

最終講義

精神医学の変遷と私の歩み

CNS 薬理研究所

イシゴウオカ ジュン
石郷岡 純

(受理 平成28年9月12日)

Final Lecture

A Brief History of Psychiatry and My Viewpoint

Jun ISHIGOOKA

Institute of CNS Pharmacology

Modern psychiatry was established in the early 20th century when mental disorders were systematically classified based on endogenous, exogenous, and psychogenic causalities. This classification system was widely accepted throughout the 20th century because it fit naturally with the way of thinking about human mental disorders. However, despite its worldwide use, inconsistencies in diagnosis between countries or physicians prevented the progress of psychiatry. This was a major reason why a new diagnostic system, the operational diagnostic method, was proposed in the 1980's. This system is still widely used today and it has unquestionably accelerated the progression of the field of psychiatry. However, studies have shown that a single causality is sometimes common to different disorders, indicating that the causality and disorder do not correspond in a one-to-one manner. Therefore, at the beginning of 21st century, a dimensional diagnostic system was proposed. It is described by disorders in the function of five mental domains. The author has made efforts to eliminate confusion in psychiatry using the concept of resilience by conducting studies in stress-conditioned animal models, psychoeducation, and clinical effectiveness.

Key Words: psychiatry, history, classification of mental disorders, resilience

緒 言

精神医学の領域は、他の医学領域とは異なる歴史の変遷を遂げてきた。その理由は、対象が精神現象であることから、医学の基盤となっている科学との関係性も独特であったことによる。すなわち、17世紀の科学革命以降、科学の主要命題となっていた「一方が他方を変容させる」因果関係 (how) にとどまらず、それ以前から人類が採用してきた心理的理解などを含んだ因果関係 (why)¹⁾も包含した学体系となってきたからである。このため、精神医学ではドラステックな診断学上の変化が起こることがあったが、その変化は他の領域とは異なり、必ずしも治

療学的な意味での進歩には直結しなかった。一方、精神医療は様々な薬剤や治療技法の開発により進展してきたが、その治療学的意義の理解は精神医学の学体系とは正確には一致してこなかったところに、精神医学と精神医療の特有の関係性が見いだされる。

上述してきた議論は精神医学・医療に身を置いたもの以外の人々にとっては非常にわかりにくいと思われる。そこで、本稿では精神科診断学の変遷について概説し、筆者が取り組んできた治療論を紹介することで、読者の理解の一助としていただければと思う。

精神科診断学の変遷

1. 従来診断 (20世紀初頭～1980年ごろ)

今日従来診断といわれるようになった、近代的な精神科診断学が確立したのは19世紀末から20世紀初頭にかけてである。その基本となったのが Emil Kraepelin (1856-1926) による疾病分類で、とくにわが国におけるその後の精神医学に多大な影響を与えた。この分類の基本思想は、精神疾患を身体疾患と同様に原因・症状・経過・転帰・病理解剖の同一性で疾患単位を確立し分類しようとするものであり、要するに原因別分類であった (Table 1)。その結果、非常に整然とした分類となり、精神医学が近代医学の一分野として確立する大きな原動力となったが、一方では Kraepelin 自身が暫定的と考えていたにもかかわらず、わが国では確固たる標準的分類となって定着していった。

Table 1 Classification of mental disorders in “classical” psychiatry

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ・ Endogeneous psychosis <ul style="list-style-type: none"> Schizophrenia Manic-depressive psychosis ・ Exogeneous psychosis <ul style="list-style-type: none"> Organic psychosis Symptomatic psychosis ・ Psychogenic psychosis <ul style="list-style-type: none"> Neuroses |
|---|

内因性、外因性、心因性という原因別分類はほとんど無条件に精神科医に受け入れられたほど説得力のあるものであったが、今日になって振り返れば仮説設定に過剰な推測が入り込む余地があり、結果として診断一致率が低いことが大きな問題となっていた。

2. 操作的診断 (1980年～現在)

1980年代になり、米国を中心として全く異なる思想をまとった診断学が登場した。それは、診断一致率の向上を直接的な動機として、症状とその持続期間を2大要素として疾患を定義する操作的診断という手法であった。この方法では精神疾患の原因については推定を排除し棚上げするので、全体として診断カテゴリーのリストといった様相を呈し、従来診断に慣れたものにはきわめて人工的な分類という印象を与えるものとなった (Table 2)²⁾。しかし、診断一致率は飛躍的に向上し、この診断学の是非に関する議論は続いているものの、精神医学研究の進展に多大な貢献を果たしてきている。

操作的診断に対する主要な批判的論点は、因果関係の推定を排除する姿勢が極端に見えることと、症例が過剰包含されるという指摘である。しかし、従来診断は典型的な中核群を想定し構築される診断体系であり多数の非典型例が診断されないまま残されやすいのに対し、操作的診断学はカテゴリー間の境界を明確にし例外を作らないようにするための診断体系なので、双方の議論の溝は本質的な問題点であり今日まで容易に解決を見ないままである。

操作的診断は精神医学の研究を大いに押し進めた

Table 2 Classification of mental disorders in DSM-IV-TR²⁾

| |
|--|
| 1. Disorders Usually First Diagnosed in Infancy, Childhood, or Adolescence |
| 2. Delirium, Dementia, and Amnesic and Other Cognitive Disorders |
| 3. Mental Disorders Due to a General Medical Condition |
| 4. Substance-Related Disorders |
| 5. Schizophrenia and Other Psychotic Disorders |
| 6. Mood Disorders |
| 7. Anxiety Disorders |
| 8. Somatoform Disorders |
| 9. Factitious Disorders |
| 10. Dissociative Disorders |
| 11. Sexual and Gender Identity Disorders |
| 12. Eating Disorders |
| 13. Sleep Disorders |
| 14. Impulse-Control Disorders Not Elsewhere Classified |
| 15. Adjustment Disorders |
| 16. Personality Disorders |
| 17. Other Conditions That may Be a Focus of Clinical Attention |

Table 3 Five domains of mental/psychological systems³⁾

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ・ Negative Valence Systems ・ Positive Valence Systems ・ Cognitive Systems ・ Systems for Social Processes ・ Arousal/Regulatory Systems |
|---|

が、皮肉なことに研究の進展は徐々にこの診断方法の問題点も浮き彫りにすることになった。それは、例えば症状で定義されたある診断カテゴリーとそれに対応する病態やマーカーの候補が見いだされたとしても、その対応関係の妥当性を判断できる外的基準がないため議論が常に一種のトートロジーに陥り、候補となる知見の妥当性に結論を導けなくなるという根本的な論理矛盾が主要な理由である。また、見出されてきたマーカー候補は特異性が低く正常との連続性があるため臨床に供するには不十分なものばかりなので、これを克服するにはカテゴリーを際限なく細分化しなければならなくなるという問題も明らかになってきた。以上のような精神科診断学の基本問題は、20世紀末ごろから次第に深刻となり21世紀を迎えたのである。

3. ディメンジョナル診断 (21世紀～?)

操作的診断法は現在も広く世界中で採用されているが、すでに次世代型とでもいべき全く異なる診断体系が提唱されてきている。それは米国NIMH (National Institute of Mental Health) から提唱されたRDoC (Research Domain Criteria) で、ディメンジョナル診断と言われる方法論である³⁾。これはヒトの精神活動を5つのドメインで構成されるとみなし、ドメインごとに対象群に対する分析技術の結果を組み合わせて記載していくというものである。5つのドメインとはNegative Valence Systems (恐怖, 不安などのネガティブ系), Positive Valence Systems (報酬, 学習などのポジティブ系), Cognitive Systems (注意, 知覚, 記憶などの認知系), Systems for Social Processes (愛着, コミュニケーションなどの社会系), Arousal/Regulatory Systems (覚醒度, 概日リズムなどの覚醒/制御系)である (Table 3)。この結果, 従来統合失調症, 双極性障害などと診断されてきたカテゴリー間の明瞭な境界はなくなり, ドメインごとに程度の異なる障害の組み合わせからなる連続性を持った診断分類構造

となる。

この方法論はまだ提言の段階ではあるが, これまでの診断学の限界を突破できる可能性のある画期的な考え方である。この診断法が21世紀に確立・定着していくかどうか現時点では不確定であるが, 従来の疾病観を一新させるものであることは間違いないところである。

以上述べてきたように, 精神医学の歴史を要約すると, 20世紀初頭に素朴な原因別分類が確立し近代医学の形を整えたのち, 1980年代からは症状による操作的分類へと大転換が行われた。さらに21世紀になり, 精神機能をドメインごとに分けて記述するディメンジョナル診断という画期的な考え方が台頭してきているという状況となっている。このように, 精神医学の歴史は思想の全く異なる診断学の出現で時代を明瞭に区分できるが, 一貫して根底に横たわる指向は精神疾患の“原因”への拘泥であった。この執着が精神医学の進歩を推進させたことは間違いないものの, 一方では振り子が過剰に振れる要因ともなっている。そして混乱は続くのである。

そこで筆者はこの混乱を止揚するため, 原因への過度の拘泥を棚上げし, 治療学的視点から精神医学研究に臨む方法論を模索していった。以下にその概略を述べる。

治療学的視点の導入

1. 対処行動とレジリアンス

対処行動とは, 何らかの問題状況において人がそれを解決しようとする行動のことを指し, これが適切に機能すれば精神状態の安定が得られる。レジリアンスの原義は「はねかえること」, 「弾力」であり, ストレッサーに対して適切な対処行動をとることのできる能力を意味し, 近年精神疾患からの回復理論の中で重要な概念 (キーワード) となってきた。すなわち, レジリアンスが高ければストレス脆弱性は小さいことになり, 発症の抑制, ないしは回復の促進に寄与すると考えられる。また, 成功に至る対処行動は1つではないと考えられるので, 疾患からの回復の多様性を説明する論拠ともなる。

ストレスとそれに対する応答という視点からは, レジリアンスには心理的なそれと身体的なものがあると考えられるが, 心身相関という考え方で見れば両者に本質的な違いはない。心理的レジリアンスとしては, 前向きな態度 (楽観主義およびユーモアのセンス), 積極的対処 (解決策の模索, 感情統制), 認識の柔軟性/認知の再評価 (逆境の意義や価値の発

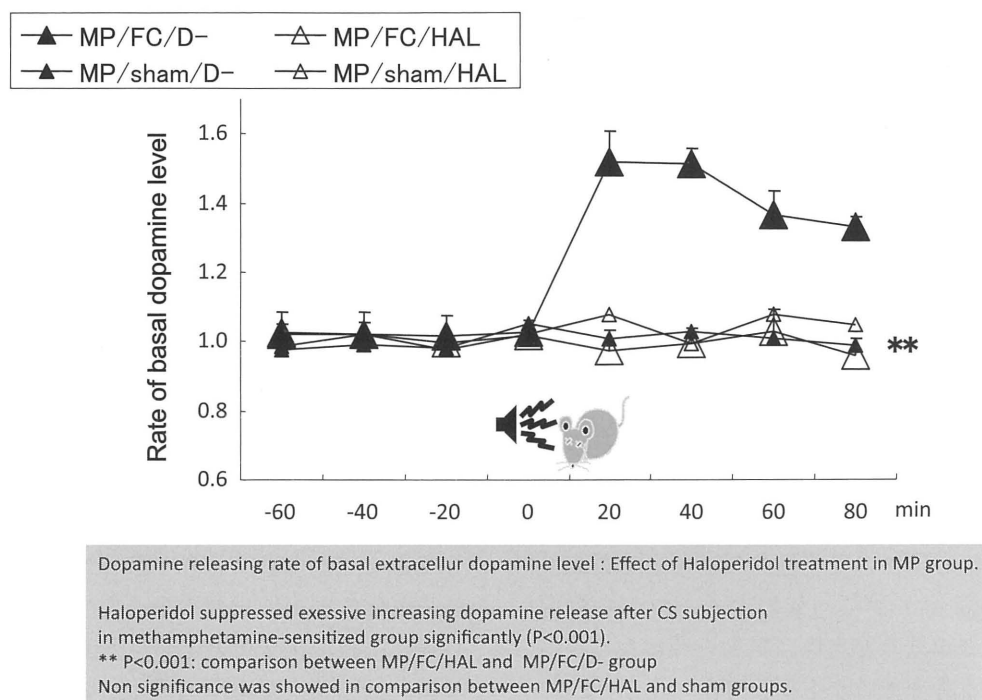


Fig. 1 Effects of haloperidol (HAL) on amygdala dopamine release in fear-conditioned (FC) rats with/without pretreatment by repeated methamphetamine (MP)⁵⁾

見), 倫理基準 (揺るぎない中核的信念の受容), 運動 (定期的な身体的活動の実施), 社会的支援および役割モデルまたはメンターなどが要因としてあげられる。

身体的レジリアンスにかかわっていると考えられるシステム・研究対象には, HPA Axis, 神経免疫, 神経可塑性, 脳由来神経栄養因子, エピジェネティクス, 報酬予測などがあげられる。ここでは筆者が行ってきた, レジリアンスにかかわる生物学的研究の一端を紹介する。

2. レジリアンスの生物学的研究

ドパミン D2 受容体遮断薬であるハロペリドールを服用した統合失調症患者における血中ホモバニリン酸値 (HVA) の推移を見た研究では, きわめて興味深い結果が報告されている。HVA はドパミンの代謝物であり, 血中濃度は脳のドパミン代謝回転の指標とされる。ハロペリドール反応者では服薬前の HVA 値が健常者と同様に高く, 服用後臨床改善に一致して低下していく。一方, 非反応者では服薬前から低値で, 服薬後も臨床症状は改善せず HVA も低値のまま変化しない。すなわち, 反応者は服薬前には健常者のレベルであるのに, 服用後は薬剤で改善しない非反応者のレベルに近づいていくが, 臨床症状は改善していくのである⁴⁾。この一見奇妙な現象

は, ドパミンの代謝回転の低下という生化学的には異常な方向性への変化が臨床的な改善に対応しているという逆説を意味している。また, 抗精神病効果 (疾病抵抗性) を現す生体内反応が, 薬剤によらず生体自らの防衛反応として生じている可能性を示すものである。すなわち, ドパミン代謝回転の低下がレジリアンスの実態である可能性を示唆していると言えるのである。

そこで, われわれはストレス応答におけるドパミンの機能に着目し, とくに情動認知プロセッシングの中核的機能を担っている扁桃体におけるドパミンの動態を検討してきた。ストレス脆弱性モデルとしてはメタンフェタミン連続投与動物を用い, 恐怖条件付けモデルでストレス負荷を与えた。Fig. 1 に代表的な結果を示すが, 主要な所見は, ①メタンフェタミン処理動物では扁桃体において過剰なドパミン放出が起きている (情動刺激に対する過剰な情報処理が行われている), ②抗精神病薬ハロペリドールはこの過剰放出を抑制する (過剰な情報処理を抑制する), ③ハロペリドールはすくみ行動時間 (恐怖行動の指標) を短縮しない (鎮静効果ではない) というものであった⁵⁾。同様な所見は他の抗精神病薬でも確認できたので, われわれは, 扁桃体におけるドパミンの過剰放出はストレス脆弱性の生物学的実体ない

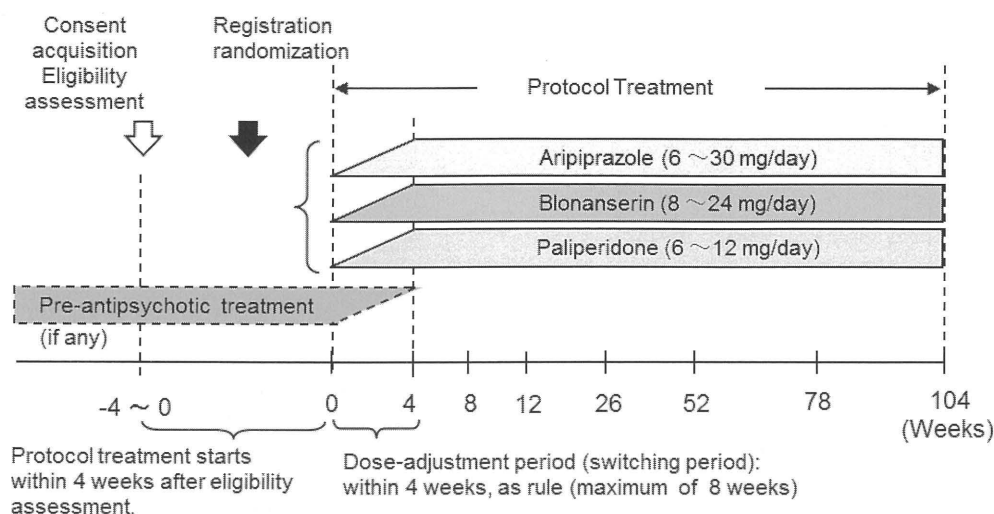


Fig. 2 JUMPs study outline⁸⁾

しはマーカーであり、抗精神病薬はこれを改善することでレジリアンス機能を高め、結果的に精神病状態からの回復を促進させると解釈している。すなわち、報酬系機能を担っているドーパミン神経における過剰放出は、その機能を低下させ、主観的時間感覚に依存する報酬予測機能を減弱させると考えられるが、レジリアンス機能を高めることは、この報酬予測機能を改善させるという意味でもある⁶⁾。

このように、抗精神病薬はたしかに統合失調症を改善させるが、その薬理学的メカニズムは統合失調症における病態生理を反転させ正常化することではなく、レジリアンス機能を高めることで間接的・非特異的に回復に導いている可能性が高い⁶⁾。

3. レジリアンスと臨床

1) 心理教育

心理教育は、疾病に対する知識を深め、対処法を身に着けることで回復を促進させる重要な治療法のひとつである。われわれはレジリアンスの実体を研究するだけでなく、実際の治療に生かし治療効果を上げるための実践を行う必要があると考えた。そのためには、真の意味でのチーム医療を行うことが重要であり、各職種間で共有するキーワードとしてレジリアンスを取り上げたのである。

東京女子医科大学版のプログラムは書籍化されており、すでに改訂版が出版されている⁷⁾。その中で強調されていることは、統合失調症には薬物療法、心理社会療法、社会復帰支援等様々な治療的アプローチがあり、その方法は一見全く異なったものに見えがちであるが、すべての治療がレジリアンスの強化を目的としていると統一化し理解することで、多職

種による治療に一貫性を持たせることができ、かつ効果も上りやすいという考え方である。

このように、レジリアンスという概念を持ち込むことは、疾病からの回復機転を解明するという科学的関心にとどまらず、日々の治療そのものを硬直した視点から解放し豊かなものとする効果を持つのである。

2) Effectiveness 研究

様々な介入の効果を測定する研究のうち、代替評価尺度を用いて行われるものは Efficacy 研究と呼ばれ、精神科領域では精神症状評価尺度の減少量をアウトカムとするタイプのものが代表的で、研究の数も多い。これに対し、治療的介入の最終目標は、とくに精神疾患においては QOL や社会機能といった生活そのものの改善であり、介入の効果測定は本来これらを指標として行われるべきである。精神科的治療介入の原理がレジリアンス機能の向上であり、結果として患者の社会適応を改善することにあるならば、その効果測定のための指標も適切なもので研究が行われるべきである。近年、このタイプの研究が行われるようになり、介入の真の有用性を見ることができるようになったが、評価系の開発は十分とは言えず、現在は総合指標として様々な要因を反映すると考えられる中断率、入院率といった重大なイベントの発生をマーカーとしていることが多い。こうした研究を Effectiveness 研究と呼ぶ。

レジリアンスの研究と、それに基づく臨床実践を行ってきたわれわれは、わが国でも薬剤評価にかかわる Effectiveness 研究を行うべきと考え、「統合失調症患者における非定型抗精神病薬の治療中止率、

寛解率，社会機能の改善に関する長期投与研究 (JUMPs 研究)」を開始した⁸⁾。Fig. 2にその試験デザインを示す。この試験は最終的に251例の登録が行われ、現在最終的な解析を行っているところだが、精神科領域では日本発の大規模 Effectiveness 研究になった点で画期的と自負している。また、この研究では東京女子医科大学病院臨床研究支援センターの支援を受けたが、この形は現在の臨床研究実践のひとつのモデルを提供できたと考えている。

おわりに

精神医学はこの1世紀あまりで大きな変貌を遂げてきた。その結果ある種の混乱を引きづっているが、本稿ではその経緯を概説するとともに、この混乱を止揚するため筆者が歩んできた足跡をレジリアンスというキーワードで説明した。現時点では議論は必ずしも収束に向かってはいないが、このような弁証法的アプローチで精神医学の明日が必ず開けてくると信じている。

最後に、長く精神医療に取り組んできたものとして、また精神医学の教育に携わってきたものとして、精神障がい者、精神医療・医学に対するスティグマが払しょくされることを切に望むことを最終講義のメッセージとして残しておきたい。

文 献

- 1) 石郷岡純：医療対話の心理—認識論1, 2—。「人間関係教育と行動科学テキストブック第2版」(東京女子医科大学人間関係教育委員会編), pp227-232, 三恵社, 名古屋 (2015)
- 2) アメリカ精神医学会：「DSM-IV-TR 精神疾患の分類と診断の手引き」(高橋三郎, 大野 裕, 染矢俊幸訳), 医学書院, 東京 (2002)
- 3) Insel T, Cuthbert B, Garvey M et al: Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* **167**: 748-751, 2010
- 4) Bowers MB Jr, Swigar ME, Jatow PI et al: Plasma catecholamine metabolites and early response to haloperidol. *J Clin Psychiatry* **45**: 248-251, 1984
- 5) 押淵英弘, 稲田 健, 石郷岡純：扁桃体ドーパミン動態と抗精神病薬の作用. *日神精薬理誌* **30**: 93-99, 2010
- 6) 石郷岡純：薬物療法における回復論再考—ドーパミン神経系のレジリアンスにおける役割の重要性を通して—。「精神医学の基盤 [1] 薬物療法を精神病理学的視点から考える」(石郷岡純, 加藤 敏編), pp182-195, 学樹書院, 東京 (2015)
- 7) 「チームで実践! レジリアンスモデルによる統合失調症のサイコエデュケーション 改訂版」(石郷岡純編), 医薬ジャーナル, 東京 (2014)
- 8) Ishigooka J, Nakagome K, Ohmori T et al: Japan useful medication program for schizophrenia (JUMPs)-long-term study on discontinuation rate, resolution and remission, and improvement in social functioning rate associated with atypical antipsychotic medications in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* **13**: 243, 2013



石郷岡 純 教授

略 歴

- 昭和 51 年 3 月 北里大学医学部卒業
 昭和 55 年 3 月 北里大学大学院医学研究科修了, 医学博士
 4 月 北里大学医学部精神科助手
 昭和 58 年 4 月 同 講師
 平成 16 年 5 月 北里大学医学部精神科助教授
 平成 16 年 6 月 東京女子医科大学医学部精神医学講座主任教授
 平成 27 年 5 月 東京女子医科大学医学部精神医学講座教授・講座主任 (組織変更に伴う)
 平成 28 年 4 月 CNS 薬理研究所主幹/医療法人石郷岡病院理事長