入院に至ったのか、社会復帰の可能性はどのようにすべきかを調査したいと思った。対象は、1974年5月15日、

国立肥前療養所に入院中の、重症心身障碍児を除く538名であり、そのうち男性333名、女性203名であった。調査項目は、年齢、性別、住所、入院費用、診断名、入院歴、発病年齢、発病以来の経過年数、入院期間、遺伝負因、治療歴、行動評価、合併症等を含む19項目であった。

結果は、入院患者全体の82.5% (442名)が精神分裂病であり、圧倒的に多かった。他は、多くても2%台で、癲癇2.8% (15名)、梅毒性精神障害2.2% (12名)、老年痴呆2.1% (11名)、躁うつ病1.9% (10名)、精神薄弱1.7% (9名)、神経症1.7% (9名)、アルコール中毒0.9% (5名)などであった。うつ病の診断はなかった。

精神分裂病の入院期間は、2年から5年が53名(12.0%)、5年から10年が73名(16.5%)、10年以上が202名(45.6%)と長期入院の患者が圧倒的に多かった。平均在院日数は1,100日を超えていた。ロボトミーを受けた患者が36名(6.7%)いた。分裂病入院患者の平均年齢は42.1才であった。患者の老齢化、長期入院が進んでいた。入院患者の大部分を占める分裂病患者について、在院機関の長さ、いくつかの調査項目について相関性を分析した。全入院患者の実態調査に関して、「精神科医療における長期在院の研究(第一報)」として、九州神経精神医学雑誌に投稿した<sup>20)</sup>。

上記の全入院患者の実態調査を踏まえて、肥前療養所の中心課題ともいえる、長期在院分裂病患者の在院理由(退院阻害要因)の調査を行った。その調査を行うにあたり、患者の病理性のみでなく患者を取り巻く種々の要因(家族—病院—社会)を考慮に入れることに留意した。これは、日本における従来の長期在院の研究の多くが患者の病理性にのみ焦点を当てたものであり、患者以外の要因には言及されることがなかったからである。

調査対象は、1975年5月15日の時点で肥前療養所に一年以上入院している全精神分裂病患者358名である。彼らの平均在院期間は、12.8年であった、10年以上にわたる入院患者が205名で、全体の半数を超える67.5%であった。初回入院患

者が109名で、全体の29.0%を占めた。これらの患者について1年以上入院している理由を明らかにするために、主治医に調査票の記入を依頼した。肥前療養所のすべての主治医が調査に同意して記入してくれた。一年以上にわたり入院している理由として最も重要なもの、考慮に入れる必要のあるもの、存在するが考慮に入れる必要のないもの、そのようなことは全くないものを判断して記入してもらった。

大きく4つの要因に分けて記入をお願いした。すなわち、1) 患者側要因として、病病的体験の高度持続、症状が良くなるが長続きしない、問題行動や社会的に危険な症状の存在、依存的で退院する気が無い、欠陥、荒廃が高度、身体的合併症があるなど、2) 治療者側要因として、治療者の働きかけの欠如、漫然と作業を続けている、主治医の交代が多く、退院のきっかけがつかめなかったなどである、3) 家族側要因として、身寄りが無い、家族の態度(拒否的、病因的)、家族の状況(貧困、病気、遠隔地で連絡が困難)、家族状況の変化等、4) 社会的要因として、適当な職がない、適当な住居が無い、措置入院である、地域社会の抵抗(近所の人、警察、行政機関等)である。家族的要因、社会的要因による入院は、後ほど社会的入院と呼ばれるようになった。調査に合わせて、調査時点での社会行動評価、及び今後の退院の可能性について主治医の判断を求めた。

入院理由の主因としては、患者側要因 66.6%、家族側要因 25.8%、治療者側要因 4.2%、社会的要因 3.5%であった。約三分の一の患者が、精神分裂病の症状以外が主因となり入院を継続していると判断されたのは極めて興味深い所見であった。退院の可能性に関して具体的な退院予定が立っているのは、16名(5.1%)、可能性が残っているのは169名(47.6%)、極めて困難であるのは、178名(47.3%)であった。約半数の患者は、退院が困難であると判断されていた。また、退院の可能性は、入院期間と密接に関係しており、5年以上にわたり、入院継続すると退院の可能性は急激に減少した。

また、入院期間が5年、10年、20年と長くなるにつれて、入院の主因に家族側要因が増えてきて、20年以上入院患者では、家族が原因で退院できない患者が40%を超えた。精神分裂病患者が、一年以上入院を続ける理由の分析を、長期在院の研究・第二報として報告した<sup>21)</sup>。

この二回目の調査の結果、5年以上在院患者で、社会行動評価の比較的良好な患者が355名中、87名(24.5%)いた。いわゆる、病院内寛解状態にある患者である。これらの患者に関しては更に分析を行った。入院理由の主因として、病的体験などの患者側要因は44.5%と過半数を割っていた。家族側要因が重要になる。また、5年以上在院すると殆ど退院することが難しくなるということが明らかにされた。しかし、5年以上入院したにもかかわらず退院できた患者が少数であるが存在した。この事実に興味を抱き、長期在院の研究第三報として「5年以上在院患者の退院事例の研究」としてまとめた<sup>22)</sup>。

肥前療養所での、入院理由の調査結果は、当時の入院中心主義の精神科病院の問題点を明らかにしたものといえる。肥前療養所の職員の意識の変革には貢献したかもしれない。しかし、現実の日本の精神科医療には、殆ど影響を与えていない。デイケア、グループホームなどの、地域精神医療政策へと精神医療政策の転換がなされるのは、1987年以降である。長期在院の研究第一報、第二報告、第三報は、若い3名の同僚が、それぞれ、筆頭者として論文を纏め、九州精神医学雑誌に掲載された。また、西日本精神神経学会でも発表した。また、この長期在院の研究に合わせて「精神医学における Institutionalism の問題」の論文を纏めた<sup>23)</sup>。

#### 4. 2. 向精神薬の副作用に関する研究

精神科病院入院患者の死亡は、それ以外の診療科に比べて注目されることが少なかった。私が勤務した頃は、クロールプロマジンを始めとした第一世代の向精神薬が精神科治療の主流をなしてい

た。また、外国では使用されていない鎮静作用の強いレボメプロマジンが、日本では常時使用されていた。向精神薬は、中枢神経系に作用する薬で、症状の改善をもたらすが患者によっては副作用も少なくない。

1974年7月、向精神薬使用中、急性心停止をきたし、蘇生術を施行したのにも関わらず死亡した患者を経験した。向精神薬使用がその死因に何らかの影響を与えたことが推定された。剖検はなされなかった。このことが契機となり、向精神薬使用と死亡との関連について調べてみたいと思った。同僚と協力して肥前療養所の過去10年間の死亡例について調査を行った。対象は、1965年1月1日から1974年12月31日までの10年間に、国立肥前療養所に入院した死亡退院例は81名であった。81名の内、カルテによる調査のできたのは75名である。剖検を行えたのは18名に過ぎない。

死因を大きく、病死とそれ以外に分けた。病死以外の死因として、便宜的に自殺、事故死、急性心停止、麻痺性イレウス、急性致死性緊張病(悪性症候群)の項目に分けて考察した。患者の死亡と向精神薬の使用の相関に注意した。75症例のうち、身体疾患による死亡は48例で、主な死因は、肺炎・気管支炎、全身衰弱、悪性腫瘍、結核、脳出血などであった。病死以外の死因は、自殺9例、事故死8例、突然死5例、麻痺性イレウス5例、誤飲2例などであった。突然死5例、麻痺性イレウス5例、誤飲2例に関しては、死因と向精神薬使用との間に相関が認められた。突然死5例の内、3例は大量のクロールプロマジン、2例はレボメプロマジンを服用していた。各症例において、興奮の遷延と消耗、拒食などの全身状態の悪化、発熱等の循環系の負荷を認めた。麻痺性イレウスの1例は、多量のクロールプロマジン、4例はレボメプロマジンを服用していた。これらの調査の結果は、若い同僚が筆頭者で九州神経精神医学雑誌に受理された<sup>24)</sup>。

個人的なことを述べると、肥前療養所の時に抱いた、抗精神病薬の副作用への関心が、後年、東

アジアの向精神薬処方調査を行う原点になっているように思う<sup>25)</sup>。肥前療養所で、長期在院患者の在院理由の研究、向精神薬使用と患者死亡の研究を行ったことで、専門分野が社会精神医学、疫学に絞られてきた。これ等の研究は、誰から命じられた訳でも、研究費をもらったわけでもない。これらの研究を計画し、実行したのは、ひとえに自分のいる場所の状況、自分が為している診療の意味を明らかにしたいという思いであった。多くの若い同僚が協力してくれたことは有り難かった。彼らにとっても、初めての筆頭者としての論文の執筆であった。

## 5. 老人病棟担当

男子新患病棟の開放化を行って3年を経た頃に、病棟の開放を一緒に進めてきた村上優先生にお願いして病棟医長を交代してもらった。病棟の開放化とそれに伴う事故で、心身共に疲弊し、燃えつき状態にあった。老人病棟と呼ばれた西3の1病棟の病棟主治医となった。老年期精神障害や認知症への興味もあった。老人病棟は婦長さんを中心に運営され、医師はある意味で付録である。便秘、衰弱などの身体的問題への対応が主な任務であった。

当時は、老人痴呆という診断が一般的で、アルツハイマー病との診断は殆ど使用されていなかった。レビー小体型認知症や、前頭側頭型認知症などの診断名が使われるのは1990年以降である。当時はCTもなく、臨床診断がすべてであった。梅毒性の進行麻痺の患者も数名いた。患者さんのなかに、教師を定年退職後、独居、急速に認知機能が低下し入院していた女性患者がいた。彼女は、鏡に映る自分の姿に怒り、暴言を吐いていた。彼女は鏡に映る自分が、自分の姿であることを認識できなくなったのである。これは、ジャック・ラカンの言う「鏡の段階」の逆行であるとも言えよう。6カ月から18カ月の発達段階で獲得された自画像が崩壊したのである。「鏡像段階の崩壊」という分析用語が存在するのか、精神分析の専門家の見解を伺いたい。

現在、私は後期高齢者になり 非常勤の医師として、福岡のクリニックで物忘れ外来を担当している。肥前療養所で老人病棟の主治医になり、多くの患者を受け持ったのは40年も前のことである。老人痴呆と呼ばれていた当時と比べると、呼称も認知症に変わり、認知症に関する、診断、予防、治療は大きく様変わりした。

## 6. 転機

1978年の春頃、向井所長から厚生省療養所課で、精神科の臨床経験のある技官を探しているという話があった。留学から帰り、肥前療養所に勤務して4年が経過していた。行政を経験してみたいと考え、その旨を伝えると話はトントン拍子に進んだ。後ほど、国立療養所課では、結核患者の減少に伴う国立療養所の再編成、神経センターの設立などの事案が立て込んでおり臨床経験のある精神科を緊急に必要としていたことが解った。臨床から行政の世界に飛び込むことは、大きな決断であったが、それほどの抵抗はなかった。一つは、フランス留学からの帰国の際に、厚生省療養所課に挨拶に行き、当時の大谷療養所課長と面識があったことである。

決断の原因の一つは、肥前療養所の4年間での精神科臨床医としての挫折感である。受け持ち患者の事故と自殺を経験し、精神科臨床が心底、怖くなったのである。もう一つ挙げると、肥前療養所という狭い世界で、精神科医として生活を続けていることに次第に閉塞感を感じるようになってきていた。

療養所での精神科医の生活を長く続け、精神科医としての慢性化を感じるようになった。患者と同じく、5年入院を続けると社会復帰は困難になる。「精神科医の職業病」として自閉的、誇大的、非現実的になる危険性を感じた。病院以外の世界との関わりは殆どない生活で自閉的になる。患者との関係は、一方的で特権的になる。誇大的にならざるを得ない。また、患者の妄想、幻覚の世界を常に共有することで非現実的になる。臨床から、行

政への転換は、私にとって精神科医の社会復帰ともいえた。更には、日本の「トンデモナイ精神医療サービス」の在り方の原因が何なのか厚生省で見てみたい気があった。フランスで地域精神医療を体験したことで芽生えた、日本の精神医学、精神医療への疑問を解決したいという気概は残っていた。肥前療養所から、厚生省国立療養所課への移動の辞令には、初めて見る「割愛」という文字があった。療養所課にとっては、同じ国立療養所という世界での移動である。

## IV. 厚生省

(1978年9月—1981年5月)

4年と5カ月の、肥前療養所での精神科臨床に、半ば燃えつき状態になり、1978年8月の終わりに一家で福岡から東京へと転居、9月から、霞が関で行政の仕事を始めた。精神科医の社会復帰である。

### 4. 1. 国立療養所課

新しい職場は、霞が関の地下鉄からすぐそばの高層ビルにあった。階のフロア全体に厚生省医務局が入っていた。医務局に属する国立療養所課の隣が、国立病院課、同じフロアに管理課、医事課、看護課などがあった。精神衛生課、地域保健課、難病対策課等は一階上の公衆衛生局の階にあった。近くに日比谷公園があり、野外劇場での公演があった。当時デビューしたばかりの松田聖子の「青いサンゴ礁」が、窓から流れてきたのを記憶している。療養所課長は大谷藤郎課長から、北川定謙課長に変わっていた。北川課長から行政の「いろは」を教えられた。

療養所課には20名ぐらいの職員が居て、課長のもとに事務官と技官の課長補佐がいた。私は、技官の課長補佐であった。新潟の犀潟療養所で精神科医をしていた広瀬省氏が先輩として居て一緒に勤務した。療養所課の主な仕事は、全国150か所以上の国立療養所、10か所以上のライ療養所の管理・運営である。

全国の療養所から、持ち込まれる要望事項の検

討、毎年の予算の作成が大きな仕事であった。私が、赴任した9月は、来年度予算(1979年、昭和53年度)の編成準備が始まる時期であった。予算原案を、療養所課内で作成、医務局、厚生省での調整を経て大蔵省(現・財務省)への要求になる。予算作成は課にとって激務で、担当の職員は期限に間に合わせるために徹夜を続けた。私の療養所課在任中に、担当の主任が、予算作成中に過労で脳梗塞で倒れて死亡したこともあった。予算要求には、課長が、大蔵省の担当主計官に請求項目ごとの説明をした。当時の、療養所課の年間予算規模は、およそ、6,000億であった。大きな額であるが、150か所の療養所の職員の人件費、建物の建て替え、新築、運営費、研究費などが含まれた。新規事業に関しては、その必要性に関して厳しい質問が主計官からあった。私は西も東も解らない状況で、課長や他の課員と一緒に概算要求の席に参加した。更に大臣折衝などの、復活折衝などの過程をへて12月の終わりに、次年度予算が内示される。

こうした過程を見ることができ、行政は随分と真面目だなという印象を持ったことを覚えている。予算は4月から翌年3月までの、一年間の単年度予算である。3月に、国立療養所所長会議、国立ライ療養所所長会議、国立精神療養所所長会議が開催され、4月からの各療養所の新年度予算が各療養所に報告された。私も資料を持って国会に入りするようになった。この年の12月の終わりに、フランス留学以来、肥前療養所勤務時代に伸ばしていた髭を5年ぶりに剃った。社会復帰のステップである。

#### 4. 2. 臨床の文化と行政の文化

臨床から行政に仕事の場を移して感じたことは、両者の文化、価値基準が全く異なることである。私はフランスに留学したが、精神科医としての日本とフランスでの価値観に大きな違いはない。精神医学の世界では、独創的、専門分野を持ち、深く問題を掘り下げることに価値が置かれる。深く、狭く、独創的であることが評価される。行政での

仕事の価値は逆である。浅く、広く、バランスをとることである。行政で、独創的で、狭い視野で、深く疑問を掘り下げることが禁物である。後ほど、多文化間精神医学会の会員になるが、文化の違いは国境ではなく、一つの国の中でも、仕事の内容、種類、置かれた状況によることが大きいように感じる。

また、仕事に関しても、行政で始めに教えられたことは「自分でボールを持つな、自分で仕事をするな」。「自分より仕事のできるやつ、仕事をやってくれそうな専門家を見つけてボールを投げろ」。「自分の手は、いつでもどんなボールが来ても対応できるように、いつでも空にして置け」というものであった。「一人では、大きな仕事はできない」ということを教えられた。大きな仕事をするためには、自分より能力に勝る専門家に依頼すること、仲間をつくることが重要である。この教えは、WHOでの仕事や、国際的な規模での共同研究を行う際に大変役に立った。

役人という言葉はよくできていると思った。行政官は、ある意味では単なる役割であり、大きな機械の一部である。大きな機械がスムーズに動くために必要なことは、自分や個性を出すことなく、広い視野を持ち、バランスを取り、与えられた場所の役割をこなすことである。頑固で我儘な私は、役人に最も向いていないことをすぐに自覚した。厚生省は、ある意味で日本最大の医局である。厚生省医師会の名簿には300名以上の名前が載っている。勤務先は、厚生省、労働省、防衛庁、環境庁、文部省、県の衛生部、保健所、国際機関等多彩である。医師は医系技官と呼ばれる。最近では、大学を卒業してすぐに行政に入る医師も増えたようである。また、厚生省での医系技官を希望する医学部卒業生も多くなり、試験をして採用するようになったと聞いている。

私の、卒業時、1967(昭和42)年度の同級生で厚生省の入省者は3-4名しかいなかった。しかも、卒業してすぐに行政に入った人は、少なかった。反体制を掲げて学生運動をした大学紛争の時代に

卒業した年次である。学生運動の指導者として大学から追放され、保健所に勤務し保健行政に関わるようになり厚生省に入った元活動家もいた。大学から追放された彼らの中から、局長になり保健福祉行政で大きな業績を残した人も現れた。同僚の医系技官には、一癖も二癖もある面白い人が多かった。

#### 4. 3. 国立療養所の再編成

療養所課にいてしばらくすると、臨床経験のある精神科医が求められていた理由が次第に明らかになった。国立療養所は、戦時中に負傷兵、結核患者のために全国で建設された陸海軍の病院を戦後、占領軍の政策に基づき国立病院、国立療養所として再編したものである。全国に150か所以上ある国立療養所は、戦後、最大の国民病であった結核患者のための療養所として存続した。しかし、ストレプトマイシンを始めとした抗結核薬の開発、普及により長期間入院を必要とする結核患者は急速に減少した。結核という国民病を克服することで結核療養所は存在理由の大半を失い、結核専門医は職を失ったのである。

国立療養所課は、国として治療や養育の必要な慢性患者のために病棟を再編成する途上であった。重症心身障害、筋ジストロフィー、神経難病、精神疾患などの患者を対象にした病床が多くの療養所で整備された。また、政策医療として、需要の高い脳卒中のリハビリテーション、肺癌を始めとした呼吸器疾患のリハビリテーションに機能を転換する施設も現れた。

予算折衝で、大蔵省から、何故、国が担当する必要があるのか、民間で良いのではないかということをや厳しく問われた。精神療養所でも、それぞれの施設が、国として唯一の、診療、研究、研修センターであることが求められた。国立久里浜病院のアルコール、静岡東病院のてんかん、菊池病院の老人性疾患、下総療養所の薬物中毒、犀潟療養所の精神科リハビリテーション、肥前療養所の情動行動センターは、そうした形で機能が整えら

れ、特定分野の臨床研究部を敷設することで、存続とそれぞれの施設で定員の増加が認められた。

#### 4. 4. 国立精神神経センター

私が療養所課に在籍した、1978年から1981年の期間は、精神神経センターの準備期間であった。市川にある国府台病院・国立精神衛生研究所と、小平にある武蔵病院・神経センターをどのような形で統合するのか紛糾を重ねていた。神経センターに新しいポストができると、其の部長のポストを巡って、神経科と精神科が対立した。精神神経センターの名称にしてもどちらを先にするのかで、精神神経センターか、神経精神センターかで対立して決まらなかった。結局、日本語は国立精神神経センター、英語ではNational Center for Neurology and Psychiatryで収まった。また、官報での記載は、縦書きであるので、精神と神経が並立した記載になった。

また、1978年度から、神経疾患研究委託費が初めて予算化され計上された。筋ジストロフィー協会と重症心身障害児を抱える親の会が政治家に働きかけた結果である。予算総枠は3,800万円だったと記憶している。今では考えられないぐらいの少額であるが、当時は、最大の神経精神疾患のための研究費であった。それを、重症心身障害、筋ジス、神経疾患、精神疾患の4つの研究班に分けていた。重心や筋ジスの関係者からは、精神は何の努力もしないで予算をもらっているとの苦情が出ていた。次年度には、研究費の総額が1億円に増額された。従来ある4つの研究班に加えて、てんかん、うつ病、老人性精神障害の研究班を加えた。てんかんと老人性精神障害の研究班の班長には国立療養所の所長をお願いした。

この時、新しいうつ病の研究班の班長として高名な精神科教授に連絡した。彼の返答は、「研究費をもらうのは嬉しいが、面倒なのでしばらく考えさせて下さい」というものであった。流石、精神科の教授だ、現実離れしていると感心した。神経科の教授に、神経疾患に関する研究班の班長を依頼

した時の返事は、「研究者の励みになります。今から伺いたい、明日一番の新幹線で伺います」というものであった。精神科の教授は、研究班を組織するのは難しいと思われたのであろうか。当時、精神神経学会は紛争を重ね、精神医学分野の研究活動は低迷していたのである。

#### 4. 5. 国立らい療養所

療養所課は、全国の「らい療養所」（現在は、ハンセン病療養所と改称）の、運営、維持に関わる予算も担当していた。ハンセン病患者はすべて隔離して収容すべきだという「らい予防法」が存続していた。

らい予防法は1907年に成立し、ハンセン病と診断されると家族と強制的に引き離され全国にある「らい療養所」に収容された。外泊も外出も基本的に許可されなかった。日本では1947年に「プロミン」による治療が始まり、治る病気になっていた。しかしハンセン病患者の隔離収容政策に変化はなかった。私の勤務した1980年当時には、全国16か所のらい療養所に、1万6千人の入所患者がいた。平均年齢は60歳を超えていた。ハンセン病患者は、国の隔離・収容政策、国民の偏見、無関心の犠牲者とも言える。患者さんが、長期にわたり筆舌に尽くしがたい辛苦をなめられたことは言うまでもない。

ある時、療養所課に入室してきた10数名のグループにお会いした時、不思議な感覚を抱いた。普通の医師でもない、精神科医でもない、宗教家のような感じもある。崇高な人柄を感じた。彼らは、全国の「らい療養所」の所長さんであった。当時「らい療養所」は、宮古南静園、沖縄愛楽園、菊池恵楓園、長島愛生園、多摩全生園など16か所あった。「らい療養所」は医療やケアの場であるとともに患者の居住の場でもあった。多くの療養所は、人里離れたところにあった。所長さんは、クリスチアン、僧籍を持っておられる方も多かった。親子2代、らい療養所の所長をされている方もいた。

療養所課に移動して、しばらくして長島愛生園

の名誉院長の高島重孝先生の勲一等瑞宝章の授賞のお祝いがあった。らい療養所の所長を代表しての叙勲でもあった。高島先生は、皮膚科医として戦前からハンセン病の治療に長年取り組まれていた。1964年には、らいは最も感染力の弱い慢性伝染病で、多剤併用療法で全治可能であり、らい療養所の管理は、結核のそれに準拠すべきと述べられていた。また、らい病に対する偏見の除去のためには、瀬戸内海の長島にある長島愛生園と本土との架橋が必要ということで長島架橋の実現に努力されていた。先生は1985年に亡くなられた。長島架橋は1988年に完成した。らい療養所は、常時、医師不足で医師の募集をしていた。勤務する医師は、聖人のような医師か、どこの病院でも務まらない問題を抱えた医師に分かれた。

一度、聖人のようならい療養所の医師にお願いして副所長に就任していただいた。しばらくして本人から「ヒラ」の医師に戻してくれという要望があった。事務的な仕事が多く、患者に接する時間が持てないというのが理由であった。人事課に相談して降格するように依頼した。人事課は「一度、昇格した人を降格するのは難しい。降格をさせるには不祥事を起こしたという理由が必要だ」との返事であった。本人は、不祥事を起こして降格をするという記載に同意された。

療養所課在職中に、入所患者の将来推計を行って10年ごとに患者数は半減する、20年後には4千名に、40年後には千名になるとの予測を立てた。2014年の調査では、全国入所者1,840名、平均年齢83.6歳ということである。

国立療養所課は、国立らい療養所を管轄運営することでハンセン病患者の隔離収容に関わってきた。しかしながら、大谷藤郎課長、北川定兼課長を始め歴代課長および多くの「らい療養所」の所長さんが、難しい状況の中で、医学的エビデンスに基づき、偏見の除去に努力したことも忘れてはならない。「らい予防法」の廃止に至る過程で、1970年代に国立療養所課長であった大谷藤郎先生がハンセン病患者代表を招き、代表の訴えを療養所



課で聞いたのは、重要な出来事であると思われる。当時、ハンセン病の患者さんが、外出することは殆どなかった。療養所課長室にハンセン病患者代表が初めて訪問したのが、大谷藤郎課長の時である。患者さんが使用した茶碗を、課員がそのあと、捨てようとして大谷氏が怒ったという話を聞いた。厚生省の職員の間にもハンセン病への偏見と恐れが存在したのである。私が勤務した頃には、ハンセン病の患者代表が普通に療養所課長室に出入りするようになっていた。1996年に「ライ予防法」は廃止された。さらに、2001年らい予防法違憲国家賠償訴訟が熊本地裁で行われ、日本国政府は全面敗訴し控訴を断念した。

#### 4. 6. WHO への出向

厚生省に勤めて三年目を迎えるころに、世界保健機関 (World Health Organization, WHO) から日本政府に職員採用のための使節団が派遣された。当時、日本政府は米国に次いで多額の拠出金を WHO に出資していた。日本は米国の 25% に次ぐ、20% の予算を拠出していた。しかし、日本人職員の数は極端に少なかった。国際機関の職員の数は、基本的に予算に応じて採用することになっている。毎年、世界保健総会で拠出額に応じて職員を採用するようという勧告がなされていた。WHO の日本人職員は 10 数名であった。厚生省から採用希望者を募られた。当時、私は自分が行政官には向いていないことを感じるようになっていた。役の人である「役人」は、大きな機械の一部になることでもある。頑固で冴が強い性格で、歯車の滑らかな一部になれる自信がなかった。良い機会だとおもい WHO の面接を受けた。フランス語での面接であった。ジュネーブの WHO 本部勤務の希望者は多かった。厚生省からマニラの地域事務局に、篠崎英夫先生が精神保健の担当官として 2 年間、出向されていた。その後任を勧められた。篠崎先生は帰国後、厚生労働省で障害福祉部長、医政局長などを務められることになる。最終面接は、1980 年の暮れに、WHO 本部の精神衛

生部長のノーマン・サルトリウス (Norman Sartorius) 博士が来日して面接を受けた。彼との初めての出会いである。私のそれまでの、糸の切れた凧のような人生経験、転職経験、留学経験、臨床経験、行政経験が WHO での採用に役に立った。「人生万事、塞翁が馬」である。1981 年 5 月 30 日、東京からフィリピン・マニラへ赴任した。6 月 1 日から、世界保健機関西太平洋地域事務局 (Office for the Western Pacific of the World Health Organization, WPRO) での勤務が始まった。ポストは精神保健及び薬物依存対策担当地域顧問 (Regional Adviser for mental health and drug dependence) であり、詳細な仕事内容 (terms of reference) が記載されていた。その後、2 年ごとの契約更新を繰り返し、13 年間マニラの WHO に勤務をすることになる。また、サルトリウス博士とは、その後 40 年以上の長きにわたり、WHO や世界精神医学会 (World Psychiatric Association, WPA) の仕事を一緒にすることになる。臨床を離れて行政の世界に入ったときには、国際機関に勤務することになるとは予想もしなかった。サルトリウス博士と出会い、長きにわたり仕事を共にできたことは、私にとって思いもよらぬ幸運であった。

#### V. おわりに

日本精神神経医学会は、1968 年の金沢大会以来、30 年にわたり混迷を続けた。外部との交流、研究活動も極めて限定されたものになっていた。例年の学会参加者も 1,000 人前後になったという。日本の精神医学が、復活の兆しを見せるのは 2002 年、日本精神神経医学会 100 周年記念事業としてアジアで初めての世界精神医学会、第 12 回世界精神医学横浜大会を開催したことが契機であると思う。日本精神神経学会百年史を、見てみると 1997 年に学会理事長に就任された鈴木二郎先生が、WPA 横浜開催の準備に苦勞をされたことが述べられている<sup>26)</sup>。

その中で、「9 月に入り、厚生省に挨拶に行った。

篠崎障害福祉部長と今後の精神医療について懇談した。過去20年以上、対立的であった関係から一転して話し合いのできる状況になった」と述べられている。日本精神神経学会は、長年にわたり、厚生省と対立、対話をしていなかったのである。1968年の金沢大会から1997年の30年間は、国際的視点から見ると「日本の精神医学の失われた30年」とも言える。日本から、アジア諸国、世界に発信できた学問的貢献は極めて乏しいものであった。

また、「1997年10月、北京で開始されたWPA理事会で、WPA横浜開催が決定され正式依頼があった」ことを鈴木先生は報告されている。当時のWPA会長が、ノーマン・サルトリウス博士であったこともありこの席には、私も居合わせた。この後、多くの方々の努力で111カ国、6,300名が参加した第12回世界精神医学会が成功裏に開催された<sup>27)</sup>。ノーマンサルトリウス博士は、大会のプログラム委員長として貢献された。

私が勤務をした国立療養所課は、2004年に消滅して国立病院課と一緒に独立行政法人・国立病院機構となった。「らい療養所」のみ、「国立ハンセン病療養所」として維持されている。1978年に肥前療養所から厚生労働省に転勤して以来、40年以上が経過した。私が勤務をしていた時に所長をされ、私と厚生省の縁を作っていただいた向井彬所長は1982(昭和57)年に退官された。その後、当時、同僚であった内村英幸先生が、1982(昭和57)年から2002(平成14)年まで約20年、平野誠先生が2002(平成14)年から2010(平成22)年まで8年間所長をされた。お二人とも、臨床と研究に優れた業績を残されているのみでなく行政官としてもすぐれた手腕を発揮された<sup>28,29)</sup>。肥前療養所は独立行政法人国立病院機構・肥前精神医療センターと名前を変えて、優れた指導者に恵まれ、全国の精神療養所の中でも、臨床、研究の面で最も評価の高い病院になり、現在は40名を超える医師と研修医が勤務するようになっている。

この原稿を準備しているときに、ペシャワール会の中村哲先生が、2019年12月4日、アフガニスタンで銃撃を受け死亡されたというニュースが飛び込んできた<sup>30)</sup>。悲しい限りである。中村先生も一時、肥前療養所に籍を置かれた。九大で私の6年後輩である。ペシャワール会の事務局長として中村先生を支えてきた村上優先生が、ペシャワール会の新会長として就任された。国の再建には「武器より農具」の教えの通り、アフガニスタンの復興とペシャワール会の活動の継続と発展を期待したい。

今回、前回に引き続き、拙文を纏める機会を戴いた仁明会精神衛生研究所の武田雅俊先生、原稿に眼を通していただいた村上優先生に深謝する次第である。思い出すままに書いたので、過ちも多いとおもう。御指摘頂ければ幸いである。

## 文献

- 1) 日本精神神経学会百年史編集委員会：日本精神神経学会百年史，医学書院，2003.
- 2) 阿部あかね，1970年代日本における精神医療改革運動と反精神医学．*Core Ethics*, 2010; 6: 1-11.
- 3) Shinfuku N. A history of mental health care in Japan: International perspectives. *Taiwan Journal of Psychiatry* 2019; 33: 179-91
- 4) 福永 肇．医療改革．In: 日本病院史，ピラールプレス；2014. p.343-98．
- 5) Shinfuku N: What is happening in the mental health system in Japan: some observations. *Taiwan Journal of Psychiatry* 2012; 26: 70-6.
- 6) 伊藤正雄：開放病棟の管理と地域社会との関係．*病院精神医学* 1957; 2: 101-6.
- 7) 寺嶋正吾，他：国立肥前療養所で開放制度を始めた当時の事などー故伊藤正雄先生を偲んで．*病院・地域精神医学* 1992; 100: 69-83.
- 8) 新福尚隆，牧本勝義，鮫島 健：国立療養所における解放管理の歴史的推移．*病院精神医学* 1976; 46: 41-53.

- 9) 新福尚隆：フランスの地域精神医療. 臨床精神医学 1976; 5 (1) : 89-98.
- 10) ラッセル・バートン (正田 亘 監訳) : 施設神経症 - 病院が精神病をつくる -, 晃洋書. 1985) [Burton R: Institutional neurosis. Bristol: Wright & Sons; 1969]
- 11) 新福尚隆：パリ 13 区の地域精神医. 臨床精神医学 1978; 7 (1) : 87-97.
- 12) 新福 尚隆：Henderson Hospital:- 英国の Therapeutic Community のモデル, 九州神経精神医学 1974; 20 (3・4) : 218-21.
- 13) 新福尚隆, 金 長寿, 平野寛子, 牟田誓子, 村上 優, 稲富候子. 国立肥前療養所における集団精神療法の経験, 九州神経精神医学 1975; 21 (3・4) : 200-8.
- 14) 村上 優, 新福尚隆, 三池 大和, 四方悦子：男子閉鎖病棟における病棟解放の試みと反省, 病院精神医学 1978; 54: 32-8.
- 15) 村上 優：治療の場としての病院の意義—開放性, 治療共同体そして短期入院—. In: 内村英 (編), 慢性分裂病の臨床, 金剛出版. 1983.p.142-73,
- 16) 大悟法憲雄：生活療法的接近—閉鎖病棟の解放化過程—. In: 内村英幸 (編). 慢性分裂病の臨床, 金剛出版. 1983. p.73-94,
- 17) 斎藤 雅：慢性分裂病者の自殺を巡って, In: 内村英幸 (編). 慢性分裂病の臨床, 金剛出版. 1983.p. 191-204.
- 18) 内村英幸 (編)：慢性分裂病の臨床, 金剛出版. 1983.
- 19) 近藤廉治：解放病棟 (精神科医の苦闘). 合同出版. 1975.
- 20) 野上憲彦, 金 長寿, 牧本勝義, 新福尚隆：精神科医療における長期在院の研究 (第一報) —国立肥前療養所入所患者実態調査—. 九州精神神経医学, 1975; 21 (2) : 125-34.
- 21) 金長寿, 牧本勝義, 野上憲彦, 新福尚隆：精神科医療における長期在院の研究 (第二報) —一年以上の在院精神分裂病患者の在院理由の検討—. 九州精神神経医学 1976; 22 (21), 37-44.
- 22) 牧本勝義, 野上憲彦, 金 長寿, 新福尚隆：精神科医療に於ける長期在院の研究 (第三報) —長期在院分裂病者の退院例の検討. 九州神経精神医学 1978; 24 (3・4) : 243-52.
- 23) 新福尚隆：精神医学における institutionalism の概念, 臨床精神医学 1979; 8 (1) : 91-102.
- 24) 大悟法憲雄, 吉住 昭, 新福尚隆：国立肥前療養所過去 10 年間の死亡例の検討：-- 向精神薬と死亡例との関連を中心として. 九州神経精神医学 1976; 22 (2) : 155-63.
- 25) 向精神薬処方に関するアジア共同研究 (Research on Asian Psychotropic Prescription Pattern: RAEP) : [http://www.reap.asia/]
- 26) 鈴木二郎：日本精神神経学会理事長時代の思い出, 学会の再生と運営の近代化, WPA の準備 (1997-2000). In: 日本精神神経学会百年史編集委員会：日本精神神経学会百年史, 医学書院 2003. p.606-7.
- 27) 佐藤光源：日本精神神経学会理事長時代の思い出. 111 カ国, 6,300 名が参加した第 12 回 WPA 横浜大会 (2000-2002), In: 日本精神神経学会百年史編集委員会：日本精神神経学会百年史. 医学書院, 医学書院 2003. p.608-9.
- 28) 国立肥前療養所：内村英幸所長 退官記念誌, 2002.
- 29) 国立病院機構・肥前精神医療センター：平野 誠 院長 退官記念誌. 2010.
- 30) 中村 哲：医者井戸を掘る (アフガン早魃との闘い)、石風社、2001。

## 特別寄稿

## うつ病と経頭蓋磁気刺激 TMS 治療

浅香山病院臨床研究研修センター長、和歌山県立医科大学、大阪河崎リハビリテーション大学 篠崎和弘

## まとめ

TMS のうつ病の保険診療が米国に遅れること 11 年、昨年始まりました。全国で十数施設が稼働あるいは準備中です。浅香山病院でも TMS 治療を開始しました。この TMS 治療の紹介を兼ねて、保険診療上の課題、治療の感想、精神医学に果たす期待などについて触れてみました。

TMS 治療の診療報酬は厳しい内容なので、市販後調査で好成绩のエビデンスを出して改定を目指す必要があります。治療抵抗性うつ病の方は多彩な背景要因をお持ちなので、薬物療法、認知行動療法 CBT、リワークなどとの連携を充実する必要があります。TMS は神経ネットワーク機能に直接介入し臨床症状を改善するというコンセプトの治療法です。精神医学のセントラル・ドグマ「精神病は脳病」の解明に TMS 研究が貢献すると期待しています。

Key words: TMS, depression, Treatment-resistant depression (TRD), Insurance medical treatment, Neurogenesis, Fractional anisotropy value (FA), resting-stage functional connectivity MRI, Sigmund Freud, Hans Berger

## I. TMS の保険診療の課題

## 1. TMS 治療

うつ病の経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation: TMS) 療法が 2019 年 6 月に保険診療化され、本格的な普及が始まりました。2020 年 6 月の段階で、全国で十数施設が稼働中・準備中で、関西と東京でそれぞれ 2 施設が稼働しています。浅香山病院でも 2020 年 1 月より治療を開始し、病院のホームページに TMS 治療の紹介情報を載せました(表 1)<sup>1)</sup>。これは「rTMS 適正使用指針(日本精神神経学会)」<sup>2)</sup>の抄録版となっています。

TMS 治療のポイントを表 1 に沿って説明します。①「適応となる方」は「中等度以上のうつ病で、抗うつ薬で十分な効果がない方、18 歳以上」です。一般に TMS は薬物治療抵抗性の方が対象と理解されていますが、診療報酬では種類の抗うつ薬を試した方であれば TMS 治療の対象となります。こ

れは米国での運用と同じです。個人的には TMS の前にクラスの違う 2 種類の抗うつ薬を試すのが患者にとっても有益と考えます。②うつ病以外で「うつ状態」を来す疾患は対象になりません。たとえば、適応障害、不安障害、双極性障害などです。③抗うつ薬治療を試していない方も対象外です。④治療期間について、「初回の治療日から起算して 6 週を限度として、計 30 回に限り算定する」と保険診療で決められています(表 2)。週 5 回、6 週の治療が標準なので、当院では入院治療を標準としています。⑤効果については効果量が 0.39-0.55 で抗うつ薬と同等とされています。寛解率は TMS 単独療法(薬物併用なし)で 2 割<sup>3)</sup>、薬物併用で 3-4 割<sup>4)</sup>です。⑥電気けいれん療法 ECT とは対象が大きく異なります。TMS が対象とするのは中等度のうつ状態で外来通院もできるレベルの方なので、緊急性、重症度で ECT とは異なります。

## 2. TMS の保険診療の厳しい内容

TMS 治療の保険診療が始まったのですが、診療報酬と施設基準などは厳しい内容になっています(表 2)。第一に、診療報酬が 1200 点(一回)で、米国の平均 250 ドルの半分です。保険診療で使用

Transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment in Psychiatry  
Kazuhiro SHINOSAKI, MD, PhD  
Director, Clinical Research and Training Center,  
Asakayama General Hospital  
3-3-16 Imaike, Sakai-Ku, Sakai, Osaka 590-0018, Japan  
sinosaki@wakayama-med.ac.jp

が認められている機器は NeuroStar®TMS 治療装置(図1)のみですが、消耗品(センサーパッド)が8500円なので病院の収入は3500円となり、採算性に課題があります。第二にクリニックでの運用

が認められませんでした。学会の「rTMS 適正使用指針」<sup>2)</sup>の作成に参加していたのですが、委員会ではクリニックの参加を前提していたので意外でした。

表1 浅香山病院のTMS治療の案内

<p style="text-align: center;"><b>rTMS 治療（反復経頭蓋磁気刺激治療）のご案内</b></p> <p>浅香山病院では2020年1月より、rTMS治療（反復経頭蓋磁気刺激治療）の保険診療を開始いたします。rTMS治療はうつ病の新しい治療法で、日本では2019年6月より、実施条件を満たした一部の病院でのみ保険診療が認められました。適応範囲はまだ限られていますが、抗うつ薬治療で効果が十分でない方に、この治療をお勧めします。ご希望の方はぜひ一度ご相談下さい。</p> <p style="text-align: center;"><b>お問合せ先：浅香山病院 精神科医療連携室 TEL：072-229-4882（病院代表）</b></p> <hr/> <p><b>rTMS 治療でなぜうつ病が治るのか</b></p> <p>近年の研究により、うつ病は心の病ではなく、脳の疾患であることが解明されてきています。コイルに電流を周期的に流してパルス磁場をつくり、それによって脳内に電流を誘導して神経細胞を刺激します。うつ病では左の前頭前野の機能が低下しているため脳深部の情動や自律神経を司る部位が暴走していると考えられています。そこで磁気刺激で前頭前野の機能を回復することで、うつ病が改善すると考えられています。</p> <p><b>電気けいれん治療 ECT との違い</b></p> <p>うつ病が重症な方、たとえば精神病症状、緊張病症状、切迫した希死年慮がある方や速やかな改善が必要な身体的・精神的状態の方にはECTを優先します。当院でもECTを行っていますのでご相談ください。</p> <p><b>適応となる方</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 中等度以上のうつ病であること</li> <li>2. 抗うつ薬による十分な薬物治療によっても、期待される効果が認められない方</li> <li>3. 18歳以上</li> </ol> <div style="border: 1px solid gray; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>うつ病でも、現在中等度以上でない方、抗うつ薬治療を受けたことがない方、双極性障害の方などは適応になりません。※詳しくはP2をご参照ください</p> </div> <p><b>治療までの流れ</b></p> <p>第一段階は書類による判定です。①医療情報提供書（主治医作成）と②「事前問診票」（こちらからFaxでお送りしますのでご自身でわかる範囲でご回答ください）をご郵送ください。適応の可能性がある方はご予約の上、診察させていただきます。第二段階は診察です。詳しい問診、心理検査、MR1、脳波などを行います。複数回の来院が必要になります。</p> <p><b>治療期間・治療の流れ</b></p> <p>1 日約60分を週5日、4週～6週間続けます。当面は入院治療が原則です。 治療開始3週目で治療効果の中間判定をし、 ①治療効果がない方は治療終了、②治療効果がある方はさらに3週間の継続となります。</p>	<p><b>効果</b></p> <p>薬と同程度の中程度の効果があります（効果量0.39-0.55）。 重症度が半分程度になる方は3割（反応率） 症状がほぼなくなる方は3-4割（寛解率） 再発は1-3割（治療後6-12ヶ月）</p> <p><b>副作用</b></p> <p>従来の薬物治療・電気けいれん療法（ECT）に比べ、副作用が少なく安全性が高いことが特徴です。 ①多い副作用は、刺激中の頭皮痛などです ②けいれん発作（0.1%未満）</p> <p><b>治療の適応とならない方</b></p> <p>人工内耳、脳内の磁性体クリップ、心臓ペースメーカーを有する方</p> <p><b>適応となるか慎重な検討が必要な方</b></p> <p>刺激部位に近接しないものの、金属（インプラントなど）を有する方 てんかん・けいれん発作の既往やリスクのある方 けいれん発作の閾値を低下させる薬物を服用の方（三環系抗うつ薬、マプロチリン、テオフィリン、メチルフェニデート、ケタミン、クロザピン、ソレピジンなど） アルコール・カフェイン・覚せい剤の乱用・離脱時の方 妊娠中、重篤な身体疾患を合併する方など</p> <p><b>うつ状態でも適応とならない方</b></p> <p>現在中等度以上でない方 抗うつ薬治療を受けたことがない方 抗うつ薬の服用が不規則な方 双極性障害の方 電気けいれん療法を優先すべき方 今回のうつ病エピソードにおいて、すでにrTMS治療を受けたことがある方 認知症や器質性・症状性の気分障害の方 アルコールや向精神薬などによるうつ状態の方など</p> <p style="text-align: center;"><b>rTMS 治療について詳しい話をお聞きになりたい方は、ぜひ一度ご相談下さい。</b> <b>お問合せ先：浅香山病院 精神科医療連携室 TEL：072-229-4882（病院代表）</b></p> <p style="text-align: right;">公益財団法人 浅香山病院 rTMS 治療について 2019.11</p>
--	--

表2 保険制度によるTMS治療の概要

診療報酬1200点(一回)

**施設基準**

適正使用指針(平成30年3月)の遵守(適応患者基準、施設基準、実施者基準、講習会)

精神科を標榜している病院であって、うつ病の治療に関し、専門の知識及び少なくとも5年以上の経験を有し、本治療に関する所定の研修を修了している常勤の精神科の医師が1名上配置されている病院で実施すること

認知行動療法の施設基準および次のいずれかに施設基準の届け出を行っている病院で実施すること

ア 精神科救急搬送患者地域連携紹介加算、イ 精神科救急搬送患者地域連携受入加算、ウ 精神科急性期医師配置加算、エ 精神科救急入院料、オ 精神科急性期治療病棟入院料、カ 精神科救急・合併症入院料、キ 精神科リエゾンチーム加算

**運用ルール**

治療の期間・回数の制限；初回の治療日から起算して6週を限度として、計30回に限り算定する。

3週目中間評価ルール；HAMD17で7点以下、HAMD24で9点以下は寛解と判断し、中止・漸減する。改善が20%未満の場合は中止する。

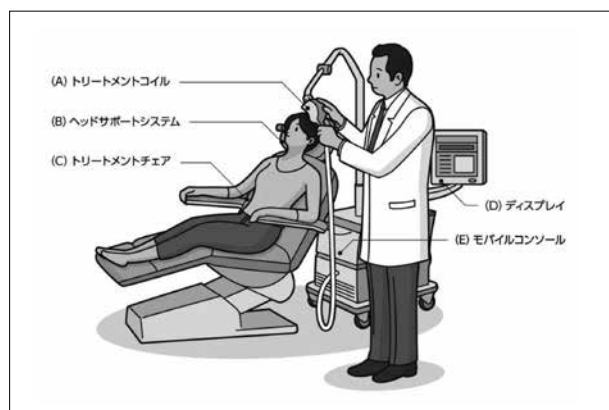


図1 NeuroStar®TMS 治療装置<sup>2)</sup>

### 3. 保険診療化までの歴史

2008年に米国で保険診療が始まりましたが、日本での保険診療化は2019年です。この間、日本では営利優先の私費診療が続いていましたので、保険診療化にはその対策も期待されていました。2015年、日本精神神経学会は学会指導医を対象に全国アンケートを行い、大多数が導入に前向きであることを確認し、導入に向けた課題を整理しました<sup>5)</sup>。2017年、NeuroStar®TMS 治療装置が薬事承認されました。2018年4月、日本精神神経学会は厚生労働省の委託を受けて「rTMS 適正使用指針」を作成し学会ホームページに公表しました<sup>2)</sup>。2019年2月、保険診療化が審議される段階になり、日本うつ病学会は厚生労働省に次のように要望しました<sup>6)</sup>。①医療倫理に合致しない自由診療を抑制できる保健医療となることを期待、②企業側の事業性の確保、③医療機関の採算性の確保、④国の医療経済の負担とならないことの4つでした。これらの要望に対する国の回答は前述のとおりで、医療経済の負担回避(④)が強く貫かれ、それ以外に対しては厳しい内容です。

### 4. 市販後調査でエビデンスを作る

国内での有効性のエビデンスがないことが診療報酬に大きく影響しました。抗うつ薬であればメーカー主導で国内エビデンスを作るのですが、TMS メーカー各社にはその意向がありません。医師主導治験計画が複数回検討されたのですが、資金、

特定のTMS企業の利益になってはいけないという公益性がネックになりました。現行の診療報酬制度を緩和して欲しいものです。市販後調査で好成績を証明してその機会にしたいものです。そのためには正確で厳密な患者選択と運用が成否の分かれ目となります。

### 5. TMSの適正普及台数とは

ところでTMS装置の適正な普及台数はどのくらいでしょうか？TMS治療の対象患者数を推測してみます。18歳以上人口、うつ病12ヶ月有病率、受療率、治療抵抗性うつ病率、TMS希望率の掛け算になると考えました。それぞれの数値を順に、104,077万人、2%、25%、20%、10%とすると1万人となります。一台で最大60名が年間に治療可能です(一日7名、治療期間6週間、年間50週)。そうすると、170台が適正普及台数となります。人口80万人に1台ということでしょうか。この推計にはオーストラリア医療サービス諮問委員会の推計数値を参考にしました<sup>7)</sup>。

別の推計でも同じような結果になります。米国のデータ<sup>8)</sup>によるとTMS希望者は40-50歳代に集中します。平成30年度版厚生労働白書<sup>9)</sup>によると12ヶ月気分障害などの受診者数は127.6万人、そのうち40,50歳代が4割を占めます。この4割のうち大うつ病を5割と仮定し、薬物治療抵抗性の割合をSTAR\*D研究<sup>10)</sup>を根拠に3割とし、TMS希望者を1割<sup>7)</sup>とするとTMS治療希望者は7700人となり、上記とほぼ同じ値になります。ただし、このような推定はパラメーターの変動に影響されるので概算にとどまります。たとえば、治療抵抗性患者の割合をSTAR\*D研究を根拠に3割としましたが、後に発表されていたデータが批判的に検討され、5割であると指摘<sup>11)</sup>されていますので、上記の推定は控えめな値となります。

現在、十数台が配置されていますが、これでは適正普及台数の一割です。働き盛りの年代で薬物治療抵抗性うつ病になると、ご自身のキャリアを含め人生に深刻に影響するだけでなく、子どもた

ちの未来にも影響し、経済格差が世代を超えて拡大しかねません。WHOでは健康な生活を障害する公衆衛生上の重要な課題と警鐘しています<sup>12)</sup>。TMSが治療抵抗性うつ病の切り札となりたいものです。

## 6. 私費診療での乱用

私費診療を行っている一部のクリニックでは経営的目的での乱用が伝わってきます。精神科医・専門医の不在、エビデンスのない疾患・状態への適応拡大(たとえば不眠症)、治療プロトコルの無視(不定期な治療)などです。加えてNRIS検査をうつ病の生物学的バイオマーカーであるとの誤ったメッセージを患者に伝えています。保険診療でのTMS治療の普及によって、これらのクリニックは自然淘汰されると期待します。利用者に正確な情報をユーザーにとどけていく活動も必要です。たとえば、臨床TMS研究会(代表世話人、三村 将、慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室)が第一回研究会を2020年1月に開催し、臨床普及の活動を開始しました<sup>13)</sup>。

## II. TMS治療の実際

### 1. 症例1

我々が治療した患者を紹介します。新型コロナウイルス感染症のため中断したこともあって2020年6月で二例です。

第一例は40歳代、男性、元営業職。2年前に営業不振を契機に退職し、休養の後再就職のつもりでした。ところが半年して張り詰めた不安と異常に落ち着かないという感覚を伴う不安状態に続いてうつ状態が誘因なく初発しました。ミルタザピン30mgの服用を1年半続けてこられました。薬物治療への強い不安があり変薬や増量はできていません。患者自身が意欲の改善を求めてTMS治療を希望されました。

6週間のTMS治療でうつ状態の変化は、HAM-D17で14、8、30(それぞれ0、3、6週目、以下同じ)、PHQ-9で18,7,24でした。うつ状態

は3週目には軽度にも改善したのですが、治療終了と同時に不安症状が再燃し、うつスケールでも悪化しました。終了後は不安に加え入眠困難、焦燥が1ヶ月ほど続き、その後に不安と身体表現性症状が2ヶ月ほど続きました。「耳鳴りが消えない。耳鳴りはTMS治療の副作用ではないか。TMS治療を受けたのは間違いだったかもしれない」。睡眠薬の追加は納得しましたが、抗不安薬の屯用も嫌がっています。関心を身体症状から逸らし、自己統制間を高めることを狙って、認知行動療法CBTの行動活性化法の導入を試み見ましたが失敗しました。

振り返ってみると発病時のエピソードは「不安性の苦痛を伴ううつ病(抑うつ症候群の特定用語)」の可能性あります。不安障害を伴ううつ病は治療抵抗性といわれています。治療抵抗性うつ病の背景因子に十分な注意が必要であると学んだ症例でした。

TMS・認知行動療法CBTの同時併用療法を行うのも選択肢です。ミュンヘン大学からの報告によると、TMS治療中のCBT併用療法で反応群66%、寛解群56%と、高い効果が示されています(N=196名)<sup>14)</sup>。TMS・CBT併用の組み合わせがとりわけ有効であると彼らは主張し、その根拠としてTMSとCBTが作用する神経ネットワークが前部帯状回(anterior cingulate cortex: ACC)で共通していると指摘します。具体的には、TMSではACCと背外側前頭前野との間で、CBTではACCや扁桃核と内側前頭前野との間で、機能結合が変化することです。また10回治療すると治療反応群を識別できたとのこと。

### 2. 症例2

第二例は50歳代、女性、専門職。15年来のうつ病既往と数回の休職歴があります。復職するも体調不良で欠勤や能率の低下が続くため、抗うつ薬の工夫がなされてきた方でした。8ヶ月前に4ヶ月のうつ病休職から復職したのですが、復職直後から出勤前の眠気による遅刻、欠勤と能率の低下



があり、これらが日を追って増えて行きました。正月休暇明けに出勤できない状態となり再度の休職に入りました。これによって規定による退職が目前となりました。そこで今回はTMS治療となりました。パロキセチン10mg、デジレル50mg、サインバルタ30mgなど併用。TMS治療の経過は順調で、HAMD17は15, 12, 7点(治療前、3週目、6週目)、PHQ9は21, 8, 4と改善し主治医のもとに帰られました。

治療抵抗性患者の見直しのポイントはガイドラインによると①服薬アドヒアランスの確認、②診断の見直し、③並存障害の有無です<sup>15)</sup>。この方の場合、過眠、体重増加があるので「非定型の特徴を伴ううつ病」でしたが、軽躁エピソードは確認できませんでした。この方は社会機能の回復が十分でない不完全寛解で出社されるため再発を繰り返している可能性があります。そこで復職までにリワークへの参加を勧めました。TMSとリワークとの連携は日本独自の理想的な環境です。

### 3. 患者属性

2例なので一般的なことは言えませんが、患者属性を、米国の既報と比較してみます。保険診療である大学病院でTMS治療を受けた患者連続100名の属性が報告されています(表3)<sup>8)</sup>。米国での患者属性と比べると、年齢層は同じですが、HAMD17得点がわれわれの症例は低めでした。

表3 保険診療で大学病院で受け入れたTMS治療の患者連続100名の属性<sup>8)</sup>

患者属性	
診断	大うつ病85名, 双極性障害15名
平均年齢	40～50歳
過去に試した薬剤数	平均3.4剤
現在のエピソード期間	1～3年
HAMD	20点～25点
ECT経験者	31名
入院歴	60名
6週での効果	
CGI-I	反応率50.6%、寛解率24.7%
HDRS	7.8点、反応率41.2%、寛解率35.3%

治療反応経過は4群(400名)に分かれるそう(図2)<sup>16)</sup>。1週目から著明改善しその後はゆっくりと寛解に達する早期反応群が1割。治療回数を重ねるたびに改善する群(線形反応群)が7割ですが、この群は更に2群に分かれ治療開始時のHAMDの高い群と低い群は、その差が最後まで維持されました。無効群が2割。このような治療反応経過の報告は著者らによると初めてだというのですが、米国FDA承認の2008年から12年の時間がたっているのにと驚きです。ただしこの研究で使われた機器はわが国で薬事承認されているものではありませんが、機器による寛解率の差はなかったと報告されているので、一般化しても構わないと思います<sup>17)</sup>。

ところで我々の第一症例は3週目までは早期反応型です。第二症例はHAMD17では線形反応型に近いが(15, 12, 7;それぞれ0,3,6週目)、PHQ-9では早期反応型(HAMD17が21,8,4;上記同様)でした。評価法によって治療反応軌跡が異なる結果となり、複数の評価法を併用することが必要です。

### 4. ベンゾジアゼピンBZ系減量

BZ系薬物はTMS治療までに減量・中止する運用が一般的です。BZ系薬物の抑制効果がTMSによる神経活動賦活を相殺する可能性があるからですが、しっかりとしたエビデンスはありません。上記研究<sup>16)</sup>でその一端が証明されました。患者全

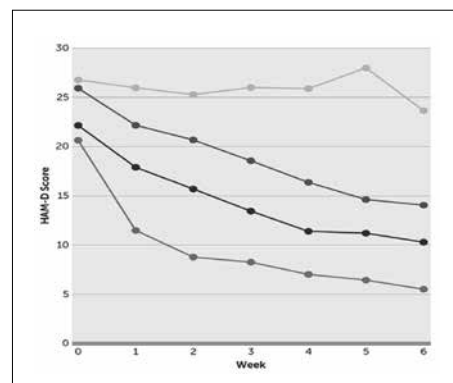


図2 TMS治療反応経過は4群がある<sup>16)</sup>。統計数理的方法を用いると400名の患者は早期反応群(下)、線形反応群1, 2、不反応群(上)の4群に分かれた。

体では3割がBZ系薬物服用者でしたが、早期反応群は2割が服用者で、不反応群は5割でした。したがってBZ系薬物はTMS効果を減弱すると言えそうですが、服用者は不安併発群なのでTMSにも反応が弱かったとの解釈もありえます。市販後調査でも同様の結果となるか、注目したいと思います。

### Ⅲ. TMSとうつ病の神経ネットワーク研究

TMSの抗うつ効果の機序については多数の仮説があります。TMSは刺激直下の局所皮質の活動性に影響し、神経ネットワークを介して遠隔部位に作用します。最終的にはうつ病の病態モデルとなる神経活動を正常化するはずですが、TMSの作用機序とうつ病の神経ネットワークモデルとが整合性を持った理解に到達することが理想です。現在は、うつ病のrfMRIの機能的結合解析によるネットワークの解明にブレイクスルーの期待が掛かっています。そこに到るまでの関連研究領域の歴史を、我々の足跡からの視点で紹介させていただこうと思います。

#### 1. TMSの抗うつ効果研究の流れ

TMS関連のうつ病の最もシンプルな病態仮説は前頭葉の抑制機能が低下しているために辺縁系の

情動機能が暴走しているとするものです<sup>18,19)</sup>。この仮説では、うつ病では左右前頭葉で活動レベル左右差(左<右)があるという精神生理学的知見<sup>20)</sup>を参考に、左前頭葉の賦活刺激(10Hz)と右前頭葉の抑制刺激(1Hz)の二つが標準治療となっています。今回の保険診療では主流である前者が採用されました。

TMSは刺激直下皮質だけでなく神経ネットワークを介して遠隔部位の機能を調整し抗うつ効果をもたらします。我々はTMSの生理学的効果を刺激部位、遠隔部位で検討してきました。最初に明らかにしたのは、TMS抑制刺激が皮質内のGABA抑制回路を賦活することでした<sup>21)</sup>。正中神経刺激で誘発される体性感覚誘発電位(somatosensory evoked potentials, SEF)に皮質内のGABA抑制神経回路由来の高周波律動が混ざっていることが知られていました。そこで体性感覚野に抑制性のTMS刺激(0.5Hz)を与えたところ、高周波律動の振幅増大が起きました(図3)。

つぎに海馬への遠隔作用に注目しました。抗うつ薬が海馬歯状回の神経新生を惹起するとの知見<sup>22)</sup>は、この領域が気分を担っているため抗うつ効果を説明できる可能性がありました。そこで我々は、TMSでも神経新生が誘導されることをげっ歯類の海馬歯状回で確認しました(図4)<sup>23,24)</sup>。これは、

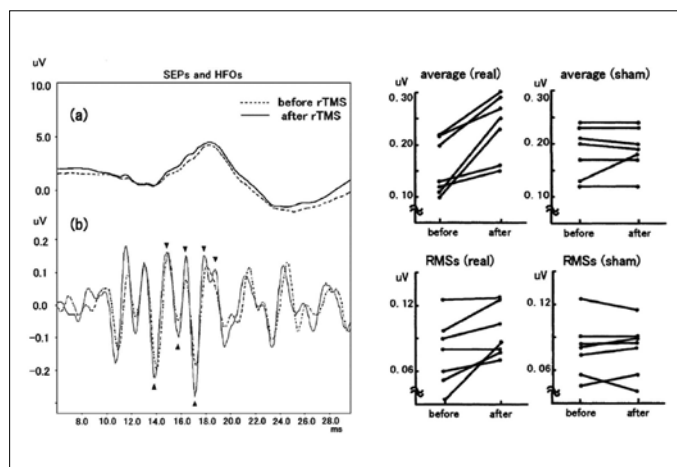


図3 SEFの体性感覚野由来のN20成分(a)に混ざって300-900Hzの高周波成分(b)が発生する<sup>21)</sup>。TMS前(点線)と比較すると後(実線)には高周波成分の振幅が増大した(▼)。N20成分の振幅は変わらなかった。健常被験者7名の全員で振幅が増大した。

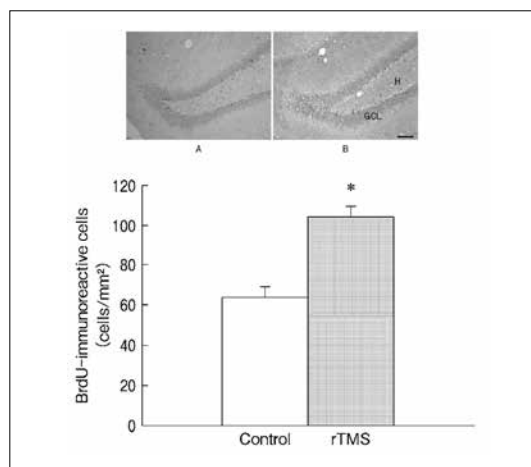


図4 齧歯類の海馬歯状回で神経新生がTMSで促進された<sup>23,24)</sup>。図上A(対照群)、B(刺激群)はラット歯状回におけるBrdU陽性細胞。図下は歯状回単位面積あたりの新生細胞数(BrdU陽性細胞数)。p<0.05

抗うつ薬、TMSともに共通の治療機序を持つ可能性を示しています。しかし、神経新生と抗うつ効果の間には、未解明の広大な領域があります。

そこで問題の立て方を変えました。うつ病に神経ネットワークの障害があるとして、どの領域を結ぶ神経回路なのか、それで症状が説明できるのか、治療で改善するのかということでした。そこでMRI拡散テンソル画像を基にしたFA値(fractional anisotropy value)を利用してうつ病の脳梁を調べてみました<sup>25)</sup>。脳梁は線維束が巨大なので測定誤差が小さいと期待したことと、うつ病で脳波の左右差が前頭葉で報告されていたためです<sup>20)</sup>。予想どおりでしたが、前頭葉を結ぶ脳梁でFA値の低下がありました。すなわちFA値は水分子の動きをとらえているので、脳梁線維の髄鞘の配列、つまりオリゴデンドロ・サイトに障害があるという結果でした(図5)。

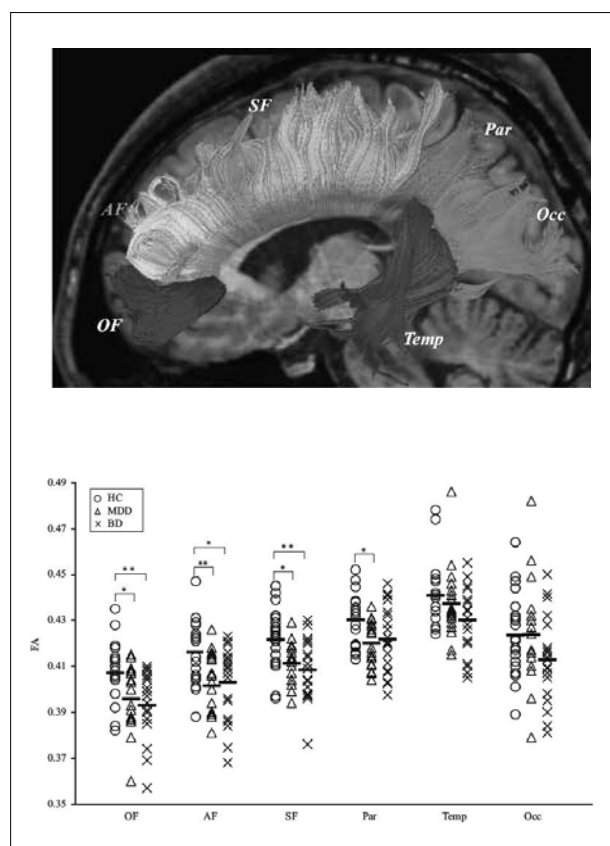


図5 脳梁のFA値を大うつ病性障害、双極性障害と健常人で比較した<sup>25)</sup>。脳梁線維を関係する大脳領域ごとに区分しFA値を求めた。大うつ病性障害では前頭葉眼窩部、前頭葉前部、前頭葉背側部で有意差があり、頭頂葉、側頭葉、後頭葉ではなかった。双極性障害と大うつ病性障害で差がなかった。

しかし脳梁でのFA値の低下という所見が双極性障害でもみられたため疾患特異性に疑問が出てきました。そこで脳全体の白質の平均FA値で疾患特異性を大うつ病、双極性障害、統合失調症と健常群で比較してみました<sup>26)</sup>。その結果、3疾患とも健常群より低下しているが、疾患間での差は見られませんでした。つまり、3疾患にFA値を低下させる共通の神経生物学的機序が存在する可能性がある一方、疾患特異性はFA値では捕らえ難いということになります(図6)。FA値の低下は認知機能と大うつ病では相関しましたが、症状とは3疾患とも関係しなかったためFA値をTMS治療の指標とすることになりません。

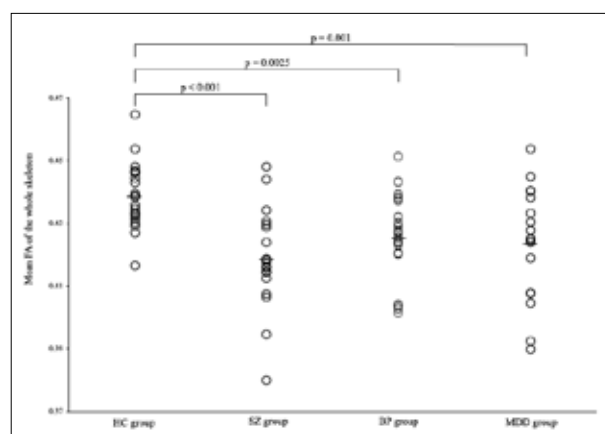


図6 大うつ病、双極性障害、統合失調症の全脳白質でのFA値の平均値は健常群より低下していたが、疾患間の差はなかった。Diffusion tensor imaging (DTI)、Tract-based special statistics study (TBSS) 法で検討した<sup>26)</sup>。

## 2. うつ病の原因となるネットワークの機能障害

FA値に替わるものが必要になります。そこで神経回路を構成する領域間の結合を定量化できる解析が注目されています。これは安静時MRIのBOLD信号の変動の領域間で類似性をもとに結合度を定量化する方法です。方法論の詳細は省きますが、それによると神経ネットワークには6つ程度がありそれぞれ特別の機能を担っています。うつ病で注目されるのは前頭前野(内側、眼窩野)のからむ3つの神経ネットワークで、いずれも神経活動時ではなく安静時に活動するものです。3つとはデフォルト・モード・ネットワーク(DMN)、サリエンスネットワーク(SN)、セントラルエグゼ

クティブネットワーク(CEN)です<sup>27)</sup>。うつ病では前頭前野と ACC の過剰結合が原因となって反芻やネガティブな症状が発生し<sup>28)</sup>、治療によって正常化されるとする報告もあります<sup>29)</sup>。これらの研究が大規模の患者群で検証されなければならない段階に来ていました。

この領域で最近、話題になった Drysdale らの rfMRI の機能結合解析による大規模研究を紹介します(図 7)<sup>30)</sup>。うつ病では辺縁系と前頭線条体系に結合の過剰・低下があり、臨床症状と合わせて検討するとネットワークパターンが 4 タイプに分けられたとのことです。この 4 パターンはうつ病診断バイオーカーとして高い感度と特異度(82-93%)を示すだけでなく、TMS 治療反応性がタイプごとに大きく異なったので治療反応予測バイオーカー候補であるとのことです。

しかし、蘭豪共同チームが同じ方法でデータセットを変えて(約 200 名規模)で追試しましたが、ネガティブな結果でした<sup>31)</sup>。ネットワーク 4 亜型も臨床症状との関係も立証できなかったとのことです。Drysdale らの反論が待たれます

Drysdale 研究が衝撃だったのは、生物学的精神医学研究の最終ゴールともいえる演繹的治療論の可能性を大規模患者(MRI が 1,188 名、TMS 治療患者が 154 名)で示したことです。演繹的治療論と

は、病態論と治療機序が確実ならば、治療結果は必然であるという意味です。個別の患者に向かって「あなたはネットワークパターンが I 型ですので薬物療法や CBT より TMS 治療をお勧めします。治療反応率は 80%です。」といえる時代の到来を告げるものでした。

### 3. 精神症状を神経活動に還元できるか

歴史を振り返ると「精神病は脳病である」(グリーンジンガー, 1845)というセントラル・ドグマが誕生したのは丁度 175 年前のことでした。しかし、精神的活動を神経活動の化学や物理学に還元しようとする試みは挫折の連続でした。

フロイトは処女作「ヒステリー論(1895 年版)」に「(カタルシス療法によって)神経系 Nervensystem を回復させれば(ストレスに)力強く立ち向かえるようになる」と記しました。しかし、後年(1905)「心理的現象を神経活動で説明する試みはやめた」と述べ、「神経系の回復」を「心的生活 Seelenleben の回復」に置き換えました<sup>32)</sup>。

ハンス・ベルガーを非侵襲的脳活動計測の先駆者として再評価している宮内哲氏によれば、ベルガーは「脳内の過程と精神的な事象の関連を正確に記述する科学が自身の研究領域である」と最終目標を述べています。動物の脳波記録に挑戦していた当時の研究者の多くが、「脳機能局在論を脳の電気活動から証明することが目的であって、ヒトの脳を使う必要がなかった」ことにおいて、ベルガーの先見性が際立っているとのことです<sup>33)</sup>。

精神症状の基盤となる神経活動を捉えるというベルガーの夢を超えて、神経系の活動に直接介入して精神症状を改善しようとする時代に私達は立ち会っています。グリーンジンガーのセントラル・ドグマが医療として現実的意味を持ち始めました。前のめりになった過去の苦い失敗の轍を踏まないように進んでいきたいものです。

なお本論文に関して開示すべき利益相反はない。

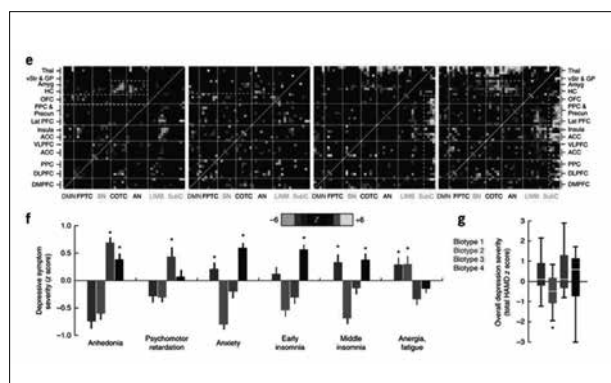


図 7 Drysdale 研究の紹介<sup>30)</sup>。e) 脳内結合パターンの Heat Map 表示。縦軸と横軸に同じ領域が配置されているので対角線を挟んで対象となる。結合の強さが色分けされている。4 つのパターンが区別できる。f) この 4 パターン群別に基本 6 症状との関係の強さを示す。縦軸症状得点を z 値化(平均値からの差を標準偏差で正規化)したもの。g) 4 パターンごとの HAM-D 得点をしめす。TMS 治療に反応したのはパターン 1, 3 であった。

## 文献

- 1) 浅香山病院ホームページ。rTMS 治療（反復経頭蓋磁気刺激治療）のご案内。http://www.asakayama.or.jp/（浅香山病院 HP）
- 2) rTMS 適正使用指針（日本精神神経学会）。平成 29 年度新医療機器使用要件等基準策定事業・反復経頭蓋磁気刺激装置事業報告 https://www.jspn.or.jp/uploads/uploads/files/activity/Guidelines\_for\_appropriate\_use\_of\_rTMS.pdf
- 3) O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, et al.: Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 62:1208-16,2007. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.01.018. Epub 2007 Jun 14.
- 4) George MS, Taylor JJ, Short EB.: The expanding evidence base for rTMS treatment of depression. *Curr Opin Psychiatry* 26:13-8,2013. doi: 10.1097/YCO.0b013e32835ab46d.
- 5) 高橋隼、鬼頭伸輔、中村元昭、篠崎和弘：うつ病に対する反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）治療の意識アンケート調査、精神神経学雑誌 119:472-484,2017.
- 6) 日本うつ病学会理事会見解。わが国の保険医療における rTMS 療法の適切な導入に向けて。https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/gakkai/teigen/data/rijikenkai\_rTMS\_20190201.pdf
- 7) The Medical Services Advisory Committee (MSAC).1196.1 - Repetitive Trans cranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the treatment of depression. https://www1.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1196.1-public
- 8) Connolly KR, Helmer A, Cristancho MA, et al.: Effectiveness of Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Practice post-FDA Approval in the United States: Results Observed With the First 100 Consecutive Cases of Depression at an Academic Medical Center. *J Clin Psychiatry* 73:e567-73,2012. doi: 10.4088/JCP.11m07413
- 9) 平成 30 年度版厚生労働白書 https://www.mhlw.go.jp/stf/wp/hakusyo/kousei/18/backdata/01-01-01-07.html
- 10) Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al.: Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 163:1905-1917,2006
- 11) Pigott HE: The STAR\*D Trial: It Is Time to Reexamine the Clinical Beliefs That Guide the Treatment of Major Depression. *Can J Psychiatry* Jan; 60:9-13,2015. doi: 10.1177/070674371506000104
- 12) Mathers CD, Stein C, Ma Fat D, Rao C, Inoue M, et al. : (2002) Global Burden of Disease 2000: version 2 methods and results. Geneva: World Health Organization. Available: http://www.who.int/healthinfo/paper50.pdf
- 13) 臨床 TMS 研究会ホームページ。https://clinical-tms.com/clinical.html
- 14) Donse L, Padberg F, Sack AT, et al.: Simultaneous rTMS and Psychotherapy in Major Depressive Disorder: Clinical Outcomes and Predictors From a Large Naturalistic Study *Brain Stimul*. 11:337-345,2018. doi: 10.1016/j.brs.2017.11.004.
- 15) 日本うつ病学会治療ガイドラインⅡ.うつ病 (DSM -5) / 大うつ病性 2016。https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/data/160731.pdf
- 16) Kaster TS, Downar J, Vila-Rodriguez F, et al.: Trajectories of Response to Dorsolateral Prefrontal rTMS in Major Depression: A THREE-D Study. *Am J Psychiatry* 176:367-375,2019. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.

- 18091096.
- 17) Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Milovac Ž, et al.: Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Using a figure-8-coil or an H1-Coil in Treatment of Major Depressive Disorder; A Randomized Clinical Trial. *J Psychiatr Res.* 114:113-119,2019. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.04.020. Epub 2019 Apr 26
  - 18) Mayberg HS: Modulating Dysfunctional Limbic-Cortical Circuits in Depression: Towards Development of Brain-Based Algorithms for Diagnosis and Optimised Treatment *Br Med Bull.* 2003;65:193-207. doi: 10.1093/bmb/65.1.193.
  - 19) Takahashi S, Ukai S, Tsuji T, et al.: Cerebral Blood Flow in the Subgenual Anterior Cingulate Cortex and Modulation of the Mood-Regulatory Networks in a Successful rTMS Treatment for Major Depressive Disorder *Neurocase* 19:262-7, 2013. doi: 10.1080/13554794.2012.667121. Epub 2012 Apr 18.
  - 20) Palmiero M, Piccardi L Frontal EEG Asymmetry of Mood: A Mini-Review. *Front Behav Neurosci.* 11:224, 2017. doi: 10.3389/fnbeh.2017.00224. eCollection 2017.
  - 21) Ogawa A, Ukai S, Shinosaki K, et al.: Slow repetitive transcranial magnetic stimulation increases somatosensory high-frequency oscillations in human. *Neuroscience Letters* 358:193-196,2004
  - 22) Sahay A, Hen R Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nat Neurosci.* 10:1110-5, 2007. doi: 10.1038/nn1969.
  - 23) Ueyama E, Ukai S, Ogawa A. et al.: Chronic Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Increases Hippocampal Neurogenesis in Rats. *Psychiatry Clin Neurosci* 65:77-81,2011. doi: 10.1111/j.1440-1819.2010.02170.x.
  - 24) 上山栄子, 鶴飼 聡, 小川朝生ら: 反復経頭蓋磁気刺激によるラット海馬における神経細胞新生の増加 (精神医学のフロンティア). *精神神経学雑誌* 114:1018-1022,2012
  - 25) Yamada S, Takahashi S, Ukai S, et al.: Microstructural abnormalities in anterior callosal fibers and their relationship with cognitive function in major depressive disorder and bipolar disorder: a tract-specific analysis study. *J Affect Disord.*174:542-8,2015. doi: 10.1016/j.jad.2014.12.022. Epub 2014 Dec 16.
  - 26) Yamada S, Takahashi S, Ohoshi Y, et al.: Widespread White Matter Microstructural Abnormalities and Cognitive Impairment in Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Major Depressive Disorder: Tract-based Spatial Statistics Study. *Psychiatry Res Neuroimaging* 30;298:111045,2020. doi: 10.1016/j.psychresns.2020.111045.
  - 27) Mayberg HS: Modulating Dysfunctional Limbic-Cortical Circuits in Depression: Towards Development of Brain-Based Algorithms for Diagnosis and Optimised Treatment. *Br Med Bull.* 65:193-207,2003. doi: 10.1093/bmb/65.1.193.
  - 28) Williams LM : Precision Psychiatry: A Neural Circuit Taxonomy for Depression and Anxiety. *Lancet Psychiatry.* 3 (5) :472-80,2016. doi: 10.1016/S2215-0366 (15) 00579-9.
  - 29) Paus T, Barrett J: Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) of the Human Frontal Cortex: Implications for Repetitive TMS Treatment of Depression. *J Psychiatry Neurosci* 29 (4) :268-79,2004.
  - 30) Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, et al.:

Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med* 23:28–38,2017

- 31) Dinga R, Schmaal L, Brenda WJH, et al.: Evaluating the evidence for biotypes of depression: Methodological replication and extension of *Neuroimage Clin.* 22: 101796,2019. Published online 2019 Mar 27. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101796
- 32) 芝伸太郎:フロイト全集 2、1985 ヒステリー研究 . 岩波書店 .2008、 p247
- 33) 宮内哲:岩波科学ライブラリー 29、脳波の発見、ハンス・ベルガーの夢 . 岩波書店 . 2020 年、 p34



原著

## 台湾における新型コロナウイルス感染症の予防対策—当事者 / 観察者からの報告

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Wan Fang Medical Center, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan

Ying-Shih Su, M.D.

Department of Psychiatry, Wan Fang Medical Center, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan,

Department of Psychiatry, School of Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan

Winston W. Shen, M.D.

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Wan Fang Medical Center, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan

Department of Internal Medicine, School of Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan

Wen-Sen Lee, M.D

要約

**Objective:** The current pandemic of new corona virus infection (covid-19) has devastating damaging effects on the lifestyle, health, lives, and economy throughout the countries in the world. As of June 25, 2020, Taiwan has so far successfully controlled this episode. In this narrative report, the authors, three Taiwanese physicians, are describing their participation and observation in the prevention of covid-19. **Methods:** Based on their hands-on practice in prevention work, observation, and reading the related articles, the authors are reporting what Taiwanese have done in this prevention of pandemic of covid-19. **Results:** Learning from a terrible experience of 2003 severely acute respiratory syndrome (SARS), Taiwanese have been preparing for infection control far advance of the actual event. Pooling all national resources, they have mobilized to stockpile personal protective equipment, to do rapid risk assessment, to use transparent communication, to enforce border control, to stop community transmission, to activate infection control committee at each hospital, to use informatics technology software, to have solid public health system, and to have the back-up from Taiwan National Health Insurance. **Conclusion:** Taiwan is fortunate to have knowledgeable leaders at the Central Epidemic Command Center who have been prepared to do infection prevention practice from covid-19 through conducting the drills for nosocomial infection, reinforcing quarantine, securing pharmaceutical and medical supplies, and promoting transparent communication, good infrastructure of public health system. Taiwan is really a model practitioner of the policy recommended by the WHO. Taiwan has been seen for its achievement in the world. But the irony

---

The Prevention of New Corona Virus Infection in Taiwan: A Report from Participants/Observers

Ying-Shih Su, M.D.<sup>1</sup>, Winston W. Shen, M.D.<sup>2,3</sup>, Wen-Sen Lee, M.D.<sup>1,4</sup>

1 Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Wan Fang Medical Center, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan

2 Department of Psychiatry, Wan Fang Medical Center, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan,

3 Department of Psychiatry, School of Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan

4 Department of Internal Medicine, School of Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan

<sup>1</sup>\*Corresponding author. No. 111, Section 3, Shing Long Road, Taipei 116, Taiwan

E-mail: Wen-Sen Lee <89425@wanfang.gov.tw>

---

is that Taiwan is currently is not a WHO member, and is not even granted with a status of a WHO observer. The authors strongly believe that Taiwan can help the WHO.

Key words: infection control committee, personal protective equipment, quarantine, transparent communication

“Chance favors the prepared mind.”

- Louis Pasteur, 1822 -1895

A French chemist and microbiologist

「チャンスは準備のできた心を支援する」

ルイ・パスツール,1822-1895

フランスの化学者および微生物学者

## I. はじめに

コロナウイルスは、1968年に最初に同定された人畜共通感染症を引き起こすRNAウイルス・ファミリーに属する(Wege,1998)。2019新型コロナウイルス感染症(covid-19)は、2003年の重症急性呼吸器症候群(SARS)の流行を引き起こしたコロナウイルス(SARS-CoV; SARS-CoV-1)と似たコロナウイルスによって引き起こされるが、SARSにちなんでSARS-CoV-2と命名された。台湾では、新型コロナウイルス感染症は、正式には「武漢肺炎」と呼ばれているが、それは中国武漢市に最初に発生した下気道感染症であるからである。医学雑誌「*The Lancet*」に掲載された武漢・金銀潭病院の中国人医師による最初の患者の一部を治療した報告では、2019年12月1日に人への最初の感染が確認されたことが記載されている。その後6か月という短期間に世界中が新型コロナウイルス感染症(covid-19)として知られるパンデミックの危機に瀕している。2020年6月10日時点で、少なくとも177か国で720万人を超える確定患者が確認されており([www.nytimes.com/interactive/2020/world/coronavirus-maps.html](http://www.nytimes.com/interactive/2020/world/coronavirus-maps.html))、2020年6月25日、世界保健機関(WHO)は、2020年7月には世界中で1,000万人を超える人がこの感染病に罹患すると推定している。

2019年12月31日にオープンソースプラットフォームパートナーであるPRO-MEDからの流行情報に基づいて、中国での新型コロナウイルスの

感染クラスター兆候が報告されたが、それは武漢のオープンソースからの情報によるものであった。

地理的近接性、歴史、文化、金融、経済のいずれの面においても台湾と中国は強く結びついている。武漢と台湾とは、飛行機、電車、バス、カーフェリー、船などのさまざまな交通手段により簡単に往来することができ、武漢から台湾への直行便はわずか5時間半しかかからない。台湾(人口2,360万人)には多くの人口密度の高い都市があることから、台湾における新型コロナウイルス感染症制御についての見通しは大変厳しいものと思われた。しかしながら、2020年6月20日の時点で、私たち台湾人はこれまで新型コロナウイルス感染症の流行阻止に成功していると評価されている。

この経験を踏まえて台湾の当事者/観察者として、台湾におけるCovid-19の予防活動について共有したい。台湾の国民健康保険の独特な背景と台湾の人々のライフスタイルを考慮すると、ここで述べる経験は日本など海外の全ての国では十分に適用できない場合もありうるが、台湾におけるCovid-19対策の経験は、私たちが透明性の高い責任ある専門的方法で行動すれば、新型コロナウイルスの流行を防ぐことができることを示している。ここで、台湾がコロナウイルス感染拡大を防ぐ戦いにおいて正しかったと思われる9項目を表に示しておきたい(表1)。

表1 台湾においてパンデミックを防止するために行われた措置

- 1 個人用保護具の備蓄
- 2 迅速なリスク評価の実施
- 3 透明性の高い情報共有
- 4 国境管理の強化
- 5 社会としての感染症対策
- 6 各病院における感染対策委員会の活性化
- 7 インフォマティクス技術ソフトウェアの活用
- 8 確立した公衆衛生ネットワークシステム
- 9 安定運営されている国民皆健康保険

## II. 台湾での新型コロナウイルス感染症の予防作業

### 1. 個人用保護具の備蓄

2003年のSARSパンデミック時には、中国政府は中国の新聞記者に対する検閲を通して情報を隠し、SARS発生に関するニュースの出所を隠蔽した。そのためSARSの流行により何百人もの台湾人が感染し、70人以上の死者がでて、台湾はSARS患者が世界で3番目に多い国となった。

当時、台湾はコロナウイルス感染症に対する経験がなく、少なくとも最初の時期にはWHO専門家からの支援の欠如は疑いなくこの問題の原因となった(Hsieh, 2003)。その間、医療用マスク(手術用マスクとN95マスクを含む)、人工呼吸器、医療用ガウン、感染防御用カバーオールが不足していたため、第一線の医療従事者として働くことへの恐怖、自信の低下、意欲の低下が見られた。さらに、小売市場での医療用マスクの供給不足は、一般市民の間ではパニック買いの引き金となった。

その結果、台湾の伝染病対策法が改正され、2003年に個人用保護具(personal protective equipment; PPE)備蓄の枠組みが確立された。この法律によると、中央政府・地方自治体・医療機関は、流行防止と初期の適切な供給を確保するために、PPE(手術用マスク、N95ガスマスク、作業服を含む)の最小在庫を維持することが定められており、流行の初期段階にある医療関係者を守るための措置となっている(Chen et al., 2017)。

今回、台湾CDCスタッフは、新型コロナウイルス感染症の最初の症例を確認してから3日後の2020年1月24日にすべての手術用マスクの輸出を停止したが、その頃からPPEの国内需要が急増し始めた(www.covid19.mohw.gov.tw/en/cp-4868-53730-206.html)。2020年1月末に、台湾行政院は60か所の組立ラインを構築して1日600万個のサージカルマスクを生産する提案を承認し、マスク生産量を1日あたり1,000万まで増やす計画とした(www.trade.gov.tw/English/Pages/Detail.aspx?)。パンデミックの初期には、購入の重複を避けるために、個人識別番号を通じてマスクを販売する措置がなされた(図1)。そして住民の近隣薬局で手術用マスクを配布するためにインフォマティクステクノロジーソフトウェアが活用された。その後は、手術用マスクの大量生産の体制が取られたことにより、台湾での86のマスク製造工場において、台湾軍も協力して良質のマスク製造を支援することとなった(Chen, 2020)。



図1 台湾の郵便局員が手術用マスクの配達を支援した。マスクは全国6,000箇所以上で販売された。購入者は台湾の健康保険カードを使用して本人の身元を証明し、購入の重複を回避した。国民は2週間ごとに9つのマスクを購入できた。マスク1枚はNT\$5(約¥16)であった。

このようなマスク配布の政策は、手術用マスクの供給不足問題を解決し、台湾が他の国を助けることができるようになり、実際に多くの国の支援となっている(www.mainichi.jp/20200421/k00/00m/030/159000c)。台湾行政院は、国営の台湾たばこ酒会社(TTL)と台湾砂糖会社(台湾)に75%ア

ルコールの生産ラインを増やすよう指示し、新型コロナウイルス感染症(2019-nCoV)による2月以降の在庫不足を解消することを期待しているが、これらの政策は、大衆の間でパニック購入を回避するのに役立つものである。

## 2. 迅速なリスク評価の実施

### 1) 武漢の新型コロナウイルス感染症の最初の症例に気づく

2019年12月31日、台湾CDCの疫学情報センター(EIC)は、プラットフォームPRO-MEDから最初の疫学情報を取得し、一連の新型コロナウイルス感染症の症例が中国で発生したことを知った。そのニュースは武漢のオープンソースからの情報であった。武漢の保健委員会は、その声明の中で27名がウイルス性肺炎に罹患し、そのうち7名が深刻な状態であったことを報じた。そして、2019年12月31日に武漢地方保健当局から疫学的警報が発表された。武漢の複数の医師が、中国で使用されている人気のソーシャルメディア(SNS)であるWeChatを介して情報を共有し、PTT掲示板システム(PTT Bulletin Board System)で情報を共有していた。

### 2) 直ちにWHOにケースを通知

2005年の国際医療規制に従って、台湾疾病管理センター(台湾CDC)の関係者は、同日WHO下のWHO支部に電子メールを送信し、武漢において「少なくとも7人の非定型肺炎の症例」が発生したことを連絡した。このメールは、2020年4月11日に発行された台湾CDC Webサイトの「新型コロナウイルス感染症の危険性についてWHOに警告した台湾発のメールに関する事実」というタイトルで投稿されている([www.cdc.gov.tw/En/Bulletin/Detail/PAD-1bwDHeN\\_bLaviBOuw?typeid=158](http://www.cdc.gov.tw/En/Bulletin/Detail/PAD-1bwDHeN_bLaviBOuw?typeid=158))。

### 3) 武漢からの全乗客を空港で症状検査

これと同時に、空港の検疫措置を実施し、武漢から台湾に飛来するすべての乗客を積極的に監視

する一連の準備措置を実施した。(なお、中国政府は2019年6月以降、中国の観光グループによる台湾訪問を禁止した。)

2020年1月12日、台湾の研究・診断・ワクチン開発センターのチームは、新型コロナウイルスに対するPCR検査法を改良し、当初の24時間を要する検査からアップグレードされた4時間で結果が判明する診断キットを導入した。このアップグレードされた検査の感度は10-10コピー/反応で、WHOが推奨する標準的なアッセイに匹敵するものであった。

## 3. 透明性の高い情報共有

2020年1月21日、台湾CDCは中国の武漢から到着した飛行機乗客に対する空港でのスクリーニングにより、新型コロナウイルス感染症に罹患した台湾人女性患者の最初の症例を特定した。疫学中央指令センター(Central Epidemic Command Center, CECC)は、その日以降毎日の記者説明会を開催した。

そして6月1日までの4ヶ月半以上、CECCは毎日の記者説明会を行なったが、140日間は新しい症例はなかった。この記者会見では、厚生大臣、CECCチームの陳時中氏とそのチームにより確認された最新の症例数が共有されると共に、陳時中氏は毎日の説明会質疑応答での質問に対応した。

CECCチームは、新型コロナウイルス感染症の拡散と予防に関する方法を提供し、正しい政策決定に役立てるよう努力した。CECCからのこれらのメッセージは、すべての新聞にすぐに再印刷され、すべてのテレビ番組で再度述べられて、国民の信頼を獲得することとなった。

また、CECCは新型コロナウイルス感染予防におけるキャンペーンのため多くの教育用ビデオ

テープを作成した。感染症の専門家は、ビデオテープで医師と看護師がマスクを着用し手を洗うことの重要性を強調し、その正しい手順を提示した。また、台湾精神医学学会は社会的距離を保持している間のメンタルヘルスを促進し、有酸素運動を奨励する2本のビデオテープを用意した。

この信頼感は社会の安定に影響を与え、国民が政府のガイドラインと規制に従うことを奨励し、虚偽の情報に基づく活動に対する人々の危害を減らすことに役立った。2003年のSARS発生後に、台湾CDCは、WHOが発出した「発生情報に関するガイドライン-信頼・早期の透明性・一般への通知・計画性-」(2005)に従って、危機管理における情報共有システムを改革していたことが役立った。

#### 4. 国境管理の強化

海外から輸入される病気を制御するために、台湾は2006年以来、赤外線温度計を用いた非接触能動監視プログラムを運営している。2020年2月以降、台湾は新型コロナウイルス感染症病流行の影響を受けた特定の国および地域から到着したすべての乗客に、必須の14日間の自宅検疫を受けることを要求しているが、すべての到着客に対して14日間の検疫要件を課すとの決定は、適切な時期になされるべきであり、重要な要件である。

桃園国際空港は台湾で最大の空港であるが、新型コロナウイルス流行が始まった当初、空港には1日あたり約11万人の乗客があった。感染拡大のリスクを制限するために、外国人乗客は桃園国際空港でのトランジットが禁止された。台湾人のみが台湾に来ることを許可され、到着後14日間の検疫隔離が必要とされた。すべての外国人は台湾に入国するためには特別な許可が必要であり、到着後14日間は強制検疫が必要とされた。桃園空港の総乗客数は1日あたり約300人にまで減少した。検疫のための14日間隔離を受けた国民

の総数は約5万人であった。ピーク時には、台湾全体で14日間隔離された人の総数は約5万人であった。

#### 5. 社会としての感染症対策

2020年2月11日に、新型コロナ専用のヘルスケアセンターが設置され、自宅検疫を受けている人の身体的および精神的健康評価を追跡するために、電話によるケアが実施された。さらに、CECCからの245名の専門看護師ボランティアによって感染源調査が行われた。2020年3月1日、全国を対象とした「自治検疫・隔離支援自治体支援事業」が施行されたが、この政策は、県/市の行政機関が地区の感染リスクに対する全体計画を担当し、自宅検疫中や自己隔離中の人に必要な生命的、心理的、医療的支援を提供することを目的としたものであった。

現在の県/市から提供される行政の人員には、村や近隣住民の行政責任者、警察、デング熱の医療・疾病予防に携わる政府部門などのボランティアグループが含まれている。このような体制は、県/市全体の人員配置と感染症対策におけるオペレーションについて高い防疫達成率を示した。

#### 6. 各病院における感染対策委員会の活性化

2008年から、台湾CDCは台湾認定病院評鑑暨医療品質策進會 (Joint Commission of Taiwan, JCT, [www.jct.org.tw](http://www.jct.org.tw))に、各病院の感染管理検査の品質改善プロジェクトの実施を委託した。(JCTは、台湾の病院のケアの質のランキング認定を支援する半政府組織である)。それに従い、各病院は十分な数の感染症専門医師と陰圧隔離ベッド数を確保することが求められている。表2に、台湾と日本におけるこれら2つの基本的要件の比較を示す。

表2 台湾と日本における隔離ベッド数と感染制御専門家人員の比較

	台湾	日本
人口	23,586,562 <sup>ア</sup>	125,988,000 <sup>イ</sup>
陰圧隔離病床数	970 <sup>ウ</sup>	1,871 <sup>エ</sup>
感染症専門医の数	774 <sup>オ</sup>	1,500 <sup>カ</sup>

情報源(2020年6月29日):

ア. 台湾内政部戸政司全球資訊([www.ris.gov.tw/app/portal/2121?sn=1591756622576](http://www.ris.gov.tw/app/portal/2121?sn=1591756622576))

イ. 日本の統計局ホームページ/人口推計(令和2年1月確定値, 令和2年6月概算値([www.stat.go.jp/data/jinsui/new.html](http://www.stat.go.jp/data/jinsui/new.html)))

ウ. 理事長の話・台湾感染症医学會([www.idsroc.org.tw/about](http://www.idsroc.org.tw/about))

エ. 社長致辭 | 關於學會・ | 日本傳染病學會([www.kansensho.or.jp/modules/about/index.php?content\\_id=2](http://www.kansensho.or.jp/modules/about/index.php?content_id=2))

オ. 守住醫院! 六大策略擴充醫療整備・台湾衛生福利部疾病管制署([www.cdc.gov.tw/Bulletin/Detail/dhGvIznwYoLuXXAkM98nxA?typeid=9](http://www.cdc.gov.tw/Bulletin/Detail/dhGvIznwYoLuXXAkM98nxA?typeid=9))

カ. 感染症指定医療機関の指定状況(平成31年4月1日現在)・厚生労働省. ([www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou15/02-02.html?fbclid=](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou15/02-02.html?fbclid=))

現地の保健当局に、経験豊富な感染管理担当者と感染症専門家が加わり、現地の病院調査が行われる。2017年以降、各病院の調査頻度は2年に1回以上に調整されている。すべての病院は、新興感染症に対する緊急対応計画を策定することが求められているが、この計画には、指揮応答部隊の構成、報告手順と情報管理、患者の輸送とケア、医療従事者の安全対策、環境の維持、感染管理、リスク評価が含まれる。各病院の医療従事者と感染症対策担当者の知識と臨床スキルを強化するために、訓練とトレーニングコースが開催されている。

2003年のSARSの経験から学んだ台湾の病院スタッフは、新型コロナウイルス感染症発生時の患者の流れを管理するために一定の方法を定めていた。すべての発熱患者は、旅行歴、接触歴、群集歴、および、職業歴を提示することが求められるという手順であった(図2)。

2020年2月以降、医師や看護師は別の医療チームに感染が広がり、病院全体の感染につながる可能性を減らすために、閉ざされた場所でのモジュラーチームにおける練習することが求められている。これまでのところ、台湾では新型コロナウイ



図2 台北医学大学万芳医学中心の正面玄関でのゲートキーピング。

10名の受付にいるスタッフが、患者に挨拶し、旅行履歴を確認するためにコンピューターで国民健康保険証を読みとる。すべての患者は病院に入る前に手術マスクを着用することを求められ、両手指は70%アルコールで洗浄消毒される。

ルス感染の院内クラスター発生のエピソードは1つだけであり、そのクラスターでの感染は1つの病棟に限定されたものであった。そのクラスターでは確認された全ケース9件(インデックス患者、同じ病棟の別の部屋での1人の患者、3人の看護師、1人の清掃スタッフ、および、3人の患者の家族)を特定し、彼らの濃厚接触者は14日間隔離された。

陰圧ベッドのある病院で新型コロナウイルス感染症患者を直接治療する場合、CECCは1日あたり、および、シフト毎に、それぞれNT\$10,000(約¥33,000)の追加ボーナス(bonus)を医師と看護師にそれぞれ支払うことになっている([www.cdc.gov.tw/Bulletin/Detail/qGeV6k12QbAaiXK6ECdomA?typeid=9](http://www.cdc.gov.tw/Bulletin/Detail/qGeV6k12QbAaiXK6ECdomA?typeid=9))。(2003年、SARS患者を直接治療した場合は、医師にはNT\$10,000、看護師にはNT\$5,000が支払われた。)

## 7. インフォマティクス技術ソフトウェアの活用

台湾では、新型コロナウイルスによる感染を防ぐために、また良い環境での仕事を続けることを支援するために、情報通信ソフトウェアが使用された。私たちの知る限りでは、このパンデミックを制御するために4種類のインフォマティクステクノロジーソフト

ウェアが導入されている。台湾政府には大臣級の専門家として唐鳳氏が、情報通信システム構築の仕事を手伝っているが、彼は、東京都とソウル市のマスク配布システムのためのマップ作製をも支援した。

#### 1) マスクの配布

新型コロナウイルス感染の初期に、台湾ではマスクの総数が不足していた。国民が特定の時間に過剰のマスクを購入することなく、全国民がマスクを購入できるようにするために、マスク配布ソフト (Ver. 1.0) を利用して、すべての人が毎週 2 枚のマスクを薬局で購入できるシステムを導入した。その後、マスクの製造が改善された後には、すべての人がマスク配布ソフト (Ver. 2.0) を使い、2 週間ごとに薬局で 9 枚のマスクを購入することができるようになった。最終的に、マスク配布ソフト (Ver. 3.0) では、2 週間ごとに、誰でも自分に割り当てられた 9 枚のマスクを使用でき、また、使用しない場合には自分の好きな国への寄付を指定することができるようになった。マスクの価格は NT \$5 (約 ¥18) であった。同一人物が過剰数のマスクを購入しないように台湾健康保険カードを使用するシステムであった。

#### 2) 隔離または自己隔離状態にある人の追跡

隔離中または自己隔離中の人は GPS 機能を備えた携帯電話を活用して、CECC は、対象者が指定場所から離れた場合には、隔離のためにスタッフを派遣しするシステムを利用した。

#### 3) 混雑場所の特定

CECC は、特定の人気のある場所が訪問者で混雑している場合に携帯電話の所有者がそこに行かないように、警告するシステム # 1988 を設定した。しかしながら、このシステムは 2020 年 6 月 25 日にアンドロイド (Android) と iOS の両方の携帯電話で廃止された。

#### 4) 旅行履歴の記録

台湾では、すべての国民が国民健康保険証を持っ

ていることから、このカードは国民識別カードあるいはパスポートとしての機能を担い得る。台湾国外から入国した場合にも国民健康保険証を読みとることにより、対象者の旅行歴を把握することができる。病院を受診する場合や、診療所の医師の診察を受ける場合にも、国民健康保険証により旅行歴を知ることができる (図 2)。

#### 8. 確立した公衆衛生ネットワークシステム

2003 年、台湾は SARS に対応して「SARS 委員会の防止と救済」委員会を設立し、状況を管理する対策を講じた。しかしながら、当時はリアルタイムに統合できる情報が不十分であり、対応への取り組みが遅すぎることが判明した。2005 年、台湾における公衆衛生緊急オペレーションセンター (PHEOC) として国民健康司令センター (NHCC) が設立された (Su et al, 2017)。このセンターは台湾 CDC 内に設置され、緊急事態への対応のために中央流行疫情指揮センター (CECC) が設置できる体制となった。これまでに、CECC は数回設置されており、デング熱 (dengue fever)、エンテロウイルス、新型インフルエンザ A ウイルス (H1N1、H7N9 を含む)、狂犬病、ジカウイルス (Zika virus)、SARS-CoV-2 感染に対応してまた。各地域での対応についても、各地域レベルの応答センターも設置することが可能である。

連絡先の追跡は、新型コロナウイルス感染を制御するために成功した感染拡大予防活動における重要な要素である。1980 年代以降、台湾でのフィールド疫学トレーニングとして、各レベルでの疾患発生の調査に参加するための研修生のトレーニングの支援活動を開始した。台湾の公衆衛生当局は、はしか (Chen et al., 2019)、デング熱 (Kuan and Chang, 2012)、新型インフルエンザ A ウイルス感染症などの発生調査のための訓練と訓練を定期的に行っている。このようなトレーニングを受けた者は、確認された症例の情報を入手し次第、この病気を発症した旅行者が登乗した飛行機の乗客と空港での連絡先を特定するためのトレーニングと経験を有してい



る。この旅行者の情報は24時間以内に外国の公衆衛生当局に渡されることになっている。

各レベルのスタッフは、出張記録を処理し、環境の消毒、流行の監視、検査室診断、健康教育を提供するために協力している。医療リソースを効率的に割り当てて派遣することにより、さまざまな公衆衛生上の緊急事態に直面する柔軟性を維持するために、台湾 CECC のスタッフは、6つの地理的領域に分割された医療ネットワークを立ち上げている。各地域にはリアルタイムにリンクされた情報を共有する事務所が置かれている。このシステムでは、実際に連絡先の追跡を可能にし、感染した乗客に連絡先を分離・識別・通知し、それらの連絡先を支援するように指示し、14日間の隔離を可能にする。つまり、新型コロナウイルスを制御する公衆衛生システムネットワークの確立に、これらのすべての経験が活用されている。

行政区分として、日本の都/府/道/県・区・町・市帯と同じように、台湾にも市/県・区/鎮/郷・里/村・鄰・戸がある。台湾では、選挙で選ばれた里長/村長は月給制であるが、これらの里長/村長は、14日間の隔離を実施し、隔離を受ける人々を支援するために不可欠なスタッフと見なされている。今回、CECCは台湾人の新型コロナウイルス患者が検疫を受けて隔離措置を受ける場合に、1日あたり NT\$1,000(約 ¥3,300)を支払った。

### 9. 安定運営されている国民皆健康保険

単一の健康保険システムである台湾の国民健康保険([www.nhi.gov.tw/english/Content\\_List.aspx?n=0B98DCEC6E834809](http://www.nhi.gov.tw/english/Content_List.aspx?n=0B98DCEC6E834809))は、これまで25年間安定して運営されてきた(Liao et al., 2013)。近年は、人口増加のために外来患者と入院患者の両方の健康保険の使用額が大幅に増加しており、財源不足の影響は低所得層または中所得層の人々により顕著にみられるようになった。台湾の人々は病気になると医療サービスを求めることに慣れ

ており、新型コロナウイルス感染流行の最中にも、医療者は潜在的な感染患者あるいは軽症患者をも含めて簡単に追跡・連絡することができた。これは感染症の流行との闘いに大きな力となった。

新型コロナウイルス感染症の発生初期には、ハイリスクの人々の流入と医療機関での感染リスクを効果的に回避するために、NHIAは「NHI MediCloud システム」を、行政院と CECC の指示のもとに運用した。個人データのセキュリティを前提にして、患者の旅行履歴と連絡履歴を照会する新しい機能が追加され、最前線の医療関係者が感染リスクを判断し、関連する感染対策を講じることを支援した。

NHIは妥当な自己負担により、台湾のすべての国民に無料の医療を提供している。重篤な疾患の証明書カードを持っている人は、必要なすべての自己負担金を支払うことを免除される。このカードを所有する患者には、認知症、一部の重度統合失調症、心臓移植既往のある心臓病、1型糖尿病、悪性腫瘍の患者が含まれている。もちろん、新型コロナウイルス感染症などの認められた重症感染症患者は、自己負担なしでNHIによる治療を受けることができる。そして、このような重症の新型コロナウイルス感染症患者は、すべて陰圧ベッドを有する部屋で入院することになる。

### III. 台湾での新型コロナウイルス感染症ケースの概要

2020年1月21日、台湾 CDC は、中国の武漢から帰国した旅客の空港での検査により、新型コロナウイルス感染症に罹患した台湾人女性患者の最初の症例を特定した。表3は、台湾におけるすべての新型コロナウイルス感染症症例数をまとめたものである。症例の大多数( $n_1 = 357$ )では症状があり、台湾国民または学生が台湾に戻った時、または、症状を発現した旅行者が14日間の強制検疫期間中に診断されたときに空港でのスクリーニングで診断された。ニューヨークとドバイからの

2つの復路便により、それぞれ10人以上の患者が国内に運びこまれた。

表3 台湾における新型コロナウイルス感染症患者の累積症例 (N = 447)

感染経路	症例数
海外から (n <sub>1</sub> )	356
地域から (n <sub>2</sub> )	55
軍艦から (n <sub>3</sub> )	36

死亡者数=7, 隔離解除者数=435

地域の症例 (n<sub>2</sub> = 55) は (表2)、過去14日間に海外旅行の履歴がなかった新型コロナウイルス感染症の患者であった。447人の新型コロナウイルス感染症患者のうち (表3)、36人 (n<sub>3</sub>) はパラオニューギニア訪問を含む2か月の訓練任務のために敦陸艦隊に搭乗していた者であった ([www.cdc.gov.tw/Bulletin/Detail/yUw1Gap0wSVi9g6W5FGL3Q?typeid=9](http://www.cdc.gov.tw/Bulletin/Detail/yUw1Gap0wSVi9g6W5FGL3Q?typeid=9))。この艦隊は磐石艦を含む3つの軍艦で構成されていたが、当初はその744人の兵士は休暇のために解放された。しかし、CECCはウイルスの拡散を防ぐために、744人の兵士と接触した可能性のあるすべての親族や友人 (特にガールフレンド) を自己隔離する必要があると考え、最終的に10の市/県の1,996人に自己隔離が通知された。その結果、幸いなことに、14日後の結果がすべて陰性であったことが判明した。

2020年1月21日、台湾では新型コロナウイルス感染症の最初の女性患者が発生したことから、その後中央流行疫情指揮中心 (CECC) は毎日の記者説明会を開催し、毎日の説明会はほぼ4か月間続いた。CECCは6月1日からしばらくの間、新規患者がいなかったため、毎週の説明会を開催した。6月24日、CECCは、突然に桃園空港から成田空港に到着した際に、20歳の日本人学生1人が新型コロナウイルス感染陽性とスクリーニングされたことを発表した。その学生は台湾で4か月間学校に通っていたことから、台湾で彼女との接触者を追跡して121名が14日間の検疫観察で特定されたが、DNAベースのスクリーニングの結果は否定的であった。幸いなことに、これらの121人のうち、

利用可能な64人の新型コロナウイルスに対する抗体の結果も陰性であった。

2020年7月5日の時点で、台湾では80日間連続して地域で発生した新型コロナウイルスのケースはない。CECCは、国際線の乗客への開放に対してはまだ慎重な態度である。海外の356症例のデータ (表3) の分析に基づいて、CECCは、台湾入国後5日目に検査した場合、93%の新型コロナウイルスが陽性であり、台湾入国後7日目に96%であることを見出した。ウイルス検査と14日間の検疫でスクリーニングされなかった場合、乗客の35%がウイルス検査陽性になるリスクがある。

今では、台湾人は国内旅行に制限はなくかなり普通の生活を送っているが、海外旅行については、海外の新型コロナウイルス感染が改善するのを待っている。CECCは、社会的距離が縮まっている場合は、手をよく洗い、マスクを着用して「新しいライフスタイル」を生きることを国民に推奨している。

#### IV. 結論

新型コロナウイルスのパンデミックの間、科学者たちは迅速に対応し、多くの新型コロナウイルス感染症関連の論文が主要な医学雑誌に掲載されている。雑誌 *The Economist* (2020) に掲載された記事は、この対応を高く評価している。しかし、新型コロナウイルス感染症に関する多くの公開された記事が取り下げられていることも確認できるし、2003年にSARSを制御するワクチンがいまだに完成されないままになっていることを覚えておく必要があるだろう。

新型コロナウイルス感染症では、CECCが感染拡大予防キャンペーンを準備し、現実的課題の解決を先に進めた。センターでは、感染制御を成功させるために、政府機関全体のリソースを統合することから始められたが、CECCによって行われた作業は次のように要約することができよう。

- ・疾患に対する知識と意識を改善するための情報を公開し、公衆との透明なコミュニケーションを図ったこと
- ・影響を最小限に抑えるため医療施設における院内感染対策訓練の計画と実施
- ・国際空港 / 港での検疫措置の実施
- ・品不足や価格高騰についての偽ニュースの発生を抑えて、公衆のパニックを抑制するために、医薬品や医療用品の準備を確実にしたこと。

幸いにも、現時点では、台湾はまだ重大な危険にはさらされていない。世界中の国々がロックダウンや経済活動制限を緩和し始めているが、このゼロ許容度の状況を維持し、経済成長を維持するためには、まだまだ大きな課題がある。しかし、台湾においてこの集団発生への対応から学んだ教訓は、感染症の集団発生を防ぎ、リソースを効率的に分配する戦略を改善するために役立つ可能性がある。台湾人は新型コロナウイルス感染症に対して民主的な戦略と方法で対応可能であると確信している。

実際、台湾は WHO が推奨する政策の実践者でもある。皮肉なことに、台湾人は現在 WHO のメンバーでなく、WHO のオブザーバーでもないが。

## V. 声明

この報告に記載されている意見は著者の個人的な意見であり、組織、機関、または、社会の意見を反映したものではない。

## VI. 財政支援とスポンサーシップ

なし。

## VII. 利益相反

すべての著者は、この報告を書く際に潜在的な利益相反を宣言していない。

## VIII. 参考文献

Chen YJ, Chiang PJ, Cheng YH, et al. (2017).

Stockpile model of personal protective equipment in Taiwan. *Health Security*, 15, 170-174.

Chen ZY (2020). MIT production being number one production: mask factories looking forward to having international orders. *Liberty Time*, June 22, 2020.

Coronavirus map: tracking the global outbreak. *The New York Times*, January 28, 2020.

Hsieh YH (2003). Politics hindering SARS work. *Nature* 423, 381.

Hu WL (2020). 台湾の公共衛生 台湾演義 (Channel 53).

Huang HI, Tai MC, Wu KB, et al. (2019). Measles transmission at an international airport-Taiwan, March-April 2018. *International Journal of Infectious Diseases* 86, 188-190.

Kuan MM, Chang FY (2012). Airport sentinel surveillance and entry quarantine for dengue infections following a fever screening program in Taiwan. *BMC Infectious Diseases* 12, 182.

Liao CC, Shen WW, Chang CC, Chang H, Chen TL (2013). Surgical adverse outcomes in patient with schizophrenia: a population-based study. *Annals of Surgery*, 257, 433-438.

Scientific publishing: high speed science (2020). *The Economist*, May 9-15

Su YF, Wu CH, Lee TF (2017). Public health emergency response in Taiwan. *Health Security*, 15, 137-143.

台湾から「日本加油」入りマスク 200万枚、成田到着真の友の証し」毎日新聞 April 22, 2020.

Wege H (1998), Coronavirus, Infection and Immunity. In: Wage H (ed) : *Encyclopedia of Immunology*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, pp. 658-661.

World Health Organization (2005) *WHO Outbreak Communication Guidelines*.

## 解題「台湾における新型コロナウイルス感染症の予防対策—当事者 / 観察者からの報告—」

大阪河崎リハビリテーション大学学長、仁明会精神衛生研究所所長 武田雅俊

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は世界中に拡大し、今も感染者は増加し続けている。この寄稿論文「The Prevention of New Corona Virus Infection in Taiwan: A Report from Participants/Observers」は、台湾における新型コロナウイルス感染症対策の成功についての報告であり、このような貴重な経験をご報告いただいた著者 Ying-Shih Su, Winston W. Shen, Wen-Sen Lee 先生各位に心からの御礼を申し上げたい。

著者の一人 Winston Shen 先生は、数年前に日本語の勉強を始められたばかりであるが、彼の書く日本語はたちまちのうちに上達し、本論文を上程されるまでになった。殆ど完璧な日本語に小生も多少の手を入れさせていただいたが、このようなタイムリーな論文を公表できることを嬉しく思う。

我が国においても緊急事態宣言が発令され、約2か月間にわたり不要不急の外出と学校(小中学校、高等学校、専門学校、大学)における教育活動を含めて多くの経済社会活動が停止を余儀なくされた。小生が勤務する大阪河崎リハビリテーション大学においてもコロナ禍のために大きな影響を受けたが、この機会にそのささやかな対応を報告しておきたい。

大阪河崎リハビリテーション大学は一学年160名定員のリハビリテーション専門職の養成に特化した単科大学であること、教職員のまとまりの良い比較的規模の小さい大学ということから、学生の勉学の継続と支援を第一に考えて対応してきた。本年4月以降の新型コロナに対する対応や意思決定は学長、副学長、三専攻長、教務委員会委員長、学生委員会委員長、事務局長により構成された危機管理委員会を毎週二回開催して、迅速に対応してきた。本年4月1-2日のオリエンテーションと4月3日の入学式は、感染拡大予防のために、ご来賓、新入生のご家族、在校生の参加を見送り、体育館で社会的距離(social distance)を維持した形で新入生をお迎えした。多くの大規模校が入学式を取り止めざるをえなかった中、一人の感染者もなくオリエンテーションと入学式を行うことができたことは、ありがたいことであった。新入生のご家族には、学長からの入学式式辞の内容をお手紙でお届けした。

4月7日に緊急事態宣言が発出されたため、対面授業を行うことはできなかったが、学生には自宅待機と自宅学習を呼びかけて個別の対応を心掛けた。危機管理委員会において授業体制について相談し、四月と五月は遠隔授業による対応とした。若い教職員が中心となりオンライン講義体制を整え、FDSO研修会で教員が猛勉強してなんとかリアルタイムでのオンライン講義を始めることができた。遠隔授業には、郵便やメールを利用した課題対応型、パワーポイント画像配信によるオンデマンド型、ビデオ配信と双方向通信によるリアルタイム型とさまざまな形を組み合わせ、各教員が新しい授業の提供に取り組んだ。PC環境が整っていない学生には大学で新たにPC30台を購入し、希望する学生に無償で貸与した。そして、6月の第一週から分散登校を開始した。この時期は消毒用アルコールが入手困難であり、次亜塩素酸水を校舎内の机・椅子・機器の消毒に使用した。そして、学生各人に携帯できるように次亜塩素酸水入りの小ボトルを配布した。6月中旬からアルコールが入手できるようになり消毒用アルコールを配布した。小ボトルには「コロナ危機を乗り越えよう! Re-try, Re-birth, Re-habilitation」のシールを張り、学生からの医療従事者への支援のメッ

セージを託した。

6月の第一週は、月曜日に一年生のみ、火曜日に二年生をみの登校とし、水曜日は学舎の清掃消毒のためにお休みとし、木曜日に三年生、金曜日に四年生が登校した。学生の登校がラッシュ時間と重ならないように午前10時10分の授業開始、60分授業を4限の短縮とし、午後3時10分には授業終了とした。6月の第一週には、第一限の各専攻のホームルームにおいて学生たちの健康状況、遠隔授業の進行状況を各担任が細かく指導した。特に新生生に対しては、第一限の情報処理学入門で、Teamsを用いた遠隔授業の体制と進め方について説明した。6月第二週は、月曜日と火曜日に一年生および二年生、水曜日は学舎消毒のために休講、そして、木曜日と金曜日は三年生および四年生の登校日とした。月曜、火曜、木曜、金曜とも午前9時から午後3時10分までの5限60分の授業を行なった。そして、ようやく6月第三週から通常授業の体制に復帰した。これまでの変則的な時間割から通常的时间割に復したのであるが、より大きな講義室を使用して教室内が過密にならないように配慮し、講義室の清掃消毒、窓の開放、前後左右空けての着席など、感染拡大予防に努めながら、通常的时间割をこなしてきた。殆どの大規模校が前期は遠隔授業を行うと決めている中で、このように早期に学業を再開できたことは本学の教職員が一致団結して取り組んだ結果であり、誇りに思っている。

6月の第三週と第四週は、これまでの授業の遅れを取り返すことで精一杯であったが、その遅れは他大学と比較しても、最小限で乗り切れたように思う。7月からは、四年生の学外実習が始まったが、本学では幸いにも十分な数の実習先を確保することができており、各専攻の四年生は例年通り卒業研究発表会をこなした後、7月6日から学外実習に出かけた。本学では、5月の体育祭や保護者説明会、実習指導者会議など多くの行事を断念せざるを得なかったが、そのような厳しい状況の中でも学業の継続と学生支援を軸に大学運営を続けてきており、コロナ危機に対する本学の取り組みからも、教学に対する本学の考え方と姿勢をご理解していただきたいと思っている。

COVID-19の感染拡大は社会全体を大きく変化させた。2020年7月21日現在、世界での感染者数は1400万人、死者数は約60万人であり、わが国の感染者数は約26000人、死者数約1000人を数えている。いったん収まったかに見えた新規感染者数は7月になって再び増加し、第二波の様相を示しており、COVID-19が短期間で終息するとの見込みはない。

振り返ってみると、人類の歴史は感染症との戦いの歴史であった。14-17世紀に猛威を振るったペスト、18世紀の天然痘、19世紀のコレラはパンデミック感染症の代表であるが、20世紀になって最大のパンデミックは1918年のスペイン風邪(インフルエンザH1N1)であった。3年間、3波にわたって襲ったスペイン風邪パンデミックにより全世界人口の1/3にあたる5億人が罹患したとされており、わが国においても約2400万人が罹患し、死者数39万人、致死率1.6%の猛威を振るった。

2020年2月初旬に600人の感染者を出したクルーズ船ダイヤモンド・プリンセス号を発端として緊急事態宣言が解除された5月25日までの半年は、わが国において都市ロックダウンはなかったものの、感染拡大防止のために、学校や大学の閉鎖を含めて多くの社会経済活動が停止された。そして、今は、経済活動がゆっくりと再開され、新しい生活様式が模索されつつある。大阪河崎リハビリテーション大学は、リハビリテーション専門職を養成する小規模の大学であるが、教学においては遠隔授業の導入、学舎における3密の回避、校舎の出入りに際してのアルコール消毒、手洗い・マスク着用など、感染拡大予防に配慮した大学運営を行ってきた。医療系大学としてwith Corona時代の新しい教学の在り方を手探りしながら進んでいきたい。

総説

# パーキンソン病のタンパク質ミスフォールディングとプリオン仮説

一般財団法人仁明会 精神衛生研究所 三好功峰

## Abstract

Protein misfolding is a process in which protein fails to fold into its native functional conformation. This process leads to precipitation of a number of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, frontotemporal lobar degeneration, Huntington's disease and amyotrophic lateral sclerosis. Aggregation of pathologic  $\alpha$ -synuclein in neurons, due to misfolding, seeding, cell-to-cell transmission, in prion-like manner is a key component of pathology of Parkinson's disease. In addition, impairment of degradation of pathologic protein may cause an accumulation of misfolded  $\alpha$ -synuclein to form amyloid fibrils. Recent literatures of protein misfolding as well as "prion hypothesis" in Parkinson's disease are reviewed in the present paper.

Key words: パーキンソン病、ミスフォールディング、細胞間伝播、タンパク質分解、プリオン仮説  
Parkinson's disease, Misfolding, Cell-to-cell transmission, Protein degradation, Prion-hypothesis

## I. はじめに

高齢化社会における精神科臨床で、認知症やそれに伴う精神症状の治療をする機会は多くなっている。その原因疾患であるアルツハイマー病やパーキンソン病(レビー小体型認知症を含む)などの神経変性疾患は、精神医学においては極めて重要な疾患である。

近年、これらの神経変性疾患の多くは、“タンパク質の異常な折りたたみ(ミスフォールディング)”によるものであって、蓄積するタンパク質( $\alpha$ -シヌクレイン、 $\beta$ -アミロイド、タウなど)の間にはプリオンと共通する点があることが明らかにされている。

本稿では、タンパク質ミスフォールディングやプリオン様の性格について特に活発に研究が行われているパーキンソン病について、プリオン仮説の基礎となっている事柄について述べ、

神経変性疾患についての新しい理解に役立てることとしたい。

## II. タンパク質ミスフォールディング病

正常タンパク質は、折りたたみ folding がなされることで機能しているが、変性によって異常な折りたたみ(ミスフォールディング misfolding)が生じ、不溶化して、細胞内(あるいは細胞外)に蓄積する疾患は、“タンパク質ミスフォールディング病 protein misfolding disorder”、あるいは、タンパク質コンフォメーション病 protein conformation disorder と呼ばれる<sup>21,57,58,66)</sup>。

パーキンソン病とともに、アルツハイマー病<sup>3,7,18,23,26,27,48,56,59,64)</sup>、前頭側頭葉変性症<sup>25)</sup>、筋萎縮性側索硬化症<sup>55)</sup>、ハンチントン病<sup>46)</sup>などは、タンパク質ミスフォールディングがみられる疾患であるが、凝集するタンパク質は、プリオン様の作用をすることが明らかになっている。また、異常タンパク質の処理機構の障害がこれらの疾患の発症の原因となることも注目されている。

---

Protein Misfolding and Prion Hypothesis in Parkinson's Disease  
Koho MIYOSHI, MD, PhD  
Jinmeikai Research Institute for Mental Health  
4-31 Koshimizu-cho, Nishinomiya, Hyogo, Japan 662-0864

表1 神経変性疾患と異常タンパク質の蓄積

疾患名	病変、封入体など	関連のあるタンパク質
パーキンソン病	レビー小体	$\alpha$ -シヌクレイン
アルツハイマー病	老人斑	A $\beta$ ペプチド (1-40,1-41,1-42,1-43)
	神経原線維変化	3-リピートタウ 4-リピートタウ
プリオン病	海綿状変化	プリオン
多系統萎縮症	オリゴデンドログリア封入体	$\alpha$ -シヌクレイン
前頭側頭型認知症	ピック小体	3-リピートタウ
皮質基底核変性症	CBD 封入体	4-リピートタウ
進行性核上麻痺	PSP 封入体	4-リピートタウ
	グリア細胞質封入体	$\alpha$ -シヌクレイン
運動ニューロン病を伴う 前頭側頭葉変性症	ユビキチン封入体	TDP-43
ハンチントン病	核内封入体 細胞体封入体	ハンチンチン huntingtin
筋萎縮性側索硬化症	プニナ小体 軸索スフェロイド	TDP-43 SOD1
歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症	核内封入体	アトロフィン Atrophin 1

### Ⅲ. パーキンソン病のプリオン仮説

#### 1. 病変の進行のパターン

パーキンソン病において、 $\alpha$ -シヌクレインの蓄積が最も早く始まるのは、腸管の上皮であり、マイスナー神経叢、アウエルバッハ神経叢などの腸管神経から、逆行性に迷走神経系を経て延髄の迷走神経背側運動核に至る(ステージ1)。その後、縫線核、網様体、青斑核、脊髄の自律神経核(ステージ2)、上部橋被蓋、黒質稠密部、扁桃核、被蓋脚橋核、前脳基底部大細胞核(ステージ3)、扁桃核、側頭葉の中間皮質の前内側(ステージ4)、中間皮質、大脳皮質連合野・錐体細胞(ステージ5)、大脳新皮質(ステージ6)と進行する<sup>6,8,9,10)</sup>。この拡散はプリオンの様に、シナプスを介して細胞間の伝播がなされるものと考えられた<sup>8)</sup>。

Braak H ほか<sup>6,9)</sup>の記述によれば以下の通りである。

#### 1)ステージ1

パーキンソン病における最も初期の変化(ステージ1)は、延髄の迷走神経の背側運動神経核と嗅神

経の前方において、免疫組織化学的に $\alpha$ -シヌクレインの出現をみるかたちで出現する。迷走神経の軸索遠位部は、腸管のマイスネル神経叢とシナプスを介してつながるが、 $\alpha$ -シヌクレインの蓄積は腸管の神経系においても認められる<sup>5,13,9,24)</sup>。

#### 2)ステージ2

つぎの段階(ステージ2)では、嗅神経と迷走神経背側運動神経核に加えて、縫線核、網様体、青斑核などに $\alpha$ -シヌクレインの出現がみられる。これは臨床症状として気づかれない、いわゆる「前症状ステージ」の段階である。

#### 3)ステージ3

ステージ3では、以上に加えて、橋被蓋、黒質稠密部、扁桃核、脚橋被蓋核、前脳基底部の大神経細胞核などに病変がみられる。この段階となつて、はじめてパーキンソン病の主要病変とみなされてきた黒質において $\alpha$ -シヌクレインの蓄積(レビー小体、レビー神経突起)が認められる。

#### 4)ステージ4

その後の段階(ステージ4)において、大脳皮質

において変化がみられるようになる。最も早い大脳皮質の変化は、側頭葉の前内側の中間皮質においてみられる。扁桃核の病変も重篤となる。臨床的に、パーキンソン病の運動症状が明らかとなるステージ3、4の段階である。

#### 5) ステージ5とステージ6

ステージ5とステージ6と一括して呼ばれるのは、黒質稠密部はメラニン含有神経細胞が脱落し、大脳病変は側頭葉中間皮質(梨状皮質、内嗅皮質、傍海馬皮質、帯状回)から新皮質に広がった時期である。大脳皮質の錐体細胞にはレビー小体が見られる。まず連合野に、ついで、一次的知覚運動野も変化が及ぶ。パーキンソン病に特有の臨床症状が出現し、自律神経系、辺縁系、知覚運動系の全ての症状がみられる。

ただし、パーキンソン病の病変は、アルツハイマー病の神経原線維変化(タウ)の出現が合併することも少なくない。その場合は、脳幹における $\alpha$ -シヌクレイン沈着のみ見られないこともある。

また、別の経路、つまり嗅球辺縁部から前嗅覚、扁桃核へ拡がる経路<sup>17,34,60)</sup>での拡散は、以上の病変の拡散と並行して行われるとされている。大脳に直接つながる部位であるため、この経路はレビー小体型認知症などの大脳症状が初期から目立つ病型においては重要な意味をもつ可能性がある。このように、病変は2ヶ所から始まるという考えは“二重ヒット仮説 dual-hit hypothesis”と呼ばれている。

凝集した病的な $\alpha$ -シヌクレインは、正常な $\alpha$ -シヌクレインを病的なものに変換し、神経ネットワークでつながる神経細胞間でプリオンの様に伝播されるとみなされた。つまり、神経細胞の軸索を経て、シナプスを介し、次の神経細胞につながるとするのが、“プリオン仮説”である。それによって長距離のタンパク質輸送 long-distance protein transmission が可能となると考えられた。

ただ、プリオン仮説のみで理解しようとすれば、次のことが疑問点として浮かびあがってくる。

1) 病変が神経細胞間で連続的に拡がってゆくとす

れば、初発病変のすぐ近くに位置する脳幹や中脳にある神経細胞で $\alpha$ -シヌクレインの蓄積をみないことがあることの説明がつかない。

2) ドパミン系細胞や軸索の分枝が多い神経細胞では、 $\alpha$ -シヌクレインが蓄積しやすい<sup>69)</sup>。

3) パーキンソン病脳では、髄液<sup>61)</sup>、脳脈管系、グリア細胞<sup>33)</sup>にも $\alpha$ -シヌクレイン凝集がみられる。これを介した病変の拡散も可能である。

したがって、今日では、プリオン様の細胞間伝播と共に、それぞれの細胞自体の傷害の受けやすさも病変形成の副次的要因として関わっていると考えられている<sup>65)</sup>。

## 2. ヒト移植ドナー細胞のレビー小体

いまひとつ、プリオン仮説のきっかけとなったのは、治療のために胎児ドパミン細胞が線条体へ移植されたパーキンソン病患者の剖検時に、胎児由来の細胞においてレビー小体や $\alpha$ -シヌクレインの蓄積が認められたことである。

パーキンソン病治療の目的で行われた胎児の黒質細胞のパーキンソン病患者の線条体への移植した症例で、11～13年後に行われた剖検の神経病理所見が報告された<sup>30,35)</sup>。移植されたドパミン系神経細胞において免疫組織化学的に $\alpha$ -シヌクレイン、ユビキチン陽性で、レビー小体の形態を示す構造物が認められた。これはヒトにおいて異個体由来の神経細胞間で $\alpha$ -シヌクレインの、プリオン様伝播が行われたことを示しているとされた。

## IV. $\alpha$ -シヌクレインのプリオンの特徴

その後、以下に述べるように、パーキンソン病における $\alpha$ -シヌクレインは、プリオン様の機序により、蓄積し、細胞間において伝播し、アミロイド線維が出現し、動物においては個体間での伝播をすることが明らかにされた。

### 1. 正常 $\alpha$ -シヌクレイン

タンパク質はリボゾームにおいて産生され、小



胞体に送られて、正常な形に“折りたたまれる(フォールディング folding)”ことによってタンパク質特有の機能を獲得する。

$\alpha$ -シヌクレインはアミノ酸 140 残基からなるタンパク質であり、神経細胞体の核周辺やシナプス前終末に存在する。SNCA 遺伝子によってエンコードされるが、選択的スプライシングによって3種のアイソフォームが生ずる。そのうちの 140 残基のものが主である。アミノ酸配列は、「N 末端領域(1 - 60 残基)」、「非アミロイド成分 NAC(61 - 95 残基)」、C 末端部分(96 - 140 残基)から成り立っている。N 末端領域では、アミノ酸配列(KTKEGV)を含む 11 残基の不完全な 7 回(R1 ~ R7)の繰り返しの中の R5 の一部までを含む。さらに「非アミロイド成分」では、R5 ~ R7 の繰り返しがある。この部分は  $\beta$  シートの形成に関わる。C 末端はプロリンの豊富な酸性度の高い部分である<sup>42,63)</sup>。

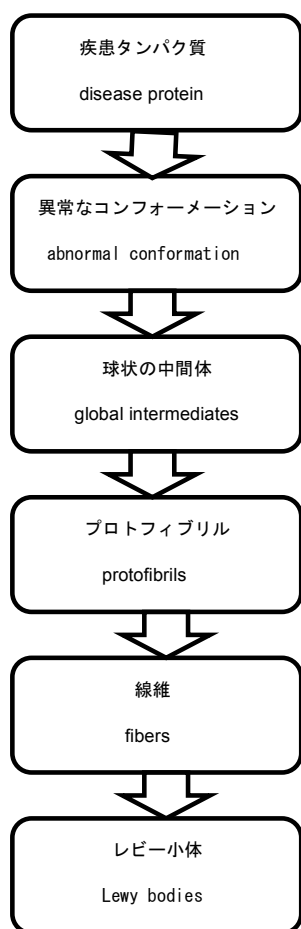


図1 パーキンソン病における $\alpha$ -シヌクレインの形態の変化 (Ross et al.2004 より、改変)

## 2. ミスフォールディングとシーディング

パーキンソン病で見られるレビー小体は $\alpha$ -シヌクレインが主成分である<sup>2,62)</sup>。タンパク質ミスフォールディングは、老化、酸化ストレス、ミトコンドリア異常、遺伝子異常など、さまざまな原因によって起こる。

正常 $\alpha$ -シヌクレインは、主に、 $\alpha$ -ヘリックス構造をとり水溶性であるが、変性すると、 $\beta$ -シート構造が多くなり、不溶性となる。タンパク質ミスフォールディングが起こると、立体構造(コンフォメーション)は変化する<sup>11,43)</sup>。このとき、タンパク質の形態は、異常なコンフォメーションに続いて、球状の中間体 globular intermediates、プロトフィブリル、アミロイド線維、レビー小体と変化して行く<sup>58)</sup>。

パーキンソン病では、迷走神経背側運動神経核の軸索の遠位部に蓄積するが逆行性に細胞体に運ばれ、胞体においてアミロイド線維となりレビー小体を形成する。また、神経突起ではレビー神経突起となる。

$\alpha$ -シヌクレインのモノマーは、まず、翻訳後修飾 post-translational modifications (アセチル化、リン酸化、ニトロ化など)を受け、2 個集まってダイマー、数個が集まってオリゴマーとなる。 $\alpha$ -シヌクレインのオリゴマーは、自らが鋳型となって

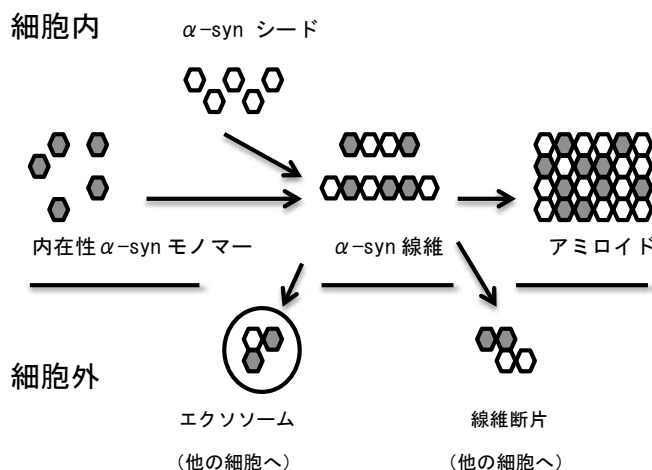


図2  $\alpha$ -シヌクレインのシーディング (Ouestat, et, al.2014 より、改変)

正常の $\alpha$ -シヌクレインを、自らと同じ異常な $\alpha$ -シヌクレインに変換する<sup>57)</sup>。このようにして、異常なシヌクレインが次々と産生されて行く。この過程はシーディング seeding と呼ばれる。そして、鋳型の役割をする異常タンパク質がシード seeds である。異常タンパク質の産生、拡散に関わる現象である。

このシーディングはプリオンにおいて初めて知られ、後に $\beta$ -アミロイドや $\alpha$ -シヌクレインでも明らかにされた。今日では、 $\alpha$ -シヌクレインのプリオン様の働きによる凝集は、多くの研究で確かめられている<sup>4,12,14,28,31,41,47,49,65,67,70)</sup>。

さらに $\beta$ シート部分が重層となって強固に折りたたまれた構造となり、アミロイド線維となって細胞内に蓄積されて、細胞死の原因となる<sup>40)</sup>。レビー小体となると細胞毒性は減少するとされている。

線維化した $\alpha$ -シヌクレインの立体構造は、近年、クリオ電子顕微鏡<sup>22,36)</sup>や固体核磁気共鳴<sup>68)</sup>で明らかにされているが、ギリシャ鍵様式 Greek Key motif に配列し、立体化した $\alpha$ -シヌクレインから成り立っている。これが、さらに一定のパターンで幾何学的に配列され、全体として、“対になって捻れた”巨大なアミロイド線維となっている。このアミロイドには、立体構造の異なる 1a (Rod) 型、1b (Twister) 型、2a 型、2b 型の 4 種類がある<sup>42)</sup>。

変性 $\alpha$ -シヌクレインが正常 $\alpha$ -シヌクレインを異常型に変換する場合を、同種シーディング (homotype seeding) という。一方、 $\beta$ アミロイドのような異種タンパク質が $\alpha$ -シヌクレインを凝集するときには、これを異種シーディング heterotypic seeding あるいは交叉シーディング cross seeding と呼ぶ<sup>51)</sup>。多系統萎縮症は、 $\alpha$ -シヌクレインがオリゴドンドログリアに蓄積する疾患であるが、パーキンソン病とは異なったシードの株 strain によると考えられている<sup>72)</sup>。

### 3. 細胞間の伝播

$\alpha$ -シヌクレインは、細胞間において伝播する。

今日では、シナプスを介する以外の経路も明らかにされている。

変性した $\alpha$ -シヌクレインは、オリゴマーやプロトフィブリルといったモノマーが数個集まって凝集した断片が以下に述べる過程によって細胞膜を通過して細胞外に出て行き、それが他の細胞内に取り込まれることによって細胞間の伝播が行われる。

細胞内に生じたオリゴマー (あるいはプロトフィブリル) は、細胞膜を抜けて細胞外に排出される。その過程は、エクソサイトーシス exocytosis によってエクソソーム exosome に取り込まれるか、あるいは直接抜けだす direct penetration のかたちをとる<sup>21,49)</sup>。

細胞外にでたオリゴマーは、他の細胞内に伝播してゆく。その経路はいくつもあって、エクソソームに取り込まれ細胞膜に接着し細胞内に入ったり、エンドサイトーシス endocytosis によったり、細胞膜を直接貫通 direct penetration したり、細胞間のナノチューブ・トンネルと呼ばれる通路を経由したり、さらには受容体を介する receptor-mediated internalization などによって他の細胞内に侵入する<sup>21,49)</sup>。巨大なアミロイド線維そのものが細胞間を伝播するわけではない。

他の細胞に取り込まれたオリゴマーは、細胞内に入るとサイトソル(細胞質ソル cytosol)に取り込まれ(endocytic trafficking), リソソーム・オートファジーで処理されて無害なものに変化する。しかし、この処理が十分になされないと、シードとして細胞内に存在しこの細胞内に内在している $\alpha$ -シヌクレインのモノマーを変性させ、不溶化し、線維化しアミロイドを形成する過程が始まってゆく<sup>21)</sup>。

マウス脳内に注入された $\alpha$ -シヌクレインは、神経細胞間に伝播が行われる<sup>50, 54)</sup>。脳梁を切断した動物では接種の反対側には $\alpha$ -シヌクレインは運搬されない<sup>19)</sup>。

### 4. 個体への伝播

動物(主に野生型マウス、遺伝子組替えマウスなど)における $\alpha$ -シヌクレイン接種実験では、“パー

キンソン病あるいは他のシヌクレオパチーの脳のホモジネート”、“ $\alpha$ -シヌクレインを発現した遺伝子組み替え動物から得た脳組織あるいは $\alpha$ -シヌクレインの線維”などが用いられている<sup>52)</sup>。接種は脳内(線条体、黒質)<sup>32,38,45,53,73)</sup>のほかに、鼻腔<sup>20)</sup>、口腔・腸管<sup>37)</sup>、血中<sup>37,53)</sup>などの経由で行われており、接種を受けた個体での $\alpha$ -シヌクレインの蓄積が報告されている。

また、パーキンソン病脳に移植された胎児のドパミン細胞に $\alpha$ -シヌクレインが蓄積したことは、ヒトにおいても、異個体由来の神経細胞間に伝播が行われたと考えることができる<sup>30,35)</sup>。

## V. 変性したタンパク質の処理

変性し不溶化したタンパク質は細胞内(あるいは細胞外)に蓄積するが、通常は不要のタンパク質として一定の処理機構によって処分される。不要のタンパク質の処理が適切に行われないことも、タンパク質ミスフォールディング病の発症の原因となる。

不要となったタンパク質を処理する一般的な過程には、細胞内外におけるプロテアーゼで分解されるプロセスがある。そのほかに、ユビキチン-プロテアソーム系 ubiquitin-proteasome system: UPS、オートファジー・リソソーム系 autophagy-lysosome pathway; ALP によっても処理される。

ユビキチン-プロテアソーム系では、不要となっ

て処理されるべきタンパク質に標識として、ユビキチンが付加され、それを処理に関わるプロテアゾームがそれを認識し、処理するというプロセスである。

オートファジー・リソソーム系では、細胞質に異常タンパク質が出現すると、小胞体にリン脂質が集まってオートファゴソーム autophagosome (あるいはオートファジー小胞 autophagic vesicles)を形成し、これが細胞内のリソソームと膜融合し、オートリソソーム autolysosome を形成する。そして、そのなかに取り込まれたタンパク質が分解される。シャペロンの介在するオートファジーもある。シャペロンは変性したタンパク質が正常にフォールドされるのを助けるタンパク質であるが、タンパク質の品質管理にも関わっている。

$\alpha$ -シヌクレインを処理するタンパク質分解酵素には Kallikrein-6 や caplapin-1 があり、その活性の低下はパーキンソン病の発症に関連すると考えられている<sup>44)</sup>。そのほか、タンパク質の処理に関わる酵素については表2に表示した<sup>15,16,71)</sup>。

また、加齢、ミトコンドリアの異常、酸化ストレスなどは細胞内の異常タンパク質の処理機構を障害する<sup>1)</sup>。また、細胞死によってミクログリアの活性化(炎症反応)が生じ、病変を悪化させるとされている<sup>15,16,71)</sup>。

表2  $\alpha$ -シヌクレインの分解処理プロセス (Oueslati, et al.2014 に基づいて作成)

	蛋白分解プロセス	蛋白分解を促進するもの
細胞外環境 extracellular milieu	細胞外プロテアーゼ extracellular proteases	メタロプロテイナーゼ(metalloproteinase) MMP3、Plasmin、KLK6
細胞体 cytoplasm	細胞内プロテアーゼ intracellular proteases	カテプシン(Cathepsin) カルパイン(Calpains) KLK6 (Kallikrein-related peptidase 6)
	ユビキチン-プロテオソーム系 Ubiquitin-proteasome system	
	マクロオートファジー Macroautophagy	PLK2 (Polo-like kinase 2)
	シャペロン介在性オートファジー Chaperone-mediated autophagy	シャペロン(Chaperone) カテプシン(Cathepsin) リソソーム関連膜蛋白タイプ2A(LAMP-2A)

表3 代表的な家族性パーキンソン病の類型 (Klein, et al. 2012 より)

単遺伝子型病型	症状		Gene locus	
SNCA (PARK1)	早発型	優性	4q21-22	$\alpha$ -シヌクレインの過剰産生
SNCA (PARK4)	早発型	優性	4q21-q23	
LRRK2 (PARK8)	定型 PD	優性	12q12	マクロオートファジーの障害
Parkin (PARK2)	早発型	劣性	6q25.2-q27	マイトファジーの誘導、変異による発症
PINK1 (PARK6)	早発型	劣性	1p35-p36	マイトファジーの誘導、変異による発症
DJ-1 (PARK7)	早発型	劣性	1p36	抗酸化力の低下
ATP13A2 (PARK9)	Kufor-Rakeb 症候群 <sup>(*)</sup>	劣性	1p36	プロテアソーム機能の障害

(\* Kufor-Rakeb 症候群：パーキンソニズム、認知症、痙性麻痺、核上性注視麻痺)

## VI. 家族性パーキンソン病

不要となったタンパク質の処理機構の障害が孤発性パーキンソン病の発病に関わることは、遺伝子異常による家族性パーキンソン病の場合をみても推測することができる<sup>29)</sup>。代表的な家族性パーキンソン病のひとつである  $\alpha$ -シヌクレインをコードする SNCA 遺伝子の点突然変異(A30P, E46K, A53T, H50Q, G51D, A53E)や遺伝子重複 duplication は、 $\alpha$ -シヌクレインの過剰産生を引き起こす。 $\alpha$ -シヌクレインの過剰産生が蓄積の原因となるのは、孤発性パーキンソン病の場合と同様である。

しかし、そのほかの遺伝子異常による家族性パーキンソン病では、むしろ、タンパク質の処理機構の障害が目立っている。例えば、LRRK2 の異常はマクロオートファジーの障害を引き起こし、酸化ストレスに対する抵抗性を下げためパーキンソン病が発症するとされているし、Parkin や PINK1 の異常は古くなったミトコンドリアの選択的分解(マイトファジー mitophagy)の障害が生ずるとされている。DJ-1 は酸化ストレスに対する耐性に関連するし、ATP13A2 では、プロテアソーム機能の障害をきたす。

## VII. プリオン病との類似と相違

近年、パーキンソン病の  $\alpha$ -シヌクレインのプリオン様の機序に関する知見は急速に集積されてい

る<sup>39)</sup>。異常型プリオンの蓄積が原因となるプリオン病には、ヒツジのスクレーピー、牛の海綿状脳症、ヒトでは、ニューギニアのクル Kuru、それに弧発性、遺伝性、獲得性(医原性)のクロイツフェルド・ヤコブ病などがある。

その原因となるプリオンには、以下のような特徴がある。

- 異常型プリオン(PrP<sup>sc</sup>)と正常プリオン(PrP<sup>c</sup>)のタンパク質のアミノ酸の組成は同じであるが、立体的な折りたたみ構造(コンフォーメーション)が異なっている。正常のプリオンは  $\alpha$ -ヘリックスを多く含み、異常型プリオンは、 $\beta$ シート構造を多数含む異常な折りたたみ(ミスフォールディング)がなされている。
- 異常型プリオンでは、プロテイナーゼ抵抗性となり、不溶化されて、凝集体を形成する。病理学的な変化の特徴は海綿状変性であるが、クルやスクレーピーでは、アミロイド線維によって老人斑様のプラークが作られる。
- 異常型タンパク質がシードとなって、正常の  $\alpha$ -シヌクレインを異常な  $\alpha$ -シヌクレインに変換する(シーディング)。
- 異常型プリオンの細胞間伝播、個体間伝播が行われる。

パーキンソン病における  $\alpha$ -シヌクレインでも、  
1) タンパク質ミスフォールディングが行われる、2)

不溶化され、球状の中間体、プロトフィブリル、線維、レビー小体と変化する、3)オリゴマー（あるいはプロトフィブリル）は、シードとなって正常の $\alpha$ -シヌクレインを異常なものに変換する、4)細胞間や個体間の伝播する、などの点で、プリオンと同様の働きが見られる。

このように、プリオン病は、パーキンソン病と類似点が多いが、パーキンソン病では、長年にわたる慢性の経過をとることや、海綿状変性は認められないこと、さらに、ヒトにおける異個体間の伝染による発症の報告がない<sup>21)</sup>こと、などは重要な相違点である。

タンパク質ミスフォールディング、シーディング、細胞間伝播の機序などのプリオン病とよく似た現象が、パーキンソン病を含めたいくつかの神経変性疾患において報告されはじめたことによって、神経変性疾患の概念の根本的な変更がなされつつある。もちろん、新しい理解にもとづく治療の開発が進められることが期待される<sup>66,73)</sup>が、それと同時に、ヒトにおける医原性の伝播が絶対におこらないように輸血、手術、移植治療などの場面での、万全の対応が必要である。

## 文献

- 1) Angelova PR & Abramov AY: Alpha-synuclein and beta-amyloid—different targets, same players: calcium, free radicals and mitochondria in the mechanism of neurodegeneration. *Biochem Biophys Research Comm.*483,111-1115,2017
- 2) Baba M, et al.: Aggregation of  $\alpha$ -synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Pathol* 152,879-884,1998
- 3) Baker HF, Ridley RM, Duchon LW, et al.: Induction of beta (A4) -amyloid in primates by injection of Alzheimer's disease brain homogenate. Comparison with transmission of spongiform encephalopathy. *Mol Neurobiol* 8,25-39,1994
- 4) Beekes M, Thomzig A, Schulz-Schaeffer WJ, et al.: Is there a risk of prion-like disease transmission by Alzheimer or Parkinson-associated protein particles? *Acta neuropathol.* 128,463-476,2014
- 5) Braak H, de Vos RAI, Bohl J, Del Tredici K: Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 396,67-72,2006
- 6) Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al.: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24,97-211,2003
- 7) Braak H, Del Tredici K: Alzheimer's pathogenesis. Is there neuron-to-neuron propagation? *Acta neuropathol* 121,589-595,2011
- 8) Braak H & Del Tredici K: Potential pathways of abnormal tau and  $\alpha$ -synuclein dissemination in sporadic Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Cold Spring Harv Perspect Biol* 8:a023630,2016
- 9) Braak H, Mueller CM, Rueb U, et al.: Pathology associated with sporadic Parkinson's disease—where does it end? *J Neural Trans* 70 (suppl), 89-97,2006
- 10) Braak H, Del Tredici K: Neuropathological staging of brain pathology in parkinson's disease. Separating the Wheat from the Chaff. *J Parkinson's Dis* 7,71-85,2017
- 11) Breydo L, Wu JW, Uversky VN:  $\alpha$ -Synuclein misfolding and Parkinson's disease. *Biochimica et Biophysica Acta* 1822, 261-285,2012
- 12) Brundin P, Melki R: Prying into the prion hypothesis for Parkinson's disease. *J*

- Nerurosci.37,9808-9818,2017
- 13) Chandra R, Hiniker A, Kuo Y-M, et al:  $\alpha$ -Synuclein in gut endocrine cells and its implications for Parkinson's disease. JCI Insight.doi.org/10.1172/jci.insight.92295, 2017
  - 14) Chauhan A, Jeans AF:Is Parkinson's disease truly a prion-like disorder? An appraisal of current evidence. Neurology Res Internat. article ID 345285,8 pages, 2015
  - 15) Cuervo AM, Wong E: Chaperone-mediated autophagy. Roles in disease and aging. Cell Res 24,92-104,2014
  - 16) Deleidi M & Maetzler W: Protein clearance mechanisms of alpha-synuclein and amyloid-beta in Lewy body disease. International J Alzheimer's Dis.Article ID391438,9 pages. doi:10.1155/2012/391438. 2012
  - 17) Doty RL:Olfactory dysfunction in Parkinson disease. Nat Rev Neurol 8,329-339,2012
  - 18) Duyckaerts C, Clavaguera F, Potier MC: The prion-like propagation hypothesis in Alzheimer's and Parkinson's disease. Curr Opinion Neurol 32,266-271,2019
  - 19) Emamzadeh FN: Alpha-synuclein structure, function, and interactions. J Res Med Sci. (2016), 21:29. doi:10.4103/1753-1995.181989
  - 20) Flores-Cuadrado A, Saiz-Sanchez D, Mohedano-Moriano A, et al.:Neurodegeneration and contralateral  $\alpha$ -synuclein induction after intracerebral  $\alpha$ -synuclein injections in the anterior olfactory nucleus of a Parkinson's disease A53T mouse model. Acta neuropath comm 7:56.doi.org/10.1186/s40478-019-0713-7, 2019
  - 21) Goedert M, Clavaguera F, Tolnay M: The propagation of prion-like protein inclusions in neurodegenerative diseases. Trends in Neurosciences. 33,317-325,2010
  - 22) Guerrero-Ferreira R, Taylor NMI, Mona D, et al.:Cryo-EM structure of alpha-synuclein fibrils. Neurosci, Structural Biology, Molecular Biophysics doi: 10.7554/eLife.36402, 2018.
  - 23) Hamaguchi T, Eisele YS, Varvel NH, et al.:The presence of A  $\beta$  seeds, and not age *per se*, is critical to the initiation of A  $\beta$  deposition in the brain. Acta neuropath 123,31-37,2012
  - 24) Hawkes CH, Del Tredici D, Braak H: Review. Parkinson's disease. A dual-hit hypothesis. Neuropath Appl Neurobiol 33,599-614,2007
  - 25) Hock EV, Polymenidou M:Prion-like propagation as a pathogenic principle in frontotemporal dementia. J Neurochem 138,suppl 1,163-183,2016
  - 26) Jaunmuktane Z, Mead S, Ellis M, et al.:Evidence for human transmission of amyloid-  $\beta$  pathology and cerebral amyloid angiopathy. Nature 525,247-250,2015
  - 27) Kantarci K, Lowe VJ, Boeve BF, et al.: AV-1451 tau and  $\beta$  amyloid positron emission tomography imaging in dementia with Lewy bodies. Ann Neurol 81,58-69,2017
  - 28) Karpowicz RJ, Trojanowski JQ, M.-Y. Lee V:Transmission of  $\alpha$ -synuclein seeds in neurodegenerative disease. Recent developments. Lab Invest. 99,971-981,2019
  - 29) Klein C, Westenberger A: Genetics of Parkinson's disease. Cold Spring Harb Perspect Med 2012;2:a008888,2012
  - 30) Kordower JH. Chu Y, Hauser RA, et al.: Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. Nat Med 14,504-506,2008
  - 31) Korbauer PT, Cairns NJ, Campbell MC et
-

- al.:Pathologic accumulation of  $\alpha$ -synuclein and A  $\beta$  in Parkinson disease patients with dementia. Arch Neurol 69,1326-1331,2012
- 32) Lee SJ, Desplats P, Lee HJ, et al.:Cell-to-cell transmission of alpha-synuclein aggregates. Meds Mol Biol 849.347-359, 2012
- 33) Lee HJ, Suk JE, Patrick C, et al.:Direct transfer of alpha-synuclein from neuron to astroglia causes inflammatory responses in synucleinopathies. J Biol Chem 285,9262-9272,2010
- 34) Lerner A & Bagic A: Olfactory pathogenesis of idiopathic Parkinson disease revisited. Movement Disord 23,1076-1084,2008
- 35) Li JY, Englund E, Holton JL, et al.:Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft propagation. Nat Med 14,501-503,2008
- 36) Li Y, Zhao C, Luo F, et al.:Amyloid fibril structure of  $\alpha$ -synuclein determined by cryo-electron microscopy. Cell Res 28,897-903,2018
- 37) Lohmann S, Bernis ME, Tachu BK. et al:Oral and intravenous transmission of  $\alpha$ -synuclein fibrils to mice. Acta neuropath 138,515-533,2019
- 38) Luk KC, Kehm V, Carroll J, et al. Pathological alpha-synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice. Science 338,949-953,2012
- 39) Ma J, Gao J, Wang J, et al.:Prion-like mechanisms in Parkinson's disease. Front. Neurosci, doi.org/10.3389/fnins.2019.00552, 2019
- 40) Marques O & Outeiro TF: Alpha-synuclein: from secretion to dysfunction and death. Cell Death and Disease. 3,e350; doi: 10.1038/cddis.2012.94,2012
- 41) Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, et al.:Prion-like spreading of pathological  $\alpha$ -synuclein in brain. Brain 136,1128-1138, 2013
- 42) Meade RM, Fairlie DP, Mason JM:Alpha-synuclein structure and Parkinson's disease —lessons and emerging principles. Molecular Neurodegeneration 14:29. doi.org/10.1186/s13024-019-0329-1,2019
- 43) Mehra S, Sahay S, Maji SK:  $\alpha$ -Synuclein misfolding and aggression. Implications in Parkinson's disease pathogenesis. Biochim Biophys Acta Proteins Proteom.1867 (10):890-908. doi: 10.1016/j. 2019
- 44) Miners JS, Renfrew R, Swirski M et al.: Accumulation of  $\alpha$ -synuclein in dementia with Lewy bodies is associated with decline in the  $\alpha$ -synuclein-degrading enzymes kallikrein-6 and calpain-1. Acta neuropath comm. doi:10.1186/s40478-014-0164-0,2014
- 45) Mougnot AL, Nicot S, Bescsik A, et al.: Prion-like acceleration of  $\alpha$ -synucleinopathy in a transgenic mouse model. Neurobiol Aging 33,2225-2228,2012
- 46) Moore R, Xiang F, Monaghan J, et al.: Huntington disease phenocopy is a familial prion disease. Am J Hum Genet 69,1385-1388,2001
- 47) Nonaka T, Watanabe ST, Iwatsubo T, et al.: Seeded aggregation and toxicity of  $\alpha$ -synuclein and tau. J Biol Chem 285,34885-34898,2010
- 48) Nussbaum JM, Seward ME, Bloom GS: Alzheimer disease. A tale of two prions. Prion 7,14-19,2013
- 49) Oueslati A, Ximerakis M, Vekrellis K: Protein transmission, seeding and degeradation. Key steps for  $\alpha$ -synuclein prion-like propagation. Exp Neurobiol 23,324-336,2014
- 50) Okuzumi A, Kurosawa M, Hatano T, et al.:

- Rapid dissemination of alpha-synuclein seeds through neural circuits in an in-vivo prion-like seeding experiment. *Acta neuropath comm*.doi.org/10.1186/s40478-018-0587-0, 2018
- 51) Ono K, Takahashi R, Ikeda T, et al.: Cross-seeding effects of amyloid  $\beta$  - protein and  $\alpha$  - synuclein. *J Neurochem* 122,883-890,2012
- 52) Peng C, Trojanowski JQ, Lee VMY: Protein transmission in neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology* 16,199-212. 2020
- 53) Peelaerts W, Bousset L, Van der Perren A, et al.:  $\alpha$ -Synuclein strains cause distinct synucleiopathies after local and systemic administration. *Nature* 522,340-344,2015
- 54) Pieri L, Madiona K, Melki R: Structural and functional properties of prefibrillar  $\alpha$ -synuclein oligomers. *Sci. Rep.* 6, 24526; doi:10.1038/srep24526,2016
- 55) Polymenidou M, Cleveland DW: The seeds of neurodegeneration. Prion-like spreading in ASL. *Cell* 147,498-508,2011
- 56) Purro SA, Farrow MA, Linehan J, et al.: Transmission of amyloid- $\beta$  protein pathology from cadaveric pituitary growth hormone. *Nature* 564,415-419, 2018
- 57) Reynaud E: Protein misfolding and degenerative diseases. *Nature Education* 3,28,2010
- 58) Ross CA, Poirier MA:Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Neurodegeneration*. doi:10.1s038/nm1066, 2004
- 59) Ruiz-Riquelme A, Lau HHC, Stuart E, et al.:Prion-like propagation of  $\beta$  -amyloid aggregates in the absence of APP overexpression. *Acta neuropath comm* 6,26, 2018 doi.org/10.1186/s40478-018-0529-x
- 60) Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, et al.: Incidence and extent of Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging human olfactory bulb. *J Neuropath exp Neurol.* 67,1072-1083,2008
- 61) Shahnawaz M, Tokuda T, Waragai M, et al.: Development of a biochemical diagnosis of Parkinson disease by detection of  $\alpha$ -synuclein misfolded aggregates in cerebrospinal fluid. *JAMA Neurol* 74,163-172,2017
- 62) Spillantini MG, Schimdt ML, Lee VMY:  $\alpha$  -Synuclein in Lewy bodies. *Nature* 388,839-840,1997
- 63) Stefanis L:  $\alpha$ -Synuclein in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 4:a009399,2012 doi: 10.1101/cshperspect.a009399
- 64) Stower H: Transmission of A  $\beta$  seeds. *Nature Med* 25,197,2019 doi.org/10.1038/s41591-019-0364-z
- 65) Surmeier J, Obeso JA, Halliday GM: Parkinson' disease if not simply a prion disorder. *J Neurosci.*37, 9799-9807,2017
- 66) Sweeney P, Park H, Baumann M, et al.: Protein misfolding in neurodegenerative diseases. Implications and strategies. *Transl Neurodegeneration*. doi: 10.1186/s40035-017-0077-5, 2017
- 67) Tarutani A, Suzuki G, Shimozawa A, et al.: Effect of fragmented pathogenic  $\alpha$ -synuclein seeds on prion-like propagation. *JBC*. doi/10.1074/jbc.M116.734707,2016
- 68) Tuttle MD, Comellas G, Nieuwkoop AJ, et al.: Solid-state NMR structure of a pathogenic fibril of full-length human  $\alpha$  -synuclein. *Nat Struct Mol Biol.*23, 406-415,2016
- 69) Uchiyama T: An order in Lewy body disorders. Retrograde degeneration in hyperbranching axons as a fundamental



---

structural template accounting for focal/multifocal Lewy body disease. *Neuropath* 37,129-149,2017

- 70) Visanji N, Brooks P, Hazrati LN, et al.:The prion hypothesis in Parkinson's disease. Braak to the future. *Acta neuropath communications*. [www.actaneurocomms.org/1/1/2](http://www.actaneurocomms.org/1/1/2),2013
- 71) Xilouri M, Brekk DR, Stefanis:Alpha-synuclein and protein degradation system. A reciprocal relationship. *Mol Neurobiology* 47,537-551,2013
- 72) Yamasaki TR, Holmes BB, Furman JL et al.:Parkinson's disease and multiple system atrophy have distinct  $\alpha$ -synuclein seed characteristics. *J Biol Chem* 294,1045-1058,2019
- 73) Zhang G, Xia Y, Wan F, et al.: New perspectives on roles of alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*. [doi.org/10.3389/fnagi.2018.00370](https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00370),2018

総説

# 中枢神経系および全身性疾患における大脳白質病変の臨床的意義 I. 大脳白質病変の歴史的事項、脳剖検組織病理所見、脳形態画像 検査所見などについて

医療法人桂信会 羽原病院、一般財団法人仁明会 精神衛生研究所 江原嵩  
医療法人甲風会 有馬温泉病院 河上靖登  
医療法人桂信会 羽原病院 長谷川太郎

## Abstract

It has been well known that Alzheimer disease is strongly related with occurrence of senile plaque and neurofibrillary tangle due to accumulation of amyloid beta protein in neuronal cells of the cerebral cortex. Alzheimer disease is also associated with cerebral white matter lesions (leukoaraiosis), as often recognized in various hereditary and other general cerebral nervous system disorders. However, their original mechanism and influences to dementia of Alzheimer type, clinical expression and prognosis in Alzheimer disease are not fully evaluated yet.

To understand their specific relationship in Alzheimer disease, postmortem brains are used to evaluate their histopathological findings. Voxel based morphometry and diffusion tensor imaging are applied to living brains to demonstrate visualization and numerical expression of their morphology and function.

Key words: Leukoaraiosis, Dementia of Alzheimer type, Neuronal transmission mechanism, Clinical symptoms.

## I. はじめに

中枢神経疾患や全身性疾患の症例のみならず健康高齢者<sup>16)21)</sup>においても認められる大脳白質の組織病理的異常所見である大脳白質病変 cerebral white matter lesion は、その発症機序や生理的機能と神経心理症候の発症や基礎疾患の進行性重症化などとの関連において注目を浴びているが、死後変化の早い脳神経細胞を対象とした死後脳組織病理研究や生体における生理的研究には限界があった。そこで、生体脳を対象とした頭部の MRI や CT などによる脳形態画像検査や脳機能画像検査を目的とした

画像検査機器の 20 世紀後半からの開発と目覚ましい進歩により、近年では神経変性認知症や機能性精神疾患などにおける大脳白質病変の発症機序・生理的機能変化・臨床症候発症機序・治療法などについての膨大な知見が蓄積されてきた。

この様な現状にある大脳白質病変の臨床的意義、とりわけアルツハイマー型認知症における大脳白質病変の臨床的意義について本総説をまとめることにしたが、大脳白質病変を示す基礎疾患は多岐にわたり、大脳白質病変の臨床的定説が未確立な現在においては極めて膨大な研究報告がなされていることもあり、ページ数が多くなるために複数回の分冊になることを御容赦いただきたい。

Leukoaraiosis in Alzheimer Disease  
Takashi EBARA<sup>1) 3)</sup>, Yasuto KAWAKAMI<sup>2)</sup>,  
Taro HASEGAWA<sup>1)</sup>

1) Habara Hospital

2) Arimaonsen Hospital

3) Jinmeikai Research Institute for Mental Health

1) 〒 598-0046 Osakafu Izumisanoshi Hakurazaki 1-1-4

## II. 大脳白質病変 white matter lesion, Leukoaraiosis とは

「大脳白質病変」の呼称は、本来は死後脳剖検例

における大脳皮質下に広がる「大脳皮質下白質」と、尾状核・被殻・前章体・淡蒼球などからなる基底核、および被殻と淡蒼球の線条体の神経核群(大脳深部白質神経核群)を含む「大脳深部白質」における病変を研究対象とする脳組織病理学分野における用語である。なお、大脳皮質は神経細胞からなり、大脳白質は主に大脳皮質と深部白質神経核群からの神経線維、および小動脈—毛細血管—毛細血管後静脈の範囲内の小径血管、すなわち微小動静脈で構成されている<sup>20)</sup>。

そして、大脳白質病変は、生体頭部のMRIやCTなどの脳形態画像検査においては、上述の大脳皮質下白質と大脳深部白質に対応した画像として描出される。すなわち、頭部MRI画像の一般的なT1強調画像では淡い灰白色の陰影として認められ、T2強調画像やフレイアー (FLAIR) 画像 fluid attenuated inversion recovery imaging ではより詳細・明確な白色陰影とし描出される<sup>23)</sup>。また、頭部CT画像では、大脳の皮質下白質および深部白質の淡く黒っぽい灰白色の陰影の内部に無数の黒色の微小陰影を含み、やや濃い低吸収域陰影として描出される。なお、脳形態画像検査における大脳白質病変は、その大きさ(面積、容積)・形態・濃淡・共存する微小陰影などにおいて千差万別である<sup>7), 21)</sup>。

大脳白質病変は、大多数の健常高齢者の頭部MRIやCTによる脳形態画像検査においても認められる所見であるために、加齢性変化ともされている<sup>7), 16), 21)</sup>。そして、大脳を発病基盤とするアルツハイマー型認知症をはじめ、各種の神経変性疾患・脳血管障害・頭部外傷性疾患・頭蓋内感染症などの中枢神経疾患の急性期・慢性期・後遺症期においても見られ、さらに、自己免疫疾患・糖尿病・高血圧症・慢性心不全・慢性腎不全などの全身性疾患<sup>7)</sup>や、長期腎人工透析治療にある症例<sup>2), 17)</sup>および機能性精神疾患に位置付けられている統合失調症や感情障害などの症例<sup>5), 18)</sup>にも見られる疾患非特異的な異常所見である。

しかるに、アルツハイマー型認知症においては、

20世紀後半からの脳形態画像検査機器と脳機能画像検査機器、および画像解析技術の目覚ましい開発・発展に伴って大脳白質病変に関する極めて多くの研究報告がなされ、大脳白質病変は非定型のみならず定型アルツハイマー型認知症や若年発症型アルツハイマー型認知症にもみられることより、20世紀初旬にはアルツハイマー型認知症の記憶障害・認知機能障害・神経心理症候・神経症候などや、臨床経過に悪影響的修飾を加える一因子と考えられるようになってきた<sup>1), 7), 12)</sup>。

### 1. 大脳白質病変 leukoaraiosis の呼称とその由来

大脳白質病変は leukoaraiosis あるいは white matter lesion と呼称されているが、上述のように神経線維の多い大脳の皮質下白質と深部白質における病変を指す脳組織病理学分野で用いられていた用語であり、“white matter lesion”と呼ばれていた。すなわち、大脳白質病変は、難治性/慢性の高血圧症例において、繰り返す脳卒中様発作や階段状増悪の進行経過をとる時もあるが、全経過においては緩徐進行性に増悪する脳血管性疾患であり、軽度の記憶障害・認知機能障害・自発性低下・抑うつ・軽度の偽性球麻痺・錐体外路症状・パーキンソンズム・小刻み歩行・歩行障害・巧緻性運動障害などの多彩な神経心理症候を示すビンズワングー病 Binswanger's disease の死後剖検脳の白質に見られる所見であり、Hachinski VC によって1986年に“leukoaraiosis”の呼称が提唱された<sup>3)</sup>。ちなみに、Alios Alzheimer によるアルツハイマー病の死後脳剖検組織病理所見の第一回目報告1906年<sup>15)</sup>の80年も後日のことである。なお、当時はアルツハイマー病の発症原因である大脳皮質の神経細胞内における老人斑と神経原線維変化が注目されており、白質に対する関心は低い時代であった。

ちなみに“leukoaraiosis”の Leuko は白色、arai は緩徐や組織消耗、sis は症の意味であり、本邦最初(1993年)の leukoaraiosis についての総説には「白質緩徐症」・「白質組織消耗」・「白質組織希薄化」との日本語訳が記載されている<sup>12)</sup>。また、

“araiosis”は rarefaction と同義語であり、「密度低下のためにぼやけて見える状態。骨レントゲン写真においてカルシウム沈着が希薄化したために輪郭がぼやけている状態。組織標本内のアクセントが乏しく、ベターとなっている状態。」などの状態を意味しており、大脳白質の機能が緩徐・緩慢になっているために惹起されるであろう臨床症候との関係を含めて、「白質機能緩徐症候群」とも解釈されている。

なお、ビンズワングー病の発症原因は脳小血管病であり<sup>20)</sup>、脳組織病理所見には①穿通枝の病変によるラクナ梗塞、②脳血管性認知症の発症と関係が深い虚血性瀰慢性白質病変 ischemic diffuse white matter lesion、③微小脳出血、④高血圧とアミロイド血管症 amyloid angiopathy などの脳小血管病の所見が認められている<sup>22)</sup>。なお、瀰慢性虚血性白質病変は、ビンズワングー型脳血管性認知症の MRI T2 画像やフレイアー画像で明確に認められ、認知症発症との関連が強いとされている<sup>10)</sup>。

## 2. 死後脳にみられる大脳白質病変の組織病理所見

アルツハイマー病を代表とする神経変性疾患患者や健常高齢者などの死後剖検脳に見られる大脳の皮質下と深部白質の組織病理検索では、①両白質の粗鬆化・グリア細胞の瀰慢性変化・グリオシス(神経膠症)gliosis・髄鞘と軸索の淡明化・軸索の脱落・上衣細胞の配列断裂などの神経線維および神経細胞の変性と、②小動脈の硬化と減少・微細な小動脈と微細静脈(毛細血管後静脈)の蛇行・ラクナ梗塞(穿通枝の狭窄や閉塞)・血管周囲腔 perivascular space (Virchow-Robin 腔)の拡大・微小静脈の壁肥厚などに大別でき、小動脈と微細静脈における慢性血流障害の発生を示唆している<sup>7), 10), 16), 22)</sup>。すなわち、①大脳皮質と深部白質神経核群の神経細胞を起源とする神経線維の病理変化と、②小径な動脈と静脈の形態変化や狭窄などによる慢性虚血性病変の混在である。ただし、脳神経細胞、とりわけ神経線維における死後変化の進行は極めて速く、死後脳組織病理標本の

観察時には、①基礎疾患による神経細胞の変性と②微小血管障害による変性が混在する白質病変となっているために、神経細胞変性と脳小血管病の発生先行順位は定かではない。なお、上述の微細な小動脈と微細静脈における病変は「脳小血管 cerebral small vessel disease」と呼称されており、脳小動脈—毛細血管—毛細血管後静脈の小径血管における異常を意味している<sup>20)</sup>。

## 3. 大脳白質病変の臨床検査や臨床研究に用いられている脳 MRI 形態画像所見

臨床医学における脳形態画像検査には MRI 検査や CT 検査が一般的に用いられているが、とりわけ脳 MRI 形態画像検査においては医療機器の高度化と解析技法の開発により精密画像化され、脳機能画像検査への応用も可能となっている。なお、頭部の MRI や CT などによる脳形態画像検査における白質病変は、含有水分量の周囲組織との差異を反映した画像であり、中枢神経疾患のみならず全身性疾患の症例や、健常な幼若年者や超高齢者においても種々の原因により増加した含有水分量を意味している。すなわち、健常幼若年者では神経細胞の新鮮さや発育過程に由来する含有水分量の増加であり、健常高齢者・全身性疾患患者・大脳疾患患者などでは炎症・変性・脱髄・浮腫などの多種多様な原因に基づく脳組織病理的变化を反映した含有水分量の増加、すなわち、細胞活性の病的異常に由来する含有水分量の増加と考えられている<sup>21), 23)</sup>。

そして、①脳 MRI 検査に一般的に用いられている T1 強調画像は、神経変性疾患などにおける脳萎縮などの形態評価に適しており、冠状断画像では海馬の萎縮状況が評価できる。加えて、グラジエント エコー gradient echo 法により 3 次元 T1 強調画像の撮影ができ、側頭葉下部内側(海馬)の立体的視覚評価が可能である<sup>23)</sup>。② T2 強調画像のフレイアー画像は、早期の脳梗塞や微細な虚血性病変の評価に簡便で有用である。また、③ T2 強調画像の磁化率強調画像 susceptibility weighted

imaging は、脳アミロイド血管症における微量・希薄な脳出血の診断に有用である。さらに、④ T2 強調画像の拡散強調画像 diffusion weighted imaging の拡散テンソル画像 diffusion tensor imaging は、脳梗塞急性期の早期診断に有用であるが<sup>23)</sup>、加えて、含有水分子の拡散方向性の評価から大脳白質内の神経線維の統合性や髄鞘変化などが検出できる<sup>23)</sup>。すなわち、拡散テンソル画像は含有水分子の動きの大きさを拡張して画像化したものであるが、拡散の大きさは全方向に均等なものではなく、神経線維がとりわけ多い大脳白質では神経線維と同方向への含有水分子の拡散は大きく(速く)、神経線維と直交方向への含有水分子の拡散は少ない(遅い)。そこで、両拡散速度の比率 fractional anisotropy 値から神経線維の始点—到達点、すなわち走行方向の推測が可能である<sup>4), 9), 23)</sup>。そして、大脳白質の神経線維の走行方向より神経伝達路(神経ネットワーク機構)の推測が可能となり<sup>14)</sup>、うつ病<sup>8)</sup>・統合失調症<sup>5)18)</sup>・強迫性障害<sup>6), 14)</sup>などの機能的な精神疾患における臨床症状の発症病巣や神経伝達路などの生理的発症機序の研究が進められている<sup>8)13)</sup>。

また、脳 T1 強調画像における白質や灰白質の大きさ(面積や体積)を自動的に分離計測して数値化するボクセル voxel based morphometry 法(ボクセル単位形態計測)を用いた画像解析では、変性・血管障害・外傷などによる脳障害部位や、白質の体積と萎縮程度の数値的比較が可能であり、アルツハイマー型認知症や発症前段階である認知機能障害の臨床診断や、脳血管障害などによる強制症状や常同症の病巣部位診断が可能となっている<sup>5)6), 13), 23)</sup>。

#### 4. 脳形態画像検査における大脳白質病変の発症場所と分類

脳形態画像検査における大脳白質病変は、その発症場所・画像濃度(濃淡)・範囲(面積や体積)・白質病変内部の異常陰影などにより、①側脳室の前角および後角の周囲に見られる高信号域

periventricular cap、②側脳室周囲の高信号域 periventricular rim<sup>14)</sup>、あるいは①側脳室周囲白質病変 periventricular white matter lesion、②大脳深部白質病変 deep white matter lesion<sup>16)</sup>または①脳室周囲白質病変、②皮質下白質病変<sup>19)</sup>などに分類されている。そして、側脳室に接する白質病変は、側脳室の前角からは主に前頭葉皮質下へ、体部からは頭頂葉と側頭葉の皮質下へ、下角からは後頭葉や側頭葉の下部皮質下に至り、時には皮質下白質を通過して大脳回皮質に接続・侵入している場合もある(表 1)<sup>1), 7), 14), 16)</sup>。

表 1 大脳白質病変の頭部 MRI 画像における分類

- |  |
|--|
| 1. 側脳室周囲白質病変 periventricular white matter lesion |
| 側脳室, とりわけ前角に接し, 主に前頭葉皮質の直下に及ぶ高信号域.               |
| ラクナ梗塞や小梗塞を含む場合が多い.                               |
| 健常高齢者にも認められる.                                    |
| 2. 大脳深部白質病変 deep white matter lesion             |
| 側脳室との接続はなく, 深部白質の広範囲に広がる高信号域.                    |
| ラクナ梗塞や小梗塞を含む場合が多い.                               |
| 血管性認知症やアルツハイマー型認知症の初期から認められる場合が多い.               |

文献 1), 7), 14), 16) より一部改変、表化して引用。

なお、表 1 の両大脳白質病変では、その主要構成組織である神経線維は、大脳皮質神経細胞—大脳皮質下白質—大脳深部白質—深部白質神経核群における双方向性神経伝達を司っているために、両大脳白質の病変、すなわち神経線維の障害においては伝達先の大脳皮質に異常情報を伝達することになり、認知機能・遂行機能・運動機能などにおける悪影響、すなわち臨床症候を惹起する考えられるが<sup>4), 11), 18), 24)</sup>、神経伝達路の刺激発生部位と到達部位や、適切刺激発生の選択・決定・強弱などにおける調節機序は確認できていない。

### Ⅲ. 考 察

種々の認知症疾患における発症原因究明のための死後脳組織病理研究は、Alzheimer A によるアルツハイマー型認知症の第一回目報告が 1906 年

であったことから考えられるように<sup>15)</sup>、19～20世紀初頭のヨーロッパでは梅毒性認知症・アルコール性認知症・精神病性認知症に加えて、反復発症する脳卒中後の認知症や、難治性高血圧症の経過中に認知症を発症するビンスワンガー病などの認知症疾患における死後脳組織病理研究が唯一つの原因究明のための科学的手段であった。そして、Alzheimer Aによる老人斑と神経原線維変化の報告後の1910年に、老人斑と神経原線維変化を示す疾患はアルツハイマー病と命名された。一方、経過中に脳卒中発作を反復発症し、多彩な神経心理症候を示す難治性高血圧症、すなわちビンスワンガー病症例の死後脳に見られる白質病変に対して、1986年にHachinski VCによって“Leukoaraiosis”の呼称が提唱された<sup>3)</sup>。しかし、白質病変と臨床症候発症機序の関係は、微小血管症の概念を普及させたが、ビンスワンガー病に伴う多彩な神経心理症候の発症機序についても、アルツハイマー病による大脳皮質の神経細胞の変性部位と大脳深部白質の神経細胞を結ぶ神経ネットワーク機構の解明が死後脳組織病理研究からは解明できないままに一世紀が経過した。すなわち、死後脳組織病理研究の限界であった。

そして、ビンスワンガー病から始まった大脳白質病変研究は、脳形態画像検査と脳機能画像検査の機器および情報解析技術の開発により20世紀半ばから急速に加速され、とりわけ生体脳を対象としたMRI T2画像のボクセル法を用いた画像解析と、大脳神経線維の走行や機能が推測できる拡散テンソル画像などに発展し、昨今では認知症疾患のみならず機能性精神疾患などにおける神経ネットワーク機構の解明が期待されている。

#### IV. まとめ

アルツハイマー病は、大脳皮質の神経細胞における老人斑と神経原線維変化の発生を特異的な脳組織病理所見とする疾患であるが、同時に大脳白質にも異常な組織病理所見、すなわち大脳白質病変が発生していることが知られていた。そして、

老人斑と神経原線維変化の発生、すなわちアルツハイマー病の発症については $\beta$ アミロイド蛋白の蓄積が原因とされてきたが、 $\beta$ アミロイド蛋白の蓄積が認められないにもかかわらず惹起される大脳白質病変の発症機序や、大脳白質病変がアルツハイマー型認知症の神経心理症候と臨床経過に及ぼす影響については、いまだ解明されていない。

このような現状において、アルツハイマー型認知症のみならず、遺伝性・全身性・中枢神経系の多彩な疾患にも認められる大脳白質病変が注目されるようになった歴史的経過を振り返り、大脳白質病変が中枢神経機能に与える影響、すなわちアルツハイマー型認知症の発症・臨床症候・臨床経過などに与える影響を考えるために、死後脳における大脳白質病変の組織病理所見と、生体脳における大脳白質病変の形態と機能を目視・デジタル化のできるボクセル解析による脳形態画像検査とテンソル解析などによる脳機能画像検査について総説した。それらの知見に基づいて、大脳白質病変、すなわち大脳白質を形成している神経線維の障害により、神経ネットワーク機構の障害が発症する可能性を考察した。

なお、大脳白質病変を示す全身性疾患や遺伝性疾患、アルツハイマー病以外の中枢性変性疾患や認知症、思考障害や感情障害などを主症状とする機能性精神疾患についても引き続き総説して行く予定である。

(なお、本論文に関して開示すべき利益相反はない。)

#### 文献

- 1) 江原嵩, 羽原弘造, 河上靖登: アルツハイマー型認知症の多様性—前頭葉優位型や白質病変・正常圧水頭症・後方皮質萎縮症などを伴う病型などについて。仁明会精神医学研究 16 (2), 44-63, 2019
- 2) Fazekas G, Fazekas F, Schmidt R, et al.: Brain MRI findings and cognitive

- impairment in patients undergoing chronic hemodialysis treatment. *J Neurol Sci* 134 (1-2), 83-88,1955
- 3) Hachinski VC, Potter P, Merskey H.: Leuko-araiosis: An ancient form for a new problem. *Can J Neurol Sci* 13 (5), 533-534,1986
- 4) 羽生春夫：糖尿病と認知症—脳画像所見を中心に—。老年精神医学雑誌 31 (3), 255-263,2020
- 5) 秀瀬真輔, 太田深秀, 松尾淳子ほか：慢性統合失調症患者における日本語版 BACS スコアと全脳構造の関連：ボクセル単位形態形態計測と拡散テンソル画像研究。精神神経誌 120 (12), 1055-1059,2018
- 6) 本田慎一, 中尾智博：強迫性障害の神経基盤。臨床精神医学 44 (11), 1457-1465,2015
- 7) 伊井裕一郎, 富本秀和：大脳白質病変を伴う認知症の考え方。老年精神医学雑誌 27 (12), 1302-1309,2016
- 8) 稲垣正俊：MRI (構造)：うつ病をめぐる脳構造 MRI 画像研究からの知見の意義と限界。脳と精神の医学 20 (3), 171-181,2009
- 9) Maillard P, Fletcher E, Harvey D, et al.: White matter hyperintensity penumbra. *Stroke* 42 (12), 1917-1922,2011
- 10) 村山繁雄, 初田弘幸, 足立正ほか：大脳白質病変の再評価。老年精神医学雑誌 21, 増刊号—I, 29-35,2010
- 11) 仲秋秀太郎, 佐藤順子：実行機能—その概念と評価法—。老年精神医学雑誌 26 (3), 248-256,2015
- 12) 中西雅夫：痴呆と白質病変：Leuko-araiosis, 白質痴呆について。Dementia 7 (4), 336-342,1993
- 13) 成木迅, 中前貴：Diffusion Tensor Imaging を用いた精神疾患の研究—新しい解析方法を中心に—。脳と神経の医学 20 (3), 193-198, 2009
- 14) 日本脳ドック学会 脳ドックの新ガイドライン作成委員会編：脳ドックのガイドライン 2014. 改訂 第4版. P38-47, 響文社, 東京, 2014
- 15) 布村明彦：アルツハイマー病。老年精神医学雑誌 28 (6), 665-671,2017
- 16) 櫻井圭太, 橋詰良夫, 住田薫ほか：神経画像からみた脳の加齢とは。老年精神医学雑誌 29 (7), 704-711,2018
- 17) 園田実香, 庄司哲雄：慢性腎臓病における認知機能低下。Dementia Japan 29 (4), 580-585,2015
- 18) 鈴木道雄, 笹林大樹, 高柳陽一郎ほか：脳画像による統合失調症の早期病態。臨床精神医学 45 (9), 1115-1121,2016
- 19) 富本秀和：血管性認知症の臨床と病理。Dementia Japan 24 (4), 461-468,2010
- 20) 富本秀和：脳小血管病と血管性認知症：その予防と治療戦略。Dementia Japan 29 (1), 35,2015
- 21) 豊島至：高齢者の神経画像・検査所見の診かた。脳神経内科 90 (3), 304-314,2019
- 22) 山本康正, 富井康宏, 永金義成：脳小血管病に伴う認知機能障害の病態と予防・治療戦略。Dementia Japan 29 (1), 69-77,2015
- 23) 安野史彦：老年精神医学分野における MRI を中心とした技術の発展。老年精神医学雑誌 31 (3), 219-226,2020
- 24) van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, et al.: Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences; Rotterdam Scan Study. *Stroke* 39 (10), 2712-2719,2008

総説

## アルツハイマー病と神経炎症—プラズマローゲン発症仮説—

神戸大学名誉教授、医療法人ブックスクリニック 新福尚隆

和文抄録

2019年、海外の専門誌にプラズマローゲン(Plasmalogens: Pls)とアルツハイマー病(Alzheimer's Disease: AD)に関する二つの総説が掲載された。Plsは多くの動物の組織(細胞膜)に存在するリン脂質で、人ではすべてのリン脂質の約18%を占める。PlsとADとの関連については、生化学、生理学、脳病理学の分野で様々な報告がなされている。その端緒は、AD患者の死後脳でPlsが低下しているという報告(1995年)である。さらに血中においてもPlsが減少していることが明らかにされた。また、ADを発症したモデル動物にPlsを経口投与すると認知機能が改善すると共にアミロイド $\beta$ 蛋白の沈着も防止された。軽度認知障害(MCI)および軽度ADを対象に臨床介入試験が行われた。Plsの基礎的研究、動物実験、臨床介入試験は、PlsがAD発症に深くかかわっていること示唆している。神経炎症により神経細胞膜を構成する脂質異常、Pls減少がおき、それがAD発症に寄与していると思われる。

英文抄録

In 2019, two review papers on Plasmalogens (Pls) and Alzheimer's Disease (AD) were published in international academic journals. Pls, are a kind of phospholipids and widely distributed in animal tissues (cell membranes). Pls account for about 18% of the total phospholipids in human, especially abundant in brain, heart, skeletal muscles, leukocytes, and sperms. Growing attention is now focused on the correlation between Pls and AD in the areas of biochemistry, physiology, and brain pathology. A 1995 report paved the way for subsequent studies, showing that Pls is decreased in postmortem brain of patients with AD. Another study has revealed a decrease in blood Pls. Some studies showed that oral administration of Pls improves cognitive function in AD animal models and inhibit amyloid- $\beta$  accumulation. A multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial (DB-RCT) was conducted in patients with mild cognitive impairment (MCI) and mild AD in Japan from 2014 to 2016. Those results were published in a major medical journal. This review also describes the progress of fundamental and clinical research on the correlation between Pls and AD, together with a new hypothesis derived from the research.

Key words: プラズマローゲン、アルツハイマー病、神経炎症、予防、発症仮説



## I. はじめに

アルツハイマー病(Alzheimer's Disease: AD)が超高齢社会を迎えた日本のみならず、全世界においても喫緊の課題である事は言うまでもない。だが、残念な事にいくつかの抗認知症薬は臨床場面において限定的ながらも認知機能低下の速度を遅らせる目的で使用されているものの、ADの予防はもちろん、治療に関しても確たる医学的指針は確立していない。日本精神神経学会「認知症診療医テキスト」に引用されたシステマティックレビュー(Systematic review: SR)によれば、認知機能低下に対する防御因子として唯一効果的なものとして運動のみが評価されている。ビタミンB群、葉酸、ビタミンC、 $\beta$ カロチン、イチョウ葉エキス、オメガ3不飽和脂肪酸などのサプリメントは予防効果がないと判断されている<sup>24)</sup>。最近、海外の医学ジャーナルでプラズマローゲン(plasmalogens: Pls)がADに有効であることを強く示唆する二つの総説が掲載されたが<sup>23,25)</sup>、そこで引用されている原著論文の多くが日本から発信されている<sup>4-7,11-22,28)</sup>。Plsは、日本の精神科医にとってまだ馴染みの薄い物質であるが、Plsに関する基礎的研究、動物実験、臨床的研究を検討すると、AD発症に深く関与していることがうかがわれる。そこで今回、海外誌に掲載されたPlsに関する総説を基に、ADとPlsに関する、基礎的研究および臨床的研究の進展を紹介したい。

## II. プラズマローゲンとは

Plsはグリセロリン脂質の一種であるが、その存在が知られるようになってすでに90余年が経過している。

一般にグリセロリン脂質はグリセロール骨格の一番目(sn-1)の結合の仕方で3種類に分類され、そのsn-1でビニールエーテル結合しているものがPlsと呼ばれている。そしてPlsもsn-3がエタノールアミンであるものをエタノールアミンPls、コリンであるものはコリンPlsと呼ばれ、生体ではこの2種類がほとんどで、わずかながらセリンやイノシトールが結合しているタイプがある。

Plsは、多くの動物の組織(細胞膜)に存在するリン脂質で、人ではすべてのリン脂質の約18%を占め、臓器内分布として、脳、心臓、骨格筋、白血球、精子などに多い。また、脳にはエタノールアミンPlsが、心臓および骨格筋にはコリンPlsが多い事が知られている。細胞内では、Plsは細胞小器官の1つであるペルオキシソームと小胞体で生成されている。

Plsの生理的・生化学的機能は多岐にわたるが、図3に示すように、(1)細胞膜の構成成分としての機能、(2)プロスタグランジンやロイコトリエンなどの細胞内の二次伝達物質(second messengers)の前駆物質あるいはそれらの貯蔵庫、(3)膜融合、(4)細胞膜からのコレステロール排出機能、(5)抗酸化作用が挙げられる。そして、最近、明らかになり

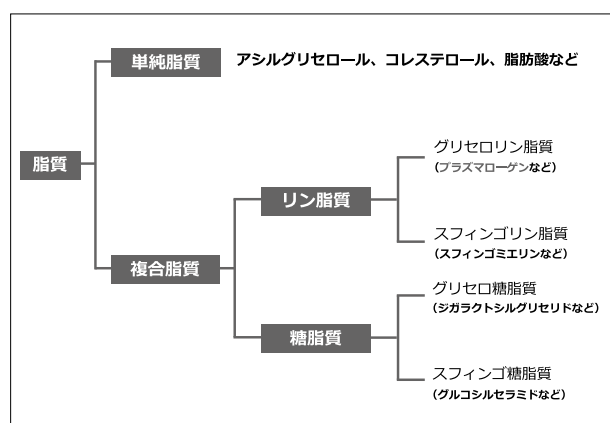


図1 脂質の分類

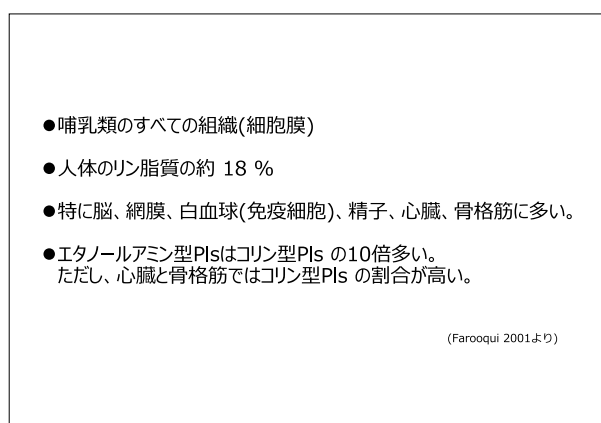


図2 プラズマローゲンの存在部位と割合

注目されている機能として、ADと直接関連する(6)  $\gamma$ セクレターゼ活性抑制作用と(7)抗神経炎症作用がある<sup>2,3,18)</sup>。

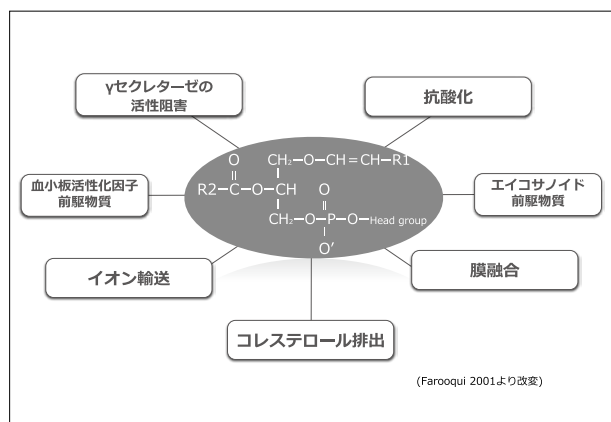


図3 プラズマローゲンの構造と機能

### Ⅲ. プラズマローゲンの基礎的研究

#### 1. アルツハイマー病患者死後脳での検討

Pls と AD との関連については、生化学、生理学、脳病理学の様々な分野で報告されている。その端緒は、AD 患者の死後脳で Pls が低下しているという 1995 年の Ginsberg らの報告である<sup>8)</sup>。

その後、Han らによって重症度の異なる AD 患者の死後脳の様々な部位の Pls の値が測定されている。そこでは、ごく初期の AD 患者の脳白質において最大 40% の Pls の減少が報告された。また脳灰白質部位におけるエタノールアミン Pls は、重症度に応じて 10 ~ 30% 減少していた。小脳においては、白質部位にはエタノールアミン Pls の減少を認めたが、灰白質部位においては何らの異常を認めなかった。さらに、同時に測定を行った 18 カ月の AD モデルマウス的大脑では 10% のエタノールアミン Pls 減少を認めたが、小脳ではそうした変化は見られなかった<sup>10)</sup>。これらの研究は、エタノールアミン Pls の減少が AD と密接に関係していることを示している。

#### 2. アルツハイマー病患者血液での検討

2007 年には、Goodenowe らによって、AD 患者の血漿エタノールアミン Pls の値が低下していることが明らかにされた<sup>9)</sup>。すなわち、軽度、中等

度および重度の AD 患者、合計 324 名と、50 歳から 90 歳までの認知機能が正常な高齢者 68 名の、認知機能の進行度とエタノールアミン Pls が測定された。併せて、50 から 95 歳までの健常な高齢老人 209 名を 3 つのグループ (50-59 歳、60-69 歳、70-95 歳) に分けて、彼らの血清エタノールアミン Pls を測定して加齢によるエタノールアミン Pls 値への影響を調べた。また、AD 死亡例 20 名と、AD 以外の死亡例 19 名の死後の血清 Pls を測定した。その結果は、324 名の AD 患者のすべてにおいて血清 Pls は減少し、その減少の割合は、AD の重症度に比例していた。そして、健常な高齢者の年齢によるエタノールアミン Pls の減少は明らかではなかった。

2007 年には、Mawatari(馬渡)らが Pls の検出法の簡便化に成功した。さらに 2009 年には高純度の Pls の抽出・精製法を開発した<sup>20)</sup>。この発見は、動物やヒトへの Pls 投与試験を可能にするもので、その後の Pls 研究に大きな貢献をする事になった。

2010 年には、Wood らは 67 歳から 89 歳までの AD 患者 40 名と 66 名の健常者群を対象に血清 Pls を測定し、1 年後に AD 患者の血清 Pls の値の再検査を行った。認知機能の評価法として AD Assessment Scale Cognitive (ADAS-Cog) が用いられた。研究目的は、AD 患者の血清 Pls 値と、ADAS-Cog を用いて認知機能の関係を健常高齢者と比較して調べることであった。健常高齢者と比較して血清 Pls の値が 75% 以下の患者はすべて 12 カ月後に認知機能低下を示した。開始時に Pls の値が正常高齢者の 75% 以上であった患者では、一年後においても ADAS-Cog スコアに変化を認めなかった<sup>26)</sup>。Wood らは、2015 年にも、高齢発症の AD (n=90)、MCI (n=77) およびコントロール (n=51) を対象に液体クロマトグラフィー・タンデム分析 (LC/MS/MS) を使用して、Pls と diacylglycerols の測定を行った。AD および MCI 群では、血清 Pls 値の低下と diacylglycerols の増加を認めた。これらの脂質そのものには変化を認めなかったが、認知症の進

行に伴い血清 Pls の値は低下した<sup>27)</sup>。

2012年には、赤血球膜の Pls (Erythrocyte Pls) が AD 患者で減少していることが Oma (合馬) らによって報告されている<sup>21)</sup>。経口投与で、脳神経細胞膜と類似したリピッドラフトを持つ赤血球細胞膜の Pls が変化することは、経口 Pls が血液脳関門 (BBB) を通過することを示唆するものである。赤血球膜の Pls 濃度の減少は、脳細胞膜における Pls 濃度の減少を示すと考えられる。

2016年には、Yamashita (山下) らが、AD 患者 28 名と健常高齢者 28 名の血清アミロイド  $\beta$  蛋白 ( $A\beta$  蛋白)、過酸化リン脂質 (phosphatidylcholine hydroperoxide :PCOOH)、血清 Pls および赤血球膜 Pls の測定を行っている。研究の目的は認知症患者における  $A\beta$  蛋白、PCOOH および Pls 値の相関を調べることであった。結果は、AD 患者の血清 Pls の値が低く、とりわけ DHA を含む Pls の値が低かった。また、AD 患者の赤血球膜において低い Pls の値と高い PCOOH の値を示した。AD 患者およびコントロール群の血液において、赤血球膜における PCOOH の値と  $A\beta$  40 の血清の値は相関する傾向にあった。このことは、Pls が  $A\beta$  蛋白と何らかの相関を有していることを示していると思われる<sup>28)</sup>。これらの生化学的研究は全て Pls の低下が認知機能の低下と関係していることを示している。

#### IV. 基礎的研究が明らかにしたプラズマローゲンの作用機序

##### 1. プラズマローゲンの抗神経炎症作用

神経炎症とは、脳内においてグリア細胞の活性化による種々のサイトカインや活性酸素や水素などのラジカルの産生が亢進した病態で、AD をはじめ多くの神経変性疾患で観察される。動物を用いたモデルとして、エンドトキシンであるリポポリサッカライド (LPS) を成熟マウスの末梢に投与すると、脳内の神経炎症とともに  $A\beta$  蛋白が蓄積されることが知られている。Katafuchi (片淵) らはこの神経炎症モデルを用いて、LPS によるグリア細胞の活性化や IL-1 $\beta$  や TNF- $\alpha$  などのサイトカ

インの発現、および脳内の  $A\beta$  蛋白の蓄積が、Pls の同時投与により抑制されることを明らかにした<sup>17)</sup>。

Pls による LPS のグリア細胞活性化 (神経炎症) の抑制機序について、Ali らは Pls が LPS とその受容体である Toll-like 受容体 4 (TLR4) の細胞内取り込み (endocytosis) を抑制し、引き続き起こる caspase-3 および NF- $\kappa$ B の活性化を抑制することを明らかにした<sup>1)</sup>。最近 Hossain らは LPS 投与だけでなく、老化や拘束ストレスによっても、海馬の Pls 含量が低下し、その機序として Pls の合成酵素である glyceronephosphate O-acyltransferase (GNPAT) の発現が NF- $\kappa$ B 依存的に抑制されることを見出した<sup>14,15)</sup>。

##### 2. プラズマローゲンによる神経細胞死抑制作用

AD では神経細胞死が観察される海馬において Pls 含量が有意に低下している。Hossain らはマウス海馬の初代培養系および神経細胞株を用いて、血清除去培地による神経細胞死に対する Pls の効果を検討した<sup>12)</sup>。その結果、Pls 投与によって AKT や ERK1/2 が活性化され、これが血清除去によって活性化された Caspase-9 や Caspase-3 を抑制することが明らかになった。AKT や ERK1/2 などの蛋白リン酸化酵素は、ミトコンドリアの Bcl-2 や Bax を修飾する生存シグナルを活性化することが知られていることから、Pls がアポトーシスのシグナル伝達に関与していることが示唆された。

Pls によるシグナル伝達機序を明らかにするため、細胞膜上の Pls の局在について検討したところ、リピッドラフトに Pls が 10 倍近く多く存在することが明らかになった。リピッドラフトには、コレステロールやスフィンゴ脂質以外に、G 蛋白質共役型受容体 (GPCR) をはじめ、脳由来神経栄養因子 (BDNF) の受容体である TrkB など多くの信号伝達分子が含まれている。Hossain らは培養神経細胞において、Pls による AKT および ERK の活性化が神経細胞に発現する数種のオーファン GPCR を介しているのを明らかにした<sup>13)</sup>。

### 3. プラズマローゲンによる学習記憶の改善機序

Plsの合成酵素であるGNPATの発現をノックダウンするsh-RNAレンチウイルスベクターをマウスの両側海馬に微量注入すると、海馬のPls含量が低下し、水迷路学習試験による海馬依存性空間認知学習が障害された。このことからPlsが学習記憶行動に促進的に作用する可能性が示唆された。また、LPS投与により神経炎症を起こしたマウスでは、海馬依存性記憶は減退したが、Pls飲用群マウスでは記憶力低下はわずかであった<sup>15)</sup>。その機序として、神経細胞においてPlsがAKTやERKの下流にあるcAMP応答配列結合蛋白(CREB)を活性化し、核内でBDNFの発現を増強している可能性が考えられた。一方、リピッドラフトには、BDNFの受容体であるTrkBが多いことから、Plsがリピッドラフトを介して学習記憶に促進的な作用を発揮していると考えられる。これらの知見は、PlsがADなどの認知症に対して治療／予防効果のある物質として有用である可能性を示唆している。

## V. アルツハイマー病に対するプラズマローゲンの臨床試験

現在までのところ、ダブルブラインドランダム化試験(DB-RCT)、オープンラベル試験がそれぞれ一編存在する。

2014年11月より2016年4月、60歳から85歳の年齢幅の軽度認知障害(MCI)および軽度ADを対象に、多施設、DB-RCTを行いホタテ由来Plsの経口投与試験を行った。その結果について、2017年に報告されているが<sup>4)</sup>、日本の25医療機関が、24週間にわたるDB-RCTに参加した。プライマリアウトカム調査項目はミニメンタルステイト検査(Mini Mental State Examination-Japanese: MMSE-J)、ウエクスラー記憶検査改訂版(WMS-R)、赤血球膜Pls(Erythrocyte Pls)、血漿Pls(Plasma Pls)であった。Plsに関しては、MCIおよび軽度ADのベースラインにおける赤血球膜と血漿のPls値は、健常高齢者に比べて有意

に低下していた。投与24週後の血中Pls値は、Pls投与群で上昇し健常高齢者にほぼ近い値を示したが、プラセボ群で有意に減少していた。MMSE-J及びWMS-Rに関しては、統計学的に、一次解析ではPls群およびプラセボ群ともに著しい改善が見られ、群間に有意差は認められなかったが、二次的な層別解析によれば、いくつかの興味深い知見が得られた。軽度ADの年齢と性別での比較では、女性群および77歳以下の男女においてPls群のWMS-Rがプラセボ群より有意に改善した。しかし、このDB-RCTは、最終的な試験終了者が300名以下であり、追跡期間も6カ月と短かったことから、PlsのMCIおよび軽度ADへの有効性を証明するものではない。しかしながらPlsの安全性は確認されているので、ADとPlsに関するDB-RCTや追試が複数の国で実施されることが望まれる。また、今後、臨床現場での使用と検討も積み重ねられることが望まれる。更に、このDB-RCTは、Pls血中濃度がMCI、ADの新たなバイオマーカーとなる事を示唆している。

2019年に、オープンラベル試験による中等度および重度ADを対象にホタテ由来Plsの効果について報告されており、認知機能の著明な改善が報告されている<sup>6)</sup>。

## VI. 神経炎症・プラズマローゲン仮説

現在までに、明らかにされたAD脳の病理解剖学的所見、Plsの生化学的研究、Plsの動物実験などを検討するとPlsの減少がADの発症に深く関与していることは間違いがないように思える。

認知症の臨床現場では、ADと診断されるとドネペジルなどのアセチルコリンエステラーゼ阻害薬を処方されることが多いが、それらは何れも進行を遅らせる効果は期待されても、明らかな改善効果、予防効果は認められていない。また新薬の開発は、現在の主流であるAβ蛋白発症仮説に従って開発が続けられているが、Aβ蛋白の除去を目的とした認知症薬はことごとく失敗した状況にある。これらの結果は、AD発症仮説としてのAβ蛋白仮

説そのものを見直す時期に来ている事を示している。

一方、今世紀に入り、認知機能の低下に寄与する様々な危険因子が明らかにされてきた。それらは、ストレス、運動不足、睡眠不足、栄養のかたより、聴力低下などの脳への刺激の減少、糖尿病、動脈硬化などである。これらは神経炎症を起し、PIsを減少させる原因ともなる。様々な危険因子が、脳神経細胞膜での神経炎症とPIsの減少を起し、結果として神経ネットワークの崩壊をきたす可能性は大きい。様々な危険因子の究明は、AD予防への期待を抱かせるが、いずれにしてもそれらの危険因子がなぜADを発症させるのか、そのメカニズムは明らかではない。

Fujino(藤野)らは、A $\beta$ 蛋白仮説に代わるものとして「神経炎症・プラズマローゲン仮説」<sup>7)</sup>を提唱している。この仮説は前章までに引用してきた基礎的、臨床的研究成果に基づくものであるが、図4に示すようにA $\beta$ 蛋白仮説を否定するものではなく、包含するものである。ただA $\beta$ 蛋白はAD発症の主因ではなくADの表現型の1つとして考えられている。今後の検証が必要とされるが、興味深い仮説と考えられる。

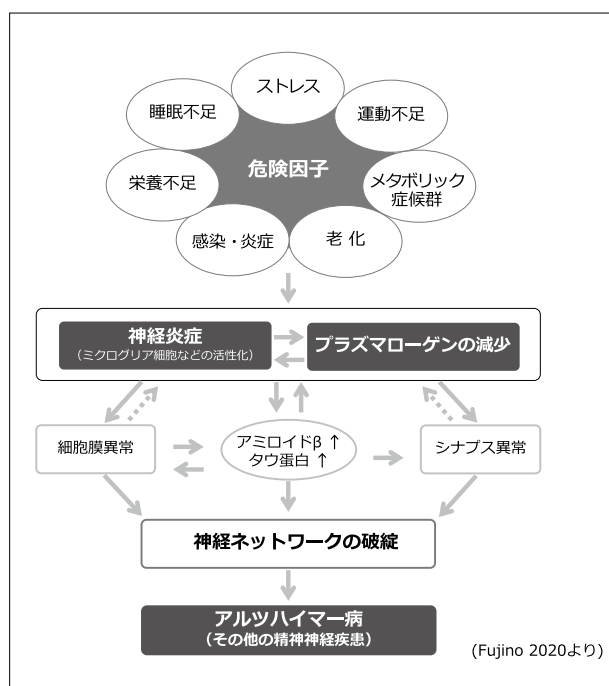


図4 神経炎症・プラズマローゲン仮説

神経炎症・プラズマローゲン仮説が、興味深いのはそれが、アルツハイマー病の危険因子がどのような機序で認知機能に悪影響を与えるかを説明可能にすることである。

A $\beta$ 蛋白仮説は、ADの危険因子と直接に結びつかない。脳神経細胞内でのA $\beta$ 蛋白の増加は、様々な危険因子が引き起こす神経炎症、それに伴う細胞膜でのPIs低下の結果である可能性がある。神経炎症・PIs仮説は、AD発症の原因が、細胞内ではなく細胞膜であることを提唱している。神経炎症・PIs仮説に従えば、神経炎症の原因となる危険因子を減少させることでAD発症を予防できる。また、神経細胞膜の重要な構成成分であるPIsをはじめとした脂質成分の欠乏を防ぐことでAD発症を予防できることを示している。

## VII. おわりに

これまで述べたように、ADとPIsに関する基礎研究はかなり蓄積されており、PIsに関する基礎的研究、動物実験を検討すると、PIsがAD発症に深く関与していることがうかがわれる。PIsの神経細胞膜への様々な作用期機序をもとにAD発症仮説として神経炎症・プラズマローゲン仮説を提案した。A $\beta$ 蛋白仮説から神経炎症・プラズマローゲン仮説へとパラダイムシフトを行うことは、AD理解を深め、ADを予防するため有用であると思われる。

一方、臨床研究はまだごく少数である。それらの臨床研究の多くが日本から海外に発信されている事は興味深い。今回紹介した論文では、微量投与(1mg/日)で効果があった理由や経口投与で胃液によってPIsが破壊されないことは、まだ十分には証明がなされていない。PIsの認知症臨床への応用はいま端緒についたばかりといえる。しかしながら、神経細胞膜の重要な構成成分であるPIsをはじめとした脂質の服用が、AD発症を予防する可能性は否定できない。今後、日本の施設での使用経験が重ねられ、多くの国でDB-RCTが行われることが望まれる。

## 利益相反

本論文に関して開示すべき利益相反はない。

## 謝辞

本論文の作成にあたり藤野武彦九州大学名誉教授、武田雅俊大阪大学名誉教授に多大な御支援をいただいた。深く感謝する次第である。

## 文献

- 1) Ali, F., Hossain, M.S., Sejimo, S. et al.: Plasmalogens Inhibit Endocytosis of Toll-like Receptor 4 to Attenuate the Inflammatory Signal in Microglial Cells. *Mol Neurobiol.* 56: 3404-3419, 2019.
- 2) Braverman, N.E., Moser, A.B. et al.: Functions of plasmalogen lipids in health and disease. *Biochim Biophys Acta.* 1822: 1442-1452, 2012.
- 3) Farooqui, A.A., Horrocks, L.A.: Plasmalogens: Workhorse Lipids of Membranes in Normal and Injured Neurons and Glia. *Neuroscientist.* 7: 232-245, 2001.
- 4) Fujino, T., Yamada, T., Asada, T. et al: Efficacy and Blood Plasmalogen Changes by Oral Administration of Plasmalogen in Patients with Mild Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *EBioMedicine* 17: 199-205, 2017.
- 5) Fujino, T., Yamada, T., Asada, T. et al.: Effects of Plasmalogen on Patients with Mild Cognitive Impairment: A Randomized, Placebo-Controlled Trial in Japan. *J Alzheimers Dis Parkinsonism* 8: 419, 2018.
- 6) Fujino, T., Yamada, T., Mawatari, S. et al.: Effects of Plasmalogen on Patients with Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease and Blood Plasmalogen Changes: A Multi-Center, Open-Label Study. *J Alzheimers Dis Parkinsonism* 9: 474, 2019.
- 7) Fujino, T. : Peroxisomes in Neurodegenerative Diseases. Springer. (in press)
- 8) Ginsberg, L., Rafique, S., Xuereb, J.H. et al.: Disease and anatomic specificity of ethanolamine plasmalogen deficiency in Alzheimer's disease brain. *Brain Res.* 698: 223-226, 1995.
- 9) Goodenowe, D.B., Cook, L.L., Liu, J. et al.: Peripheral ethanolamine plasmalogen deficiency: a logical causative factor in Alzheimer's disease and dementia. *J Lipid Res.* 48: 2485-2498, 2007.
- 10) Han, X., Holtzman, D.M., McKeel, D.W. Jr. et al.: Plasmalogen deficiency in early Alzheimer's disease subjects and in animal models: molecular characterization using electrospray ionization mass spectrometry. *J Neurochem* 77: 1168-1180, 2001.
- 11) Honsho, M., Yagita, Y., Kinoshita, N. et al.: Isolation and characterization of mutant animal cell line defective in alkyl-dihydroxyacetonephosphate synthase: localization and transport of plasmalogens to post-Golgi compartments. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) -Molecular. Cell Res.*1783: 1857-1865, 2008.
- 12) Hossain, M.S., Ifuku, M., Take, S. et al.: Plasmalogens rescue neuronal cell death through an activation of AKT and ERK survival signaling. *PLoS One.* 8: e83508, 2013.
- 13) Hossain, M.S., Mineno, K., Katafuchi, T.: Neuronal orphan G-protein coupled receptor proteins mediate plasmalogens-induced activation of ERK and Akt signaling. *PLoS One.* 11: e0150846, 2016.
- 14) Hossain, M.S., Abe, Y., Ali, F. et al.: Reduction



- of Ether-Type Glycerophospholipids, Plasmalogens, by NF- $\kappa$ B Signal Leading to Microglial Activation. *J Neurosci.* 37: 4074-4092, 2017.
- 15) Hossain MS, Tajima A, Kotoura S. et al.: Oral ingestion of plasmalogens can attenuate the LPS-induced memory loss and microglial activation. *Biochem Biophys Res Commun.* 496: 1033-1039, 2018.
- 16) Ifuku, M., Katafuchi, T., Mawatari, S. et al.: Anti-inflammatory/anti-amyloidogenic effects of plasmalogens in lipopolysaccharide-induced neuroinflammation in adult mice. *Journal of Neuroinflammation.* 9: 197, 2012.
- 17) Katafuchi, T., Ifuku, M., Mawatari, S. et al.: Effects of plasmalogens on systemic lipopolysaccharide-induced glial activation and  $\beta$ -amyloid accumulation in adult mice. *Ann N Y Acad Sci.* 1262: 85-92, 2012.
- 18) Maeba, R., Maeda, T., Kinoshita, M. et al.: Plasmalogens in human serum positively correlate with high-density lipoprotein and decrease with aging, *J Atheroscler Thromb.* 14: 12-18, 2007.
- 19) Mawatari, S., Katafuchi, T., Miake, K. et al.: Dietary plasmalogen increases erythrocyte membrane plasmalogen in rats. *Lipids Health Dis.* 11:161, 2012.
- 20) Mawatari, S., Okuma, Y., Fujino, T.: Separation of intact plasmalogens and all other phospholipids by a single run of high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem.* 370: 54-59, 2007.
- 21) Oma, S., Mawatari, S., Saito, K. et al.: Changes in phospholipid composition of erythrocyte membrane in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2: 298-303, 2012.
- 22) Onodera, T., Futai, E., Kan, E. et al.: Phosphatidylethanolamine plasmalogen enhances the inhibiting effect of phosphatidylethanolamine on  $\gamma$ -secretase activity. *J Biochem.* 157: 301-309, 2014.
- 23) Paul, S., Lancaster, G.I., Meikle, P.J.: Plasmalogens: A potential therapeutic target for neurodegenerative and cardiometabolic disease. *Prog Lipid Res.* 74: 186-195, 2019.
- 24) Plassman, B.L., Williams, J.W. Jr., Burke, J.R.: Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Ann Intern Med.* 153: 182-193, 2010.
- 25) Su, X.Q., Wang, J., Sinclair, A.J.: Plasmalogens and Alzheimer's disease: a review. *Lipids Health Dis.* 18: 100, 2019.
- 26) Wood, P.L., Mankidy, R., Ritchie, S. et al.: Circulating plasmalogen levels and Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive scores in Alzheimer patients. *J Psychiatry Neurosci.* 35: 59-62, 2010.
- 27) Wood, P.L., Locke, V.A., Herling, P. et al.: Targeted lipidomics distinguishes patient subgroups in mild cognitive impairment (MCI) and late onset Alzheimer's disease (LOAD). *BBA Clin.* 5: 25-28, 2015.
- 28) Yamashita, S., Kiko, T., Fujiwara, H. et al.: Alterations in the Levels of Amyloid- $\beta$ , Phospholipid Hydroperoxide, and Plasmalogen in the Blood of Patients with Alzheimer's Disease: Possible Interactions between Amyloid- $\beta$  and These Lipids. *J Alzheimers Dis.* 50: 527-537, 2016.

症例報告

# 電気けいれん療法が奏功した経過 28 年の特定不能の精神病性障害 —遅発緊張病の概念が有用であった一例—

大阪大学大学院 医学系研究科 精神医学教室 竹田佳世、佐竹祐人、森康治、  
岩瀬真生、橋本衛、池田学

抄録

本例は 30 代後半に反復性の抑うつ症状で発症し、その 20 年後から口腔内の体感幻覚を中心とした活発な幻覚、妄想、不安焦燥、緊張病症状など多彩な病像を展開した症例である。その時々には前景に立つ症状から、うつ病、セネストパチー、統合失調症、身体表現性障害などと診断され、その状態像に応じた薬物治療が行われたがいずれも奏功せず、治療抵抗性を示していた。最終的に遅発緊張病という疾患類型に焦点を当て、電気けいれん療法(Electroconvulsive Therapy: ECT)を治療の中心に位置づけたことにより精神状態の安定化を図ることができた。遅発緊張病は時間をかけて順次展開する病像を特徴とする古典的な「疾患類型」であり、横断面の精神病理像で評価する今日の操作的診断基準の枠内では、ある一つの診断に収束することが難しいとされている。本例のように現行の操作的診断基準に準拠した治療では不良な転帰を辿る症例は少なからず存在すると思われる。古典的な疾患概念に立ち返ることは、症例の病態の理解や治療方針を決定する上で有用な手段となり得ることを、本例は示唆していた。

Abstract

A woman in her late 60s presented with oral cenesthopathy, visual and auditory hallucinations, persecutory delusion, anxiety, and agitation at admission. Her psychiatric illness had started with recurrent depression in her late 30s, and her chief complaint at admission was an aberrant sensation in the oral cavity, which she had experienced for approximately ten years. Although no drugs were sufficiently effective, electroconvulsive therapy relieved her symptoms dramatically. We determined her diagnosis to be late catatonia, considering her dynamic symptoms over time and her responses to therapeutics. Late catatonia is a classical “ideal type” that was initially proposed in the early 20<sup>th</sup> century. Its clinical course is divided into the following five stages: stage I (prodromal depression), stage II (anxiety and agitation), stage III (hallucination and delusion), stage IV (catatonia syndrome), and residual state. It develops dynamically over time and does not closely correspond to any diseases defined using the currently available operational diagnostic criteria. Thus, in some cases, the diagnosis may be difficult to confirm. Our case suggests that the classical concept may be useful to understand pathophysiology and inform the choice of therapeutic approach adopted in cases that are difficult to diagnose using operational criteria.

Key words: 遅発緊張病、疾患類型、電気けいれん療法、レビー小体型認知症、セネストパチー  
late catatonia, ideal type, electroconvulsive therapy, dementia with Lewy bodies, cenesthopathy

---

Electroconvulsive therapy for unclassifiable psychosis lasting for 28 years: a case report  
– Clinical usefulness of the concept of late catatonia –  
Kayo TAKEDA, Yuto SATAKE, Kohji MORI, Masao IWASE, Mamoru HASHIMOTO, Manabu IKEDA  
Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine.  
D3, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan  
katakeda@hosp.med.osaka-u.ac.jp

---



## I. はじめに

遅発緊張病は1910年にSommerにより初めて紹介され<sup>8)</sup>、M. Bleulerが40歳以上に発症する遅発統合失調症のサブタイプとして抑うつ・不安緊張型で様々な程度の緊張病性鈍化に至る病態として分類し<sup>1)</sup>、後に古茶らが統合失調症に限らないものとして再提唱した疾患類型である。ここでいう疾患類型とは、原因の明らかな疾患単位とは異なり、原因は明らかでないが、類似の症候、経過、予後等を共有し、治療や関係者の共通理解に有用な臨床的な類型のことを指す<sup>2)</sup>。遅発緊張病は時間をかけて順次展開する病像を特徴とするため、横断面の精神病理像で評価する今日の操作的診断基準の枠内では、ある一つの診断に収束することが難しいとされている<sup>3)</sup>。今回、病像の展開の類似性から遅発緊張病に着目したことにより病態理解が深まり治療にもつながった症例を経験したので報告する。

## II. 症例

60代後半 女性

<生活歴>

同胞2名の第2子として出生、発達過程で異常を指摘されたことはなかった。元来まじめな性格できちりとしていた。最終学歴は短大卒。卒後は事務職として勤めたが、20代前半で今の夫と結婚して1子をもうけ、その後は専業主婦をしていた。夫の仕事の都合で各地を転々とし、夫は仕事の付き合いにかこつけて飲酒を繰り返し酩酊状態で未明に帰ることが多く、本人はたびたび不満を漏らしていたが聞き入れてもらえなかった。

<現病歴>

X-27年頃(30代後半)、不眠、息苦しさなどを主訴にA病院を受診し、うつ病の診断で同院に入院して抗うつ薬による治療を受けた。およそ1か月でうつ症状は軽快し退院したが、その後もうつ症状は増悪寛解を繰り返したため、三環系抗うつ薬を主剤とした治療が継続されていた。この頃家

族に対し攻撃性が高まり、娘の卒業アルバムを捨てようとしたり、嫁いだ娘に対し「あなたばかり(いい思いをして)」と漏らすこともあった。X-10年頃、B病院へ転医した。

X-9年(50代後半)、咬合を治すための歯列矯正を契機に口腔内の違和感と疼痛の訴えが出現した。「(口の中で)金属の輪が回っている。(口の中から)どろっとしたものが出てくる」と奇妙な感覚を執拗に訴えいくつもの歯科医院を受診したが、症状は改善しなかった。B病院では強迫性障害と診断され、パロキセチンを投薬されたが改善は見られなかった。X-4年、歯の痛みを苦にしてベランダから飛び降りようとする自殺企図が見られたため、保健所が介入を開始した。同年C病院へ転医し、そこでは体感異常症と診断された。統合失調症圏の疾患である可能性が疑われ、アリピプラゾールやオランザピンなどの非定型抗精神病薬が投薬されたが効果は乏しく、むしろ「(薬で)歯が溶けていく感じがする」と訴えるようになり薬物治療の継続が困難であった。この頃から日常生活活動(Activities of daily living: ADL)の低下が顕著となり、家事が全くできない状態となった。X-3年、D病院へ転医し、身体表現性障害と診断され、ラモトリギン、バルプロ酸、カルバマゼピンなどの気分安定薬やベンゾジアゼピン系薬剤が試みられたが、症状は改善せずに経過した。

X-1年、口腔内の異常感覚は増悪傾向にあるとともに、「蛇が攻撃してくる」「魚や鳥が見える」といった幻視が出現し落ち着かない状態となった。X年3月には、幻視の蛇を焼き殺そうとして自宅のリビングに火をつけたため、E病院に緊急措置入院となった。1か月間の入院で興奮は治まり退院したが、口腔内の異常感覚や不安焦燥は次第に増悪し、外出や通院も困難となった。保健所の介入により囑託医の診察を受け、レビー小体型認知症(Dementia with Lewy Bodies: DLB)を含む器質性精神障害の可能性が疑われたことから、X年7月当科を初診し同日入院となった。

＜既往歴＞ X-7年に右乳癌に対して手術を受けたこと以外には特記すべき既往症はない

＜家族歴＞神経精神疾患の遺伝負因なし

＜入院時内服薬＞

ラモトリギン 100mg、ミルタザピン 45mg、フルニトラゼパム 2mg、クアゼパム 2mg、ロフラゼブ酸エチル 1mg、メマンチン 5mg

＜入院時現症＞

髪は脂で光り頭に張り付いた状態で整容は保たれておらず、表情は憔悴していた。筋緊張亢進のため開口が制限され発話は不明瞭であったが、問いかけには応答可能であった。「口の中に鳥が入ってきて連れて行こうとするんです。」「(実際には)連れていけないから(鳥が)怒っている」と脈絡なく訴えた。口腔内の異常感覚は疼痛を伴っており、時折顔をしかめるしぐさが見られた。また不安、緊張にに伴うものと考えられる全身の微細な震えもみられた。「口が痛くて食べられない」と食事を抜くことが多く、「動物の大群がいるのでご飯が食べられない」と妄想的な訴えもあった。「体に象の足が載っていて起き上がれない」と臥床したまま検温をしたり、「動物たちがお湯を嫌うから」と入浴も5分ほどのシャワーで済ませたり、痛みを理由に歯磨きを拒否したりと、幻覚とそれに伴う疼痛のため、基本的ADLが保てない状態であった。記憶を含めて明らかな認知機能低下は認めず、Mini-Mental State Examination (MMSE)は26点であった。MMSEについては後述するECT後の再評価では30点満点であった。神経学的には体幹および四肢の筋緊張の亢進、両上肢の姿勢時振戦を認めたが、筋強剛や無動は認めず、精神状態によってこれらの症状は変動した。

＜検査所見＞

血液検査では末梢血液・生化学検査・甲状腺機能を含めて異常はなく、脳脊髄液検査でも細胞数

や蛋白の増加は認めなかった。脳波検査では基礎波は10-11 Hzで徐波、棘波は認めず、頭部MRIでは年齢相応の所見であった。脳血流SPECTでは左側頭葉外側に軽度の血流低下を認めたが病的意義に乏しい結果であり、MIBG心筋シンチグラフィ、ドパミントランスポーターシンチグラフィはいずれも正常集積であった。これらの検査結果から、DLBを含めて器質性疾患は否定的であった。

＜治療経過＞

体感幻覚を中心とした多彩な幻覚に加えて、妄想、不安焦燥、緊張が顕著であったため、早急な治療介入が必要と考えられた。しかし、臨床経過や病態が複雑で特定の疾患と診断することができず「特定不能の精神病性障害」と暫定的に診断し、前景に立つ精神症状をターゲットとして治療介入を行う方針とした。

まずは活発な幻覚妄想に対してクエチアピンとリスペリドンを投薬したが、前者は高血糖が出現したため中止し、後者は4.5mgまで増量したが効果は乏しかった。そこで、前景に立つ口腔内を中心とした異常感覚に対し、治療抵抗性のセネストパチーとして入院第21病日よりECTを開始した。ECTを2-3回施行した頃より不安、緊張が軽減し、8回目を施行した頃には幻視と幻聴は完全に消失し、日常生活においても雑誌を読むなどの余裕が生まれた。しかし口腔内の疼痛と異常感覚は根強く持続し、「何かがずんずんと下腹部を突上げてくるような感じがします」と新たな体感幻覚を訴えるようになった。ECTは17回施行した時点で効果がプラトーに達したと判断し終了とした。

ECT終了後も残存する幻覚に対してアセナピンを使用したが、再び不安焦燥と緊張が高まり、興奮もみられるようになった。また右手の親指と中指を付けたまま肘を屈曲させるといった奇妙な姿勢を取るようになった。緊張病状態と考えロラゼパムを追加したところ、本人が「薬を増やして逆に悪くなった」としきりに訴えるなど、薬剤の増量に対して拒否感を示すようになった。その後、プロナ

ンセリン、バルプロ酸、炭酸リチウムの導入も試みたが、いずれの薬剤に対しても「新しい薬のせいで悪くなったので中止してほしい」と訴えたため、十分量の薬剤を一定期間使用することはできなかった。その間も精神状態は安定せず、多量の発汗、頻脈などの自律神経症状や、長時間奇妙な姿勢で横になっているなどの衝動的な行動もみられた。本例は入院当初より自身の異常感覚について、「体感幻覚があります」とあたかも幻覚であることを認識しているような表現をした。また奇妙な姿勢や震えは医療者の前で増悪する傾向があり、演技的にも見え、身体表現性障害の可能性も考慮された。「怖いです」「痛いです！なんとかしてください！」と医療者に依存的になり、薬剤を積極的に求めるかと思えば、内服の拒絶を繰り返した。精神症状は続いていたが、医療者への依存が病状を悪化させている可能性が考えられたため、一度退院して経過をみる方針として、第154病日に自宅退院とした。しかし自宅でも症状は軽減せず、むしろ不安焦燥と口腔内の疼痛の訴えは増悪し一日中臥床傾向となったため、X+1年2月当科再入院となった。

#### < 2回目入院経過 >

初回入院時と同様に著しい焦燥と緊張が認められ、体を小刻みに震わせていた。また切迫した表

情で、「体の中から表面に固いプラスチックが出てくる。プラスチックが剥がれて口の中で回転する。」と全身の体感幻覚を執拗に訴えた。痛みの増強とともに「体から金属が出て口の中で回転する。金属を剥がすためにハンマーで何百回も叩かれるため痛い。」と、体感幻覚はプラスチックから金属に変化するとともに、焦燥と緊張はさらに高まっていった。薬物療法ではこれ以上の改善が得られないと判断し、前回入院でも比較的効果があったECT治療を再度実施することとした。ECTの2回目施行後より、「体から出るものが金属からジェルに変化した」と痛みは軽減し、体の震えや筋緊張の改善も認めた。3回目施行後には疼痛が消失し、その後は病棟の作業療法に参加できるようになりADLの改善が得られた。しかし「ジェルが体から多量に出る。股間からジェルが出てせり上がってくる。出たジェルが体にまとわりつき体が固められるため動きにくい。」などの体感幻覚は根強く残存した。最終的にECTは12回施行し、体感幻覚は残存するものの入院中の生活は自立して送っていたため、第95病日に退院とした。抑うつ症状に始まり、長期間の多彩な病像を有すること、ECTが有効であること、後方視的に患者の不安緊張や衝動的な姿勢や行動は緊張病症状とも解釈できることなどから、遅発緊張病の概念によくあてはまると考えら

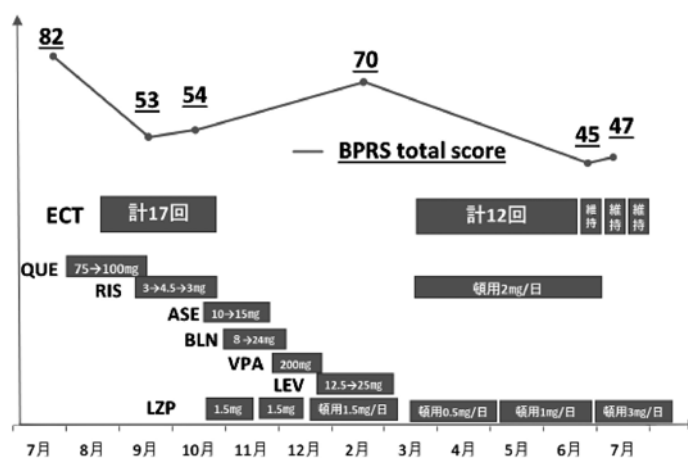


図1 臨床経過図

\* 薬剤は新規に投与したもののみ記載

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale, QUE: quetiapine, RIS: risperidone, ASE: asenapine, BLN: blonanserin, VPA: valproic acid, LEV: levomepromazine, LZR: lorazepam

れたため、継続 ECT を行う方針とし、ロラゼパムの屯用を開始した。

#### <退院後経過>

以降 2-3 週間毎に継続 ECT を施行し 3 か月程度観察を継続した。異常感覚はジェルから再びプラスチックに変化し、時折焦燥感が高まり切迫感を持った訴えや全身の震えが出現した。しかしそうした症状の多くは一過性で、ロラゼパムの頓用或いは傾聴で何事もなかったかのように治まった。また「今の(体感幻覚の)症状で治まってくれたら大丈夫なんですけど。悪くなって、ご飯が食べられなくなる、シャワーが浴びられなくなるのが心配です。」と、先々を心配した執拗な訴えも持続している。家事については、口腔内の異常感覚が出現した後 X-4 年頃から手に付かなくなり、その後も回復することなく経過している。しかしながら、2 回目入院後より基本的 ADL は完全に自立し、自ら夫に提案して外出に出かけるなど自律性も改善してきている。

### III. 考察

本症例は中年期に抑うつ症状で発症し、その後長期にわたって口腔内の疼痛と体感幻覚、幻視や妄想、不安焦燥、緊張病症状など多彩な病像を呈した症例である。その時々には前景に立つ症状から、うつ病、セネストパシー、統合失調症、身体表現性障害などと診断され、その状態像に応じた薬物治療が行われたがいずれも奏功せず、治療抵抗性を示していた。当科においても診断が定まらず治療方針も変遷したが、最終的に遅発緊張病という疾患類型に焦点を当て ECT 治療を中心に置いたことにより精神状態の安定化を図ることができた。

本例において当院へ紹介された当初は、幻視を含む活発な幻覚が 60 代以降に発症し、既知の身体疾患では説明できない身体症状を訴え、さまざまな薬物治療に抵抗性を示し、まずは DLB を背景にした精神症状が疑われた。近年、高齢発症の精神病症状や抑うつ症状が DLB の前駆症状である可能

性が指摘されている<sup>6)</sup>。また、身体表現性障害も、DLB にしばしば認められることが報告されている<sup>7)</sup>。老年期発症の精神疾患と DLB を鑑別するためには、認知機能低下やパーキンソニズム、レム睡眠行動異常症の存在を確認することや、MIBG 心筋シンチグラフィなどのバイオマーカーによる評価が有用であることが報告されている<sup>6)</sup>。本例では、明らかな認知機能の低下やパーキンソニズム、レム睡眠行動異常症は認めず、MIBG 心筋シンチグラフィやドパミントランスポーターシンチグラフィでも異常が見られなかったことなどから、DLB は否定的であった。なお血液検査、髄液検査、MRI 検査でも異常所見は認めず、DLB 以外の器質性精神疾患も否定的であった。

本例を DSM-5 に従って診断する場合、鑑別診断としては、統合失調症、統合失調感情障害、緊張病、大うつ病性障害ないし双極性障害(気分不一致しない精神病性の特徴を伴う)、身体表現性障害が挙げられる。

本例は幻覚とそれに基づいた妄想が主要な精神症状であった。幻覚は体感幻覚、幻視が中心であり、幻聴に関しては動物の羽音のような要素的なものが一過性に出現しただけであった。妄想は幻覚に意味づけをするような内容が主体であり、明らかな一次妄想は認めなかった。また明らかな思路障害、感覚鈍麻も認めなかった。そのため DSM-5 の統合失調症の診断基準に照らすと、基準 A は幻覚と妄想で一応満たしているものの、妄想が二次的なものであること、発症年齢が 60 代であることから、本例の主要な病態が統合失調症であるとみなすことには相当な違和感がある。統合失調感情障害については、気分エピソードと幻覚が同時に出現した時期がなく該当しない。緊張病については、街奇的な姿勢があてはまるものの、DSM-5 の緊張病の診断基準を満たすだけの症状はみられていない。本例を精神病圏と理解するのであれば、特定不能の精神病性障害とするのが最も妥当と考えられた。

気分障害については、初発の抑うつ症状を発し

てから幻覚や妄想を発現するまでに20年以上もの期間がみられていた。一時、娘に対する攻撃性がみられているが、これを躁エピソードとみなせるかどうかは十分な情報が得られていない。当科での1年以上の診療期間を通じては、明らかな気分症状を呈していなかった。そのため気分障害の診断については、既往としては成立し得るが、当科での診療期間中に見られた体感幻覚を主体とする病像を、大うつ病性障害ないし双極性障害(気分不一致しない精神病性の特徴を伴う)で説明することは困難である。

また本例でみられた口腔内の疼痛に対する執拗な訴え、職員の前での演技的で依存的な言動、内服薬への強い切望と拒絶の繰り返し、薬物療法への反応不良性などから、身体表現性障害も鑑別に挙げられた。夫との結婚生活に不満があったこと、思春期の娘に対して攻撃性が高まった時期があったことや、嫁いだ娘に対して妬ましい気持ちがあることを漏らしていたこと、さらに「股間からジェルが出てせり上がってくる」と性的な内容の体感幻覚も頻発していたことから、根底に夫からの注目を回復させたいという要求があるのではないかと推測された。しかし、本例で見られる身体症状の訴えは奇妙な内容であり、本例の主要な病態が身体表現性障害とみなすことは、不自然なように思われた。

本例のように多彩な精神症状を呈し、長期にわたって経過して病像が変遷し、心理的な要因も関わっているような症例を、操作的な診断基準に当てはめて診断することには限界がある。仮に診断がついても目の前の症状をターゲットとした場当たりの治療が選択されがちである。操作診断に準拠した場当たりの治療が奏功しない場合には、明確な治療方針を立てるために、多彩な症状を一元的に説明できるような操作診断以外の疾患類型についても検討してみる価値があると考えられる。

そこで疾患類型として遅発緊張病に着目した。1990年代に本疾患類型に注目し再提唱した古茶によれば、遅発緊張病は、1) 40歳以降に初発した精

神変調に伴う遅発性精神病で、2) 全経過中に1つ以上の緊張病症状が観察され、3) 全経過が2年以上であり、4) 明らかな器質性脳病変がない、ことが規定されている<sup>4),5)</sup>。主に女性に発症し、典型例では以下に示す5期の病像が展開される。非特異的な反応性抑うつを呈する初期抑うつ期(第1期)に始まり、急速に現実検討能力と日常生活への適応が損なわれる不安・焦燥期(第2期)へ移行し、日常生活の些細な事に結び付いた不安、強迫的な確認、過剰な依存傾向ともとれる行動がみられるようになる。そして幻覚・妄想期(第3期)、緊張病候群(第4期)へと至る。緊張病症状としては拒絶症の頻度が最も高いとされ、外的刺激に対する拒絶だけではなく、拒食や行為の途絶など自己の内的発動に対しても拒絶を呈するとされる。多くの症例で完全寛解には至らず、最終的に症状が残遺し固定化する残遺期(第5期)に至る。治療については遅発緊張病の病期により向精神薬の反応性は異なるとしているが、概して薬物治療の効果は限定的であり、ECTが有効であることが少なくないとされている。

本症例も抑うつ状態から始まり(第1期)、不安・焦燥(第2期)の後に口腔内の体感異常から多彩な幻覚へと発展し(第3期)、最終的に長時間の奇妙な姿勢、興奮、拒薬などの拒絶症、多量の発汗、頻脈といった緊張病症状が認められた(第4期)。さらに薬物療法に対する抵抗性や、わざとらしい演技的な所作、執拗に内服に拘る態度など、身体表現性障害をはじめとした心因性疾患との鑑別に苦慮した点もこの概念であれば説明が可能と考えた。古茶の提唱する遅発緊張病の発症年齢に照らし合わせると、本症例の抑うつ状態を発症した年齢は30代であった点が唯一異なるが、特徴的な症状の経過や薬物治療への抵抗性、ECTへの反応性を考慮すると、本例の病態を遅発緊張病の概念で捉えることが適切と考える。

本疾患類型はその病像が時間をかけて順次展開することから、横断面の精神病理像で評価する今日の操作的診断基準の枠内では、ある一つの診断

に収束することが難しいことが指摘されている<sup>3)</sup>。当初、古茶は Sommer や M.Bleuler らの報告に沿って統合失調症圏に位置すると主張していたが<sup>4)</sup>、後にその主張を修正し、統合失調症圏に限らないとの立場を明らかにしている<sup>2)</sup>。実際古茶が報告した症例の中には、今日の DLB や前頭側頭型認知症に分類されるものが一定数含まれていた可能性もある。遅発緊張病は経時的な記述に重きが置かれており、長い経過をたどる本例の理解に適していた。当初、当科でも診断が定まらず治療方針が変遷し、身体表現性障害など心因性疾患が疑われた際には ECT の施行を継続することに懐疑的な意見もあり、ECT の機会を逸する可能性もあった。最終的に本類型に焦点を当て、ECT を治療の中心に据え、継続 ECT につながれたことは極めて有用であった。本例のように現行の操作的診断基準に準拠した治療では不良な転帰を辿る症例は少なからず存在すると思われる。古典的な疾患類型に立ち返ることは、このような症例の病態の理解や治療方針を決定する上で有用な手段となり得ることを、本例は示唆していると考えられる。

#### IV. 結語

中年期に抑うつ症状で発症し、長期にわたって口腔内の異常感覚、幻覚や妄想、不安焦燥、緊張病症状など多彩な病像を呈した症例を遅発緊張病と診断し、ECT 治療により症状の軽減を図った治療経験を報告した。古典的な疾患類型に立ち返ることは、現行の操作的診断基準に準拠した治療が奏功しない症例の病態の理解や治療方針の決定に有用な手段となり得るであろう。

#### 利益相反

本論文に関して開示すべき利益相反はない。

#### V. 参考文献

1) Bleuler M: Die spätschizophrenen Krankheitsbilder. Fortschr Neurol Psychiatr 15, 259–290, 1943

- 2) 古茶大樹：遅発緊張病について．日本生物学的精神医学会誌 21, 3–7, 2010
- 3) 古茶大樹：遅発緊張病（特集 高齢者の妄想とその周辺）．老年精神医学雑誌 17, 1037–1041, 2006
- 4) 古茶大樹：遅発緊張病について：自験例に基づく症状，経過，下位群，治療の臨床精神病理学的検討．精神神経学雑誌 100, 24–50, 1998
- 5) Kocha H, Moriguchi S, and Mimura M: Revisiting the concept of late catatonia. Compr Psychiatry 55, 1485–1490, 2014
- 6) McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, et al.: Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. Neurology 94, 743–755, 2020
- 7) Onofrj M, Bonanni L, Manzoli L, et al.: Cohort study on somatoform disorders in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. Neurology 74, 1598–1606, 2010
- 8) Sommer M: Zur Kenntnis der Spätkatatonie. Z Ges Neurol Psychiatr 1, 523–555, 1910

## 症例報告

## 向精神薬を自己中断して外科入院し、術後に奇異な反応を呈した コンサルテーションリエゾンの一例

大阪大学大学院 医学系研究科 精神医学教室 里梨節、鐘本英輝、岩瀬真生、田上真次、池田学

## Abstract

Psychotropics have a wide variety of withdrawal syndromes. As they are hard to differentiate from side effects or relapse of psychiatric disease, it is very difficult to evaluate the pathophysiology correctly, especially when we do not have enough information about patients' past medication history. We report a case of a patient who was hospitalized in the orthopedic surgery department. After the surgery, he had slightly disturbed consciousness and developed neurological symptoms resembling orofacial dyskinesia. We excluded acute intracranial lesion via MR imaging, diagnosed him with delirium, and initiated treatment with 25mg of quetiapine. On the following day, his consciousness and neurological symptoms improved quite a bit. However, later he manifested diaphoresis, muscular rigidity, and posturing, and his condition was recognized as neuroleptic malignant syndrome (NMS) or catatonia. He was hydrated and given diazepam, which improved his condition. After that, it was revealed that he had been diagnosed with bipolar disorder and constantly prescribed many different psychotropics. Considering this information, we assumed that he had not only postoperative delirium but also dyskinesia due to withdrawal of antipsychotics and autonomic disturbance as a withdrawal symptom of benzodiazepines because he had been taking medicine until just before admission. The patient stopped taking medicine considering he might not be able to undergo an operation because of psychotropics, resulting in this situation. As in this case, it should be considered that psychiatric patients may stop taking medicine because of stigma and poor understanding of adverse events, resulting in abrupt discontinuation of psychotropics. Psychiatrists should make approaches to their patients from various aspects and motivate them to continue being on medication.

Key words: 離脱性ジスキネジア、悪性症候群、カタトニア、服薬アドヒアランス、双極性障害

withdrawal dyskinesia, neuroleptic malignant syndrome, catatonia, drug treatment adherence, bipolar disorder

---

A case with bizarre symptoms after orthopedic surgery due to discontinuation of psychotropics.  
Rise SATO, Hideki KANEMOTO, Masao IWASE, Shinji TAGAMI, Manabu IKEDA  
Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine  
Yamadaoka 2-2 D3, Suita, Osaka, 565-0871, Japan  
riiyamu@yahoo.co.jp

---

## I. はじめに

向精神薬の副作用として、離脱症状や悪性症候群といった病態はよく知られているが、断薬により呈する症状は様々である。また、実際に内服している薬剤の情報が乏しい状況で、臨床症状からその病態を推測し治療法を選択することには大きな困難を伴う。

今回、リエゾン対応の依頼にて診察した他科入院中の患者において、向精神薬の断薬によると考えられる多様な症状を呈した症例を経験したので報告する。なお、本報告は、本人に十分な説明を行い同意を得た上で、本人を特定できないよう一部情報を伏せて行っている。

## II. 症例

### 1. 患者

股関節置換術目的に当院整形外科に入院していた50代男性

### 2. 既往歴

双極性障害での治療歴があるが、直近数年間は治療を受けていないと自己申告。そのほかの既往歴はなし。

### 3. 家族歴

父：うつ病、アルツハイマー型認知症

### 4. 現病歴

X年Y月、股関節置換術目的に当院整形外科入院し、入院第3日に股関節置換術を施行された。術直後から多量の発汗を認めていた。術翌日より、歯ブラシ2本を重ねて歯を磨く、安静指示に従えず起き上がり動作を繰り返すなどの異常行動を呈し、術後3日目(入院第6日)にせん妄を疑われ、当科コンサルトとなった。当科介入までの2日間に主科にてhaloperidol 15mg、flunitrazepam 1.4mgを静脈投与されていた。

### 5. 初診時診察所見

日付は多少ずれるものの、病院にいることや治療の目的を答えることはでき、ある程度の見当識は保たれていた。ぼんやりとしている様子だが、上下肢の動作や神経診察において従命も可能で、意識障害は軽度(JCS I -1)であった。しかし、舌を突出させる動きを繰り返すジスキネジア様運動や、繰り返し開眼を試みるが十分に開眼できずすぐに閉眼してしまう開眼維持困難を認めた。発汗が目立ったが、術後不穏を呈する前から認めていた。四肢の運動に異常なく、明らかな筋強剛は認めなかった。

前日(術後2日目)の血液検査では炎症所見上昇(WBC 10430/ $\mu$ L, CRP 7.1mg/dL)とCK高値(895U/L)を認めたが、術後の反応として矛盾ない値であった。

主科主治医より、双極性障害の既往があるが向精神薬の内服はないと術前に本人より申告があったとの情報が得られた。改めて本人に確認したところ、双極性障害で精神科での治療歴はあるが、時期や受診先は覚えておらず直近数年は服薬もしていないという返答であった。

### 6. 臨床経過

軽度だが意識障害を認め、口舌ジスキネジアや開眼維持困難などの神経症状を伴っていることから、頭部CT・MRI検査を施行したが、明らかな頭蓋内病変を認めなかった。血液検査上も術後変化と考えられる異常を除き、意識障害の原因と考えられる異常は認めなかった。双極性障害の既往から、本人の陳述とは異なり実際には入院直前まで向精神薬を内服しており、向精神薬の急激な中断による反応が生じている可能性も考慮した上で、せん妄と判断し、quetiapine 25mg/dayの投与を開始した。

術後4日目、意識障害・舌運動・開眼維持困難は残存したが改善を認め、quetiapineを50mg/dayへ増量し投与継続する方針とした。しかし、同日後刻から著明な発汗と筋強剛、疎通不良と両



上肢の姿勢保持を認めた。緊急で血液検査を施行したところ、WBC 8590/ $\mu$ L, CRP 8.75mg/dL, CK 2600U/Lと炎症反応は横這いであったが、CK上昇を認めた。haloperidol 15mgとquetiapine 25mgの投与による悪性症候群を呈している可能性が考えられたため、抗精神病薬は中止とした上で、輸液投与を開始した。一方で双極性障害の既往から、気分障害を背景にカタトニアを生じた可能性も考えられたため、diazepam 2.5mgの投与を行ったところ、姿勢保持と疎通は速やかに改善を認めた。この反応から、カタトニアの可能性が高いと判断したが、筋強剛や発汗は残存し、直前の抗精神病薬投与などの経過から悪性症候群の可能性も否定はできなかったため、輸液を継続した。

術後5日目、疎通は良好で、以降意識障害を認めることはなかった。一方で筋強剛・発汗は残存していた。血液検査ではWBC 7200/ $\mu$ L, CRP 5.42mg/dL, CK 1978 U/Lと、炎症所見・CK値はピークアウトしていた。前夜の状況について本人に説明した上で、改めて向精神薬の内服について問うと、入院2週間前に双極性障害にて近医精神科を最終受診しており、向精神薬を内服していたが、精神科の薬を飲んでいると知られたら手術を受けられないと思い、かかりつけ医から紹介状を渡されたものの持参せず、主科にも伝えずに入院したと申告があった。かかりつけ医に問い合わせ、quetiapine 300mg, sodium valproate 1200mg, lamotrigine 25mg, brotizolam 0.25mg, eszopiclone 1mgを内服していたことが分かった。このことから、術後せん妄だけでなく、ベンゾジアゼピン系薬剤の離脱に伴う振戦せん妄や自律神経障害、抗コリン離脱に伴う自律神経障害、抗精神病薬中断に伴う離脱性ジスキネジアが生じた結果、当科初診時の病態に至っていたと判断した。双極性障害再燃を予防するため、向精神薬の再開が必要と判断したが、術後4日目の反応からは抗精神病薬の投与による悪性症候群を発症していた可能性は否定できなかったため、抗精神病薬の再開は見送り、sodium valproate 400mgを再開した。

また、術後4日目のdiazepam投与後の反応からはカタトニアが生じていた可能性があること、残存する自律神経障害がベンゾジアゼピン系薬剤の離脱による可能性があることから、diazepam 5mgの定期内服を開始した。

血液検査所見も徐々に改善し、術後10日目にはCK 84U/Lと正常化し、腎機能障害もなく輸液終了とした。diazepamの内服も終了とし、sodium valproate 800mgへ増量した。

術後11日目、筋強剛・発汗は改善傾向であったが、歯の食いしばりや目をしかめる動作を認め、口部と顔面における離脱性ジスキネジアもしくは悪性症候群、カタトニアの残存と考えられた。昼夜問わず症状を呈していることから作用時間の長いethyl loflazepate 1mgの内服を開始した。以降、口部と顔面の緊張は改善傾向を認めたが、軽度症状は残存した。

術後18日目、血液検査にてアンモニア値上昇を認めたため、sodium valproate 600mgへ減量としたところ、術後24日目には血液検査にてアンモニア値の正常化を認め、明らかな気分障害エピソードは認めず経過し、sodium valproate 600mgの内服を継続とした。

術後5日目に意識障害から回復して以降、精神状態としては、術後のリハビリ動作や退院に向けての不安の訴えはあるものの、明らかうつ状態や躁状態は認めず、安定して経過した。術後31日目から不安時頓用としてlorazepam 0.5mgを使用し、不安も軽減した。主科でのリハビリ等を終えて、術後35日目に退院となった。

### Ⅲ. 考察

本症例では、向精神薬の断薬にて多様な症状を呈し、対応に苦慮した。初診時の診察所見からは、術後せん妄としては非典型的な症状を伴っていることは考慮され、向精神薬の中断についても念頭に置いていたものの、その時点で向精神薬の離脱症状と断定するには情報が乏しかった。また、その後の経過においては、カタトニアを呈している

と疑われる一方で、悪性症候群も否定できない状況であったため、双方を考慮しての対応を要した。今回の経験を踏まえて、向精神薬の離脱症状について改めて確認した上で、本症例にて認められた症状がどのように解釈されるか検討する。また、カタトニアおよび悪性症候群が疑われた時点での病態について考察する。

### 1. 向精神薬の中断に伴う症状

本症例で中断に伴う症状を生じうる薬剤としては、抗精神病薬 *quetiapine* 300mg、ベンゾジアゼピン系薬剤 *brotizolam* 0.25mg 及び *eszopiclone* 1mg が挙げられる。抗精神病薬の中断に伴う症状としては、離脱性アカシジアや離脱性パーキンソニズム、離脱性ジスキネジアおよび離脱性ジストニアを生じる報告があり<sup>1)</sup>、また *quetiapine* のような抗コリン作用の強い抗精神病薬では、発汗、悪心・嘔吐、倦怠感といった抗コリン離脱症状が挙げられる<sup>2)</sup>。また、ベンゾジアゼピン系薬剤の離脱症状としては、睡眠障害や不安、振戦、頭痛、嘔気、発汗等が挙げられ、また離脱によるせん妄を生じることもある<sup>3)</sup>。これらを踏まえると、本症例で当初認めていた症状については、発汗は抗精神病薬の抗コリン性の離脱症状もしくはベンゾジアゼピン系薬剤の離脱症状であり、開眼維持困難や舌の運動は *quetiapine* の中断による離脱性ジスキネジアあるいは離脱性ジストニアであったことが考えられる。

当時、向精神薬の断薬の可能性も考慮した上でせん妄と判断し、*quetiapine* 25mg/day の投与を開始したところ、翌日には意識障害・舌運動・開眼維持困難は改善を認めた。意識障害について、抗精神病薬の投与にて改善した状況からは実際にせん妄を呈していたことが考えられ、術後せん妄あるいは *brotizolam*, *eszopiclone* の断薬による離脱症状としてせん妄を生じていた可能性がある。一方ジスキネジアについては、当科初診までの *haloperidol* の投与や少量ながら断薬していた *quetiapine* を再開した形となったことから、*quetiapine* 中断による離脱

性ジスキネジアを生じており、それが抗精神病薬の投与により改善したと推察される。これまでの離脱性ジスキネジアについての症例報告においても、減量および中止した抗精神病薬を再度もとの用量に近づけることで症状改善を得られたという報告が複数ある<sup>4)</sup>。

過去に遅発性ジスキネジアと診断されていない患者に、抗精神病薬の減量または中止に伴って不随意運動が発現する病態は離脱性ジスキネジア (*withdrawal-emergent dyskinesia*) と呼ばれ、6～12週間以内(4～8週間とするものもある)の短期間に収束するものとされている。一方で、抗精神病薬の離脱とともに生じたジスキネジアのうち、短期間では消退しない例も存在し、Gardos,G. らは12週間以内に消退せず持続する場合の病態を *covert dyskinesia* と呼んで離脱性ジスキネジアと区別している。Gardos,G. らは、*covert dyskinesia* は抗精神病薬治療の維持により遅発性ジスキネジアが抑制された病態であり、即ち長期間にわたると遅発性ジスキネジアに移行する可能性のある、遅発性ジスキネジアの初期もしくは同一の病態と位置付けている<sup>5-6)</sup>。またその上で、*covert dyskinesia* の出現を通してその患者が今後遅発性ジスキネジアを発症するリスクを治療者が注目するようになり、可能な限り抗精神病薬の投与量を減らそうと試みることに繋がることを期待している。本症例では舌の運動の消失後も歯の食いしばりや目をしかめる様子が持続しており離脱性ジスキネジアが残存していた可能性があるが、観察期間が12週に満たないため、離脱性ジスキネジアであったか *covert dyskinesia* に該当するかは判断できない。本症例では双極性障害の再発予防のため、悪性症候群再燃の可能性から *quetiapine* を再開せず、*sodium valproate* のみを再開して経過観察を行ったが、本症例で見られたジスキネジアが仮に *covert dyskinesia* であったとしても、*covert dyskinesia* では中止した抗精神病薬の再開は一時的なジスキネジアの改善につながる可能性はあるものの、将来的な遅発性ジスキネジアへの進展の

可能性を考慮すると根本的な治療になるとは考え難く、また遅発性ジスキネジアへの進展リスクを低減させるために抗精神病薬の投与量を減らすという観点からも、quetiapineの再開を優先しなかった判断は妥当と考える。ただし、現時点で covert dyskinesia に対する抗精神病薬の再開の是非は議論の余地がある問題である。

## 2. カタトニアおよび悪性症候群

本症例の経過において、術後4日目に著明な発汗と筋強剛、疎通不良と両上肢の姿勢保持を認めた。diazepamの投与にて姿勢保持と疎通が速やかに改善した状況からはカタトニアの可能性が高いと考えられたが、疎通が改善した後も筋強剛や発汗は残存しており直前に抗精神病薬を投与していた経過からは、悪性症候群の可能性も否定できなかった。

カタトニアと悪性症候群は共通して認める症状が多く、その鑑別は非常に困難となることがある。とりわけ、カタトニアの徴候に加えて頻脈、高血圧、異常発汗などの自律神経症状や発熱を認める悪性カタトニアの症状学的特徴は、悪性症候群のそれと非常に類似しており、悪性症候群を薬剤性に生じる悪性カタトニアの亜型とみなす意見もある<sup>7)</sup>。Fabianらはカタトニアと悪性症候群の鑑別について490の症例報告を検討し、両者に共通する症状のうち、悪性症候群では発熱・臨床検査における筋障害の所見・白血球増多・筋強剛・発汗を、カタトニアでは拒絶症・姿勢保持・常同症・昏迷・蠟屈症を、それぞれの疾患に特徴的な、鑑別の予期因子と位置付けられる症状だと論じている<sup>8)</sup>。本症例では、多くが悪性症候群に特徴的な症状に該当し、筋障害の所見と筋強剛、発汗と姿勢保持の4項目がみられている。

また、抗精神病薬の断薬により悪性症候群を生じた症例報告もある。Margeticらは、clozapineを内服していた統合失調症の患者が悪性症候群の症状にて入院し、10日前から内服を自己中断していたことが発覚したことから clozapine の離脱に

伴う症状であったと判断し、緩徐な clozapine の再導入により症状改善を得られた例を報告している<sup>9)</sup>。このように抗精神病薬の中断による悪性症候群の可能性も考慮すると、本症例で生じた病態の鑑別は非常に困難である。

ただし、カタトニアおよび悪性症候群はいずれも適切な対応を怠ると身体合併症などを含め予後不良な経過をたどるリスクが高いため、今回のように鑑別が困難である場合には両者を考慮しての対応を行うことが望ましいと考えられる。また、抗精神病薬の断薬による悪性症候群は報告も少なく、その場合の抗精神病薬の再導入については、Margeticらの報告では症状改善につながっていたものの、明確なエビデンスはないため、再導入によりさらに悪性症候群を増悪させる可能性も否定できない。実臨床において悪性症候群が否定できない状況で抗精神病薬を投与することは、たとえ断薬が原因だと考えられる場合においても慎重な検討が必要である。

## 3. 双極性障害患者の服薬アドヒアランス

本症例では、患者が入院前に向精神薬を自己中断したことにより前述のような病態を生じ、加えて向精神薬の内服について敢えて申告しなかったことにより対応に苦慮する経過となった。双極性障害での服薬アドヒアランスは4割程度と低く、その理由として疾患に対する理解の低さ、抗精神病薬に対するスティグマ、治療効果の実感の低さ、治療へのアクセスのしやすさなどの環境因子、複雑な服薬スケジュールなどが報告されている<sup>10-13)</sup>。一方で本症例においてはこのような報告されていた理由だけでなく、「精神疾患患者は身体疾患治療を拒否されるのではないかというセルフスティグマ」および「向精神薬の中断による有害事象への理解の低さ」という理由により自己中断に至ったことが考えられる。双極性障害の服薬アドヒアランス向上のため、患者自身の疾患に対する認識や知識、治療環境など多方面からのアプローチで関わっていくことに加えて、心理教育として向精神薬の中

断による有害事象への理解を高める試みを行っていくことが、本症例のような事態を防ぐことに繋がると期待される。

#### IV. おわりに

今回、精神疾患患者が他科入院にあたって向精神薬を自己中断し、様々な症状を呈した症例を経験した。多様な離脱症状や、カタトニアと悪性症候群の両者が否定できない病態を生じて、対応に非常に苦慮した。精神科医は継続的に、患者の服薬アドヒアランス向上や他科との治療連携を図り尽力していく必要がある。特に本症例のような断薬を予防するため、患者が身体的な疾患による入院を予定している際は、精神科医より服薬継続の重要性について改めて説明することが望ましいと考えられた。

#### 参考文献

- 1) 森脇 大裕：離脱性ジスキネジアに続き antecollis を呈し回復した統合失調症の1例。精神科 8 (2) : 161-164, 2006.
- 2) Lacoursiere RB, Spohn HE, Thompson K: Medical effects of abrupt neuroleptic withdrawal. Compr Psychiatry 17 (2), 285-94, 1976.
- 3) Levy AB: Delirium and Seizures Due to Abrupt Alprazolam Withdrawal: Case Report. J Clin Psychiatry 45 (1), 38-9, 1984.
- 4) Lo YC, Peng YC: Amisulpride withdrawal dyskinesia: a case report. Ann Gen Psychiatry 16 (25), 2017 Jun 14.
- 5) Gardos G, Cole JO and Tarsy D: Withdrawal syndrome associated with antipsychotic drugs. Am J Psychiatry 135 (11), 1321-1324, 1978.
- 6) 岡田 俊：Risperidone から quetiapine への切り替えにより出現した退薬性ジスキネジア。精神科治療学 17 (2) : 207-211, 2002.
- 7) 玉田 有：悪性カタトニア。精神科治療学 34(増

刊号) : 11-13, 2019.

- 8) Lang FU, Lang S, Becker T, et al: Neuroleptic malignant syndrome or catatonia? Trying to solve the catatonic dilemma. Psychopharmacology (Berl) 232, 1-5, 2015.
- 9) Margetic B, Margetic BA: Neuroleptic malignant syndrome and clozapine withdrawal at the same time? Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 29, 145-147, 2005.
- 10) Rosa AR, Marco M, Fachel JM, et al: Correlation between drug treatment adherence and lithium treatment attitudes and knowledge by bipolar patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 31 (1), 217-24, 2007.
- 11) Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, et al. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. J Clin Psychiatry 61 (8), 549-55, 2000.
- 12) Sajatovic M, Jenkins JH: Is antipsychotic medication stigmatizing for people with mental illness? International Review of Psychiatry 19 (2), 107-112, 2007.
- 13) Crowe M, Wilson L, Inder M: Patients' Reports of the Factors Influencing Medication Adherence in Bipolar Disorder - An Integrative Review of the Literature. International Journal of Nursing Studies 48 (7), 894-903, 2011.

## 症例報告

## 当院で取り組んでいる退院前訪問指導を実施した3症例

大阪大学大学院 医学研究科 精神医学教室 神田淳至、和田民樹、堀田牧、石丸大貴、  
金井講治、鐘本英輝、岩瀬真生、池田学

## Abstract

In the daily practice of psychiatry wards, we try to make various efforts to promote the discharge of persons with mental disorders. One such practice is 'home visits' before discharge. Nurses and psychiatric social workers (PSW) perform home visits in most cases. However, currently our psychiatric team is promoting home visits mainly by psychiatric exclusive occupational therapists (OTs). We conducted and studied 3 cases of home visits by OTs and a young psychiatrist before the patient's discharge, and found meaningful results. Owing to the OT's visit, we could discuss directly with patients and their families about suitable intervention methods for their daily functioning, and made better discharge adjustments. Based on this experience, we suggest the importance and further improvement in multidisciplinary home visits before discharge of persons with mental disorders.

Key words: 家庭訪問、作業療法士、退院、退院支援、在宅介護支援サービス、精神疾患

house calls, occupational therapists, patient discharge, transitional care, home care services, mental disorders

## I. はじめに

日本の精神医療は長年入院治療中心に行われてきたという歴史がある。現在、日本で精神疾患を有する患者数は増加傾向にあり、平成29年の患者調査では総患者数は約419万人で、そのうち入院患者は約30万人である<sup>1)</sup>。これまでのところ、障害者基本法、精神保健及び精神障害者福祉に関する法律などの法の整備から始まり、精神保健医療福祉の充実を図るための様々な施策が行われてきた。それにより、入院患者数は減少傾向にはあるが、依然として多く、地域生活へのさらなる移行が求められている。最近の厚生労働省の取り組みとしては、医療保護入院者に対する退院後生活環境相談員の選任の義務づけなどによる支援の充実、退院後の生活準備として精神障害者年金の受給や成

年後見制度の活用、就労支援、地域の助け合いを強化するための住民教育の普及・啓発がある。また退院後の居住場所の確保や保健所の活用などにおける市町村、都道府県との連携強化も行われている。それらの取り組みの1つとして退院前訪問指導がある。主な目的は居住環境や必要とされるサービスの確認で、退院後の地域生活の継続において重要とされる。

訪問指導は看護師や精神保健福祉士(PSW)が行うことが多いが、当院当科では精神科専属の作業療法士(OT)が訪問指導に積極的に参加することとし、その専門的な知識を元にした具体的な解決策、環境調整を患者や家族に向けて指導している。

訪問指導では、訪問チームの構成員達はそれぞれの職種の立場から評価するため、多角的な評価ができる一方で、構成員の職種によっては重大な課題を見逃してしまう可能性もある。したがって多職種で訪問指導を実施することの意義をはじめとし、構成員の職種の組み合わせなど議論すべき余地はあると考える。

Three cases of home visits by our psychiatric team before discharge of patients with mental disorders

Atsushi KANDA

Department of Psychiatry, Graduate School of Medicine, Osaka University

2-2, Yamadaoka, Suita-shi, Osaka, Japan 565-0871

今回、後期研修医であり主治医である筆頭筆者が訪問チーム構成員としてOTに同行し、当院入院中に退院前訪問指導を実施した3症例を経験した。その退院前訪問指導の意義や改善点等も含め若干の考察を加えて報告する。なお、3症例ともに書面による研究同意を得ているが、発表の主旨に支障をきたさない範囲で個人の情報は改変している。

## II. 症例

### 1. 80歳代女性

#### 1) 病歴

同胞5名中第4子としてA県に出生。生育歴に問題はなく、25歳で結婚後に大阪へ転居した。その後、2児をもうけ、70歳頃までは販売員として就労を継続していた。X-1年夏頃より「見知らぬ男女の声で悪口を言われる」といった幻聴を家族に訴えるようになった。同年12月に転居したが幻聴は継続し、X年3月他院精神科を受診した。精査目的にX年4月に当科入院となった。

#### 2) 入院後経過

入院後の精査では明らかな認知機能低下は認めず、血液・髄液検査および画像検査等でも特記所見を認めなかったため、老年期精神病と診断した。元々右難聴があり、幻聴を誘発している要因の一つではないかと考え補聴器の使用を考慮した。しかし、過去に補聴器を使用してむしろ幻聴が増悪したことがあり、患者本人も拒否的であったため再使用は行わなかった。入院前は在宅介護サービスを利用していなかったが、入院後、院内で行っている作業療法に積極的に参加し、「誰かといるとさみしくないですね」と述べた。孤独感を解消し幻聴改善を図る目的で、退院後のデイサービスの導入を検討したが、本人が頑なに拒否をしたため導入に難渋した。クエチアピン 25mg を処方し入院中の幻聴の訴えは消失した。

#### 3) 訪問目的・訪問前情報

退院後も独居を続けることを本人が強く希望したため、独居継続が可能かまた幻聴改善のために介入点がないか調べるために退院前訪問指導を实

施した。事前に確認した生活状況としては、現在無職で、駅近くのマンションで独居していた。要介護1を取得していたが、上記の通り在宅介護サービスは利用していなかった。長男とは長らく音信不通で、長女が近所に暮らしはほぼ毎日電話で連絡を取り、週に1-2回程度共に食事をしてきた。

#### 4) 訪問結果

転居後であり、自宅内は段ボールが積み重ねられているなどまだ荷物の整理途中であった。自宅のマンションはバリアフリーが整備されており、トイレ、風呂場、床など設備上の介入は不要であった。寝室として利用している部屋で特に強く幻聴を認めひどく悩まされていたことが判明したため、本人、家族と相談し、寝室を別の部屋に移すという環境調整で症状の改善を図った。また、訪問指導の際にデイサービスの利用について家族、主治医から改めて提案し、本人も納得した上で退院後にデイサービス利用を開始できた。その結果、退院後は就寝時に幻聴で悩むことは減り、幻聴自体も軽減し、独居を継続できている。

### 2. 80歳代女性

#### 1) 病歴

同胞3名中第2子としてB県に出生。生育歴に特記事項はなし。専門学校卒業後に就職し、その後大阪へ転居。転職を繰り返しながら定年まで就労した。60歳以降も新たに国家資格を取得したり、ボランティア活動をするなど精力的に活動していた。X-2年に自宅前で見知らぬ男性が立っているところを見かけた頃より「自宅に泥棒が入っているかもしれない」という被害念慮が出現した。その後「自宅に泥棒が侵入し私物を盗んでいる」といった妄想を訴えるようになり、何度も警察に連絡をした。地域の認知症初期集中支援チームの介入により妄想性障害が疑われ、精査加療目的にX年5月に当科入院となった。

#### 2) 入院後経過

抑うつ気分は認めず、医療従事者に対して礼節も保たれ、病棟生活にて基本的な日常生活動作も

自立し、生活上近時記憶障害は目立たなかった。しかし、MMSE = 23/30点で、その他の認知機能検査も含め、軽度の近時記憶障害を中心とした認知機能低下を認め、画像検査では両側側頭葉内側に軽度の萎縮を認めた。物盗られ妄想を伴う健忘型軽度認知障害と診断し、背景疾患として嗜銀顆粒性認知症もしくはアルツハイマー病を疑った。プロナンセリン 8mg、リバスチグミン 4.5mg を処方したが、自宅が泥棒に狙われているという妄想は持続し、入院中も自室の私物が誰かに盗まれたと訴えることがあった。

### 3) 訪問目的・訪問前情報

退院後も自宅での生活を希望していたため、妄想の改善を図る上での自宅での介入点を見つけることを目的として退院前訪問指導を実施した。事前に確認した生活状況としては、現在無職で、駅近くのマンションに独居であった。要介護1を取得し、デイサービスを週2回利用していた。健在である親族は弟のみで、その弟は1年間のうち半分程度は県外で仕事をし、ほとんど自宅には不在であった。そのため義妹(弟の嫁)がキーパーソンとなっていたが、心理的な負担が大きく、家族からの十分な支援が望める状況ではなかった。

### 4) 訪問結果

自宅の床は生活動線以外に足の踏み場もないほど物が溢れている状態で、物盗られ妄想を助長していると考えられた。入り口には監視カメラが設置され、侵入者がいないことが客観的に把握できるようになっていたが、「泥棒が入ってくる前に監視カメラの電源を切っているから映らない」と訂正は不可能であった。本人は病識が乏しかったため、本人の意欲を引き出しやすく、継続が容易な指導を選択し、生活環境の改善目的に整理整頓の指導を行った。入院中は病室ベッド周辺にも私物が散在していたが、OTによる整理整頓の指導を行った結果、院内でも新たに生じていた物盗られ妄想が軽減した。しかし、様々な介入後も自宅における物盗られ妄想は持続していたため、入院による治療継続が必要と判断し、他院精神科病院へ転院し

継続加療を行うこととした。転院先からの情報では、転院後は妄想よりも認知機能低下の進行が顕著になったとのことであった。

## 3. 30歳代女性

### 1) 病歴

同胞2名中第2子としてC県に出生。幼少期から集団行動や他人との付き合いが苦手で、強いこだわりや感覚の過敏さなどの特性があった。大学在学中に結婚し、その後はパートタイム業をしていた。X-8年頃より不妊治療を開始し、X-3年に妊娠したが人工妊娠中絶を受けた。それ以降、気分の落ち込みが強くなりX-2年に当科初診となった。夫との離婚も重なり、中絶を受けた日や出産予定だった月など毎年特定の時期が近づくと気分の変調と共に、幻聴などの精神病様症状も認め、入退院を繰り返した。生活支援のために、訪問看護・ホームヘルパーをそれぞれ週2回利用し、体調に合わせて週2～3回のデイケアへの通所をしていた。初回入院時に自閉症スペクトラム障害(Autism Spectrum disorder: 以下ASD)の併存が明らかとなった。X年7月頃より幻聴と共に強い嘔気、嘔吐が出現し、食事摂取不良となった。内科的精査が行われたが器質的な疾患は認めず、精査加療目的にX年8月に当科に3回目の入院となった。

### 2) 入院後経過

入院前に生活面での精神的負担が重なり、生活リズムが崩れていた等の臨床経過からうつ病と診断した。入院環境下での休養加療と共に抗うつ薬であるトラゾドン 25mgを中心とした薬物療法により、嘔気・嘔吐などの消化器症状および精神症状は徐々に改善した。

### 3) 訪問目的・訪問前情報

今回入院加療が必要になった原因として、生活リズムの乱れや幻聴の増悪が考えられた。幻聴についてはうつ病に伴う症状か、ASDの感覚過敏に伴う症状か鑑別が困難であった。このため、患者の自宅での生活の確認と幻聴の誘因の検索を目的として退院前訪問指導を実施した。事前に確認し

た生活状況としては、一軒家で父と2人暮らしをしていたが、父との交流はほとんどなかった。

#### 4) 訪問結果

特に幻聴が強くなるという部屋では、隣家から漏れる生活音が反響して奇妙な音として実際に聞こえていた。退院前訪問時に地域で関わっている担当の訪問看護師、ケアマネージャーとカンファレンスを行ったところ、入院中同様に自宅でも1日のほとんどを自室で臥床して過ごしていたことや、セルフケアは全面的に支援が必要で掃除や洗濯もヘルパーの介助が必要であることなどが明らかになった。

ASDの特性を配慮した上でのうつ病の回復に向けて、本人の希望である1人暮らしを多職種でサポートすることにした。セルフケアや生活リズムについても多くの課題が判明したため、サービス利用内容を見直すと共に、患者の臥床傾向を改善させるためチェックリストを作成して1日の過ごし方を見直していくように指導した。決められたルールを守るといふASDの特性を生かし、チェックリストへの毎日の記録は続けることができ、その結果、生活リズムを整えられ、独居を開始することができた。

### Ⅲ. 考察

厚生労働省では精神障害者の退院促進を促すため平成16年9月の「精神保健福祉施策の改革ビジョン」<sup>2)</sup>以来、「入院医療中心から地域生活中心へ」の基本理念の下に施策が進められてきた。精神療養病棟の入院患者の約4割が在宅サービスの支援体制が整えば退院が可能という報告もあり<sup>1)</sup>、地域生活への移行に在宅サービスの重要性が示されている。その中で政府が打ち出す取り組みの一つとしてあるのが今回報告した退院前訪問指導である。本報告は対象疾患を統一したわけではないが、それぞれの症例で有意義な結果を得ることができた。

一般的に退院前訪問指導はADLが低下した高齢者の生活支援のために実施されることが多い。それらの報告の中には、退院前だけではなく退院後にもOTが訪問指導することで、患者と医療者の間の生活における問題点の認識の不一致を修正す

ることができ、さらなるQOLの向上に結びついたというOTによる訪問指導を肯定化する報告がある<sup>4)</sup>。一方で、OTによる退院前訪問指導は転倒の発症率を有意に減少させたが、日常生活の活動、QOL、また気分に対しては有意な影響を及ぼさないという報告もある<sup>3)</sup>。これらはいくまで精神科領域に限らない報告であるが、OTによる訪問指導の有効性についての報告例は少なく一致した見解はない。当院は精神科専属のOTを中心とした多職種による訪問指導をすすめており、その有効性を報告した。

精神科での退院前訪問指導に関する過去の報告の中には、精神科救急病棟において退院前訪問看護を行うことで再入院率が低下したという報告や<sup>6)</sup>、自宅退院を強く希望する患者に対して退院前訪問看護指導を実施した結果、妄想の軽減には至らなかったが、患者本人から施設入所を希望するようになった症例が報告され<sup>5)</sup>、訪問指導の地域生活への移行における有効性は示されている。

当院では、院内での集団療法・個別療法などで普段から患者と関わっている精神科専属のOTが主として訪問指導を行っている。その取り組みは開始されたところであるが、2019年4月～12月で12症例が実施されている。対象疾患は半数が認知症、次に精神病圏が並ぶ。訪問前に、本人もしくは家族から可能な範囲で生活状況や生活において不便と感じる点などを聴取した上で訪問を実施している。

今回の症例では精神科専属のOTが訪問指導に同行することにより、患者の生活機能に合わせた具体的な介入方法を患者本人・家族と直接議論でき、よりよい退院調整を行うことができた。入院中から関わっているOTであるからこそ、入院中に観察されたその患者の生活機能や理解度も含めた病的水準に合わせた継続可能な対応策を提案できるところに病棟専属OT参加の利点を感じた。上記の報告<sup>4)</sup>にもあったように、患者(患者家族も含む)と医療者との認識の不一致は少なからず存在する。退院前に行った調整が全てではなく退院後の様子を継続して観察することで生活環境



が変化した場合の新たな対応や、より容易に継続可能な指導内容への変更など、生活面のさらなる改善に結びつけられる。これにより地域医療の充実、再入院率の低下など、訪問指導の目的であった地域生活への移行が進むと考える。それには、退院後の単なる医師患者のみの外来診療だけではなく、訪問看護や訪問介護などの他の在宅ケアサービスとの協働が重要となるだろう。

訪問チーム構成員に関してさらに言及すれば、その職種ごとに得意とする領域は異なる。具体的には、PSWであれば生活支援などの社会的介入、OTであれば実生活を送る上での生活機能的介入、看護師であれば日々密に関わっている入院生活の様子を踏まえた上で実生活における服薬や身体疾患管理などの疾病治療に対する介入というものであり、それらを共通の治療目標に向かって統括するのが主治医の責であろう。日常業務の中で主治医が訪問指導に同行することは難しいかもしれないが、患者の入院生活と実生活との違いを知ることが、地域医療へ繋げる際に真に必要とされ、実現可能な改善案を考える上で大変重要であり、主治医が実際に訪問指導に同行し患者生活の実情を目の当たりする意義は大きい。

本報告では、3症例全てにおいて主治医として後期研修医である筆頭筆者が実際に訪問指導に同行した。それぞれの職種が着目する問題点は少しずつ異なり、それらをその場で議論できたことは有意義であったと感じると共に、一医療者としても精神疾患を抱える患者の実生活を知ることが今後の治療へ還元できるものだと感じられた。今回の報告で精神科医療において退院前訪問指導が自宅退院を促し、地域医療への移行に有効であるということを示唆することができたと思う。

#### IV. おわりに

今回は当院で行った退院前訪問指導の3症例を紹介した。多種多様な訪問指導の形があることも併せて紹介したが、慢性的な人員不足が叫ばれている現在の日本の医療界において、一人の患者の

訪問指導のためにどれほどの時間と労力を割くことができるかは難しい問題である。

多様な形がある中で、どの症例に対してどのような訪問チームの構成員が最適であるかを見極め、訪問による最大限の成果をあげられるよう調整することがこれからの精神科医に求められる診療力の一つとなるかもしれない。

また、患者ごとの対応は百人百様であるだろうが、人的余裕がない場合の訪問指導の質を上げるため、主治医をはじめとして入院治療に関わっている全職種が訪問の際に特に重視すべきと考える点を議論し訪問指導時におけるチェックポイントを作成するなど、訪問指導の取り組み方にも改善可能な点があるだろう。

なお、本論文に関して開示すべき利益相反はない。

- 1) 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構築支援情報ポータル <https://www.mhlw-houkatsucare-ikou.jp/ref.html> 最終閲覧日：2020年8月15日
- 2) 厚生労働省. 精神保健医療福祉の改革ビジョン(概要) <http://www.mhlw.go.jp/kokoro/nation/vision.html> 最終閲覧日：2020年8月13日
- 3) Fukumoto M, Watanabe T, Yasufuku Y, et al.: Home visits by occupational therapists in acute hospital care. a systematic review *Int J Rehabil Res.*, 42 (3), 205-210, 2019
- 4) Nygard L, Grahn U, Rudenhammar A, et al.: Reflecting on practice: are home visits prior to discharge worthwhile in geriatric inpatient care?. *Scand J Caring Sci.*, 18, 193-203, 2004
- 5) 松本優美、脇本かすみ、藤本祥子：妄想がある患者の退院前訪問看護を利用した退院支援. *日本精神科看護学術集会誌* 59 (1), 268-269, 2016
- 6) 村田誠、槌屋浩子、平井孝昌ら：精神科救急病棟における退院前訪問看護の再入院予防効果の検証. *日本精神科看護学会誌* 54 (3), 9-13, 2011

仁明会精神医学研究本邦初訳論文

Deutsch	Français	Español	Русский	中國語
---------	----------	---------	---------	-----

# 解題「ニューロン理論を確立し構造神経科学の基礎を築いた偉人サンティアゴ・ラモン・イ・カハールとその時代の神経科学業績」

ユーロエスペス生物医学研究所、神経科学・遺伝医学国際センター、ペルーコンティネンタル大学  
 ラモン・カカベロス  
 仁明会精神衛生研究所、大阪河崎リハビリテーション大学 武田雅俊



## I. はじめに

Santiago Ramón y Cajal(サンティアゴ・ラモン・イ・カハール :1852– 1934) (図1)は、最も有名なスペインの科学者であり、1906年にイタリア人 Camilo Golgi(カミロ・ゴルジ)と共にノーベル賞を受賞した最初のスペイン人である。カハールは皆から穏やかな紳士と評され、攻撃的な反体制派にも敬意を払う寛容な指導者であり、優れた競争力と未知への無限の好奇心を持っていた。25歳でフリーメーソンのロッジ・メンバーとなり、社会的および政治的にも積極的に活動したが、その時代の政治的正統派に属してリベラルな保守派として、自分の学問の特権を傷つけたり危険にさらすことなく生き抜いた。

マドリード大学、1883年サラゴサ博物館館長、1887年にバレンシア大学医学部の解剖学教授に任命された。1892年にマドリード大学の教授になり、1899年に国立衛生研究所の所長になった。(この研究所は現在「カハール研究所」と呼ばれている。)



図1A

## II. カハールの経歴

カハールは1873年にサラゴサ大学医学部を卒業し、解剖学教師になった後、スペイン陸軍の医療官として勤務し、キューバへの遠征に参加した(1874～75年)。そこでマラリアと結核に罹患したが、回復した後に博士号を取得した。1879年に



図1B

図1 Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) の若い頃 (A) と晩年 (B) の写真

Santiago Ramón y Cajal; A genius in structural neuroscience and achievements in his age

Ramón CACABELOS, MD, PhD, DMSc<sup>1)</sup>, Masatoshi TAKEDA, MD, PhD<sup>2)</sup>

1) EuroEspes Biomedical Research Center, International Center of Neuroscience and Genomic Medicine, Continental University Medical School

2) Jinmeikai Research Institute of Mental Health, Osaka Kawasaki Rehabilitation University

大学教授として、カハールはいくつかの点で革新的であった。多数の著作と講演録があり、これらの著作には、生き抜くために闘い続けた複雑な性格が反映されている。科学者として、カハールは天賦の才能に恵まれており、ヨーロッパが神経科学の基礎を築いてきた歴史の中で、おそらく、スペイン文化から生まれた最も輝かしい天才の一人であろう。

### Ⅲ. 神経科学の歴史

19世紀から20世紀初頭にかけて、カハールがその時代で最も輝かしい人物の1人として現れた時期は、現代の神経科学の基礎が確立された華やかな時期であった。

この時代の歴史的業績を概観しておきたい。カハールが生まれた頃1850年から亡くなった1934年までの期間を三つに区分してみても、今日の神経科学の基礎を築いた多くの業績を見ることができる。

#### 1. 1850年-1869年

1850年には、Augustus Wallerが神経線維の退化・変性を説明し(ワーラー変性)、Marshall Hallが「脊髄ショック」という用語を提案し、Emil Du Bois-Reymondが神経検流計を発明した。1851年には、Jacob Augustus Lockhart Clarkeが脊髄灰白質の中間帯の領域である背側核について記述し(クラーク核)、Heinrich Mullerが網膜の有色色素について最初に記述し、Marchese Alfonso Cortiが内耳の蝸牛受容器器官(コルティ器)について記述し、Hermann von Helmholtzが検眼鏡を発明し、Andrea Vergaがヴェルガ腔について記述した。1852年には、A.Kollikerが脊髄の前角ニューロンから運動神経がどのように発生するかを記述し、George MeissnerとRudolf Wagnerが後に「マイスネル小体」として知られるカプセル化された神経末端を記述した。1853年には、William Benjamin Carpenterが「感覚神経節」(視床)を意識の坐位として提案した。1854年には、Louis P. Gratioletが大脳皮質の畳み込み構造について記述した。1855年には、Bartolomeo Panizzaが後頭葉の視覚における不可欠な機能を示し、Richard Heschl

が側頭葉の横回(ヘシュル回)について記述した。1856年には、Albrecht von Graefeが同名半盲を記述した。1857年には、Charles Locockが臭化カリウムの抗けいれん効果を報告した。1858年には、Joseph von Gerlachがカルミン液による脳組織の染色法を見出した。1859年には、Charles Darwinが「種の起源」を出版し、Rudolph Virchowが「神経膠」という用語を作り出した。1860年には、Albert Niemannがコカインを精製し、Gustav Theodor Fechnerは「フェヒナーの法則」を発見し、Karl L. Kahlbaumは「カタトニア」について記載し命名した。1861年には、Paul Brocaが皮質局在化について議論し、T.H. Huxleyが「烏口溝」という用語を作り出した。1862年には、William Withey Gullが脊髄空洞症の臨床徴候について記述し、Hermann Snellenが視力検査表を発明した。1863年には、Hubert von Luschkaが「ルシュカ腔」を記述し、Ivan Mikhailovich Sechenovが「脳の反射神経」を発表し、Nikolaus Friedreichが進行性遺伝性変性中枢神経障害(フリードリヒ運動失調症)を見出した。1864年には、John Hughlings Jacksonが脳損傷後の発話喪失について記載した。1865年には、Otto Friedrich Karl Deitersが樹状突起と軸索を区別し外側前庭核(Deiter核)を見出した。1866年には、John Langdon Haydon Downが先天性知能低下症(ダウン症)に関する研究を発表し、Julius Bernsteinが神経衝動は「否定の波」であると仮定し、Leopold August Besserが「プルキンエ細胞」という用語を作り出した。1867年には、Hermann von Helmholtzが生理光学ハンドブックを発行し、Joseph Listerが消毒の概念を報告し、Theodore Meynertが大脳皮質の組織学的分析を行った。1868年には、Julius Bernsteinが活動電位の時間経過を測定し、Friedrich Gollが薄筋を記述した。1869年には、Francis Galtonは知性が継承されることを主張し(「遺伝性天才」の出版)、Johann Friedrich Hornerが後に「ホーナー症候群」と呼ばれる眼の障害(小瞳孔、眼瞼下垂)について記載した。

## 2. 1870年-1889年

19世紀の次の30年も神経科学上の発見が相次いだ。Eduard HitzigとGustav Fritschは電気刺激を使用して犬の皮質運動野を発見し、Ernst von Bergmannは神経系手術に関する最初の教科書を出版した(1870)。Gustav Fechnerは共感覚に関する研究を発表し、Weir Mitchellは幻肢症候群の詳細な記載をした(1871)。George Huntingtonは遺伝性舞蹈病の症状について説明し、Sir William Turnerは頭頂葉間溝について記述し、Charles Darwinは「人間と動物における感情の表現」を発表し、Silas Weir Mitchellは幻肢痛の臨床的説明を提案した(1872)。Camillo Golgiは、硝酸銀法に関する最初の研究を発表した(1873)。Jean Martin Charcotは筋萎縮性側索硬化症について記述し、Vladimir Alekseyevich Betzは巨大錐体細胞に関する研究を発表し、Roberts Bartholowは人間の皮質組織を電氣的に刺激し、Carl Wernickeは失語症に関する症状を“Der Aphasische Symptomencomplex”として発表した(1874)。Sir David Ferrierはサルの運動皮質のさまざまな部分について記述し、Richard Catonは脳からの電氣的活動を最初に記録し、Wilhelm Heinrich ErbとCarl Friedrich Otto Westphalは膝の膝蓋腱反射について説明した。David Ferrierは「脳の機能」を出版し、Franz Christian Bollはロドプシンを発見し、Francis Galtonは「自然と養育」という用語を使用して「遺伝と環境」を説明した(1876)。Jean-Martin Charcotは、神経系の病気に関する講義を公表した(1877)。W. Bevan Lewisはヒト中心前回の巨大錐体細胞に関する研究を発表し、Claude Bernardはクラレの神経/筋肉遮断作用を見出してハーバード大学グランビルスタンレーホールにおいて最初の「心理学」博士号が与えられた。また、Paul Brocaは「大辺縁葉」に関する研究を発表し、W.R. Gowersは「脊髄への片側性銃撃損傷」を発表し、Harmon Northrop Morseはアセトアミノフェン(パラセタモール)を合成し、Louis-Antoine Ranvierはミエリン鞘(ランヴィエ絞輪)

の定期的な中断について説明した(1878)。David Ferrierが「脳疾患の局在化」を発表し、Camillo Golgiが「筋腱器官」(後に「ゴルジ腱器官」として知られる)について説明し、Mathias Duvalがコロジオンを使用して組織を埋め込む改善された方法を紹介し、Hermann Munkが提示視交叉の詳細な解剖学、William Crookesがブラウン管を発明、Wilhelm Wundtが人間の行動を研究するための研究室を設立し、スコットランドの外科医William Macewenが脳膿瘍の治療に成功した(1879)。Jean Baptiste Edouard Gelineauが「ナルコレプシー」という言葉を紹介し、Friedrich Sigmund Merkelが後に「メルケル小体」として知られる自由神経終末について説明し、Thomas Graydonが骨伝導聴覚装置「Dentaphone」を発明した(1880)。Hermann Munkは、犬の後頭葉外傷後の視覚異常について報告した(1881)。Sir Victor Horsleyは亜酸化窒素麻酔の効果を説明し、Emil Kraepelinは「神経症」と「精神病」の用語を作り出し、George John Romanesは「比較心理学」の用語を生み出し、The Journal of the American Medical Associationが設立された(1883)。Franz Nisslは顆粒小胞体(「ニッスル物質」)について説明し、Karl Kollerはコカインの麻酔特性を自分の目で検証し、Georges Gilles de la Touretteはいくつかの運動障害について説明し、Theodor Meynertは“A Clinical Treatise on the Diseases of the Forebrain”を出版し、英国の外科医Richman John Godleeは脳腫瘍を除去する手術を初めて行った(1884)。Paul Ehrlichは、静脈内色素は脳組織を染色しないことを指摘し、Carl Weigertはヘマトキシリンを導入してミエリンを染色し、Ludwig Edingerはエディングガー・ウェストファール核として知られる神経核を同定した、Hermann Ebbinghausは「On Memory」を出版し、Louis Pasteurは狂犬病の犬に噛まれた少年のワクチン接種に成功した(1885)。Joseph Jastrowはジョーンズ・ホプキンス大学で心理学の正式な博士課程プログラムを終了し最初の心理学博士号を取得した。

V. Marchi は変性ミエリンを染色する手順を発表した(1886)。Sergei Korsakoff はアルコール依存症に特徴的な症状を説明し、国立衛生研究所が設立され、Alfred Binet と C. Fere は催眠に関する研究「動物の磁気」を発表し、Adolf Eugen Fick は視力矯正のためにガラスから最初のコンタクトレンズを作った。G. Stanley Hall は *American Journal of Psychology* の最初の号を発行し、英国の外科医 Victor Horsley は脊髄腫瘍の除去に成功した(1887)。William Gill は神経性食欲不振症を記載し、William W. Keen, Jr は頭蓋内髄膜腫を除去した最初のアメリカ人外科医となった。Hans Chiari は「脊髄空洞症」の用語を紹介し、Giovanni Martinotti は後に「マルティノッティ細胞」として知られる皮質細胞について記載した(1888)

1889年、Santiago Ramon y Cajal(サンティアゴ・ラモン・イ・カハール)が、神経細胞は独立した要素であることを主張したその年、William His は樹状突起という用語を提案し、Sir Victor Horsley はサルの上肢皮質の体性マップを発表し、Carlo Martinotti は上行軸索を有する皮質ニューロンを記載したが、このニューロンは現在マルティノッティ細胞と呼ばれている。F.C. Muller-Lyer は Muller-Lyer の錯覚を発見した(1889)。

### 3. 1890年-1899年

19世紀の最後の10年間にも多くの新しい発見が続いた。1890年、Wilhelm Ostwald は神経伝導の膜理論を発見し、William James は「心理学の原理」を発表し、「メンタルテスト」の用語が James Cattell によって作られた。1891年、H. Quincke は腰椎穿刺を紹介し、Wilhelm von Waldeyer は「ニューロン」の用語を作成し、Luigi Luciani は小脳に関する著作を発表し、Heinrich Quincke は腰椎穿刺を開発した。1892年、カハールが「網膜の構造」を発表したとき、Salomen Eberhard Henschen は視覚領野が烏口溝に局在することを見出し、この年にアメリカ心理学会が結成された。Arnold Pick が最初に「ピック病」について記述した。1893年、Paul Emil Flechsig は脳のミエリン

形成について記述し、Charles Scott Sherrington は「固有受容性」という用語を作り出した。1894年、Franz Nissl はニューロンをダリアバイオレットで染色し、Margaret Floy Washburn は心理学において博士号を取得した最初の女性となった(コーネル大学)。この年に神経筋接合部の伝達にはカルシウムイオンが必要であることが認識された。1895年、William His が最初に「視床下部」という用語を使用し、Wilhelm Konrad Roentgen がX線を発明し、Heinrich Quincke が腰椎穿刺を行って脳脊髄液を研究し、脳神経系の形式化が *Basle Nomina Anatomica* で公開された。1896年、Max von Frey は体性感覚システムをテストするための「刺激毛」を詳述し、Rudolph Albert von Kolliker は「軸索」という用語を生み出し、Camillo Golgi はゴルジ装置を発見し、Joseph Babinski はバビンスキー反射を説明し、Emil Kraepelin は統合失調症におけるプレコックスゲフェールを記述し、John William Strutt は「音の理論」を出版した。1897年、Ivan Petrovich Pavlov は消化生理学の研究を発表し、Karl Ferdinand Braun はオシロスコープを発明し、John Jacob Abel はアドレナリンを分離し、Charles Scott Sherrington は「シナプス」の用語を作り、Ferdinand Blum はホルムアルデヒドを脳固定剤として使用し、Felix Hoffmann によってアセチルサリチル酸(アスピリン)が合成された。1898年、Charles Scott Sherrington は猫の除脳性硬直について記述し、Edward Lee Thorndike はパズルボックスについて記述し、バイエル製薬会社はヘロインを非依存性の咳止薬として販売し、John Newport Langley は「自律神経系」という用語を作り出し、Angelo Ruffini は後でルフィニ小体として知られるカプセル化神経終末を記述した。1899年、Francis Gotch は神経インパルス間の「不応期」を説明し、バイエル製薬はアスピリンを販売し、Miller Hutchison は最初の電動補聴器「アコウラリオン」を発明し、Karl Gustav August Bier は脊髄内麻酔にコカインを使用した。

#### 4. 1900年-1934年

以上述べてきたように、19世紀後半は神経科学の基礎が形作られた時期であったが、引き続き20世紀前半も、科学的発展の面では非常に生産的な時期であったが、2つの世界大戦は科学の進歩に否定的な影響を及ぼした。カハールの晩年は混乱した政治的状况に遭遇することになったが、その混乱は、彼の死の2年後1936年のスペイン内戦で最高潮に達した。この内戦によりスペイン国は物理的および心理的に破壊されてしまった。その後、科学の発展を牽引する機関車は世界中をめぐることになったが、カハールは今世紀の第一四半期の成功を飾るマイルストーンであった。

1900年、Sigmund Freudは「夢の解釈」を出版し、Charles Scott Sherringtonは小脳が固有受容システムの頭部神経節であると述べ、M. Lewandowskyは「血液脳関門」(Bluthirnschranke)の用語を提案した。1902年、Julius Bernsteinは細胞の膜理論を提案し、生理学者のIda Hydeはアメリカ生理学会に選出された最初の女性となり、Oskar VogtとCecile Vogtは「神経生理学」という用語を生み出した。1903年、Ivan Petrovich Pavlovは「条件反射」の用語を生み出し、Alfred Walter Campbellは人型大脳皮質の細胞構築を研究した。1904年、プロカインが合成され、Thomas Elliottは自律神経が化学伝達物質を放出する可能性を示唆した。1905年、Alfred BinetとTheodore Simonは知能検査を開発し、John Newport Langleyは「副交感神経系」の用語を作り出し、オーストリアの眼科医Eduard Zinnは最初のヒト角膜移植に成功した。1906年、GolgiとCajalは中枢神経系の構造への貢献によりノーベル賞を受賞した、Alois Alzheimerは初老期の変性性認知症について記載し、Sir Charles Scott Sherringtonは“Integrative Action of the Nervous System”を出版しシナプスと運動皮質について記載した。1907年、Ross Granville Harrisonは組織培養法を説明し、John Newport Langleyは受容体分子の概念を紹介した。1908年、Vladimir Bekhterevは前庭神経の

上位核(バクテレウ核)について記述し、Victor Alexander Haden HorsleyとRobert Henry Clarkeは定位固定器具を設計し、Willem Einthovenは迷走神経からの電気信号を記録し、Obergaは大槽穿刺法を導入して大槽を介して脳脊髄液に到達する手法を開発した。1909年、テトロドトキシンが田原義純によってフグから分離され、Harvey Cushingは人間の感覚皮質に対する電気刺激に成功し、Korbinian Brodmannは52の別個の皮質領域を記述し、Karl Jaspersは「一般的な精神障害」を発表した。1910年、Emil Kraepelinは「アルツハイマー病」を命名した。1911年、Allvar Gullstrandは眼の光学的研究によりノーベル賞を受賞した。Eugen Bleulerは「統合失調症」という言葉を生み出し、George BargerとHenry Daleはノルエピネフリン(ノルアドレナリン)を発見した。1912年、知能指数(IQ)算出の公式がWilliam Sternによって開発され、フェノバルビタールが市場に投入された。1913年、カハールが星状細胞を示すために塩化金水銀染色を開発し、Edwin Ellen Goldmannが大きな分子に対して不浸透性の血液脳関門を発見し、Edgar Douglas Adrianが神経の全か無かの原理に関する研究を発表し、Walter Samuel Hunterが遅延反応を考案するテストを開発した。1914年、Robert Baranyは前庭装置の解明に貢献したことでノーベル賞を受賞し、Sir Henry H. Daleがアセチルコリンを分離精製した。1915年、J.G.Dusser De Barenneはストリキニーネ適用後の脳の活動を記述し、アスピリンは処方箋なしで利用可能になった。1916年、Richard Hennebergは「カタプレキシー」という用語を作り、George Guillain、Jean Alexander BarreとAndre Strohlは急性炎症性脱髄性多発神経障害(ギラン・バレー症候群)を記述し、石原しのぶは色覚検査用のプレートセットを発表した。1918年、Walter E. Dandyは脳室造影法を導入した。1919年、Cecile Vogtは200以上の皮質領域を記載し、Walter E. Dandyは脳波記録を導入し、Gordon Morgan Holmesは視覚を練

条領域に位置付け、Pio del Rio Hortega は神経膠をミクログリアとオリゴデンドログリアに区分し、Konstantin Tretiakoff はパーキンソン病の黒質変化を記述した。1920年、神経外科学会が設立され、Henry Head が「神経学の研究」を発表し、Stephen Walter Ranson が視床下部と下垂体の関係を実証し、John B. Watson と Rosalie Rayner が恐怖の古典的条件付けに関する実験を発表した(Little Albert experiments)。1921年、Otto Loewi が Vagusstoff の研究を発表し、Hermann Rorschach がインクプロットテストを開発し、John Augustus Larsen と Leonard Keeler がポリグラフを開発し、Rio Hortega がミクログリアを同定した。1922年、陸軍医学図書館が設立された(外科医総本部図書館)。1923年、Capgras 症候群が Joseph Capgras によって記述された。1924年、Charles Scott Sherrington がストレッチ反射を発見した。1925年、C. von Economo と G.N. Koskinas は、大脳皮質の Brodmann の皮質命名法を改訂した。1926年、Percival Bailey と Harvey Cushing は、2,000 以上の神経上皮新生物について記述した論文を発表した。1927年、Chester William Darrow は米国で電気皮膚反射を研究し、J. Wagner-Jauregg は進行麻痺の治療法の開発によりノーベル賞を受賞した。1928年、Philip Bard は怒りの神経機構が間脳にあることを示唆し、Walter Rudolph Hess は視床下部刺激に対する「感情的反応」を報告し、Edgar Douglas Adrian は「感覚の基礎」を出版し、John Fulton は人間の視覚野を流れる血流音脈を観察して出版した。1929年、Hans Berger は最初の人脳波についての発見を発表し、Karl Lashley は「等電位性」と「質量作用」を定義し、Joseph Erlanger と Herbert Spencer Gasser は神経線維のサイズと機能の相関に関する研究を発表し、Walter B. Cannon は「恒常性」という用語を提案した。1930年、John Carew Eccles は屈筋反射の中樞抑制を示した。1931年、Ulf Svante von Euler と J.H. Gaddum はサブスタンス P を発見

した。1932年、Max Knoll と Ernst Ruska が電子顕微鏡を発明した。Jan Friedrich Tonnie が多チャンネルインク式 EEG 装置を開発し、Edgar Douglas Adrian と Charles S. Sherrington がニューロンの機能に関する研究によりノーベル賞を共同受賞し、Jan Friedrich Toennies と Brian Matthews が差動増幅器を設計し、Smith、Kline および French が最初のアンフェタミン製品となったベンゼドリンを開発した。1931年、Ralph Waldo Gerard は最初の実験的誘発電位を記載した。1934年、カハールが亡くなった年であるが、S. Howard Bartley はウサギの皮質視覚誘発電位に関する研究を行った。

#### IV. おわりに

これまでカハールが生きた時代に進行した神経科学領域の発展を概観してきたが、このようにカハールの時代は、知的で科学的な環境であり、カハールはコミュニケーションと知識へのアクセス時間の難しさによって課せられた多忙な人生を生きていたに違いない。技術的および経済的なリソースが殆どなかった時代に、カハールはそれまで固く守られていた自然の秘密を発見することができた。彼は、神経系とニューロンの構造について新しい事実を発見し、脳の構造の基礎を解明し、独立した実体としての神経経路、感覚知覚経路、運動経路などの中樞神経系の高次活動の基本を見出した。カハールは、当時大きな論争となっていた Gerlach と Golgi が唱えていた「網状理論」に対して、Heinrich Waldeyer がニューロンと名付けたものの実体を解明することにより神経細胞が独立した実態として存在することを証明し「ニューロン理論」の確立に大きな貢献を果たした。

カハールは、中枢および末梢神経系の微細構造を描写し、新しいタイプの細胞(カハールの間質細胞)を発見した。これは、腸管内側の平滑筋に埋め込まれたニューロンに挟まれた細胞で、消化管平滑筋の収縮運動のペースメーカーとしての機能を有している。



カハールは卓越した製図工であった。卓越した視力と鉛筆描きで、彼は神経科学の歴史に美しい画像を残した。彼の繊細な描画の典型例は、哺乳類の網膜の構造(1900) (図2)、ハト小脳のプルキンエ細胞と顆粒細胞(1899) (図3)、「Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés」(1911年、パリ)と題された彼のフランス語の本の中に公開されている齧歯類海馬の神経回路(図4)などに見ることができる。

彼のもう1つの優れた人間的資質は、強力な科学的リーダーシップであった。彼のもとには多数の優秀な科学者が集まり、神経科学の領域で大きな貢献を果たした。Pedro Ramón y Cajal(ペドロ・ラモン・イカハール;1854-1950), Pío del Río-Hortega(ピオ・デル・リオホルテガ;1882-1945), Fernando de Castro(フェルナンド・デ・カストロ;1896-1967), Rafael Lorente de Nó(ラファエル・ロレンテ・デ・ノ;1902-1990)らは、皆カハールが育てた神経科学者である。

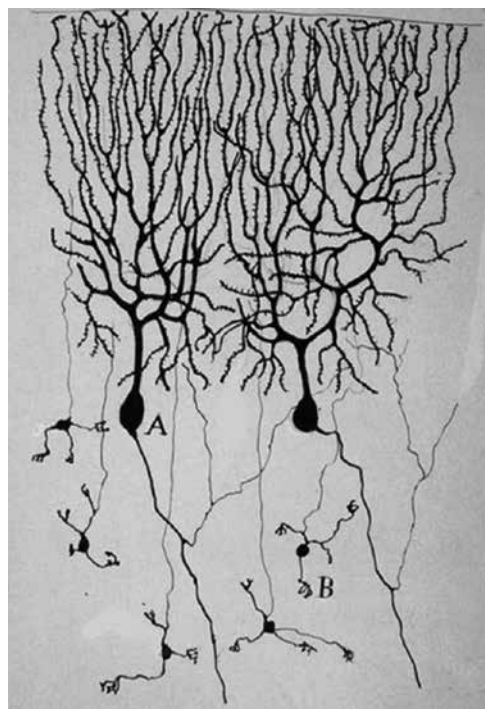


図3 鳩小脳の Purkinje 細胞 (A) と顆粒細胞 (B) (Cajal, Madrid, 1899).

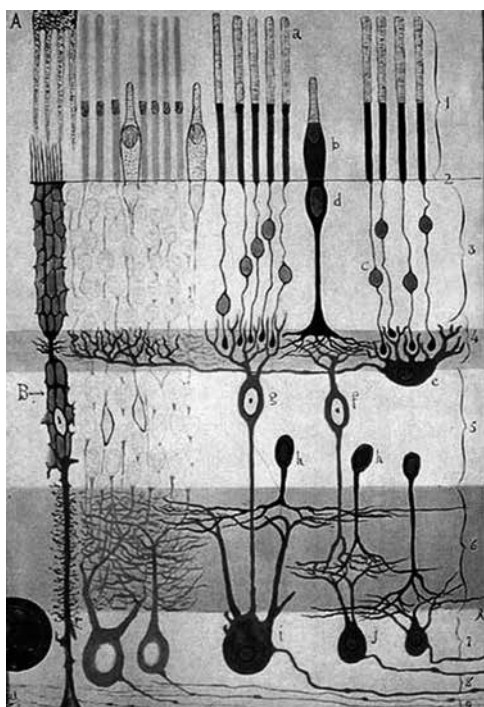


図2 哺乳類の網膜構造 (Cajal, Madrid, 1900).

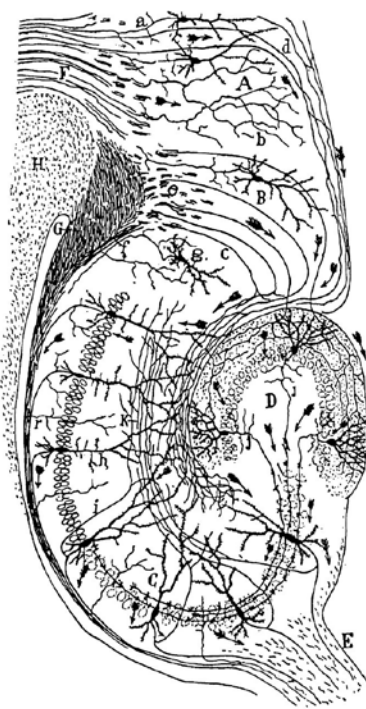


図4 げっ歯類海馬の神経回路 (Cajal, Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés, Maloine, Paris, 1911).



## 原典紹介

## 大脳皮質の外傷性変性過程について

マドリード大学病理解剖学教授 サンティアゴ・ラモン・イ・カハール 著  
武田雅俊、ラモン・カカベロス 翻訳

Key words: 外傷に続く壊死現象 - 保存された神経線維 - 保存された樹状突起 - 保存された神経細胞  
- 軸索と樹状突起のネクロゼと自己分解 - 末梢端の変性過程  
- 最終的な糸球体の解剖学および変性現象(神経原線維叢およびループの形成など)

猫、犬、家兎など若齢哺乳類動物の大脳皮質が、これまでの小脳・脊髄の損傷研究で示されたのと同様の状況での外傷を受ける場合には、他の中枢神経系で観察される変性や反応が再現されるのですが、一定の解剖病理学的所見として有用とされている病変の強度と性状にはいくつかのバリエーションが見られます。神経軸索の中枢側断端には、神経原線維変化が生じ、完全に再生することは期待できないものの、小脳の神経細胞の場合よりもはるかに強い再生活動の証拠が見られます。生存する部分と壊死する部分とが分離し、急速にその分離が確立され、同時に適応のための除去の過程も明瞭に認められます。しかし、最も特徴的な事実は、大脳の外傷による機械的作用に対する反応は、線維と細胞の絶妙な感受性に見られることです。小さな機械的衝撃であっても、伸張あるいは圧縮は、特に出血を伴う場合には、ただちに神経原形質の死と独特の保存現象(conservation)、すなわち、最も完全な形態学的統一性を伴う壊死(necrosis)を引き起こします。この現象は通常の大脳損傷においても大きな広がりを見せるものであ

ります。著者がヒトの脳損傷で示した特定の再生現象を正確に評価する場合には、その所見の一般性と有用性を示すために、保存された線維と細胞の詳細な描出が必要となります。

## 現存的な壊死

この興味深い変性過程の3つの型(バリエーション)は、それが該当する **a) 軸索の保存**、**b) 樹状突起の保存**、**c) 神経細胞体の保存**の3つの部分に対応して区別することができます。

## a) 白質および灰白質の保存された軸索

これらは、すべての脳外傷において大量に観察されますが、損傷手術後の最初の数時間から損傷手術時のメスによるわずかな圧迫、裂傷、または灰白色の損傷が引き起こされるとき、白質と灰白質の広い領域にわたり、その病変の拡がりが増加します。図1Cに**保存された軸索**の典型的な例を示します。これは損傷21時間後に固定した猫脳の図です。中央端がいくらか圧縮されて壊死しています。そして、損傷辺縁と損傷と無関係な軸索の2つの領域がはっきりと現われています。深い部位には反応性の軸索があります。これら2つの領域の境界として、不規則な一連の終末球(*terminal ball*)があり、少し不確実ですが、両者の領域を区分けしています。

辺縁領域は、メスにより最も強く損傷された領域と比較して(図1C)、炎症性滲出液の中に埋め込まれています。この領域では、例外なくすべての

## PROCESOS DEGENERATIVOS TRAUMÁTICOS DE LA CORTEZA CEREBRAL

Por Santiago Ramón Cajal. Profesor de Anatomía patológica en la Universidad de Madrid, 1914

En: Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso (Tomo II), Imprenta de Hijos de Nicolás Moya, Madrid (Spain), 1914.

Translated by Masatoshi TAKEDA<sup>1)</sup> and Ramón CACABELOS<sup>2)</sup>

1) Osaka Kawasaki Rehabilitation University

2) EuroEspes Biomedical Research Center

線維が保存されています。つまり、軸索は、通常またはほぼ通常の径を維持し、太くならず、コロイド銀により強く染色されています。その走行は、一見したところ生存する線維から区別できるように見えます。その走行は柔軟で、多くの場合ラセン形であり、大きな湾曲と反転を呈しており、弾性線維に特有の類似性を示しています。その直径は完全に均一であり、細い正中脊椎のような厚い髄質の軸索の径に対応して様々の径を示しています。そして、これは生存している軸索の最も大きな特徴ですが、その2つの断端部は、浸出液に区分けされて沈んでおり、軸索の終末部分がなく、鉤状、半円形、または、より一般的には、屈曲点を有する糸球体(D)の形で反転しており、反対側または近位側では、多少長い行路を経て、終末ボタンの領域(変性反応境界)に近づくと、徐々に薄くなり、そして完全に消失しています。

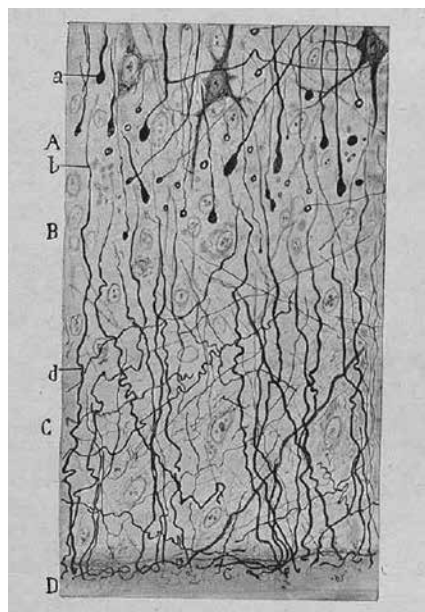


図1 (グラビア) -手術後21時間で固定された生後1ヶ月猫の脳横方向の創傷近位端。A、生存および反応ゾーン；B、壊死ゾーン；C、保存された線維の面積。D、創傷からの浸出液。a、反応ハブ；b、保存された線維の腐食点であり、健康な軸索にまだ付着している。c、保存された線維の浮動終末。

通常は、保存された線維の領域には、染色可能な神経細胞は含まれていません。損傷された細胞は強く変形し、外傷の衝撃力により、小胞体に裂け目が入ったり破壊されたり、膜が破裂したり、核が突出したり、その他にも重篤な障害を被り、

原形質および核の着色性の維持とは相容れない所見が認められます。

保存された線維領域の上部に生きている灰白質の領域があります。それは変性したものと単に保存されたものの間の境界です。この境界は、創傷から4時間後、おそらくそれよりも早い時期に形成され、生き残った軸索の末端のクラブ状終末と肥大化した終末を示します。

この中間領域では、保存された軸索が次第に薄くなり、腐食点で終わっています。死んだ線維と生きている線維との接合点(創傷後3～5時間)を詳細に調べることで、分離の瞬間、つまり、生きている部分が保存された部分から離れる段階を知ることができます。図1Aおよび1Bにこの瞬間を示しています。保存された細い線維があり、その遠位端は浸出液まで延びています。その深部側では軸索が薄くなり、腐食点を構成しています。軸索が壊れる直前に、小さな橋によって繋がり、変性帯が生きている部分の最終ハブとして結合されていますが、しばらくすると、分離が終了し、ボタンが引き込まれたクラブ状の形状として表われています。

畳み込まれた部分からナイフにより引き出された灰白色あるいは白質の薄片は、炎症性の血塊または浸出液の中に浮遊しており、保存された線維を囲んでおり、その輪郭には、脊椎損傷の際に認められる損傷境界と同じような特徴を全て備えた所見が認められます。

図2Aに、灰白質深部から切り出され、手術2日後に固定された薄い横断ブロックを示します。軸索は無傷のように見え、ブロック全体を横切って両側とも端から端まで続いて見ることができません。多くの場合、鉤状または糸球体状に配置されたこれらの断端部は、浸出液中に浮かび、濃い黒色の色調、らせん状の走行、および完全に明瞭な輪郭を呈しています。当然、保存された軸索の遠位端と近位端の間には、上記のようなコントラストがありませんが、これは避けられません。なぜなら、この検体では最初から両方の断端ともが、

同じ条件で起源となる細胞体から分離され、浸出液に同じように浸されており、それらが埋め込まれて保存されるために、コロイド銀の染色性を高めているからです。

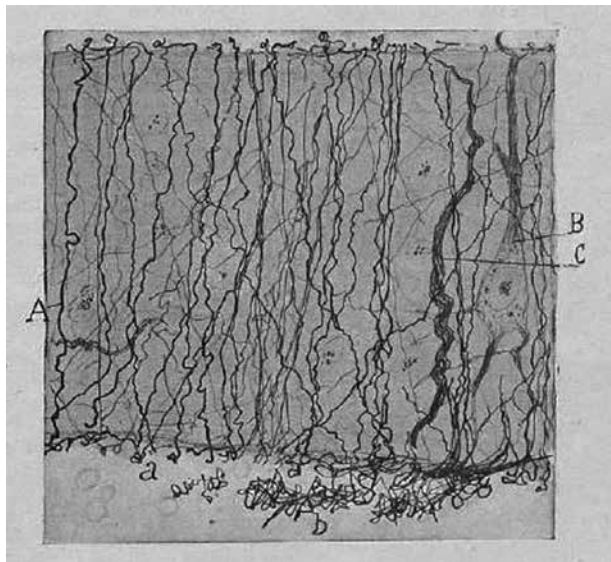


図2 (グラビア) - 灰白質の浮遊横ブロック。手術後2日で固定された15日齢の猫大脳。A、保存された軸索。B、細胞体が青白くなり始めている神経細胞。C、蛇行した外観のゆるい樹状突起に、2つの腐食点がある。a、保存された軸索の末端糸球体。

大脳損傷の2～3日後に、一部の線維は青白くなり、粒状になります。端はより薄く、よりシャープになります。しかし、ほとんどの軸索は、損傷4、5、6日後までほとんど変化せず、そのまま存在しています。それらのいくつかは、肥厚化して、でこぼこになりますが、終末球や終末鉤を形成していません。そして、最も黒くて最も永続的に残るものは、常に血漿中に孤立して浮遊するか、滲出液に含まれているものです。要するに、完全なヒアリン化は2、3週間後までは起こらないということです。

もう一つの軸索が保存される奇妙な形態は、間質性出血のなかに埋め込まれた灰白質に観察されるものです。滲出液の貯留によって引き起こされる圧迫と、おそらく酸素欠乏は、軸索の急速な死を引き起こすのですが、このような状態でも神経細胞はある程度までは持続的に生存し続けることができます。

この現象は、図3に模式的に再現されています。脳回をほぼ完全に分離し、その深部(図3の暗い部

分)に血液が染み込んだ、斜めに広がった部分です。軸索に強く染み込んでおり、放射状あるいは神経叢状に配置されています。その間に、それらを分離する赤血球が残り白血球が枯れた黄色がかった粒状物質として見られます。このような像は、血管外に溢れた血液によるものであり、組織の作用によっても変化します。間質性血塊の中心部のあちこちに、見事なしっかりした緩い配置の多数の神経細胞があります。紡錘形および三角形の多形小型の神経細胞が見られます。どちらも粒子の粗い材料に埋め込まれており、色はコロイド銀で染まった黄褐色です。間質性血塊に含まれるすべての厚い髓鞘または薄い髓鞘または無髓鞘の軸索は、変性徴候を欠き、完全に保存され、異常な活力で染色されています。起源の細胞に向かって追跡すると、特定の部位で青白くなり、その容積が減少しているのが見られます。おそらくミエリン髓鞘絞輪に対応し、浸潤領域または出血領域を超えて近位に延びています。血液浸潤のない神経横糸の境界で、これらの線維は青白くなり、粒状になります。つまり、凝血塊が止まると、軸索の保存は、腐食点の開始など、その効果が低下する傾向があります(図3C)。

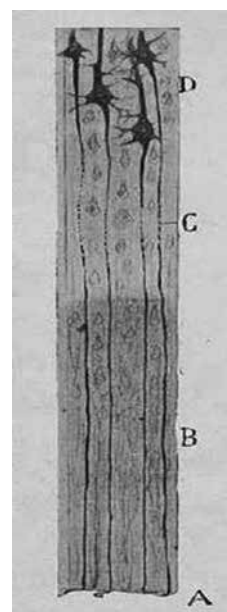


図3 (グラビア) 保存された大きな神経ブロックの灰白質の外観を示し、その深部に血液が浸潤しているスキーム。手術の7日後に20日齢の犬が屠殺された。D、死んだ部分、通常の外観。B、血液浸潤により保存された領域。C、自己分解の兆候がある中間領域。

神経および骨髄の保存された線維を扱う際に説明したように、出血時に見られる軸索の形態維持の状態は、保存の現象において、血液滲出液からの多くの抗自己分解原理が入り込み、軸索原形質を固定するからであり、おそらく、これらの軸索がコロイド銀に対して示す驚くほどの貪食性によるものでしょう。

炎症性滲出液が病変の辺縁を浸した場合、神経損傷が最小限であっても、灰白質のすべての垂直または斜めの傷に保存された線維も見つかりますが、それほど多くはありません。このような場合を、図4および5に再現します。cの滲出液を横切る細い線維(図4)は、傷に向かって細胞を引張って8日間そのままに保持していた傷ついた異常な軸索を表します。図5では、剖検の12日前に手術された猫の脳損傷の図であり、切断された線維は滲出液と初期癒痕プロットの遺物に腫れた柔軟な浮遊端を示します。

鉤状軸索が見られない標本や、再生または変性過程のわずかな兆候が見い出される標本を見る際に、十分に準備のできていない観察者の多くが間違いを犯す可能性があることはよく知られています。当初

私たちにも起こったように、外見にだまされて、中絶された軸索(末梢端)は生きたままであり続けるのではないかと思ってしまうこともありましたが。後では退行性変性に陥り消失するのであろうが、またはそうでなくとも、退化して再吸収されて、すぐに中枢側から生まれる芽に取って代わられるのだらうと思っていました。しかしながら、今日では、経験に導かれて、特定の創傷の辺縁に完全な線維が現れるときには、穿孔線維だけでなく、すべての神経叢と神経細胞を調べてみると(4および5図を参照)、壊死や保存された部分を表していることがわかります。特に図4には、灰白質の領域に収縮円錐と静脈瘤がまったく存在しないことに注意してください。術後7,8日目には、多くの横行線維や斜行線維の側副路が形成されており、非常に重要なのは、図5の滲出液中に浮遊する末期糸球体の塊が存在している点です。

**b) 保存された樹状突起** これまでもいくつかの機会に、我々は脳錐体細胞に属する樹状突起部分に軸索に特徴的な変性現象が認められるかどうかを調べてきました。この目的のために脳皮質を

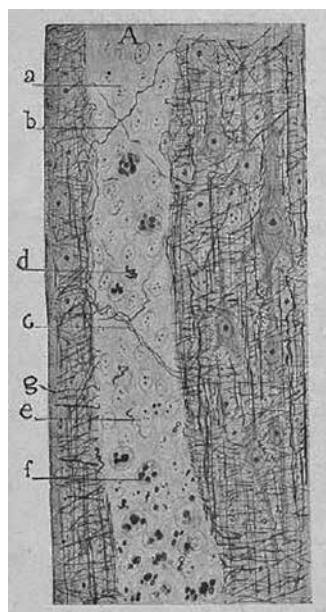


図4

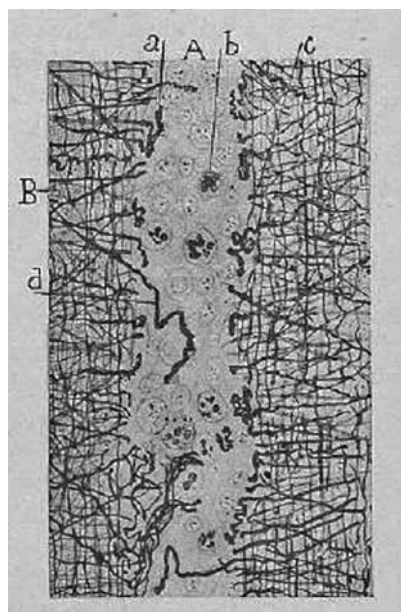


図5

図4 (グラビア) - 薄い神経学的癒痕のある若い猫の脳損傷。A、傷跡; b、c、ステップ線維; d、しわくちの軸索片。e、別の粒状で半再吸収された; f、粒状セル。

図5 (グラビア) - 若い猫の脳の白質の傷を癒します。A、傷跡; B、白質; d、c、糸球体で終わる線維、ボールなし。

調べるには独自の技術的環境が必要とされます。大脳錐体細胞の幹の巨大な長さ、平行性、および絶妙な放射状配置を考えると、実際には、接線切断によって横方向に分割し、中央端の形成を引き起こす方法、つまり神経細胞に接続する部分で切り出すよりも簡単な方法はありませんし、その栄養を提供する中心から切り離された周辺端にて切断する方法しかありません。

私たちが繰り返し実行したこれらの実験の結果、切断された樹状突起の中央または周辺の端は、損傷を受けた軸索に特有の膨大終末、球形終末、および他の神経原線維変化を形成する反応現象をモデル化できないことが明らかになりました。

図6に、いくつかの切断された大脳錐体中央の樹状突起端の外観を示します。それは生後2ヶ月齢の猫で、大錐体層(運動域)のすぐ傍に通過した創傷を負っていました。動物は損傷手術の16日後に剖検に供されました。創傷開口部に透明な滲出液が現れ、赤血球が残り、そのような顆粒細胞が見られます。

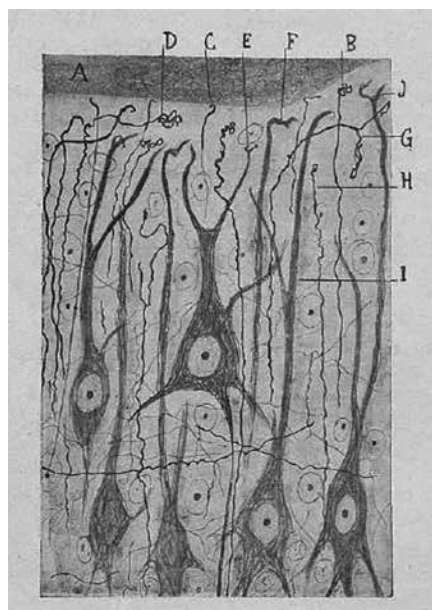


図6(グラビア) -2ヶ月齢猫の大脳皮質錐体。水平カットの断面図。A、滲出液が残った傷。B、C、D、鈎状および糸球体、分子層の上昇軸索が創傷に到達している。E、F、J、樹状突起の創傷端。

栄養中心に付着した上行性錐体細胞の原形質の枝の茎は、それらが依存している錐体細胞と同様にほぼ正常であることに注意してください。創傷に近づくと、樹状突起が凝縮してやや不鮮明になり、さ

まざまな形に変わっていることに気づきます。それらのほとんどは横方向に曲がり、わずかにほつれた淡いブラシ様の形状で終了しています(図6F)。他の突起は、お辞儀したように湾曲した後、最終端に2つの非常に短い末端枝または薄いブラシ状の形状を示し(図6J)、長さも等しくありません。多くの場合、神経線維の切断された端で起こるように、ラセン状走行と終末のクリューを呈しておりません(図6B、D)。要するに、多くの茎と枝は腐食点で終わりとなっています。

末梢端(図7G)では、樹状突起が多少変化し、近位端で摩耗しています。それらのほとんどは、病変から一定の距離で終了し、青白くて時々柔軟な点(腐食点)を支持しています。創傷の近くでは、各茎の神経原線維束はコンパクトであり、硝酸銀で強く着色されていることに注意してください。しかし、病変から遠ざかるにつれて、束状の神経原線維は青白くなり、緩んで、蛇行し、放射状幹の直径が厚くなります。これは、第1層または網状層まで多かれ少なかれ追うことができます。したがって、栄養中心から分離されたすべての樹状突起の近位端には、元の細胞の端が受けるものよりもさらに顕著な萎縮または腐食のプロセスが見られます。

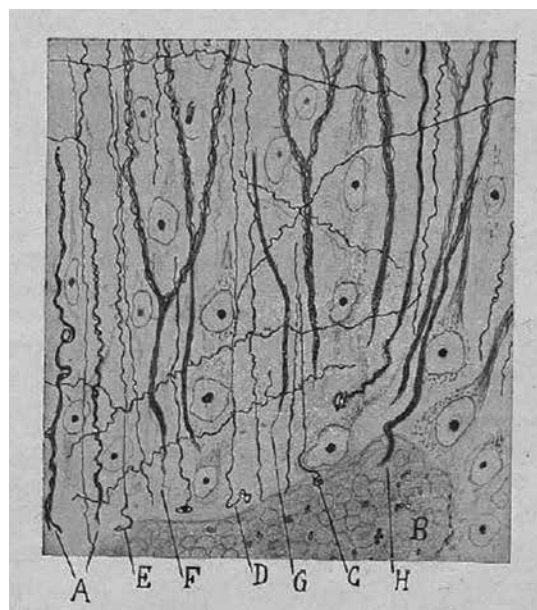


図7(グラビア) - 同じ脳損傷の皮質の表在性脳卒中(生後2ヶ月の猫)。A、e、D、C、創傷の辺縁の神経線維の末端糸球体; G、H、F、樹状突起の深い腐食端; B、出血性の傷跡。

収縮円錐や静脈瘤や発芽の欠如、神経原線維の受動的保存、滲出物の存在部位における萎縮、そして最後に、保存された線維に特徴的な**腐食点**の出現によって、断続的な樹状突起の周辺部と中央部の両方が、**保護過程**に続く特別な死を構成していることを想定させます。おそらくは、創傷により、樹状突起だけでなく、神経細胞自体も即座に壊死に陥り、浸出された滲出液によって、自己分解を起こさない不活性の線維に変化したのではないのでしょうか。そして、この死と神経細胞保存の現象は、ひどく傷ついた脳の傷でも頻繁に起こるため、細胞の寿命を維持するために、樹状突起の太い放射状幹の病変は軸索の病変よりもはるかに深刻であることを認めない訳にはいきません(注1)。この重症度は、病変が細胞体の近傍に起こることによって、偶発的な現象を構成する場合があります。

**c) 神経細胞の保存** 神経細胞の形態学的保存は、若齢動物の脳表面の連続した 穿刺または切り傷を繰り返すことにより、脳の切片でよく研究できます。

最も有益な切片は、かさばった表面的な創傷ですが、それらは脳の塊から完全に分離されるために、すべての深部位での血管とのつながりが消失しています。私たちが観察した最も表現力のあるものの1つは、図8に示されているものです。この例では、創傷が2つの同心円状に配置されています。1つは分子層を含む表面的なもの(A)、もう1つは大規模および中規模錐体細胞の領域に対応する完全に孤立した深いもの(B)です。この動物は生後1ヶ月齢の猫で、手術の6日後に固定されました。

この大脳切片で最初に注目されるのは、いくつかの神経細胞とその樹状突起が良く保存されていることです(図8B)。この両方ともは、神経原線維が十分に染色され、完全に正常であることが示されています。しかし、中断部位の近くのいくつかの神経細胞は、粒子が粗くなり、コロイド銀を貪食してそのために膨張しています(図8G)。不思議

なことに、最もよく保存された細胞では、核小体は破損を受けておらず、強く含浸された小球の集塊によって構築されているように見えます。付属の顆粒でさえ非常に目立ちます。そして、顆粒状および淡色の神経細胞では、核小体は崩壊して矮小化された状態のように見えます。除神経された神経線維はよく保存されており、さまざまな方向に突起を伸ばしており、しばしばラセン状の外観を呈しています。

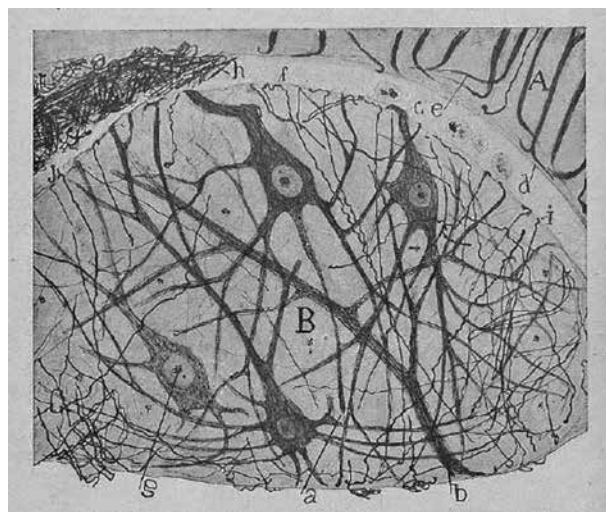


図8(グラビア) -手術後6日で固定された1ヶ月齢の猫の脳隔離切片。樹枝状の茎の深い端を腐食で示す表面的な隔離。B、隔離された細胞コロニーによる深い隔離。a、変性した軸索。b、孤立した茎；d、分岐した樹枝状末端。h、脱臼した神経線維のブロック；g、崩壊した核小体。

この切片において、何よりも注目値するのは、遊離切片に存在する主要な要素としての軸索の形態です。あらゆる部位において認めることができ(図8A)、顆粒状に見えます。薄く淡い走行経路の後に、やや厚くなり、末端部分ではコロイド銀との親和性が増加していますが、成長または収縮のサインではありません、そこでは、わずかに厚くなり鈍点を支えて染色性が最大となっています(図8a)。時々、この暗い端から、短くて薄い淡い糸、軸索の欠落部分の残りが出現し、腐食過程を受けているようです。この軸索の再吸収あるいは消化が実際に起こっているだろうという推察は、軸索の断端が創傷部分の端から数百ミリメートル離れて現れているという事実によって容易に納得することができます。



樹状突起に関しては、上で言及したのと同じ現象を示します。つまり、すべて(中心および周辺端)が腐食点を通して創傷部分の近くにありますが。

上記から、神経線維や神経細胞は、創傷と酸素不足による影響が大きい場合には、急速に死に至り、細胞の胞体とその突起は、形態学的には保存状態と自己分解抵抗性の状態のままになります。

さらに、外傷性創傷によって引き裂かれて滲出液に引きずり込まれた脳錐体細胞でも同じことが起こりますが、その例を図9に示します。

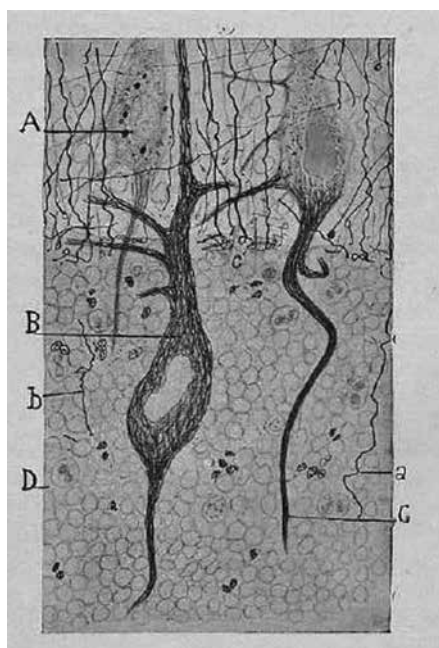


図9 (グラビア) - 血液流出の厚さへの機械的抵抗により保存された2つの神経細胞。手術の6時間後に固定された30日齢猫の脳損傷。- A、壊死および顆粒神経細胞; B、保存された錐体。

図3Dでは、間質性凝血塊によって離れたところに固定された神経細胞を模式的に再現しましたが、神経原線維は何日間も無変化のままでした。一部の小体でのみ、軸索と樹状突起の自己分解断片化が始まっていました。

**周辺末端の変性現象** いくつかの変則的な例では、灰白色皮質であろうと白質であろうと、栄養中心から分離された投射軸索(脳の錐体細胞)は、反動的あるいは破壊的な変容を頻繁に繰り返しながら呈することがありました。したがって、新しい繰り返しが発生することもあり得ます。そこで、外傷性脳損傷の研究の際に収集された新しい知見を

述べるために、若齢動物の厚い錐体と中程度の錐体の軸索中央部分に関するいくつかの新しい事実だけを述べたいと思います。多くの論文では、錐体細胞の近くで中断された軸索の末梢部分は、例えば完全な白質では、それから遠い距離で切断された軸索よりも強く反応すると述べられていることは正しいのですが、そのような違いは、両方のクラスの末梢端で発生した変性過程とは別の傾向を示す場合もあることを指摘しておきたいと思えます。

### I. 白質で作成された切片における末梢端の変性

二次変性部分について抽象化して言うと、錐体軸索の遠位端は **壊死および外傷性変性攻撃の2つの連続した領域で構成されている**と言えます。

**末梢端の壊死セグメント** これは何度も指摘したように、機械的損傷によって即座に破壊された軸索部分に対応し、自己分解物質の適度な作用がなければ、それらは早い速度で再吸収されます。液化プロセスは非常に早いため、外傷の2時間後には、上記の失われる部分は大きく消失し、良く染色される創傷の近くでは、活気のある縮退した線として現れます。連続的に間引かれた粒状の軌跡は、自己分解が進行中の壊死部分の遺物を示す場合です。

傷の端には、半ば崩壊した軸索の塊と、かなりの量の緩い球状と環が含まれており、オスミウム酸で着色された断面では、厚い球状にはミエリンの裏打ちがあることがわかります。多かれ少なかれ保存された線維が残存していることを言うまでもありません。

**外傷性変性の影響を受けているセグメント** 操作の5~8時間から、最初の縮退現象である球状化と環状化が形成され、それらの多くに通常の同心円層をなすヒアリン化がすでに見られるようになり、末梢部分でも中央部分でも。神経線維は網状あるいは棒状の形態として完全に染色されています。通常、十分な時間が経過すると、この神経原

線維の焦点は、軸索と連続しており、基幹部に向かって徐々に後退しています。

棒状末端の神経原線維の焦点は、常に均一な塊で終わるわけではありません。時には、ヒアリンに囲まれた糸球体に置き換わっているように見えます。棒状末端が形成されたとき、軸索はその厚さが成長して、二次的な神経支配を形成する傾向があるとされていました(図10E)。このユニークな軸索の再編成は、後で述べるように、中枢部分でよく発達しているようです。

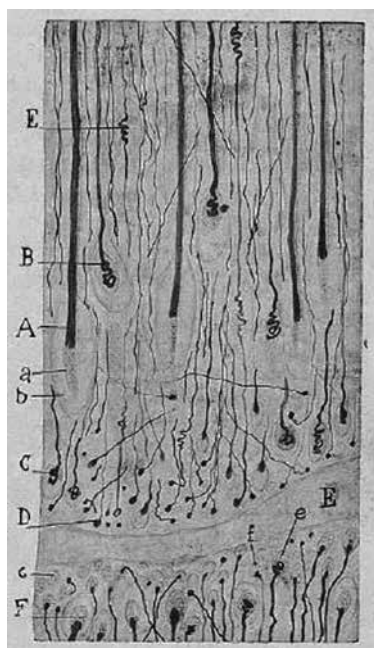


図10 (グラビア) 手術後4時間で固定された2ヶ月齢猫の脳損傷。A、太い軸索の終端； B、糸球体で終わる終端； C、D、細い線維の走行； E、創傷； F、周辺端； E、螺旋状の走行。

創傷6-8時間後から、終末糸球体の近くには既に静脈瘤が見られます。このような腫瘤の中には、特徴的な糸球体または屈曲性部分も認められ、やや厚いヒアリンの塊に囲まれています。

染色されない皮質部分に神経原線維軸の経路に沿って糸球体状や腫大部分を持つ走行を見ることが珍しくありません。そこから細糸が新たに出ており、繊細で柔軟な雲状の線維が出現しています。球状終末と経路に沿った静脈瘤を調べるためには、オスミウム酸で染色された切片は特に有益です(図11C)。脊髄の場合と同様に、球状終末と静脈瘤の両方がミエリン鞘に囲まれており、これら

と軸索の走行との間に細胞体の原形質があることがわかります。同様の標本では、顆粒体または細胞胞体が早い時期に出現していることが認められます(図11)。6時間後には、滲出液部分と創傷辺縁部分の両方は、すでに黒色の顆粒で満たされています(D)。

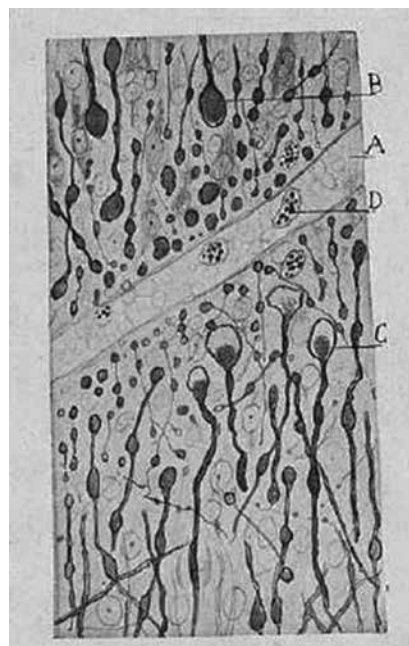


図11 (グラビア) 手術6時間後に固定された20日齢犬の脳損傷。A、創傷； B、中枢端の球状終末。C、周辺端の球状終末。D、顆粒細胞 (オスミウム酸による着色)。

図12に示すように、腫瘤と球状終末の間の軸索の屈曲性は、手術7時間後と8時間後で維持されています。それらのいくつかでは、反転部位(E)を溶かして、緻密な紡錘状の肥厚を構成する傾向があります。一日が経過すると、ほぼ全ての糸球体終末と経路の屈曲部分は消失します。同じような消失が中枢端でも確認されます。したがって、ほとんど中程度径の軸索 および細径の軸索では、軸索の終末部分および軸索の腫瘤は、それぞれ糸球体終末とラセン状の経路の融合により生じる可能性が高いと考えられます。前述のラセン状の走行は、一定の周期性を伴って染色性が消退しており(例外はありますが)、ランヴィエ絞殺の部位では染色性が低下する可能性が高いと考えています(図12a)。



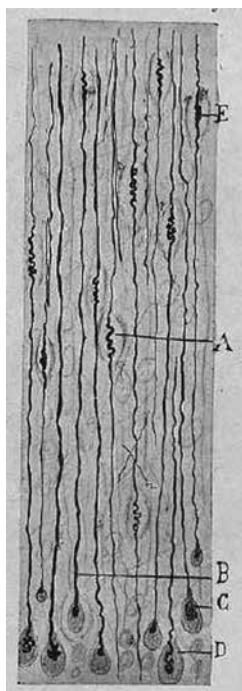


図 12 (グラビア) - 手術 7 時間後に固定された 1 か月齢猫の脳損傷の末梢部分。A、原形質空間に存在するラセン状走行。B、ボタン状終末が付着している軸索端； D、糸球体で終了した軸索。E、腫瘤に走行偏位が合わさったラセン状線維。

中枢端切片に見られるように、最も明瞭な軸索の多様性は、別のメカニズム(軸索原形質の質量収縮)によって生成されます。

手術 2、3 日後には、変性病変が強調され、連続的に消化された緩い球状の数珠状に並んだ腫瘤の消失が始まります。これは、神経と脊髄で記述したように、広い原形質に囲まれた領域内に見られます。

図 13 では、手術の 2 日後に固定された犬の白質に認められる主な変化を示しています。長距離にわたり早期に侵襲を受けた軸索(C、E)と粒状の崩壊に注意してください。前述の図でも同様に認められるもう一つの特徴は、髄質の太い管が細い管よりも強い変化を示していることです。確かに、それらの多くには、遠位部位に多少引っ込んだ巨大な球状終末と、紡錘状などの走行途中の腫瘤が備わっています。通常はさほど拡大していない経路では、最終的な球状終末と 2 つまたは 3 つの腫瘤を過ぎて、通常のスグメントはほとんど無く始まっています。最も広い消化されている部分(D)は、球状終末の周囲にあります。しかし、緩い球体(B)と腫瘤の周囲にもあります。別の部位を見ると、前述の消化された部

分には、皮質のややヒアリン化された球状体に加えて、透明な液体(新鮮な状態)、凝固したアルブミンによって形成された顆粒状小柱(A)、そして、接線状のオスミウムまたはワイゲルト製剤で染色されるミエリン層が認められます。

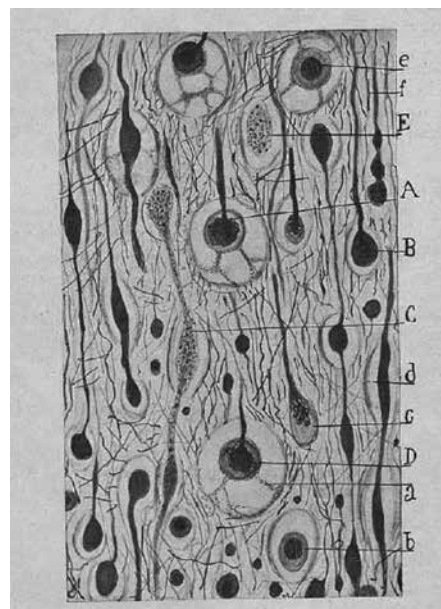


図 13 (グラビア) - 手術 2 日後に固定された 2 ヶ月齢犬の白質切片。再生された領域は、創傷の遠位端に対応します。A、D、消化管に囲まれた巨大な球体状終末。B、中口径軸索の球体状終末。E、初期壊死球； C、早期変性腫瘤線維； a、ボールの消化室に溝を作る粒状のストリップ。b、e、消化中の緩いボール。f、スプライス線維。

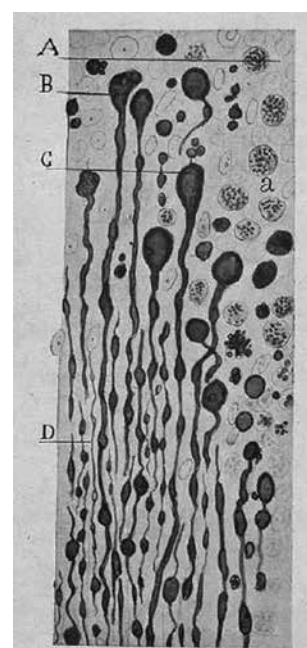


図 14 (グラビア) - 2 週齢猫の創傷 4 日後の末梢端。オスミウム酸で着色。A、傷の近位領域； B および C、最終的なミエリン性棒状終末。D、微細球状線維； a、粒状セル。

球状終末と静脈瘤はかなりの期間持続しており、4日後や5日後の標本でもまだ続いて見られます。図14に、オスミウム酸を含浸したそのような標本を示します。これは手術4日後に固定された15日齢猫のものです。これまでに説明したいくつかの特徴についての説明については繰り返しません。細い線維(D)は、太い線維よりも髓質内層の変化が少なく、非常に大きなミエリン性球状終末または棒状終末を支持して創傷の近傍に存在しているという事実に注目してください(図14B、C)。また、崩壊した線維が占める領域でのミエリン液滴の連続した存在に注意してください。

**二次性縮退セグメント** 図12と図13に再現された神経管の間には、間違いなく求心性と連続性があります。皮質神経細胞は他の脳葉または視床(上行感覚線維)に不可欠のものです。しかし、すべてが外傷性変性の影響を受けているため、生理学的または解剖学的にどこから病変が起こっているかを区別することは不可能です。例えば線条体レベルでは、創傷から1-2 mm離れた部位の線維を調べることによって、初めてその区別が可能でした。しかし、このような違いを理解するためには、手術の15-20日後に中脳と中間脳を検索することが不可欠です。創傷5-6日後には、未だウォーラー変性による二次的変性の明瞭な兆候は認められませんので。この検索を勧めると、病変から遠く離れた周辺部の領域に、創傷の出現した線維のごく一部のみが丸みを帯びた形態を示し、断続的な投射線維の遠位端を形成していることがわかります。白質の切断によって生成された大部分の末梢端は、結合または無神経線維を継続しており、線条体または内包からの変性したものの中には現れません。

## II. 灰白質の起源神経細胞の近くで切断された軸索末梢端の変性現象

前に提示したケースと同様、病変の進行度は壊死セグメントと外傷性変性セグメントでは異なります。しかし、私たちが既に公表したように、これら

の神経生物学的な反応の表現は、非常に強い生命力に反応して、特に球状終末レベルでは特異な変態として影響を与えます。このような構造的変異は、超微視的な網状組織の相対的な自律性に関するいろいろな議論を引き起こす場合も多いので、ここでそれらを詳細に説明することにします。以下に24～48時間後に観察される現象を示します。

吸収速度の違い以外には特別に述べることは何もありませんので、壊死部分については無視してください。球状の収縮部分について検討しましょう。図15に、巨大軸索(1か月齢犬の運動領野のベツツ錐体神経細胞)の末梢端に見られる収縮のいくつかの段階を示します。もちろん、創傷の近くでは、細い線維に続く自動切断された今日状終末が小さいことが印象的です。厚い最終円球は、堅牢な円柱軸索に続いており、炎症性滲出液から逃げるように距離を置いて見られます。これらの堅牢な軸索のそれぞれには巨大な縮退球型が付随しており、三つの部分、あるいは、セグメントが認められます。すなわち、球型それ自体、創傷続く細いセグメントまたは虫垂、その遠位部の肥大したセグメントです。

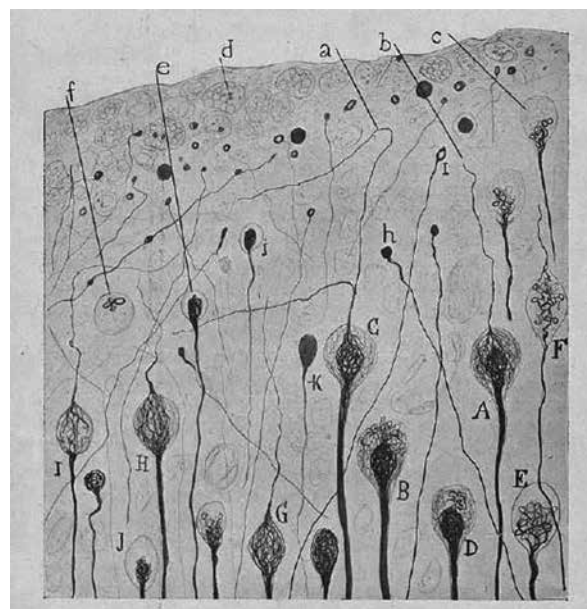


図15(グラビア) - 手術42時間後に固定された1か月齢犬の脳損傷の遠位端。A、C、H、I、G、創傷に向けられた細い線維を備えた球型退縮。B、D、E、高密度の中心焦点と末梢神経原線維系球体を備えた球型終。F、神経原線維軸を備えた終末、そこから分枝した環状終末。e、d、球状線維球；i、細いより線と環状終末。c、遠位極にネットとリングを備えたヒアリン化球体。f、ハンドルに配置された神経原線維のままの緩い球。d、粒状セル。(注：創傷の端は鈍い)。

a) 断端の球状あるいは棒状は最終的なものである可能性があり、したがって図 15(B, C)に再現された多くの線維に現れており、通常は傷害に非常に近い部位に見られます。しかし、より一般的に言われているように、排泄は細い軸索セグメントと別の肥大セグメントの間に散在しています。一般的に、大径の軸索には堅牢な球体があり、中小の軸索には厚さに比例した膨らみがあります(図 15c)。

頑丈な球状終末や棒状終末のほとんどは、2つの同心円状のゾーンに分割された網目構造を持っています。その一つは色の濃い中心部分で、緻密な神経原線維骨格で構成される領域で、もう一つは神経細胞原形質の多い緩やかな神経線維骨格からなり、その小柱は比較的堅牢でしばしば柔軟性のある周辺の領域です。皮質ネットワークの線維の一部はハンドル状に配置されており、その凸部が棒状の輪郭から突出していることがあることにも留意する必要があります(図 15b)。中央の緻密なネットワークから、二つの神経原線維束が出現し、収束しており、一つは遠位セグメントに広く続き、もう一つは近位セグメントに進入しているのに気付くこともよくあります(図 15A, C, F)。

多くの中径線維あるいは全ての小径線維では(E, J)中央の緻密なセグメントが欠落しています。しかし、最も堅牢な球体では、まだヒアリン化に至っていない場合には(A, C, I, H)、中央の緻密なセグメントを見ることが一般的です。

通常、このセグメントは、球の中心から発芽した細い付属肢のように見え、創傷部に向かって進み、その端は経路の肥厚を示すことなく、薄い点の近くに終わります。それ以外の場合、このセグメントの過程から、上行線維よりもやや厚い副次的枝が直角に生まれます(図 15C)。いずれにせよ、これらの付属器は、遠位軸索セグメントよりもはるかに薄い色を示します。

太い球体の近位部分に見られる微細な付属物はどうに解釈するのでしょうか？一見したところ、前述の球体は、神経の末梢端の球状終末のよ

うに、障害された神経細胞との接続を再確立することを目的として、新しい線維形成を試みている姿ではないかと想像することによって説明されます。しかしながら、中心軸索から創傷に向けての自由な分枝を生成することはほぼ不可能であることを考慮すると、これらの線維の終末に、微細なボタン状終末やリング状終末の代わりに、腐食点が存在し、その方向がほとんど常に欠落した軸索の方向を向いていることを考えると、前述の近位線維は、退縮の理論との整合性を考えると、球体と創傷との間の円柱軸の遺物を表していると考えるのが妥当ではないかと思えます。この解釈は、終末の球体と軸索の直径との間に比例関係が見られることにより支持されますし、最も創傷から遠く離れた場所の球体がかなりの大きさである理由を理解することができます。

b) 末端球体の遠位に先行する軸索セグメントは、しばしば肥大しています。ただし、図 15、AB、Cに再現されている標本では、この規則は認められない可能性があります。このような肥大が存在する場合には、軸索の直径は完全に正常な領域に達するまで徐々に減少します。これとは対照的に、紡錘状および静脈瘤状態は、24時間の傷に対応する切り傷では稀にしか見られません。

術後2または3日で末梢端の検討 - 記載されている現象について、傷害の2日目以降は多少異なります。球体はますますヒアリン化され、透明な輪部があり、神経原線維が完全になくなり、細いセグメントまたは近位の虫垂が収縮して短くなります。肥大領域も変換され、場合に応じて軸索紡錘形または静脈瘤が配置されるようになります。時には、球体は長い細い茎により最初の紡錘状隆起、または、例外的に持続する肥大セグメントにで結合しています(図 16E, C)。最終的には、球体の周りに、原形質とミエリン皮質が入った消化用の領域が見えるようになります。

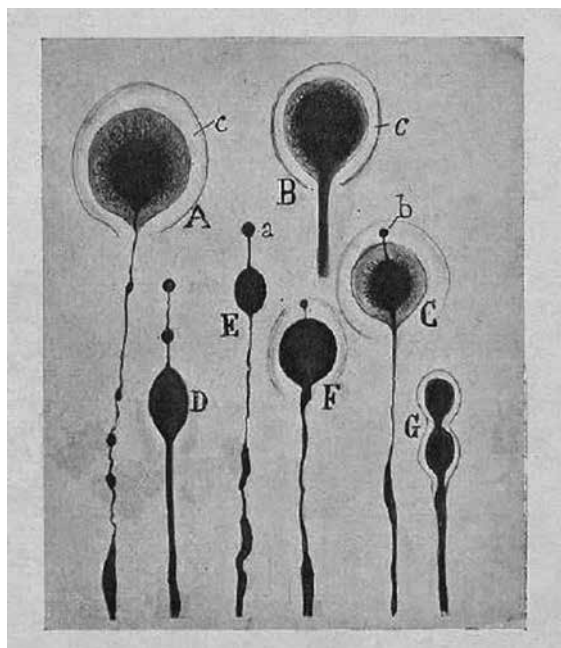


図 16 (グラビア) - 手術 3 日後に固定された 15 日齢犬の脳損傷の遠位端から集められた最終的球状体。A、B、明確な球状領域 (c) とゆるい周辺領域を持つ巨大な球状体。C、D、F、末端球の最終付録物 (a) から発する大きな球状体。G、二重球状体 (打撲を伴う複雑な損傷)。

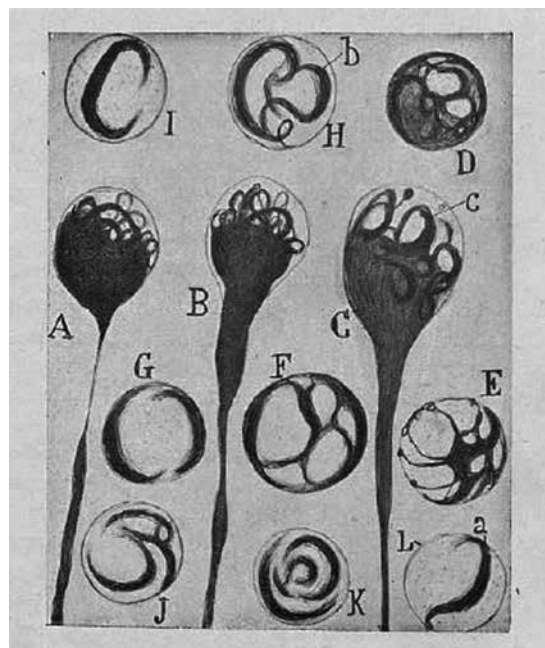


図 17 (グラビア) - 多くの緩い球体と 15 日間の犬の脳損傷の遠位唇の最終的な球状体で見られる様々な形態は、手術 3 日後に固定された。創傷は打撲であり、神経節を摂取しようとする試みによって押しつぶされている。-A、B、C、ヒアリン化頂点変成現象が発生する最終的球状体、棒状態、ループなどの形成、神経原線維) ; D、E、F、H、I、K、J、L、さまざまに配置された神経原線維のループまたは房を持つ緩いヒアリン球。

最終的球状体の形成過程について考えてみたいと思います。場合によっては、球体の下で、それに対する一種の引き抜きにより、軸索の肥大部分がより薄くなり、静脈瘤になり、最終的に分解することがあります(図 16A)。このようにして、巨大な独立した球体が生成されると、そのような神経生物学的な反応は通常数日間生存し、非常に多様な網状構造を生成します(図 17)。

一方、創傷に向かって伸びた細い部分は、最終的に消失するまで徐々に薄くなります。そのような観察からは、線維のすべての内容物が終末球体に引き付けられていると言えます。軸索の容量が減少する間、付録物として、微細な小球の形での局所的な神経生物学的蓄積を観察しているとみなすされることが一般的でしょう(図 16A、B)。

よく知られている皮質のヒアリン化とは別に、両方の椎弓根の再吸収によって生成された巨大な緩やかな球状体は、図 17 に示すように様々な奇妙な形態として観察されることがあります。

老人性認知症におけるアルツハイマーによって記述され、多くの著者(Perusini、Achúcarro、Sinchowicz、Lafora など)によって確認された現象を連想させるこの変態は、コロイド銀によって強く着色された特定の神経原線維ループの生成を示しています。球体は透明または無色の粒状の背景の中に際立っています。図 17A に示すように、最終球状体と緩い球状体の両方でループ変性が発生しています。おそらく、それは前者から始まり、通常は遠位または自由軸索極のレベルで始まり、神経の自己切除後にも継続し、拡大していくのでしょう。淡いほつれ点を持つ C 字型に配置された接線方向の神経原線維によって溝が入ったように見えるヒアリン球があります(図 17、I、L)。他の球状体には、房またはループの形で二つまたは三つの周辺ビームが含まれています(G、J、J)。一部では、ビームが同心円状の層を占有し、スパイロイドの構成に影響する場合があります(K)。前述の房は、大きな中間色のヒアリン物質ですが(F)、部分的には色付け可能で、まだ完全にはヒアリン

化されていない原形質(D)のネットワークの形をとっています。例外的に、房状の叢を見ることができ、そこから比較的細い枝が周辺でリング状に終端しています(図 17e)。神経原線維性神経叢では、環状の神経原線維によって緩やかに分岐して終了することも珍しくありません(図 17c)。

神経原線維ループを有する球状体は、まもなく死滅する直前の瀕死状態の神経原線維反応を表しています。次第に中央の束が消失し、両方のヒアリン物質が増加します。神経原線維は淡色で、ある程度の粒状であり、最終的には、球体全体が粒状の外観を持つ淡色の物質で構成されるようになります。アルツハイマーが観察した現象は、よく知られているように、神経細胞死のプロセスの表現として表われてきます。神経原線維の房がその中に現れ、他の神経細胞とまだ動的に接続されている場合にのみ、壊死はよりゆっくりと発生します。

(注 1) 今日まで、放射状の幹が除去された細胞(嗅球の僧帽細胞、脳の錐体細胞など)の活発な反応現象を認識しようとする努力は成功していません。手術の偶発性に応じて、切断された神経細胞が急速な自己分解に陥る場合もあれば、保存された状態ですばらく残る場合もあります。

急速な細胞死は、外傷によって引き起こされた機械的ショックの体細胞への広がりの結果のようです。例えば、そのような破壊が前述の刺激の主要な経路の抑制によるものと仮定する人もいますが、そのような仮説は、観察されている過程の速度を考慮すると受け入れられないと仮説です。しかしながら、私たちは、この重要な問題に関して最終的な結論を得ているとは思いません。樹状突起の切断が細胞体から非常に離れた部位で起こり、可能であれば創傷により細胞体への損傷が回避される場合、神経細胞はその活力を保持し、幹の部分はまだ神経インパルスを受けられる可能性があります。しかしながら、脊髄神経節神経細胞が、神経切断によりその末梢突起または細胞内容の多くを失いながらも生存することは知らないということも事実です。

Deutsch

Français

Español

Русский

中國語

## 解題「北京市高校生の人格障害の現況についての調査研究」

一般財団法人仁明会 精神衛生研究所長 武田雅俊

今回は台湾からの中国語論文を紹介したが、今回紹介する論文は中国大陸からの報告である。2017年11月に中国心理衛生雑誌に掲載された北京大学第六病院、北京大学精神衛生研究所から発表された黄悦勤、劉肇瑞、劉宝花、郭琦、程輝王驍、王玉鳳による北京市の高校生約1万人について人格障害・人格偏位の頻度を調査した論文である。国際的な比較が可能となるように Personality Diagnostic Questionnaire-4 (PDQ-4)、International Personality Disorder Examination (IPDE)、父母養育調査 (EMBU) を使って行われており、興味深い結果が報告されている。

ご承知のように、中国は人口14億人を擁しており、中国では人口増加に歯止めをかけるために、1979年から2015年までの36年間、一人っ子政策が実施されていた。国家による出生調節としての一人っ子政策は人口増加を抑えるためには有効であったが、このような人為的な人口抑制政策は様々な問題をもたらした。家庭に一人しか許されないのであれば、女兒よりも男児を希望するとの親の希望から、出生児の男女比が乱れて極端に男児の多い社会になったこと、家庭での一人っ子は親の過剰な期待から「小皇帝」と呼ばれる身勝手な人格につながりやすいことなどが指摘されていた。2016年に一人っ子政策は、二人っ子政策に緩和されたが、本論文で調査対象としている北京市内の高校生は、一人っ子政策時代に出生し育ってきた青少年であり、このような時代の中国の若者の人格傾向を知ることができる貴重な報告となっている。

本研究は初めて北京市の約一万名の高校生を対象として、PDQ-4で人格偏位と人格障害の現況調査を行ったものであるが、高校一年生の人格偏位の罹患率は8.3%という結果であった。人格偏位の率は、女性より男性に高く、都市出身者より農村出身者に高く、区重点高校より普通高校のほうが高く、市重点高校が一番低い罹患率であった。同じ対象を三年フォローして同じ方法で調査を行ったところ、高校三年生の人格偏位の罹患率は5.8%に下がっていた。この対象群について、18歳に達してから、IPDEを用いて人格障害の診断を行ったところ、高校三年生の人格障害の罹患率は1.83%であり、性別、都市/農村、学校類型の類別に差異はなかった。中国人若者の人格障害の罹患率は、諸外国での10.0-13.0%と比較すると有意に低かったという。

本論文は中国青少年の人格偏位と人格障害に関する重要な資料であろう。本研究の成果は国家の基本的な教育政策の制定に基礎資料を提供し、多くの中学教育者が青少年精神衛生健康教育措置を実施するために科学的な根拠を提供し、青少年の人格発育を促進する試みに幅広い視野を与えるものであると締めくくられている。

## 原典紹介

## 北京市高校生の人格障害の現況についての調査研究

黄悦勤、劉肇瑞、劉宝花、郭琦、程輝、王驍、王玉鳳

## 抄録

目的：北京市高校生の人格偏位及び人格障害の頻度について調査した。

方法：疫学の現況調査方法を応用し、ICD-10とDSM-IVの基準に従った人格障害診断アンケート第四版(PDQ-4)、国際人格障害検査表(IPDE)、子育てアンケート(EMBU)と背景状況についてのアンケートを使用し、北京市の10,003名の高校生及びその父母を対象として調査を行ない、疫学単要因と多要因の分析法にて資料を分析した。

結果：(1)高校生のPDQ-4総得点は $25.38 \pm 9.64$ であり、女性より男性のほうが明らかに高く、都市より農村のほうが明らかに高かった。人格偏位の頻度は学校類型では、普通高校、区重点高校、市重点高校の順であり、それらの差異には統計的有意性があった。人格偏位の罹患率は8.3%であり、女性より男性のほうが明らかに高く、都市より農村のほうが明らかに高く、罹患率について普通高校、区重点高校、市重点高校の学校類型間に統計的に有意な差異が認められた。学生が記入したEMBUからは父母同様の因子の得点は高度の相関を呈しており、因子分析によって四つの共有因子が同定された。(2)高校三年生のPDQ-4アンケートの総得点は $23.10 \pm 10.20$ であり、アンケートの総得点から見ると、女性より男性のほうが明らかに高かった。人格偏位の罹患率は5.8%であった。総人格障害の罹患率は1.83%であった。父母EMBU因子の得点には高い相関が認められ、因子分析で四つの共通因子が見いだされた。総人格障害の父親と母親の遺伝率がそれぞれ0.71と0.72であり、各群の人格障害の遺伝率は0.6以上であった。

結論：本研究は初めて北京市高校生の人格偏位と人格障害の頻度を調査したものであり、北京市高校生の人格偏位の罹患率、人格障害の罹患率が低いという結果を得た。

## Abstract

**Objectives:** To describe prevalence of personality dysfunction and personality disorders (PD) and their distribution in senior high school students in Beijing.

**Methods:** By means of cross-sectional study, 10003 senior high school students were investigated by Personality Disorder Questionnaire-fourth edition (PDQ-4), Parental Rearing Questionnaire (Egma Minnen av Bardndosnauppfor-stran, EMBU), General Information Questionnaire, and International Personality Disorder Examination (IPDE) to diagnose PD according to the criteria of ICD-10 and DSM-IV.

**Results:** a) In the students of first grade, the mean score of PDQ-4 was  $25.38 \pm 9.64$ . Male students had higher PDQ-4 scores than those of female. Students in rural high schools had higher PDQ-4 scores than those of students in urban high schools. Students in general high schools had the highest PDQ-4 scores, followed by students in district-level key high schools, and the students from city-level key high schools had the lowest PDQ-4 scores. The prevalence rate of personality dysfunction was 8.3% with similar distributions of PDQ-4 scores by gender,

---

A cross-sectional study of personality disorder in senior high school students in Beijing  
 HUANG Yueqin, LIU Zhaorui, LIU Baohua, GUO Qi, CHENG Hui, WANG Xiao, WANG Yufeng  
 Peking University Sixth Hospital (Institute of Mental Health), Key Laboratory of Mental Health, Ministry of Health (Peking University), National Clinical Research Center for Mental Disorders (Peking University Sixth Hospital), Beijing 100191, China  
 Corresponding author: HUANG Yueqin, huangyq@bjmu.edu.cn, WANG Yufeng wangyf@bjmu.edu.cn

---



residential area, and rank of school. b) In the students of third grade, the mean score of PDQ-4 was  $23.10 \pm 10.20$ . Male students had higher PDQ-4 scores than those of female. The prevalence rates of personality dysfunction and PD were 5.8% and 1.83%, respectively. The correlation coefficients of EMBU had statistical significances and four common factors were identified by factor analysis. The heritability of overall PD of father and mother were 0.71 and 0.72, respectively. The heritability of each PD cluster was higher than 0.6.

**Conclusion:** The prevalence rates of personality dysfunction and personality disorder in Beijing, China is lower than those in other countries. The genetic factor plays an important role in the development of PD.

**Key words:** 人格障害、人格偏位、高校生、現況調査、遺伝率  
personality disorder, personality dysfunction, high school student, adolescent,  
cross-sectional study, heritability

人格障害(Personality disorder, PD)は行為の適応不良の原因であり、少年段階またはそれより早い段階に現れる特性であり、一生をとおして認められる。人格障害の診断基準については、18歳に達して初めて人格障害と診断できることから、このため臨床場面では人格障害症状基準に適合する15歳から18歳までの青少年に対して人格破綻(人格の特徴が際立つ)または人格偏位と診断される。世界における人格障害の疫学に関する研究はさほど多くはない。一般人口における人格障害の罹患率は2.8%～13.0%と報告されているが、各タイプの人格障害の罹患率の変動範囲は大きい<sup>1)</sup>。青少年期の人格偏位は成人期のI軸とII軸の精神障害の発病の危険性を増やし、人格障害の罹患率は年齢の増加に従って下がりつつある<sup>2-4)</sup>。中国は一人っ子政策を20年以上実行してきたが、一人っ子家庭は社会の主流であり、社会は青少年の心身の健康に関心を持っているが、青少年の人格偏位と人格障害に関する研究報道がさほど多くなく、高感度選別法を応用するコミュニティサンプルとする青少年人格偏位と人格障害に関する研究も多くはない。本研究は疫学現況調査の方法で北京市高校生の人格偏位と人格障害の頻度を明らかにし、その病因を研究するための手掛かりを提供することを目的とした。

## I. 対象と方法

1.1 研究対象：北京市高校生及びその父母

1.2 研究ツール：人格診断アンケート(第四版)、国際人格障害検査表(International Personality Disorder Examination, IPDE)、子育てアンケート(Egma Minnen av Bardndosnauppfor-stran, EMBU)と通常背景に関するアンケート。

1.3 調査の実施：学生向けの調査及び学生の父母向けの調査

1.4 統計方法：EPI info 6.04bでデータを入力し、SPSS8.0統計ソフトウェアで統計分析を行った。

1.4.1 記述統計：変量を示す指標の頻度分布を記述した。即ちPDQ-4アンケートの得点とEMBUアンケートの得点、人格偏位の罹患率、人格障害罹患率などの指標を計算した。

1.4.2 相関分析：父母の育て方の各因子の相関係数及び顕著性検査を計算した。

1.4.3 因子分析：父母の育て方の各因子の得点に対して分散最大直交回転法で因子分析を行い、共通因子を選別した。

## II. 結果

### 2.1 一般的な資料

#### 2.1.1 高校一年生の一般的な資料

初回現況調査の高校一年生全体の社会人口学的特徴を表1に示した。



表1 初回現況調査の高校一年生全体の社会人口学の特徴

研究変量	総人数	分類	人数	比率(%)
性別	9549	男	4468	46.8
		女	5081	53.2
年齢(歳)	9574	13～14	94	1.0
		15	3986	41.6
		16	5011	52.3
民族	9574	17～20	483	5.0
		漢族	8929	93.3
		少数民族	645	6.7
住所	9304	市内	4284	46.0
		町	2869	30.8
		農村	2151	23.1
家庭類型	9574	両親が揃っている家庭	9171	95.8
		一人親家庭	403	4.2
父母関係	9020	仲むつまじい	6616	73.3
		普通	2181	24.2
		仲むつまじくない	223	2.5
家庭収入	7940	低収入	1689	21.3
		中等収入	6041	76.1
		高収入	210	2.6
一人っ子かどうか	9439	一人っ子ではない	2639	28.0
		一人っ子	6800	72.0
母親の学歴	9389	中学以下	2691	28.7
		高校	2648	49.5
		短大以上	2050	21.8
父親の学歴	9343	中学以下	2728	29.2
		高校	3900	41.7
		短大以上	2715	29.1
母親の職業	9331	専門技術職	1312	14.1
		国家機関	361	3.9
		その他	7658	82.1
父親の職業	9289	専門技術職	1096	11.8
		国家機関	1043	11.2
		その他	7150	77.0
都市/農村	9574	都市	3757	39.2
		農村	5817	60.8
学校類型	9574	市重点	2768	28.9
		区重点	4599	48.0
		普通中学	2207	23.1

## 2.1.2 高校三年生の一般的な資料

二回目現況調査の高校三年生全体の社会人口学の特徴を表2に示した。

表2 二回目現況調査の高校三年生全体の社会人口学の特徴

研究変量	総人数	分類	人数	比率(%)
性別	9654	男	4487	46.5
		女	5167	53.5
都市/農村	9574	都市	3317	34.6
		農村	6257	65.4
学校類型	9557	市重点	2657	27.8
		区重点	4702	49.2
		普通中学	2198	23.0

## 2.2 PDQ-4 アンケートの総点数及びその性別、都市、学校類型の分布

## 2.2.1 高校一年生 PDQ-4 アンケートの総点数及びその性別、都市、学校類型の分布

PDQ-4 アンケートの総点数：PDQ-4 アンケートの総点数は  $25.38 \pm 9.64$  ( $\bar{x} \pm s$ 、以下同じ)であり、A、B、Cそれぞれのアンケートは  $7.72 \pm 3.32$ 、 $9.79 \pm 4.71$ 、 $7.86 \pm 3.53$ (表3)であった。

PDDQ-4 アンケートの総点数及びその性別、都市、学校類型の分布：異なる性別、都市、学校類型のPDDQ-4 アンケートの総点数を計算した。その結果、女性より男性のほうが明らかに高く、都市より農村のほうが明らかに高く、分布頻度の高さによって学校類型がそれぞれ普通高校、区重点高校、市重点高校とくべされていた。(表4)

表3 PDQ-4 アンケートの総点数及び各タイプのアンケートの総点数 ( $\bar{x} \pm s$ )

PD群	PD分類	高一		高三	
		PDQ-4 各群アンケートの得点	PDQ-4 各群アンケートの得点	PDQ-4 各群アンケートの得点	PDQ-4 各群アンケートの得点
A群	偏執性	2.81 ± 1.59		2.39 ± 1.60	
	分裂模様	1.92 ± 1.29	7.72 ± 3.32	1.81 ± 1.34	7.09 ± 3.58
	分裂性	3.17 ± 1.73		2.89 ± 1.72	
B群	反社会性	1.09 ± 1.24		0.98 ± 1.23	
	境界性	2.57 ± 1.64		2.28 ± 1.68	
	演技性	3.20 ± 1.65	9.79 ± 4.71	2.92 ± 1.64	8.86 ± 4.82
	自己愛性	2.93 ± 1.88		2.68 ± 1.91	
C群	回避性	2.65 ± 1.67		2.52 ± 1.75	
	依拠性	1.76 ± 1.56	7.86 ± 3.53	1.37 ± 1.51	7.23 ± 3.69
	強迫性	3.46 ± 1.55		3.33 ± 1.60	
総点数		25.38 ± 9.64		23.10 ± 10.20	

2.2.2 高校三年生 PDQ-4 アンケートの総点数及びその性別、都市、学校類型の分布

PDDQ-4 アンケートの総点数:PDDQ-4 アンケートの総点数は 23.10 ± 10.20 であり、A、B、C それぞれのアンケートは 7.09 ± 3.58、8.86 ± 4.82、7.23 ± 3.69(表 3)であった。

PDDQ-4 アンケートの総点数及びその性別、都市、学校類型の分布：異なる性別、都市、学校類型の PDDQ-4 アンケートの総点数を計算した。その結果、女性より男性のほうが明らかに高く、差異は統計的に有意であった。都市、学校類型の差異は統計的に有意ではなかった(表 4)。

2.3 人格偏位の罹患率及び性別、都市農村、学校類型の分布

2.3.1 高校一年生の人格偏位の罹患率及び性別、都市農村、学校類型の分布

PDQ-4 大人診断基準によって総得点の 40 を陽性境界値として、この境界値の特異度が 95% であり、感度が 33% であった。PDQ-4 アンケートの総得点と罹患率を計算し、40 点またはこの以上の人は人格偏位と定義し、40 点以下の人は非人格偏位と定義した。その結果によると、人格検査の罹患率が 8.3% であり、男性が 12.6% であり、女性が 8.3% であった。都市が 8.5% であり、農村が 11.5% であり、普通高校が 12.6% であり、区重点高校が 10.2% であり、市重点高校が 8.7% であり、

表 4 PDQ-4 アンケートの総点数及びその性別、都市農村、学校類型の分布

変量	分類	高校一年生				高校三年生			
		人数	PDQ-4 アンケートの総点数 ( $\bar{x} \pm s$ )	t/F	p	人数	PDQ-4 アンケートの総点数 ( $\bar{x} \pm s$ )	t/F	p
性別	男	4468	25.70 ± 10.09	-2.794	0.005	3927	23.37 ± 10.44	3.496	0
	女	5081	25.12 ± 9.17			4659	22.62 ± 9.37		
都市 / 農村	都市	3757	24.34 ± 9.71	-7.972	0	3283	23.13 ± 9.72	1.244	0.214
	農村	5817	26.03 ± 9.49			5303	22.86 ± 9.99		
学校類型	市重点	2768	24.29 ± 9.72	24.456	0	2441	22.61 ± 9.66	2.771	0.063
	区重点	4599	25.63 ± 9.37			4125	23.01 ± 9.72		
	普通	2207	26.20 ± 9.85			2019	23.31 ± 10.45		

表 5 人格偏位の罹患率及びその性別、都市農村、学校類型の分布

研究変量	総人数	高校一年生				高校三年生				
		PDQ-4 陽性				PDQ-4 陽性				
		人数	分類	分類人数	罹患率(%)	総人数	総人数	PDQ-4 陽性	総人数	PDQ-4 陽性
PDQ-4 総点数	10003	988	-	-	8.3	9892	494	-	-	5.8
性別	4468	928	男	562	12.6***	3927	491	男	274	7
	5081		女	420	8.3	4659		女	217	
都市 / 農村	3757	988	都市	321	8.5***	3283	494	城市	196	6
	5817		農村	667	11.5	5303		农村	298	5.6
学校類型	2768	988	市重点	240	8.7***	2441	494	市重点	130	5.3
	4599		区重点	469	10.2	4125		区重点	229	5.6
	2207		普通の中学	279	12.6	2019		普通中学	135	6.7

両側検定 \*\*\* P < 0.001

上記の罹患率の差異は統計的に有意であった。

### 2.3.2 高校三年生の人格偏位の罹患率及び性別、都市農村、学校類型の分布

高校一年生資料の統計処理と同様に、PDQ-4 大人診断基準によって総得点の 40 を陽性境界値とした。この境界値では、特異度が 95% であり、感度が 33% であるが、PDQ-4 アンケートの総得点と罹患率を計算し、40 点またはこの以上の人は人格偏位と定義し、40 点以下の人は非人格偏位と定義した。その結果、人格検査の罹患率は 5.8% であり、男性が 7.0% であり、女性が 4.7% であった。都市が 6.0% であり、農村が 5.6% であり、普通高校が 6.7% であり、区重点高校が 5.6% であり、市重点高校が 5.3% あり、上記の罹患率の差異は統計的に有意ではなかった(表 5)。

### 2.4 高校三年生の人格偏位の罹患率及び性別、都市農村、学校類型の分布

PDQ-4 アンケートの総得点の 42 点を境界値として、42 点またはこれ以上の人を陽性と定義し、陽性学生 434 名が選別され、学生全体の 4.4% を占めていた。陽性学生について人格障害を診断するために、357 名の学生を訪問して IPDE 評価を行ったところ、人格障害の診断を受けた学生は 181 名であった。人格障害全体の罹患率は 1.83% で、異なる対象の罹患率を計算すると、男性が 1.83% であり、女性が 1.57% であった。都市が 1.88% であり、農村が 1.57% であった。普通高校が 1.88% であり、区重点高校が 1.79% であり、市重点高校が 1.60% あった。上記の罹患率の差異は統計的に有意ではなかった(表 6)。

表6 人格障害の罹患率及びその性別、都市農村、学校類型の分布

研究変量	総人数	PD			
		人数	分類	分類人数	罹患率(%)
PD	9892	181	陽性	181	1.83
性別	3927	145	男	73	1.83
	4659		女	72	1.57
都市 / 農村	3283	167	都市	62	1.88
	5303		農村	105	1.98
学校類型	2441		市重点	39	1.60
	4125	151	区重点	74	1.79
	2019		普通中学	38	1.88

## 2.5 各タイプの父母の育て方の相関分析

### 2.5.1 高校一年生の各タイプの父母の育て方に対する相関分析

学生が EMBU アンケートに記入した各因子の得点の相関関係を計算した結果、父母の EMBU の同様の因子の得点は高度の相関関係を持っていた。父親の拒絶因子と母親の温暖因子及び母親の拒絶因子と父親の情感温暖因子は低度の負相関を呈していた(表 7)。

表7 父親と母親の EMBU 各因子の得点の相関係数(N=9574)

EMBU 因子	父親			
	拒絶	情感温暖	過度保護	偏愛
拒絶	-0.754***	-0.169***	0.391***	0.141***
情感温暖	-0.158***	-0.816***	0.215***	0.169***
過度保護	-0.376***	-0.309***	0.776***	0.126***
偏愛	-0.140***	-0.161***	0.132***	0.911***

両側検定 \*\*\*  $P < 0.001$

### 2.5.2 高校三年生の各タイプの父母の育て方に対する相関分析

学生の父母が記入した EMBU(父母版)の四つの育て方の類型に対して直線相関分析を行った結果では、相関係数は統計的に有意であった。父母の同類の育て方は中度以上の正相関関係を呈し、父母の正性と負性の育て方には低い負の相関関係が認められた(表 8)

表8 父母の EMBU アンケートの得点に対する相関分析

EMBU 因子	父親			
	拒絶	情感温暖	拒絶	偏愛
拒絶	0.669**	-0.156**	0.285**	0.466**
情感温暖	-0.169**	0.583**	0.198**	-0.075**
過度保護	0.286**	0.424**	0.585**	0.112**
偏愛	0.455**	0.538**	0.131**	0.726**

\*\* $p < 0.01$

## 2.6 父母の育て方の因子分析

### 2.6.1 高校一年生の父母の育て方の因子分析

EMBU アンケートの因子分析：父親と母親の育て方には高度の相関性(相関係数が $\geq 0.7$ )があり、高度相関変量の存在は多変量模型の不安定性を招く。このため、父母の育て方の八つの因子を分散最大直交回転法で因子分析を行い、最小固有値 $> 0.5$ を基準として、四つの共通因子を選別したが、その貢献率は総計で 90.8% であった。第一因子は偏愛因子で、父親と母親の偏愛因子を含む。第二

因子は情感温暖因子で、父親と母親の情感温暖因子を含む。第三因子は過度保護因子で、父親と母親の情度保護因子を含む。第四因子は拒絶因子で、父親と母親の拒絶因子を含む(表 9)。

EMBU 各因子アンケートの分布：父母の EMBU 各因子の得点を及び新生成因子の得点の平均数と標準偏差を計算し、平均数 ± 1 倍の標準偏差(即ち  $\bar{x} \pm s$ )を境界値として、EMBU 各因子を高、中、低の三つの群に分けて示した(表 10)。

2.6.2 高校三年生の父母の育て方の因子分析

学生の父母が記入した EMBU 各因子アンケート

の得点に対して分散最大直交回転法で因子分析を行い、最小固有値 > 0.5 を基準として、四つの共通因子を選別したところ、その貢献率総計は 86.6% であった。第一因子は偏愛因子で、父親と母親の偏愛因子を含み、第二因子は情感温暖因子で、父親と母親の情感温暖因子を含み、第三因子は父親の過度保護因子で、父親の過度保護因子と拒絶因子を含み、第四因子は母親の過度保護因子、母親の過度保護因子と拒絶因子を含んでした(表 11)。

表 9 父母の育て方の各因子の負荷マトリックス (直交回転後)

EMBU 因子	共有因子			
	第 1 因子(偏愛)	第 2 因子(情感温暖)	第 3 因子(過度保護)	第 4 因子(拒絶)
母親の偏愛	0.969*	0.089	0.055	0.073
父親の偏愛	0.968*	0.107	0.057	0.065
母親の情感温暖	0.097	0.927*	0.137	-0.118
父親の情感温暖	0.103	0.933*	0.140	-0.103
母親の過度保護	0.062	0.123	0.910*	0.237
父の過度保護	0.059	0.190	0.869*	0.284
母親の拒絶	0.085	-0.148	0.276	0.871*
父親の拒絶	0.063	-0.096	0.231	0.909*

備考：\* は入選因子を代表する

表 10 EMBU 因子の得点分布 (N=9547)

EMBU 因子	EMBU 因子のアンケート ( $\bar{x} \pm s$ )	低点数境界値	中等点数境界値	高点数境界値
拒絶	73.50 ± 15.79	≤ 57	58 ~ 89	≥ 90
情感温暖	87.81 ± 16.73	≤ 71	72 ~ 104	≥ 105
過度保護	67.07 ± 12.70	≤ 54	55 ~ 79	≥ 80
偏愛	16.03 ± 6.17	≤ 57	58 ~ 89	≥ 90
母親の拒絶	37.46 ± 8.52	≤ 28	29 ~ 45	≥ 46
父親の拒絶	36.04 ± 8.34	≤ 27	28 ~ 44	≥ 45
母親の情感温暖	44.92 ± 8.74	≤ 36	37 ~ 53	≥ 54
父親の情感温暖	42.89 ± 8.83	≤ 34	35 ~ 51	≥ 52
母親の過度保護	34.66 ± 6.84	≤ 27	28 ~ 41	≥ 42
父親の過度保護	32.42 ± 6.64	≤ 25	26 ~ 39	≥ 40
母親の偏愛	8.09 ± 3.17	≤ 4	5 ~ 11	≥ 12
父親の偏愛	7.94 ± 3.14	≤ 4	5 ~ 11	≥ 12

表 11 父母の育て方の各因子の負荷マトリックス (直交回転後)

EMBU 因子	第 1 因子 (偏愛)	第 2 因子 (情感温暖)	第 3 因子 (父親の過度拒絶)	第 4 因子 (母親の過度拒絶)
母親の偏愛	0.912#			0.216
父親の偏愛	0.892#	0.080	0.259	
母親の情感温暖		0.852*	-0.166	0.331
父親の情感温暖		0.894*	0.236	-0.090
母親の過度保護		0.369	0.296	0.815*
父の過度保護		0.428	0.796*	0.244
母親の拒絶	0.384	-0.252	0.444	0.627*
父親の拒絶	0.426	-0.177	0.770*	0.269

備考：\* は入選因子を代表する。

## 2.7 人格障害の遺伝率

現況研究資料によって推定できる人格障害の遺伝率：

$$\text{数式 } h^2 = \frac{(X_g - X_{ra})}{a_g R} \text{ と } s(h^2) = 2 \sqrt{\left(\frac{1}{a_g}\right)^2 \left(\frac{p}{a^2 A}\right)_{ra}}$$

によって、人格障害の遺伝率及び遺伝率の標準誤差を計算した。

上記の遺伝率数式では、 $h^2$  が遺伝率で、 $s(h^2)$  が遺伝率の標準誤差、 $X$  が罹患平均値のしきい値の標準偏差で、 $a$  が患者の罹患性の平均値と全体の平均値の標準偏差で、 $R$  が親縁係数で、 $g$  と  $ra$  がそれぞれ一般的な人と患者の親属を表す(表 12)。

遺伝率の計算結果によると、人格障害全体の遺伝率は父親が 0.71 であり、母親が 0.72 であった。A 群の人格障害全体の遺伝率は父親が 0.60 であり、母親が 0.35 であった。B 群の人格障害全体の遺伝率は父親が 0.86 であり、母親が 0.65 であった。C 群の人格障害全体の遺伝率は父親が 0.68 であり、母親が 0.59 であった。人格障害全体と三つの群の

遺伝率及びその標準誤差を表 13 に示した(表 13)。

## III. 考察

### 3.1 北京市高校生の人格偏位と人格障害の流行現況

従来の文献資料では、人格障害の罹患率を調べた調査研究の研究対象は、精神障害及び行為問題のある特殊な対象群であり、代表性のある地域社会の一般的な人に関する調査資料は数少ない。サンプル数が多く地域社会の人格障害の罹患率に対する研究としては、以下のようなものがある。J.F. Samuels はボルチモアでコミュニティの住民 742 名を調査し、DSM-IV 人格障害の罹患率が約 9% であると報告している<sup>5)</sup>。S. Torgersen はノルウェーで住民 2053 名を調査し、人格障害の罹患率が約 13.4% であると報告した<sup>6)</sup>。H.J. Jackson らはオーストラリアでコミュニティ住民 10641 名の 18 歳上の大人について調査し、6.5% の人が少なくとも人格障害を罹患していることを見出し、

表 12 遺伝率を計算する各指標の数値

PDQ-4 アンケート	$X_{ra}$	$X_g$	$a_{ra}$	$a_g$	$q_{ra}$	$q_g$	$p_{ra}$	$p_g$
総点数	0.685	1.315	1.28	1.770	0.247	0.094	0.753	0.906
	0.743	1.420	1.33	1.871	0.228	0.079	0.771	0.921
A 群	0.895	1.470	1.45	1.920	0.185	0.072	0.815	0.928
	1.110	1.450	1.64	1.960	0.133	0.075	0.867	0.925
B 群	0.489	1.230	1.14	1.720	0.3126	0.111	0.688	0.889
	0.749	1.340	1.35	1.810	0.227	0.092	0.773	0.908
C 群	0.868	1.537	1.42	1.968	0.193	0.064	0.807	0.936
	0.850	1.400	1.40	1.860	0.198	0.082	0.802	0.918

表 13 現況研究資料は人格障害の遺伝率に対する推定

PDQ-4 アンケート	父親/母親	症例群 父/母 PD		症例群父/母		学生全体 父/母 PD		学生全体父/母		遺伝率	遺伝率 標準誤差
		人数	%	総人数	%	人数	%	総人数	%		
総点数	父親	39	19.80	158	80.20	603	8.61	6398	91.39	0.71	0.12
	母親	37	18.59	162	81.41	518	7.32	6556	92.68	0.72	0.12
A 群	父親	5	15.63	27	84.37	459	6.69	6398	93.31	0.60	0.29
	母親	8	21.05	30	78.95	491	6.94	6556	93.06	0.35	0.29
B 群	父親	20	23.81	64	76.19	710	9.99	6398	90.01	0.86	0.19
	母親	17	20.48	66	79.52	603	8.42	6556	91.58	0.65	0.19
C 群	父親	10	10.20	88	89.80	407	5.92	6398	94.08	0.68	0.16
	母親	13	12.50	91	87.50	537	7.57	6556	92.43	0.59	0.16

人格障害の罹患者は強迫神経症、感情障害、物質乱用も罹患し、または身体疾患を合併することを報告している<sup>7)</sup>。中国の文化背景に基づく人格障害罹患症例に関する資料は少ない。台湾の林宗義は39,024人を調査したが、その結果によると、人格障害の罹患率は0.1%であり、反社会性パーソナリティ障害の罹患率が非常に低く、農村が0.03%であり、台北市が0.14%であるとした<sup>8)</sup>。陳家勳は香港の一部の地域で精神病を調査したが、その結果によると、反社会性パーソナリティ障害の男性の罹患率が2.78%であり、女性が0.53%であった<sup>9)</sup>。中国大陸では1982年と1993年に一部の地域で精神疾患の疫学が調査され、その結果によると、人格障害の罹患率は0.01%であった<sup>10)</sup>。大学生を対象とした調査によると、人格障害の罹患率は2.49%であった<sup>11)</sup>。上記の文献から見ると、中国人の人格障害の罹患率は国外の研究報道の10.0%～13.0%より低い<sup>12)</sup>。

青少年の人格偏位と人格障害に関する研究は大人に対する研究より少ない。国外文献の青少年を対象とした人格偏位の研究によると、青少年期の人格偏位は大人期のI軸とII軸精神障害の発病の危険性を増やし、人格障害の罹患率は年齢の増加に従って下がっている<sup>13,14)</sup>。D.P. Bernsteinはアメリカのコミュニティで733名の11歳から21歳までの青少年を調査したが、その結果によると、重度人格障害の罹患率は17.2%で、中度が31.2%であった<sup>14)</sup>。J.G. Johnsonは733名の13歳から20歳までの青少年について調査し、人格偏位の罹患率が11.9%～15.2%であると報告した<sup>2)</sup>。北京市のあるコミュニティの1148名の中学生を調査した結果によると、PDQ-Rアンケートの総得点は $23.94 \pm 7.42$ であった。14.3%の学生アンケートの総得点は平均値と1標準偏差の合計より大きく、3.7%の学生アンケートの総得点は2標準偏差より大きかった<sup>15)</sup>。しかしながら、国内外においても、高感度選別ツールを応用したコミュニティの青少年の人格偏位についての調査研究はなされていない。

本研究は初めて北京市の代表性のある約一万名の高校生を選別し、PDQ-4で人格偏位と人格障害の現況調査を行い、高校一年生の人格偏位の罹患率が8.3%という結果を得た。女性より男性のほうが明らかに高く、都市より農村のほうが明らかに高く、区重点高校より普通高校のほうが高く、市重点高校が一番低い罹患率であった。同じ対象を三年フォローして同じ方法で現況調査を行ったところ、高校三年生の人格偏位の罹患率は5.8%に下がるとの結果を得た。また性別、都市農村、学校類型の差異は統計的に有意ではなかった。研究対象は18歳に達してから、IPDEで人格障害の診断を行ったが、高校三年生の人格障害の罹患率は1.83%であり、性別、都市農村、学校類型の類別に差異はなかった。

本研究のサンプルは北京市の都市/農村の高校生を代表しており、調査結果はコミュニティ青少年の人格偏位と人格障害の頻度を反映している。疫学データは我が国の青少年の人格偏位と人格障害に関する重要な資料であり、世界的に見ても報告に値する研究結果である。本研究の成果は国家の基本的な教育政策の制定者に対して基礎資料を提供し、多くの中学教育者が青少年精神衛生健康教育措置を実施するために科学的な根拠を提供し、青少年の人格発育を促進する試みに幅広い視野を与えるものである<sup>16,23)</sup>。

### 3.2 人格偏位と人格障害の発生は遺伝と家庭環境の影響を受ける

多因子遺伝により、遺伝による罹患性への役割を遺伝率(heritability,  $h^2$ )と呼ぶ。定義によると、遺伝率は遺伝を原因とする差異によって遺伝要素と環境要素が共に原因となる差異に占める比率を表現している。遺伝率が高いほど、遺伝要素が発病への役割が重要である。このため、病気の遺伝率は病気になる時に遺伝と環境の互いの役割で区別される<sup>17)</sup>。本研究の結果によると、人格障害の遺伝率は0.7以上で、遺伝が人格障害の発生に主な役割を果たしていることを示していた。A、B、Cの人格障害の遺伝率の推定値から見ると、現況

資料に基づいて計算した人格障害遺伝率の範囲は0.35～0.86であり、父親B群の遺伝率が0.86で、母親A群の遺伝率が0.35で、他のは0.6位であり、従来の文献の結果と類似した結果であった<sup>18, 19)</sup>。これは人格偏位と人格障害の形成過程において遺伝性が主導的役割を果たしていることを示唆している<sup>20-22)</sup>。

### 3.3 本研究の限界

本研究は北京市高校生の人格障害の分布頻度を低く評価している可能性がある。なぜならば、時間と労力の制限から、PDQ-4 アンケートは陽性境界値から平均数までの学生を訪問しておらず、人格偏位の学生全員にIPDE調査を行って人格障害を診断をしたものではない。PDQ-4 アンケートで陰性であった学生からサンプルを抽出して陰性を確認するための再検査は行われなかった。また人格障害の診断の不正確性については、本研究は自己評価のPDQ-4 アンケートであったことから、偽陽性と偽陰性を完全に避けることはできないと考えられる。

### 参考文献

- 1) Zimmerman M, Coryell W H. Diagnosing personality disorders in the community. A comparison of self-report and interview measures[J]. Arch Gen Psychiatry, 1990,47 (6) :527-531.
- 2) Johnson J G, Cohen P, Kasen S, et al. Age-related change in personality disorder trait levels between early adolescence and adulthood: a community-based longitudinal investigation[J]. Acta Psychiatr Scand, 2000,102 (4) :265-275.
- 3) Stein D, Kaye W H, Matsunaga H, et al. Eating-related concerns, mood, and personality traits in recovered bulimia nervosa subjects: a replication study[J]. Int J Eat Disord, 2002,32 (2) :225-229.
- 4) Lenzenweger M F. Stability and change in personality disorder features: the Longitudinal Study of Personality Disorders[J]. Arch Gen Psychiatry, 1999,56 (11) :1009-1015.
- 5) Samuels J, Eaton W W, Bienvenu O R, et al. Prevalence and correlates of personality disorders in a community sample[J]. Br J Psychiatry, 2002,180:536-542.
- 6) Torgersen S, Kringlen E, Cramer V. The prevalence of personality disorders in a community sample[J]. Arch Gen Psychiatry, 2001,58 (6) :590-596.
- 7) Jackson H J, Burgess P M. Personality disorders in the community: a report from the Australian National Survey of Mental Health and Wellbeing[J]. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2000,35 (12) :531-538.
- 8) 沈渔邨. 精神病学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2006.63-71.
- 9) Chen C N, Wong J, Lee N, et al. The Shatin community mental health survey in Hong Kong. II. Major findings[J]. Arch Gen Psychiatry, 1993,50 (2) :125-133.
- 10) 张维熙, 李淑然, 陈昌惠, 等. 中国七个地区精神疾病流行病学调查 [J]. 中华精神科杂志, 1998 (02) :5-7.
- 11) 黄悦勤, 李立明, 刘秀芬, 等. 理工科一年级大学生人格障碍及其危险因素的现状调查 [J]. 中华精神科杂志, 2000 (01) :43-45.
- 12) Oldham J M. Personality disorders. Current perspectives[J]. JAMA, 1994,272 (22) :1770-1776.
- 13) Johnson J G, Cohen P, Kasen S, et al. Age-related change in personality disorder trait levels between early adolescence and adulthood: a community-based longitudinal investigation[J]. Acta Psychiatr Scand, 2000,102 (4) :265-275.
- 14) Bernstein D P, Cohen P, Velez C N, et al.

- Prevalence and stability of the DSM-III-R personality disorders in a community-based survey of adolescents[J]. *Am J Psychiatry*, 1993, 150 (8) :1237-1243.
- 15) 石立红, 黄悦勤, 云淑梅, 等. 北京市城区中学生人格障碍倾向的分布特点 [J]. *中华精神科杂志*, 1999 (02) :109-111.
- 16) 黄悦勤. 青少年健康人格 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2006.
- 17) 李立明. 流行病学 [M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 1999.208-212.
- 18) Battaglia M, Bernardeschi L, Franchini L, et al. A family study of schizotypal disorder[J]. *Schizophr Bull*, 1995,21 (1) :33-45.
- 19) Siever L J, Silverman J M, Horvath T B, et al. Increased morbid risk for schizophrenia-related disorders in relatives of schizotypal personality disordered patients[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1990,47 (7) :634-640.
- 20) Maier W, Lichtermann D, Minges J, et al. Personality disorders among the relatives of schizophrenia patients[J]. *Schizophr Bull*, 1994,20 (3) :481-493.
- 21) Silverman J M, Siever L J, Horvath T B, et al. Schizophrenia-related and affective personality disorder traits in relatives of probands with schizophrenia and personality disorders[J]. *Am J Psychiatry*, 1993,150 (3) :435-442.
- 22) Onstad S, Skre I, Edvardsen J, et al. Mental disorders in first-degree relatives of schizophrenics[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1991,83 (6) :463-467
- 23) 黄悦勤主编. 青少年健康人格 [M]. 北京: 北京医科大学出版社, 2006.



Deutsch

Français

Español

Русский

中國語

原典紹介

## パーキンソン病患者における作業能力の保持について

森村安奈 訳

### 解題

国際医療福祉大学 鹿島晴雄

訳出した論文「パーキンソン病患者における作業能力の保持について Возможности сохранения трудоспособности у пациентов с болезнью Паркинсона」は、「コルサコフ記念神経学・精神医学雑誌」2018年6号第2分冊に掲載されたものである。

翻訳にあたっては、森村安奈氏が訳出し、鹿島が監修した。

本論文は、パーキンソン病患者における作業能力の保持について、薬物療法の研究を紹介したものである。ロシアにおけるパーキンソン病の発症の若年化などにも触れられており興味深い。短い論文で内容も明快であり、特に解説として付け加えることはない。

前号の解題でも述べたように、「コルサコフ記念神経学・精神医学雑誌」は、精神医学、神経学に関し、ロシアで最も長い歴史をもつ権威ある雑誌である。雑誌に名を冠せられているセルゲイ・セルゲヴィチ・コルサコフはコルサコフ症候群やコルサコフ精神病でよく知られているが、コルサコフが精神医学の理論や治療の実践においてそれ以上の業績を残した偉大な臨床家であり、また指導者であったことはロシア以外ではあまり知られていない。

コルサコフは1854年に生まれ、1875年モスクワ大学医学部を卒業している。1876年秋よりモスクワ大学病院神経科のコジェフニコフのもとで3年間、主任医師として勤務し、1877年、初めての論文“電気療法”を発表している。その後1878年よりの10年間、モスクワのプレオブラジェンスキイ精神病院に勤め、その間の1887年にコルサコフ精神病として知られるようになる有名な学位論文“アルコール性麻痺”を発表した。1888年、コジェフニコフのもとでモスクワ大学の私講師となり、精神医学の講義と大学病院神経科の臨床指導にたずさわり、1892年、員外教授、1897年、モスクワ大学の正教授となった。1900年に46歳で亡くなるまでの短い期間に多方面にわたりきわめて多くの業績をあげている。

またコルサコフはモスクワ神経学・精神医学協会の創立者であり、ロシア神経学・精神医学学会の設立の推進者でもあった。ロシア神経学・精神医学学会は彼の死後組織され、その雑誌にはコジェフニコフの提案により彼の名が冠せられ、またその表紙には肖像が描かれている。コルサコフは卓越した臨床家であり研究者であったが、また同時にその後のロシア精神医学を支える多くの人材を育てた教育者でもあった。その後コルサコフ学派と呼ばれた精神医学者には、司法精神医学のV.P. セルプスキイ、精神療法のA.A. タカルスキイ、“小精神医学”の創始者P.B. ガヌシュキン、心理検査法の完成者A.N. ベルンスタインそしてN.N. バジェノフ、S.A. スハーノフ、V.I. ニアコヴェンコらがいる。

コルサコフの業績はきわめて多方面にわたっている。項目だけをみても、周知のコルサコフ精神病や今日の急性分裂病に相当するディスノイアの記載のほかに、メランコリアとマニア、“病的”性格、小頭症に関するもの、また精神疾患の分類、経過、原因に関するもの、そして精神疾患の治療と予防、特にあまり知ら

れているとはいいがたい彼の疾病観とそれに基づく無拘束治療、また精神病院の改革、さらに司法精神医学にまでわたっている。

コルサコフの精神医学に関する多岐にわたる業績は、今後、機会があれば紹介したいと思っている。

## 参考文献

### 1. 鹿島晴雄：

Korsakov, Sergei Sergeevich その疾病観と無拘束治療の提唱。精神医学を築いた人々。上巻(松下正明編)，ワールドプランニング，東京，1991，pp. 119-127.

### 2. В. Ф. Круглянский：

Психиатрия—история, проблемы, перспективы. Вышэйшая Школа, Минск, 1979.  
V.F. クルグリャンスキイ： 精神医学—歴史、諸問題、展望。ミンスク，1979.

パーキンソン病 (PD) は運動障害をきたすことを避けられない中枢神経系の大変に頻度が高い疾患のひとつである。ここ数十年でPDの「低年齢化」が問題になっている。PDの平均発症年齢は65歳だが、45歳までに発症する例が10-15%ある<sup>1)</sup>。さらにいくつかの国、例えばノルウェーでは、「高齢化」によるPD患者の増加だけでなく、若年層を含めた発症率の増加も注目されている。若年患者の診療において医師は、医学的な問題だけでなく一連の社会的な問題の相談も行っている。なぜなら、疾病の発症時に多くの患者は年金受給年齢に届いておらず、仕事の継続という問題に直面するからである。さらに、これらの患者のほとんどには傷病者グループがなく、そのため可能な限り長く作業能力を維持し、経済的自立することを目的とした戦略を探す必要がある。

患者の作業能力の問題については、本国(ロシア)のいくつかの文献で言及されている。例えば、サプルノヴァらの研究<sup>2)</sup>においては、132名のPD患者のうち仕事を続けていたのは7名(6%)だけであったことが明らかにされている。さらに傷病者グループに所属していたのは患者の60.7%(PD患者は50%以下)のみで、彼らの多くはステージ4や5で、重度の運動障害を持つ患者であった。

最新の薬物療法と疾患の比較的緩徐な進行が、長期罹病患者の作業能力と日常生活の自立を支えている。我々の最新の調査の結果では<sup>3)</sup>、対象と

なった397名の患者のうち仕事を続けていたのは13%であった。彼らのうちの23%はすでにステージ3に達しており、レボドパを処方されている。さらに68%の患者には振戦がみられた。

以前<sup>3)</sup>我々は2成分配合剤レボドパの1回の服用量を3成分配合剤スタレボに置き換えることで、振戦のあるPD患者の日中の活動時間を13%(約30分)延長させうることを示した。

今回の多施設研究の目的は、作業能力があるが振戦のあるPD患者の最大作業活動時間に関して、2成分配合剤レボドパの1日における1回の服用量を3成分製剤スタレボに置き換えることにより得られる効果の検討である。

## 対象と方法

研究は錐体外路疾患に関するロシアの19の専門施設で行われた。

### 包含基準：

- ・PDの診断は国際運動障害疾患学会(Movement Disorder Society—MDS)2015年<sup>4)</sup>の基準に従った。
- ・振戦の増加に伴いレボドパを服用すること。
- ・1日3回以上のレボドパの服用は除外すること。

### 非包含基準：

- ・著しい認知障害：ミニメンタルステート検査

(Mini-mental State Examination — MMSE) の成績が 26 点未満の場合。

- ・研究開始時において精神病エピソードあるいは既往歴がある場合。
- ・重篤な薬剤性ジスキネジアがある場合。

計 157 名の患者 (男性 86 名、女性 71 名、平均年齢  $57.4 \pm 7.6$  歳) がこの研究の対象となった。発症時の平均年齢は  $51.5 \pm 7.7$  歳であった。症状発現時、すべての女性は年金受給年齢 (55 歳) に到達しておらず、男性は 28% のみが 60 歳以上であった (図 1)。研究時に年金受給年齢に達していなかった人 (60 歳以下) は、男性は 58%、女性は 36% であった。女性の 64% は定年にも関わらず仕事を続けていた。従って患者の 46% は年金受給資格を有しておらず、彼らのうちの 26% だけが身体障害を持っており、彼らの多くはステージ 3 に属していた。

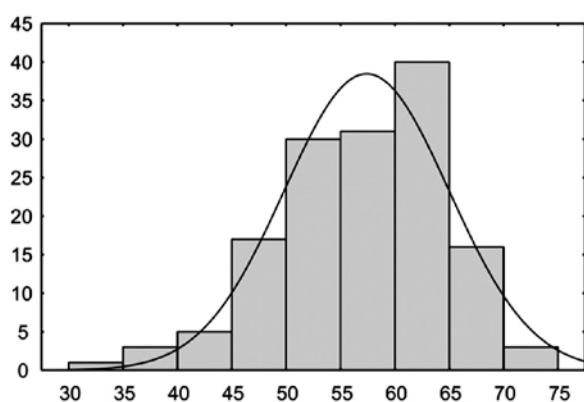


図 1 対象 PD 患者の年齢ごとの分布

平均罹病期間は  $5.9 \pm 2.5$  歳であった。ほとんどの患者は 5-10 年罹病していた。罹病期間が 10 年を超える患者の中で仕事を継続していたのはわずか 7% で、5-9 年の場合は 72%、5 年以下は 21% であった。

1 回目の研究の検討により、明確な振戦の減少がみられなかった 11 名の患者が研究対象から外された。従って最終的な分析に含まれたのは、罹病期間が  $6.4 \pm 2.5$  年の 146 名の患者であった。

これらの患者のレボドパの 1 日の平均服用量は  $629.3 \pm 281.4\text{mg}$  で服用回数は  $3.9 \pm 0.9$  回であった。

活動時間全体のうちの作業時間により各患者は評価された。研究期間以前に服用していた 2 成分配合剤レボドパは同量の 3 成分配合剤スタレボに置換された。その他の抗パーキンソン病療法は全研究期間を通じて変更されなかった。研究観察期間は 1 ヶ月であった。

すべての患者に対して行われたこと：

- ・パーキンソン病統一スケール (Unified Parkinson's Disease Rating Scale — UPDRS) による運動障害レベル (パート 3) の判定<sup>5)</sup> と振戦の症状スケールに従った振戦の判定<sup>6)</sup>。
- ・アナログな目視による評価。(UPDRS のパート 4)
- ・患者の日中の作業活動に関するオン時とオフ時の長さの分析。
- ・行動機能 (UPDRS のパート 1)<sup>5)</sup> と非運動症状 (UPDRS のパート 2) の評価<sup>5)</sup>。
- ・臨床全般印象度スケール (Clinical Global Impression Scale — CGI) による医師と患者の評価。

本研究の主なエンドポイントは、振戦症状の減少と、最大作業活動時間におけるオン期間オフ期間の評価である。

## 結果

就労している患者の 68% が 1 日平均 8 時間作業のフルタイム雇用、時短勤務 (6 時間未満) は患者の 32% であった (図 2)。職場における身体活動の程度は、患者の 51% は軽度、20% は中程度、5% は重度、最小またはなしが 24% であった。

患者によって記録された作業活動量の日誌によると、治療方法変更後はオフ時間が 30 分減少した。作業時間における活動量は 19% 増加して 50 分となった (図 3)。

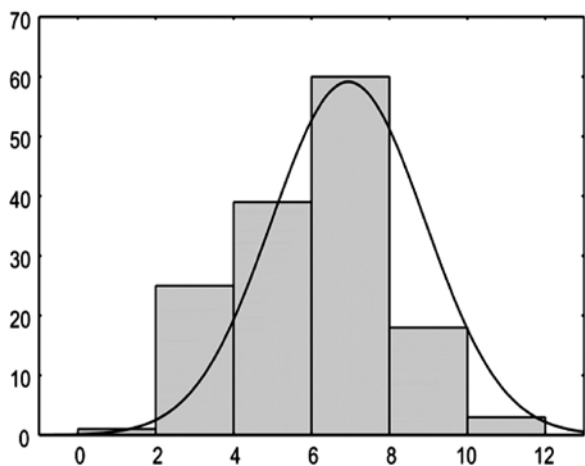


図2 対象 PD 患者の作業時間

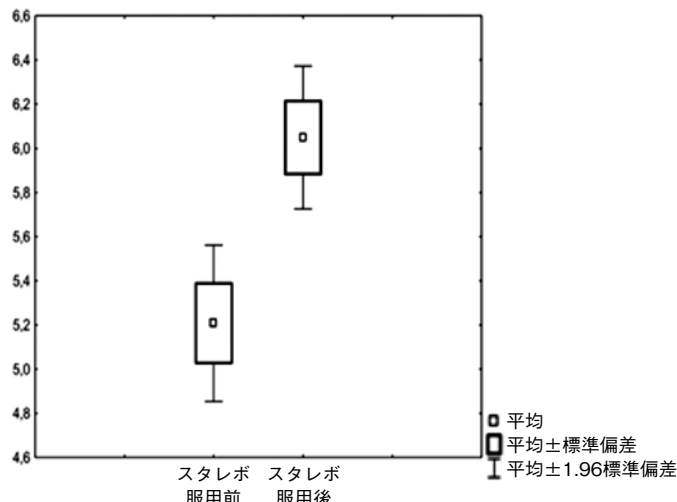


図3 対象 PD 患者の作業活動時間の変動

結果的に、GI スケールでみると状態の悪くなった患者は1人もいなかった。4%は治療法の変更によっていかなる変動もみられず、残りの患者にはプラスの効果がみられた：中程度の改善73%、著しい改善23%。

3成分配合剤スタレボの1回の置換の効果は良好であることが明らかになった。副作用によって研究対象から外れた患者は1人もいなかった。4人(3%)の患者にめまい、3人(2.5%)に頭痛の症状が見られた。副作用が出現したのは治療法変更後数日経過してからであった。ジスキネジアの出現や増加はいずれの場合にもみられなかった。

### 考察

本研究は、作業能力の保持が喫緊かつ重要な問題である患者が大変に多いことを明らかにした。罹病期間に関わらず13%の患者は仕事を継続していた。様々な国において行われたこの研究によると、PD患者の作業能力の状態は発症年齢、病気の進行、治療法、また一連の社会経済的な要因によって異なる<sup>7-15)</sup>。例えばフィンランドでは就労しているPD患者の割合は16%であるが、それは本研究によって導き出されたデータと一致している<sup>8)</sup>。ロシアにおいては初めに、作業能力を

保持しているPD患者の大規模なサンプル(157名)が調査された。この疾患は進行に伴い遅かれ早かれ身体機能に障害をきたすことは避けられないが、本研究は発症年齢が70歳以下の患者の88%が4年間にわたって十分な作業能力を保持していることを示しており、また一方でさらに年配の患者群では46%に作業を継続する能力が認められた<sup>7)</sup>。

本研究のデータはPD患者における作業能力の長期保持の可能性を確認している。それにも関わらず作業能力が制限される最も大きな要因としては、筋強剛と緩慢さ(47%の患者)、慢性疲労症候群(49%)、ストレスに対する不耐(35%)があげられる<sup>14)</sup>。いくつかの研究<sup>15-17)</sup>の結果は、迅速な介入やレボドパ製剤をスタレボに変更することは作業能力の保持に効果があるということを示している。本研究により、通常の治療計画の中で2成分配合剤レボドパをスタレボ製剤に1回変更するだけでも、最適な作業時間を19%延長し、患者の全体的な状態を向上させることが可能になることが明らかになった。

(著者らには申告すべき利益相反はない)

## 文献

- 1) Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2016. [Levin OS, Fedorova NV. Parkinsons disease. М.: MEDpress-inform; 2016. (In Russ.)].
- 2) Сапронова М.Р., Шнайдер Н.А. Эпидемиологическая и клиничко-генетическая характеристика болезни Паркинсона (на примере Железногорска). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6 (4) :59-64. [Sapronova MR, Shnaider NA. The epidemiological, clinical, and genetic characteristics of Parkinson's disease (in case of Zheleznogorsk). Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;6 (4) : 59-64. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-59-64>
- 3) Васенина Е.Е., Ганькина О.А., Кулуа Т.К., Левин О.С. Оптимизация лечения болезни Паркинсона путем избирательного применения сталево в период наибольшей дневной активности. Пожилой пациент. 2016;2 (6) :56-62. [Vasenina EE, Gankina OA, Kulua TK, Levin OS. Optimisation of parkinsons disease treatment in period of maximum days activity. Eldery patient. 2016;2 (6) :56-62. (In Russ.)].
- 4) Postuma R, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow C, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang A, Halliday G, Goetz C, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem B, Adler C and Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Movement Disorders. 2015;30 (12) :1591-1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- 5) Trudelle P. Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS). Kinésithérapie, la Revue. 2006;6 (51) :20-24. [https://doi.org/10.1016/s1779-0123\(06\)74622-8](https://doi.org/10.1016/s1779-0123(06)74622-8)
- 6) Kleiner-Fisman G, Martine R, Lang A, Stern M. Development of a Non-Motor Fluctuation Assessment Instrument for Parkinson Disease. Parkinson's Disease. 2011;292719:1-13. <https://doi.org/10.4061/2011/292719>
- 7) Koerts J, König M, Tucha L, Tucha O. Working capacity of patients with Parkinson's disease — A systematic review. Parkinsonism & Related Disorders. 2016; 27:9-24. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.03.017>
- 8) Martikainen K, Luukkaala T, Marttila R. Parkinson's disease and working capacity. Movement Disorders. 2006;21 (12) :2187-2191. <https://doi.org/10.1002/mds.21171>
- 9) Keränen T, Kaakkola S, Sotaniemi K, Laulumaa V, Haapaniemi T, Jolma T, Kola H, Yli-koski A, Satomaa O, Kovanen J, Taimela E, Haapaniemi H, Turunen H, Takala A. Economic burden and quality of life impairment increase with severity of PD. Parkinsonism & Related Disorders. 2003;9 (3) :163-168. [https://doi.org/10.1016/s1353-8020\(02\)00097-4](https://doi.org/10.1016/s1353-8020(02)00097-4)
- 10) Murphy R, Tubridy N, Kevelighan H, O'Riordan S. Parkinson's disease: how is employment affected? Irish Journal of Medical Science. 2013;182 (3) : 415-419. <https://doi.org/10.1007/s11845-013-0902-5>
- 11) Løvereide L, Hagell P. Measuring Life Satisfaction in Parkinson's Disease and Healthy Controls Using the Satisfaction With Life Scale. PLOS ONE. 2016;11 (10) :e0163931. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163931>
- 12) Banks P, Lawrence M. The Disability

- Discrimination Act, a necessary, but not sufficient safeguard for people with progressive conditions in the workplace? The experiences of younger people with Parkinson's disease. *Disability and Rehabilitation*. 2006;28 (1) :13-24. <https://doi.org/10.1080/09638280500165120>
- 13) Jasinska-Myga B, Heckman M, Wider C, Putzke J, Wszolek Z, Uitti R. Loss of ability to work and ability to live independently in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2012;18 (2) :130-135. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.08.022>
- 14) Armstrong M, Gruber-Baldini A, Reich S, Fishman P, Lachner C, Shulman L. Which features of Parkinson's disease predict earlier exit from the workforce? *Parkinsonism & Related Disorders*. 2014;20 (11) :257-1259. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.08.005>
- 15) Johnson S, Davis M, Kaltenboeck A, Birnbaum H, Grubb E, Tarrants M, Siderowf A. Early Retirement and Income Loss in Patients with Early and Advanced Parkinson's Disease. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2011;9 (6) :367-376. <https://doi.org/10.2165/11596900-000000000-00000>
- 16) Gilbert F. Deep Brain Stimulation: From Parkinson treatment to personality enhancement? *CyberTherapy & Rehabilitation Magazine*. 2010;2:17-18. <https://doi.org/10.1037/e530522011-004>
- 17) Korchounov A, Bogomazov G. Employment, medical absenteeism, and disability perception in Parkinson's disease: A pilot double-blind, randomized, placebo-controlled study of entacapone adjunctive therapy. *Movement Disorders*. 2006;21 (12) :2220-2224. <https://doi.org/10.1002/mds.21123>
-

Deutsch

Français

Español

Русский

中國語

原典紹介

## ストリンドベルク (August Strindberg) 自伝 —精神病理学的人格分析—

仁明会クリニック 武田敏伸  
大原こころのクリニック 大原一幸  
林三郎

### 解題

1921年、ストルヒ Alfred Storch(1988-1962)はストリンドベルク(ストリンドベリ) (注1)の病蹟学を発表した。1926年、ヤスパース Karl Jaspers(1983-1969) (1913年、著名な「精神病理学総論」を発表)が「ストリンドベルクとファン・ゴッホ：ヘルダーリンとスウェーデンボルクとの比較関連、病蹟学的分析、Strindberg und Van Gogh. Versuch der pathographischer Analyse unter vergleichende Heranziehung von Swedenborg und Hoelderline,1926」(村上仁訳)を発表し、5年前に発表されたストルヒの「ストリンドベルク自伝」を批判した。ヤスパースは、精神病の精神症状を性格、状況から了解可能であるというストルヒに反対した。ヤスパースは精神病理学的に「了解可能 *verstehbar*」,「了解不能 *unverstehbar*」に鑑別し、統合失調症は了解不能と識別した。村上仁教授はこのヤスパースに対する批判は、穏当さに欠くと批判された。

ストルヒはガウプ Robert Gaupp 教授の弟子である。ガウプ(1870-1953。ウエルニッケの弟子)は有名なパラノイア、ワーグナー症例を発表し、パラノイア Paranoia はその人の人格構造、体験から心理学的了解的に発生すると考えた。ガウプはウィーンの世界精神分析学のフロイト Sigmund Freud(1856-1839)の考えを、それなりに受け取っていた。ガウプは所謂チュービンゲン学派を形成し、ヤスパース、シュナイダー Kurt Schneider(1887-1967)らのハイデルベルグ学派と競合するようになった。

チュービンゲン学派のストルヒと同じ年の同僚であるクレッチマー Ernst Kretschmer(1888-1964)は精神病症状を人格(性格)構造、体験、環境(状況)、動機、反応(抑圧、衝動)から多次元的 *mehrdimensional* に了解、理解し、治療することを提唱した。

ストルヒは当然、このようなチュービンゲン学派の中でストリンドベルク自伝を発表したものである。

ストリンドベルク August Strindberg(1849-1921)はスウェーデンの作家で「結婚小話」で宗教を侮辱した廉で訴訟され、3回離婚し、「下女の女」、「父」、「廃人の告白」、映画化された「令嬢ユリエ」、「地獄」、「死の舞踏」、「不和」、「孤独」、「青書」などの作品を世に送り出し、1921年、63歳で胃癌、浮腫で死亡したと言われている。

(注1：コトバンクやウィキペディアでは、「ストリンドベルク」は「ストリンドベリ」と表記されている。)

Japanese Translation of "AUGUST STRINDBERG IM LICHT SEINER SELBSTBIOGRAPHIE"  
Toshinobu TAKEDA, MD, PhD<sup>1)</sup>, Kazuyuki OHARA, MD, PhD<sup>2)</sup>, Saburo HAYASHI, MD, PhD<sup>3)</sup>

1) Jinmeikai Clinic

2) Ohara Kokoro no Clinic

3) Past Associate Professor, Hyogo College of Medicine

1) 4-31 Koshimizu-cho, Nishinomiya, Hyogo 662-0864 Japan  
oiouaea@msn.com

2) 1-13-22-115 Tanaka-cho, Higashi-nada, Kobe, Hyogo 658-0081 Japan

3) 6-8-302 Matsushita-cho, Nishinomiya, Hyogo 662-0962 Japan

この論文は、アウグストストリンドベルクの人格と精神病を精神病理学的視点で分析することを試みている(注1)。

本書の章立ては以下のようにになっている。

- 序論
- 基本的人格
- 精神病までの内的発展
- 最初の統合失調症の増悪期
- 24歳時の危機的状況
- 恋愛体験
- 統合失調性精神病
- 経過の叙述
- 形式的分析
- 内容的分析
- 終末状態
- 要約
- 精神医学的回顧と展望

分析の基本として、作家の自伝的作品に書き記された自己叙述、(注2)彼の人格を知るための重要な文書を用いている(注3)。自己叙述に関する異常な心理学的内容から、多大な精神病理学的興味のある風変わりな精神状態と体験様式がうかがい知ることが出来る。課題はこのような内的体験を現前化することによって、精神力の認識を獲得することであり、その力が、このような複雑化された人格構造の構築と危機を通してもたらされた内的成長及び精神病による内的変化を引き起こしたのである。

注1：ストリンドベルクの生活や創作の十分な洞察を、H ヘルマンエスヴァイン Hermann Esswein の最近出版された本「アウグストストリンドベルク」が伝えている(ゲオルグミュラー Georg Mueller 1919)。ストリンドベルクの人格に関する知識に対する多大な貢献は、シュライヒ Schleich やアドルフポウル Adolf Paul のストリンドベルクの追想である。彼らは共に 1892年から94年の間つまり精神病発病の直前の年月に交流があったのである(ポウルの本には、ストリンドベルグの手紙も含まれるが、その他は、私から見れば、作者の先入観が全くないわけではないように思える)。ストリンドベルグの精神病に関しては、ラーマー S. Rahmer による短い病跡学がある(アウグストストリンドベルグ、病理学的研究、文学と医学の重要問題、第6版、1907年)。その本は、奇妙なことにメランコリアとしてみなしており、それに対してアウグスタイン Augustein はすでに反論している(アウグスタイン、医学と詩作 シュツツトガルト エンケ Stuttgart Enke 1917年)

注2：自伝は5巻で叙述され、誕生から1900年まで書かれているが、1888年から1892年まで欠落している。それらは7つの部分に分けられるが、それをローマ数字で表記している。(付記されたアラビア数字は、各章に表示している)

- I. 下女の息子 (1849 - 1872)
- II. 精神の発達 (1872 - 1888)
- III. 愚か者の懺悔 (1892 - 1894)
- IV. 不和 (1892 - 1894)
- V. 地獄 (1894 - 1897)
- VI. 伝説 (1897 - 1898)
- VII. 孤立 (1899 - 1900)

最初の3つの部分は、ストリンドベルクの最初の結婚生活の終わりまでの生活を叙述しているが、それを1886年から1888年までに書いている。5番目の本(地獄)と6番目の本(伝説)は精神病の叙述となる。伝説の第二番目の部分(ヤコブ Jacob の戦い)は、象徴的な叙述として理解されるにちがいない。(伝説のあとがきを参照)。第4番目の本(不和)は、ストリンドベルクの2回目の結婚生活が叙述されているが、最初、かなりの後になって、1902年(精神病の後に初めて)書かれており、自伝的記録としては、多くの点において見かけ上、信頼性が乏しい。(「ストリンドベルグ回想録」214ページにおけるアドルフポウルの意見を参照)第7番目の部分(孤立)は精神病の後の精神状態を叙述している。我々はドイツ語の全集を引用している(ゲオルグミュラー Georg Mueller、シュリング Schering による翻訳)

注3：ストリンドベルクの自己叙述の伝記的信頼性に関しては、当然、後から解釈を変更した可能性を完全に除外することはできない。けれども作品だけが問題であるという異論は、作家に対してあまり意味を持たない、その全体の芸術的作品は主に形式的審美的傾向に一致するのではなく、体験の内的な明確化や形成に対する欲求に一致する。ストリンドベルグの自己叙述は、自分自身を理解しようとする懸命の努力から、そして、今後の人生に対する方向線を見出すための欲求から生じている。それについては、彼は、彼自身が言っているように、楽しむわけでもなく、何かを詫びるでも、正当化するつもりでもなくて、客観的に彼の心の生成と発達を探究したのである。(これに関する陳述は、心の発達II, 18を参照)自叙伝の大部分は、特に日記の記入に基づいており、「地獄」の精神病の描写もそれによる。そこで彼は「この本を一つの作品とみなす人は誰でも、私が1895年来、つけた日記を比較したいであろう。そこから、この本が詳しくて、整った本であるとわかる」と言っている(V. エピローグ)。



## I. 基本的人格

我々はまず、若きストリンドベルク的人格構造を明らかにしたい。その際、我々は、ストリンドベルクが下女の息子の中に表した少年期や青年期からの自己叙述を根拠としている。我々はこの作品のみに固執するのではなくて、次の作品をも引き合いに出している。我々は、若きストリンドベルクが育った外的生活、環境関係についての見解を簡単に述べなければならない。

アウグスト・ストリンドベルクは、1849年に生まれた。汽船運送業者である父は仕立て屋の娘であるウェートレスと結婚した(注1)。破産が、作家の出産の前に起こった(注2)。父親は厳格、冷淡、孤独、閉鎖的、貴族的性格と叙述されており(アイスランド人のように冷淡)、経済的な破綻の後には、宗教的な諦めに身を隠し、家族の中では孤立したのである。子供からは、強くないにもかかわらず、敵として恐れられていた。そのような理由から、彼の習慣に至るまで貴族であった。彼の顔つきは高貴で、髭をそり、細やかな肌をし、まるでルイフィリップのような髪型だった。眼鏡をかけ、常に上品に身を纏い、清潔な下着を好んだ。従僕がブーツを磨いた時、手袋を身に着けなければならず、主人としてはその手が非常に汚く見え、かれはブーツに手を入れてほしくなかった(注3)。

青白くて神経質で肺を患った女性であり、熱心なプロテスタントであった母親は根っからの民主黨員で、子供よりも使用人に味方し、夫を高い身分の人であると尊敬し、救世主、夫、家族の扶養者とは言い難くても、彼を愛していた。兄については、一人はヒステリーで抑うつ的な特徴を有していた。(彼が遊びで立腹した時、窒息しそうに笑いで身もだえ、倒れたのである)もう一人の兄は、大胆で快活で、活動力があり、人生経験豊富と叙述されている。

3つの部屋に、父、母、7人の子供、並びに使用人が住んでいた。家具は、殆ど、ゆりかごとベッドだけしかなかった。アイロン台や椅子の上で寝

る子もいれば、ベッドやゆりかごを使う子もいた。家の中が貧しさに占められるのではなく、人口過多であった。子の洗礼と葬式が交互にみられた。後には、豊かさが段々と戻ってきた。父親は初めの違法な関係のために後ろ指をさされ、近親者を敵に回していたので、家族の交際は長らく世間から締め出された仲間のみに限られていた。

若き日のストリンドベルクは、父に対しては冷たい態度をとり、母には惹かれるものを感じていた。彼が母から離れたとするならば、母のイメージが浮かび、浄化し、美化され、憧憬という決して引き裂かれることのない糸で彼と結び付けられるのである。母は、彼には、明るくなった光の中で慈悲深く見え、暖かな泉や思いやりあふれる手として守ってくれるように思えるのである。母に対する憧憬は彼の全生涯に渡って伴われるものであった。しかし彼自身は誰にも気に入られることはなかった。彼はそれを感じ、それが彼を悲しませた。祖母がそれを見て、彼の世話を引き受けた。彼はアルファベットを祖母の下で学んだ。彼はゆりかごのそばで祖母を助けた。しかし彼はこのような愛では満足しなかった。彼は母親を獲得しなかった。そして彼は人懐っこくなかったのだが、非常に粗野に振舞ったので、見透かされ、反感を買ったのであった。

家での教育は、厳格さと無慈悲として叙述されている。それは叱責と騒乱からなり、祈りと従順を指示していた。子供には義務のみがあり、望みを口にするには許されなかった。虚偽は(たとえそれが誤解や忘れっぽさに基づいていたとしても)殴打で罰せられた。体罰による辱めの恐怖から、犯していない罪を幾度も認めたのである。

学校の一年目を、彼は苦しみの時期、生活ではなく地獄に対する学習期と名付けた。

彼は竹鞭を前にして震え、彼にとっては彼を苦しめるためにそこにいるかのような教師を恐れた。彼は何度も学校を変えねばならなかった。というのは、彼にとって無意味に思える課題を拒み、席次を落としたからである。貧しい子供たちのい

る学校では、社会的により良い階級の子供たちのいる学校に比べて気分良く感じていたのである。何故なら、ここでは、上からの圧迫を感じなかったからである。後に、彼は、私立の教育施設で、上流階級と接触したのである。彼は市民階級の人々よりも上流階級を好んで見ていた。上流階級の方が、彼の美的意識に一致していたからである。しかし、上流階級は別の人種で、彼には得られない地位にあると感じており、それを望むこともなく、その生活から何かを得ようとは敢えてしなかった。彼の奴隷の血は、彼らとの関係を望むことなく、その特権を承認し、その高みを決して夢見ることはなかった。彼はこちらよりは、そちらの上流社会では卑下されるべき存在であり、だからそちらには行きたくないという気持ちがあった。しかし、彼は、稼ぎや仕事によって、彼らと同じ高さに達することができる、大胆にも夢見ていたのである。

彼が13歳の時に母親が死んだ。その後すぐに、父親は再婚した。しかも、家政婦とである。少年だった彼は、継母と直ちに対立するようになった。そこで、彼は、彼女を、自分を押しさえつけ、いじめようとする抑圧的な力として感じていた。ギムナジウムの生徒の時は、ますます家族から遠ざかった。彼は、家族を窮屈で圧迫と感じていたのである。1867年の学生試験の前の数年や大学時代の初期には両親の家は彼に対するすべての影響力を失っていた。彼にとって決定的な影響は、別の側面、つまり、敬虔主義的な時流や最初の恋愛体験からであった。我々は別の箇所でもストリンドベルクの内面的発達を叙述する際に再度取り上げるつもりである。

ストリンドベルクは、両親の家の中にある葛藤に関する罪を自身ではなく親戚のせいに行っているにもかかわらず、ずっと続いている見くぶり、侮辱、圧迫に晒されていると考える性向が、彼のかなりの過敏性に基づいていることが明らかであると気づいていた。彼は、圧迫に対する過敏性を、彼の存在の根本的特質と特徴づけていた。

すでに子供の時は、彼は極めて感受性が強かった。非常によく泣くので特別なあだ名が付けられた。厳しいしつけと体罰におびえ、いたるところに敵がいると思っており、侮辱され、押しさえつけられ、押しつぶされると感じていた。年が行くに連れて、弟と遊ぶべき時に、彼には、それはひどい強迫となった。それは、彼の成長を押しとどめるようなひどい流儀であった。

人格感情がこのようにひどく傷つきやすいことから、パラノイド的な態度が増大していった(注4)。彼は、自分の事柄を干渉されることに対して、人格感情の脅威として感じている。人が彼の魂の中に侵入する、彼の自我を圧殺する、感謝の気持ちによって結びつくことは彼にとっては恐ろしいことなのである。感謝の気持ちの要求は、彼にとっては支払われることのできない人間の魂の記録なのであり、彼の人生を超えて広がっているものである。物質的あるいは精神的に他の人間に対して依存に陥るとするならば、彼にとっては、あたかも彼の身体や魂を所有するかの如くである。(返すことのできない額の金を彼が貸したクラスメートもそうである)人格感情への脅威に対するこのような恐れは、彼の全人生に留まり続ける。(そこで彼は、例えばビヨルンソンを始めは避けた。何故なら彼は、彼の自我よりも強い自我がここにあると感じたからである。)彼が友人に心中を打ち明けようとした時に、彼にとっては、他者が彼の魂を奪い、バラバラにし、その断片を自ら放り投げようとしたかのようであった。恋人に対しては、彼は、将来彼女にだけに属すべき彼の人格に対して嫉妬した。

抑圧者に対して、彼は怒りをぶつけた。両親の家では氷のように冷酷であり、過敏なまでの感情の激しさで門道に足を踏み入れ、胴着を脱いで、貧しい人にそれを与えた。彼は不正を見た時に泣いた。彼自身が攻撃された時は、彼は冷徹で冷淡であった(注5)。置かれた食器をすべて振り落とすような野蛮な性質には、屈服しなかった。反逆者として生まれた彼の脳は、自動的のものにはな

らなかった。彼の脳は、彼に注がれる光を投げ返す反射鏡であった。すべての存在や支配に対する成長する若者の批判的な態度、社会や母の横暴や女性支配に対する反抗、承認された権威に対する憤怒、古い観念に対する反抗心は、抑圧者に対する子供の犯行の中に根源がある。

人格感情が極めて傷つきやすいことと関連して、自閉的な、周囲からの閉じこもりが(注6)存在したが、同じくすでにかなり以前から存在した。

あらゆる不正に気付く子供は、内気で無口となる。周囲との内的関係を築くことができないので、傷つきやすく、卑屈で、見過ごされ、無視されて自分の中に引きこもり、孤立し、孤独になる。まさしく無視を楽しむのである。彼は、何か良いものが与えられた時に、背後に隠れ、無視された時に、それを楽しむのである。彼は、内的非現実的な思考生活を営み、生活の現実性と結びつくことなく、外国において、思考の中で見かけの生活を営むのである。彼は、どんよりして単調な日々の生活や、自分とは異質の周囲の人には、満足しなかった。非現実的な思考世界に入り込み、幻想世界を妨害するすべてのものに対して激しい怒りで反応した。この自閉的な態度は、彼の本質の根本的特質であり続けた。18歳の時には、彼の魂の私的な案件にかかりきりであった。彼は外側、つまり世界を見るのではなく、いつも内面的なものに目を向けていた。その自我は、彼にとっては興味深い個人的な知り合いのようなものであった。

この自閉的、パラノイド的性格複合体に関しては、基本的人格の本質的特徴つまり彼の統合失調質(シゾイド)的な中核を強調してきた(注7)。

この自閉的な本質特徴は、現実適応や、生活への積極的な介入を推進する現実的な傾向とは対立する。その本質の矛盾とは

- 1) 生活不安と現実からの退却：生活憧憬と現実への推進
- 2) 自閉的に自身の人格や自己主張に引きこもること：友情や恋愛などに関心を示し自己献身すること(注8)

### 3) 不合理で現実逃避に対する耽溺と幻想世界の構築：合理的で現実適応的な思考と行動

我々は、個々の極性をより詳細に具体的に示したい。その際、上に示した生活不安と生活憧憬、自己主張と自己献身といった両極のペアから始める。

ストリンドベルクはその恐怖を彼の最初の過敏性、人(父、同胞、遊び仲間)に対してのみならず、獣や生命のない自然(暗闇、水)に対する恐怖として挙げている。少年は力の開示、つまり王や神を恐れた。彼は誰にも近づかず、全てを敵と見ていた。彼は、生活と人間という常にある恐怖の中に生きていた。現実というのは、彼にとっては不気味で恐れが多い特徴を有していた。学校生活は、彼には恐れ多く秘密に満ちていたようなものであった。彼は、未知の脅威の力に囲まれているように感じていた。生活全体は、圧迫する悪魔のように、彼にのしかかっていた。未知なるものは、彼に不安を掻き立てた。(異質の周囲、大きな暗闇のように彼の前に漂う将来)

生活不安は生活憧憬に対立するものである。両者は相互に奇妙に強め合った。生活恐怖と不安に満ちた生活からの退却は、恐怖に反抗し、生活に献身することへの憧憬を強め、その憧憬が大きくなればなるほど、単に再び生活不安と退却を増やしたのである。彼は友情と愛情に献身したかったが(注9)、しかし依存に陥る恐怖と人格感情を失う恐怖は、彼にとっては、何度も繰り返し、自分自身に対して反響したのであった。盛んな交流が彼を退屈にし、心を乱したのであった。親密な話は、自己をさらして武器を捨ててしまう懸念を残した。活発な思考交換は彼を消耗させ、彼の思考を別の影響から邪魔されずに持つことのできる欲求を目覚めさせた。それ故に彼は友情を捨てた。より強い性質に依存に陥る恐怖は、彼を、何度も繰り返し自己主張との戦いに駆り立てた。その中で、強い精神によって混乱した自我を再び元に戻すことを求めたのである。

合理的現実的思考と非合理的非現実的耽溺との対比は、同時に少年の行動の中に示される。現実的に関しては、植物学や鉱物学に取り組み、物理や化学にも取り組むのであるが、常に、個々のものを合理的学問的に分析、分類したものが、全体や絶対性を非合理的に把握する方向に向かい、その際、現実の基盤が失われたのである。狂乱的な仕方で、彼は学問や芸術に没頭し、すべてを知り、すべてを可能にし、事象の内部を習得し、前代未聞の発明をし、永久機関を作った。

非現実に惹かれることや幻想的なものは、合理的な思考に反して推進されていき、彼は生活や現実から目をそらしてしまった。早くから現実的な結びつきを解き、外国で見せかけの生活を送ったのである。思春期時代の生活での最初の葛藤の前に、孤独で過激な宗教性の中に逃げ込んだのである。

感情的な熱狂と並んで、先鋭で批判的な知性が存在していた。彼は懐疑的で、全てを疑うが、真面目な内面の片隅に遊び心と少年の心が存在していた。生まれつき内気なのだが、時折、駆り立てられるように飛び出し、自身から何かをなし、聴衆を集め登壇したい気持ちになった。彼は熱弁をふるうが、講演の途中で、恍惚感が最大になった時に、自分自身の声を聴き、恥ずかしくなり、当惑し、滑稽さに気づき、突然気分が変わり、低い声になり、奇妙な雰囲気になり、しかめ面で終わった。彼に激情が存在したが、単に一時的なものであり、自己批判に至り、大げさな感情を笑ったのである。ロマンチックな雰囲気は血脈の中に潜んでいたが、冷めた現実が目覚めようとするところであった。

生まれつきよくよすることに加えて、批判的な自己分析の中で自分自身を厳しく糾弾し、他方、陶酔の中で思考の燃え盛る火を消したいという望みをしばしば感じていた。25歳の時は、無意識の至福の陶酔を欲していた。彼は意識を長く閉じ込め、子供になり、遊び、暴れ、信じ、望んだ。

この内的二分裂性は、多くの精神領域において対照的な行動様式の突然の変化あるいは、相いれ

ない対照の併存において、分裂と両価性の中で示される。少年の情動は、熱情に溢れた向こう見ずさと突然の弱気の間、粘着と突然の衰弱との間を変動した。

意思の領域では、早期の両価性は、決して一致することのない、相反するものが同時に存在するという意味で現れる。

ハイキング、例えばイチゴを摘みに行くという楽しみが待ち受けている場合、彼は家に留まるべきと願った。彼は自分が家で退屈するのはわかっていて、彼は、そうように喜んで一緒に行くことを望んだが、彼はとりわけ家に居たかった。もう一つ別の意思が彼のよりも強く、家に居ることを命じたのである。人が彼を説得すればするほど、抵抗は強くなった。しかし誰かがやってきて、彼の首根っこを冗談でつかみ、荷車に投げつけた。その時、彼は服従し、説明しがたい意思から解放されたと喜んだ。

彼の自己感情は、奇妙な分裂を示していた。現実的な自己感情と自閉的な自己感情は次のように区別することができる。：現実の生活では、彼は彼自身ではなく、別人の考えに依存していた。彼は彼自身ではなく孤立した個人であった。彼は、木によって支えられなければ成長できないヤドリギに留まっていた。彼は支えを求めねばならない鳶であった。－彼には自身の信条がなかった。彼は何も生活に望まなかった－彼の自己感情は生涯、不確実で外部の印象に依存していた。外側から内容と実質を受け取っていた。きわめて軽い外的影響からでも衝撃を受けた。失敗や承認が得られないことで、自己感情が打ち砕かれた。彼にとっては、人格を消し去り、自我を破棄され、死んでいるかのようなものであった。鎖の一環としてのみ、彼は彼の自我を認めることはできなかった。自我がなければ、それは存在しないのだが。大衆と関係することで、彼の自己は成長したかのように感じた。彼が成功したり、承認されたならば、彼は再び、生活において成長し、魂が精神力を得て大きくなった人間であると感じ、満足げに自身を認めたので

ある。彼の自己感情は、その都度の周囲の人々の中に呼び起こすような夫々の印象を反映していた。活気があり生活を楽しむ兄弟や、恐れ知らずで、自立した子供時代の仲間に対しては、彼は劣っていると感じていた。それに対して、妹が母の葬儀の際に彼にしがみついた時、彼が長らく無くて欲していた力を感じていた。自身は絶望的であったにもかかわらず、彼は慰めることができたのである。彼が自身を強くなった自我と対比してみた場合には、自身や自分の価値に関して深い猜疑心で反応したのである。彼は、自身と想像上の大きなものと同じ水準にある能力を自身に発見した場合、高揚感を得たのである。友情は彼に安心を与え、自己信頼を強め、愛されることは、彼の自己感情を高め、自身の価値を高められたと感じさせられたのである。：彼が愛され、「私はそれほど悪くはない。誰かが私に視線を送ってくれたら、善人が私のことを信じてくれる」と彼自身が言うことができる。

他方、彼の自閉的世界が存在する。ここでは、彼は自由で、社会的上昇、力や偉大さへの献身を妨げられないと感ずることができ、彼の世界が強く確信された中で生きたのである。

彼は、子供の時、上流階級の栄光を夢見て、上流の至高に達することに憧れ、天才になることを願った。誇大的な幻想の中に生きるというこのような傾向は、後の人生においても継続した。1884年、パリに滞在した時、彼の奇矯な頭は、何か世界に衝撃を与えるような巨大な計画に従事していた。彼はパリに侵入し、有名になり、名前の力で空中の全文化的楼閣を粉碎し、その中で地球の中心であることを要求するパリに関する風刺を書きたいと思っていた。

しかし、彼は願っていることをあえてしなかった。自閉的で現実的な自己感情は常に戦いの中であった。自身の偉大さと価値の意識は、相反する不確かさと弱さによって、現実の生活に対して、何度も繰り返し悩んでいたのである。この内的軋轢によって、彼の自己感情は過度に刺激されたの

であった。確かさや強固さの欠乏を覆い隠す自閉的な誇大意識が現実に対して主張する過剰に亢進した自己高揚衝動が発達していった(注11)。精神的な強さや、毅然たる態度に欠けていることの恥ずかしさから、強さや男らしさを過剰に強調する衝動が続いた。彼は、内気というより勇気があり、臆病というより男性的で女性的でないと感じるほど大胆になった。彼は恋愛において、誘惑者として積極的な役割を引き受けた場合に、このようなことが起こった。というのは、弱くて、内気で、無能に見えることが恥ずかしかったからである(注12)。多種多様な見解、行動様式、活動様式は、力や価値を推進するために使われるのである。少年は、他人より下手にならないためにのみ、あらゆるスポーツの練習をする。青年にとってアルコールは人格感情の高揚のために使われるに違いない。彼はひどく酔っぱらうことを望んだ。酩酊の中で、至福、喜び、強さ、親密さや温和を感じた。圧迫に対する疑念と過敏性は、自身の水準を高めることに役立った。高貴さに対する批判は、それはそれほど高位になく、目指すに値しないということを理解する意味があった。彼は、何かを自身から作り、偉大になり、別の偉大な虚構の人格と同一化するために役者になった。彼は前に出て、人々に話しかけるつもりであった。彼は生まれつきの内気を取り壊し彼の性質を変えたのである。彼は宗教的行為、誦念や贖罪から、自己感情の増大を獲得しようとした。尚も話題になるであろう少年の自虐的な敬虔主義に対する動機は、他の家族を超えていき、服従させ、競争で、この世で一番を取って勝つための欲求であった。数多くの活動様式、行動様式は、単に際限なく誇張された価値志向として明らかになる。

我々が見てきたように、強く外的環境に影響を受けた自己感情の状態は、他方で、外的世界に対する彼の行動の反作用を有する。彼の自己感情の変動は、奇妙にも再び、現実に対する彼の行動の中に反映される。彼が現実と関係することで弱さを感じたとするならば、自己評価欲求が覚醒し、

周囲を蔑み、見くびった。逆に、彼が現実の状況に対して、確実に凌駕されていると感じたならば、彼は、小さくなって、自分の負担で周囲を高めたい気持ちになった。その際、彼は自己反省の中で上であることと下であることの両方の状態を楽しみ、満喫することを愛した。

彼は、誰かに負けたと感じた時、批判を改め、身を屈め、献身し、他者の下に身を置いた。彼が誰かに、踏みつけられるような献身をささげたとすれば、(ビョルンソンに対する行動を参照)恋人に対し、身を屈め、彼の名声を作ったという幻想を彼女に与え、喜んで彼女の下に身を置いた。

このような自己脱価値で始まる屈服衝動は、全ての友情関係や恋愛関係において繰り返され、すでに少年時代に、奇妙でグロテスクな形で示された。彼には誰かを尊敬したい欲求があった。彼特有の淡い粘土とは違った材料で、彼自身の美しい望みを置くことのできる芸術作品を作りたかった。彼の兄を、友人、尊敬できる優れた人に替えて詩作を作った。彼は兄よりも劣っていたし、自分の出来が悪いことや兄を輝かせることは、いいことであると気づいていた。彼がものを所有した時は、単に与えるつもりであり、恋人に与えたかったのである。兄が不当なやり方で自分の代わりに父に褒められた時、彼はつらさを感じなかった。そして渦巻く犠牲の快楽と自虐が彼を黙らせたのである。

ストリンドベルグの人格構造は、異常な二分裂性と内的な矛盾を示した。それを彼自身ははっきりと把握し様々な方向へと特徴づけたのである。

母から遺伝した奴隷の血は、素晴らしい上流階級への憧憬と争っていた。メランコリーな気分と悪ふざけ、小心と大胆、思い煩いと陽気さ、感情溢れる感受性と冷徹性、臆病と躍動感、不釣り合いに对照をなして相いれない矛盾した要素として併存していた。彼は名誉欲が強いが脆弱であり、向こう見ずだが屈しやすく、硬いが柔らかく、思慮深いが分別がないのである。このような2重性格は、彼の人格や作品に対する手がかりである(注

13)。

絶え間のない自己反省の中で、彼は、自分の本質に関する矛盾をはっきりさせようとした。反省の中で、自分の立場を明らかにさせ、自閉的自己中心的な志向を取り扱っている。これが際限なく満足を求めるとするならば、自己反省は彼に倫理的自己コントロールとして立ち向かうのである。ストリンドベルグの人格の中にある審美的及び倫理的な力の戦いは、このような自閉的自己中心的享楽衝動と自己反省の倫理的抑制との衝突から生じた。

自閉的な享楽探求は、特に自身の二分裂性と矛盾の享楽へと広がっていった。彼には、自分自身を興味深く描き、自分が別のものとして変わる、自分は異質であるということを楽しみ、精神的傷跡を再び裂き、自分の誤りを誇示する欲求が存在した。青年期早期にすでに、彼にとって異質の存在や厳しい運命は、自閉的自己享楽の源泉であった。

その少年は、他の子供たちと一緒にイチゴを摘みに行き、分配の時に忘れられて、イチゴをもらえなかった。彼の持ち分を他の人よりも真面目に引き渡したにもかかわらずではある。最初は、最後で最も悪いと感じていたが、他の人より良かったのに、無視されたことを批判し、気づいたのである。そして無視されたことが彼にとって大きな享楽となったのである。今後、自分が見えないものとし、離れていて、その結果無視されたのである。無視された時、厳しい運命を非常に誇りに思ったので、兄にそのことを自慢した。彼らは彼を信じなかった、彼らは話が前代未聞に気づいたからだ。前代未聞であればあるほど、ますますよかった。

瞬間を無責任に楽しみ、満喫する自己中心的な享楽衝動は、各々の行動、まさに各々の思考を監視し、思考行動を、秘めた完璧な理想と比べて判断している倫理的な自己反省を妨げた。厳格で倫理的な自己批判は、すでに単なる自閉的な幻想の紡ぎを、現実価値なく思考の罪として罰した。だから彼は、子供の時、ずっと罪責思考と良心不安に悩まされた。生活は、彼にとっては、生まれる

前に犯してしまった罪に対する処罰の施設に思えた。それ故に子供は、悪い心で辺りをうろつくのであった。彼は過ちを犯すことでずっと不穏だった。各々の推定上の過ちに、彼は苦悩の罪責感で反応した。

母の臨終の床で、彼が相続した金色の指輪に関する考えが浮かんだ。彼は「指輪は上等なものであり、一生そのことを覚えている。」という思考を抑えることができなかった。その思い出は時折心に浮かび、眠れない夜、疲れて仕事をしていない時間に思い出した時は、耳が赤く燃えるように感じた。その時、彼は自分自身のことや振る舞いについてじっくり考えて、全ての人の中で最低であると自分を罰した。彼は反省しながら他者の苦痛にも苦しんだ。他者の誤りを恥じ、彼の敵の苦痛ですら、両親の呵責をもたらした。

彼が他者と同一化し、他者の名前の下で苦しみ、恥じたことは、奇妙な特徴である。彼の兄が、無知で悪趣味なことを言った時には、彼自身が恥じた。教会で、学童の合唱隊が、ひどく間違っ歌っているのを彼が聞いた。彼は教会の椅子の下に身を隠し、自身非常に恥じた。彼は一人の同級生と決闘し、同級生の胸を強く殴ってしまった。しかし同級生の顔が痛みでゆがんだのを彼が見た時、彼は泣き始め、同級生に手を差し伸べた。誰かが彼にあまり好んでしたくないことを頼んだ場合、彼がその意思をなすことができないという名前の下で苦しんだ。

彼の傷つきやすい心は、色んな諍いで病んでいた。彼には自分が正しくなくて、他人が正しいと思う傾向があった。感受性の高さから、自分以外のところで彼の中に存在する苦しみを求めている。

罪責感情については、すでに少年の時に、何度も繰り返し自分に課した苦痛や苦悩によって解放されていた。すでに子供の時に現れた自己苦悩と苦痛願望は、彼には激しい自己処罰の手段として、風変わりな享楽体験の源泉として役割を果たした。その中で、苦痛を求めることは、自閉的な享楽体験を利用して出現した。

彼は自身に災いを加える欲求に患い、殆ど自己苦悩を楽しんでいた。彼を嫌っていた継母が小さな息子を愛するため、自己苦行を自らに課したのであった。弟への愛情を失ったために、自己嫌悪、自己軽蔑の気持ちが高まった。

彼の深い罪責意識や無価値意識は一定の状況の下で、短時間で激しい病理反応が出現した。この病理学的平衡変動を引き起こす状況は、特別の種類のものである。恥を晒す、拒絶する、道徳的敗北という意味で評価される体験は、恥辱、無価値感、屈辱感を目覚めさせた。それに対する反応は、多様である：激しい運動爆発、自分自身に対する隠れた怒り、自殺企図に至るまで高まる不安状態、錯覚、挿間的特徴を有する妄想的関係念慮や迫害念慮が生じた。

18歳の時、恋人の前で晒し者になり、彼女の感情を害したという恥ずかしさから思い違いをし、森の辺りで絶望した。彼は恥ずかしさのあまり粗野になり、本能から身を隠すため森を訪れた。彼は繰り返し犯罪の絵を描き、わが身を鞭打った。その中で彼は、夜には、小屋で地べたに横になった。

立見席で公演の最初の部分から居合わせた作家は、仕事の不完全な部分を見て、恥ずかしくなり幕が下りる前に、走り去ってしまった。彼は全く打ち砕かれた。それは彼にとって、弱点を暴かれたかのようなであった。羞恥心は彼ができる最も強い感情だった。彼は水辺を彷徨い、入水自殺をしようとした。批判はひどく彼に命中した。彼は、服を脱がされ、見透かされているように感じた。彼はすべての嘲りと笑いを見たと思って、帰り道に裏通りを探した。

学生の頃、彼は仲間の自殺を体験した。彼は血だまりを見て、逃げ去ったが、そのことにすさまじく衝撃を受けた。彼は思い悩み、孤独で、数日前公園で彼の仲間を探したが、拒絶され、突き放されたかのような心配をした。彼は、この死に罪を感じていたのであった。死人が彼の前に現れ、自分の部屋に戻ることができず、仲間のところで寝た。彼は自殺を考え、友人と共に酔っ払い、酪

酩酊状態のまま、家の前の雪の山に横たわった。

ストリンドベルグの元来の人格像を完全に仕上げるためには、宗教的な本質特徴を強調しなければならない。

生活不安と自己感情の弱さに対する支えを求めることは、罪責感情や良心の不安と並んで、子供の宗教心に影響を及ぼす衝動力である。

私が知った保護者と称する最初の神は、私の母親である(注15)。暗がりでは私がパニックになった時に、私は母の腕の中に逃げ込んだ。母は私を慰め、落ち着かせ、傷を塞いでくれて、私が見たすべてこのような驚いたことに対する原因を教えてくれた。しかし、私が幾分理性を取り戻した時に、母が、神に祈ることを教えてくれた。それ以来、私は夜常にお祈りをし、外部から大きな安心をもらったように思えた。それは以前母が私にくれた安心と同じくらい強かった。しかし、ある晴れた日の朝、祈らなかった。おそらく、もう不安にならないと思ったからであろう。この習慣を私は長らく信奉していた。学校に行った時、私は宿題ができることを祈った。帰途に、おいしい昼食にありつけることを祈った。宿題はできなかつたし、おいしい昼食を得なかつたので、私は管理することを忘れたのであった。あるいは私は、神の意志は、私のことを聞かないと信じ、あるいは、神が私と共にあるという確信を、別の機会に私から奪わないために失敗を見逃すというような運命論者であった。神に関する私の思考の中では、私は、無限に強い男の観念を抱いたのである。そして、祈りを通じて力を借りたのである。それはまた、私は、弱くて悩めるキリストに祈りをささげたのではないという点で独特である。おそらく私は、私自身と同様に助けのないものとみなし、同情を通じて私が助けられることはなかつたのである。

我々は次のように要約する

ストリンドベルグの人格にある中核は、我々が統合失調質的な人格因子としてみなす自閉的パラノイダの本質特性を形成している。それは、異常に傷つきやすい人格感情の表現であり、自分自身

に対し過敏になり自閉的な隔離の中に引きこもったのであり、パラノイダ的な抵抗の中で、硬く強制的に世界から身を守ったのである。

彼の性格の基本特徴は、自閉的に全存在の中心に移った自己の不安に満ちた防衛と妄想的な防衛である。それは、神聖なもののように、蔑みから身を守ったのである。

現実から目を逸らしてしまう自閉的な傾向に、現実的な本質特徴は抵抗しており、生活への積極的な関与や現実適応を迫るものである。そこで彼の本質に関する大きな矛盾が生じる。：生活不安と生活羨望の戦い、自己主張傾向と自己献身への羨望との闘い、合理的思考と非合理的思考、現実に適応していく及び現実から目を逸らすといった対照物。

内的2分裂性は、対照的、情動的な行動様式の変化の中で、勇気と弱気、頑張りや疲れやすさを、意志の両価性の中で、自己感情の分裂の中で示される。それは、現実の生活の中で、不確実で外部からの影響に常に脅かされる。自閉的な世界では、願望的な幻想や成り上がりの夢において、力や大きさに酔い、自身の弱さと戦い、際限のない名誉欲求が充進するか、自己脱価値衝動や屈服衝動の中に自分を消そうと望むのであった。

さらなる矛盾が、自閉的自己中心的享楽衝動、硬くて倫理的な自己批判との戦いによって生じた。その自己批判は、自閉的な完全主義的理想によって導かれ、単なる幻想の紡ぎが、現実価値なく思考の罪として罰せられ、現実あるいは推定上の罪が、自己苦悩や苦痛探求によって、あるいは、激しい敏感反応の中で消し去ることを求めた。罪責感情や良心の不安の中や弱さや不完全さの意識の中で、最終的には、形而上的なものへの支えを求めたい衝動が存在した。そして若きストリンドベルグの熱狂的な宗教性の中にはっきりと形作られたのであった。



- 注1：ストリンドベルクの家族歴に関しては、マイアグランドキスト Meir-Grandgquist に関連して、彼の簡単な記述、つまり自叙伝1巻の終わりから知ることができる。ストリンドベルクの父方の曾祖父は、聖職者で、オケルフェルト Okerfeldt 一族の貴族の血統からの娘と結婚した。この結婚から出来た娘は、ホルムベルグソン Holmbergsson という画家の母親である。父方の祖父は、ストックホルムの市長であり、演劇に対する芸術的な興味を抱き、特別に演劇を好んだのである。
- 注2：I巻8頁、III巻92頁でストリンドベルグは自分がおそらく早産であると示唆している。
- 注3：ストリンドベルクの父は、貴族的であり冷淡な性質に従えば、統合失調質に属するだろう【この概念に関しては、6頁の注釈及び最近出版したクレッチマーの「体格と性格」という書籍を参照】。統合失調質的人格型は、ホフマンが遺伝研究によって確証したように、統合失調患者の親族のもとで見出された。【まもなく出版される予定である H. ホフマンの書籍「内因性精神病の子孫」スプリングー、モノグラフィー 1921年】。
- 注4：パラノイ德的と、関係妄想、被害妄想という意味において、周囲の出来事を妄想的に加工する傾向に対して我々は名付ける。
- 注5：ストリンドベルクを9歳の初めに知り合ったシュライヒは、彼の闘争的な性質の中にある謎めいたものは次の点にあると見出した。つまり、ここで示された、感じやすく女性的な、密着した中でのしがみつきは、残虐に至るまでの野蛮な嘲笑と対をなすものである。相反する気質特性がこのように併存することは、統合失調症に対して典型的である。クレッチマーは、それを審美的均衡と名付けた。過剰な美的感覚要素と存在しない美的感覚要素【過敏性と冷徹性】は、クレッチマーによる統合失調質者の気質尺度においては、交代性混合関係の中に見られる。
- 注6：自閉という概念に関しては、プロイラーによると、夢や幻想への現実逃避、没頭と特徴づけられ、健常者の白日夢やヒステリー者、あるいは統合失調患者にも典型的である。自閉的思考は、願望や努力の充足を装い、障害はそれを避けて考え、不可能性は、可能性あるいは現実の中で思考を一変させる。その対比はプロイラーにとって論理的視点で築かれた現実的思考である。「現実的な欲求の充足が存在する。」「自閉は、行動する代わりに夢中になること、実りのないことにかかわりあうこと、実行できないし、してはならない計画を考え出すこと、決定を下すことのできない解決できない問題に没頭することを可能にするのである【プロイラー：自閉的思考：年本、精神分析、精神病理研究雑誌 1912年4巻】ヤスパースは自分の殻に閉じこもって孤立した自我中心的な世界にいたと言った。自閉性の決定は目下の葛藤や課題から目を背ける傾向の中に見出される。現実から目を背けるといふ中には、代償が存在するがそれは、現実から幻想へと逃避するものである。その幻想は、軽微なものや豊富なものが出現し、現実となった場合には、重篤であったり断片化したりする。幻想は、一部は直接的あるいは象徴的に個人の存在の願望、制止、欠乏と関係があり、それが非現実であったとしても、ほっとした気持ちを作り出す。形而上学、思弁の哲学、詩作の影響の一面は、人間から、現実的個人的存在のために幻想の液化物を奪う点に存在する【ヤスパース、精神病理学総論、1920年ベルリン2版、183頁】。我々は次の自閉の概念を全く厳密に用いるのではなくて、一つは、幻想に満足する非現実的な態度、もう一つはこの幻想体験の特異的で自己中心的な特徴を強調している態度との関連に従って使用したいのである。」
- 注7：統合失調的な精神障害の発病の基盤を形成する人格素質を統合失調素質【シゾイド】と我々は名付けた。シゾイドの人格に関しては、性格学では、これまで正確には知られていない。ヤスパースは、シゾイドを、閉鎖的で、適応できない孤立的な性質と特徴づけた。それは、全ての現実に対し過敏で、自己中心的で、引っ込み思案で、バランスを欠き、自虐的で、猜疑的、思い上がりで、不確実、しばしば狂信的で、形而上学志向として特徴づけることができる【ヤスパース：精神医学総論、2版321頁】。その自閉の本質が最も理解しやすい。統合失調素質(シゾイド)の気質類型の関する正確で包括的な分析は、クレッチマーによって最近出版された本【体型と性格】である。
- 注8：クラゲスは性格学総論に対する相反する方向性の大きな意義を認めており、それはこの対立の上で、彼の性格学的な体系が構築されている。
- 注9：アドルフパウルは90年代にストリンドベルクと知り合いであったことに基づき、記述したが、いかに親密に見えても友情関係はなかった。そして、彼には猜疑が待ち構えており、全く予期せず、悪意に満ちた、根拠のない誹謗中傷が突然に勃発したのであった。彼が、多くの友人から見捨てられ、この計算できない自己保存衝動や、不快で適切な用心深さを、その葛藤が防ぐつもりで、それがそのことによってのみ引き起こされるならば、彼はそれをただ感謝しなければならない【アドルフパウル、ストリンドベルクの回想。99頁】。
- 注10：両価性に関してプロイラーによれば、相反するものが同時に存在することとして理解されている。健常者は一般に相いれない価値観から結論を出す一方で、患者はしばしば2つの相反するものを同時に処理できずに、例えば、嫌うことと好むことを併存させるのである。統合失調症の患者の心の中は、特にもっぱら相いれない対照物が併存して存在し、患者は、同時に食べたり、食べなかったりするし、したくないこともしたいことと同様にするのである【プロイラー、精神医学教科書、3版、1920年95頁及び286頁】。
- 注11：ストリンドベルクにおける自己感情の複雑な構造は、【彼の自閉の世界での】自己価値確実性や自己価値願望と【現実世界に対して】事実上の不確実性の際の闘争的な自己価値主張の併存が示される【私の論文を参照：自己価値体験の心理と病理：一般心理学雑誌372巻3巻】。E. フォイクトレンダーは混合型について記述している。その中で、様々な人格の領域に根差している自己感情の陰的な特徴と陽的な特徴が併存していると記載している【私は彼の時代には見逃していた論文《自己感情に関して》ライブツィヒ、フォイクトレンダー 1910年】。フォイクトレンダーは、「自身の価値に関する知識は、論理的な不確かさと

の闘いの中に存在しうる。このような種類の人間は、激しい願望によって心を満たされ、自身を肯定し、高く置くことができる。そしてそれに従って戦う。」と言っている。それによって自己感情は不自然な緊張と高揚を獲得し、それによって、根本にある以上に確信的に思えるのである。ニーチェの自己感情はこのような種類のものである。彼はそれをいつも示さねばならなかった。自己感情の不自然さと誇張が存在し、生き生きとした自己感情に根差しているのではなくて、逆に欠陥を指し示している。それは、自身の価値を誇張してもっともらしく話すことであり、それによって、劣等感、欠乏感、不確実が抑えられる。—このような人間は、自己高揚衝動によって現実に触れることで継続的に差し迫った自己感情の蒸発や、自身を異なった評価という鏡の中でのみ見ている単なる鏡像的自己感情【フォイクトレンダー】への溶解に対して抵抗する。その中で自己感情は、自身の存在から、像、役割、イメージへと押しやられていく。似た様な矛盾は、緊張した自己主張が勇気のない気後れや傷つきやすさと理解される敏感者の自己感情に見られる【クレッチマー、敏感関係妄想 1918年】。自己感情の構造関係の分析は、ストリンデルベルグの人格に対する理解や統合失調質タイプの理解に対して、根本的に重要である。

注12：ストリンデルベルグには、アードラーが記述した神経症性のタイプに共通した人格の側面がある。そういうタイプの人は、欠乏や弱さを、過剰代償によって覆い隠すことを求め、正反対の性格特徴を押しやってしまう。男性性を過剰に強調したり、あるいは他の手段でバイタリティの欠如や生活の無力感を克服し、人格理想を成就することを求めるのである【アードラー：神経症性格に関して 1911年 また私の論文、神経学精神医学雑誌 36 1号及び2号を参照】。

彼の本質の側面には、ヒステリー性格を思い起こさせる特徴が含まれる。どんな犠牲を払っても目立ちたいことは、自分自身を叙述しており、空虚、欠乏からの特性や価値で飾られるのは、疾患症状を時折装うことである【I 80頁でストリンデルベルグは、遠足の時、家にいるため、いかに自身が病気を装ったかについて記述している。】。何度も話題になっている彼の異常な状態を享受し満喫することは、ヒステリーの特徴として理解される【ヒステリー性格に関して、クラゲスやヤスパースの記述を参考】。全体において、私には、ストリンデルベルグの人格構造におけるヒステリーの特徴は、2次的な意味があるように思える。それは、統合失調質が現実に適応できないことや、強化された自己叙述や自己強調を強いる現実に対して主張できない不安ほどは、ヒステリー的、戯れ自己満足のな役割の喜びはあまりないのである。残りは、統合失調質圏に対するヒステリー性格の立場は今日尚もはっきりしていない。しかしながら、統合失調質型と一定のヒステリー性格が存在していた。

注13：性格イメージの中にある自閉的で現実主義的な要素と猜疑的、パラノイドの基本色調という、相反する人格因子が極めて明瞭に示されているが、そのことをローラマルホルムがストリンデルベルグについて記載した。彼女は特に次のように記載している：彼は尊敬を求め、敬意をもって遇されていた。彼の性質の中には、何か緩和するもの、何か厳密なものがあり、それはあたかも彼が、彼も他人も犯すことの許されない何か神聖なものを守らねばならないかのようにであった。それは、彼が多くを示したように、公教的なストリンデルベルグであった。しかし、彼と親密になった人は、秘教的なストリンデルベルグを知っており、他者ほど、人付き合いが良いわけでも、社交的でもないが、しかし、それほど、厳かではなく、真のスウェーデン人の愉快的青年であった。そして自身わざと暗くなるような大きな矛盾から成り立つ本質の基調として、基盤のない猜疑、際限ない猜疑、全てに対する猜疑と最終的に自分自身に対する猜疑に他ならない全てである【アドルフパウルのストリンデルベルグの回想、23頁を引用】。

注目に値するのは、ストリンデルベルグの外見であるが、それをシュライヒが【90年代初めにストリンデルベルグと出会った時代から】記述している：シュライヒは、広い額の対称性、奇妙できつく、苦悩に満ちた表情をした鋭い青灰色の眼、並外れて愛らしく女性のような、小さくて丸く尖った口について語った。彼は中肉中背でずんぐりした体形であり、四肢はほとんど筋肉で締め、胸前は広く、大抵は誇り高く息を吸い込み、大きな頭を自意識的に高く保ち、曲がったり、沈んだりするのを嫌っているようであった。その動きは、細部にわたって落ち着きと慎重さを有しており、体面の硬さが存在していた。そして歩行やしぐさから精神的な特徴を読み取ろうとする分析家は、ストリンデルベルグの激しく波打つ身体的なリズムに関して容易に見抜くことができた。つまり、彼にはいつも幾分、スムーズで自然な優美さに欠けていた。そこでは、しばしば非常に厳しい無慈悲さを責める顔つきがあらわれた。口と、大きな骨格の割に小さな下顎の温和で異様に優美な特徴のみが、この奇妙な精神の恐るべき柔和さと敏感な感受性を知らせている【シュライヒ、ストリンデルベルグの回想 5頁】。

注14：この体験反応は、生成様式や経過及び症状像の多くの詳細において、クレッチマーが敏感関係妄想に関する本の中で記述した病理反応型である。【クレッチマー：敏感関係妄想、ベルリン シュプリングァー 1918年】。

注15：ここに記載されているストリンデルベルグの神の観念の成立は、フロイトの見解や精神分析家を思い起こさせる。子供の宗教性は、救済を必要としているところから発生しており、神の観念は、両親が観察する幼児の保護力という幼児の概念の昇華として発生する。【例えば、フロイトによるレナルドの分析、第2版、1919年、62頁】。

(次号に続く)

連載

## 森村茂樹伝 第5回 武庫川脳病院から兵庫医科大学 大学設立へ駆け抜ける

作家 兵庫医科大学非常勤講師 松本順司

### ◇ノーと言わない。触れ合いが大切

「先生の人身掌握は自然に身についたものだと思う。私にとっては使われ易い先生であった。100%を要求されなかったのは気の弱さか、諦めか、こちらの気の強さか、とにかく任せ切りで余程の失敗が無い限り些細な注意をされず、それとなく尻拭いをしてくださった。従業員の遠足も必ず参加され、医局員も先生を友人扱い。六甲や京都ハイキングに引っぱり出し、時には当直を押し付けられた先生は、ウイスキーを持って碁盤を囲んでくださった」



写真1 和気あいの医局、トランプを楽しむ、昭和47年

武庫川脳病院長時代の森村茂樹を精神科医師で同病院副院長(元兵庫医科大学教授)だった岩谷信彦が思い出として語っている。

このような行動パターンは、森村が大学設立後、学生との触れ合いを大切にされた点でも共通する。岩谷は続ける。

「ある時、病院で青大将を捕まえ蒲焼にし、蜂の巣を見つけては蜂の子を炒ってすすめた。先生は悪食なのか、あきらめか、悪戯に乗ったのか、食べてくださった。大胆なのか、我慢強かったのか、少々なことで痛いと言わなかった。ある時、鼻の下のイボを絹糸で結んでくれと言われた。生身のままエイと結んだが、顔をしかめたまま脱落するまで、1、2週間絹糸をぶら下げている」

### ◇大学設立へ始動

「医科大学を創りたい」

森村がいつごろから医科大学設立の夢を持っていたかははっきりしない。一説では東京帝国大学を卒業した1941年(昭和16)、父真澄から思いを伝えられたとも言われているが、新武庫川病院を設立した1959年(昭和34)11月前後を挙げる人が多い。このころ合併症を伴う患者の増加で精神科だけでは対処できず、内科、外科などの一般診療科の必要に迫られ新武庫川病院の総合病院化を目指していた。それを裏付ける記述、証言がある。



写真2 新武庫川病院などの全景(昭和43年)

『兵庫医科大学広報』の創刊号には兵庫医科大学のおいたちとして、「昭和34年、かねて医科大

Series No.5. Biography of Prof.Dr.Med. Shigeki Morimura:  
From Mukogawa Hospital to Hyogo College of Medicine  
Junji MATSUMOTO  
Writer, Lecturer of Hyogo College of Medicine  
1-1, Mukogawa-cho, Nishinomiya, Hyogo, Japan  
junji@kg7.so-net.ne.jp

学の設立を目論み計画中の新武庫川病院敷地として隣接地を買収、同病院を開設するとともに、昭和43年末には念願の総合病院化を果たした。これにより医大付属病院としての素地がつけられ、大学スタッフの下交渉が始められた」とある。この号は1973年(昭和48)4月10日に発刊されている。

森村は1970年(昭和45)西宮ロータリークラブの会長だった。雑談で西宮市助役の南野三郎から“文教住宅都市なのに医科大学がないのはおかしい”と水を向けられると森村は即座に“やりましょう”と答えている。南野は森村が口にした事を必ず実行すると人間であると知っていた。南野からクラブのメンバーの結束は強かった。文部省に出向くなど設立に向けて悪戦苦闘する森村を励まし、援助の手を差し伸べた。

開学翌年、初代産科婦人科学教授に就任する磯島晋三は、大阪大学微生物研究所(天野研究室)の研究生だった。森村は1952年(昭和27)夏から天野研が日本で初めて開発した蛋白質電気泳動分析器を使い、精神病の血清蛋白の分析を行う目的で通っていた。磯島が協力した。

「この時が先生と初対面でした。もともとは文学志向で医学の臨床には余り興味がなそうだったが、親からの事業引継ぎの責任を感じていた。私は1960年(昭和35)から3年間、武庫川病院でアルバイトをした。先生から医科大学設立構想とも取れる話を聞いた」

磯島は大阪大学医学部卒、徳島大学時代に精子不動態抗体を世界で初めて発見、不妊症検査の精子不動態試験法を確立した。

森村は若い研究者にも声をかけた。西宮市新甲陽町で小児科医院を開業している西林茂祐は、1927年(昭和2)生まれ、大阪医科大学の1期生で1952年(昭和27)のインターン時代、武庫川脳病院で精神科を1か月間学んだ。取材した2013年(平成25)には86歳になっていたが、40年以上も前のことを鮮明に覚えている。

「西宮市医師会の会合帰りに先生から“夙川の

例の小料理屋に来てくれ”と言われた。店内をのぞいたが、先生の姿が見えなかったので帰ってしまった。その時、奥の部屋で大阪大学の釜洞醇太郎先生と大学設立構想を練っておられたそうです。私は研究に未練があった。あの時、どうして店の人に尋ねなかったのか、今でも残念でたまらない。大学設立に参加していれば、人生そのものが変わっていたと思う。先生は視野が広くてスケールが大きい。例え酒の席での約束でも必ず守る律儀な人、1度会うと名前と顔を覚えていた」

社会福祉学の初代教授に就任する杉本照子は、大学設立準備委員会委員として1970年(昭和45)4月から参加している。

「大学をつくりたいから協力して欲しい、と先生から声がかかったのは、大学設置申請をする2、3年前だった。お話になった構想は医科大学ではなく社会医療福祉の学校でした。先生の一連の事業展開から判断すると当然の帰結、だから社会福祉学を専門にしていた私を誘ったと納得しました。ヒロポン中毒やアルコール依存症の人たちを社会復帰させるため、これまで以上、視野の広い取り組みを考えていたようです。それがどうして医科大学になったのか、聞く機会がありませんでした。当時は設立準備、開学、授業と目の回る忙しさ、やっと落ち着いたと思った矢先、先生が・・・」

国民皆保健制度が1961(昭和36)に保障され、医療需要が進み、医師不足が顕著になってきた。特に1964年の東京オリンピック開催や1970年(昭和45)の大阪万国博覧会の誘致など急速な経済成長に伴い都会に人口が集中、労災や疾病の増加、健康に関心が向くなど医師の需要が増大した。無医地区が社会問題にもなった。

政府は、医師不足を解消するため1968年(昭和43)に医学部設置審査基準要項を制定、医学部設置と私立医科大学の創設を解禁した。一連の流れの中で1970年(昭和45)3月、秋田大学と杏林大学、北里大学に医学部、川崎医科大学の新設が認可された。

### ◇大学設立への布石「心理研究所」

森村は大学設立への布石として心理研究所を1966年(昭和41)に開設した。松永一郎と武庫川病院の心理学士約10人が加わり、甲子園警察署の南側にあった森村所有の家を改造、ストレスや心理的な問題を持つ人のために心理学的立場から指導、治療を行った。ここでの研究が認められた松永は、文部省の大学教授資格審査にパスした。

第2代理事長になる古武彌正は、森村が大学設立を考えていたころの遣り取りを語っている。森村より4歳年長の古武は1912年(大正元)生まれ、関西学院大学心理学専攻卒、ハーバード大学大学院修了、大阪帝国大学医学部講師、関西学院大学教授、文学部長、学長などを歴任した。

「昭和45年2月のある日、学園紛争で危険になっていた私の関西学院大学心理学教室の貴重な研究雑誌や専門書を武庫川病院の一室でお預かりいただき、とお願いに行った。森村先生から快く許していただいた。その時、先生から色々考えていることがあるので、またゆっくりお会いしたいと言われた。私は、その頃から武庫川病院、新武庫川病院を土台にして、立派な医科大学が出来ればいいのにと秘かに考えていた」

古武は当時、関西学院大学の学長で文部省の大学設置審議会委員をしていた。

### ◇武庫川医科大学設立準備期成会

「学校法人武庫川医科大学設立準備期成会」の設立総会が1970年(昭和45)5月に開催され、1971年4月の開学を目指した。今回の連載を読まれた方々は、「兵庫医科大学設立準備期成会」ではなく、何故? 「武庫川医科大学」となっている点に疑問を持たれたかと思います。種明かしはもう少し後のお楽しみとさせていただきます。

設立総会を開いたが、森村は事の成否に思いを巡らせて慎重を期したのと予期しない妨害を心配したのだろう、隠密行動を取らざるを得なかった。1969年ころ病院関係者で計画を告げられていたのは、武庫川病院の事務長藺部雅一、副院長岩谷信彦、臨床

心理士松永一郎ら10人足らずのスタッフだった。

準備期成会を設立する前年、1969年(昭和44)夏から認可条件でもある医学関係書籍の収集を始めていた。新武庫川病院図書室の蔵書約2,000冊をベースに3,4万冊の調達を目指した。大量注文を打診された大阪・梅田の紀伊国屋書店は、関西に進出したばかりだったが、アメリカやドイツと連絡を取るなど全面的に協力、特に苦勞したのは海外の医学雑誌のバックナンバーをそろえることだった。いずれも森村の豊富な人脈がモノをいった。他の大学やアメリカが広島に設置した原爆傷害調査委員会(ABCC)など多くの医療機関からの寄贈があった。開学時の蔵書数は3万4,900冊になっていた。

しかし、関西から戦後初めての設置認可申請だったため経験者の指導や助言を得ることが出来ず、学則規程立案やカリキュラム編成、学生募集などの準備書類作成から資料収集、開学時の就任予定の学長、教授、助教授、講師ら合わせて62人の承諾書集めなど3日間の連続徹夜や帰宅が明け方になるなど2か月間、一丸となって取り組んだ。松永は証言する。

「8月の暑い時でした。教授就任の承諾書に印を押していただくため自宅を訪ねると、セールスマンに間違えられ、追い返されそうになった経験もあります」

家族は招聘する先生の名前の読み方を電話で問い合わせたり、必要な書類を整えたり、裏方となって森村の夢実現をサポートした。

### ◇不眠不休で認可申請資料作り

当時、不眠不休で設置認可申請のための資料作りに取り組んだ職員17人の残業時間表が残されている。期間は1970年(昭和45)9月28日から10月14日までの17日間だった。

記載に不明な点もある。例えば9月28日を見ると金森と新屋敷は28日の午後11時まで残業したことは間違いないだろうが、大屋ら7人は午前6時までとなっている。27日から続いてなのか、29日なのか分からない。

- 9月28日(月) 一大屋忠、小池、小池一步、高瀬、菅野、筑摩太郎、小浜芳子(6・00am)、金森、新屋敷(11・00pm)、中島、上坂(4・00am)
- 29日(火) 一大屋、小池、小池一、高瀬、菅野、筑摩、小浜、長野、岡部調(8・00am)、中島(0・30am)、金森、大上(2・00am)上坂(5・00am)
- 10月1日(木) 一大屋、小池、小池一、高瀬、菅野、筑摩、小浜、岡部調、大上、金森、山本調(8・00am)、長野(12・00pm)
- 3日(土) 一小池、小池一、筑摩(1・00am)
- 4日(日) 一小池、小池一、筑摩、大屋(12・00pm)
- 5日(月) 一小池一(2・00am)、筑摩(1・00pm)、小池光(10～2・00am)
- 8日(木) 一岡部調、小池一、小池、菅野、大屋、小浜(3・30am)、筑摩、小林(2・00am)、長野(11・30pm)、中島、新屋敷(0・30am)、上坂(9・00pm)
- 9日(金) 一上坂(10・30pm)、筑摩(12・00pm)
- 10日(土) 一上坂(10・30pm)、筑摩(11・00pm)
- 11日(日) 一上坂(10・30pm)、筑摩(11・00pm)
- 12日(月) 一上坂(10・30pm)、筑摩(11・00pm)
- 13日(火) 一大屋、小池、小池一、筑摩、小浜(5・00am)、上坂(4・00am)
- 14日(水) 小池一(7・00)、小池(9・00)

残業データを保存していた小浜芳子さんは1950年(昭和25)5月から1995年(平成7)6月まで武庫川病院関連の施設で勤務した。

「1970年9月、医科大学設置申請のため膨大な資料作成が当時のコピー機で果てしなく続いた。不眠不休の残業記録は捨てることはできない」

仁明会病院赤い羽療園が2008年(平成20)6月に出版した『武庫川脳病院から80年』の編集過程で、資料提供とコメントを寄せているが、80年誌には反映されていない。

◇武庫川医科大学で認可申請

1970年(昭和45)9月に出された認可申請は武庫川医科大学名だった。同年11月5日発行の『関西

医事新聞』に「設立趣意書、学校法人武庫川医科大学」の見出しがあり、本文で「武庫川病院、新武庫川病院(院長森村茂樹氏)では、国民医療水準の向上、とりわけ衛生医療第一線の医師不足に対処するため、学校法人武庫川医科大学の設立を、このほど文部省並びに厚生省に提出し、目下慎重な審議が行われている。尚、近接する武庫川学院との類似名のため将来は兵庫医科大学と改名予定」とあった。



写真3 武庫川医科大学で紹介された(昭和45年11月5日、関西医事新聞)

森村は父真澄が病院名にした『武庫川』に強い愛着を持っていた。可能であれば『武庫川』を大学名に付けたかった。

兵庫県医師会副会長だった藤末雄が、この当時のことを兵庫医科大学学生会機関誌『兵窓』第4号、1980年(昭和55)6月発行に寄稿している。

「君は長く西宮市に住み西宮市を愛し、市内を流れる武庫川にも強い愛着を持ち、大学の名称を“西宮大学にしようか”“武庫川医科大学にしようか”と迷い、私に相談したこともあった」

森村は武庫川医科大学で申請した。予想した通り武庫川女子大学関係者から苦情が入った。武庫川女子大学の前身である武庫川高等女学校の創立が1939年(昭和14)に対して父の設立した武庫川脳病院は1927年(昭和2)だ。森村には“先に名前をつけたのは親父だ”との思いはあった。だが、争いは好まなかった。すぐに矛を収めた。『関西医事新聞』に投稿したのは、アドバルーンを揚げ、武庫川女子大学の反応を見るためだったのかもしれない。

確認するため本学総務部に設立趣意書等を探してもらった。膨大な資料の中から「学校法人武庫川医科大学寄附行為認可申請書添付書類 昭和45年9月 学校法人武庫川医科大学設立者代表森村茂樹」と書いた厚手の表紙が2013年(平成25)9月、見つかった。中の書類は1971年(昭和46)3月以降のもので兵庫医科大学名のものばかりだったが、1970年(昭和45)10月29日の臨時総会で校名を武庫川医科大学から兵庫医科大学に変更、11月23日に文部省に届け出たことも分かった。



写真4 認可申請の表紙アップ

これまで出版された『兵庫医科大学開学25周年記念誌』では、大学設立準備期成会の名称から兵庫医科大学となっていた。最初の申請から認可まで紆余曲折があり、途中で大学名を変更すると紛らわしいからか、意図的に兵庫医科大学で通したと思われる。『兵庫医科大学40年史』も『25周年記念誌』の記述を踏襲していた。

## コラム ギャンブル依存症

ギャンブル依存症は脳の「報酬系」と呼ばれる領域に異常が起こり、自分の行動を制御できなくなる精神疾患と考えられている。発症の詳しい仕組みはわかっておらず、治療薬はない。依存症になると犯罪への抵抗感が薄れるという。

「深く考えずに万引きを繰り返し、逮捕され

ても『運が悪かった』と思っただけ。謝ったふりはしても、本気ではなかった」20歳代の時、3年間で3回窃盗の疑いで捕まり、2年半服役した男性は振り返る。「高校卒業後、仕事を何度も変え、パチンコ店に入り浸った。金が続かなくなり、金目の物を盗んで換金してはパチンコにふけた。刑務所に入って、やっともう絶対に来たくないと思えた」

「ギャンブル依存症は当事者だけでなく家族や知人までが生き地獄に巻き込まれる」

パチスロにはまった30歳代の女性は、借金を重ね何度も自殺を考え、味覚異常にもなった。そして自宅に放火した。ギャンブル依存症とうつ病なども併発し、事件から2年余り過ぎた今も通院を続ける。

「否認の病。本人は自分は病気ではない、と主張し進んで治療を受けることはまれだ。医療機関を受診した人のうち、回復できるのは1～2割。特に社会的な地位が高い人は、医師の助言を素直に聞き入れられない傾向が強い」

ギャンブル依存症への対応として試みられているのは認知行動療法。臨床心理士を中心としたミーティングを繰り返し行い、患者のこだわりや思い込みに偏りがあることを理解させて、変化を促す方法だ。

「カジノ解禁 第3部 依存症の深い闇 上中下」2018年12月28日～30日、読売新聞朝刊から抜粋した。

私もパチンコに熱中した時期がある。電動式になる前のパチンコ台はゲームの要素が強かった。小さな穴に球を一個ずつ入れてバネ式のレバーを弾く。球は台の中を回って途中の穴やチューリップに入ると10個ほどが手前の皿に出てくる。入らなければ回収される。球が無くなれば止めるか買い足して勝負を続ける。多くの球を出した場合は景品(お金)と交換する。借りた球より多く手に入れた分が利益になる。

私は手先が器用だった。左手に球を10数個掴み、親指で小さな穴に一個ずつ入れてレバー



を弾く。連射状態で台の中は常に10個ほどが回っている。そのころ不規則な勤務だったので週に2、3回、出勤前や帰宅前に立ち寄る。負ける時もあったが、ほとんど勝っていた。常に300万円前後のパチンコ貯金があった。しかし1980年(昭和55)にバネ式から電動式に、そして777のヒーバーが始まった。パチンコがゲームからギャンブルに変わった。めったに勝てなくなった。1年ほどで貯金がゼロになった。それからパチンコ店には一度も行っていない。

「ギャンブルの本質は胴元に金を巻き上げられることだ。大金を失い、不幸が始まる」

「カジノ解禁 下」の最後に書かれている。

#### ◇仁愛と英知と創意にみちた有能有為の医師を育成

大学設立を目指して始動した1970年(昭和45)10月29日、森村は兵庫医科大学設立準備期成会の臨時総会で大学設立の目的を次のように掲げた。

1、尊敬と信頼に値する心身ともに健康な一般臨床医の養成を目標とします。2、進学課程においては、医学教育に肝要な倫理教育基礎教育・保健教育を重視いたします。3、専門課程においては、講座単位の個人講義の外に、基礎医学と臨床医学の統合、各科目間の総合をはかり、臨床的实力を涵養いたします。4、臨床実習を重点とし、なるべくはやく小グループによる患者直結の実習を行い、実力ある臨床医の養成に努めます。5、医学研究は、中央研究室を中心に自主的にかつ協同的な態度を確立いたします」そして「医学を究めて医療水準の向上をはかり、国民の保健衛生及び人類の福祉に貢献するため、仁愛と英知と創意にみちた、有能有為の医師を育成する」とした。

#### ◇生瀬グラウンド

大学キャンパスは、4万1,801㎡の敷地に新武庫川病院を大学病院に改組した5階建て病棟(現2号

館、延べ5,666㎡)と2階建ての総合診療棟(6号館、2,788㎡)、1971年(昭和46)4月に竣工した5階建ての第1校舎(5号館、6,111㎡)と平屋の4号館(280㎡)だけだった。病院は一般342床、精神88床、結核38床でスタートする予定だった。現在残っているのは建設中だった13階建1号館と2号館だけ、総合診療棟と4、5号館は取り壊され教育研究棟になっている。



写真5 兵庫医科大学武庫川校地完成図



写真6 完成した5号館(昭和46年5月29日完成)



写真7 5号館竣工式、辻昇三学長と(昭和46年5月)



森村は認可条件を満たすため1970年(昭和45)11月、新たなグラウンドを取得した。



写真8 生瀬キャンパス(昭和45年11月18日に賃借契約)

当初所有していたグラウンド用地は武庫川病院の跡地5000㎡足らず。募集定員規模から算出された基準、校地面積1万6750㎡の2分の1に届かない。1968年夏ころからグラウンド用地の物色を始めていた。第一候補は阪神電鉄本線北側にあった中山製鋼グループの尼崎製鉄グラウンド7480平方メートルだが、こちらから申し出ると価格は跳ね上がる。大学施設の建設などにまだまだお金がかかる。手が出ない。西宮市助役だった南野三郎に相談、同市の北部にある塩瀬町名塩字赤子谷1137番地の2万485㎡を紹介された。販売価格は数1000万円、しかも大学から数10キロ離れている。それでも確保しなければならなかった。

どのような縁故を使ったのか分らないが、森村は藤沢薬品工業(現アステラス製薬)社長・早川三郎に虫の良い相談を持ちかけた。

「藤沢薬品が生瀬の土地を購入、大学に貸して欲しい」

早川は1907年(明治40)大津市生まれ、旧制水戸高校から東京帝国大学経済学部卒業、1942年(昭和17)同社の前身藤沢友吉商店に入社、1967年(昭和42)社長に就任していた。

早川は森村の提案を受け入れた。大学設立後の薬品納入や臨床研究などでのメリットがあるとの思惑がなかったとは言えないだろうが、森村の人柄を信じた。同社は1968年(昭和43)12月に土地

を購入、グラウンド整備だけでなく翌年11月には鉄筋2階建、431㎡のグラウンドハウスも建設した。そして1970年11月18日に設立準備期成会と土地賃貸借契約を結んだ。

20年間、賃料は月15万円、特約条項として「昭和46年度に兵庫医科大学設立認可なきとき、および認可されても同年度に開校されなき時は本契約は、成立しないものとする」がつけられた。

大学設立が認可されたのは1971年(昭和46)11月22日、開学は翌年の4月になった。契約の完全履行ではなかったが、契約解消には至らなかった。

生瀬キャンパスは遠すぎた。大学から1時間近くかかる。ほとんど利用されなかった。体育のカリキュラムは武庫川病院の跡地である第1グラウンドと武庫川の河川敷を利用して消化した。大学が第二グラウンドとして尼崎製鉄グラウンドを購入したのは1976年(昭和51)3月31日、同社からの買い取り申し込みだった。2年後には同社の寮も買収、総面積は1万444㎡となった。1978年(昭和53)ころ藤沢薬品工業との賃貸借契約が解消された。同社は2008年(平成20)1月グラウンドを売却した。

#### ◇試練の時

初代学長に糖尿病研究で多くの実績を上げていた神戸大学名誉教授辻昇三を迎え、森村が理事長に就任するなど最後の詰めを行い、すでに触れたが1970年(昭和45)9月の認可申請は武庫川医科大学の名称だった。

文部省に提出した重さ25キロにもなる膨大な書類は、全て手書きだった。タイプ打ちが普通ただけに“奇異の目で見られた”と松永は述懐、そして続ける。

「森村先生は書類を持って何度も何度も文部省へ日参されるが、役人から“こりゃあかん”と言って突き返されることが続いた。東京の先生から夜、私の自宅へ何度も電話がかかってくる。院長室のどこどこにこんな書類が置いてある。明日朝1番の飛行機で持ってきてくれ」と言われた。私は1番の電車で病院に行き、院長室の中をかき回し、

多分これだろうと思う書類を持って伊丹まで行き、キャンセル待ちで飛行機の切符を取って羽田へ。集合場所は文部省の近くにある早川崇先生(三高、東大の同窓生で衆議院議員)の事務所でした。私も若い役人に偉そうに怒られながら書類を持って行ったり、帰ったりしました」

西林茂祐も文部省との遣り取りを聞いている。

「文部省の役人の中に東大の同窓生も多く、内証で書類のミスを指摘してもらい、その日のうちに訂正、翌日提出する。そんなことが繰り返された日々だったそうだ」

#### ◇想定外の逆風

大阪大学と大阪市立大学医学部の入試問題売買事件が発覚した。1968年(昭和43)から1970年までの3年間、大阪刑務所で印刷された問題が盗み出され、受験生の親に500万円から1,000万円で作られた事が新聞に報道されたのは、1971年(昭和46)3月5日だった。その後、合格した17人全員が退学、除籍処分となったが、一般の市民から「金のかかる医大入試」「医は仁術でなく算術」「ダークな入試」などと批判された。

追い討ちをかけるように1970年に開学した私立医科大学3校が、高額の特設寄付金を取っていたことが明るみに出た。

これらの事件をきっかけに新設医科大学への関心が高まった。1971年(昭和46)3月17日付の新聞が運用資産、納付金問題を取り上げている。

「医学部設置審査基準では学校法人を新設するには、土地を除く資産総額が最低9～10億円、運用資産として年間経営予算の1年分以上を現金での保有が義務付けられ、資産に学生からの納付金を当てる場合は、納付金の総額の3割までとする」。18日付では「文部省の試算によると私大が医学生を1人育てるのに要する費用は年間200万円、卒業するまで1,200万円かかる。これに対し国からの補助は300万円、6年分の平均授業料収入400万円としても500万円程度が不足する」と書いている。国もある程度の入学金や寄付金は必要だと認

めていることを示唆している。

それでも大学設置審議会と私立大学審議会は、世論にアピールするため医科大学設置申請書のチェックを厳しくしなければならなかった。特に資金、施設計画を重視した。さらに審議会による実地調査が異例の6回も行われた。

その結果、「学生定員に見合う付属病院のベッド数などが定められているのに、この基準に達しないものがある。経営上の資金繰りに問題があり、特に施設拡充費などの名目で多額の寄付金を盛り込もうとしている疑いが強い」として、設置認可申請をしていた兵庫医科大学と愛知医科大学、帝京大学医学部、名古屋保健衛生大学医学部(現藤田医科大学)の4校に対して、審議会は1971年3月16日に出す予定だった最終答申を一時延期、あらためて27日に審議することにした。

当時の大学設置基準の医学部設置基準要項には①用地の確保②教職員を確保する見通し③教育関連病院の整備④教職員用の宿舎⑤大学予定地から埋蔵文化財などが出土しない。道路、下水道の整備ができるかなどのほか、学生定員に対して付属病院のベッド数が定められていた。60人の場合は600床以上となっているが、武庫川総合病院は468床だった。その後、文部省は付属病院の新設でなく既設の病院で代用できるものがあればよい、との態度をとった。

森村は10日間の審議延長期間中に病院本館となる1号館の建設計画と資金繰りに関する書類を提出したが、大学設置審議会から新たな難題を突きつけられた。

#### ◇武庫川病院の取り壊し

「学校法人となる敷地内に私的な財産があってはならない」

それは、父真澄が心血を注いで建てた武庫川病院の取り壊しを意味していた。森村の病院に対する思い入れは半端ではなかった。仕事の付き合いで夜帰ってくる。タクシーでも電車でも決まったコースから自宅に入る習慣になっていた。東側市

道の街灯に明かりがついていることを確認、そこから視線を西に向けて病院を見る。軍医として駐屯していたインドネシアのジャワ島から夢想し続けたシルエットが、夜空に浮かび上がっている。

「あった。あった」

空襲で病院も家も燃えてしまった——遠く離れた戦地ジャワでの妄想が、普段の生活の中でも自宅に帰る直前に蘇えてくる。

「病院の建物を見てやっと胸の動悸が治まる。父が残した病院だ。守らなければ・・・と決意を新たにす。その病院を壊さなくてはならない。私の神経はズタズタになる寸前でした」

感傷に浸っている暇はなかった。初めて医師、看護師、事務員ら全職員に告げる森村は泣いた。彼らも泣いた。だが、母豊を中心に家族的な病院経営をしていた森村とスタッフの結びつきは強固だった。一度、方向が示されると「それ、やるぞ」となり、数日間で200人を超す入院患者は、本人と家族の理解を得て転院先を確保した。

大型クレーンが1971年(昭和46)3月17日に入った。重機がうなり、丸い鉄球が建物にぶつかる。バリバリと音を立て、ランドマークだったトンガリ帽子の白い塔と赤い屋根の病棟が無残に壊される。砂ほこりが舞う。見守る家族、病院関係者から悲鳴が上がる。長男安史は振り返る。



写真9 取り壊される前の武庫川病院など(昭和46年)



写真10 解体された武庫川病院など



写真11 更地になった病院跡。  
奥は仁明会病棟、昭和46年3月末

「祖母や父のことを考えると胸が潰される思いだった。父は文部省との折衝で居なかった。きっと見たくなかったのでしょう」

武庫川病院には北病棟、療育棟、東男子病棟、西男子病棟、東女子病棟、本院診療棟、職員宿舎、職員ホール、作業室など木造2階建の建物が10棟近くあったが、わずか10日間で、跡形もなく取り壊され更地となった。残ったのは、自宅家屋と病院玄関だけだった。大学開設後、自宅は創立記念館となり学生や教職員がサロンとして利用された。

#### ◇認可審議次年度に持ち越し

兵庫医科大学を含め4校の設置認可についての再審議が、1971年(昭和46)3月27日に行われたが、大方の予想通り次年度へ持ち越しとなった。

森村には落胆する時間はなかった。再申請に向けての資金計画と大学施設と病院建設、組織づくりに全精力を傾けた。

融資や資金援助、病院や校舎建設を担う主な企業は住友銀行と鹿島建設だった。武庫川病院時代から取引があり、“大学を創れば儲かる”との計算は当然あっただろうが、終始協力的だった。また、神戸一中や第三高校の縁故からの支援もあった。

地元の神戸新聞が1971年(昭和46)3月18日付朝刊で援護射撃をしている。

「森村氏が建物、土地など45億円とその他の不動産など25億円を提供。一般経費は付属病院からの収益を充当。学生からの納付金は①入学金30万

円②大学維持費年間 60 万円③授業料年間 60 万円  
④実験実習費年間 20 万円の計 170 万円しか見込んでおらず、問題となっている多額の寄付金などは一切考えていないという」

医科大学創設への流れは明らかに森村に味方していた。

文部省は医師増員策として 1970 年(昭和 45)度までは既存医学部と医科大学の定員増にとどまり、新たな医科大学を創設する意図はなかった。だが、厚生省の提唱を受け翌年 7 月、医科大学設置調査会を発足させ、12 月に医師養成の拡充について報告した。その中で、「人口 10 万人当たり 150 人、医科大学が存在しない地域への国立医科大学・医学部設置」を提言した。

#### ◇最大のピンチ

森村も「今度こそ認可」との確信を強めたが、もう 1 つ越えなければならない最大の難題が待ち構えていた。

招聘(しょうへい)に応じた神戸大学、大阪大学、京都大学、大阪市立大学、奈良県立医科大学などの教授、助教授、講師と待機中の病院職員ら数百人の生活費の保障だった。これまで私財のほとんどを投じている。しかも当てにしていた診療報酬を得る武庫川病院は閉院、取り壊されて跡形もない。森村にとって最大のピンチだ。折衝のために東京へ飛行機で往復していた時だった。

森村は元兵庫県医師会会長で耳鼻科医師瀬尾攝に招かれて行った神戸・布引の料理屋の浴場で本音を見せている。

「医師という存在は、病気を治療するものではなく、患者の人生を治療する責任を持っている」

森村は目を輝かせて持論を展開する。だが、話が大学設立に移ると一転、気弱そうな表情を見せた。

「ええい、この飛行機がこのまま墮(お)ちてしまつたらええのに・・・(生命保険で)借金が返せる、そう思った」

瀬尾は尼崎・開明国民学校を 1942 年(昭和 17)に卒業した 1 期生、森村の後輩であり、心を許し

た間柄だった。

森村は家族、特に子供の前では弱みを見せなかった。大学設立への進捗具合、我が家の経済状況など話さなかった。しかし、安史は森村が母美佐子に本音を話しているところを聞いている。

「このまま大学が出来なかったらどないでしょう。親父がつくった病院もないし、お金も無い。どこか遠い田舎でも行って開業医でもするしかない」

「そうですね。そうですね。そうしましょう」

美佐子はあわてたりしない。子供をあやすように相槌を打っていた。

ゴルフ仲間の医師合阪俊二郎が、『兵庫県医師会報』1980 年(昭和 55)2 月号に大学開設に向かって進んでいたころの森村について書いている。

「勝負事は決して諦めないで、勝つ意欲を捨てない。負けたら次の勝負で来いと言う形だ。それでいて決して嫌味はないから不思議だ。それも口数が少なく温顔に笑みを浮かべて物腰が柔らかだから、人さわりは誠に良い」

がっしりした体格だが、意外となで肩、頭髪は黒々、二重の目は乱視が混じった強度の近視、一見すると近寄りがたい印象を受ける。しかし色黒で、少し受け口の奥に時々金歯をのぞかせながら恥ずかしそうな笑顔を見せ、鼻にかかった低い声で、ゆっくりした語り掛けが人を惹きつける。

「早(はよ)うしてよ」

駄々っ子のような口癖がある。

文部省の関係者は日参する森村と事務長園部雅一にあだ名を付けた。がむしゃらに突き進む園部は“ダンプカー”だったが、森村にはアメリカの乗用車“クライスラー”とつけた。行動力だけでなく言動がスマートだったから、好意的なネーミングと言える。しかし、当時の森村は追い詰められていた「死んでしまいたい」と周りの人に愚痴っているが、森村がひいきにしていた西宮「花の木プティ」のオーナー山口紀子は男泣きする姿を目撃している。

「泣くのなら大学なんか止めはつたらええ、と思わず言ってしまったんです。そしたら逆に踏ん切りがついたのかもしれまへん。それからは弱音を

吐かなくなりはりました。わしは財産に未練はないんや、とも言ってはりました」

借金を重ねる森村に兵庫県立神戸第一中学校(現神戸高校)と第三高等学校(現京都大学)時代の友人が助け舟を出した。友人で父兄懇談会員の島田茂治が当時の様子を語っている。

「1年延期になった時はさすがに落胆していた。訪ねるたびに応接間の書画、骨董、装飾品がなくなり、“金利も重なり、死んでしまいたい気になる”と言っていた。審査が通った時には、“早川崇や中西一郎、林田悠紀夫ら国會議員が中央で働いてくれ、近畿各県に在住する同級生らが医師会を通じ物心両面から尽力してくれたお蔭で大学が出来た”と喜んでくれた」

### コラム 究太郎逝く

依藤良一先生との出会いを演出してくれた愛犬の究太郎が、3月6日午後2時15分亡くなった。10歳と9か月だった。1か月ほど前から時々下痢や嘔吐をするようになり、やせ始めた。動物病院で血液検査、レントゲン撮影などしたところ「腫瘍ができていいる可能性があるが、手術をしても助かる保証はない」とのこと。薬を処方してもらった。元気なころは朝晩2回餌を与えていたが、下痢が始まってから1日4回に分けた。亡くなる前日まで残さず食べていた。散歩も普段通りだが、夜中に吠えて排尿、排便を訴える。庭に出す。2週間ほど寝ずの番が続いた。

6日朝7時過ぎ、散歩から帰ってすぐの食事はほとんど食べなかったが、1時間後に完食した。この日2回目の食事を終えてからは台所と玄関を歩き回り、ほとんど横にならない。普段以上にすり寄ってくる。見ていると急に足をもつれさせて玄関で倒れた。午後2時5分ごろだった。呼吸が荒くなった。そして大きく息を2回吐き出した。呼吸が静かになった。落ち着いたかと思っただが、息をしていない。亡くなったのだ。苦しんだ様子はなかった。倒れてからわずか10

分足らずだった。

新型コロナウイルスで外出を自粛していたお蔭で、私と妻が看取ることができた。しかし、私は究太郎に謝らなければならない。先代のゴールデンレトリバーのアルフレッドは倒れてから12時間ほどで亡くなった。究太郎の寝ずの番をしていたころ「アルは寝込まなかったよ」と何度も話しかけた。自己弁護する。疲れていた・・・、本心ではなかった・・・。究太郎は私の願いをかなえてくれたのか。それでも倒れてから10分は短すぎる。思い出すと涙が止まらない。

### ◇「森村医学教育研究所」

森村は開学までの教員の受け皿として1971年(昭和46)4月、新武庫川病院に森村医学教育研究所を設立、これらのメンバーは月に1、2回集まり開学と同時に始まる大学進学課程である教養部の開設準備を担った。同研究所は翌年の3月に廃止された。

その一方で森村は1971年4月、大学病院で必要となる看護要員の確保と資質向上をはかるため准看護養成所を閉鎖、仁明会が運営主体となって阪神間の民間病院では初めての武庫川高等看護学院を開設した。1クラス38人、昼間定時制で2年課程だった。改築した新武庫川病院を主校舎、兵庫医科大学の実験室など3か所を教室とした。翌年2月に各種学校の認可を受けた。

訂正 連載第4回の図10の説明を訂正します。「『住宅』第24巻・3月号で森村邸が取り上げられている。表紙の写真は他家」とします。

文中の敬称は省きました。主な資料提供は兵庫医科大学アーカイブ室。記事のベースは2014年(平成26)4月に出版した拙著「兵庫医科大学創設 森村茂樹 奉仕と、愛と、知と」(神戸新聞総合出版センター、「武庫川脳病院から80年」(財団法人仁明会 仁明会病院赤い羽療園、2008年6月出版))などです。

## 編集者への手紙

# MDD および GAD の薬物治療における SNRI に関する追加情報

Winston W. Shen

興味を持って青木らによるケースレポート「SNRI が著効した高齢者の全般性不安症の一例」を読んだ<sup>1)</sup>。SNRI の使用により顕著な改善を示した症例に関連して、私はこの手紙を編集者に送って著者への賛意を表明したい。著者の見解では、ベンラファキシンはパロキセチンより全般性不安障害 (generalized anxiety disorder; GAD) に対する治療効果が高いことが知られているが、GAD またはうつ病 (major depressive disorder; MDD) におけるベンラファキシンと関連抗うつ薬の使用を普及させるべく多くの研究が報告されている。

青木らは、彼らが経験した 60 歳以上高齢入院患者について GAD の症状と診断を鮮やかに説明している。症例では、入院 1 日目から 40 日目までの 40 日間、パロキセチン (選択的セロトニン再取り込み阻害薬; SSRI) 40 mg / 日までの用量による薬物療法に反応を示さなかった。しかし、患者は 41 日目から 49 日目までの 8 日間に、75 mg / 日以下のベンラファキシン (セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬; SNRI) に対して改善を示した。そして、入院 55 日目から 85 日にベンラファキシンの最終投与量は 150 mg / 日にまで増量され、大幅な生活機能の改善を達成した。

セルトラリンはプラセボ (placebo) による治療と比較して、GAD 患者では 2 週間で症状の改善は認められないが、セルトラリン治療 4 週間で症状改善が現われる<sup>2)</sup>。これに対して、同じ研究者による

GAD に対する臨床試験では、ベンラファキシンはわずか 2 週間でその効果が認められている<sup>3)</sup>。さらにベンラファキシンは、以下に示すように、さまざまなメタ解析研究<sup>4,5)</sup>により、SSRI よりも優れた抗うつ効果を示すことが知られている。

他の不安障害と同様に GAD はしばしば MDD と併存する<sup>6)</sup>。GAD と MDD の双子研究によるデータから強い相関性があり<sup>7,8)</sup>、両者は共通の神経生物学的病因によること、同様の治療薬に反応することが示唆されている。

日本では、3 つの SNRI (ミルナシプラン [Toledomin<sup>®</sup>]、デュロキセチン [Cymbalta<sup>®</sup>]、および、ベンラファキシン [Effexor<sup>®</sup>]) が市販されている<sup>9)</sup>。ベンラファキシンに加えて、ミルナシプラン<sup>10)</sup> およびデュロキセチン<sup>11)</sup> についても、SSRI に比べて MDD の患者をより速くより効果的に寛解させることが証明されている。また、非 SNRI 抗うつ薬であるミルタザピン [Remeron<sup>®</sup> または Reflex<sup>®</sup>] も、MDD 病患者を SSRI に比べて迅速かつ効果的に寛解させるのに有効であることが証明されている<sup>12)</sup>。

要約すると、青木らは SSRI であるパロキセチンではなく SNRI であるベンラファキシンから恩恵を受けた GAD 患者の美しく教育的な症例報告を提出していることを賞賛したい。日本の精神科医の読者が、MDD または GAD の患者に対する抗うつ薬療法を最大限に活用できるようになることを期待して<sup>9)</sup>、表に 2020 年に更新された日本市場の抗うつ薬のリストを掲げる<sup>9)</sup>。MDD と GAD の患者は、SNRI (ミナシプラン、デュロキセチン、またはベンラファキシン) あるいはミルタザピンという二重作用を有する抗うつ薬で最初に治療された場合に寛解する可能性が高くなると考えられる。

---

Additional Information on SNRI against MDD / GAD  
Winston W. SHEN  
Departments of Psychiatry, Wan Fang Medical Center  
and School of Medicine, College of Medicine, Taipei  
Medical University  
Corresponding author. No.111, Section 3, Shing Long  
Road Taipei 116, Taiwan  
E-mail: Winston W.Shen <Shenwinw@gmail.com>

表 2020年時点で日本において上市されている抗うつ薬

## SSRIs

Fluvoxamine (Luvox<sup>®</sup>, Depromel<sup>®</sup>)  
 Sertraline (J Zoloft<sup>®</sup>)  
 Paroxetine (Paxil<sup>®</sup>)  
 Escitalopram (Lexapro<sup>®</sup>)

## Serotonin modulators

Trazodone (Desyrel<sup>®</sup>, Reslin<sup>®</sup>)  
 Vortioxetine (Trintellix<sup>®</sup>)

## Dual action antidepressants

## SNRIs

Milnacipran (Toledomin<sup>®</sup>)  
 Duloxetine (Cymbalta<sup>®</sup>)  
 Venlafaxine (Effexor<sup>®</sup>)

## NaSSA

Mirtazapine (Remeron<sup>®</sup>, Reflex<sup>®</sup>)

SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; SNRIs, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors; NaSSA, noradrenergic and specific serotonergic antagonist antidepressant. (文献9から許可を得て引用改訂)

本論文に関して開示すべき利益相反はない。

## References

- 1) Aoki R, Hayashida K, Ayashida K, Kokai M, Matsunaga H: A case of elderly general anxiety disorder who showed remarkable improvement with an SNRI. *Jinmeikai Journal of Psychiatry* 17 (2) : 95-97, 2020.
- 2) Allgulander C, Dahl AA, Austin C, et al.: Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry* 161: 1642-9, 2004
- 3) Allgulander C, Hackett D, Salinas E: Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalised anxiety disorder: twenty-four-week placebo-controlled dose-ranging study. *British Journal of Psychiatry* 179: 15-22, 2001
- 4) Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL: Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *British Journal of Psychiatry* ; 178: 234-241, 2001
- 5) Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al.: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the management of adults with major depressive disorder, section 3: pharmacological treatments. *Canadian Journal of Psychiatry* 61: 540-560, 2016.
- 6) American Psychiatric Association: *Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders, the Fifth Edition*. Washington DC: American Psychiatric Association, 2013.
- 7) Kendler KS, Walters EE, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ: The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women: phobia, generalized anxiety disorder, panic disorder, bulimia, major depression, and alcoholism. *Archives of General Psychiatry* 52: 374-383, 1995
- 8) Roy MA, Neale MC, Pedersen NL, Mathé AA, Kendler KS: A twin study of generalized anxiety disorder and major depression. *Psychological Medicine*; 25: 1037-49, 1995
- 9) Shen WW: Antidepressant therapy. *Aino Journal (Osaka)* 15: 1-13, 2016.
- 10) Lopez-Ibor J, Guelfi JD, Pletan Y, Tournoux A, Prost JF: Milnacipran and selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *International Clinical Psychopharmacology* 11 (Suppl 4): S41-S46, 1996.
- 11) Thase ME, Pritchett YL, Ossanna MJ, Swindle RW, Xu J, Detke MJ: Efficacy of duloxetine and selective serotonin reuptake inhibitors: comparisons as assessed by remission rates in patients with major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 27: 672-676, 2007.
- 12) Thase ME, Nierenberg AA, Vrijland P, van Oers HJJ, Schutte AJ, Simmons SH: Remission with mirtazapine and selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of individual patient data from 15 controlled trials of acute phase treatment of major depression *International Clinical Psychopharmacology* 25: 189-98, 2010.

## 編集後記

村崎光邦先生の玉稿「我が国の抗うつ剤開発の歴史とその秘話」を掲載することができた。編集子は「臨床精神薬理」誌上に2011年から連載された「秘話でつづる向精神薬開発の歴史」を毎号楽しみにしていた。7年間にわたったこの連載は1400頁の成書「向精神薬開発秘話」(星和書店, 2018)として刊行されたが、直接に開発に関わってこられた村崎先生ならではの文章にはやはり味わい深いものがある。まさに紙価を高からしめる秘話であり、本誌の読者に提供できることを嬉しく思う。

新福尚隆先生からは、ご自分の精神医学者としての振り返りの第二編をご寄稿いただいた。新福先生は九州大学をご卒業の後フランスに留学されたが、帰国後は国立肥前療養所にて臨床に従事された後、厚労省やWHOの行政官として活躍されたのであるが、わが国の精神医学・医療の国際化に尽力された。編集子は、新福先生が神戸大学教授を務めておられていた時に、先生のご紹介でNorman Sartorius先生にお会いする機会があったが、その後もSartorius先生にはWPAなどで大変お世話になった。今回のご寄稿を読んで新福先生の上司がSartorius先生であったことを初めて知った。

篠崎和弘先生は、大阪大学精神医学教室にて精神生理研究グループを率いておられたが、和歌山県立医科大学精神医学教室教授として転出され、和歌山県の精神医療の発展に大きな貢献を果たされた。一昨年に定年退官されたばかりであるが、阪大時代から取り組んでおられたrTMS(反復経頭蓋磁気刺激)の研究に関する玉稿を掲載させていただいた。

本号では台湾における新型コロナ対策について、台北医科大学感染症センターのYing-Shih Su、Wen-Sen Lee先生および精神科のWinston W. Shen先生からの論文を掲載した。ご承知の通り、台湾は武漢での新型コロナウイルス感染症の発生に対して、対岸の火事として傍観することなく、いち早く防疫体制とその対応を開始し、COVID-19の感染拡大を防ぐことに成功したことが知られている(ニューズウィーク日本語版2020年7月21日号)。その秘密を解き明かしてくれている本論文は、わが国におけるwith Corona対策についても参考となる部分が多い。

原典紹介では、スペイン語、中国語、ロシア語、ドイツ語の4論文の本邦初訳論文を掲載した。スペイン語論文は、スペインが誇る神経解剖学者サンティアゴ・ラモン・イ・カハール(Santiago Ramón y Cajal, 1852年5月1日 - 1934年10月17日)によるノーベル医学生理学賞受賞記念講演論文の初訳出である。本論文の選出と訳出には盟友ラモン・カカベロス氏にお世話になり、カカベロス氏からは丁寧な解題を添えていただいた。カハールは中枢神経系の緻密な観察により「ニューロン説」を打ち立てた人であり、現代の神経科学の基礎を造った人と言っても過言ではない。彼の論文は古いスタイルのスペイン語で書かれており、その訳出には苦労したが、本論文の中にある美しいスケッチをグラビアとして掲載することにより、本論文の価値を知っていただければ編集子としては望外の喜びである。

中国語論文は、中国の一人っ子政策時代に出生した世代の人格の偏りについて検討した貴重な論文である。ロシア語論文はいつものように森村安奈氏と鹿島晴雄先生による訳出である。ドイツ語論文は、仁明会クリニックの武田敏伸院長らにより訳出されたスウェーデンの劇作家・小説家ヨハン・アウグスト・ストリンドベルク(Johan August Strindberg; 1849年1月22日 - 1912年5月14日)の精神病理学的考察に関する論文であるが、本号から4回に分けて連載する予定である。

今年は新型コロナ感染症のために、4月には緊急事態宣言が発出され、大学を含めて多くの経済社会活動が停滞を余儀なくされた。4月5月と急増した新型コロナ感染症患者のピークはやや落ち着きかけたが、7月からは第二波ともいべき感染の広がりを見せている。コロナ禍に加えて、今年の夏は、連日の猛暑日が続いており、先日もUSA デスバレーでは51度超え、浜松市では41度超えの記録的な気温が記録された。コロナ対策に加えて熱中症患者の急増は医療機関の大きな負担となっている。

本号の表紙写真はペルー・マチュピチュの草原の写真が選ばれている。編集子もWFSBP理事長を務めていた3年前にペルーでのWFSBP Regional Congressに招かれた際に、足を延ばしてクスコ経由でマチュピチュを訪問した。暑い日差しのもとにインカ遺跡を一日中歩いた後に両下肢のこむら返りを経験して歩けなくなった。高山の希薄な酸素も影響して熱中症状態となり苦しい思いをした。帰路の高原で遭遇した表紙写真のようなりヤマの親子を見て、やっと安堵したことを懐かしく思い出す。

編集委員長 武田 雅俊



## 仁明会精神医学研究・執筆規定

1. 精神医学に関する総説論文、原著論文、症例報告、原典紹介、学会記事などを掲載します。
2. 原著論文においては、編集委員会の依頼する査読者による査読を行った上で、編集委員会において掲載の可否を決定します。
3. 症例報告については、編集委員会において掲載の可否を決定します。
4. 論文題名、著者名、所属先、所属先住所、メールアドレスを日本語と英語でお付けください。
5. 300語以内の英文抄録をお付けください。
6. **Key words**(キーワード)を、日本語と英語で5-10個お付けください。
7. テキスト本文の章立てについては、「Ⅰ. はじめに」から始めて、以下の章立て番号は、「Ⅱ. ○○○」、「Ⅲ. ○○○」のように大文字のローマ数字を章立て番号としてください。  
各段落内の章立ては、(第二段階)アラビア数字、(第三段階)アラビア数字片カッコ、(第四段階)小文字アルファベット片カッコ、(第五段階)小文字ローマ数字片カッコを使用してください。  
 第一段階 I . II . III ,  
 第二段階 1. 2. 3.  
 第三段階 1)2)3)  
 第四段階 a) b) c)  
 第五段階 i ) ii ) iii) (ローマ数字：小文字)
8. 図表については、図と表とのそれぞれに通し番号を付けてください。原則として、図のタイトルと説明は図の下に、表のタイトルは表の上に配置します。
9. 文献の記載は、日本語外国語を問わず筆頭著者名のABC順に並べ、番号を付けて記載してください。また、本文中の引用個所には肩番号を付してください。
10. 文献の表記は、以下の例に従ってください。
  - 1) 雑誌の場合  
著者名：表題・雑誌名 巻(号)，頁 - 頁，発行西暦年  
 1) 森村安史：認知症における精神科病院の役割. 仁明会精神医学研究 10, 6-11, 2013  
 2) Tolin DF, Stevens MC, Villavicencio AL, et al.: Neuronal mechanisms of decision making in hoarding disorder. Arch Gen Psychiat 69, 832-841, 2012
  - 2) 単行本の場合  
著者名：書名・版数・頁 - 頁，発行所，発行地，発行西暦年  
著者名：論文名・(編者名)シリーズ叢書名巻数；各巻書名・頁 - 頁，発行所，発行地，発行西暦年

- 3) 三好功峰：大脳疾患の精神医学. 中山書店, 東京, 2010
- 4) 篠崎和弘、鷓飼聡、武田雅俊：高齢者の不安神経症. 精神科ケースライブラリー-高齢者の精神障害 (風祭元、武田雅俊編集). pp253-265, 中山書店, 東京, 1998
- 5) Miyoshi K, Morimura Y: Clinical Manifestations of Neuropsychiatric Disorders. In: Neuropsychiatric Disorders (eds. Miyoshi K, Morimura Y, Maeda K). pp.3-15. Springer, 2010

11. 原稿の送付先

- 1) Email: rijicho@ohmura-hp.net
- 2) 郵送: 662-0864 兵庫県西宮市越水町 4-31  
一般財団法人仁明会 精神医学研究所 仁明会精神医学研究編集委員会  
電話 0798-75-1333

12. 利益相反について

利益相反について記載をお願いします。校正時に当方からお送りする利益相反申告書にご記入の上ご返送ください。利益相反がない場合には論文末尾に「なお、本論文に関して開示すべき利益相反はない」とご記載ください。

13. メディカルオンライン掲載に伴う著作権について：

本誌に掲載される論文はメディカルオンラインに掲載されます。そのために、本誌はメディカルオンラインの著作権の一部である「医学文献電子配信許諾」を譲渡する必要があります。本誌の発行母体である一般財団法人仁明会に掲載論文の著作権を帰属させていただくことをご了承ください。

14. 編集委員会

武田 雅俊(編集長)、江原 嵩、大塚 恒子、武田 敏伸、前田 潔、松永 寿人、三好 功峰

令和2年3月改定



---

タイトル 「マチュピチュの夕景」

撮影場所 ペルー

撮影年月 2010年6月

撮影者 森村 安史

コメント

三好功峰先生のお供をしてペルーのリマで行われた INA に参加させていただいた。リマではほとんど観光する時間もなくクスコの地上絵を先生と見に行った。右に左に旋回する小さなセスナの窓から見る不思議な地上絵は私にとっては「がっかり」世界遺産の一つになった。リマから高地順応をしながら標高 3,000m を超すクスコに移動し、そこからさらに電車やバスを乗り継いでマチュピチュの玄関までたどり着くのは一苦勞である。簡単には人を寄せ付けない山の奥に古代都市、マチュピチュがあった。古代の人々がなぜこの険しい山の上に文明を開いたのか、そしてその末裔たちはどこに消えたのか、色々な謎が歴史ロマンをかきたてる。夕日にマイナピチュの山陰が浮き上がる頃には、この遺跡群にリヤマが現れてのんびりと草を食む風景に巡り会う。ここではゆっくりした時間が流れているようだ。

---

仁明会精神医学研究  
Jinmeikai Journal of Psychiatry

発行人：森村 安史  
発行：一般財団法人 仁 明 会  
発行日：2020年9月20日  
編集委員会：武田 雅俊（編集委員長）  
江原 嵩、大塚 恒子  
武田 敏伸、前田 潔  
松永 寿人、三好 功峰  
（五十音順）  
印刷：兵田印刷工芸株式会社

## 目次 仁明会精神医学研究 第18巻 (1) 2020年9月

■ 巻頭言	一般財団法人仁明会 理事長 森村安史 …… 1
■ 特別寄稿	
■ わが国における抗うつ薬開発の歴史的展開	CNS 薬理研究所 村崎光邦 …… 2
■ 精神科臨床から行政へ—思いだすまに—	神戸大学名誉教授、医療法人ブックスクリニック 新福尚隆 …… 32
■ うつ病と経頭蓋磁気刺激 TMS 治療	浅香山病院臨床研究研修センター長、和歌山県立医科大学、大阪河崎リハビリテーション大学 篠崎和弘 …… 49
■ 原著	
■ 台湾における新型コロナウイルス感染症の予防対策—当事者/観察者からの報告	Ying-Shih Su, M.D. (Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Wan Fang Medical Center, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan) 他 …… 60
■ 総説	
■ パーキンソン病のタンパク質ミスフォールディングとプリオン仮説	一般財団法人仁明会 精神衛生研究所 三好功峰 …… 72
■ 中枢神経系および全身性疾患における大脳白質病変の臨床的意義	
■ I. 大脳白質病変の歴史的事項、脳剖検組織病理所見、脳形態画像検査所見などについて	医療法人桂信会 羽原病院、一般財団法人仁明会 精神衛生研究所 江原嵩 他 …… 84
■ アルツハイマー病と神経炎症—プラスマローゲン発症仮説—	神戸大学名誉教授、医療法人ブックスクリニック 新福尚隆 …… 90
■ 症例報告	
■ 電気けいれん療法が奏功した経過 28 年の特定不能の精神病性障害—遅発緊張病の概念が有用であった一例—	大阪大学大学院 医学系研究科 精神医学教室 竹田佳世 他 …… 98
■ 向精神薬を自己中断して外科入院し、術後に奇異な反応を呈した	
■ コンサルテーションリエゾンの一例	大阪大学大学院 医学系研究科 精神医学教室 里梨節 他 …… 105
■ 当院で取り組んでいる退院前訪問指導を実施した 3 症例	大阪大学大学院 医学研究科 精神医学教室 神田淳至 他 …… 111
■ 原典紹介	
■ 大脳皮質の外傷性変性過程について	マドリード大学病理解剖学教授 サンティアゴ・ラモン・イ・カハール 著 武田雅俊、ラモン・カカベロス 翻訳 …… 116
■ 北京市高校生の人格障害の現況についての調査研究	黄悦勤 他 …… 136
■ パーキンソン病患者における作業能力の保持について	森村安奈 訳 国際医療福祉大学 鹿島晴雄 解題 …… 147
■ ストリンデルク (August Strindberg) 自伝 —精神病理学的人格分析—	仁明会クリニック 武田敏伸 他 …… 153
■ 連載	
■ 森村茂樹伝 第 5 回 武庫川脳病院から兵庫医科大学 大学設立へ駆け抜ける	作家 兵庫医科大学非常勤講師 松本順司 …… 165
■ 編集者への手紙	
■ MDD および GAD の薬物治療における SNRI に関する追加情報	Winston W. SHEN …… 176
■ 編集後記	…… 178
■ 仁明会精神医学研究・執筆規定	…… 179