

# 精神分裂病症状群

- L. Bellak の見地 (1) -

杉原方

## はじめに

L. Bellak の編集による“精神分裂病症状群の疾患”(Disorders of the Schizophrenic Syndrome 1979)を最近入手することができた。これはBellakの“早発性痴呆”(Dementia Praecox 1947)“精神分裂病”(Schizophrenia, 1958)同氏及びL. Loeb編集の“精神分裂病症状群”(The Schizophrenic Syndrome, 1969.)に続く著書であって、1967-1978年にわたる精神分裂病に関する研究業績を適切な研究者により、まとめられたものである。10年毎の研究が記述されている前記の3つの編著書については「Bellakの精神分裂病の概念」として紀要に発表してきたが、本稿はその続編とも言うべきもので、Bellakの精神分裂病についての疾病概念、将来の研究の動向、業績についての批判等をうかがうとともに最近10年間の研究結果を展望しようと思うのである。

## 書名について

精神分裂病に関する研究のまとめであるならば単に精神分裂病であってよいのであるが、即ち第2冊目のようにSchizophreniaでよいと思われるのが、このなかにBellak自身の本疾患についての概念の変遷がうかがわれるように思われる。

早発性痴呆という命名はKraepelinがHeckerの破瓜病(Hebephrenia)とKahlbaumの緊張病(Katatonie)を含め、1定の症状をもち、また1定の経過をとる疾患を1つの疾病単位と考えて、さきにMorelが類似の症状をもつ疾患に名づけたdémence précoceよりもってきたのであるとされている。

その後、Bleulerにより本疾患は疾病単位とするよりも精神機能の種々の群間の調和の喪失、即ち患者のパーソナリティの分裂が存するという彼の仮説を反映させて症状群としての精神分裂病と名づけられ、現在に及んでいる。

第1冊の書名が当時すでにあまり使用されていない早発性痴呆という病名によったかということ、Lewis, Nが1936年にResearch in Dementia PraecoxをScottish Rite Foundationの助成で出版しているが、BellakのDementia Praecoxも同じ助成をうけ、それに続く綜説であることをしめそうとしたのである。

もとより旧い早発性痴呆の概念をBellakはとっていない。精神分裂病は疾病単位でなく症状群又は反応型である。症状群の共通因子は欠損反応である。疾患の発現には身体的素因並びに社会心理的素因に心理的促進因子と身体的促進因子がからみあう相互作用があると考へている。そしてそれぞれの因子を評価し、評点でしるす多元的病因仮説を示唆している。

第2冊目の綜説では精神分裂病という書名になっているのは当然のことである。ここでBellakは著者であることをやめ、Benedict. Pと共に編者となっている。このなかで彼は前書に引続いて多元的病因仮説をとるものの、精神分裂病を自我機能障害として把握する可能性をはのめかし、Beres. Dに依って、自我機能を現実との関係、衝動の調整と統御、対象関係、思考過程、防衛機能、自律機能、合成機能と大別し、それぞれの障害と精神分裂病との関係を考察している。更にこの自我機能障害の度合を心理検査や生活歴聴取の材料より表示する技法を

述べている。この研究の結果は“精神分裂病, 神経症, 常人の自我機能”(Ego Functions in Schizophrenics, Neurotics, and Normals 1973, Hurvich. MとGediman. H.K.と共著)に発展している。

第3冊は精神分裂病症状群とより明確に疾病単位概念を排して、この名称の使用を提言している。更に精神分析学、精神薬理学の寄与に言及し、遺伝学的研究を批判しなお多元的病因仮説を堅持している。たゞ自我機能の類別に変更がみられ、現実吟味、判断、現実感、衝動調整、対象関係、思考過程、適応した退行、防衛機能、刺激、自律機能、合成機能、適格性の12にあらためている。また精神分裂病の総合的研究の必要性を強調し、研究センターの設立を熱望している。

第4冊目は直訳すれば“精神分裂病症状群の疾患”であるが、先に述べたように精神分裂病の症状群であることを強調するため、Bellakは精神分裂病の代りに精神分裂病症状群という名称を提言しているので、一般の見地からすればこれは精神分裂病の疾患或いは障害ということになる。Schizophrenic disorderという言い方は普通に用いられているものである。しかし“Disorders of the Schizophrenic Syndrome”という言い方は屋上、屋を架すような気がしないことはない。

疾病に名をつけることはその概念形成、分類、診断にとって重要な手続きであることは言うまでもない。しかし本疾患の如き症状群にとっては特に困難な問題をしめす。

Detre. T. P及びJarecki. H. Gは“Modern Psychiatric Treatment(1971)”のSchizophrenic Disordersの章のなかで、疾病の群や病型の同定は混沌したものに見せかけの秩序をあたえ、人間が名づけることが出来るものを制御出来るのだという人類の古い幻想が働き、この疾患に影響をあたえらると思わすように医師をはげますと述べている。

この我々の心の底に持っている幻想は Rumpel-

stilzchenなどの伽話や民話にみられる名前を知られた悪魔や鬼が退散することやエスキモーの魂と体と名と3つあつまって始めて人となるという俗信や名前が名づけられたものそのもの又はその1部であり、それを知れば、名前をもつものを支配できるという世界各地にみられる信念などにあらわれている。

我々がある症状群に命名することは他と区別するため、便宜上なしていることであってその症状群の本質を知っていることではなくましてその症状群を支配できるという幻想は抱くべきではない。しかし一般には名前を知るといかにそのものについて知悉した気になるものである。例へば早春の野辺にむらがり咲く青色の小さい花は何だろうと思う時、それはイヌフグリであると教えられるともう安心してその草花を知りつくした気になる。このことはこの花がごまのはぐさ科のVeronicaの仲間であるという知識とは殆んど関係のないことなのである。

ある症状群を精神分裂病とよぶならば、そこには比較的明確な境界をおき、それを定める手続きをきめておかねばならない。これは疾病概念、診断の問題である。

勿論精神分裂病という文字自体の意味はここにはなく、精神分裂病という一つのラベルがあると考えるべきであらう。

**Bleuler. M. の序言:** Disorders of the Schizophrenic SyndromeはBellak. Lの単独の編集である。序言は精神分裂病の命名者であるBleuler. Eを父にもつManfred Bleulerが“精神分裂病との余の60年”という副題で巻頭を飾っている。Bleuler. Mの見地は次のようである。

精神分裂病の明白な精神病理もそのパーソナリティのレベルにすぎず、現実との接触があり、そこに接近する努力を止めてはならない。ここに種々の特殊療法、身体療法、精神療法が働く。治療の本質は十分ではないが積極的コミュニケーション、患者一治療者関係が必要とみられる。このなかで患者の生

の力を新しい事態と責任に向ける必要がある。

精神分裂病思考はあらゆる人間生活の1部であるとみなす。

精神分裂病の圧倒的多数は身体的特に内分泌的に健康であり、身体的、内分泌的に障害のある患者は精神分裂病でない。今日までに精神分裂病の病因に身体的過程はまだ発見されていない。生物学は人の心の複雑さや精神分裂病の生活に寄与するところがない。

精神分裂病に将来なる人の精神上の悩みと将来常人になる人の悩みは本質的に変りはないので、精神分裂病に素因(遺伝的)が考えられるが代謝の1つの手違いや1つの遺伝的欠損でなく、社会環境の不調和と結びついたものであろう。

精神分裂病の家族についてみれば患者に対する他の1方的態度(拒否、攻撃など)はむしろ例外であって家族員相互の影響を考えるべきである。

我々が内的衝動と現実への願望に適応できる能力をもつ統合された人たらしとする争いのなかにあるならば精神分裂病患者も同じであると理解せねばならない。

最後に結論として精神分裂病を研究する上で希望をもつのが現実的であり、我々の信頼が患者の治療にあたりすばらしく助けとなる構成要素であると結んでいる。

序言はBleuler. Mの60年に亘る精神分裂病の研究から抽出された見事な見解と熱情が限ぎられた紙面に行きわたり、巻頭にふさわしいものである。

#### **Bellak Idiosyncratic Overview:**

ついでBellak自身がIdiosyncratic Overviewと題して個人的な見解を述べている。個人的といっても本書に対する概説ともみられるもので細部にこだわらぬ者にはこの章を読了するのみではほぼ全体の把握に達することかできるほどと思われる。

さて、BellakはBleuler. Mとちがって精神分裂病とのつき合いは40年にすぎぬとしながら、その間に観察し得た研究の発展の非常に個人的な見

渡しを示し、各章の枠組みと見解間の概念的橋渡しをしたと述べている。

現在の精神分裂病の項において、薬物療法と地域精神医学の種々の面が精神分裂病の姿を変えたとみている。華々しい症状の消失が薬物療法によりもたらされたことは認められる。しかし彼は州立精神病院の状態は40年間変化していないようにみている。

地域精神医学はこの10年間に頂上を過ぎ去り、その航跡には失望を残していったとまで述べている。薬物療法が地域精神医学の1つの大きい推進力であるが、その基礎となるもの例へばドパミン仮説はむしろ懐疑論を引きおこしてしまったとする。即ち向精神病薬は幻覚、妄想、思考障害にすら干渉するように神経伝達物質や神経受容体に作用するが精神分裂病そのものに、パーソナリティそのものに作用するのではないという印象をあたえつつある。抗精神病薬の治療効果は非特異性であり急性期の症状がとれたあと慢性化することはしばしばである。更に抗精神病薬には副作用、服薬と市民権、短期入院などの問題がまといっている。

地域精神衛生は当初、非常な希望をもって迎えられたが精神医学的養護以外の多くの多分、イデオロギー、政治的要因が作用して問題を複雑にしている。不幸な場合は多くの精神病患者は簡単に州立の施設から退所し、不適切な支援のもとで搾取的社会に散ってゆく。州立病院も地域社会精神医学施設も共に必要であり、旧くから観察されていた、全精神分裂病患者のほぼ10%は永い監視の養護が必要であるということが再び認識されてきている。

地域精神医学に対する反動的なグループの非難は不適當であり、患者の法的権利、法的助言の強調とOpen doorの主張は基本的人権であるとして反動的態度を退りぞけている。

そして現在までに失敗があったとしても地域精神衛生を廃すことは性急であり、適切な評価の方法の探究も必要であるし、種々の病院外施設の創立と活用が望まれる。

更に家庭内の患者についての考察及び彼の臨床体

験から (Anthony<sup>1)</sup> の「子供に対する精神病の親」の研究を引用している) 精神病患者が全家庭ひいては地域社会にどれだけ混乱させるが必要な研究課題としている。

治療と個人並びに社会の権利の問題について、過去のロボットミーや電気痙攣療法の例をひいて、抗精神病薬もまた不当なコントロールを患者にあたえるものでないのかと警告し、個人の権利の保護と完全に適切な治療の機会の間の均衡は微妙であると結んでいる。加えて自分の行った sodium pentathol interview の治療経験を述べてこれらの問題の処理の困難を述べている。

精神分裂病症状群という Bellak による用語は多くの原因と多くの病的下位群 (病型) を本疾患がもっているという彼の仮説の成功に導びいているようである。そして 1972 年に彼が多数の対象に対して種々の調査をした下部群の研究の 1 端を述べて、最小-最大モデル (ある群では 1 つの要因が最大に作用し、他の要因は最小である) や 3 角形成 (例えば冬期に誕生した群には爪床の小毛細血管の存する率がたかく、ビールス要因は冬期に関係する) や微細脳機能障害の可能性ある群を示唆している。

次いで彼の自我機能の研究にふれ、精神分裂病は現実吟味、判断、現実感、衝動制御、に障害があり、もし思考過程、自律機能、合成機能、統御能力がよいと予後はよいとみている。そして始めの 4 つの変数は急性疾患の重さをしめし、あとの 4 つは生物学的マトリックス或いは重篤な早期体験と相関していることを認めている。

精神分裂病研究センターに関して国立精神衛生研究所のセンターをレポートしている。

次項は各章について特に興味ある事項について述べているのであるが、病因論の章を設けないのは精神分裂病症状群の病因と病状成因を概念化する試み

が精功と複雑さをあらかずからとしている。

疫学については誕生月の問題をとりあげ、40 年間受け入れられた拒否されてきたこの主題にビールス感染との関係の可能性をみとめている。

生化学研究に関してはメチル基転位仮説は過去にみられた以上の確かな基礎は見出されていず、ドパミン仮説<sup>2)</sup> と感情障害に関するカテコールアミン仮説は抗精神病薬の作用を理解するためのよりたしかな基礎を得ているとみている。しかし現在まで 3~4 の神経伝達物質の研究が目立っているにすぎず、なお 25 以上のものが研究されているとしている。(コレチストキニン (CCK) やエンドルフィンなど多くの脳内ペプチドの研究は将来にまたれるところが大きいと思われる)

遺伝研究では精神分裂病症状群の遺伝の伝達は一般に受けいられ、群の病因の 1 つとしてみられると述べている。Kety, Rosenthal, Wender らの研究とそれに対する批判とについて記述し、精神分裂病スペクトルムの概念についての疑義を提示している。

神経生理学では最初にドパミン受容体が精神分裂病患者の中脳、大脳辺縁部や尾状核に多く見出されることをしめし、神経伝達物質に対し“過敏性”となり得るとする。更に神経伝達物質の生成量と受容体の数が環境の入力により影響されることを示めす所見が認められてくると脳は硬い構造でなくなり、精神分析家のいう“遅い変化率の過程”以上の構造とみられるだろうといい、これは低刺激閾や適応機能障害の過重に対する感受性の精神力動概念の新しい神経生理学-生化学的基礎に導くとみて、自己の自我障害への採用を期待し、実験的に証明できると信じている。

心理学研究では思考障害をとりあげ、従来研究の前面にあったこの障害は精神分裂病患者の 10% にみ

(1) Anthony, J. 1969 A clinical evaluation of children with psychotic parents. *American Journal of Psychiatry* 126:177-84.

(2) ドパミン: ノルエピレナミンの前段階、ハーキンソンには減っている。精神分裂病はドパミンの増加によるというのが、ドパミン仮説である。

られないという自分の研究をしめし、文献にも思考障害のない精神分裂病と思考障害のある非精神分裂病の多くの報告があるといい、本疾患が単1疾患であるという考えに結びついているようにみられる思考障害を根拠として境界を設ける群のみが精神分裂病症状群ではないことを強調している。

高危険率研究について理論的、治療的に重要であることは認めつつも、遺伝学的技法と同様な高危険率の子供を同定する方法に疑問をもっている。“精神分裂病”と診断された全ての人の10%の群のみが同病をもつと診断された1人の親を持つにすぎないという事実より、この所見を全人口に一般化することの危険を感じている。

家族研究はFromm-Reichmann, Fの“精神分裂病をつくる母親”の概念よりも更に複雑になり家庭の偏異した伝達型の特殊面に特に焦点がしぼられてきているが、この型が病態の原因とするのがよいか、かかる事態の結果とするのがよいかの、検する研究をデザインできないだろうとしている。

診断についてこの10年間はこれを含む問題の討論によい時をもったとし、最も野心的な企てとしてWHOのIPSS<sup>3)</sup>をあげている。

過去10年間に診断基準として単1の最も信頼のおけるものはSchneider, Kのfirst rank Symptoms (FRS)である。FRSはてんかん、中毒、粗大脳障害のないところで、以下の症状のあるものをいう。(a)幻聴の1定の型即ち思考化声、互に話し合う声を聞くこと、自分の行動についての実況放送を聞くこと。(b)身体的被動体験—身体に影響をうけているという体験。(c)思考奪取その他の思考に対する干渉。(d)思考伝播。(e)妄想知覚。(f)他人の仕わざ或いは影響として体験される全ての感情、衝動、意志行為。である。

FRSの修正としてはMellor, Forrest, Por-

kesのものがある。FRSは臨床的であるがあまりにも狭く、特殊すぎるという批判もある。IPSSによると9ヶ国での精神分裂病の病院診断の急性患者の58%が1つ以上のFRSをもっており、非精神分裂病の7.5%にFRSがある。

Bellakは特にCarpenter et alをとりあげFRSの信頼性の乏しさを注意し、精神分裂病は多くの下位群、しかもことなつたものの集りであるという彼の仮説と関連づけて述べている。そして診断スケールをひろくすると一致率は高くなるが、感情障害とみられるものが含まれてきて、治療並びに予後の問題に解決をみるものでないとする。

又アメリカ精神医学会の診断及び統計の手引きⅢ版(DSM-Ⅲ)が精神分裂病症状群の代りに精神分裂病を列記し、その下位群で考慮することを困難にしているのは残念であると述べている。(DSM-Ⅲの精神分裂病。経過は5番目即ちXの所に付ける。1=急性、2=亜急性、3=亜慢性、4=慢性、5=寛解、9=特異でないもの、295.1 X Disorganized (Hebephrenic) 295.2 X Catatonic, 295.3 X Paranoid, 295.7 X Schizo-affective, depressed, 295.8 X Schizo-affective, manic, 295.9 X Undifferentiated, 295.6 X Residual.)

薬物療法については抗精神病薬は妄想、幻覚などBleuler, Eの2次症状といったものや恐らく思考障害に1次的に作用するが精神分裂病者のパーソナリティ構造には作用しないという立場をとっている。抗精神病薬は妄想や幻覚がかかわる神経伝達物質や神経受容体に作用するが精神分裂病者のパーソナリティにはまったく作用しないという最近の研究をしめし、時には抗精神病薬は自然治療をとめるといふ、現行の薬は症状発現に決定的と思われている認識発達や精神社会構造の欠如を逆転さすことはできぬと

(3) IPSS: International Pilot Study of Schizophrenia.

(4) Carpenter et al. 1973. Are there pathognomonic symptoms in schizophrenia? Archives of General Psychiatry 28: 847-52.

している。しかし早期に発病危険率が高いと同等された子供に生物学的病理発生をさまたげる薬の見い出されることも希望している。

その他の身体療法についても章を設けるのは重要と考えて電気ショックその他の療法について有益な点をのべている。

精神療法はこの10年間に1番強い批判をうけ、精神分裂病の治療に価値を認めない人もいるが、日常の臨床体験として精神療法は有益であることは論をまたない。しかし対照群の設置、二重盲試験など研究方法のデザインになお1歩欠けるところがあるようである。

精神分裂病は質的に異なるかどうかの議論は不必要であり、たとえ精神分裂病者が精神力動の用語で構造的欠損(貧弱な投入、貧弱な同一化像、貧弱な自我構造)をもっている、或いは身体構造的欠損(微細脳機能障害の如きもの)をもっている、患者は適応しようとし、衝動、現実、超自我間の葛藤を解決しようとする。欠損の有無にかかわらず重篤な葛藤に我々はたずさわらざるのみである。

精神社会的治療方法については先づ社会復帰の作業場をあげて社会的役割、認知、対象関係の再認知が肝要と考えている。

地域精神医学的治療の希望と苦勞は過去10年間の劇的な部分であり、試行錯誤、一般化しすぎ、黒白の明白なつけ方が空しくみられたとしている。

予後について方法論的に大きい1歩がみられたという。Ciompi and Müller<sup>5)</sup>の研究を大きくあつかっている。この研究はスイスのローザンヌの大学クリニックに送致された5,661名の精神病患者のうち精神分裂病と診断された1,642名の追跡調査であって、調査時289名が生存していた。初入院と追跡調査時の間の平均年月は37年である。結果は発病、疾病の型、遺伝その他の変数の組合せにも、単独でも同等し得る要因をみていない。これははじまり

は急性でも慢性でも同じであることをしめしている。全例の最終評価は27%が治療、22%が軽度障害、24%が中等度障害、18%が重度障害、9%が未決定である。これはすべての精神分裂病は色々な経過をとってもほぼ半数はよくなるということであり。又年をとっても器質障害の形をとらぬことがみられ、精神分裂病は荒廃しないのみならず初入院後5年に軽快する傾向があると報告している。

これはさきのBleuler.Mなどが報告した所見を支持するものである。即ち単独の又くり返えされる挿話のある非常に変異のある経過をとるものがあるにしても大多数の患者は本質的には良好な経過をとるものである。しかし要因の1つ又は組合せは予後に信頼出来る予報をあたえてくれない。

児童精神分裂病の章は成人の精神分裂病状群が問題になる関係上終りの方の1つにさかれている。児童精神分裂病と一般に早期に発病する自閉症との関係は特に複雑であり、生涯の経路は特に興味と関心を誘うとしている。

法的、倫理的問題は困難な厄介なものであり、この事態は家庭や地域社会の権利と患者の市民権、人権との平衡関係の最もきびしくあらわれたものとみている。

終りにあつて、Bellakは次章より始まる色々の分野における特別の専門家が提出する食物の食欲促進物としてこの見わたしが役立つことを望むといつてこの個人的な見わたしの章を閉じている。

このVolumeは第1部研究面と第2部臨床面に分けられ、第1部は1章から疫学、生化学的研究、遺伝学的研究、神経生理学的部門、心理学的機能研究、危険にある児童、家族研究からなり、第2部は8章から診断問題、薬物療法、電気痙攣療法及びその他の身体療法、個人精神療法、集団、家族、環境、及び地域社会支持、地域精神医学的療法、予後、予防、児童精神分裂病と自閉症、法及び倫理の発展と全部

(5) Ciompi, L. and Müller, C. 1976. Lebensweg und Alter Schizophrenen. Eine katamnestiche Langzeitstudie bis ins Senium (Heidelberg: Springer)

で17章からなっている。

**疫学:**この章はE. Fuller Torrey, M. D.により執筆されている。

疫学の伝統的部門: 1958年のHollinghead及びRedlichに代表される如き社会的低層者に精神分裂病が多いという問題は未だ解決していない。たゞノルウェーで精神分裂病と低層の社会経済的クラスと関係があり、1926-1965年の間変化がないという(Ødegaard(1971))

他方インドでは反対という多くの証拠がある。

黒人は精神分裂病で入院するものが多いという多くの研究はあるが、入院治療への接近が異なることと人種差別的診断実施の産物とする研究者もいる。

14のカナダの村落の研究から古いフランス人村落に精神分裂病の高い有病率をみている(Murphy, 1968, 1972)プロテスタントの伝統のある所よりもローマカトリックの伝統のある所はカナダでは精神分裂病の発生を助成するものがあるのだとしている。

移民の問題は研究自体の困難さと多くの変数(新しい環境をえらぶ理由、古い環境を離れる理由、移動のストレス、新しい環境の人の態度、新しい環境の均一性、移民自身のパーソナリティや生活体験の差)により多くの矛盾した成績がある。過去10年間はこのような伝統的疫学の研究は少いとしている。

#### 高有病率の地域

1970年来、精神分裂病の異常に高い有病率のある地域の2つの別々の研究があった。

その1つはLemkau<sup>6)</sup>その他のユーゴスラビアの10年間の研究である。その地域はIstrian peninsulaを含むCroatian coast, Rijekaのまわり、KrkやSusakのような adjacent islandである。ユーゴスラビアの水準からみて健康で、約40万の人口をもち、ハンガリー、チェッコ、ルーマニアの人と遺伝的に混血した人口で孤立

もしていない、近親結婚なく、トリエステやオーストリアと永い伝統的つながりがある。100年前より高有病率がいわれ、1933年にも報告がある。第2次大戦中の精神分裂病による兵役免除はクロアチアの2倍もある。1961年より確認研究が始められた。

1. 全クロアチアの入院精神病患者が同定され、登録された。入院精神病患者の有病率は残りのほぼ2倍あり、精神分裂病も高いが他の精神病も高い。
2. 入院率が地域の有病率をあらわすかどうかみるため1つの村落(Labin)をえらび他の3村と比較する。検査技法は標準化して行われる。2年以上で26327事例を面接した。Labinは他より2倍も精神分裂病がみられたが、そううつ病は4倍もあった。
3. Labinの所見を他の地域にもみられるか、他の22地域にて家毎の面接を行う。精神分裂病とそううつ病の有病率は高く原住民にのみみられた。なお遺伝学、社会文化、生物学的研究の余地があるとす。

もう1つの地域は1894年来精神病が多いといわれてきたアイルランドである。アメリカへのアイルランドの移民の精神分裂病の入院率は高率である(ロンドンでは高率でない)。1971年の研究でもアイルランドからの移民は精神分裂病の初入院率がイングランドやウエルズの2~5倍であるという結果が報告されている。この地理的差違、季節、誕生地の研究が進められている。アメリカへアイルランドから精神分裂病患者が選択的に移民してくるのか、アイルランドへ選択的にアメリカからもどるのか、決定をみない、又遺伝的説明は否定的であり、出産時の高令、病床数の大きいこと、精神分裂病をつくる母親の数の多いこと、地域の型、腸疾患(1975年に否定)との関係などいわれている。Bookはスエーデンの2~3倍あるという。

低有病率の地域 1970年前、当てにならぬ低率の地域にはブラジル、ガーナ、ザイール、マラビー、

(6) Lemkau, P. V. et al. 1971. Selected aspects of the epidemiology of psychoses in Croatia, Yugoslavia. I. Background and use of psychiatric hospital statistics. American Journal of Epidemiology 94: 112-17.

タンザニア、ケニア、マーシャル諸島、サイパン、ソ連の村落があげられていた。信頼出来るものはアメリカの Hutterite communities と台湾原住民のものだけである。

Torrey その他によるとパプアニューギニアの原住民の研究では精神分裂病は西欧文化と接触の長い地域は低率の地域の 22 倍も発生が多い。その地続きの地域では非常に少数の精神分裂しか発生をみていない。錯誤の可能性もある。事例記録は地方をもとに検査されたこと医学的養護への接近が異なること、精神分裂病者がある地方で抹殺される可能性、移民の効果などが検査されねばならない。

インドではカストにより精神分裂病の発生頻度の異なることがみられ、高い階級に多い。

有病率の変化：スマトラの 1 部族、ガーナの 1 村では増加、イギリスの 1 郡、ノルウェーでは減少が報告され、戦争、診断の変化、管理の変化、入院期間の延長、危険にある人口の減少などによる原因の検索がなされたが適切な説明は得られていない。又有病率の変化のみられぬ報告はニューヨーク州などであると述べている。

精神分裂病誕生の季節性：1929 年来、精神分裂病者の誕生は冬と早春に多いと言われてきた。それは社会階層の差によるとする人もいたが、1970 年代よりは研究方法が確かなものとなり、統制された研究結果が出され始めた。イングランドとウエルス（1 月～3 月に頂点がある）、北欧 3 国、ドイツ（11 月～1 月に頂点があり、2 月、3 月は少い。但し少数例）、アメリカ（12 月～3 月に頂点があるが地方差もある）、日本（東京で 4 月が有意に多いが季節の型の移動も認められる）、南アフリカ（3 月～10 月南アフリカの冬に著しく、女子に限り有意）、オーストラリア（女子のみ）に精神分裂病誕生の季節性が少くとも統計的に認められるとしている。

この事項について、考察として精神分裂病以外の精神障害の誕生はどうであるかということ（わずかの報告しかなく、コントロールとして使用はできな

い）。時間的変化がみられること。および増加率を 7～8% とするのが一般であるが異常な期待度を上まわるものがあること。特定の群に季節性があること（差なしとするもの、又危険の少い者に冬期出産が多いとする人もいるが、報告の十分な資料は少い）が提示されている。季節性の生ずる可能性は患者の選択（州立病院の患者は社会経済的低層の者が多いから季節性はその表現であるという考えもあるが、イギリス、ノルウェー、アメリカで反対の所見もある）、妊娠の型が異なること（スウェーデンでは健康な子も同じである。イギリスではそうはっきりしない。）栄養要因（夏にタン白質欠乏がおこりやすい。スウェーデンでは否定される。その外、ビタミン C、K の欠乏をいう〔出血 → 脳障害〕）、環境要因（気候の影響、日光、ポテトのアルカロイド、鉛）、遺伝要因（精神分裂病の遺伝をもつものは冬に死亡せず生存する多くの機会をもつ）、感染（ビールス、20 年以上も潜伏し細胞構造に影響せず、機能障害をおこすと考えられ、感染に季節性がある）としている。

更に異常出産、出産障害の季節性も考慮している。

前述の如く Bellak はビールス説を重視し、ついでおこる脳障害による来る精神分裂病の 1 つの群と考えているようである。Torrey もまた本疾患は不均質であり、感染による群もあるとみている。有病率の地域による差、誕生の季節性の問題に答が得られる時、本疾患の治療、予防の可能性があらわれると信じている。

**生化学的研究：**この章は Herbert Y. Meltzer, M. D. により執筆されている。

序説において、精神分裂病に遺伝的素因の存するという証拠は本疾患が何らかの身体化学的異常を有すことをほのめかすものであり、精神分裂病症状群の化学的機能障害が体液、組織に求められる研究が多い。しかし、ドパミン機能亢進の測定、血小板 MAO<sup>7)</sup> の減少、骨格筋 MAO の減少の所見は精神分裂病の中核の病理生理性を正しく認識したとは思われないとしている。しかしながら以前のシリーズにあまりみられなかったドパミン、MAO、エンド



ルフィン<sup>8)</sup>神経-筋肉機能障害、神経ホルモンの研究は過去10年に関心の的となっている、更に次の10年間には多くの新しい分野が生ずるだらうと予想している。

精神分裂病の不均質は生化学的欠損を認める上で問題となるが生化学的基礎からの研究は現象学や社会機能その他の多様の軸上にあるものの精神病理をわける特性と生化学的データを結びつけるにあるとするが、これらは下位群の同定には役立つものでなく、種々の生化学的欠損を明らかにするものであるとする。フェニールケト尿症のモデルのように代謝障害と精神障害は単純な関係にないことは明白であり、コントロールと比較して異常物質が患者に増加していること、組織培養でこれらの物質の合成増加或いは代謝減退がみられること、酵素の異常が既知の疾患の遺伝をもつ患者の血族に分散していること、欠損が精神分裂病と関連する特殊な障害をつくるという証拠、代謝異常の修正が臨床上有効である証拠だと考慮すべきであると序説をおえている。

ドーパミン仮説：最も顕著な精神分裂病の成因に関する生物学的仮説である。精神分裂病のあるものは、ドーパミン依存の神経活動の過剰により或いは関係しておくる。ドーパミン活動をさげる薬物は抗精神病学的である。ドーパミン活動をたかめる薬物は精神異常惹起物質である。この様な薬理学的証拠からこの仮説はでてきた。しかし精神分裂病に過剰なドーパミンがみられるという生化学的基礎はいくつかの可能性はあっても未知であるという。

次にドーパミンの神経経路（現在6つが認められている）の解剖と機能に関する多くの研究とその成果が述べられている。これらの部分は錐体外路、刺激

に対す生体の反応の調整、記憶、学習、感情・運動・求食機能、覚醒剤誘導精神病、注意、思考障害、幻覚、離人症などと関係が深いと考えられる。ドーパミン神経細胞の検索のため、現在有用な蛍光組織化学法以上の特殊技法の発達が望まれる。

ドーパミンと行動：単1行動が単1伝達物質により促進されることはありそうでないと認められている。常同行動はドーパミン受容体を刺激する薬物により誘発或いは成長される。1方受容体を阻害する薬物は覚醒剤誘導の常同行動を抑止する。常動行動はドーパミン受容体により調節される可能性をみている。円運動、成長、回避反応、求食行動などにドーパミンの重要性がネズミの実験でみられている。終りにCrowとGillbe<sup>9)</sup>が述べているドーパミンの行動に対する機制的役割 1. 運動行動の促進、2. 求食行動の促進、3. 報酬をあげて、精神分裂病の症状は常同性、非適応運動行為の増加とみて精神分裂病におけるドーパミン増加の仮説を認めていることを紹介している。

精神分裂病におけるドーパミンニューロンに影響する薬物の効果についてレセルピンはドーパミンの貯蔵を阻害するからMAOによりカテコラミン<sup>10)</sup>の消耗をおこす。もしも本疾患がドーパミン活動の亢進と関連するならば抗精神病効果が期待される。効果発現には錐体外路の副作用とよくうつが問題となる。しかしレセルピンは他の多くの物質にも影響するから抗精神病効果は特にドーパミンと結びつけられないとしている。

amantadine（向精神薬による錐体外路の副作用にきく）は脳のドーパミン活動を高める。もしそうならこれをあたえると精神分裂病の症状を悪化させるが、臨床上周うはいかぬらしい。逆の報告もある。

(7) MAO: モノアミン酸化酵素。

(8) エンドルフィン: 脳内ポリペプチド、痛みをとめるモルヒネ類似作用をもつ。

(9) Crow, T. J. and Gillbe, C. 1974 Brain dopamine and behavior. Journal of Psychiatric Research 11: 163-72.

(10) カテコラミン、カテコール（o-ジヒドロオキシベンゼン）とアミンの結合物、エピネフリン、ノルエピネフリン、ドーパミン等のカテコールアミンの誘導体をいう。

アルファメチルパラチロジン ( AMPT ) はチロジンヒドロオキシラーゼを抑制してドパミンの合成抑制に働くから、ドパミン仮説を採るならば AMPT は本疾患に有効である筈であるが実験結果はまちまちであることをしめしている。実験の対象となった精神分裂病の病期や病因の不均質性も考慮せねばならぬ。抗精神病薬との併用は効果をみているが AMPT は毒性が強く、もっと毒性の少ないチロジンヒドロオキシラーゼの抑制物質を望んでいる。

L-DOPA<sup>11)</sup> ではよくうつ患者に悪化をみ、常人やナルコレプシーには効果なしという結果がある。又抗精神病薬をうけている慢性精神分裂病者に増悪 ( 妄想, 幻覚の再現 ) をみたものもある。( 比較的少量投与 ) 症状悪化後投与をやめるともどる者もあるし、抗精神病薬を要する者もある。少量の L-DOPA で症状軽快の多くの例をしめしている。又 d-アンフェタミンやアポモルフィンの効果の紹介があり、以上の逆説的效果について考究している。ガンマヒドロオキシブチル酸やバクロフェンのようなシナプス前のドパミンニューロンへのインパルス抑制する薬物があり、精神分裂病ではいろいろの効果をしめすという。

$\alpha$ メチルDOPAの大量投与は脳内のノルエピネフリン、ドパミン、セロトニンの著しい消耗を来す。これは $\alpha$ メチルDOPAがアミンの置きかえをするか、カテコラミンの合成を減少さすか、いずれにしてもドパミン活動の減退をおこす。それで $\alpha$ メチルDOPAの抗精神病の効果が期待される。有効という場合もあるが悪化をみることも報告されている。

精神分裂病者の赤血球のL-DOPAの脱カルボキシル化の速度は常人や寛解例より早いという報告もしめしている。( 炭素に放射能のラベルづける技法を用いる )

ストレスは脳内のノルエピネフリン、セロトニン、ヒスタミンの回転を増すと考えられるが、実験動物

でストレスの効果は判然としていない。増減の互いに逆の結果のたのは動物の種類、ストレスの強さによるとしている。

覚醒剤との関係：覚醒剤の大量は精神分裂病様症状をおこす。まったく正常な前精神病状態でない人でも大量の覚醒剤で精神症状をみることは覚醒剤が単に潜伏している精神病を活発化したものでないし、非特異性の興奮や睡眠遮断によるものでない。精神分裂病者に対する覚醒剤は症状悪化と治療効果の矛盾した報告がある。覚醒剤による精神病にドパミンは関与しているようであり、向精神薬の効果もこれを裏付けるものの1つである。覚醒剤はノルエピネフリンよりもドパミンに効果をもつ所見もあり、ドパミンの増加は覚醒剤による上機嫌、妄想状態、精神分裂病の増悪の誘導に重要な役をなしていると結論している。

精神分裂病のドパミン仮説の拠り所の1つは抗精神病薬の抗精神病効果のメカニズムが神経ドパミン活動に干渉することとして、Synder その他によりしめされた論拠を、詳細に述べている。

アデニレートサイクラーゼはATPからcyclic AMPを形成する酵素である。神経組織では神経伝達物質 ( ドパミン, 5-HT, ノルエピネフリン, ヒスタミン等 ) がシナプス後神経細胞においてcyclic AMPの形成を刺激する。アデニレートサイクラーゼはドパミンの非常に低い濃度に敏感である。抗精神病薬は脳ドパミンに敏感なアデニレートサイクラーゼを低濃度で抑制する。その抑制は薬の臨床効果とは平行する。化学的構造が類似しても臨床効果のない薬はあまり低濃度では抑制作用がない。ドパミンに敏感なアデニレートサイクラーゼはドパミン拮抗物質では抑制されない。慢性精神分裂病者 ( 7名 ) とコントロールの剖検ではこの酵素の活動に有意の差をみず、抗精神病薬で同等に抑制される。臨床上改善をみた精神分裂病の中樞神経系のサイク

(11) L-DOPA, 左旋性のチオキシフェニールアラニン、アミンになるとドパミン、ハーキンソンの治療薬。

リックレベルを抗精神病薬は有意に下げる。またラットの脳に多く存するノルエピネフリンに敏感なアデニレートサイクラーゼは抗精神病薬で抑制される。(Carenzi その他)<sup>12)</sup>。しかしこのノルエピネフリンに刺激されるアデニレートサイクラーゼの抑制は抗精神病効力と相関しないとする意見がある。即ちノルエピネフリンの作用をたかめても精神病が誘導されない。

ドパミンと抗精神病薬の受容体が放射能でラベルづけする技法で研究されている。ドパミン受容体はシナプス後のドパミン神経終末に多いとされている。ドパミン結合部位のドパミン親和性はドパミンに敏感なアデニレートサイクラーゼの親和性より100倍も強い。ドパミン受容体は拮抗する2つの状態で存在する。ドパミンagonistは抗精神病薬よりもドパミンと結合する力が強い。ドパミン受容体と結合する抗精神病薬の能力はまた薬理学的作用と一致するとみられている。死亡時まで抗精神病薬を服用していた数名の精神分裂病者の剖検で抗精神病薬と結合する部位の増加をみた1研究がある。受容体には興奮と抑制に関係する2つのタイプがあり、脳細胞の機能は両者のバランスに左右され、薬の効力は両者に影響する能力の差に左右されると考えられている。

抗精神病薬の急性の施薬はドパミン代謝を増す。しかし抗精神病効力と代謝をたかめる能力との間に相関をみていない。また代謝の上昇はドパミン伝達経路でちがいがあがる。慢性の施薬はドパミン代謝を下げる。これは精神分裂病では抵抗が線状体ドパミン受容体に出来るからと解されている。

神経伝達物質は互いに拮抗したり、共働したりして生物学的過程を調整している。例へば黒質のドパミンニューロンとコーリンニューロンは互いに相互

関係して網目をつくり、運動を調整する。このバランスは錐体外路症状と関連がある。パーキンソン病の内在性ドパミンの低レベルとL-DOPAのこの疾患に対する効能は錐体外路症状の原因として、ドパミン欠乏が考えられる由縁である。ドパミン効力を増す薬やドパミン受容体を刺激する薬は改善に、逆に働く薬は悪化に作用する。しかし錐体外路症状は単にドパミン欠乏症状群でなく、1部分ACh<sup>13)</sup>過剰症状群であろうとされている。(ACh作用に影響する薬と症状の状態より)

臨床上抗精神病薬の抗精神病効力は錐体外路症状をつくる能力と直接比例し、それは線状体ドパミン受容体の阻害と直接関係するとされる。しかしこれはあくまで仮説であり、強い抗精神病効力があっても錐体外路症状をおこすのが弱い薬がある。抗コリンの性質を持つからと思われている。

遅発性ジスキネシ<sup>14)</sup>は抗精神病薬の副作用の1つであり、特に径口投与の長期服用又は減量後にあらわれる。ドパミン増加とAChがこの症状をおこし、逆の場合改善される。

Klawansの綜説によると抗精神病薬によりドパミン刺激の長期減退をきたし、ドパミン欠乏を代償するためシナプス後ドパミン受容体がドパミンに敏感となり、ドパミンが増加し、AChが減るというバランスのくずれた状態が遅発性ジスキネジーをつくるとしている。

ドパミン増加或いはACh減退は精神症状をおこし、逆は症状改善となると思われ、AChの増加する薬で精神分裂病の症状改善をみた報告もあるが確認はない。反対にコリン剤は失見識や記憶欠損のある中毒性錯乱状態を思わず精神病をひきおこす。又別の報告でも抗コリンは抗精神病薬の効果を逆にするし、抗精神病薬には抗コリン効果をもつものが多

(12) Carenzi A. et al. 1975. Dopamine-sensitive adenylyl cyclase in human caudate nucleus: A study in control subjects and schizophrenic patients, Archives of General Psychiatry 32: 1056-59.

(13) ACh: acetylcholine アセチルコリンー副交感神経系の伝達物質。

(14) tardive dyskinesia 舞踏病様, アテトーゼ様運動が顔や躯幹にあらわれる。

い。精神分裂病の根本の異常性はヒヨリン活動の減退であると考え、コリン活動をすすめる抗精神病薬の効力が治療効果の基礎となるとしている。

受容体の敏感性、神経伝達物質がない処では受容体はいくらかでも残存している伝達物質に対して最大限に反応するよう敏感となる。伝達物質が過剰であると敏感性は消失する。ドパミン受容体の敏感性を行動で把握する試みもされているが問題がある。薬を静注してドパミンを消費させて、組織化学的に調べる直接的な方法により敏感性はみられる。ドパミン受容体の敏感性は精神分裂病のドパミン活動過多に関連するとみられる。また多くの人は精神分裂病は覚醒剤に異常に敏感であることを認めている。

ドパミンはMAOにより、アミンでなくなり、COMT<sup>15)</sup>によりメチル化され、活性をなくす。ドパミンのメチル化された物質はメスカリンのような幻覚剤として作用するから、内性性の精神中毒物として精神分裂病にあるという仮説がある。しかしこれの直接の証明はない。

ドパミンの代謝物の主なものはホモバニル酸<sup>16)</sup>で上記の酵素双方の結果でできる。ジヒドロオキシフェニールアセチック酸(DOPAC)はO-メチル化なしの生成物で、精神病様症状をつくる物質にかかわる酵素の内在の抑制物質かも知れず、抗精神病薬の効果はDOPACの濃度の上昇と関係があるらしい。

髄液ホモバニル酸は血液に移動するから髄液ホモバニル酸の測定にはこれをとめる物質をあたえる前処置が必要である。もし精神分裂病に脳ドパミン回転の増昇があるならば髄液ホモバニル酸は増加しなければならない。

前処置をした実験で髄液ホモバニル酸とセロトニンの代謝物質(5-ハイドロオキシインドールアセト酸(5-HIAA))に精神分裂病と対照群に差を

みていないが、シュナイダーの1級症状のある群では5-HIAAが高く、ホモバニル酸は低い。また予後不良のものはホモバニル酸が低いと報告している。この報告に1部反対の結果を出している報告もある。ホモバニル酸の上昇が運動と関係があり、精神症状とではないという報告があるが、統計的に不備で評価できぬとしている。1週間の抗精神病薬で治療した後の髄液ホモバニル酸のパーセント上昇は一般臨床状態の改善又は幻覚や不安からの軽快と関連し、上昇は錐体外路症状の重いものにみられるという研究の紹介があり更に進展、繰り返えしを重ね、血液中の薬物や代謝物質のレベルをみる必要があると述べている。

GABA<sup>17)</sup>は抑制に働く神経伝達物質であるが、GABAのニューロンはドパミンの神経細胞にシナプスをつくり、抑制に働く。精神分裂病はGABAの欠乏があり、そのためドパミンが過剰になるといふ仮説が出されている。GABA阻害剤と推定される薬物を猫の脳の一定部位(黒質など)に注射して異常行動をみているし、この効果は覚醒剤で助長され、抗精神病薬は抑止する。脳のGABAレベルは死亡後急激におちるので直接仮説をテストするに適していない。しかしGABAの合成をコントロールする酵素の作用は死亡後の材料で測定可能である。

ハンチントン舞蹈病ではGABAや関連の酵素の減少がみられたという。この疾患は精神分裂病症状をもつものである。いづれにしても死亡後材料の評価の困難さや大量の抗精神病薬の連用、診断などにも問題があらうということである。

#### ドパミン仮説の結論

この仮説は薬理学的研究の多くの間接的証拠により支持されている。ドパミン受容体を阻害する能力は抗精神病薬の抗精神病作用に大きい役割を演じているという点にわずかの問題を残している。覚醒剤

(15) Catechol-O-methyltransferase カテコール-O-メチル基転位酵素。

(16) ドパミンの代謝物質の1つ。

(17) Gamma aminobutyric acid—ガンマアミノ酪酸、脳内でグルタミン酸からグルタミン酸脱炭酸酵素により生成される。

誘導精神病がドパミンを介しておこることという仮説も支持されている。しかしドパミン仮説の直接の証拠は乏しい。死亡した精神病患者の脳内に特別のドパミン受容体が増加しているということは直接証明の第1歩と思われる。抗精神病薬は多くの慢性の精神分裂病患者に社会機能の退廃をとどめたり、精神病理症状をなくしたりすることに失敗しているから、精神分裂病の現象型の表現には生物学及び社会心理学的要因が存在することを示唆する。またドパミン作用の減退は主な精神病で臨床的に改善されるという事実はドパミン作用の増加が精神分裂病の病因だという証拠には用いられない。それ故に現在ではドパミン作用の減退は精神病の症状を鎮める非特異的手段であると結論するのが最も安全であるとひかえ目に結んでいる。

ドパミン仮説は精神分裂病を研究する上で見逃すことの出来ぬ重要な仮説となっている。しかしドパ

ミンの過剰が精神症状の生起にどのようにかかわるのか直接の証明をする研究成果は少いであろう。たとえドパミン受容体の増加が外部の影響でみられたと証明されてもこの点が明確にならぬ限り進展はみられないと思われる。抗精神病薬はドパミン過剰を抑制して神症状を消失させるがパーソナリティには及ばぬと言われている。臨床経験上、抗精神病にまったく反応をみせない多くの事例があり、精神症状の消失すら抗精神病薬とそのドパミン過剰抑制効力に問題をのこしている。いずれにせよ、ドパミンは神経伝達物質の1つであり、他にP物質、エンドルフィン、コレチストキニン等の未知の機能をもつ物質がある。又抗精神病薬はドパミンのみに働くとは考えにくいから、現在のところ、著者Meltzerのドパミン仮説の控え目の結論は妥当なものと思われる。(この項続く)