

統合失調症小史

石丸昌彦¹⁾

Schizophrenia — A Historical Review

Masahiko ISHIMARU

ABSTRACT

Schizophrenia has long been taken as a chronic progressive illness with a poor prognosis, which is observed across the world with a morbidity rate of nearly 1%. There had not been an effective therapeutic method for ameliorating schizophrenic symptoms until 1952, when the first antipsychotic agent chlorpromazine was introduced to the field of psychiatry with a dramatic effect on the patients. Since then the pharmacotherapy of schizophrenia improved so rapidly and profoundly that the prognosis does not seem to be poor any more. In Japan, however, schizophrenic patients occupy 60% of the psychiatric inpatients and many of them are kept hospitalized due to the social conditions such as the lack of habitation and a social support network.

In terms of the pathological mechanisms, the dopamine hypothesis which implies a dopaminergic hyperactivity in the brain of schizophrenics has been accepted widely. The hypothesis has been supported strongly by the fact that the anti-dopaminergic agents are effective in ameliorating the positive symptoms and in preventing the relapse as well as by the observation of the amphetamine-induced psychosis which mimics schizophrenic positive symptoms by enhancing the release of dopamine in the brain. It also has a limitation since the anti-dopaminergic agents are not effective in treating schizophrenic negative symptoms and other chronic symptoms. Among the candidates for a more comprehensive theory of schizophrenia, the glutamate hypothesis which implies a hypoactivity in glutamatergic neurotransmission in the cerebral cortex of schizophrenia seems to be a promising one. In this paper the bases for the glutamate hypothesis are introduced and discussed. Specifically, the measurement of glutamate receptors that was performed using postmortem brains of the patients are described. The results included a significant increase in the glutamate receptors in the several cortical fields of the schizophrenic brains, with its distribution strongly implicates the involvement of the two major association fields, the prefrontal and the parietal. As a conclusion, "the association cortex hypothesis of schizophrenia" is suggested, which implies a glutamatergic hypoactivity in the associative cortices is involved in the course of schizophrenia.

要旨

統合失調症は1%近い発症危険率をもち、世界的に広く認められる代表的な精神疾患である。思春期・青年期に好発し、多彩な精神症状を呈しつつ再燃を繰り返しながら慢性的に経過するもので、クレベリン以来、進行性かつ予後不良の疾患とされてきた。かつて統合失調症には有効な治療法が存在しなかったが、1952年に最初の抗精神病薬であるクロルプロマジンが開発されて以来、薬物療法が長足の進歩を遂げた。その結果、予後は劇的に改善され、既に重症疾患ではなくなったとの認識があるが、わが国では精神科入院者数の60%以上を依然として統合失調症の患者が占めており、その中には少なからぬ社会的入院者が含まれている。

統合失調症の発症機序に関しては、抗精神病薬の作用機序や覚醒剤精神病の知見などにもとづいて、ドーパミン神経伝達の過活動を想定するドーパミン仮説が有力視されてきたが、陰性症状や慢性化した陽性症状には抗精神病薬の効果が乏しいことなどから、同仮説の限界も指摘されている。ドーパミン仮説を補完しより包括的な疾患理解と治療方略を指向するものとして、統合失調症脳内におけるグルタミン酸神経伝達の低活動を想定するグルタミン酸仮説が挙げられる。本稿ではグルタミン酸仮説の根拠を紹介するとともに、統合失調症死後脳におけるグルタミン酸受容体研究成果を紹介するとともに、その課題と将来性について論じた。また、死後脳研究におけるグルタミン酸受容体増加所見の分布を踏まえ、前頭連合野と頭頂連合野の変調が統合失調症の症状形成に関与することを推定し、「統合失調症の連合野仮説」の可能性について検討した。解決すべき課題は多く残されているものの、今後の研究の方向を

¹⁾ 放送大学教授 (「生活と福祉」コース)

決定するうえで「連合野仮説」は有益な示唆を含むものと考えられる。

はじめに～精神分裂病の世紀

Schizophrenia に対する訳語が「精神分裂病」から「統合失調症」に改められたのは、2002年8月のことであった。遡って欧米の医学会で Schizophrenia の概念と名称が確定したのはちょうど19世紀から20世紀への変り目の頃である。我が国の医学界は直ちにこれを取り入れ、その際に「精神分裂病」という訳語を当てたものであるから、訳語も原語と同じく1900年前後に誕生したのである。従って1900年前後から2002年まで、20世紀の全体とほぼ一致する百年が、「精神分裂病」という言葉の有効期間ということになる。

プロイラー父 Bleuler, E. の提唱した Schizophrenie (独) はギリシア語を用いた造語で、σχίζο (分裂) + φρενία (横隔膜、精神) が原義である。従って「精神分裂病」という言葉は逐語変換としては正しい。ただし社会的機能までも含めた生きる用語として適切であるかどうかは別の問題である。プロイラーが考えていたのは精神分析的な防衛機制としての分裂 Spaltung (独)、splitting (英) であったというが、そうした予備知識を持たない者にとっては端的に「精神そのものの分裂 (!)」としか聞こえないということが第一にある。もっとも、これは翻訳の責任ではない。

第二は翻訳の問題である。ヨーロッパ文化圏の人々が schizophrenia という言葉を聞いたとして、よほどの教養人でもなければそれが「精神の分裂」を意味するとは察し得ないし、だからこそわざわざギリシア語を装う意味もあったのであろう。これに対して日本語で「精神分裂病」と聞けば、逆によほど疎い者でない限り震え上がらずにはいられない。逐語変換が翻訳の適切さを保証しない典型例と言えるかもしれない。この恐るべき訳語を与えられた瞬間に、わが国の患者の道行きもあらかた定まったと言え、善意の翻訳者に対して酷に過ぎようか。もちろん名称の不適切は問題の一面に過ぎず、水上に現れた氷山の一角でしかない。それにしてもこの名称は、あまりにも大きな苦痛を患者と家族に課してきた。

この百年を「精神分裂病の世紀」と呼んでみたい気持ちがある。筆者にはある。「統合失調症の」ではなく「精神分裂病の」である。この病気が社会の中で発揮してきた標徴としての意味は、それほど大きく重かった。後述するような記述レベルでの重要性にとどまらず、この病気が～あるいはこの名称が～ある種の象徴として扱われてきたことが重いのである。二大精神病と言われる一方の躁鬱病が、まだしも了解可能で比較的良性的な「身近な病」と受けとられたのとは対照的に、「精神分裂病」は了解不能で予後不良な不治の病であり、「あちら側の」事態と見なされてきた。前者は「気が沈み／気が大きくなる」ものであるが、後者は

より根本的に「気が違う」ものなのである。そこに疾患そのものの特性が反映されているとしても、より強く反映されているのは、そうした「気の違い」に対するわれわれの過剰な敏感さのほうではないか。そうした敏感さこそが、わが国の20世紀をそのような精神障害者の(とりわけ「精神分裂病」患者の)受難の時代にしたのではなかったか。

そしてこのことは、単にメンタルヘルスや精神障害をめぐる意識の問題であるだけでなく、世界史とか国際社会とかいった大きな文脈の中に投げこまれたわが国における、より深く広い不安と緊張の問題でもあるように筆者には思われる。たとえば東京オリンピック開幕を間近に控えたある日、症状の命ずるままにライシャワー駐日米国大使を刺した19歳の未治療の患者に対して、日本の社会全体があれほど無慈悲で過敏な反応を起こしたこと、そして患者自身が自分は冷戦下におけるアメリカの国際戦略の被害者であるとの「妄想」を抱いていたこと、そこには今あらためて熟慮すべき問題があるように思われる。

当時この病気は、既に抗精神病薬によって治療可能なものとなっていたが、人はそれを知らなかったし、おそらく知ろうともしなかったであろう。時移ってその効果が浸透し、「もはや schizophrenia は予後不良の進行性疾患ではなくなった」¹⁾と宣言される頃、外の世界においては冷戦構造が思いがけない形で終焉を迎えつつあった。それはまた、度重なる不祥事と海外からの圧力に押されての改革を繰り返した末に、わが国の精神保健福祉制度がようやく体裁を整えた時期でもあった。このように「精神分裂病」をとりまく環境が大きく変化し、標徴としての意味が空洞化してくるのを待っていたかのように名称の変更が行われたのである。患者や家族のためを図るならば、はるかに早い時点で変更されるべきものであったし、学術用語としての正しさの問題から見ても再考の余地はずっと以前からあった。しかしそれは現実にはとりあげられず、実行されなかった。

なぜこの時期に、この変更が実現したのだろうか。それは病気そのものが馴化され軽症化したとの認識、そしてこの病気の標徴としての役割が社会の変化によって不要になったとの認識が、病気をとりまく者の中に優勢になったからではないだろうか。要するに、名称を決定する側の精神構造は大して変わってはいない。変わったのは時代であり病気に対する意味づけである。「病気」は自然現象であると同時に社会の産物でもあり、それが変わったというのである。「精神分裂病」と呼ばれてきた病気が、今ではそう呼ぶ必要のないものになった、だから名称を実態に合わせて変更することが受け容れられた、筆者にはそのように感じられる。病気の生成にもその命名や処遇にも、われわれ自身の意識が関わっている。精神疾患とはそういうものではないか。

あらましこういった問題意識をもって「精神分裂病の世紀」を考えてみるのが、筆者の関心事としてある。たいへん大きな宿題であり、どこまで行けるか甚だ心許ないが、ともかく始める他はない。本稿では準備作業の一環として、統合失調症の生物学的研究がある視点から足早にたどり、その到達点を確認しておくとするものである。もとより、乱雑な覚え書きの域を出るものではない。

I. 統合失調症という病気

まずは統合失調症という病気について教科書的なまとめを記しておく。統合失調症に関する情報は膨大なものであるので、次節以下の叙述に必要な範囲で取捨選択する²⁾。

1. 概念と歴史

この病気がひとつのまとまりとして認められたのは、歴史の中では新しい。Kraepelin, E. (ドイツ) は、精神疾患を脳という器官の異常として理解する身体主義の立場から、さまざまな疾患の継時的な経過と終末状態に着目して膨大な資料を収集した。そして1896年に、それまで破瓜病、緊張病、妄想性痴呆など別々の名で呼ばれていた疾患群をひとまとめにして早発性痴呆 Dementia praecox と呼ぶことを提唱した。躁うつ病が周期性の経過をとり寛解後には欠陥を残さないのに対して、この病気が基本的に進行性の経過をたどって欠陥を深めていくことを重視したのである。

しかしこの命名に対しては「痴呆」の意味などをめぐって当初から批判があり、すぐに修正が必要になった。精神医学者ブロイラー Bleuler, E. (ドイツ語圏スイス) は、連合心理学や精神分析学の影響を受けつつこの疾患の症状を詳しく検討した。そして経過よりも精神症状の特徴と彼自身の理解に基づく心理力動を重視して、これを精神分裂病群 Gruppe der Schizophrenien と呼んだ。この Schizophrenie (英: schizophrenia) という名称が広く定着して現在に至っている。わが国では長く「精神分裂病」という訳語が用いられてきたが、2002年から「統合失調症」に変更されたのは冒頭に述べたとおりである。変更は日本精神神経学会が主導したもので、当事者アンケートも行われ参考にされた。「スキゾフレニア」「クレペリン・ブロイラー症候群」「統合失調症」の三案に絞られた末、最終的に「統合失調症」に落ち着いた。本稿も以下では原則としてこの呼称を用いる。

かつて統合失調症は不治の難病とされ、入院患者の多くは回復の見通しが立たぬまま、しばしば生涯にわたる病院生活を余儀なくされた。抗精神病薬の導入はこうした状況を根底から覆したが、これについては項をあらためて述べることにする。

2. 症状と診断

統合失調症の症状は①幻覚・妄想、②思考・認知の

障害、③感情・意欲の障害など、広い領域にわたり複雑多彩である。ただし、意識障害や知能の障害は原則として起きない。「統合失調」という呼称は、「要素的な心理機能の欠損ではない」という含みを持つ点で、病態の特徴をよく表したものと言える。

統合失調症の多彩な症状を理解するにあたって、大きく陰性症状と陽性症状に大別するのが便利である。

統合失調症の陰性症状 negative symptoms は正常な精神機能が減弱あるいは欠如するもので、感情の鈍麻・平板化、意欲・自発性の欠如、会話貧困、寡動、社会的ひきこもりなどが含まれる。いっぽう陽性症状 positive symptoms は産出性症状 productive symptoms とも呼ばれ、正常では見られない奇異な精神活動が出現するものであり、幻覚、妄想、緊張病症状、了解不能な奇異な言動、顕著な思考障害などが含まれる。

統合失調症の症状の意味づけや分類をめぐっては、さまざまな理論が提出されてきた。

ブロイラー (前出) は、統合失調症の経過中に必発の主要症状を基本症状と呼び、連合弛緩 *Associationlockung*、感情障害 *Affectstörung*、自閉 *Autismus*、両価性 *Ambivalenz* をあげた (頭文字をとってブロイラーの 4 A と呼ばれる)。これに対して幻覚、妄想、緊張病症状などは、いかにも特徴的ではあるが必発ではないところから副症状と呼んだ。基本症状は客観的な評価の難しいものが多く、理論的意義はさておき実用性には疑問がある。また、基本症状に依拠すると統合失調症の過剰診断が生じやすいとの批判がある。

これと対照的に、シュナイダー *Schneider, K.* (ドイツ) は統合失調症に見られる主な症状を一級症状と二級症状に分類し、前者は分裂病に特異的であるが、後者は非特異的であって他の病気でも見られるとした。そして、一級症状が認められ、かつ身体疾患など他の原因を除外できる場合にのみ、慎重に統合失調症と診断できると主張した。このように抽出された一級症状には陰性症状は全く含まれず、陽性症状の中でも特に統合失調症の特徴をよく表したものの、すなわち自我障害的な性質を備えた幻聴や被作為体験が列挙されている (表1)。これらを指標とすれば過剰診断は避けられるが、一級症状を示さない統合失調症も現実には多くあり、これを見落としかねないという難点がある。

一般に診断においては、診断に用いる基準の感度 *sensitivity* と特異性 *specificity* の兼ね合いが問題となる。この観点からすれば、ブロイラーの基本/副症状は敏感さ、シュナイダーの一級/二級症状は特異性を重視したものと言える。当然、基本症状は特異性に難点があり、一級症状は感度が落ちることになる。ただしブロイラーが基本症状を提唱するにあたって、どこまで実践的な関心に立っていたかは疑わしい。

シュナイダーのほうは一貫して臨床精神医学をこととしていたから、狙いとするところも明快である。抗

表1 シュナイダーの一級症状と二級症状

・一級症状（統合失調症に特異的な症状）
a 思考化声
b 対話形式の幻聴
c 自己の行為に随伴して口出しする形の幻聴
d 身体への影響体験
e 思考奪取やその他の思考領域での影響体験
f 思考伝播
g 妄想知覚
h 感情や衝動や意志の領域に現れるその他の作為・影響体験
・二級症状（非特異的であり他の疾患でも見られる症状）
a その他の知覚の異常
b 突然の妄想観念
c 困惑
d 抑うつあるいは多幸的な気分変動
e 情緒の貧困化の感覚
f その他の精神症状

精神病薬開発以前には、統合失調症の診断を下すことは予後不良の難病を宣告することに等しかった。早期に診断できて進行を阻止する手立てがないのだとすれば、誠実な臨床家としては統合失調症を見逃す危険よりも、誤って統合失調症のレッテルを貼る害の方を重く見るのが自然であっただろう。

ついでながらシュナイダーは、精神病質の有名な定義を提唱したことで知られている。「その性格の極端な偏りによって、自ら苦しむか社会を苦しめるもの」というのがそれであり、特に「社会を苦しめる」の部分ナチズムに利用されたことが批判の対象ともなる。しかし、シュナイダーの本来の強調点は「性格の偏りはそれ自体で治療対象と考えるべきではなく、何らかの実害を生じた場合にはじめて医療の対象となる」というにあり、ここでも一貫して人間生活に対する過剰な干渉を戒める姿勢をとっていたものと思われる。

プロイラー主義とシュナイダー主義は折衷的な形で多くの臨床家に採用され、統合失調症に関するグロー

バルな共通理解の基調をなすものと考えられる。今日隆盛のDSMもまた、そのような路線に沿って統合失調症の診断基準を構成している（表2）。

3. 経過

統合失調症の経過は、前駆期・急性期・慢性期の順に推移することが通常である。前駆期は本格的な発病に先立つ時期で、抑うつ症状や神経症症状、各種の身体症状や神経衰弱症状など、非特異的な徴候が数週間～数ヶ月、時には年余にわたって続くものである。この時点で発病を予見するのは難しく、後になって遡及的に前駆症状と確認されることが多い。

前駆期に続き、はっきりした陽性症状の出現によって急性期に入る。何となく不気味で意味ありげな感じ、何か起こりそうだが何だか分からないといった異常な切迫感（妄想気分）が募り、やがてこうした異常の「意味」が幻覚や妄想の形で解き明かされるのが、典型的な発病状況であるとされる。有名なムンクの「叫び」は、統合失調症者の体験を具象化する意図で描かれたものではないが、妄想気分の中から明らかな妄想が浮上する発病前後の内的風景の、いわば近似値としてよく引き合いに出されてきた。

これらの妄想は経過とともに次第に確信の度合いが深まり、妄想型では体系的な物語へと発展していく。妄想のテーマは被害関係妄想が圧倒的に多く、注察妄想、追跡妄想、被毒妄想などの形をとるが、慢性期には誇大妄想も見られることがある。

妄想とともに幻覚（大部分は幻聴）が高頻度に出現する。第三者同志が患者を観察し詮索しあっているという対話形式の幻聴や、患者の挙動にいちいち容喙する形の幻聴は統合失調症に特異的なものと考えられ、前記の一級症状にも含まれている。他にも患者に話しかけてくる形のものや、現実の音に重なって声が聞こえる機能幻覚などが認められる。統合失調症はこのように「聞こえる」こととの関係が深く、これに対してありありとした幻視はきわめて少ない。聞こえてくる声の実在性を全く疑わない（自我親和的である）ことも特徴であるとされる。

表2 DSM-IVにおける統合失調症の診断基準（抄）

A 特徴的的症状：以下のうち2つ以上が、1ヶ月間にわたってほとんどいつも存在する。
1. 妄想
2. 幻覚
3. 解体した会話（例：頻繁な脱線または減裂）
4. ひどく解体したまたは緊張病性の行動
5. 陰性症状、すなわち感情の平板化、思考の貧困、または意欲の欠如
【注】妄想が奇異なものである場合、また、幻聴がその人の行動や思考を逐一説明するか、または2つ以上の声が互いに会話しているものである場合は、その症状1つだけでよい。
B. 社会的または職業的機能の低下があること。
C. 障害の持続的な徴候が少なくとも6ヶ月間存在していること。
D. 失調感情障害と気分障害を除外すること。
E. 物質関連障害や一般身体疾患を除外すること。
F. (省略)

自我障害の諸症状も、統合失調症に特徴的である。させられ体験または(被)作為体験(あやつられるままに考え行動してしまい、これに抵抗することができない)は自我の能動性が損なわれたもので、常軌を逸した振る舞いや自傷他害的な行動の背景にはしばしばこうした症状がある。思考の面で自他の区別が乱れるものも多く、思考察知(自分の考えが知られている)、思考伝播(自分の考えが広く知れ渡っている)、思考吹入(考えを吹き込まれる)、思考奪取(考えを抜き取られる)などがある。思考に関しては、このほか思考のまとまりが悪くなる連合弛緩や、その極端としての減裂思考などの他、非論理的・呪術的思考、言語新作などが認められ、言語による交流が困難になる。

感情面では共感性(「打てば響く感じ」などと表現されるもの)の欠如が認められ、疎通性が悪くなる。そこから生ずる独特の冷淡なよそよそしさ - いわゆる統合失調症らしさが患者の印象全体を覆っていく。感情鈍麻や感情の浅薄化、状況にそぐわない不自然な感情の動きなどもみられる。緊張病症状は、緊張病性興奮と緊張病性昏迷の両極端からなり、しかも両者が時間と共に劇的に交代して表れるもので、それぞれ意志発動の亢進および低下のあらわれと考えられる。

このように出現した急性症状の転帰はさまざまである。時とともにある程度症状がおさまることは、本来の自然経過の中でも認められる。ただしその際に何らかの意味で病前の機能水準まで回復しないことが多く、陽性症状や陰性症状がさまざまな組み合わせで残存し社会活動を障害する。やがて急性症状が再燃し、その繰り返しがほとんど人生と同じ長さにわたって続く。これが「不可逆・進行性の経過」と評される所以であり、クレペリン以来、躁鬱病から統合失調症を区別するメルクマールとされてきたところであった。

4. 下位分類

統合失調症の下位分類としては、下記の三つの型が昔から知られている。先に述べたとおり、クレペリン以前にはそれぞれ別の病気として認知されていた。クレペリンは長期の観察によって、三つの型の間で相互に移行がみられること、終末像が共通であることを確認し、これらを一括する早発性痴呆の構想に達したのである。

①妄想型 paranoid type：多くは20歳台後半から30歳以降に発症する。陽性症状が主体で慢性に進行し、陰性症状やパーソナリティの変化は比較的軽度である。このような妄想は経過とともに発展してまとまったストーリーを形成することがあり、妄想体系あるいは妄想構築などと呼ばれる。

②破瓜型 hebephrenic type：10代後半から20代前半に発症し、連合弛緩などの思考障害や不適切な情緒反応を主徴とする。幻聴や非体系的な妄想もしばしば認められる。陰性症状が徐々に進行して無為・閉居の状態に陥ることが多く、予後不良とされてきた。(予後に関しては異論もある)

③緊張型 catatonic type：同じく20歳前後に急激に発症し、緊張病候群を主徴とする。緊張病候群については先に簡単に要約したが、実際に出遭ってみると症状の激しさに圧倒される。筆者の担当したある女子高校生は、病院の玄関を入ったところで立ち止まるなり一歩も動かなくなり、やがてあたりを驚かす大音声で「オオツキ、オオツキ…」と連呼しはじめた。それを何十回か繰り返した末、不意にぴたりと押し黙り、何を言われても答えようとししない。やむなく数人がかりで人形を運ぶようにして病棟へ収容した。緊張病はこのように激しい発症ぶりを示すが、治療に対する反応は良好であるとされる。この少女もセオリー通り、数日のうちに見違えるように落ち着いていったが、「オオツキ」とは何のことか、なぜそのように叫んだのか、自分でも説明することができなかった。

緊張型についてやや詳しく例示したのは、この病型にまつわる不思議を書き留めておくためである。すなわち、緊張型はどこ国でも田園地域に多く観察され、工業化や都市化に伴って減少する傾向が認められるという。このことは以前から指摘されていたが、わが国の事情もそれを裏書きしつつあり、三大都市圏の居住者が全人口の過半におよぶという現状の中で、緊張病の初発患者に遭遇する機会が全国的に減少している。

統合失調症は脳の機能変調による疾患と見なされ、全体としての発症率は世界的に見て大きな差がないとされる。しかし、その下位分類の相対頻度については、このように社会環境の影響を鋭敏に受けるのである。疾患の基本的なプロセスは生物学的な基盤に根ざしており人類種に共通であるが、その症状や病像には文化的な条件が影響すると言いかえてもよい。これはなぜなのか。興味深い点であるが、これまでのところこれに対する釈然とした答は与えられていない。

5. 疫学と病因論

統合失調症の発病危険率 morbidity risk は0.7~0.8%とされ、国や地域の間で大きな違いがない。発症率は生涯罹患率とも呼ばれ、その名の通り平均的なヒトが生涯の中でこの疾患にかかる確率の推定値である。それがオーダーとして1%よりも1%に近いということが、この疾患の頻度の意外な高さを示している。事実、わが国の精神科入院患者総数は約30万人で推移しているが、そのうち約20万人は統合失調症および関連疾患の患者である。この中には相当数の社会的入院者、つまり病状は改善しているが退院後の社会的な受け皿がないために入院継続を余儀なくされる者が含まれている。

外来通院者を正確に把握することは難しい。未治療の者はなおさらであるが、数十万人のオーダーであることは疑いなく、これらをあわせた総患者数は70万人以上ともいわれる。発症年齢は病型によって異なるものの、全体としては思春期~青年期にピークがあり、大多数が15歳~35歳の間に発症する。10歳以下や50歳

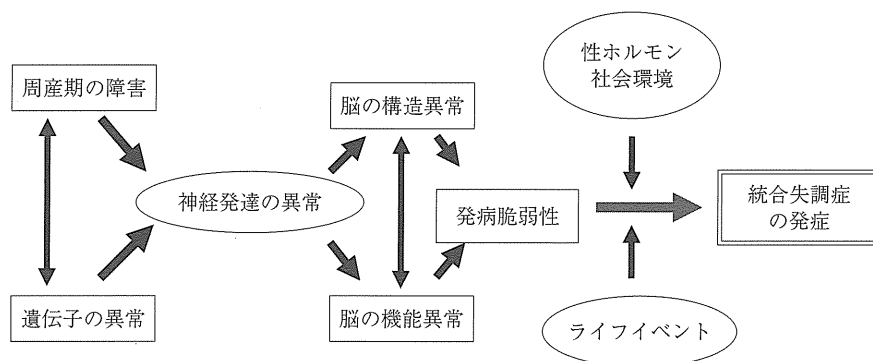


図1 脆弱性-ストレスモデル

以降の発症は非常に少ない。発症率に男女差はないとの報告が多く、発症年齢は男性の方がやや低いとされる。

統合失調症の病因はなお未解明であるが、その発症に対する遺伝と環境の相対寄与については、家族研究などの疫学調査を通じて詳しく検討されてきた。一卵性双生児と二卵性双生児の一致率を比較検討する双生児法は、コーカソイドにおける多胎頻度の高さを背景としてアメリカなどで実施され、重要なデータを提供している。これらのデータに基づき、統合失調症の発症に関する遺伝素因の寄与率は60～70%と推定されている。残り30～40%が環境要因ということになるが、どのような要因がどのように発症に関与するのかわかっていない。遺伝素因にしても、発症に至るメカニズムのうちの何をどう規定しているかは未解明である。遺伝と言っても、単一遺伝子によるメンデル型の遺伝といった単純なものではなく、複数の遺伝子が相加/相乗的に関わる複雑なものであろうことは大方の一致した推測である。統合失調症はheterogenicな症候群であり、実際にはさまざまな異なる亜型を含むことも広く承認されるところで、その一部に遺伝性の強い亜型が存在する可能性があることは、他の多くの疾患の例からも首肯される。

最近よく言及されるものとして、脆弱性-ストレスモデルと呼ばれるものがある。遺伝などに規定された脆弱性（発症準備性）が存在するところに各種の環境ストレスが加わり、発症に至るとするものである（図1）。体質的素因と環境要因、双方の寄与をバランスよく考慮しようというもので、むしろ常識的なものともいえる。一見、多くの生活習慣病とよく似た図式にも見えるが、そうしてみるとあらためてこの病気が思春期・青年期に初発することの意味を考えさせられる。このモデルにいう「ストレス」は、長期にわたる負荷の蓄積が慢性的に影響を与えるといったものではなく、発症素因を急激に顕在化させる思春期の一撃としてイメージすべきものであろう。

こうした「一撃」と発症との関係が目に見えて明らかな場合には「結実因子」として記載されることになる。結実因子が存在するケースは、そうでないものに比べて予後がよいことが経験的に知られている。緊張

病の問題とも関わるが、一般に急激に発症するものは寛解導入も比較的順調であり、概して予後がよいとされる。

6. 統合失調症をめぐる二つのトピック

統合失調症をめぐる考えさせられることは多いが、その中から二点を付記しておく。

緊張病が都市化・工業化にともなって減少する不思議は先に述べた。このことに留まらず、統合失調症の病像（上部構造）における時代の空気への鋭敏な反応は、印象に強い点である。

統合失調症の患者にきわめて多い訴えとして「電波をかけられる」というものがあり、「電波体験」という術語になっている。目に見えず発信者も不明でありながら、確かに何らかのメッセージを伝え、どこまでも追ってくる「電波」は、統合失調症の被害体験を現す比喩としてこれほどふさわしいものはない。患者にとっては比喩の域を乗り越し、ありありとした実感として「電波」の实在が語られるのである。

ところで、「電波」というものが一般人の日常生活に根をおろしたのは、いつの時代だったのだろうか。そして、それが統合失調症の妄想ディスクールに取り込まれるのにどれほどの時間を要したのだろうか。「きわめて迅速であったに違いない」というのが筆者の仮説であり、いずれこの点を検証してみたいと考えていたところ、似たような関心を抱いた先人の業績が既にあることを本稿執筆中に知った。松沢病院・巢鴨病院の数千名分のカルテを探索した労作である³⁾。この調査に依れば、「電波」を語る妄想は明治・大正期には見られず昭和初年になって現れており、それ以前は「電気」が同様の訴えにおいてよく語られたという。これを同時期の新聞や出版物と照合してみれば、時代の空気に対する統合失調症の鋭敏さを検証できるだろう。

昭和も後半に入ると、統合失調症の訴えの中にテレビが頻繁に現れるようになる。「テレビニュースで自分のことが報道されており、その証拠にアナウンサーが私に向かって意味ありげに目配せした」といった型の訴えを、筆者自身は「テレビ体験」と呼んでいる。そして「テレビ体験」が今日における一級症状として

ほとんど診断的価値を持つものであることは、多くの精神科医が経験的に感じていたところである。平成に入り、インターネットが訴えの中に恒常的に現れるようになったことは、これまた容易に想像される通りである。

ちなみに「電波」の関連現象である無線電信についてみると、イタリア人マルコーニによる最初の実用化実験が1895年、東京湾で海上一里の無線電信実験が行われたのが1897年、英仏間での無線電信成功は1898年といった足取りで、これはクレペリンによる早発性痴呆の構想（1896年）と同時期である。またラジオ「電波」については、カナダ生まれのアメリカ人フェッセンデンによる試験ラジオ放送の成功は1906年（明治39年）のクリスマス・イヴであり、世界最初の公共放送は1920年（大正9年）にアメリカで行われているから、ちょうど大正年間にアメリカを中心として実験室から一般社会へと広がったことになる。社団法人東京放送局（NHK 東京放送局の前身）における日本初のラジオ放送は1925年（大正14年）であり、翌年1月には元号が昭和にあらたまった。これをもって「電波」のわが国への本格的な到来とするならば、統合失調症の妄想世界への浸透はその後ただちに始まったことになる。

繰り返しになるが、統合失調症は頻度においても分布においても人類種に通用の普遍的な病気であり、脳の機能変調という確かな下部構造を持っている。それにも関わらず、その上部構造においてかくも鋭敏な社会現象への感受性が認められることが、筆者にはきわめて印象深いのである。誤解を恐れず少々乱暴に括るならば、それは躁鬱病者の訴えが時代にかかわらず驚くほど同型であることと、際だった対照をなしている。

もうひとつの論点は、統合失調症の進化論的な意義についてである。人類という種が地球環境に適応していくうえで、この病気はどんな役割を果たしてきたかと言い換えてもよい。この点については、中井久夫による一連のユニークな論考がよく知られている⁴⁾。筆者としてそこに付け加えるものはなく、むしろ中井の示唆を今後にどうかしていくかという課題が残っている。

中井の論は、「統合失調症的な精神のあり方のある側面は、同症の患者に限らずより多くの人間が共有するものである」との認識を前提としている。こうした精神のあり方は、統合失調症という重篤な疾患の発生母胎となる点で、人類にとっての弱点とも言える。一方ではそれを埋め合わせるほどの適応上の利益があり、そのためにこの病気ならびにそれを生み出す精神のあり方が、淘汰されることなく生き残ってきたというのである。

中井一流の精緻詳細な論考を正確に理解できているかどうか心許ないが、彼の指摘する統合失調症的な精神のあり方とは、「微細な変化を鋭敏に検出することに適した微分回路」といったものである。空気の中か

らかすかな危険の徴候を嗅ぎとる、狩猟人（絶滅に瀕したブッシュマン、あるいは農耕牧畜の開始以前に全人類がそうであったもの）にとって、この種の能力は日々の生存に関わる必須のものであった。やがて農耕牧畜の開始にともなって、強迫性と絶えざる修復、ノイズを吸収する安定した回路といったものの必要性が高まり、優勢となる。そうした歴史段階において、微分回路は副次的な地位に置かれたが、なお時代の変わり目や社会の危機にあたって、危険をいち早く察知するという役割を担っていた。

今日ではどうだろうか。冷戦後の世界では、社会の変化はシステムの上部にとどまるものではなく、システムそのものの変化が予告なく恒常的に進行する。そのような世界において統合失調症が（そして躁鬱病が）どんな運命をたどりつつあるのか。筆者の考えについては、本稿の末尾に簡単に記してみたい。

Ⅱ. クロルプロマジン革命からドーパミン仮説へ

1. 前史

統合失調症の起源について、確かなことは分からない。人類の歴史と共に古いのではないかの想定にはそれなりの根拠があり、筆者自身その説に与するものである。ただし、近代以降に出現してきたものとする異説もあり、ことの性質上単純には決し難い⁵⁾。病気自体が古くから存在したとしても、その表現型に変化や遷移のありえたことは前述の緊張病問題からも推測される。

病気の起源はさておき、ひとつ確かなことは、この病気に対する有効な治療法がつい最近まで存在しなかったということである。統合失調症に限らず、脳の機能的・器質的異常に基盤をもつ本格的な精神疾患が共通に抱える大きな限界であった。

栄養や衛生といった一般的な配慮～それすら、病気の結果としてふんだんに与えられるよりは逆に剥夺される場合が多かったであろうが～を別にすれば、統合失調症の治療法としてはいわゆるショック療法があるばかりであった。各種のショック療法は1930年代に次々に考案された。カルジアゾルけいれん療法、電気ショック療法 electric shock treatment (EST) または電気けいれん療法 electric convulsive treatment (ECT)、インスリン・ショック療法 insulin shock therapy (IST) が知られる。今日から見れば酷いものようであるが、いずれも真摯な治療的試みであった。

カルジアゾルや電気ショックの場合、統合失調症とてんかんは合併が少ないなどの経験的事実から、両者は拮抗的な脳内過程をもつとの推測が背景としてあった。その論理的な帰結として、人工的にけいれんを起せば精神症状を治療できるのではないかと考えられたのである。インスリン・ショックについても、インスリン投与後に偶然に低血糖ショックを起こした患者において、精神症状の改善が見られたことから考案さ

れたものであった。これらのショック療法は、クロルプロマジンが開発されるまでほぼ20年間にわたって、統合失調症の主要な治療法であり続けた。「精神分裂病」という名称に対する恐れには、この種のショック療法の侵襲的なイメージも加味されていたであろう。当時の治療風景に関する記録を読むと、繰り返されるインスリン・ショック治療の合間に精神療法家が懸命にアプローチする様子が描かれている⁶⁾。命を張ったショック療法のなげなしの成果を手ですくうような作業であり、感動的である。

やや話が逸れるが、これらショック療法から連想されるものに、進行麻痺（梅毒が脳を冒して生じる進行性の精神疾患）に対するマラリア発熱療法（駆梅療法）がある。これも、熱性疾患の後に進行麻痺が軽快するとの経験的事実から生まれたもので、進行麻痺の患者にマラリア病原体を移植してマラリアによる弛張熱を起こさせ、その後にマラリアの治療薬を投与してマラリアを駆除するものである。「毒をもって毒を制す」の典型であるが、この治療法によって進行麻痺の1/4~1/3に完全寛解が、同じく1/4~1/3に部分寛解が期待されるようになった。進行麻痺が予後絶対不良の悲惨な病気であったことを考えれば、この数字は不完全とはいえ画期的な成果といえる。考案者の Wagner von Jauregg, J. (オーストリア) は1927年に、精神医学領域において初めてのノーベル賞を受賞した。

ショック療法やマラリア発熱療法はその後の薬物療法の発達によって不要となり、今日では行われていない。ただしECTだけは復活した。昔のような「生がけ」ではなく、麻酔科の協力のもとに麻酔薬・筋弛緩薬を投与して行う無けいれん性ECTが新時代の標準型である。（「無けいれん性ECT」では名辞矛盾であるから、通電療法とでも改名すべきであろう。）ECTの最良の適応はうつ病であり、即効性があるうえ意外にも安全性がきわめて高い。焦燥や希死念慮が強くて急を要する場合や、高齢や身体疾患などで薬物副作用が懸念される場合に重用される。筆者留学の時期（1994-97）、米国ワシントン大学の精神科は外来に2基のECT設備を用意していた。案内してくれた若手医師が誇らしげに語ったところによれば、うつ病の再発予防の目的で維持ECTを受けるため、定期的に通ってくる患者が相当数あるとのことであった。

ショック療法とあわせて、ロボットミー（前頭葉白質切截術）に触れねばならない。ロボットミーは Moniz, E. (ポルトガル) によって創始され、Freeman, W. と Watts, J.W. の標準法を経て、さまざまな術式が考案された。標準的なものではこめかみあたりの頭蓋骨（側頭骨と前頭骨の縫合線上）に小さな穴を開け、そこから平たいヘラを脳内に差し込んで、一定の角度・方向に扇状に動かす。当然その部分で脳の神経繊維が切断されることになる。標準法では、前頭葉の前方領域とその他の領域が離断される。統合失調症とくに慢性妄想型、難治性うつ病、爆発性性格、癌末期の疼痛などが適応とされた。一時は世界的に広く行われ、こ

れらの症状に一定の効果を示したとされる。

ロボットミーについて、その後の脳科学の成果を知っている今日の我々としては、空恐ろしさを禁じ得ないものがある。前頭葉の最前方に位置する前頭前野には、いわゆる前頭連合野が存在する。人間の自発的な意志や判断、特に道徳的判断や良心に関わる心理過程などにこの部位が与ることが知られ、「人間らしさ」を司ると目される領域である。そこを離断すれば病的な精神活動が鎮静することは理解しやすいが、同時に正常な精神活動が損なわれることもまた容易に推測されよう。事実、ロボットミーには自発性の低下や重大な人格変化が「副作用」として生じることが警告されていた。筆者自身、研修医時代に勤務した精神科病院で、ロボットミーの既往のある患者を数名担当したことがある。既に高齢の長期在院患者ばかりで、気力に乏しく緩慢な行動様式が統合失調症の欠陥状態であるのか、ロボットミーの後遺症であるのかは判じがたく、ロボットミーの跡を示す頭部CT所見を前に複雑な思いに浸ったことであった。

現時点でロボットミーの発想を批判するのはたやすいことであり、また現代人として当然の反応でもある。いっぽうで、この病気の重症例がどれほど激しい症状に苛まれ悲惨な症状を呈するか、それを知らずに今をもって当時を裁くことが、建設的な姿勢であるとも言い難い。ある種の薬物療法は、薬物というヘラを用いたロボットミーに他ならないとの批判がある。現代人は現代の問題に真摯に対峙することによって、過去の教訓を生かすべきであろう。

ついでながら、ロボットミーを創始した Moniz という人物は一個の巨人であるらしい。1874年ポルトガル北部の小邑アベンカに生まれ、神経学をフランスで学び、25歳以降コインブラ、ついでリスボン大学で神経学教授を勤める。同時に政界でも活躍し、26歳から40歳までポルトガルの国会議員を歴任。第一次世界大戦中の1917年に42歳で外務大臣となり、パリ講和会議ではポルトガルの首席代表を務めた。戦後は政界を引いて医学に専心し、X線による脳血管造影法を開発するなどの後、61歳でロボットミー法の考案に至る。64歳の時に自分の患者が放った銃弾を脊髄に受け、以後の人生に障害を負うことになった。1949年75歳の年、ロボットミー創始の功績に対して、ポルトガル人としては今日まで唯一のノーベル医学・生理学賞を授与される。その後6年生き満81歳でリスボンにて永眠した。78歳の時、彼のもとにも届いたであろうクロルプロマジン開発の報をどのように受け止めたかは、残念ながら手許の資料では分からない。

2. クロルプロマジン革命とそのインパクト

Moniz によるロボットミー創始に対してノーベル賞が与えられたとき、精神医学の歴史を根本から書き換える発見は目前に迫っていた。1952年は精神医学史上、まさしく特筆に値するものとなる。抗精神病薬クロルプロマジンの発見によってである。

クロルプロマジンとはフェノチアジンと呼ばれる薬物の一種で、もともと麻酔薬の候補物質として開発されたが、その方面では期待はずれにおわった。しかし、その効き方をみていたある人物が、これを精神疾患の治療に転用してはどうかと考え、後に「遮断カクテル」と呼ばれることになる一群の物質をもうひとりの人物に手渡した。渡された人物はアイデアを実行に移し、そして劇的な効果を見いだしたのである。

この二人の名はよく知られている。「遮断カクテル」を手渡したのは薬理学者アンリ・ラボリ Laborit, H.、受けとったのは精神科医ジャン・ドレー Deray, J.、いずれもフランス人である。フランス人は神経学の領域で数多くの貢献を為してきたが、その伝統にまた大きな一歩を加えたと言えよう。二人の接触・交流の背景などはよく分からない。「遮断カクテル」は三種類の薬物の合剤で、ドレーはこれをまず躁鬱病の患者に、ついで統合失調症の患者に投与し、後者において著効を見いだした。鎮静作用に続いて抗精神病作用が現れ、統合失調症特有の幻覚や妄想が日ならずして消退していった。薬効はカクテル中のクロルプロマジンによることが、ほどなく判明した。

このニュースが当時どのように伝わったか、いずれ資料で確認してみたいと思う。ただ、精神科領域に関して言えば、短時間のうちに文字通り世界を駆け巡ったことは想像に難くない。そしてどのように受け止められたか。「統合失調症の治療薬が開発された」と聞かされても、筆者自身であれば容易には信じなかつただろう。ショック療法や精神外科といった長い困難の後に、薬で、しかも単純にただ一種の薬を服用させるだけで統合失調症が治るなどとは、まさに「あり得ない」と考えたはずである。しかし論より証拠、事実は何よりも雄弁である。クロルプロマジンが世界中で使われるようになるのに、ほとんど時間はかからなかつた。

クロルプロマジンの発見から5年後、パウル・ヤンセン Janssen, P. (ベルギー) がハロペリドールを開発する。ハロペリドールはクロルプロマジンの約50倍の力価をもつ強力な抗精神病薬であり、1990年代に入って新世代の抗精神病薬が導入されるまでは、統合失調症治療の主剤として圧倒的なシェアを誇っていた。クロルプロマジンとはフェノチアジン系、ハロペリドールはブチロフェノン系薬剤のプロトタイプとして姉妹薬剤の開発を促し、さらに他系統の薬剤が多数開発され、統合失調症の治療手段を豊富にするとともに、同症の予後を著しく改善した。schizophrenia の名づけ親であるプロイラーの息子、マンフレート・プロイラー Bleuler, M. (スイス) が1940年と1965年に行った予後調査は、その中間時点で起きたクロルプロマジン開発の効果を申し分なく現している (図2)。

この一連のできごとが精神医学と精神科医療に与えたインパクトは広汎かつ甚大なもので、まさしく「革命」と呼ぶに値する。その意義を、以下に要約してみよう。

①統合失調症という人類の宿病に治療の道が開かれたこと：

前節に述べた統合失調症の量的・質的な重さを考えれば、このこと自体が精神医学における画期的な進歩であったことは容易に理解できる。

②統合失調症のみならず精神疾患一般に治療の期待が持てるようになったこと：

統合失調症という難治の精神疾患が治療可能となったことは、この分野の関係者を大いに勇気づけ努力を促進した。事実、躁鬱病に関しては1950年代後半に三環系抗うつ薬イミプラミンが開発され、その後リチウム塩に抗躁作用(気分安定作用)が発見されて本格的な治療が可能となった。以下、抗不安薬の開発、抗うつ薬の適応拡大など、今日に至る道が順次開けていく。

③このような治療革命が薬物療法の方向から起きたこと：

古来、精神医学においては身体主義と心理主義の二つの大きな潮流が存在し、両者が拮抗しながら進んできた。クロルプロマジン革命によってそのバランスは身体主義の側に大きく傾斜したといえる。殊に精神分析が盛んであったアメリカにおいて、バランスの変動の振れ幅は大きなものであつたであろう。その後の半世紀あまりの流れは、精神医学の長い歴史の中で前例のないほど身体主義優位に傾いている。

④これによって精神療法の適応が広がったこと：

一見、前項と矛盾するようであるが、そうではない。薬物療法出現以前には、統合失調症は精神療法の歯が立たない難病であつた。薬物療法によって統合失調症の中核症状が抑制され患者の疎通性が回復してくるにつれ、はじめて精神療法的働きかけを行う余地が出てきたのである。抗精神病薬は統合失調症の治療に不可欠であるが、それだけで患者のもつすべての問題を解決できるわけではない。残存する精神症状への対応や服薬の動機づけ、病気を抱えて生きるさまざまな不安への対処、社会復帰に向けての社会技能訓練など、精神療法に委ねられる課題は多彩である。そうした広い適応の道を開いたのは実は抗精神病薬であつた。

このことは精神科病院に保存されている古いカルテをたどってみるとよく分かる。抗精神病薬開発以前のカルテは薄い。患者を収容していても施す治療がないからであり、身体疾患に対する治療の記録や、状態の悪化にともなって施行されたECTの記録が散見される程度である。抗精神病薬が導入されると、その処方が記録される結果、カルテは厚くなり始める。それにやや遅れて、個人や集団の精神療法、院内デイケアや作業療法の記録が加わって、カルテは加速度的に分厚いものになっていく。このように薬物療法と精神療法は排他的なものではなく、相補的なものなのである。

⑤これによって精神科地域医療の道が開かれたこと：

欧米の多くの地域では抗精神病薬の出現以後、病院に収容されていた患者の地域社会への復帰が促進さ



図2 統合失調症の経過と予後 (M. プロイラーによる)

れ、病院においても開放的処遇が浸透するようになった。抗精神病薬は精神科地域療法の技術的基盤を与えたと言っても過言ではない。ただし、この点については残念ながら太字の注をつけねばならない。明治維新において遅れて出発したわが国では、歴史の位相が一段階ずれていたのである。

1900年(明治33年)、「精神分裂病の世紀」の劈頭に制定された「精神病者監護法」(注:「看護法」の誤記ではない)は、精神障害者の保護監督を旧民法下の

「家」の責任と定め、その目的のために私宅監置(いわゆる座敷牢への監禁)を行うことを認めていた。この法律が戦後改革の中で廃止されたのが1950年であり、同時に成立した精神衛生法などに基づいて、病院への収容とそこでの治療がようやく動き出してわずか2年というのが、クロルプロマジン開発当時のわが国の状況であった。ミシェル・フーコー Foucault, M. が「大いなる閉じ込め」と呼んだヨーロッパ近世の大収容⁷⁾を、大急ぎでなぞる段階が始まったばかり

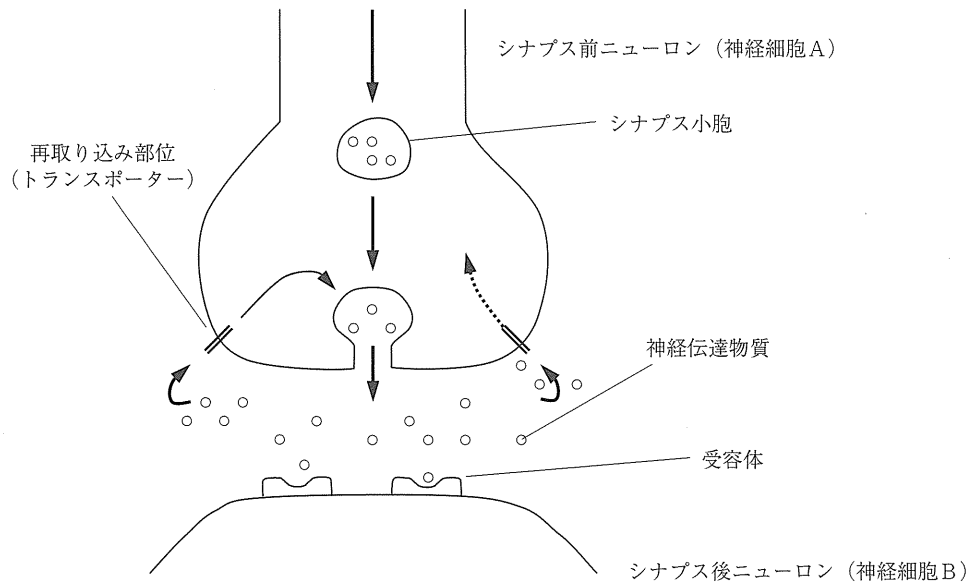


図3 神経伝達の基本図式

だったのである。精神科病床の絶対的な不足を背景に精神病院の建設ラッシュが起き、新設の病院はできる端から満床になるのが常であった。

このように世界標準とは逆に「地域から病院へ」の精神障害者の移動現象が続く中で、わが国にもすみやかに導入された抗精神病薬は患者の地域復帰を支えるのではなく、病院環境への馴化を促進する役割を負ったと言わざるを得ない。こうした流れがようやく終息し、恒常的なオーバーベッドが解消されるのは1990年代に入ってからであり、そこでようやく地域精神医療もスタートラインについたのである。

以上、クロルプロマジン革命の意義についてごく概略を素描したが、本稿の問題意識からはもうひとつ挙げておくべき重要な意義がある。すなわち、

⑥抗精神病薬の作用機序を検討することによって、統合失調症の本態を解明する可能性が開かれたこと：

治療薬の作用機序を検討することによって疾患の本態に迫るとは、話の順序が逆であるように思われる。「まず病気の本態を解明し、その理解に基づいて治療法を開発する」というのが理性の要求である。しかし現実には必ずしもそうではなかった。経験的に編み出された治療法が先に存在し、その機序を検討することによって事後的に病気のからくりが判明する、そうしたプロセスこそがつい最近までの定型だったのである。ジェンナーが愛息に自作の天然痘ワクチンを注射した時、彼を支えたのは当時まだ存在していなかった免疫理論ではなく、「牛痘に罹患したものは天然痘に罹らない」という経験的事実であった。

精神医学においては、これまでのところこの古典的な定型を崩す例は存在していない。統合失調症についても事情は同様であった。

3. 抗精神病薬の作用機序とドーパミン仮説

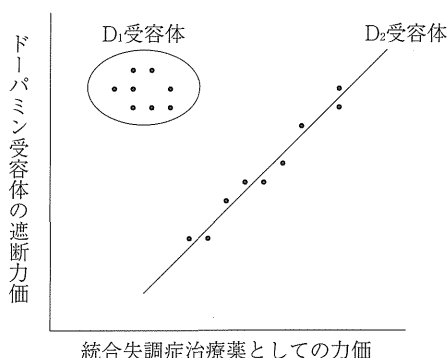
統合失調症の場合、フェノチアジン系やブチロフェ

ノン系の薬物の共通特性として浮かびあがってきたのは、ドーパミン神経伝達を抑制するという特徴であった。

神経細胞の機能的特徴は情報伝達にある。情報伝達は個々の神経細胞内部では、イオンに対する膜の透過性の変化を介して電気的に行われるが、細胞同士の間には微細な間隙（シナプス）があって電気刺激は直接伝わらない。シナプスにおいて情報伝達を担当するのが神経伝達物質である。細胞Aの内部にあるシナプス小胞内に蓄えられた神経伝達物質は、電気的刺激に応じてシナプス間隙に開口放出される。放出された細胞伝達物質は、細胞Bの膜表面上にある受容体に結合し、受容体とカップルしたBの細胞内伝達系が起動することによって情報が伝わることになる。神経伝達物質と受容体の結合はごく短時間の可逆的なもので、受容体から離れた神経伝達物質は細胞Aの膜表面上にある再取り込み機構によって細胞内に取り込まれ、一部はシナプス小胞内に回収されて再利用される（図3）。

神経伝達物質は、今日まで100種類近くが知られている。ノルアドレナリン、アセチルコリン、セロトニンなどは人口に膾炙したものであるが、中には後述するグルタミン酸やグリシンなど、やや意外と思われるようなものも多い。ドーパミンはこうした神経伝達物質の一種であり、ノルアドレナリン、アドレナリンなど類似の構造をもつものとあわせてカテコラミン（カテコールアミン）catecholamineに分類される。

ドーパミン神経伝達は、脳内で比較的限局された分布を示す。ドーパミンを産生する細胞群は、中脳の黒質や同じく中脳の腹側被蓋野と呼ばれる領域に集中し、そこから伸びた軸索の投射を受ける部位も、線条体、側坐核、前頭前野などいくつかの領域に限定されている。ドーパミンはメディアではしばしば「快樂ホルモン」などと呼ばれ、エンドルフィン類（脳内モル



水平軸に亜急性統合失調症の治療における力価、垂直軸にその薬物のD₂受容体遮断力価をとり、各種の抗精神病薬をこの座標上にプロットすると、正の相関を示す直線上にきれいに並ぶ。D₁受容体ではこのような関係は見られない

図4 抗精神病薬の治療効果とドーパミン受容体遮断力価

ヒネ様物質)と同列に扱われている。ドーパミンがいわゆる報酬系に関わることは事実と考えられるが、後述の覚醒剤精神病などからも分かるとおり、これを単純に快感性の担体と考えることには無理がある。

抗精神病薬は、そのドーパミンの神経伝達を遮断することが判明した。やや詳しく言えば、抗精神病薬はドーパミンの受容体を遮断する。それもドーパミン受容体のいくつかのサブタイプ subtype のうち、D₂と呼ばれるサブタイプの受容体を選択的に遮断することが分かってきた。遮断のメカニズムは競合的阻害と呼ばれるもので、抗精神病薬自体がD₂受容体と親和性をもってこれと結合するために、神経伝達物質の受容体への結合が妨げられるのである。この場合、仮に抗精神病薬が受容体とカップルした情報伝達系を起動する作用をもつならば、受容体に対する外来性の作動薬として神経伝達物質と同様の働きを生じるが、抗精神病薬はそのような作用を欠くためドーパミンの結合を単純に阻害し、結果的に神経伝達を遮断することになるのである。

Seeman, P. の提示したデータは説得力のあるものであった⁸⁾。直交座標の一方の軸に亜急性統合失調症の治療における力価、他方の軸にその薬物のD₂受容体遮断力価をとり、各種の抗精神病薬をこの座標上にプロットすると、正の相関を示すきれいな直線上に並ぶのである(図4)。同じドーパミンでも、D₁受容体遮断力価と抗精神病薬の作用力価との間にはこのような関係は見られない(同)。このことから考えて、抗精神病薬の治療効果は主としてドーパミンD₂受容体遮断作用を通じて発揮されるものと考えられた。

先に述べた統合失調症の症状分類に関して言えば、抗精神病薬が有効なのは主として急性期の陽性症状である。陰性症状に対して有効な薬物がないことが今日に至るまで治療上の大きな限界となってきた。また同じ陽性症状であっても、発病当初の急性期には薬物療法の効果は大きい、慢性化した症状に対しては抗精神病薬の効果が劣る。以上より、統合失調症の広く多

彩な症状のうち、急性期の陽性症状はD₂受容体を介したドーパミン神経伝達の過活動が関与していること、陰性症状や慢性化のメカニズムについてはまた別の説明が要請されることが推測できる。ドーパミン神経伝達の過活動が統合失調症の背景に存在するというこの考え方がドーパミン仮説と呼ばれるものであり、今日広く承認されるものとなっている。

なお抗精神病薬の効果としては、以上に述べたように急性期の陽性症状を改善することのほか、比較的少量の維持投与によって再燃を予防する効果のあることが見逃せない。治療および患者援助において、服薬の動機づけが急所となる所以である。同時に理論面では、再燃をくりかえしつつ進行する統合失調症特有の縦断経過に、ドーパミン神経伝達が関与することを示唆する点でも重要と思われる。

4. 覚醒剤精神病～ドーパミン仮説の裏の根拠

ドーパミン仮説には、以上のちょうど「裏」に相当する一群の根拠がある。覚醒剤精神病がそれである。

メタンフェタミン(商品名:ヒロポン)をはじめとするアンフェタミン類は覚醒剤とも呼ばれ、わが国では違法嗜癖薬物の代表格となっている。第二次大戦中には兵士の士気を鼓舞する目的で投与されたといわれ、戦後に市中に流出した。その後、現在に至るまでつごう三次にわたる流行期が認められている。本旨からはやや逸れるが、覚醒剤乱用の社会史をごく簡単にふりかえっておこう。

第一次乱用期(昭和20年代)は戦後の混乱と荒廃の中で、上記のように流出した覚醒剤が爆発的な流行を呼んだものである。覚醒剤に関する一般的な知識も不足していたのであろう。当時の若者で受験勉強の眠気覚ましに使った経験を語る者も少なくない。筆者もある医科大学の教授からこの種の思い出話を聞いたが、見事に頭が冴えて驚くほど勉強がはかどったという。とはいえこの時期の流行は、戦地からの引き揚げ者や不定期労働者、学生、芸術家や芸能人、暴力団関係者、水商売の女性など比較的使用者が限られていた。ピーク時の昭和29年には5万5千人を超える検挙者を出したが、罰則強化・徹底取締・国民運動などにより昭和33年頃にはほぼ完全に収束した。ただし、この時期に国内での密造が行われるようになり、暴力団の資金源として裏で生き延びたことがその後禍根を遺した。

第二次乱用期の徴候は1970年(昭和45年)頃からみられ、オイルショック後の経済不況を背景に深刻かつ長期化した。一般の主婦やサラリーマン、青少年など「健全な層」への広がり特徴とされるいっぽう、広域暴力団が資金稼ごのために韓国(1970年代)・台湾(80年代)・中国(90年代)などで密造のうえ密輸入する構造が供給側に定着した。昭和59年に2万4千人超の検挙者を出していちおうのピークを越えたが、第一次とは違って完全には鎮静せず、毎年1万人台の検挙者を数えることが現在まで続いている。

1998年1月には、警視庁が「第三次覚醒剤乱用期」を宣言した。携帯電話を使った入手方法の普及とあいまって、中・高校生など未成年者の乱用が急増していることが憂慮された。静脈注射法（通称「ポンプ」）に代わる過熱吸煙法（同「アプリ」）の普及や、北朝鮮を仕出しとする海上ルートの密輸の増大、不法滞在の外国人による販売など、従来とは違ったさまざまな特徴が指摘された。

このように覚醒剤問題は長くわが国の社会を脅かしなお進行中であるが、平成13年頃からは検挙者の減少傾向が認められている。殊に若年層における減少が顕著であり、これは海上密輸ルートの摘発が相次いだため覚醒剤の流通量が減って末端価格が高騰し、若年者には手が出にくくなったことが原因と推測される。いっぽうで乱用者の高齢化や、長期乱用者の精神障害などの問題が指摘されている。平成21年には有名芸能人の覚醒剤汚染が社会的な話題となった。覚醒剤乱用は比較的わが国に特徴的な現象で、世界的にはヘロインをはじめとする麻薬類が今なお薬物問題の中心であり、米国でもコカインなどが焦点であるのと対照を為している。

さて、覚醒剤の薬理作用である。アンフェタミン類は顕著な中枢神経興奮作用を持ち、内服・注射・吸引によって交感神経刺激症状（頻脈、血圧上昇、瞳孔散大、食欲減退）をきたすほか、きわだった精神刺激症状を呈する。眠気や疲労感が消失し、多幸感、気分昂揚、万能感が生じ、頭の働きが活発になったと感じる。性的快感が顕著に昂進するという。こうした作用に対する心理的依存が容易に生じ、遊びで始めたつもりが止められなくなるケースが多い。効果は数時間で切れ疲労や虚脱感などの反跳現象を生ずるため、これを逃れようとして投与を反復する場合もある。反復とともに耐性が形成されて使用量が急増し、使用を抑制できなくなる。

このようにしてメタンフェタミンの大量使用を続けた場合、3ヶ月ほどで明らかな精神病状態が生じるようになる。病像は主として統合失調症に酷似した幻覚妄想状態であるが、躁うつ病状態を示すこともある。幻覚としては幻聴が多く、妄想は被害妄想、ことに周囲から監視、迫害、追跡されるといった内容が多い。「包囲攻撃」からの逃走あるいは逆襲を意図して傷害事件に至ることが珍しくないという。覚醒剤乱用者のほとんどは違法行為の認識があり、暴力団関係者など追跡・攻撃される現実の理由を持つ者も多く、そうした状況が妄想形成を促進するというところもある。

いずれにせよ、幻聴と被害妄想を中核とした覚醒剤精神病の症状・病像は統合失調症に非常によく似ており、薬物履歴や生活史、注射痕などの情報なしに精神症状だけを見た場合、専門医であっても鑑別は難しいとされる。覚醒剤精神病では疎通性が比較的保たれ、陰性症状が乏しいこと、また上記のような攻撃傾向の強いことなどが、統合失調症とわずかに異なる点である。筆者自身のさほど多からぬ経験例は、いずれも覚

醒剤使用の履歴が事前に分かっていたために診断が容易であったが、その情報がなかったとすれば、少なくとも初診の時点で正しく診断することは困難であったと思う。

使用を中止すると、反跳現象による1～2日の傾眠鎮静状態を経て多くは1ヶ月以内に症状が消失する（急性消退型）が、中には数ヶ月にわたって小康と増悪を繰り返すものがある（遷延・持続型）。それ以上精神病症状が続く者ではもともと統合失調症であった可能性があり、この場合は鑑別が難しい。

覚醒剤使用に伴う重要な現象として、いったん覚醒剤を中断した後に再度使用すると、初回よりもはるかに少量・短期間で精神病症状が再燃することが知られており、逆耐性 reverse tolerance などと呼ばれる。逆耐性が形成された場合、再燃は覚醒剤以外の物質の刺激（たとえばアルコール過飲）でも生じ得るし、さらには情動ストレスなどの非特異的刺激によっても起きる場合がある。そしてこの種の過敏性は、いったん形成されると生涯にわたって持続する。ある心理家の卓抜な比喩を借りれば、「一度自転車に乗れるようになった者は、何年ブランクがあっても決して乗り方を忘れないのと同じ」である。この種の危険に対する社会の認識は未だ十分とはいえないであろう。

さて、逆耐性と類似の現象が統合失調症でも指摘されていることが興味深い。台⁹⁾の提唱した「履歴現象」がそれであり、「統合失調症の急性期を経験したという事実が、その後の再燃を起こしやすくする」というふうに表示される。初発の際に脳の中にある病的な回路が形成され、二回目以降はその回路が刺激されることで容易に再燃が生じるとの推測を含んでいる。急性期体験によって再発準備性が生じると言ってもよい。要はここでも「自転車の乗り方を覚えてしまう」のである。忘れようと努めて忘れられる性質のものではない。

以上を要約すれば覚醒剤精神病は、幻覚妄想などの中核症状が統合失調症の急性期の陽性症状に酷似することにおいて、また、縦断経過においてみられる逆耐性が統合失調症の履歴現象／再発準備性と類似することにおいて、統合失調症の近似的なモデルを与えるものと考えられる。

さて、アンフェタミン類はどのような機序でこうした症状を引き起こすのか。これについては動物実験を中心としたおびただしい研究が蓄積されており、これらを粗雑に要約すれば以下のようなことになる。アンフェタミン類を投与された動物の脳内では、ドーパミンの放出がきわめて顕著に促進される。その行動上のあらわれとしてマウスやラットでは、異所行動 locomotion の増加や常同行動 stereotyped behavior の出現が観察され、そうした異常行動と脳内ドーパミンの放出レベルとは概してよく一致・相関する。アンフェタミン類の投与を反復して行くと、ドーパミンの放出が回を追って増強されるとともに、異常行動もより強く表れるようになる。これは行動感作 behavioral sensitization

と呼ばれ、前述の逆耐性と同一の現象を動物モデルで観察しているものと考えられる。こうしたアンフェタミン類の効果は、単回投与の場合も反復投与の場合も抗精神病薬などドーパミン拮抗薬の予備投与によって阻止される。

このように、覚醒剤精神病およびアンフェタミン類を用いた動物実験の所見は、先に述べた抗精神病薬の作用機序に関する所見と鏡像的によく一致し、ドーパミン仮説を表と裏から支えるものとなっている。人の脳内におけるドーパミン神経伝達の活性をリアルタイムで実測できればより直接的な証拠が得られるであろうが、現時点でそこまでは期待できない。しかし間接的ではあるものの十分な説得力と整合性のある証拠が得られており、統合失調症のドーパミン仮説は広く認知されている。「仮説」と称されるものの、いわゆる一般の作業仮説よりは一段高い信頼性をもつ理論と考えてよからう。

Ⅲ. ドーパミン仮説の限界とグルタミン酸仮説

1. フェンサイクリジンまたはエンジェル・ダスト

ドーパミン仮説は有力な根拠を持っているが限界もある。前項で繰り返したように、この仮説の射程は「急性期の陽性症状」と「反復する再燃」に限定されている。裏返して言えば、「陰性症状」や「固定した慢性期症状」に対しては従来型の抗精神病薬の治療効果が乏しく、従って D₂受容体を介したドーパミン神経伝達の過剰では説明できない。ドーパミン仮説は統合失調症のある側面を正しく表現しているが、それが統合失調症の全てではないということになる。

ドーパミン仮説を越える統合失調症の広がりを前にして、これまでにさまざまなアプローチが試みられてきた。生化学的成因論に限定して見れば、そのような次世代モデルの最有力候補はグルタミン酸仮説（興奮性アミノ酸仮説）であろう。グルタミン酸も神経伝達物質であるが、こちらはドーパミン仮説とは逆にグルタミン酸神経伝達の活性低下が統合失調症の病態に関与するのではないかの仮説である。

1973年というからいささか旧聞に属するが、この年の秋、アメリカはワシントン D.C. のとあるメンタルヘルスセンターで、統合失調症様の症状を呈して搬送される患者の数が突如平常の三倍に増加する事態が起きた。統合失調症の特徴から考えて、ある特定の期間内に発病頻度がこれほどの急増を示すのは異常な事態である。やがて明らかになったのは、これらの患者のほとんどが、フェンサイクリジン phencyclidine (PCP) と呼ばれる薬物の乱用後に変調を来したという事実であった。初診時に専門医が統合失調症と診断していることからわかるとおり、患者の示す精神症状は同症の症状ときわめて類似したものであった。しかもフェンサイクリジンの中毒症状はアンフェタミン類の場合とは違って、外界への無関心ないしは引きこもりと記載される独特の病像を伴っており、統合失調症の陽性症

状に加えて陰性症状までも模倣すると報告されたことが、この分野の研究者の間で話題となった。覚醒剤よりも包括的な統合失調症のモデルを、フェンサイクリジンが与えてくれるのではないかと期待されたのである¹⁰⁾。ついでながらフェンサイクリジンはその後のアメリカで大いにはやり、コカインに次いで多用される嗜癖物質となった。フェンサイクリジンよりも angel dust といったほうが通りがよく、エディ・マーフィーの映画などにもこの名前が登場してくる。他にもさまざまな渾名のあることは、他の違法薬物と変わらない。

フェンサイクリジンというこの物質がどのような由来で street drug として用いられるようになったか、よくわからない。ただ、この物質は「ケタミン類似物質」として分類されることがヒントになる。ケタミン ketamine は歴とした麻酔薬であり、筆者の学生時代にはもっぱら麻酔薬として教科書に記載されていた。その後、乱用されるようになったのであろう、2007年1月1日をもって厚生労働省より麻薬指定されている。

未知の刺激を求めてあらゆる物質を探索する人間の好奇心には脱帽の至りであるが、筆者はまた別のことでこの物質の名前をよく覚えていた。学生時代に使っていた麻酔学教科書のトピック欄に、「ケタミン状態」と呼ばれる独特の精神状態の記載があったのである。これはケタミン麻酔からの覚醒時に時として見られる状態で、精神病症状を思わせるような生々しい悪夢が特徴だというのである。それならば、ケタミンの作用機序と統合失調症の病態との間に何か関係がありはしないか、学生の素朴な頭でそのように考えた記憶が、「ケタミン類似物質」という言葉に触れるとよみがえってくる。

ケタミンは麻酔薬としては独特なもので、大脳皮質の機能を強く抑制するいっぽう、皮質下に対する抑制が乏しく逆に興奮させる作用があることから、解離性麻酔薬と呼ばれる。皮質下への抑制が弱いことは血圧降下や呼吸抑制などが弱いことを意味するから、その意味では安全な麻酔薬である。(ただし、自律神経系をコントロールするために他の薬剤の併用が必要となる。)

欠点のひとつが「悪夢」であるが、ここに興味深い特徴がある。ケタミンによる悪夢は小児では少なく、成人で多い。また、成人では悪夢やトランス状態、時に臨死体験などと報告されるのに対して、小児ではむしろ楽しい夢である場合があるという。(ついでながら、悪夢の報告は男性よりも女性に多いとされる。) 興味深いというのは、もちろん統合失調症との関連においてである。統合失調症は思春期・青年期の初発が圧倒的に多い疾患である。このことは通常、「なぜ中高年でなく若年者か」という形で問題にされるが、見方を変えれば「なぜ子どもは統合失調症にならないか」と問うこともできる。

実際「小児の統合失調症」は、存在するとはいうも

ののかなり希である。自験例の中で、統合失調症と診断した最も低年齢の患者は14歳の少年であった。統合失調症を発症しやすい素質（先に述べた「脆弱性」）を生下時からもち合わせていたとしても、それが顕在化するのとは通常は大人になる時期である。性ホルモンの活性上昇などさまざまな要因が考えられるが、メカニズムがどうあれこの事実は統合失調症の謎を解いていくうえで重要なポイントになる。ケタミンによる精神病様の「悪夢」に年齢依存性があり、成人するとともに感受性が急上昇するとすれば、そこにヒントがあるのではないか。それが「ケタミン類似物質」と聞いて筆者が密かに色めき立った理由であった。

フェンサイクリジンの精神病症状が、どの程度ケタミンの悪夢と似通っているかはよく分からない。ともかく1973年以降、フェンサイクリジンは大いに注目を集めることになった。この薬物はいわゆる dirty drug の一つで、その効果はある特定の神経伝達物質だけに限られるのではなく、さまざまな作用点をあわせもつ複雑なものであるらしい。Javitt と Zukin は詳しい文献調査によってフェンサイクリジンの薬理作用と濃度の関係を検討し、精神病症状を生じる血中濃度においては、グルタミン酸神経伝達に対する拮抗作用が主に働いていることを推論した¹¹⁾。詳しくいえば、いくつかのグルタミン酸受容体の中で、NMDA 受容体と呼ばれるサブクラスのイオンチャンネルをブロックし、その働きを強く阻害することを推定したのである。

こうして統合失調症のグルタミン酸仮説は、一躍注目を浴びることになった。なおその後の実験研究においては dirty なフェンサイクリジンに代わる純粋な NMDA 拮抗薬が求められ、MK-801 と呼ばれる物質が主に用いられるようになっていく。

2. グルタミン酸の話

グルタミン酸という名前は「味の素」の連想とともに、多くの日本人にとってなじみ深いものであろう。1907年、東京帝国大学教授の池田菊苗は昆布のうま味成分としてグルタミン酸ナトリウムを抽出するとともに、甘味、酸味、塩味、苦味に次ぐ第5の味として「うま味」を提唱した。これに対しては長らく異論があったが、2000年に至って舌の味蕾にグルタミン酸受容体が発見されたことが決め手となり、umami として国際的に認知されることになった。

うま味成分としてのグルタミン酸は東アジア・東南アジア文化圏ではきわめて重要であるが、アメリカなどでは悪者扱いされる場合がままある。そのきっかけが Chinese restaurant syndrome と呼ばれるものであった。中華料理症候群とでも訳せるだろうか、文字通り中華料理で飽食した後に頭痛や吐気を生じることを指している。その正体がグルタミン酸ナトリウムであることが判明し、悪評を呼んだのである。ただ「味の素」の肩を持つわけではないが、グルタミン酸そのものの害というよりは無茶な使い方のゆえであるとの印象を在米中に持った。投入される量が異常に多いので

ある。東南アジアでも同様の風景があるように側聞するが、なぜそうした極端な使い方が為されるのかは筆者の理解を越えている。

それはさておき、グルタミン酸のこのような特性に目をつけて神経科学的な実験に持ち込んだ研究者がある。ジョン・オルニー Olney, J. というアメリカの研究者で、彼は体重1 kg あたり25g という超大量のグルタミン酸ナトリウム monosodium glutamate (MSG) を出生直後の幼弱マウスに投与した。ヒトでも同じだが生後間もない動物は脳血液関門が未完成であり、関門の近傍に位置する脳室周囲器官では高濃度の MSG が脳組織に浸透する。その影響をオルニーは観察したのである。

幼弱時に大量の MSG を与えられたマウスは、何とボールのようにまん丸な肥満体に育った¹²⁾。このような動物の脳を固定して顕微鏡的に観察したところ、視床下部の弓状核と呼ばれる部位に顕著な細胞死が起きていた。高濃度の MSG の毒性によって視床下部の細胞群が破壊され、この部位に存在する満腹中枢の機能が損なわれる結果として過食・肥満を来すものと考えられた。「サイエンス」紙上に掲載された肥満マウスの写真は、並んだ正常マウスとの対比がいかにも鮮やかであり、MSG の危険性をアピールするのにあずかって力があつたと思われる。

またしても余談になるが、縁あって筆者が3年間留学したのはこのオルニーの研究室であった。たまたま筆者の叔父が「味の素」のOBで、オルニーの許へ留学すると聞いて苦笑したものである。「オルニー先生には苦勞させられた。あの頃はどこへ行っても『グルタミン酸は毒だ』の大合唱だった」と。実際に遭遇したオルニーは温顔の老紳士であったが、学問的な主張となるときわめて頑固な一面があつた。彼に苦勞させられた者はアメリカにも少なくないものと思われる。

さて、グルタミン酸の毒性は、興奮毒性と呼ばれる性質のものである。類似のアミノ酸であるアスパラギン酸にも同様の作用があるため、両者をまとめて興奮性アミノ酸 excitatory amino acids (EAAs) と呼ぶこともある。これらのアミノ酸に神経細胞を興奮させる作用があることは以前から分かっており、そこにはまたしても日本人の貢献があつた。1954年に林らはイヌの大脳皮質に対してグルタミン酸が強い興奮惹起作用を示すことを観察した。開頭してグルタミン酸をかけるとイヌがけいれんを起こすというもので、シンプルであるだけに説得力がある。このような興奮惹起作用と毒性の関係は、その後の研究の中で次第に明らかになってくる。詳細は省略するが、この領域でオルニーが果たした役割はきわめて大きい。林の仕事を受けて日本人がこの領域でもっと活躍できたのではないかと、いささか残念に思われる¹³⁾。

1980年代に至って、グルタミン酸が神経伝達物質として作用することが明らかになった。グルタミン酸はアミノ酸の代表的なもので、タンパク質の構成成分として体内にごく当たり前に存在している。生命はタン

パク質の発現様式であるというエンゲルスの言明があるように、タンパク質は生命体にとって超基本的な物質であり、アミノ酸の存在意義もまずはタンパク質の構成単位であるところに求められる。それだけに、アミノ酸が神経伝達物質として作用するということが盲点であったかもしれない。

分かってみれば、グルタミン酸の神経伝達物質としての重要性は実に比類のないものであった。神経伝達物質は、標的とする神経細胞の活動を促進するか抑制するかによって二種類に分けられる。促進するものが興奮性神経伝達物質、抑制するものが抑制性神経伝達物質である。脳内に存在する神経伝達物質は前述の通り100種類近く知られているが、興奮性神経伝達物質としてはグルタミン酸を用いる神経細胞が圧倒的に多いのである。その分布も大脳皮質のほぼ全域に及び、アセチルコリンと並んで哺乳類の脳における最も重要な興奮性神経伝達物質であることが分かってきた。

このことが同時にグルタミン酸の毒性をも説明することになった。グルタミン酸を伝達物質として用いる興奮性ニューロンは大脳全域に広く分布する。そこに大量のグルタミン酸を「撒布」すれば、興奮作用は通常の生理的条件下ではありえない強度で長時間持続する。その結果、個体としてはけいれんなどの激しい反応が現れ、ミクロレベルでは細胞死が生じることになる。林がイヌの脳において観察したのは前者であり、オルニーが顕微鏡下に観察したのは後者であった。こうした背景から、興奮性アミノ酸の毒性は興奮毒性と呼ばれるようになる。その後の研究で興奮毒性は、脳虚血をはじめとするヒトのさまざまな疾患・病態と密接に関連していることが明らかになった。

ただし、この発端になった Chinese restaurant syndrome (中華料理症候群) については、話はそれほど明瞭ではない。健常人で脳血液関門が正常に機能している場合、血液中のグルタミン酸はほとんど脳内に入らない。乳幼児の食事にむやみにグルタミン酸を添加すべきではないという警告であればいざ知らず、仮に出来の悪い料理人が腕をごまかすために大量の「味の素」を料理に投入したとしても、それが中枢神経系における興奮毒性を介して健常成人に症状を起こすとは考えがたい。オルニーの実験でも、MSGは生後まもない幼弱ラットに投与されたからこそ、そのような症状を起こしたのである。中華料理症候群に関しては、何らかの別の機序を考えるべきであろう。たとえば味蕾に存在するグルタミン酸受容体の過剰な活性化に対する自律神経系の反応など、末梢性の機序を想定するのが妥当と思われる。

3. グルタミン酸と統合失調症

さて、興奮性アミノ酸神経伝達やその神経毒性については、語り尽くせないほどの多くの話題があり、それ自体たいへん興味深いものである。随所で日本人の業績に出逢うことも興味深いのが、これを叙述することは本稿の目的をはるかに越えている。ここでは、統合

失調症の病因論に関連したトピックに限定して見ることにしよう。

先ほど述べたように、フェンサイクリジンの精神症状はNMDA受容体を介したグルタミン酸神経伝達を抑制することによって生じるものと推測される。それならばグルタミン酸神経伝達を促進・強化すれば、フェンサイクリジンの精神症状は改善するはずである。フェンサイクリジンが統合失調症を模倣するとすれば、統合失調症もグルタミン酸神経伝達を強化することによって治療できるのではないか。

そう簡単にはいかない、ということは、既に述べたところから直ちに分かる。グルタミン酸の作用をむやみに増強すれば興奮毒性を惹起する危険がある。歴史的に見れば、グルタミン酸の害のほうが先に注目され、その興奮毒性をいかに抑えるかが長らく議論されてきた。PCPよりも純粋なNMDA拮抗薬として先に挙げたMK-801などは、むしろ抗てんかん薬や興奮性アミノ酸の毒性に対する治療薬の候補として期待が持たれていたのである。グルタミン酸神経伝達の遮断薬が統合失調症様の精神症状を惹起するとの報告は、こうした期待に水を差すものとしてかなりの失望をもたらすものでもあったのである。

ここで、II-1で述べたECT考案の事情を想起したい。繰り返しになるが、統合失調症とてんかんは合併することが少ないうえ、何らかの事情で統合失調症の患者がてんかん発作を起こした場合には精神症状に改善がみられることが経験的に知られていた。また、てんかんに伴って精神病症状が見られる患者(てんかん性精神病)では、てんかん性異常波が抑制されててんかん発作がおさまると、精神症状はかえって悪化する傾向のあることもよく知られている。こうした背景から、統合失調症とてんかんは互いに拮抗的な脳内過程をもつのではないかとの推測が古くからあった。グルタミン酸神経伝達を増強すればてんかんや細胞死を含む興奮毒性を招来し、逆にこれを抑制すれば統合失調症様の精神症状を招くという拮抗関係は、実はこうした古くからの経験則を生化学レベルで再確認するものでもあったのである。

念のために付言すれば、「あちらを立てればこちらが立たない」という拮抗関係はグルタミン酸神経伝達に限った話ではなく、むしろ普遍的なものと考えられる。たとえばドーパミンを例にとってみれば、その過活動が覚醒剤精神病や統合失調症の症状形成に関与するいっぽうで、その低活動もまた別の厄介な症状をもたらす。それがパーキンソン病/症候群に他ならない。本態性のパーキンソン病は、中脳黒質に高密度で存在するドーパミン産生細胞群が変性脱落を生じ、線条体におけるドーパミンが涸渇して同部位の機能不全を起こすものである。パーキンソン症候群は、黒質の変性以外の何らかの原因で同じく線条体のドーパミン神経伝達不全を起こすものであり、抗精神病薬などドーパミン遮断薬による薬剤性パーキンソン症候群もそのひとつである。つまり、抗精神病薬によってドーパ

ミン系を抑制すれば、統合失調症や覚醒剤精神病は治療できるが副作用として薬剤性パーキンソン症候群が起きる。逆にパーキンソン病の治療のためにドーパミン前駆体のL-DOPAを投与すると（注：ドーパミンそのものは血液脳関門を通過できないのでこのような方法をとる）、しばしば副作用として統合失調症様の幻覚妄想を生じるという具合である。

やや詳しく言えば、統合失調症の症状形成に関わるドーパミン系（中脳辺縁路・中脳皮質路）と、パーキンソン病／症候群の原因となるドーパミン系（黒質線条体路）は局在が違うので、それぞれの治療目的にあわせて特定のドーパミン系を選択的にコントロールできればよいのである。それはさておき、この種の拮抗関係は至るところに見られる現象であり、どちらかの一端にバランスが傾けばほとんどの場合に何らかの病的な状態に陥る。「ほどほどのバランス」が生体にとっていかに重要であるかが痛感される。

さて、グルタミン酸物語の締めくくりとして、再度オルニーに登場してもらうことにしよう。長年にわたり興奮性アミノ酸神経毒性のエキスパートとして世界的に知られてきたオルニーは、1988年に至って思いがけない方向からあらためて驚くべき石を投げた。彼は興奮性アミノ酸神経伝達の拮抗薬である前述のMK-801をラットに投与し、その神経毒性を形態学的手法で検討した。そして後部帯状回という脳部位に局限して独特の空泡変性が生じていることを見いだしたのである¹⁴⁾。この変性は成熟齢のラットには見いだされたが幼弱ラットでは認められず、各種の抗精神病薬を予備投与することによって形成が阻止された。オルニーらは、グルタミン酸神経伝達の拮抗薬を投与することによって統合失調症の動物モデルを作製できると考え、以後いっそう生産的に仕事を続けていくことになる。

IV. 死後脳研究と連合野仮説

1. 死後脳を用いた受容体測定

以上、長い前振りを経てようやく本題に入る準備ができた。以下に要約するのは、融道男（とおる・みちお、東京医科歯科大学名誉教授）のリーダーシップによって彼のグループが行ってきた統合失調症死後脳研究の成果の一部である。融らは統合失調症の死後脳サンプルを用いてさまざまな生化学的検討を行ったが、中でもグルタミン酸の各種受容体の測定は注目すべき成果を挙げた。それを紹介する前提として、そもそもなぜグルタミン酸の受容体を測定する必然性があつたのかを縷々説明してきたわけである。

さて、不幸にして病気で亡くなった人々の遺体は、遺された者への大きな贈り物とも言える。そこから学ぶことなしには、今日の医学の発展はあり得なかつたであろう。神経科学も例外ではない。その象徴的な例が「ムッシュー・タン」と呼ばれるフランス人の脳である。この男性は運動性失語の典型的な症状を呈し、

言葉を理解できるが自らは発語できず、興奮した時には「タン！」と叫ぶことでわずかに自分の感情を表現し得たことから「ムッシュー・タン」と渾名されていた。医師ブロカ Broca, P. は患者の死後にその脳を剖検し、左半球の前頭葉下部に大きな梗塞巣を見いだした。そして、この部位が運動性失語の責任病巣であり、従って運動性言語機能の中枢であることを推定した。脳の働きとその局在に関してかくも大きな貢献を為した患者の脳は、今も良好な状態でパリの某所に保存されている¹⁵⁾。

統合失調症や躁鬱病などの機能的精神病では、話はこれほど単純には進まなかつた。ある神経学者によれば、この一世紀あまりの間に世界中で統合失調症の剖検脳から作製されたプレパートの枚数は兆の単位に上るだろうという。アーチファクトや単なる個体差を含め多くの所見がそこから報告されたが、病因論的に意味ある永続的な情報は何も得られなかつた。機能的精神病だから、というのは話が逆である。統合失調症や躁鬱病も、失語症同様に特定の病巣を発見できるのではないかとの期待のもとに検索が行われたであろう。それがあつた時点までの技術水準に照らしてネガティブと結論づけられた結果、これらは機能的精神病（内因精神病）に分類されることになったのである。

その後のアプローチは、解剖学的・形態学的手法から生化学的・機能論的な手法へと方向を変えて進められることになった。特にこの分野で活用されたのは神経伝達物質の受容体に注目した研究方法である。向精神薬は、そのほとんどが何らかの形で神経伝達に影響を与えることによって効果を発揮する。古典的な抗精神病薬はドーパミン神経伝達を抑制し、抗うつ薬はモノアミン類の神経伝達を増強する。抗不安薬や抗けいれん薬として広く用いられるベンゾジアゼピン類は、脳内の主要な抑制性神経伝達物質であるGABA（ γ アミノ酪酸）の作用を増強するなどである。例外は躁状態の治療薬として用いられるリチウムで、その作用機序は特定の神経伝達に関連したものではないらしく、今のところそれ以上の詳細は分からない。リチウム以外の向精神薬は、いずれも特定の神経伝達系を増強または抑制することで効果を発揮するといつてよく、病因研究において神経伝達系が注目されるのも当然であつた。

とはいえ、ダイナミックに変化する神経伝達物質の活性そのものを評価するのは難しい。いっぽう受容体は安定なタンパク質であり、その数やリガンドへの結合親和性は精密に検討することができる。主として動物実験の脳標品をもちいた研究はさかんに行われたが、融らはそれを統合失調症患者の死後脳に適用したのであつた。

一連の研究において用いられた脳標品は、慢性統合失調症の患者14名と統合失調症の既往のない12名に由来するもので、後者は対照群である。14+12というサンプル数はいかにも少ないようだが、事の性質上むしろこれだけ集めるまでの困難が察せられる。取り出さ

れた脳は冷凍保存され、その後、低温を保ったまま所定の手順に従って、線条体、海馬、大脳皮質などに分割された。分割後は0.32Mのショ糖溶液中でhomogenize処理（ローターの高速回転による破碎懸濁）を施され、ピンク色がかかった懸濁液の状態での超低温フリーザーの中に凍結保存された。これはいわば教室の宝箱で、検討に値する計画が立案されると、その都度慎重に解凍され分析に付されたのである。解凍・再凍結を繰り返せば組織の変性・劣化はそれだけ進むと考えねばならないから、フリーザーの内容を記したノートと首っ引きで、貴重なサンプルの無駄のない活用法が議論された。

この保存組織を受容体実験に用いるには、膜標品の精製とRRA（radio-receptor assay）の二段階の手続きが必要であった。

凍結保存されている懸濁液は脳組織を粗くすりつぶしたようなもので、その中には大小さまざまな分子が雑多に詰め込まれている。その中から、狙いとする受容体タンパクを含む細胞膜分画をとりだす作業が膜標品の精製である。懸濁液を超遠心機にかけて12,000G、30分程度的高速遠心を行い、上清を捨て沈殿物を再懸濁してまた遠心にかけるという操作を丹念に繰り返す。

そうして調製された膜標品を素材にして、目指す受容体の数や結合親和性を測定する手法がRRAである。ここでは放射性同位元素、多くは $[H^3]$ （トリチウム）が用いられる。グルタミン酸を例にとれば、トリチウムでラベルしたグルタミン酸 $[H^3]$ -glutamateを膜標品と混和してグルタミン酸受容体に結合させ、その放射活性を測定すればよい。ただしこれだけでは受容体以外の部位への非特異的な結合が大量に混じり込むので、これを除かねばならない。このため、一方の実験系列には $[H^3]$ -glutamateだけでなく、大過剰の非放射性グルタミン酸を添加して同様に測定を行う。この操作では、大過剰の非放射性グルタミン酸が受容体を占拠する結果、 $[H^3]$ -glutamateの受容体に対する特異結合は阻害されてほぼゼロになるが、大量に存在す

る非特異的な結合はほとんど影響を受けない。両者の測定値の差をとることで、受容体への特異的結合が算出される仕組みである。受容体と神経伝達物質の特異結合の定量的分析には、酵素基質反応に関するMichaelis-Mentenの手法が援用されるが、詳細は略す。

2. グルタミン酸受容体の測定結果

グルタミン酸は前述の通り、哺乳類の脳における主要な興奮性神経伝達物質である。神経伝達物質の例に漏れず、グルタミン酸の受容体も複数の異なるサブファミリーからなっており、これらの受容体の分布によって機能分化が行われているものと考えられる。グルタミン酸受容体の大まかな分類を表3に示す。非NMDA受容体のうち、カイニン酸受容体はカイニン酸を選択的作動薬とするもので、その名はカイニン草（海人草、紅藻類の一種でマクリとも呼ばれる）に由来する。カイニン草は伝統的に虫下しとして用いられており、1953年に日本人研究者が主成分カイニン酸を抽出した。カイニン酸を回虫やギョウチュウなどの寄生虫に投与すると、その運動がいったん活発化した後に麻痺する。カイニン酸の作用による興奮性アミノ酸神経毒性の好例であると考えられる。

NMDA受容体は、神経可塑性に係わるものとして神経科学のホット・トピックとなってきた。図5に略

表3 グルタミン酸受容体のサブクラス

グルタミン酸受容体	
代謝型	
イオンチャンネル型	
<ul style="list-style-type: none"> NMDA受容体 非NMDA受容体 	<ul style="list-style-type: none"> カイニン酸受容体 AMPA受容体

代謝型はGタンパクと共役し、セカンドメッセンジャー系を介して作用するのに対し、イオンチャンネル型は受容体分子がイオンチャンネルを内蔵している。NMDA受容体は特に複雑な構造を持ち、海馬における長期増強現象など中枢神経の可塑性に関与するものとして、ユニークな特性が知られている。

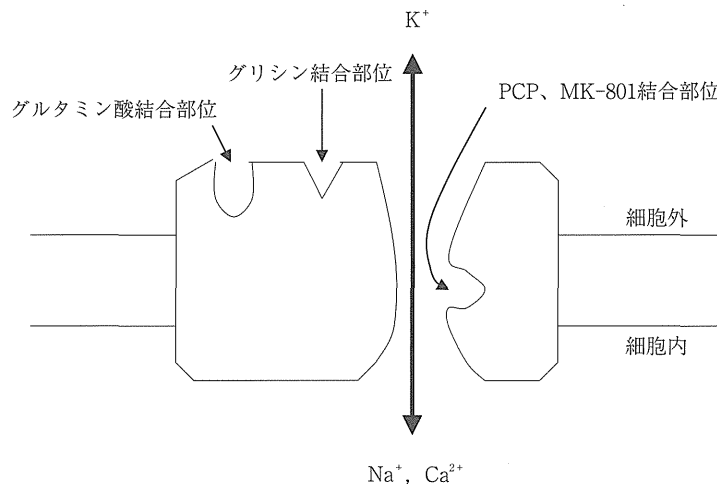


図5 NMDA受容体の模式図

示したように、NMDA 受容体はグルタミン酸結合部位以外にも、カルシウム・チャンネルやグリシン結合部位を備えた複雑な構造をもっている。この受容体はカルシウム・チャンネルを内蔵しており、チャンネルが開いてカルシウム・イオン Ca^{2+} が細胞内に流入することによってさまざまな生理効果を引き起こす。先に述べた PCP や MK-801 は開口したチャンネル内に結合部位を持ち、カルシウム・チャンネルをブロックすることで NMDA 受容体の機能を阻害する。グリシン結合部位については、この部位が活性化されないとグルタミン酸が存在してもカルシウム・チャンネルが開かないことが分かった。実験条件によってはグリシンが単独で NMDA 受容体を活性化しようとの報告もなされており、NMDA 受容体はグルタミン酸とグリシンという二つのアミノ酸が活性化に関わるユニークな dual transmitter system であるらしい。

さて、融らはこれらグルタミン酸受容体のサブタイプを、前述の患者死後脳標品を用いて順次測定した。その結果を表 4 および図 6 に示す。

最初に測定されたのはカイニン酸受容体であった。大脳皮質26部位のうち、眼球運動野や内側前頭前野を含む前頭葉、および角回と呼ばれる頭頂葉の部位において、統合失調症患者群のカイニン酸受容体は対照群と比較して有意な増加を示した¹⁶⁾。次に測定された AMPA は、いずれの部位でも患者群と対照群の間に有意な差を認めなかった¹⁷⁾。最後に残ったのが NMDA 受容体である。この受容体上に存在する複数の結合部位のうち、カルシウム・チャンネルを測定対

象とする MK-801 結合部位の測定は技術的な困難のために難行したが、側頭葉の上側頭回、頭頂葉の縁上回、上頭頂葉で統合失調症群における有意な増加が観察された¹⁸⁾。NMDA 受容体のグリシン結合部位を対象とする測定の結果は最も劇的で、大脳皮質26部位中6部位で統合失調症群に有意な増加が認められた。ことに頭頂葉に属する縁上回と角回における増加はきわだって大きなものであった¹⁹⁾。

このように、死後脳を用いた受容体結合実験の結果、グルタミン酸受容体の各サブクラスは AMPA 受容体を除いていずれも顕著な増加を示した。患者の年齢、死亡後に脳を摘出・凍結するまでの時間的遅れなどは、これらの測定値に影響を与えていないことが統

表 4 死後脳におけるグルタミン酸受容体測定の結果 (大脳皮質26部位中)

測定部位	対照群と比較して統合失調症群で変化(増加)の見られた脳領域
カイニン酸受容体	前頭葉 (眼球運動野、内側前頭前野) 頭頂葉 (角回)
AMPA受容体	変化なし
NMDA受容体 MK-801結合 グリシン結合	側頭葉 (上側頭回) 頭頂葉 (縁上回) 前頭葉 (運動前野) 頭頂葉 (角回、縁上回、体性感覚野) 後頭葉 (一次視覚野、二次視覚野)

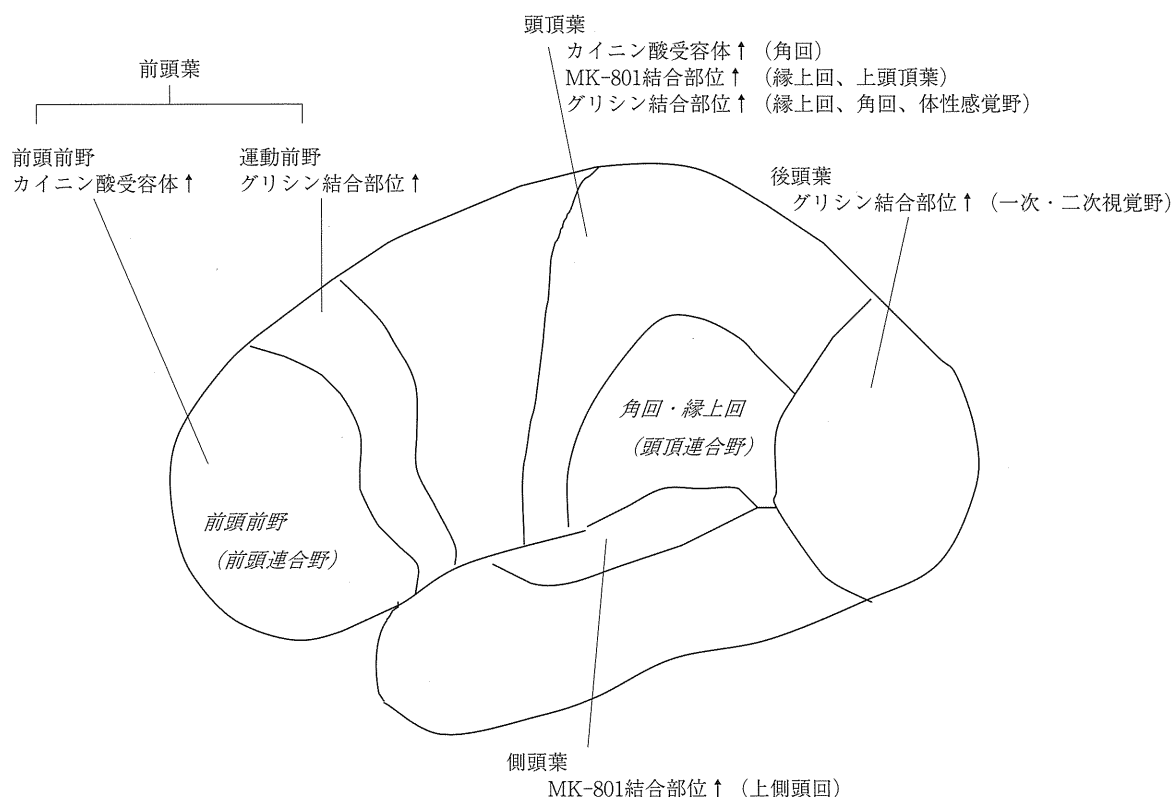


図 6 統合失調症死後脳においてグルタミン酸受容体の増加が見られた部位の分布

計学的に確認され、統合失調症群の患者が生前に服用していた抗精神病薬の影響は、動物実験による検討などから否定することができた。

統合失調症の患者の脳内でグルタミン酸受容体が増加していることが確かめられたとして、その機序はどのようなものなのか。より絞り込んで言えば、受容体そのものが一次的に増加しているのか、それとも他の何らかの変化に対する二次的な反応なのか問題となる。これに関しては、実験動物の海馬でグルタミン酸の神経投射を破壊すると、投射を受ける領域でグルタミン酸受容体の増加が認められることや、同じ死後脳標本を用いて測定された皮質下のグルタミン酸濃度と皮質のグルタミン酸受容体数との間に負の相関が見られることなどから、グルタミン酸神経伝達の低下に対する受容体の代償的増加であろうとの解釈がなされている。この解釈はPCP精神病の機序とも整合するもので、統合失調症患者の大脳皮質では何らかの原因によるグルタミン酸神経伝達の機能低下が生じているとの仮説が、あらためて示唆されることになった。ある先輩が、「グルタミン酸受容体がどれもこれも必死になって神経伝達の低下を代償しようとしている」と語ったことが、印象的に思い出される。それほどインパクトのある所見であった。

このように融らが行った一連の死後脳実験は、統合失調症のグルタミン酸仮説に対して強力な支持を与える成果を挙げた。「グルタミン酸仮説」はポスト・ドーパミン仮説の方向性を示すものとして、あらためて注目を集めることになったのである²⁰⁾。

ただしドーパミン仮説と比較した場合、グルタミン酸仮説にはひとつ大きな欠点がある。この仮説に基づく治療法が未だ存在しないことである。ドーパミン仮説を支える最大の根拠は抗精神病薬の治療効果であり、これを裏から補完するものとして覚醒剤精神病があった。グルタミン酸仮説には覚醒剤精神病に相当するPCP精神病の裏づけはあるが、抗精神病薬に相当する治療薬がないのである。グルタミン酸仮説に基づく有効な治療法が開発されれば、患者に対する福音となると同時に、この仮説が理論として確立されることになると誰もが考えるが、現在までのところそれは実現していない。

前項で述べたとおりグルタミン酸神経伝達の増強は、興奮毒性という危険な副作用と裏腹の関係にある。脳内の適切な場所で、適切な程度の「増強」をもたらす方法はないか。その候補としてNMDA受容体のグリシン結合部位を作動薬で賦活するアイデアや、グリシンの再取り込みを担当するトランスポーターを抑制するアイデアなどが検討されてきたが、実現は今後の課題となっている。

3. 連合野仮説へ

前項に述べた受容体結合実験は、1990年代前半には一段落ついていた。本稿の時点からは15年前のことになる。大いに期待されたグルタミン酸仮説は、その

後、治療論への展開という大きな壁の前で足踏み状態である。理論面では、一步先を行くドーパミン仮説とグルタミン酸仮説をどう関連づけるかという課題も未解決である。ドーパミン系の過活動がグルタミン酸系の低活動を惹起するとの説、逆にグルタミン酸系の過活動がドーパミン系の過活動をもたらすとの説、またドーパミンは縦断経過に、グルタミン酸は症状形成に、それぞれ主に関するとの説など、さまざまな可能性が指摘されてきたがいずれも推論の域を出ない。

この間、統合失調症研究については他の領域からも多くの知見がもたらされた。特に遺伝子とその発現に注目した分子生物学的方法や、脳画像診断の方面ではさまざまな進歩が見られている。しかし個別的な知見・報告の集積の目覚ましさに比べ、それを統合する枠組みについてはさほどの進歩が見られていない。学問の進歩において、個別的な知見の集積とその統合作業とは、必ずしも同時並行で進むものではないのであろう。統合失調症研究において、現在は次の飛躍を待ちつつ事実を集積する時期であるのかもしれない。

そのような空気を感じつつ、死後脳研究の結果を踏まえてひとつのファンタジーを呈示して、現時点でのまとめに代えたいと思う。ここまでは事実即ち叙述してきたが、ここからは文字通りのファンタジー～夢物語である。

前項の終わりで、死後脳においてグルタミン酸受容体の有意な増加が認められた部位を列挙した。これを図示すると図6のようになる。関連部位は多岐にわたるものの、主として前頭葉と側頭-頭頂葉に集中していることに目がいく。しかも前頭葉では前頭前野（眼球運動野および内側前頭前野）、頭頂葉では特に角回・縁上回からなる下部頭頂葉が含まれていることに注意したい。これらはおのおの前頭連合野と頭頂連合野に相当し、精神機能の遂行上きわめて重要な高次連合野を含むものである。両者は系統発生上最も新しく、ヒトにおいて初めて本格的な発達認められ、個体発生においても最後に形成される部位であるという。まさしく人を人たらしめるのが、このふたつの連合野なのである。

このうち前頭連合野は教科書ふうにいえば、意志、計画性、自発性、創造性、道徳性、宗教心などに関わるとされ、要するに人格/パーソナリティとの関連で古くから注目されてきた。大脳皮質の機能局在には、中心溝を境界として前半が遠心性（運動性）、後半が求心性（感覚性）という原則が認められる。前半部の最前方に位置するのが前頭前野である。言わば心身機能のコントロールタワーの最上階に位置し、人の言動・判断を最終的に決定するものと考えられる。

前頭連合野の欠損症状を語る際に、アメリカの鉄道技師の逸話がよく引き合いに出される。この技師は鉄片が前頭部に深く突き刺さるという事故に見舞われた。幸い一命をとりとめ身体的には回復したものの、事故前とは別人のように冷淡で非協調的な性格に変わっていたというのである。最近ではピック病など前方

側方型認知症において顕著な人格変容の生じることが注目され、前頭前野の萎縮が引き起こす症状と考えられている。

統合失調症との関連で想起されるのは、II-1で述べたロボトミー（前頭葉白質切截術）であろう。そこで述べたようにロボトミーは挿入したヘラの操作によって白質の神経線維束を切断し、前頭前野を他の部分から切り離すものである。他の部分を前頭前野から切り離すといったほうが的確であろうか。前頭前野のアクティブなコントロールから切り離された他の部分は、能動的な営為を停止して無気力に沈滞する。激しい興奮は跡形もなく消えるが、自発的な生活形成も行われなくなる。前頭連合野がどのような意味で人間にとって必須であったかを、ロボトミーは明瞭に示している。

いっぽう、自発性欠如や人格水準の低下といったロボトミーの「副作用」が統合失調症本来の陰性症状と酷似することは、重要な示唆を含んでいる。陰性症状が前頭連合野の機能低下によるものであろうとの推測は、誰がいつ明瞭に定式化したということもないままに、いつしか精神医学の暗黙の常識として定着しているように思われる。

頭頂連合野のほうは、統合失調症との関連で語られることは少なかった。この領域の脳科学一般における重要性は十分認識されていたが、そこで遂行される感覚情報の統合機能はむしろ脳血管障害などにおける高次機能障害との関連で論じられることが多かったのである。限局された部位における細胞群の壊死脱落は、失行・失認などの多彩なヴァリエーションをもたらし、その関連を検討することによって脳の機能についてのさまざまな知見が与えられてきた。頭頂連合野全体にわたって比較的軽度の機能低下が生じた場合に、どんな症状が起きうるかには、注目する機会がなかったとも言える。

頭頂連合野は、感覚情報の統合を行う部位である。側頭・頭頂連合野とも呼ばれ、場合によっては側頭・頭頂・後頭連合野と呼ばれるように、側頭葉（聴覚）・後頭葉（視覚）・頭頂葉（体性感覚）その他のあらゆる感覚入力ここに伝えられ、統合される。過去における事実や価値判断の記憶も随時参照されるのであろう。統合プロセスの実体がどんなものか、現時点で具体的に表現することは難しい。しかし、たとえば時計の針や時報の音、文字盤の見え方、触れた時のひんやりした感触、時計にまつわる記憶や思い出などを、ばらばらの羅列に止めおかず、その人にとっての「時計」のイメージに統合して呈示するのは、この連合野の働きであるに違いない。そうした過程に不具合が生じた時、相貌失認が生じ、観念失行が起きるのである。

統合失調症ではどうだろうか。幻覚や妄想の形成過程については古くからさまざまに論じられてきたが、個々の知覚過程に異常のないことは常に一致した前提とされていた。たとえば一級症状として有名な妄想知

覚にしても、「いま通り過ぎた人が指を二本立てた」という認知自体は正確であり、そこまでの知覚過程には異常がない。けれどもそこに「二は二日であり、指を立てたのは私の死の予告である」との解釈が結びつくプロセスが病的とされるのである。陽性症状は知覚の障害ではなく、意味づけの誤りである。そのような誤りが起きる局在の場として、頭頂連合野以上にふさわしい領域があるとは考えにくい。

そこで、次のようなアイデアが浮かんでくる。未だ決定的な evidence は得られていないものの、非常にありそうな話に思われる。

- ① 統合失調症は脳連合野の機能障害である。
- ② 頭頂連合野の機能低下によって陽性症状が、前頭連合野の機能障害によって陰性症状が、それぞれ生じる。
- ③ これらの機能障害には、グルタミン酸神経伝達の機能低下が関与している。

これをもって、さしあたり「統合失調症の連合野仮説」と銘打っておくことにする。

さて、このように仮説を掲げた瞬間から、解決せねばならない疑問が次々と浮上してくる。

○なぜ、他の部位ではなく連合野が障害されるのか？

さしあたり答えがない。連合野は末梢との間の線維の出入りがなく、そのような出入力線維間を中継する連合線維が集まって構成される部位である。連合線維とはどのようなものか。解剖学的・生理学的に、またとりわけ発生学的にどのような特徴があるのか。連合線維のナチュラル・ヒストリーについての知見が十分に集積される必要がある。10年以上前であるが、ある神経科学者に「連合線維だけを特異的に標識する方法はないだろうか」と訊ね、「残念ながら no」との答えをもらったことがある。この領域の進歩は急速であるから、現在ではまた事情は違うかもしれない。

○ドーパミン仮説と連合野仮説はどう両立するのか？

射程の限界はあるものの、その範囲内でドーパミン仮説は確固たる信憑性をもっている。特に陽性症状の発現に関して、ドーパミン神経伝達の過活動が確かに存在するとするならば、陽性症状は頭頂連合野の機能失調であるとの推論はこれとどうつながるのか。

頭の痛い点である。ドーパミン系とグルタミン酸系の相互作用についてはさまざまな研究があり、線条体、辺縁系、前頭前野などいくつかの領域で詳しく調べられているが、いまひとつ決め手がない。この点を考え詰めていくと、逆にあらためて抗精神病薬の作用機序に関する不思議の念が起きてくる。なぜドーパミンの拮抗薬が陽性症状に対して著効を示すのか？

ドーパミンは基本的に皮質下構造にかかわる神経伝達物質であり、皮質に関してはわずかに辺縁系の旧・古皮質や、ごく限定された領域の新皮質に投射が見られるに過ぎない。統合失調症の陽性症状は意識水準の低下を伴わない認知・解釈の誤りであるから、融らの

死後脳研究を待つまでもなく皮質レベルの変調を疑うのが自然である。抗精神病薬の効果が確固たるものであり、治療効果とD₂遮断作用の相関が明白であるため、今さら誰も疑いを持たなくなっているが、考えてみればここに大きな不思議がある。ここまで遡って考え直してみる必要があるかもしれない。

そういった目で振り返ると、統合失調症の下位分類の中でも緊張型は他の二型といささか違った印象が持たれる。「意識清明」の原則を時に逸脱するほどの激しい興奮や、興奮と昏迷を繰り返す独特の経過、他の二型とは違った急激な発症と分利寛解の様相など、この亜型については皮質下の関与が特に強いのではないかと印象を禁じ得ない。そこで、仮説の系として、

- (1) 妄想型 (陽性症状型)
…主として頭頂連合野の失調 (頭頂連合野型)
- (2) 破瓜型 (陰性症状型)
…主として前頭連合野の失調 (前頭連合野型)
- (3) 緊張型 (緊張病症状型)
…主として皮質下の失調 (皮質下型)

このように考えてみてはどうだろうか。

いずれにせよ、皮質下ドーパミン系の異常と皮質グルタミン酸系の変調とをどう関連づけるかは大きな鍵となる問題である。

○なぜ思春期・青年期に発症するのか？

いかなる仮説にせよ、統合失調症を説明しようとする者が避けて通れないポイントである。ひとつの着目は性ホルモンと脳の関係であろう。胎児の脳の発達において性ホルモンが果たす役割の重要性については、近年多くの発見があった。男性脳と女性脳の差違についても、ようやく科学的に議論できるところまでたどり着きつつある。このように脳の発達に強い影響を及ぼす性ホルモンが、思春期に至って再度スパートを起こすことの効果は、検討に値するのではないか。仮に連合線維が思春期に完成するとして、その仕上げのプロセスに性ホルモンが関わっているとすれば、思春期発症の謎を解く糸口となるかもしれない。統合失調症の発症年齢は、下位分類によって少しずつ異なるという事実があるが、これも脳領域の違いに関連することではないかと推測される。

以上、「連合野仮説」という名のファンタジーについて、概略を書き留めておく。

おわりに

精神医学という学問の面白さは、それが物質の領域と心の領域の双方に広がりを持っていることである。不安という症状を前にして、それを大脳辺縁系の過活動の問題として論じることでもできるし、未解決の母子分離の問題として扱うこともできるという具合である。しかしこの面白さが、同時に難しさの由来でもある。なぜ難しいかと言えば、両者が排他的なものでは

なくて相補的なものだからである。相補的というのは物理学の世界で光の波動性と粒子性が相補的であるというのと同じで、「どちらも正しい」(少なくともその可能性がある)という意味であり、だからこそイメージが難しく理解困難なのである。困難に安直に処するひとつの道は、どちらか一方のうちに引きこもって他方と交渉を持たないことであろう。実際に多くの精神科医がこの戦術を選択して日々をしのいでいる。しかしいっぽうでは、生物学的精神医学と心理学的精神医学とが、いわば別方向から山裾に分け入りながらひとつの山頂を目指しているという幻を喜ぶ者も、決していなくはないのである。

クロロプロマジン革命以後、統合失調症の治療は薬物療法が不可欠の主軸となり、この病気を解明する方法論においても生物学的精神医学が主流となった。それでは、この病気について蓄積されてきたおびただしい精神病理学的成果は無意味になったかといえば、決してそうではない。事態が十分明らかになった時には、思春期前後に始まる大脳連合野の機能失調と、「個別化の危機」と呼ばれ「自明性の喪失」とも呼ばれた精神の変調との間に、確かな橋が架かるはずである。少なくとも筆者はそう信じている。文中で繰り返したとおり、統合失調症は人類種に普遍的な下部構造を持ちながら、時代の空気や文化のあり方に鋭敏に反応する上部構造を備えた疾患である。このような疾患を理解しようとすれば、必然的にヤヌスの両面に思いを致さざるを得ないであろうというのが、筆者の信念の一つの根拠である。

人類史における統合失調症の意義について、よく知られている中井の説をI-6で紹介した。中井の流儀を踏襲するとして、冷戦後、特に21世紀に入って生じつつある事態についてはどのように考えたものであろうか。

本稿では触れる機会がなかったが、最近の統合失調症に関するトピックとして最も重要なものは、おそらく「軽症化」の問題であろうと思われる。そこで言われているのは、治療の進歩によって統合失調症の予後が改善されたということではなく、未治療の段階で出会う統合失調症の病像そのものが軽症化しているという指摘である。この点は病識の問題にもよく現れている。かつて統合失調症は「病識欠如」を大きな特徴としていた。精神科医療における強制入院(特に医療保護入院)の制度も、病識のない統合失調症の患者を治療に乗せるために構想されたものであった。そうした長年の常識に反して「最近では病識ないし病感をもって自ら受診する患者が増えてきている」と聞いたのは10年あまり前のことである。疑い深い筆者は当初信じようとしなかったが、やがてそうした現実を自分の目で確認することになった。今ではもう驚かないけれども、このような変化がこの病気に起きつつある事実は何としても不思議である。

根拠を欠くファンタジーは前節限りの予定であったが、不思議を目の当たりにするとまたしても妄想形成

の回路が起動する。統合失調症の中核症状として自我障害があることは、I-2, 3に述べた。自我障害については以下のような説明がわかりやすい。「身体に皮膚があって自己の内と外を区別しているように、精神にもこれを囲む見えない皮膚があって心の内と外とを区別している。これを自我境界と呼ぶ。安定した自我境界があるおかげで、人は安心して秘密を抱え、面従腹背し、内心の自由を確保することができる。その自我境界が機能低下を起こすのが統合失調症である。心の皮膚が穴だらけになってしまう結果、人の考えは容赦なく入り込んできて私を意のままに動かし、私の思いは外に漏れだして人は皆それを知る。あたかも心が裸にされて世界に向かって曝されているようである…」

統合失調症は了解不能であるというが、このようにいくらかの想像力を働かせてみれば、少なくともその恐ろしさは了解に難くない。実際、統合失調症の急性期には自殺の危険が決して小さくないのである。崖っぷちの一本道でライオンと出会い、躊躇なく谷底へ身を投げたロバの譬えが思い出される。

さて、このような状況に置かれた統合失調症の患者が被害妄想を形成する時、その訴えのある典型は以下のようなものである。「皆が私のことを知っています。皆が噂して、それを言いふらすので、世界中どこへ行っても逃れようがないのです。いつも見張られていて、どこへ隠れても見つけ出されてしまいます。そして突然、ささやきが聞こえるのです。ブスだな、醜いな、って…」

統合失調症の患者は、通常こんなふうには滑らかに語るができない。しかし彼らの訴えをつなぎあわせれば、しばしばこういう内容になる。いつの頃からか感じるようになったのだが、こうした言説は21世紀に生きる我々の現実の日常と、どれほど隔たっているだろうか。インターネット回線は今や世界中を幾重にも取り巻いている。PC上に書き込まれた私の秘密は一瞬にして地球の裏側まで筒抜けになり、文字通り皆がそれを知る。軍事衛星は常に私の頭上にあり、私の所在をピンポイントで把握する。必要があれば直ちに私を攻撃抹殺することもできる。この状況下でも生活を楽しむことはできよう。しかしこのような相互監視の網の目から逃げることは、誰にもできない。

かつて統合失調症の患者が語る妄想内容は、技術的な可能性という意味であり得ないものであった。今やそれは十分あり得ることになっている。「気が違う」ことによる逸脱の幅は、かくも小さく微妙なものになった。時代の空気に鋭敏な上部構造を持つ統合失調症の患者達が、それに気づいていないはずがあるだろうか。

「軽症化」とは、案外そうしたことなのではあるまいか。

文献

- 1) Huber, G.: The heterogeneous course of schizophrenia. *Schizophr Res* 28:177-185 (1997)
- 2) 仙波純一、石丸昌彦『新訂 精神医学』放送大学教育振興会 (2006)
- 3) 藤森英之「精神分裂病における妄想主題の時代的変遷について」*精神神経学雑誌*80巻12号 (1978)
- 4) 中井久夫『分裂病と人類』東京大学出版会 (1982)
- 5) ゴッテスマン II (著)、内沼幸雄、南光進一郎 (訳)『分裂病の起源』日本評論社 (1992)
- 6) シュヴィング G (著)、小川信男、船渡川佐知子 (訳)『精神病者の魂への道』みすず書房 (1966)
- 7) フーコー M (著)、田村俣 (訳)『狂気の歴史 - 古典主義時代における』新潮社 (1975)
- 8) Seeman, P., Lee, T.: Antipsychotic drugs, direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons, *Science* 188: 1217-1219 (1975)
- 9) 台弘『分裂病の治療覚書』「新樹会」創造出版 (1991)
- 10) Javitt, D.C.: Negative schizophrenic and the PCP (phencyclidine) model of schizophrenia. *Hillside J clin psychiatry* 9:12-35 (1987)
- 11) Javitt, D.C., Zukin, S.R.: Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 148:1301-1308 (1991)
- 12) Olney, J.W.: Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science* 164:719-721 (1969)
- 13) 栗原堅三、渡辺明治、小野武年、林裕造『グルタミン酸の科学 - うま味から神経伝達まで』講談社 (2000)
- 14) Olney, J.W., et al.: Pathological changes induced in cerebrotical neurons by phencyclidine and related drugs. *Science* 244:1360-1362 (1989)
- 15) プロカ P (著) 万年甫、岩田誠 (訳)『プロカ (神経学の源流)』東京大学出版会 (1992)
- 16) Nishikawa, T., et al.: Increased [³H]kainic acid binding in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Neurosci Lett* 40:245-250 (1983)
- 17) Kurumaji, A., et al.: α -[³H]Amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid binding to human cerebral cortical membranes: minimal changes in postmortem brains of chronic schizophrenics. *J Neurochem* 59:829-837 (1992)
- 18) Suga, I., et al.: Increased 3H-MK801 binding in post-mortem brains of chronic schizophrenic patients. *The Satellite Symposium of the 17th CINP, Research Abstracts*. P. 28 (1990)
- 19) Ishimaru, M., et al.: Increases in strychnine-insensitive glycine binding sites in cerebral cortex of chronic schizophrenics: evidence for glutamate hypothesis. *Biol Psychiatry* 35:84-95 (1994)
- 20) Ishimaru, M., Toru, M.: The glutamate hypothesis of schizophrenia - therapeutic implications. *CNS Drugs*, 7:47-67 (1997)

(2009年11月12日受理)