

# 精神医学関係 —— 歴史・学説

19世紀後期の精神医学.....	2
精神医学瞥見（20世紀初頭より）.....	9
ジャクソンの階層理論とエイの器質力動論.....	14
機能の階層（ジャクソンと精神医学—アンリー・エーより）.....	16
アンリー・エイ HENRI EY の学説—下位構造から上位構造への発達と組織化およびその解体の弁証法的学説—.....	20
19世紀、20世紀の精神科学（粗描）.....	30
精神神経科学への道程.....	31
精神医学の基本となる知識.....	31
精神病 英PSYCHOSIS, 独PSYCHOSE（1845—FEUCHTERSLEBEN）〔 <sup>*</sup> PSYCHE精神、 <sup>*</sup> OSIS（病的）状態〕、GEISTESKRANKHEIT, <sup>仏</sup> MALADIE MENTALE.....	31
精神病とそれにまつわる研究の歴史（広い視点から捉えること）.....	31
ピネル PHILIPPE PINEL（1745-1826）.....	32
サルペトリエール 仏 <i>Hospice de la Salpêtrière</i> .....	32
エスキロール JEAN ETIENNE DOMINIQUE ESQUIROL（1772—1840）.....	32
グリーンジャー WILHELM GRIESINGER（1817～1868）.....	32
ジャクソン JOHN HUGHLINGS JACKSON（1835—1911）.....	32
クレペリン EMIL KRAEPELIN（1856—1926）.....	33
SIGMUND FREUD（1856-1939）精神分析 DARWIN に学ぶところ多かった？(p.993).....	33
フロイト <i>Freud, Sigmund 1856～1939 (415)</i> .....	33
精神分析 英 <i>psychoanalysis</i> , 独 <i>Psychoanalyse (1893 Freud)</i> 、仏 <i>psychanalyse</i> .....	34
コンプレックス <i>complex (156)</i> .....	35
精神力動論 英 <i>psychodynamics</i> , 独 <i>Psychodynamik</i> , 仏 <i>psychodynamique</i> .....	36
ブロイラー、EUGEN BLEULER（1857-1939）精神分裂病（1911）.....	36
KARL JASPERS（1883-1969）精神病理学 了解不能 UNVERSTÄNDLICH.....	36
EUGENE MINKOWSKI（1885-1973）現実との生ける接触の喪失.....	37
呉秀三（1865-1932）（精神病者として）この邦に生まれたるの不幸.....	37
精神病に対する薬物治療研究の歴史.....	37
モノアミンと精神神経薬理.....	37
1. ドーパミンと精神分裂病.....	37
2. モノアミンと躁うつ病.....	38
3. パーキンソン病とドーパミン.....	38
抗精神病薬の薬理作用——I. ドーパミンとの関係.....	40
はじめに.....	40
A. 精神分裂病のドーパミン仮説.....	40
B. ドーパミン系神経の基礎的事項.....	41
i) ドーパミン系神経の分布.....	41
ii) ドーパミンの生化学.....	41

iii) ドパミン系の細胞内情報伝達系 .....	42
iv) フィードバック機構 .....	43
v) ドパミン系と共存する神経ペプチド .....	43
C. ドパミン受容体の亜型 .....	43
i) D <sub>1</sub> 受容体群 .....	44
ii) D <sub>2</sub> 受容体群 .....	45
iii) ドパミントランスポーター (DAT) .....	47
抗精神病薬の薬理作用－Ⅱ. ドパミン以外の神経伝達物質との関係 .....	48
A. 非定型抗精神病薬 .....	48
B. 精神分裂病におけるセロトニンの関与－非定型抗精神病薬の関連から .....	49
非定型抗精神病薬 (その2) .....	50
非定型抗精神病薬とは .....	50
<i>atypical antipsychotics</i> の薬理学的特性 .....	51
逆耐性現象 .....	52
逆耐性現象とは .....	52
逆耐性の定義 .....	52
覚醒剤精神病と逆耐性 .....	53
逆耐性現象研究の今後 .....	53
<b>精神病と受容体 (レセプター) .....</b>	<b>54</b>
受容体過感受性仮説 .....	54
受容体過感受性仮説とは .....	54
精神分裂病のドーパミン受容体過感受性 .....	54
感情障害のセロトニン受容体過感受性 .....	55
感情障害における視床下部－下垂体－副腎皮質系の機能亢進とセロトニン受容体 .....	55
ドーパミン受容体 .....	56
DA-R の構造と特性 .....	56
分裂病脳の DA-R 異常 .....	56
DA-R 研究の今後 .....	57
二次メッセンジャー仮説 .....	58
二次メッセンジャーとは .....	58
G 蛋白と二次メッセンジャー .....	59
精神疾患と二次メッセンジャー系の変化 .....	59
興奮性アミノ酸と精神分裂病 .....	60
興奮性アミノ酸伝達機構 .....	61
NMDA 受容体遮断薬と精神分裂病様症状 .....	61
精神分裂病患者における興奮性アミノ酸伝達機構の変化 .....	62
NMDA 受容体と新しい分裂病治療薬 .....	62
<b>脳の発達の異常として精神病を考察する大胆な試み .....</b>	<b>63</b>
自由 (論) と必然性 .....	63
(1) デューリングの自由論 .....	63
(2) エンゲルスの見解 .....	63
(3) 観念論者の自由論 .....	64
(4) 機械的唯物論者の自由論 .....	64
(5) 意志の自由とは .....	64

## 19 世紀後期の精神医学

ピネル、エスキロール以後およそ 20 世紀の入口までの精神医学の状況をひとわり眺め



理学的医学宝函」(Archiv für physiologische Heilkunde)の主筆の一人であったことを思い出す必要がある。ずっと前に詳しく述べたように、ドイツ医学の流れを大きく変えたその雑誌の心棒をかたちづくっていたのは、強い反ロマン主義と、新時代の自然科学——そこで

フイジオロギー

は象徴的に生理学とよばれたのだが——へのひたむきな志向であったから、そのプロタゴニストの一人であったグリーンジャーの精神病学にもまたその刻印がおされていたのは首尾の通った話である。

この世紀の3, 40年代までドイツを風靡したロマン主義医学については前に詳しく述べたが、精神の病がいろいろな意味でロマン主義的思考になじみやすい面をもつことは容易に想像される通りである。おのずから、一口にロマン派精神医学とは言ってもその内容は様ではないのだが、中でたとえばハインロート (Johann Christian Heinroth, 1773-1843) のように、その強いプロテスタント神学的偏向——彼は精神病を靈魂の病、罪にもとづく自由の喪失と理解する——にもかかわらず、ある意味で人の心理を深く洞察し、もしその

ダイナミックス

所説の概念装置を現代風におきかえれば、人の心理の力動論をある程度正確に眺め、

インテグラティヴ

人を全体性においてとらえようとした——「精神身体的」(psycho-somatic)という言葉は彼にはじまると言われる——学者もないわけではないし、ほかにもそれぞれ立場は違うが、ハインドルフ (Alexander Haindorf, 1782-1862)、イーデラー (Karl Wilhelm Ideler, 1795-1860)ら、注目すべき学者のあったことも事実である。だが、それらを含めて通じ

ポラリテート

てそこには例の対極性の説に象徴されるような、観念的で歯どめのない思弁で濃く彩られていたことも争われない事実で、そのようなロマン派医学に内在する本質的な弱点にまで目をつぶってそれを一面的に高く再評価しようとする現代の一部の傾向がどこまで是とされるかは別の問題でなければならないだろう。

およそこのようにして、精神医学の歴史におけるロマン派医学者たちの功罪は、前に述べた一般医学——もとより医学をそのように無鉄砲に截断できるかどうかは措いて——におけるそれのように一意的でないのだが、同時代者としてのグリーンジャー、あの戦闘的な反ロマン主義者ヴンダーリッヒの同志で、ヨハネス・ミュラーに象徴されるドイツ医学の新しい空気を吸いこんで機械論的な生理学の洗礼をうけていたこの若い学者にとって、ロマン派精神医学の観念的・詩的な学風が強い反撥をさそったのももっともであった。

グリーンジャーにとっては精神病は脳の病 (ein Symptomenkomplex verschiedener anomaler Gehirnzustandes) でなければならなかった。それは、ロマン主義一流の奔放な思弁に出た観念論的偏向——もっともその一方にはこれもたましいに関する思弁と絡んだ

ソマテイシスト

一面的に歪んだ身体論者たちがあって両者の間に不毛な争いがあったのも事実だが——に対して経験的・実証的な「生理学的医学」の旗印を高く掲げた気鋭の一人が、精神の病を医学と結びつけようとしたいかにももっともな努力であったとみることができるだろう。精神病が脳の病であると言いきった彼は、今日の眼でみれば明らかに身体論陣営の学者であるには相違ないけれども、その脳において精神もまた病むと信じた彼は、歴史的にはむしろ折衷派の一人——同じく折衷派とみるべきすぐれた精神病学者に新ヴィーン学派の前記フォイヒテルスレーベンがあった——とみるのが妥当だろう。

新しい時代の空気を吸って自然科学的な立場を堅持しようとしたグリーンジャーの精神

病学の拠りどころとなったのは脊髄の反射の生理学であった。ベル、マジャンディの名に象徴されるこの時代の神経生理学に彼が独自の寄与をしたとは言えないにしても、反射の生物学的意義に関する彼の理解は透徹していたと言ってよい。ところで、精神の座を脳に求める彼は、感覚器官にはじまる求心的な印象が、大脳（皮質）を介してさまざまな形の「表象」（Vorstellung）に転換される反射の機構（psychische Reflexaktion）の存在を「アナロジー（‘Analogie’）によって」想定する。ここに表象と言われたのは、19世紀ドイツの心理学史の扉を開いた哲学者ヘルバルト（Johann Friedrich Herbart, 1776–1841）の心理学——表象力学説と言われる——から借りたもので、精神現象の基本的な形と考えられているのだが、前記の医者で物理学者のロベルト・マイヤーの親友であったグリーンガーは、独特な精神的エネルギー論に立って、意識的の、あるいは意識下の表象のさまざまな質の変化（Qualitätsveränderung, Umwandlung）——思考、意欲、衝動、感情、等もまた表象のいろいろな形にほかならないものと解されている——を考察する。脳の刺激（Irritation）——それはかならずしも外界からの刺激にかぎらない——によってその反射機構に故障がおり、その表象（Vorstellen）と衝迫（Streben）ないし意欲（Wollen）とがさまざまな姿にみだされたとき、そこに精神の病がある。

彼はその精神の病をメランコリーのような情緒の障害から、思考、さらには意欲の障害へと進む過程として考える。彼はなお知覚の障害にもとづく幻覚、錯覚を記述している。それらの記述にみる臨床家としての彼の眼は当代の精神病学者、哲学者ヤスパースの賞讃するところであると言われる。

グリーンガーの病因論、治療法——彼は患者の人道的な扱いをもってきこえた人の一人である——の話にはここでは立ち入るまい。

上に記したように、グリーンガーの精神病学の骨組みは、彼自身悪びれずに言っているように、アナロジーに基づいてつくられたものであったことを見落としてはなるまい。多く

#### ソマテイツク

の場合これと言った病変の認められない精神の病に、身体的の生理学、病理学においてようやく確立しようとした原理を一意的に貫こうとしたところに、ロマン派のそれとはある意味で裏返しの哲学が彼の思考を導いていた気配が濃いのは事実だが、だからと言って彼を底の割れた身体論者たちと同列に扱うのは、それがヘルバルト学説に準拠したふしが多いにはしても、彼が、意識下のできごとや、自我（Ich）の発生や、その統一的の自我（人格）のみだれとしての精神病論や、前記のエネルギー論、等を含む彼の心理学への志向を故意に無視した党派的の批判と言わなければならないだろう。グリーンガーが、とくにドイツで深く重んぜられたのには、それだけの理由があったとみられるのである。

精神の病が身体的な語彙と文法とで語りつくせないことには誰にもおおむね異議がないとしても、反面、それがしばしば身体と深くかかわる事実を目をつぶることもまた許されないはずである。言いかえれば、精神病学が神経病学に含まれるかどうかは措いて、その二つの間に大きくそして入りくんだ接触面のあることを見損ずるのは怠慢とされなければならないだろう。現に前にも述べたようにベイルやカルメイユは、すでに19世紀の20年代に、進行麻痺が脳膜ないしは脳実質の慢性の炎症にほかならない——それが梅毒の一つの形であることを決定的に証明したのは今世紀の野口（英世、1876-1928）のもっとも記憶すべき業績（1913年）であった——ことを説いているし、あるいはまた、内分泌病としてのクレチン病、老人性の精神病、さらにはアルコールやモルヒネの中毒等を考えても、一次的な身

体の病が精神の病を招く場合の少なくないことは否むことができない。

ブローカによる言語中枢の発見（1861年）が諸機能の局在論を刺激したことは前に述べた。ところでいま、その言語中枢を例にとりて考えてみれば、その故障によっておこった失語症が通常神経病学的疾患として扱われるのは当然のようでもあるが、ひとまず医学教科書的な見方を離れて、思考における言語の意味を考えれば、それはどうやらこころの病気でもあるわけで、神経病と精神病との区別は、かならずしも分明でない場合のあることはこれを認めなければならないだろう。であってみれば、大脳生理学における局在論の発展が一部の精神病学者たちをあらためて強く身体論的な方向に導いたとしても不思議はないだろう。失語症の研究に貢献したのはなほだ大きかった前記のヴェルニッケがその有力な一人であった。たしかにこうした傾向が精神病学者の間からたとえばニッスル（Franz Nissl, 1860-1919）——彼はしかし局在論的傾向には強く批判的であった——やアルツハイマー（Alois Alzheimer, 1864-1915）のような今日でもよく憶えられているすぐれた神経病理組織学者をうんだことを忘れてはなるまい。

#### ソマテイシスト

この時代の身体論者の代表的な存在は上記ヴェルニッケの師であったヴィーンのマイネルト（Theodor Meynert, 1833-1892）である。彼はロキタンスキーと親しく、脳の病理形態学の発展に大きな役割を演じたすぐれた学者であったが、一面、精神病学を単なる脳病理学と割り切って、前脳と脳幹との間の拮抗的な血液循環の異常という独特の学説に基づいて、精神病の分類をつくり上げた。それが脳神話学（Hirnmythologie）とも空中楼阁（luftig aufgeführte Gebäude）とも評されたのももつとも、それは精神病学における一面的な身体論の運命を象徴しているように思われる。

上に記されたような機械論的、身体論的学風は、60年代に入ってドイツのあちこちの大学で精神科学教室が独立するに伴って、とみに強まったものだが、実を言えばそれに先き立ってこの世紀の20年代ごろからドイツの諸方に続々と設立された公立の精神病院の医者たち——上述のグリーンガーの精神病学に深い影響を残しているツェラー（Albert Zeller, 1804-1872）がその一人である——の職掌がらすぐれて臨床的な、よく事実即した営みのあったことが思い出される必要がある。

性急な「科学的」、機械論的精神病学の不毛ないしは破綻がようやくはっきりとしてくるのに伴って、大学の中にも、あれこれの理論づけよりも前に臨床的な記述、言いかえればこの種の対象について可能なかぎりでの疾病記述、の重んずべきことを意識する学者があちこちに現われてくる。それは、精神の病について個々の症状を気ままに並べて話がすんだとするのでなしに、全体の経過と転帰をつかんで、言うならば精神病の自然誌をつくらうとする企てであった。そのころの人々の精神病の理解がおよそどのようなものであったかは、たとえば史家ジルボーグがメランコリーについて紹介している次のような気ままに多端な「病名」をみてもおよそ察することができるだろう。Melancholia furens（憤怒性メランコリー、以下同断）、misanthropica（厭人性）、erotica（色情性）、attonita（無力性）、errabunda（放浪性）、simplex（単純性）、religiosa（宗教性）、catacriseophobia（有罪判決恐怖性）、oneirodynia（夢悩性）。

思い出せば、精神病学における疾病記述は、すでにピネルやエスキロールのような先進が踏みこんでいた道であったし、身体論者と言われる陣営の中にもその理論とは別にその種の寄与がいろいろな形で残されていないわけでもないのだが、それにしても、精神病学が成立

するためにもそれがどうやらひとまず必要な手続きであったと考えられるのである。

この領域ですぐれて先駆的な仕事を残した学者にカールバウム (Karl Ludwig Kahlbaum, 1828–1899) がある。精神病院の勤務医でケーニヒスベルクの私講師であったこの学者は病院で接した多くの患者の精細な観察の間からいろいろな型——彼はそれを症候群 (Symptomenkomplex) とよんだ——をとり出そうとする。中でもカタトニー (緊張病 Katatonie) の記載 (1872 年) は、彼の弟子で終生の友人でもあったヘッカー (Ewald Heker, 1843–1909) のヘベフレニー (破瓜病 Hebephrenie) のそれ (1871 年) とともにあとあとまで残る意味をもっていた。

こうして、ドイツの精神病学には新しい傾向がはっきりと認められるのだが、精神病全般を見渡してなお混迷が続いたのを、ひとまず見事にしめくくったのが巨匠クレペリン (Emil Kraepelin, 1856–1926) であった。

ヴュルツブルクで学生の時代から精神病に関心をもった彼は、ミュンヘンの精神病学者グッテン (Bernhard Aloys von Gudden, 1824–1886) について神経病理学を学んだ後、82 年ライプツィヒで当時すでに名声の高かった実験心理学者のヴント (Wilhelm Wundt, 1832–1920) ——彼はさきにベルリンでヨハネス・ミュラーの門に学んだことがある——に接触して実験心理学、神経心理学に深く心をよせる。やがてヴントおよび彼がそのクニリックではたらいた前記の神経病学者エルプの勸奨によって臨床精神病学に再び専念した彼は、ドルパート、ハイデルベルクを経てながくミュンヘンの精神病学教室を主宰し、その後も同地の精神病学研究所長として内外に名声がきわめて高かった。1883 年に初版の出た彼の「精神病学綱要」(Kompendium der Psychiatrie) はたびたび改訂増補されて——後の版では「精神病学教科書」(Lehrbuch Psychiatrie) と改称される——多くの版を重ね、今世紀の 20 年代まで斯学の標準的な教科書として広く行われた。

世紀を跨って高く聳えるこの精神病学者は、彼に深い影響を与えたヴントがそうであったように、基本的にはグリーンガーと同じ 19 世紀ドイツ自然科学の子であったとみてよいだろう。おのずから、精神病学者としての彼の長い経歴は身体論的な傾向を孕んでスタートする。だが、たしかに彼は実験生理学と外因性精神病に対する執心をながく捨てることがなかったにしても、すぐれた臨床家であった彼の観察が、科学者として事実を重んずるかぎり、精神の病が病理形態学によっても局在論的な生理学によっても割り切ることのできないことを彼に強く教えたのは当然のなりゆきであったと言ってよいだろう。こうして彼は、その後長い間ドイツのアカデミックの精神病学の正統となった記述精神病学、つまり精神の病を対象とする疾病記述 (なお後を見よ) と分類体系への道を歩みだすことになる。

それが病気の種 (Species) であるか、症候群 (Symptomenkomplex) であるか、あるいはそれを形態圏 (Formenkreis)、臨床単位 (klinische Einheit) とよぶのが適切であるか、というようなおおむね名目上の論議は措いて、とくに 19 世紀に入って一般医学が次ぎつぎ

と手にしてきたような、手ごたえのある形態学的、あるいは生物学的な 標 識 の欠けた精神病の間にカテゴリーを設けようとした場合に、誰もが遭遇する大きな困難に対するクレペリンの姿勢は、基本的には上に言ったような身体論的傾斜をもちつつ、病因論への考慮と、臨床心理学的——それを現代風に行動にあらわれた異常と表現することもできるだろう

——な角度からの全経過の観察、等を綜合した エクレクティック 折 衷 的 とも言うべき性格のものであった。それは精神病の自然詩と了解されていたもののようにみえる。

アルコールを含めた諸種の中毒（彼は熱心な禁酒論者であった）代謝の障害、発熱、その他外因性——情緒的な擾乱も外因に含められる——の疾患の話はここでは省くが、内因性の精神病の基本的なものは、早発性痴呆（*dementia praecox*）と躁鬱病（*manisch-depressives Irresein*）の二つである（前記教科書第6版、1899年にその学説が定立する）。それにパラノイア（*paranoia*）、ノイローゼ（ヒステリーと癲癇）、痴愚（*Imbecilität*）ないし白痴（*Idiotie*）が加わる。

早発性痴呆（*démence précoce*）の名は、それよりさきモレル（後述）にもみえている——もっともクレペリンはその変質論を採らない——のだが、彼はその中に前記の緊張病や

破瓜病のほかにパラノイア様（妄想型）等の亜型を考える。通じてそれは脳の器質的な病気と理解され、多く思春期におこり、一方的に破壊的な経過をとって進行し、精神荒廃に導かれる。躁鬱病においては、これに対して、精神の興奮、観念奔逸、等の発揚状態と、憂鬱、抑制の状態がいわば循環的に訪れ、中間には「正常の」時期が挟まって、予後も悪くない。

#### アウスガング

クレペリンの疾病記述にたいそう重くみられていた 転 帰 の問題——それは早発性痴呆すなわち今日言う精神分裂病（*schizophrenia*, 後を見よ）の治療の見通しにも当然かかるわけだが——に対して向けられた多く異論はしばらく別として、彼の仕事はエスキロール門下の学者たちからカールバウム、ヘッカーに至るすぐれた臨床家たちのその集大成とみるべき面の大きかったのも事前に言ったその時代の混乱を一応見事に整理して大きな成功を収めたし、ピネ実である。だがそれにしても、彼のすぐれた記述に基づく精神病の分類体系は、ル、エスキロールにはじまった近代の精神病学が近代医学の中でようやくはっきり自立したものとみる人が多かったとしても不思議はない。少なくともここからはもはやあの魔女裁判に戻る道はないだろう。

もちろん、同じように記述を志す精神病学者たちの間にもクレペリンの所説にいろいろ異議がなかったわけではない。その種の細目にはここではわたらないが、しかしそれより前に考えなければならないことは、疾病記述ないし疾病分類、すなわち病気のカテゴリーを設ける企て一般に対する批判が、一般医学の場合よりもこの領域においてとりわけ強い——実は

コンテンポラリー  
それは 同 時 代 的 の話と言うよりはやや後にはじまって今日に至って衰えないとみるのが正確だが——という問題である。上に触れたように、精神病の場合には、病因論的、形態学的、生理学的な手がかりを欠いて、その代りに主として外にあらわれた行動の観察に基づく心理学的なものさしがあてがわれるわけだが、おのずからそこでは、種としてのヒトでなしに、病む人めいめいの代置しえない要素（*unique person with unique history*）がきわめて濃いわけで、一般医学では医術の段階に至ってはじめて強く出た問題が、ここでは医学そのものの理解にすでに深く絡まっているのである。だが、クレペリンに向けてもその非難がないではないように、たしかに一般病像ないし、「病名」で足踏みして、人格をそなえた個々の患者の精神の襞のゆきとどいた理解がそこに阻まれがちである弊は否めないにしても、だからと言ってカテゴリー一般の否認は学問の断念を意味せざるをえないだろう。誰が少なくとも精神分裂症とヒステリーとの区別を無用とするだろうか。

それよりも、おおむね器質的な立場をとって、精神病の成立に遺伝あるいは代謝の障害等



ダイナミカル

を重くみるクレペリンの心理学が、多分に生理学的の枠内にとどまって、力動的な理解に欠けている、という、少々あとになって出てきた評判をこそ問題にすべきだろう。だがそれは、彼の大きな業績が、一つの時代においては大きな進歩であったものが、その後の発展にとっては往々阻害的にはたらくことがある、という、歴史にしばしばくり返される型の一つであったとみるのが妥当だろう。

一種の身体的立場をとって、一時帰依者の少なくなかった精神病学説に、上に一言したモレル (Benedict Augustin Morel, 1809-1873) を主唱者の一人とする有名な変質 (dégénérescence) の説がある。ヴィーン生まれのフランス人で、前記ファルレに精神病学を学び、クロード・ベナールの友人であったこの学者によれば、変質 (dégénérescence) とは、人間性の正常からの逸脱 (déviation malade du type normal de l'humanité) で、遺伝的に伝達され、代を重ねるごとに進行してついにその家系の消滅 (déchéance) に至るものとされる。変質者 (dégénéré, デゲネラント) の発生の原因として彼がアルコール中毒、マラリア、社会環境、背徳、先天的、後天的の障害等、さまざまな異質のものを挙げていることから何ほどか察せられるように、その説くところは単純ではない。

変質の説はパリのサン・タンヌ病院のマニャン (Valentin Magnan, 1835-1915) によっていっそう発展する。彼は精神病を二群に分け、正常の人たちに強度の原因によっておこるものと、もともと精神状態に曇りをもっている変質者、つまり平衡喪失者 (deséquilibré) ——その間にも解剖学的変化の認められるもの、そうでないもの、いろいろの区別はあるが——において比較的軽度の原因によっておこるさまざまな精神疾患とに分ける。彼の見解では、アルコール中毒、性倒錯などもこの中に入る。マニャンにはモレルのような宗教的、社会的色彩はない。

ある意味でダーウィニズムの思想的影響の争われないこの変質理論は、フランスを一時風靡したばかりでなく、ドイツにも入って、性心理学でこえたクラフト・エービング

(Richard von Krafft-Ebing, 1840-1902) やシューレ (Heinrich Schüle, 1840-1916) らの学説に大幅にとり入れられる。それはまた 19 世紀の後半にさかんであった天才論と接触し、有名なイタリアの精神病学者、法医学者ロンブローゾ (Cesare Lombroso, 1836-1909) の犯罪者論、天才論をうんだ。

一時は医学の枠をこえて反響の大きかったこの変質論は、しかしまもなく下火になった。その遺伝論は近代遺伝学以前のものであったし、全体としてその学問的骨組みが弱かったことは否めない。

(近代医学の史的基盤 下 川喜田愛郎 1977、より)

## 精神医学警見 (20 世紀初頭より)

空気の圧力なり電磁波なりの形で外界から入って、聴覚あるいは視覚の器官で電氣的エネルギーに変換された上、中枢で統合される信号は、そこに言語という枠がはまると、もは

やそれは単なる知覚でなしに一つの意味をもうよくなる。入力はいよいよ命令として行動をもたらし、また課題として思考を促し、あるいは「何か」に慇懃して喜び、不安、羞恥、その他さまざまな感情に変わる。統合というシュリントンにはじまる概念をそこまで拡張すれば、その入力-出力の間の統合には明らかに生理学的過程として観測される事象の枠をはみでたところの問題がそこに含まれているとみななければなるまい。もとよりそれは、心という非物質的な実体の存在を許すことにはならないし、しばしば不用意に論ぜられてすれ違いになる心身二元論・一元論の論議にここでかかり合う気持もないのだが、その生理学の彼岸にあるとみられる領域をしばらくとよんでいこう。それが上にも学んできたように、脳・神経系からさらにはからだ全体の生理機能と密接に交渉し合うところに問題のむずかしさがある。

そこには心理学 (psychology ; ψυχή, animaより) というわたくしがはなはだあやふやな理解しかもっていない学問の出番があるはずである。わたくしにとってその理解のむず

かしさは、どうやらそこには、ひとしく「心理学」の見出しで語られながら、左は上に触れた生理学者と自任する研究者たちの実験行動学と境界のない行動主義心理学者から、右はもっぱら内省によって心の真相にわけ入ろうとする学者たちまで、そこにさまざまな色合いの諸学説があつて、何を心理学とよんでよいかの判断に苦しむからでもある。もとより、上には常識のレベルでしか語ることでできなかつた心について学問的に考える筋道と、それぞれの方法での成果とについてわれわれがそこから学ぶふしははなはだ多いにしても、いま言ったような割り切れない気持がどうしてもそこに残るのは、それこそが心というものの本性なのかもしれない。いずれにしても、精神医学 (psychiatry) ——今にはじまったことではないし外国語でも事情は同じだが、ここで同じψυχή (psyche) という言葉が一方では「心」と訳され一方では「精神」と訳されているばかりかまだ「靈魂」という常用の訳語まであるあたりにこの辺をめぐって話がどんなにもつれやすいかをうかがうことができるだろう——や、後にまた一言触れるはずの、今世紀のいわゆる精神身体医学 (あるいは心身医学、psychosomatic medicine) などの問題を、医学も医学史も抱えているからには、心理学への関心をわれわれも強く「心の底」にもってはいけるのだが、事情かくのごとくであつてみれば、その話をここではしばらく棚に上げておくよりほかはない。

大脳生理学にとってブローカ以来の古典的課題である言語の話がきっかけになつて、はからずも上にわれわれは心の問題に接触する機会をもつたのだが、形のないアニマである心にはさまざまなところにその出番がある。ことの性質上分析的なアプローチのしやすい感覚・運動という一連の事象について、その入口からたどつてみても、視神経を通して入った信号が「赤いリンゴ」として感覚され、知覚される過程にすでに心のはたらきがあると考えなければならぬし、そのリンゴを手にとるこみいった運動のプログラム——運動の遂行は前述のオートマトンの仕事とみてよいだろうが——をつくるのは、生理学的方法からはもっとも距離のありそうな意志と企画という心のはたらきである。上に述べた諸問題を含めていまその種の話をも長く続けるつもりはないが、行きつく先きのもっともむずかしい問題は、おそらく、意識——実はさきに触れた意識の話は脳波というような形でとらえたいわばその影にほかならないものであつた——という外からはうかがうことのできない消息や、自発的な意志——

—古来の難問である「自由意志」という言葉を別の文脈の論議のためにここでは手をつけずに残しておくのが賢明だろう——の二つに帰するのではあるまいかとわたくしには考えられる。前者は方法の限界という泣きどころをわれわれに示しているし、後者は入力なしの出力として機械論に挑んでいる。それらはもはや、神経生理学はもとより、心理学の手にも余る問題であると言ってよいだろう。

わたくしは今、これらの問題にこれ以上立ち入るつもりはないし、実のところ余力もない。ただこの場所でこうした話を、いたく粗雑で未整理な形でももち出さざるをえなかったのは、「現代的な」生理学、ないし医学の教科書が、故意にか無作為にかしばしば素通りするこの辺——言うまでもないことながら科学が細分化され精密になればなるほど盲点のうまれるきっかけも多くなる——に実は医学にとってゆるがせにすることのできぬ話のあることを一言指摘しておきたかったからである。それは、あの不謹慎な——好奇心から出たという情状酌量の弁護論をわたくしは却下したのだが——学校（あるいは研究室）医学用語「マテリアル」でない患者、悩みの中にいる人の問題にもかかっている。

もっぱら今世紀中葉の基礎科学について考えてきたこの章ではいささか木に竹をついだ感がないでもないが、脳・神経系の話がこころに及んだここで、世紀の変わり目にクレペリンとフロイトという二人の巨匠に出会って以来、久しく無沙汰のままにすごしてきた精神医学の近況を一瞥してみたい。甲羅の厚いその専門領域は外から容易に窺知をゆるさぬ消息にみちまわっていて、身体的の異常に起因する「悩み」に相接する狭義の医学とのかかりむすびもさだかでないふしを多く含んでいるのだが、それを顧みることなしに医学史も医学論もたいそうあと味の悪いこともまた否めない。

ところで、「20世紀医学鳥瞰」と題された先き立つ数章で、わたくしが無謀にも現代医学史を覗く企てをあえてしたのは、現代の病理学が、医術の本質に照らしたその制約の話はひとまず措いて、今やとにもかくにも生物学をかたくふまえた方法論的基盤を樹立しているために、その進展を眺めるにはほぼ安定した視座をわれわれがもっているという自覚が曲りなりにもそこにあったからである。

精神病理学の世界はそれとまったく異なった消息である。もとよりそれはあの醒めたヒポクラテスの「神聖病について」にはじまり、ピネル、エスキロール、グリーンガーらを経て、19世紀の終わりから今世紀第一4半期にかけての前記二人の画期的な仕事に至る経験世界の話であるには相違ない。この精神あるいはこころ (psyche) の世界に対するアプローチとして心理学 (psychology) なる経験科学の存することをわれわれは知らないではないし、それがこの分野のもっとも強力な武器であることは言うまでもないが、精神の病理学はしばしばその心理学をも忍者のごとく愚弄する。今世紀哲学思想の畑から出た

フェノメノロジー

現象学的方法に対する関心がおよそ20年代以後、ビンスヴァンガー、カール・ヤスパース (Karl Jaspers, 1883-1969) その他有力な精神医学者たちの間に強まってきたのもこの文脈で考えてよいだろう。

もとより一口に精神障害と言っても、たとえば急性熱性疾患、尿毒症、糖尿病昏睡、等に際してみられる一時性の現象はしばらく措くとしても、出産時の外傷、先天性の内分泌病、

さらには老化ないし動脈硬化症の一つの結末、あるいはあの古典的な進行麻痺にみられるよ  
ソマテイツク  
うな、明らかに身体的な対応をもつ軽重さまざまのそれから、他方には、フロイトによ  
って拡張された心理学的方法によって深い切り込みが可能となった神経症の緒型によ  
なもつばらこころの深奥の話まで、幅の広いスペクトルをもっている。その間には、たと  
えば脳波の研究によって部分的には脳疾患性の露見した癲癇のような古来の精神病の大名  
の一つも挟まっている。それらの総まくりを試みることはもとより本章では場違いだから、  
プロブレマテイク  
ここではしばらく、精神医学の問題性を象徴するともみべき精神分裂病——  
それは精神病院の入院患者のおおむね半数を占めるのだが——について少々考えてみよう。  
あの魔女裁判は遠い昔の話になったが、われわれはそれについていま何を知っているだろ  
うか。

それは近代医学の埒外にある対象であるようにもみえる。

現代臨床医学の扉がパリ・ダブリン・ヴィーン・ベルリンの病理形態学によって開かれた  
こと、その方法が今でも医学の心棒になっていることはくり返すまでもないが、この精神分  
裂病ではピネル以来これと言った病変がみつかっていないし、検索技法の桁違いに進んだ今  
日でも所見はまったく陰性——もう一つ躁鬱病についても話が同断だが——である。それば  
かりか生理学的・生化学的にもこれまでのところたしかな手かがりがみつかっていない。

おのずから人は、行動の観察を含めてさまざまな心理学的方法なり、さらにはこの領域の  
アンスロポロジカル  
学者たちの言う意味での人間学的な手続きに専心せざるをえないだろう。だが、  
ウンフエルシュテントリツヒ  
事実として病気の患者の内景は、しばしば「了解不可能」な世界に属して  
いる。あの「正常からの偏倚」(deviation from the normal)という身体医学のガイドライ  
ンはここまではまったく通用しない。そもそもまた精神現象について正常と異常とをいかな  
るものさしできめるのだろうか。

およそそんなわけで、たしかに、身体医学の枠組みをつくっている病気の 카테고리とは  
別途に考察されなければならないふしが多いにしても、いわゆる精神分裂病

プロツエツス  
(schizophrenia)なるものが、おおむね一定の症状を示す「過程」で、多くは青  
年期に発病して、しばしば精神荒廃に向って経過する——それがかつて強調されたような  
パトグノモーニツシュ

病的の意味をもつかどうかは問題だとしても——精神疾患の何ほどかは  
っきりした一つの類型としてみられることは、専門外のわれわれにもどうやら納得できる話  
のように思われる。少なくとも、他のさまざまな精神病理現象を一つ一つ除外した上——そ  
れがどの程度まで相談になる話であるかの吟味はここでは省こう——で、そこに人格の全体  
的な変貌を主徴とする一群の患者たち、ブロイラーの門から出たフランスのすぐれた精神病  
理学者ミンコフスキー (Engène Minkowski, 1885-1973) の言う「現実との生命的接触の  
喪失」(perte du contact avec la réalité)ともみられる不可思議な状況の存在することは否  
みがたい事実である。

ところで、話はたいそう唐突だが、われわれは、病原細菌学の初期において、感染症の病  
理学をほとんど空白に残したまま、確認された病因の除去によって病気の発生防止にめざま  
しい成果の挙げたことを思い出す。因果の世界の消息をこうした局面にもち出す危険を配

慮した上であえて言うならば、当面話題の病気についても、もしその原因が判明すれば「病理」のブラック・ボックスはそのまま残してもその予防を達成する方途があるかもしれないと考えるなほほどかの理由はあるだろう。

残念なことにはしかし、ここでもまたわれわれは、古くから論議の多い遺伝の話を含めて  
トラウマ

それが身体的原因に基づくものか、精神分析学者の言う心理的 外傷 というような患者の「生記録」の中で溯って求められた心理的次元のものか、あるいはまた、近年一部の精神医学者よって主張されるような家族関係、さらに拡げて社会的・文化的次元のものかについて専門家たちの間においてなお定説のあることを知らないのである。しかもそこには、当今往々「反精神医学」というような発想の出る余地さえあることもまた思い合わされなければなるまい。

精神医学をめぐる話題はなおはなはだ多く、ことにまたそれが、その「責任」の所在は知らず、事実として平常な家族ないし社会関係に往々激しい不協和音をもちこむ場合が多いため、「悩み」の拡散ないし「転移」が身体疾患とまた異なる位相をもっている——種々の精神異常児を前にして医学が教育学と接触しあるいはまた古くからの法医学の重なる課題の一つに精神鑑定が数えられていたというような事実とその一斑をうかがうことができるだろう——ことが注意されなければなるまいが、それはいまわれわれの話題ではない。

だがいずれにしても話がおよそ上のようであってみると、精神医学領域の近年の多くの話題がまだ歴史的なプロセッシングになじまないようにみえるし、それより前にコンヴェンショナルな医学史の軸に照らした精神医学の座標についてさえさまざまに異なった見解があ

りうるだろう。だが、身体のパターマ「悩み」をこころの話と離して考えては学問的にも首尾を全うしないことはくり返すまでもないし、またある種の精神病をかりに医学の外に置くとし

ても、似たような現象が一次的にソマテイツク身体的な原因によってもしばしばおこる可能性が残

る以上は、その鑑別のためにも医学者は精神医学についての関心を怠ることが許されないだろう。だが、そうしたいわば官僚的な縄張り論議もさることながら、

その本性は何であれ、いろいろな意味で人の「身体」の活動域とはなちがたい「悩み」のパターマの一相をもつ患者たちがわれわれの目の前にある事実の重みをこそわれわれはいつも考えなければならぬ。

今世紀における精神医学領域での治療の進歩について一言述べよう。

ウィーンの精神医学者ヴァグナー・ヤウレグ (Julius Wagner von Jauregg, 1857-1940) の進行麻痺に対するマラリア (発熱) 療法の卓効は大きな視聴をひいたが、この身体的な原因をもつ重い精神疾患そのものがほとんど絶えた今日では詳しく語るにも当るまい。

精神分裂病という難敵に対するインシュリン・ショック、電気ショック等、30年代以後流行したショック療法は今ではすたった。これも30年代にはじまった前記モーニスらのロボトミーも一時世界的に広く行われ、49年にはノーベル医学・生理学賞まで与えられたが、理論的にも弱く、しかも往々被術者の人格に対する侵襲をももたらすその手術法は、今日では一般に強く忌まれるようになった。代って登場したのが薬物療法である。

近年この領域の治療に画期的な変貌をもたらした抗精神病薬 (antipsychotic drugs) の筆頭に数えられるフェノチアジン・トランキライザーは、前世紀末葉にはじめて合成されて寄生虫薬として用いられたフェノチアジン誘導体に端を発した。それは今世紀の 40 年代にボヴェー (Daniel Bovet, 1907- ) の抗ヒスタミン剤に関する有名な研究に登場したが、それに示唆をえたフランスの外科医ラボリ (Henri Laborit, 1914- ) は、手術時のショックを防ぐ目的で試みにそれを用いて、はからずも被術者の精神状態を鎮静するすぐれた効力を発見した。それがきっかけとなって新たに合成された誘導体の一つが今日広く知られているクロールプロマジンである。

ラボリの勸奨によってそれを精神分裂病患者にはじめて用いてその卓効を証明したのはドレイ (Jean Delay, 1907- ) らの仕事である。以来数年の間にそれは世界中に広まって、精神病院の様相を一変した。それは分裂病のさまざまな症状の中でも、たとえば思考障害、感情鈍麻、幻覚、妄想、等、著明な効果のあるものと抑鬱、不安等、効果のみられないものとあって、その詳細にはここでは立ち入らないが、いずれにしても、それはかつては不治と考えられていた分裂病の完治をもたらすとは言わないまでも諸症状をいちじるしく寛解し、患者の行動にあらわれた変化は、いまも一言したように、あのビセートルにおけるピネルの叙述に象徴される精神病棟の奇怪とも言うべき状況は劇的な変貌をもたらして、われわれの住む世界と距離をいちじるしく狭めたし、分裂病患者の通院治療がむしろ日常の姿としてみられるようにさえた。

もっとも、その有効な薬量に関しては個体差がはなはだ大きいこと、また低血圧症状、錐体外路系 (パーキンソン病様) 症状の出現、等の副作用に対する考慮等、臨床的にはさまざまな問題があるがここでは立ち入らない。

抗分裂病薬として神薬とも言うべきフェノチアジン系トランキライザーは、しかし躁鬱病には薬効がない。それがどのような機序によって分裂病患者の行動を変えるかについても、

未だ定まった答はないとみるのが妥当だろう。それがドパミンの <sup>ターナーヴァー</sup> 交代率 を高めること——上記の副作用の一つとしてのパーキンソン病様症状を思い合わせよう——と関係づけようとする近年の有力な学説の検討は、本書の枠からすでに出ている。

それとまったく別途に、古来インドで民間医療 (へびの咬傷、循環器障害、精神病等) 用いられていたインドで蛇木 (Rauwolfia serpentina) の根のエキスの薬効が、インドの近代医学者たちによって再検討されていたが、スイスの製薬会社がそれから単離してレセルピン (reserpine) と名づけたアルカロイドにもまた分裂病に対するすぐれた薬効のあることが、これも 50 年代のはじめにアメリカで発見されて大きな注目の的となった。今日ではしかしレセルピンは分裂病よりむしろ高血圧症に対する薬効のゆえに広く用いられている。

抗分裂病薬以外にも精神医学と関係の深いいろいろな薬物 (抗鬱病薬) あるいは毒物 (たとえば LSD、マリファナ、アンフェタミンその他) があってそれをめぐる話題も多いが、ここではすべて省こう。

(近代医学の史的基盤、下 6, 脳神経系の諸問題 — (付) 精神医学瞥見—川喜田愛郎著 1977 年より)

今世紀のなかばに至って、フランスの精神科医エイ Ey, H. (1900～1977)は、ジャネの心的緊張の概念、フロイトの力動論、ジャクソンの階層理論を結び付け、それを基盤として一段と発展させた学説「器質力動論」organo-dynamismeを発表した。この学説は現在に至るもフランス、アメリカはもちろん日本の若干の精神科医の神経病理学、精神病理学の理論的基礎となっている。

エイは器質力動論を展開するにあたり、その前提としてジャクソン Jackson, J. H. (1834～1911)の階層理論を次のようにまとめた。

ジャクソンによれば、生体の進化はより単純で次元の低い機能から、より複雑で高次元の機能へと発展していくが、これは精神機能にも同様のことが言える。また各段階の機能を維持するために必要な精神的エネルギーが想定されている。高次のものほど新しく形成されたものであるため、それだけ脆弱である。健常者では最も高次の機能によって、それより低次のものが統制されているが、この統制機構はピラミット型の階層構造（ヒエラルキーHierarchie）を呈している。この統制が何らかの病的な原因で崩れると低次の機能が露呈されてくる（解体あるいは退行）。このような高次の機能の崩壊の直接の結果としての症状は一次症状（脱落症状または陰性症状）と呼ばれ、反対にそれまで統制されていた低次の機能が表面化することに関係して現れる症状を二次症状（解放症状または陽性症状）という。これはジャネの理念と共通していた。しかしジャクソンが分類している陰性症状、陽性症状は、現在分裂病の論議で対象となっている陰性症状、陽性症状とは異なる。またジャクソンの説は、神経症、心身症、“器質障害に起因する神経・精神障害”の基本理念の一部にはなりえても、精神病とりわけ分裂病、うつ病の特徴を説明する根拠となりうるかどうか疑問がもたれている。その理由の一つとして、ジャクソンが陰性症状として示した知覚の欠陥、推進力の減弱、周囲への適応力の減少、繊細な感情の欠如などの症状は多くの精神疾患に認められるからである。ジャクソンは神経病学者であって、精神病学者ではないし、精神疾患に関する論文はほとんどない。このことはジャクソンが精神病研究を十分に行っていたかどうか疑問が残るといわれている。

エイ自身も下記のように疑念をもたらしめている。

「ジャクソンの研究対象は、ほとんど神経系の損傷、その中枢や機能の損傷に限られていたので、ジャクソンから借用した学説——また彼が神経系の段階 stages の説明に用いた学説——を精神医学に適用しようとするのは、無理か、あるいは少なくとも危険に見えるかもしれない。この逡巡は、精神医学を簡単かつ単純に神経病学に同化させることを——理由のないことではないが——きらい精神医学者によってしばしば行われている。そこで精神疾患にジャクソン概念を適用する前に、彼の概念を徹底的に改訂することが必要であると思われる。」（アンリ・エイ著、石田 卓・編：精神疾患の器質力動論。p p.24-25. 金剛出版、1976 初版）

エイは、ジャクソンの説を説明する中で、前述の高次機能の障害（換言すれば上層構造のインテグレーションの退行）による低次機能の露呈（換言すれば下層構造の力の解放）について、特に上層構造の退行には全体的退行と部分退行の区別があるものと記載した。しかし実のところ、ジャクソンはこの区別を

重視していなかったのである。エイは部分的退行は神経病学の対象であり、全体的退行は意識やパーソナリティの動作を行うエネルギーの退行であって、これは精神病学の対象とした。さらにエイは、これもジャクソンの説とことわりながら、神経症、精神病質、精神病の間の区分を設けず、そのすべては前述したように精神生活のエネルギーの中枢すなわち上層構造の器質的障害の高低に応じた機能の退行の差が臨床像の違いをもたらしているのであって、いずれも独立疾患ではなく、単に症候群にすぎないとした。

彼はこのようにジャクソンの説を“エイ説”にまとめ、それを基盤として器質力動論すなわちネオジャクソニズム neo-Jacksonisme を展開した。

器質力動論は、ドイツの若干の精神病学者を除き、ヨーロッパはもちろんアメリカの精神医学者にも多くの影響を与え、さらに日本では三浦岱栄一門を始め、若干の精神科医の理論的支柱となった。したがってネオジャクソニズムは、その理論の是非はともかくとして、精神薬理学を学ぶ者にとって重要であるから、後節で詳述する。

臨床精神薬理学 (小林 著、1997) より

## 機能の階層 (ジャクソンと精神医学—アンリー・エーより)

形態も運動もただ一まとめに同時的に「見る」可視構造の機械的な恒常性のうちに凝固してしまっただイメージに代って、18世紀には部分を全体に従属させ秩序づける組織化のイメージが現れた。というのは今述べたように、時間の導入は形態と運動が刻々に姿を変えて展開されることを目指して行われただけでなく、形態と運動に一つの方向を与えることを目指しているのであり、それは一つの「平面」(地図) なのではなく、組織化の次元(戦略)なのである。神経系の機能が統合されてゆく場合の(とりわけ形態学ならびに生理学において見られるような)組織化における機能の階層というこの理念は、当然 H・ジャクソンが「神経系」に関する体系のかなめ石としたものである。しかしあまりにも厳格に、「空間的な階層」にだけ、脊髄の各分節に反映しているような中枢神経系の層の積み重ねを考えることにだけとどまったので、ジャクソンは、感覚—運動性の反射中枢を考察することにとらわれて、関係的生活を統合の諸水準という機能の階層をわきへ押しやってしまう危険をおかした(そしてこれが、平行論的な併存の原理に基礎を置くジャクソンのあらゆる体系がおかす危険を、とくにきわ立たせている例である)。機能の階層は、中枢神経系のうちにおいてのみならず、確実に中枢神経系によって組織化されるものである。基本的にジャクソンは、反射という機械論的な装置の積み重ねにとどまることによって、(生きている脳のたえざる内的進化という)力動論を除外する危険をおかしたのである。

H・ジャクソンのすばらしい見通しに敬意を表するためにだけでも、彼が神経—精神の組織化という構築学的モデルを展開することを目指していた時でさえ、神経—生理学は、神経系を統一するもの、それは反射である<sup>3)</sup>、とする考えに支配されていた(それは今日でさえそうなのだが)ことは忘れないようにしよう。



反射とは、刺激に対する運動の自動的な反響であり、「フィード・バック」である。反射の布置は、程度の差はあっても幾何学的—機械論的構造として現れる。デカルト、トマス・ウィリス、バグリヴィ、ついでマーシャル・ホール（1831年）が、反射弓を、その自律性を中枢神経系の本質構造とすることを提唱したのはこの意味であった。事実神経系は自律的な分節の積み重ねである（脊髄の形態学がはっきりとしたその明証性を与えている）とする見方ほど、この考えによく相応するものはない。そこでは各水準ないし各中枢で、予め形成されている、あるいは後天的に形成された（条件反射）同じ連合装置の（刺激と応答との単純に結びついた）発射が行われる。

分節の自律性に関して、虫類ないし昆虫類の分節構造からの系統発生的モデルを与えてくれるのはいうまでもなく比較解剖学である。虫類ないし昆虫類は体節から成り立っているが、それらの体節は積み重ねられていると同時に、その自律的活動により切り離すこともでき、切り離されても生存し続ける。切り離すことのできる断面は、これら虫類ないし昆虫類が属している系統樹で切り離しうる断面に当る。すでに18世紀から学者たちの関心を長く集めていた除頭動物に関する研究もある（カンギレームがこの主題にあてた章を参照のこと—ブルーメンバッハが動物の断片の自動運動に関する232もの理論を数え上げていることから18世紀の学者たちの関心が見える）。横断実験（フルトン）の最初の犠牲でありその主役になったのは蛙であった。まむし、サンショウウオ、亀も、この時代の生理学者たちに、分節構造を持った生体の自動運動という自律性に関する観察と実験の豊富な材料を提供した。J・A・ウンツァー（1771）、G・プロシエスカ（1784）、S・ホールズ（1784）の仕事は、脊髄を切断した蛙ないしは脊髄猫の反射を正確に記載したので、当然神経—生理学を準備するものとなった。ここから生まれてきたのがプッリューガーの有名な反射の法則（1853）であり、運動の局在と放散の諸特性を定めたものである。それは運動の自律性、規則性、無目的性、そして脊髄のさまざまな分節に含まれる前成性によってあらわになったものであった。<sup>4)</sup>

したがって、感覚—運動中枢の空間的階層という見方は、中枢神経系の解剖学者、生理学者、病理学者の多くの人びとの考えの内であった。しかしこのような空間的な（マクレーンなら「地質学的」と言ったに違いない）機械論的な考え方は、決してジャクソンの心の満足させなかった。彼は、障害の座と機能の中枢と解剖学的局在とを全く同一とする考え方を拒んでいた。

たしかにジャクソンは、神経系の機能の進化とは「上昇的発展」であり、それは、もっとも組織化された中枢（彼がつけ加えているように、ここで言われるよく組織化された中枢とは、きわめて密な連携を保ち、固定した中枢である）、つまり下位の中枢から、あまり組織化されていない上位中枢への移行という特徴をもつ（最初の「クローニアン・レクチャー」）、とする考えを受け入れ、長くこれを発展させてきた。だからジャクソンは恐らく、進化とはもっとも単純なものからもっとも複雑なものへの単なる移行であり、下位中枢と「最高水準」の中枢（最高次中枢）の間の差はこの複雑さの単なる段階的差異に属するもの<sup>5)</sup>

であって、最高位中枢も同じ本性を持ったもの（同じ神経要素による構成と同じ感覚—運動性反射という機能的価値を持っている）と考えられる、と述べ、たえずこれを繰り返してきたものであろう。しかしながらH・ジャクソンは、自らの説にも逆らうかのごとく、進化とは自動的なものから意図的なもの<sup>6)</sup>への移行であることを示すことにより、神経系の錐体路の組織化として一つの新しい基本的な次元を導入したのであった。一般に組織化という概念（これは18世紀の自然研究者たち、とりわけキュヴィエが、そして19世紀のビシャやクロード・ベルナールのような生理学者たちが、生を保つために各部分が一点に集まる統一体として、つまり時の内へと繰り返される空間構造にまつわる存在として生体を定義し、それにふりあてた概念である）、それは進化の思想と密に結びついており、ここからジャクソンは、積み重ねの理念を階層の理念へ、噛み合わせの理念を統合の理念へ結びつけるようになった。というのは下位諸中枢というジャクソンの考え方を述べる際に指摘したように（72 ページ注（5）参照）、H・ジャクソンにとっては、空間で積み重ねられているものは時間の内で継起するものであり、さらに、下位のもの、それは（より固定したものであるためには）、より偶発的であるようなそれより上位のものに從属させられているものだからである。これは**神経機能の階層の内に示される目的論**であり、そこでは、**統合の思想が神経機能の一つの平面を、一つの論理を作っており、下位機能ないし道具的機能は「最高水準」のものによって「コントロール」され從属させられていて、それは語の統辞法に対する関係、手段の目的に対する関係に当る。**言い換えれば、ジャクソンの神経機能に関する考え方はある面では外見上機械論的に見える（反射の理念から借りてこられた機械論として——単純にきまりきった条項を見た場合や形而上学的錯覚にとらわれた場合）けれども、彼は、中枢神経系の階層構造というモデルを考えてわれわれに示したものであった。このモデルは脊柱構築のモデルというよりむしろ、関係的生活の自律の個体発生のモデルであった。ジャクソンは中枢神経系のいろいろな水準についてのすぐれた記載を残したのであるが、それは彼がはっきりと述べているように、「解剖学的」水準としてである（以前に私が指摘したように、H・ジャクソンからすれば、生体にとって、この「解剖学的」水準は「地理学的」水準ないしは純粹に空間的な水準と混同されてはならないものであった）。そして

ハイエスト・レヴェル  
「最高水準」のものに関しては、ジャクソンが印象と運動の協調の機能をそれにあてている（「生き生きとしたイメージ」、「あわいイメージ」）ことをマックス・レヴィンが指摘している（1961）。これらわかることは、「最高水準」（もっとも複雑で組織化のもっとも少ないもの）とは、総合、つまり可

ミキシング・アップ  
塑的統合（関係づけ）と同じものであり、この総合は固定した下位の統合中枢による統合ほど自動的でなく、もっとも単純な反射弓（本書 51-53 ページ参照）に対してヘッドがあてた「**覚性**」による総合のように自動的でもない。したがって、下位活動水準、上位活動水準という機能の階層の原理を見つけてゆかなくてはならないのは、複雑さのうちではなく、統合機能のはたらきのうちである。たしかに、ラッセル・ブレインが、統合に根本的な差

異水準はない、と指摘した(1958)のは正当であった。しかしそれは、統合が、あらゆる水準で本質的に感覚—運動の協調を行い、現在と過去を結びつけ、想像されたものと知覚されたものを結び合わせる場合のことである。「最高水準」を定めるもの、それはジャクソンが繰り返し述べているように偶然性であり、一言で言えば自由である。機能の階層の論理の場を占めているのは、自動性と恣意性のカテゴリーだからである。この階層の形態学、つまり目に見えるにせよ見えないにせよ神経系の配列は、ただ関係的生活の自由な運動のさまざまな位相を構成しているだけのものである。この点で、ジャクソンの思想にもっとも近縁なものはバイヤルジェの思想である。

「最高水準の諸中枢」という概念によって出された H・ジャクソンの考察は、1880 年以後ずっと続けられることになった。失語と癲癇についての研究から、とりわけジャクソンが、言語の中枢と意識の中枢の働きについて考えるようになったのは、至極当然のことである。

言語の「諸中枢」に関して、ジャクソンは、これを機能の階層を考えるよりどころにしていた<sup>8)</sup>。これはまさに、いま私が述べたことに合致するもので、さまざまな水準のものが積み重なり、継起するものであった。それはもっとも自動的なものからもっとも意図的なものまで、つまり、感覚—運動の連合から命題を持った表現にまで至るものであり、のちにクルト・ゴルトシュタインが述べたように、感嘆詞から範疇的思考の言語にまで至る階層である<sup>9)</sup>。

機能の階層を考えるジャクソンの理論のつまずきとなった(そしてこれはジャクソンの思考そのものにおけるつまずきであった)「意識の中枢」という理念は、討論の賭け金——それによってすべてが得られるかもしれないし、また失われるかもしれないような——となり、20 世紀に入ってもたえず議論の対象になった(ヒクソンのジンポジウム、1948。W・リーゼ、1950—1960。マックス・レヴィン、1954。サン・マルグリットのジンポジウム、1954。F・M・ウォルシュ、1957。ラッセル・ブレイン、1958。J・ヘンリック、1961 など)。ここで問題にされているのは、H・ジャクソンがつねにかっこ付きで用いた表現「精

メイク・アップ クライマックス  
神器官」を「構成し」てゆく神経機能の進化と階層の頂点にあるものである。この「最高水準」のもの、「組織化の乏しい」もの、「自動的でない」も

プット・トゲザ・エヴォリューション  
のとは、神経系の統合的進化の頂点である。しかしジャクソンによれば、それは決して単なる精神の道具でもないし、精神を構成するものでもない。これこそジャクソンの「平行論」が、それ自身の矛盾に遭遇するところであり、ジャクソンの注釈者たち(W・リーゼ、B・シュレージンガー、マックス・レヴィン、F・M・ウォルシュ、ラッセル・ブレインなど、ジャクソンの考えをほめるにせよけなすにせよ)がしばしば指摘するように、H・ジャクソンが、精神(意識)と物質(脳)のつながりを考えた観念的な二元論からゲッシュタルト心理学的「類質同形論」へと移って行った、とずっとのちになって言われる(ケーラー)ところである。事実を厳密に観察すると、H・ジャクソンは、彼自身の矛盾によって精神と脳の「併存」という体系の矛盾を何とかのがれることができているのだ、ということ強調しても、それはおそ

らく彼に非難を向けることでなく、むしろ彼の功績を認めることになるだろう。というのは最終的には、脳の各部分の並列という空間における配分の代りに、上昇性の神経系、究極的には超越的な——その方向づけと統合という意味そのものにより——神経系の組織化という次元を導入することより、ジャクソンは、平行していたものを収斂させた——実は平行論の原理そのものを破壊した——のであった。より明確に言えば、低次のものから高次のものへ、自動的なものから意図的なものへの移行を必然的に含む進化の方向へとこの平行を変形させたのである。それは、H・ジャクソンの航跡の中でこそクルト・ゴールトシュタインにも言えたように、「要素的な目標をこえた個体の自己実現」が可能になるための変形であった。意識のあらゆる行為の布置そのものとしての「ゲシュタルト」の理念は、とりわけ1887年の第2番目のテキストに十分に示されている。このテキストは、「進化と解体について」という標題を持つもので（『選集』II巻、92-97 ページ）、そこでジャクソンは、意識をその対象から、形態をその内容から分つ距たりを縮めようとし、また、能力ないし機能（意志、記憶、理性、感情）とは人為的に分たれたものである、ということを主張している。この同じテキストでジャクソンは、主観的意識の「解剖学的基盤」は客観的対象意識の「解剖学的基盤」よりもより完全に組織化されている、ということを前述の主題に関してははっきりと述べているのだが、それでもなお併存の原理を肯定している。この区別が、意識の形態の不変性とその内容の恣意性の区別を目ざしているとしても、結局のところ、併存の原理によって限りなく永遠に距てられたままになる筈の2つの平行しているものを統合する、その統合そのものの特色が示されているのは高水準の意識の活動である、ということをおれわれは認めざるを得ない。というのは、実際、脳が「行為の夢」を含むこと<sup>10</sup>を発見したのはH・ジャクソンの大きな功績であり、それは、脳が思考（意識、精神）の道具にすぎないことを認め（ベルクソンが『物質と記憶』でしたように）

オーガナイザー

続けながら、組織者であることを否定しつつも、「最高水準」の統合という理念そのものによって、それが脳自身の組織化の主体であり、動因であり、作者であるとジャクソンはみなしているからである。

みすず書房（大橋ら訳・1979）

Des idées de Jackson □ un modèle organo-dynamique en psychiatrie (per Henri Ey, 1975)

## アンリ・エイ Henri Eyの学説—下位構造から上位構造への発達と組織化およびその解体の弁証法的学説—

すでに述べたように、精神病理学にはいわゆる“記述的精神病理学”と“力動的精神医学”がある。前者はJaspers, K. (1883~1969)によって厳密な方法論が確立された。これは精神現象を先入観念と仮説を排して、もっぱら患者の

述べる自覚的体験を治療担当者の心の中に再現させて症状を把握する方法である。この学派は第3章 1.6 項チュービンゲン学派とハイデルベルグ学派（148～152 ページ参照）で詳述したシュナイダー Schneider, K. とグルーレ Gruhle, H. によって飛躍的に発展した。

彼らは患者の心理状態を治療担当者の心の中に再現されうるものすなわち了解可能な心理状態と、心理的に再現が困難なものすなわち了解不可能な心理状態とに区別し、さらに了解可能なものを静的了解と発生的了解とに分けた。静的了解とは、患者の心理状態を治療担当者がそのまま自ら追体験できるもの、すなわち自身の事柄としても理解できるものであり、発生的了解とは、この場合の患者の心理的異常は、治療担当者にとってそのままでは理解し難いが、他の理解し得る心理的要因からそれが派生したものをさしている。この例として“神経症”（Schneider はこの呼び方を否定しているが）、心身症（Schneider が心因性身体障害と呼んでいるものに類似）がある。了解不能な心理的異常（あるいは精神症状）の例として循環病（躁うつ病）、精神分裂病などがある。しかし後述するように、Ey はこの見方に同意していない。

力動精神医学は、既述したように Freud の精神分析（143～145 ページ参照）から始まり、“自我心理学”や新フロイド派 *néo-Freudien*（145～146 ページ参照）につながっている。力動精神医学の影響のもとに発達したものに心身医学 *psychosomatic medicine* がある。

Ey の学説は、“精神医学における機械論”と彼が決めつけた後述の思想に対する反動として起こった。Ey の言う“デカルト的二元論の庇護のもとで発達した”古典的機械論にしても、一元論的立場にたつ機械論にしても、その基本は彼によれば次の通りである。

① 正常人および病者の心的現象は相互に無関係な、単なるモザイクのような現象である。

② 病理解剖学的過程がもたらす刺激によって基本的症状が直接引き起こされる。

③ 個々の病的過程はそれぞれ特異的で、単一疾患を構成する。

②については必ずしも否定されるものではない。と著者小林は考えるが、どうだろうか。

Ey が批判したのは症状分析そのものではない。そうではなくて、症状の階層的重要性、全般的症状に対する各症状の従属関係、各症状の相互関係を考慮せず、乱雑に孤立した要素的症状をピックアップして羅列したことを批判したのであろう。

Ey によれば、生体と精神は異質の2つのものではなく、精神は生体を含み、それを越えた上位構造である。これを基礎として、器質力動論 *organo-dynamisme* は以下のように定義された。すなわち精神疾患の原因は器質的なものであり、その精神症状形成は精神構造の、後述するような力動的要因による、と。そして、身体的下位構造（道具的機能を司る構造）*l'infrastructure organique* から精神的上位構造 *super-structure psychique* への生体 *l'organisme* 進化の推移 *passage* を生む運動 *movement* を重視する学説である。

器質的なものという名詞は、肉眼的、組織学的な病態変化を伴う現象を意味

するが、さらに遺伝、内分泌障害、産褥、酒精、性病、流行性脳炎、他の脳症外傷、腫瘍、加齢等々の身体的要素であって、必ずしも組織・解剖学的には明らかでなくとも、ある程度生理・生化学的に把握しうるものである。

**Ey**の器質的概念には**Jackson**の思想の基本的観点——あらゆる精神・神経機能の異常状態においては、脳の最高中枢は多少とも何らかの器質的病的過程によって一過性に、あるいは持続的に機能を喪失している。そして神経系の機能喪失あるいは脱落が、その組織、解剖学的、生理・生化学的変化なしに起こることはない——が大きく影響している。

**Ey**は**Jackson**の思想を高く評価し、その基本的立場に基づいて精神疾患を評価し、多くの著作を発表してきた。そのため彼は新ジャクソン主義者 *néo-Jacksonnienne* と呼ばれたが、これは彼にとってはきわめて不快なことであった。**Ey**によれば**Jackson**の概念はあくまでも神経病学にとどまっているものであって、**Ey**は精神病学の立場にたって**Jackson**を乗り越えてはるか先まで思想を発展させたと自負している。それはともかくとして、**Jackson**と同様に「精神変調には必ず組織の解体が伴っている」と述べている。したがって**Ey**は、いわゆる内因も心因もまったく否定しているのである。

心因の否定は、多くの精神病理学研究者を当惑させている。なぜなら心因が神経系に器質的変化をきたし、その結果として精神疾患を惹起するという発病過程は、理論的には十分考えられるからである。これは心身医学の基本である。しかしこの場合も、心因が器質的変化をきたしやすい遺伝的背景、生来の身体的要因を考え併せるべきであろう。

また**Ey**によれば、神経症も精神病も程度の差はあれ、精神病理学的構造であって、器質的混乱の結果として表出されるとして、表4-1に示すように、精神分裂病とともに神経症をも人格の病態として分類している。これは著者小林には理解し難い。さらに慢性精神疾患として、精神分裂病とともに精神病質、神経症を加えていることも、著者小林を当惑させる。詳しくみると、**Ey**は意識の病理学的表象、すなわち急性精神疾患(発作性疾患、*crises*、突発性疾患、*accès*、激越状態 *états paroxystiques*)として、急性神経症性反応(情動性精神神経症)をあげる一方で、人格の病理学的表象、すなわち慢性精神疾患として不安神経症、恐怖症、ヒステリー、強迫神経症、“全般型”神経症(おそらくこれはいずれの *subtype* の症状をも有し、しかもいずれにも決め難いものと呼んでいるのであろう)を加えているのである。もちろんこれらを狭義の精神病 *psychose* (分裂病、パラノイア、パラフレニー等々)には加えず、広義の精神疾患 *maladie mentale* の中に含めているが、その精神病者、神経症者に対する病態の説明はほとんど同様である。

表 4-1, **Ey**による精神疾患の“臨床的種類” *espèces cliniques*

意識の病理学的表象

**pathologie de la conscience** (急性精神疾患) \*

---

発作性疾患 *crises*, 特発的症状の発作 *accès*, 周期性をもつ疾患の発作 (激越状態) *etates paroxystiques* をさす。

---

急性神経症性反応 (情動性神経神経症) \*\*  
躁病発作  
抑うつ状態およびメランコリー型発作\*\*  
躁うつ性周期性精神病  
急性せん妄性精神病  
(錯乱病相期、幻覚性病相期、夢幻様状態)  
錯乱性精神病  
(錯乱夢幻精神病、コルサコフ症候群、急性せん妄状態)  
てんかん

人格の病理学的表象  
***pathologie de la personnalité* (慢性精神疾患)**

---

病的人格の諸型には反応閾値の低下が考えられ、そのため発作性疾患、急性精神病を伴うこともある。

---

精神病質\*\*\*  
神経症 (全般) \*\*\*\*  
不安神経症  
恐怖症  
ヒステリー  
強迫神経症  
慢性妄想病 系統性慢性妄想病 (パラノイア)  
慢性幻覚性精神病  
空想性妄想病 (パラフレニー) \*\*\*\*  
精神分裂病性精神病  
痴呆  
発達不全状態 (精神薄弱)

.....  
\*Ey によれば、急性精神疾患とは、患者の生活力を衰えさせない有益な発作 *crises salutaires* であって、むしろそれを保護するような生活的突発的大変動 *catastrophes vitales* である。

\*\*小林註: Ey がこの著作を発表した時点 (1960 年代初頭) では、メランコリー型性格の破綻によるうつ病型発作を、うつ病から独立した病型としていたが、現在ではうつ病に含まれている。本症は特に 45 歳以後に初発するので退行期うつ病と呼ばれている。また精神神経症という呼び方はなくなった。

\*\*\*Ey は以下のように考えている。

①精神病質が性格特徴の畸型ないしカリカチュアであるとしても、それらが遺伝因子の偶然の結合に因る特性によって生まれつき宿命的に単純に構成されると考えることは正しくない。

②精神病質人格（性格）は確かに「素質」constitution（先天的な心身の構成）に基礎を持っているが、この素質は性格という存在のひとつの「極」を構成するにすぎない。それはもちろん固有の宿命である。しかし性格というものは、単に宿命に従うだけでなく、宿命に反抗しながら形成されるものである。換言すれば精神病質的性格の形作りは、その固定性と宿命性から自己を変革しえないことによる。

③性格の病的形態の臨床は、素因的偏見から始めるべきではない。

\*\*\*\*171 ページ参照。

\*\*\*\*\*小林註：分裂病性思考障害、接触性の障害などはなく、人格はよく保たれている。主症状は幻覚、妄想である。抗精神病薬によく反応し、予後はよい。Kraepelin, E. が早発性痴呆の妄想型から区別したものであるが、この区別を認めない見解が多いので、ICD-10 ではパラフレニーの用語は用いられていない。

（アンリ・エイ著、石田卓訳・編：精神疾患の器質力動論、p.77, p.180, 金剛出版、1976 初版をもとに小林が作表）

..... . . . . .

Ey の定義によると、慢性の精神疾患とは、その症状の進行につれて人格の体系を変質させ、そしてついには回復困難な平衡状態に至るあらゆる種類の精神的障害を意味している。そしてこれらの精神疾患は人格体系の力動的構造解体によって特徴づけられている。

抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬を主体とする療法が普及する以前では、この定義は了解されよう。しかしながら前述したように、Ey は“あらゆる神経症”（そして痴呆も）をこの中に加えているのである。Ey は、「周知の思想に基づいた従来分類を多大の勇気をもってくつがえした」と自画自賛している。そして彼によれば精神病者にしろ、神経症者にしろ、その自己意識は侵されており、（すなわち自分の意志で動いていない。他の誰かによって動かされている）、したがって意識は清明であっても、患者は自身の精神障害（今ある自分は自己によって支配されていないし、自己自身でもない信じこんでいる状態）については「無意識」である、という点で同様の病態と考えている。換言すれば、精神病者はもちろんのこと、神経症者も作為体験に裏打ちされた精神症状をもち、病識を欠いているか、あるいは著しく低下していると説明されているのである。

すでに Schneider, K. が明確に指摘しているように、神経症（彼の分類における異常体験反応）は、心的資質の著しい変異あるいは偏倚であって、何らかの身体的過程があるとしても、それらは組織・解剖学上の、あるいは生理・生化学上の変異あるいは偏倚であって、疾病ではない。すなわち正常な精神活動



に対応する身体過程と、原則として何ら異なるところのないものと考えらるべきである。要するに正常人が体験できないような質的異常現象（自我障害、周囲世界の妄想様改変、作為体験、病識の欠除、幻覚、妄想等々）は、神経症者では認められないのである。またいわゆる精神病質も一種の性格的変異あるいは偏倚である。そしてまた精神病質人格は、決して病的なものではない（表 4-1 注\*\*\* Ey の精神病質に対する見解と比較されたい）。

神経症は果たして人格の病態（すなわち自我の解体の段階的変容）であろうか。Eyによれば神経症者は、精神病質者に比べてさらに自己意識の変容度が高く、人格の統合が崩れている。すなわち人格が解体され、二重化している。そして神経症的自我とは自我を作るプロセスの奇型であり、その下部水準への退行である。換言すれば、神経症者では自我の属性が他者に所有されている。すなわち自己意識を2つにわか身分身的一方が他者の姿をとっている。神経症的であるとは、“他者とその偽りの歴史に捕らわれの身となった自己意識”をもつことである。この他者は「彼」にとって決して歓迎されているものではないが（この点は分裂病者の意識の中の他者に対する「彼」の態度とは異なるが）、彼にとり憑いて離れようとしない。そして“他者”によってさまざまな“ドラマ”を演じさせられる。

不安神経症者の場合、豊かな自我に近づくことができなくなり、自罰的に「下位自我」（精神分析家による「上位自我」・「超自我」。Eyはこれらの命名をナンセンスと記載している）によって容赦なく道徳的意識にはまりこまされている。もし不安神経症者がその分断された意識から、自己を他者から切り離して建て直そうとすれば、たとえ偽りのもの、「にせ」のものであれ、“一人の登場人物”となるほかはない。彼は「不安」を、その対象の、行為の、状況の恐怖へ置換する。この顕示が恐怖症や「不安ヒステリー」である。そうでなければ逆に彼の不幸を希釈、中和して禁止と呪術的儀式へと増殖させ（強迫神経症）、あるいは精神身体的な表現のあらゆる手段を用いて、彼の存在の苦悶 *mal* または畸型 *malformation* の代償として身体疾患 *maladie* の喜劇を自己に、または「他者」に演じてみせるのである（転換ヒステリー）。

以上のような“神経症分類”に関する彼の“文学的表現”は魅力的であるけれども、前述の「他者の介在を前提」としての理論的展開は、むしろ神経症に近い境界域の分裂病像ではないだろうか。この点については、Eyの研究家諸兄の御教示を仰ぎたい。

批判を覚悟の上で記載を続けるが、Eyの分類上の問題点は、彼が活躍した時代（1950年代）の精神薬理学の限界を反映しているものであろう。少なくとも現在われわれは抗不安薬、とりわけ *benzodiazepine* 誘導体の“神経症”に対する治療効果——分裂病に対する抗精神病薬の効果とは質的に異なった効果——からも、Schneiderの指摘の正当性を肯定しようと思うが、どうだろうか。さらに簡易精神療法、自律訓練法、森田療法をはじめ各種の心身症、“神経症”に対する療法は分裂病に対する療法とは質的に異なったものではないだろうか。少なくともこれからの療法は「“他者の介在”を払いのける療法」ではないのである。

このように Ey の器質力動論には理解し難い面があるが、後述する“反疾病分

類主義”特にその弁証法的展開は魅力的である。

彼の器質力動論は、上位段階の解体と、それによる下位の機能段階の活動的衝動 *pulsion active* によって定義づけられる。Ey によれば、精神機能の下位段階では、認知、行為、言語、条件反射等々の機能は神経系の構造に密接に結びついており、それらの機能は神経系の中に具象化 *incarnées* されている。すなわちそれらの機能の変化は、神経系基質（その病理組織学的、生理・化学的基質）の変化と平行している。これに反して、エネルギー的精神機能（上位段階の機能、Janet のいう心理学的緊張）すなわち現実への適応機能と高度の意識系（小林註：超自我の系）は、下位段階ほど神経系に従属していない。なぜならそれらの活動は神経系の局在的働きでもないし、生理・生化学的機能の反射でもない。自由、熱情、昇華、罪業、責任、自己犠牲等々の“es”を超越した *sur-moi*（小林註：超自我）の働きは、上位段階の機能による。その機能に関わる身体的支持組織に異常がない限り、その機能の変異（あるいは偏倚）はたとえ過度であっても何ら病的ではない。しかしその身体的支持組織の異常（損傷）が上位段階の総体的機能の阻害をきたすほど高度であれば、精神はその自由を失い、精神疾患が人格を襲う。

次に Ey は Jackson にならって精神疾患の種々の症状をエネルギーの欠落と抑制解除 *symptômes de libération* とに分けた（彼は特に脳幹にエネルギー的機能を考えていたようである）。これらは後記する解体の程度に左右される。彼は他の病因を認めていない。すなわち種々の臨床的病像を互いに無関係な、独立的な、モザイク的配置をとるものとは考えていない。換言すれば単に臨床症状のみから精神疾患を疾患単位として分類することに反対している。そして解体の深さの度合いによって疾患を把握しようとしており、ここに Ey の器質力動論の弁証法的特徴である「反疾病分類主義」がある。

それでは Ey 自身が分裂病、慢性妄想病、パラノイア、神経症、躁うつ病等々の分類を行っているのはなぜか。彼によれば、これはあくまでも「臨床の種類」*espèces cliniques* をあげているのにすぎないのである。（表 4-1）。それらは解体の程度、段階に依存して相互に移行する「種類」にすぎない。このことは、人格の病態であって、したがって慢性疾患である分裂病が、なぜ意識の病態であって、急性疾患である躁うつ病の病像を示すのか、逆に躁うつ病がなぜ分裂病に類似した病像ことに幻覚妄想体験を示すのか、という疑問に対する答えでもある。繰り返すが、病像は解体の深度のあらわれであって、時期によって相互に移行しあうような病像を示すことは当然であると。Ey によれば、慢性精神疾患は時に意識障害を含むこともあり、また意識障害を持続的存在様式に組織化することもある。この病的人格の諸型には反応閾値の低下が考えられる。つまり慢性妄想病や分裂病には、意識の病態を招きやすい反応閾値の低下が考えられ、それが躁うつ病症状をきたしやすい、と。

Ey によれば、解体が人間存在全体ないし人格全般への波及、換言すれば全体的、均一的解体、関係生活（植物生活に対する言葉で、人間や高等動物が外界の刺激に適応していく行動をもつ生活）を含む解体、すなわち高次精神機能の全体的退行は精神医学の研究領域である。また解体が部分的、局部的で、しかも関係生活の道具的機能（認知、行為、言語機能、条件反射の系列など）の解

体にとどまっていれば神経病学の研究対象とされる。

繰り返すが、Eyによれば、精神疾患はそれがどのような形をとろうと、どのような程度であろうと身体的構造の病的状態であり、これが上位構造を下位機能段階、あるいはその過去の時期に変化または退行させるのである。すなわち上位段階のエネルギーの欠落の結果、**精神症状**は、その病的過程から構造的に組織され、それに合わせて今まで統制され、抑圧されてきた下位機能段階が解放されて表出したものである。つまり**Eyが述べる精神疾患は、新しく生み出されるのではなく、下位機能の抑制の解除である**。表出される症状には2つの側面がある。すなわち陰性、原発性、欠損性の側面と陽性、続発性、反応性の側面である。当然のことであるが、解体が深ければ深いほど残存する下位機能は乏しくなる。例えば人格の深い解体である痴呆の場合、陽性症状は乏しくなる。したがって痴呆は、それが老人性、脳動脈硬化性、外傷性、中毒性など原因のいかんを問わずその症状は類似してくる（解体が深い場合の陰性症状は睡眠の状態に似ている）。逆に解体が浅い場合すなわち残存する下位機能の部分の大きい時は、痴呆とは逆である。つまり抑制解除の部分と人格の再構成の余地が大きい。そこでは人格の素質的因子が陽性部分の活動と共働してくる。したがって解体の最も浅いものすなわち精神病質、神経症、そして比較的程度の浅い躁うつ病などでは陰性症状がわずかしかみられないが、陽性症状は多彩である。解体が進行した分裂病でも、少なくともその最初の段階では華々しい陽性症状“**florid syndrome**”を示すものが多いが、解体がさらに深まると、さまざまな陰性症状（感情の鈍麻・平板化、思想の貧困、意欲の欠如、快感消失、社会的ひきこもり等々）が出現する。

次に**Ey**が歴史的に評価してきた精神病学者、逆にきびしい批判してきた精神病学者を参考までに列記する。これはEyの学説を理解する上で重要である。

まず分裂病を遺伝的変質によって、発病後急速に痴呆化するものと記載し、初めてその名称「早発性痴呆」*dementia praecox*（クレペリン Kraepelin, E. は *Dementia praecox* として名称を継承した）を記載したモレル Morel, B. A. を好意的にあげている。そのほか広く知られているウェルニッケ Wernicke, C., マイネルト Meynert, T., パブロフ Pavlov, I. P., フロイト Freud, S., ジャネ Janet, P., ヤスパーズ Jaspers, K., シュナイダー Schneider, K., ブロイラー Bleuler, M., サリヴァン Sullivan, H. S.（*néo-Freudian*, 彼の学説に手厳しい批判を加えているので意外である）を評価している。Eyは特に Bleuler を“Burghölzliの巨匠”とまで讃えあげており、Bleulerの学問的立場すなわち分裂病の本質として、一方においてその原発的、過程的、脱落的側面（一次的、陰性的過程）をあげ、他方では分裂病性自閉の妄想的、幻覚的、緊張病的諸現象の精神力動的、続発的側面（二次的、陽性的過程）をあげていることを高く評価している。

Schneiderについても彼の有名な見解を、わざわざ原文をあげて紹介している。

“**Krankheit ist immer körperlich ; Krankheit gibt es nur im Leiblichen ; Krankheit heißen wir seelisch abnormes Sein dann, wenn es von Krankheit verursacht ist**” 「疾患は常に身体的である。疾患はひとえに身体的要素の中に存在する。心的異常状態が（身体的）疾患によって惹起された時のみ、我々はそれを（精神）疾患と呼ぶ。」

この引用の後で、彼は Schneider と彼の師である Jaspers との違いを指摘している。Jaspers によれば、精神を病む者は心理的動機づけが完全には分析できない。すなわち了解しえない何かが残し、それによって精神病患者と定義される。と、したがってここでは精神的原因性（心因性）を重要視している。Schneider とは違って、ここで Jaspers はとどまっている。既述したように Ey にとっては、分裂病、パラノイア、さらに神経症にしてもそれらの病的儀式を徹底的に研究すると、それらの疾患が純粋に心理的原因と結びつくとはどうしても考えられない。何故なら、それらの儀式は、つねに精神構造の倒壊あるいは退行のあらわれとして起こるのであり、決して関係生活（植物生活に対する言葉で、人間や高等動物が外界の刺激に適応していく行動の過程をもつ生活）の変化あるいはその急変に対する通常な精神活動の異常な反応や投射に基づくのではない。したがって彼によれば、「動機づけの了解性の高低」は、精神疾患の診断にとって決定的なものではないのである。

Ey によって最もきびしく批判されたのはクレペリン Kraepelin, E. であった。Ey によれば Kraepelin はてんかん、パラノイア、分裂病、躁うつ病、ヒステリー等々の「精神疾患」を、純粋かつ相互に無関係な「疾患単位」として並べた。これらの疾患単位は独立的に定義されている。しかしこの定義の基礎づけには偶然的要素が多かった。Ey はこれを“専門領域の恥”とさえ述べている。かくして疾病論と分類学に多大の混沌がもたらされた。この無秩序は、Kraepelin の著作のあいつぐ諸版の目次の混乱からも明らかである。繰り返すが、Kraepelin は損傷の偶然的発見や巧妙な病因的仮説によってでっち上げた「疾患」を、混乱したまま集積した。疾患の数が今後無限に増加しないという保証はない。この見解に立って Ey は、Kraepelin の疾患単位を「残りカスのよせ集め」caput mortum と酷評している。さらに Ey は Kraepelin をはじめ精神科医が躁うつ病およびそれらの単極型を、伝統的に性格あるいは人格の病態として分類してきたのに対して、前述したように、それらを意識の病態に入れてしまった。

次に、かえす刀で、Kraepelin の対極にある英米の精神科医、とりわけ Sullivan, H. S. を中心とする病因論にも批判を加えている。Ey によれば、彼らの理念ではもはや精神疾患は存在しない。彼らによれば精神疾患は、行為 conduite の不適応とか状況の変化に対する適応の困難さ、すなわち適応障害 maladjustment あるいは反応異常にすぎないのである。このような反疾病論的学派においては、何ら病理学的事実を認めようとはしない。したがって彼らには前記した「疾患単位」はないが、同時に実際的な病像の特徴を無視している。別の面からみれば、彼らによれば規準あるいは平均に合わない人は、すべて精神を病む者ということになる。たとえば過度に不安がる人、過度に恐怖する人、過度に興奮する人、過度に道徳的、逆に過度に背徳的な人々すなわち適応性の統計的水準から逸脱した人々は、ことごとく精神病患者になってしまう。前述した機械論者達の“鈍重な精神医学” psychiatrie lourde が行き過ぎとするならば、アングロサクソン系の精神病理学は物足りない。いわば“軽率な精神医学” psychiatrie légère といえよう。精神疾患は確かにその人間の思考の変異、行為の異常、不適切な選択と関わるが、それはこの疾患の一面にすぎない、と Ey は述べている。

最後になるが、器質力動論が実験的にも可能な治験が見出された時、彼は大きな喜びをもってそれを紹介している。

そのひとつはモロー・ドウ・トゥール Moreau de Tours の大麻に関する研究であって、これが Jackson の概念に近いものであることを、1947年の著書『La Psychopathologie de Moreau de Tours』の中で強調している。そして精神薬理学に関する非常な興味が復活していると記述している。さらに精神薬理学的研究、特にモデル精神病 Modell-Psychosen の誘発に用いられる多くの薬理学的物質の開発と、それらの物質の精神機能に与えるメカニズムの解明が重要であり、特にこれらの物質によって惹起される意識野の構造解体の研究によれば、これらは心的存在の機能にかかわる脳組織あるいは力動的階層的構造にだけ影響する事実が明らかにされていると述べている。したがってこれらの物質は、機械的に症状を起こすものではなく、陰性および陽性症状の“合成的結果”である退行を惹起するものとして、精神疾患の一種の実験的モデルとなると強調している。

次いで精神薬理学的革命の端緒となった chlorpromazine の合成と臨床的効用は、彼の器質力動論の先見性を示したと大いに満足しているのである。

しかし Ey は抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬による治療の進歩についてこれ以上を記載していない。ここでは単に、偏狭な科学的・生物学的治療も、単なる精神療法も完全には精神病者を治すことはできないと指摘するにとどまっている。Ey がこの著作『Esquisse d'une Conception Organo-dynamique de la Structure, de la Nosographie et de l'Étiopathogénie des Maladies mentales (精神病に関する、病因病理学、疾病記述学および構造的要素からまとめた器質力動論の要点)』を脱稿したのは 1960 年代初頭である。そしてこの解説書の基礎資料である“精神医学書の試作”3部作「Etudes Psychiatriques, Tome I (Historique, Méthodologie, Psychopathologie Générale), Tome II (Aspect Symptomatiques), Tome III (Structure des Psychoses Aiguës et Déstructuration de la Conscience) , 1954, nouvelle édition en préparation」は 1940 年代後期～50 年代前期に出版されたものである。第 2 章で記述したように、1958 年に登場した haloperidol は、抗精神病薬として chlorpromazine よりも一段と広い薬効すなわち病的興奮の抑制にとどまらず、幻覚、妄想および連合弛緩等々に対する改善をもたらし、精神病治療を一段と発展させたのであるが、それが一般的に評価されたのは、Ey が脱稿した後であった。同様に初期の三環系抗うつ薬の imipramine (1960 年市販開始) の臨床上的評価の定着、さらに抗不安薬の benzodiazepine 誘導体、抗躁薬の lithium の評価の定着も脱稿後であった。したがって Ey の器質力動論の弱点は、彼が活躍した時代の向精神薬研究レベルに一因があろう。

以上 Ey の器質力動論の概略を述べた。Ey の文章は難解であり、その持つて回った表現に著者は悩まされた。この論文を理解するために彼が 1948～1963 年にかけて出版した「Etudes Psychiatrique I, II, III」(前述) La Conscience (初版 1963) と、その英語版、日本語解説にも眼を通したが、依然判断に苦しむ箇所が数多く残った。したがって必ずしも正確に伝えているかどうか心残り

である。Ey の研究家諸兄の御教示を仰ぎたい。

臨床精神薬理学 (小林雅文著) 南山堂 (1997) より、

## 19世紀、20世紀の精神科学 (粗描)

18世紀末にピネルが鉄鎖から開放するまでは、精神病者は人格も認められない、悪霊にとりつかれた罪人のように扱われていた。精神病が脳の病気として自然科学的方法をもって医学の研究対象となったのは、グリーンゲル書の「精神病の病理と治療」(1861年)以降といわれている。当時の自然ならびに社会科学的事項をピックアップして時代背景をみてみよう。この10年前後の間にダーウィンが「種の起源」を出版し、パスツールが生物の自然発生説を否定し、メンデルが遺伝法則を発表し、マルクスが資本論第1巻を刊行している。考えてみると、価値観というか世界観の変革をせまられたすごい時代であった。

閑話休題。ヒトの脳は数百億の神経細胞から成るといわれている。神経の回路網や構成については可成り明らかにされてきたが、脳病の成立機序が解明されるのは次世紀であろう。あらためて歴史を繙いてみる。1838-39年に、シュライデンとシュワンによって細胞説が確立され、その20年後にはウイルヒョウが「細胞病理学」なる大書を著わしているが、精神障害の身体的基盤が信じられるようになったのは、クレペリンが、他の身体疾患と同じく、精神病にも原因、経過、転帰、病理解剖の同一性をもつ疾患単位があると考察した1883年(「精神医学書」を出版)頃からで、この頃には神経細胞(ニューロン)の概念もほぼ固まりかけていた。

19世紀の遺産をひきついで、20世紀前半には輝かしい成果が産まれた。パブロフの脳皮質の働きを中心とする条件反射理論、カハールのニューロン説、シェリントンの神経生理学、モルガン一派による近代遺伝学の基盤の確立、シュペーマンによる形成体の発見、ベルガーによる脳波の導出、ヤスパースによる精神病理学の方法論の確立等々、小生の身近な領域に限っても数え挙げれば切りがない。

以上、20世紀後半に精神医学と神経科学の分野で学問をさせて貰ってきた小生が、前世紀および今世紀前半の遺産をどれ程に受用してきたかを知りたくて概観してみた。今世紀後半のワトソン・クリックによる核酸 DNA の二重らせん構造説(1953年)に始まる分子遺伝学の発展成果を神経発生生物学と結びつけようという小生たちにとって今や「ジーン、ブーンで夜も眠られぬ」時代である。21世紀前半には、ヒトゲノムの全配列も解明されるという話だが、脳の世紀といわれる21世紀のいつ頃に、脳の発達とその障害の研究成果が精神病と結びついて科学的に説明され、且つ治療面で精神疾患に病む者が勇気づけられるようになるだろうか。

(未完)

## 精神神経科学への道程

来世紀はこころの問題にぶつかるによく言われる。こころとは”高次神経活動の所産”のことであるが、その研究の基礎にヒトの発生・分化についての〈これからどんでくる、明らかにされてくる〉ベースがどうしても必要である。これから10年位が、勝負である。

## 精神医学の基本となる知識

**精神病** 英psychosis, 独Psychose (1845—Feuchtersleben) [<sup>ギ</sup>psyche精神、<sup>ギ</sup>osis (病的)状態]、Geisteskrankheit,<sup>ム</sup>maladie mentale

精神障害の中で比較的重いもの、異常性の強いものを漠然と精神病という。器質性脳病によるものに限るとすると、分裂病や躁うつ病には今のところそれは証明されないし、軽い器質性障害は神経衰弱状態しか示さないのが精神病ともいえない。重い意識障害は重い精神病で脳侵害も重いが、これより分裂病の方がずっと狂ってcrazy, verrückt, fou, 精神病的に見える。躁うつ病は狂っては見えてないので精神病 Geisteskrankheit に対し心情病 Gemütskrankheit といわれる。心因性反応は精神病とはいいがたいが異常性の著しいものは心因性精神病ともいわれる。精神病ではパーソナリティが侵されるというのは人格というより人間性である。精神病という言葉は次第に用いられなくなる。アメリカでは器質反応、分裂反応、神経症反応というように見る。法律でいう精神病は責任能力の点からみるので、理非善悪弁別障害の重さによるべきで、精神病の質でなく量を見る。従って著しい精神病質も精神病に入れる。精神病という名称には種々の原則で形容詞が付加され、不安があれば不安精神病、自己意識障害があれば自己精神病、脳振盪があれば脳振盪精神病、年齢によれば更年期精神病、産後なら産褥精神病、手術後なら手術後精神病、典型的でないとは非定型精神病、マラリアによればマラリア精神病、一種の精神病しかないとするなら単一精神病、原因によれば内因性精神病などがある。

精神病院に当たる各国の言葉を、古くなったものや俗語も加えて並べると、insane asylum, institution, Narrenhaus (古い)、Irrenanstalt (1807)、Heil- und Pflege-anstalt, maison de santé, maison d'aliénés, asile [<sup>ギ</sup>asylon, a否,<sup>ギ</sup>sylao奪う、捕えられることのない避難所]、Irrenkolonie (19世紀)などがある。

精神医はpsychiatrist, Psychiater, Irrenarzt (19世紀)、aliénist といわれる。精神病患者はinsane, craze, Irrer (19世紀)、Geisteskranker, psychisch Kranker, aliéné (1838) と呼ばれる。

精神病は、insanity, lunacy, madness, Irrsinn (18世紀)、irresein (19世紀)、Psychose, aliénation mentale, folie といわれる [<sup>ラ</sup>luna月, lunatic月に影響されて,<sup>ラ</sup>fallis空袋]。(西丸四方)

## 精神病とそれにまつわる研究の歴史 (広い視点から捉えること)

**ピネル Philippe Pinel (1745-1826)**

1793年にフランスの精神病院の改革、フランス革命の自由思想にのっとりビセートルで患者40人を鎖から解放したことが有名。近代精神医学の出発。ビセートル Bicêtre、次にサルペトリエール Salpêtrière の院長となり、近代精神医学の基礎を築いた。精神病の分類は、マニー、メランコリー、デマンス（錯乱）、イディオティスム（痴呆）。精神病の医学哲学論 *Traité médicophilosophique sur l'aliénation mentale, ou la manie*. Paris, Richard, Caille et Ravier (1801)、第2版は1809年。第1版の英訳は1806年に Daniel Davis (1777-1841)により *A Treatise on Insanity*, デイヴィスはロンドンの産科医でヴィクトリア女王をとりあげた。(西丸四方)

**サルペトリエール 仏Hospice de la Salpêtrière**

ルイ13世の建てた火薬工場で、1650年に娼婦の収容病院となり、一時は8,000人も収容、ピネル Pinel により正規の精神病院となり、エスキロール Esquirol があとをつぎ、1862年にシャルコー Charcot が主任となった。ビセートル Bicêtre はやはりルイ13世の作った負傷兵病院で、のち監獄となり、精神病患者の浮浪者も収容され、1793年にピネルがここで40人を開放した。(西丸四方)

**エスキロール Jean Etienne Dominique Esquirol (1772-1840)**

Pinel の弟子、1810年からサルペトリエール病院、両者とも現代精神医学の祖で情欲が精神病を起こすとした。この点ハインロートと同じ意見で、人間学的精神医学のもとである。1838年精神病について *Des maladies mentales*, 同年 Bernhard の独訳 *Von der Geisteskrankheiten*, 精神病をうつ狂 *lypémanie* [ギ lype 悲しみ]、単一狂あるいは理性狂 *monomanie* (*folie raisonnante*)、躁狂 *manie*, 錯乱狂 *démence*, 痴呆狂 *idiotisme* に分けた。どの病にも狂 *délire* が多かれ少なかれあるとした。(西丸四方)

**グリーゼンガー Wilhelm Griesinger (1817-1868)**

ドイツの内科医-精神科医で、チュービンゲン、キール、チューリッヒ、ベルリンの大学教授となる。1845年にドイツ最初の教科書、精神病の原理と治療 *Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten* 精神病の病理と治療 (1845) を著し、精神病は脳の病気によるという自然科学的な考え方をした。1868年に雑誌 *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* を創刊、今日に至る。(西丸四方)

**ジャクソン John Hughlings Jackson (1835-1911)**

イギリスの神経学者、ロンドンのてんかん病院長、1863年ジャクソンてんかん、1864-1872年ジャクソン症状群またはジャクソン麻痺(交代麻痺)、1866年失認を記載した。ジャクソン選集は1931年に James Taylor に編集され出版された。進化論の哲学者スペンサー Herbert Spencer により、神経系の機能の発達 *evolution, Aufbau* と、破壊の際のその逆の退化、解体 *dissolution, Abbau* の理論をたて、神経学では1920年代に失語 失行 の古典論に代わる



全体論にとり入れられた (Monakow, Head, Pick, Goldstein, Sittig, Kroll)。また精神医学ではフランスの新ジャクソン説 néojacksonisme, 器質力説動説 organodynamisme (Henri Ey) に大きな影響を与えた。(西丸四方)

#### クレペリン Emil Kraepelin (1856-1926)

1878年ミュンヘン、1882年ライプチヒ、1885年ドレスデンに学びグッデンの弟子、1886年に30才でドルパートの精神科教授、1891年からハイデルベルク、ケブルク、ガウプ、ニスル、ワイガント、ウィルマンズなどであった。1903年でフルストナー-Fürstnerの後任、共同研究者はアルツハイマー、アシュッフにミュンヘンのブム Bummの後任となり、1917年にミュンヘンに精神医学研究所 Forschungsanstalt für Psychiatrie (カイザーウィルヘルム研究所の一つ) を設立。教科書は1883年 **Kompendium der Psychiatrie**, **精神病学綱要**、1910年代の第8版 **Psychiatrie** は4冊、1927年第9版は弟子のランゲ Lange が初めの2冊を改訂して出ただけであった。1892年の **Einführung in die psychiatrische Klinik** は臨床講義集である。1892年精神薬理研究、1896年の体系論は内因性痴呆 (早発性痴呆) と躁うつ病を規定、これをそれぞれ一つの病気、疾患単位としようとした。クレペリンは経過からみて躁うつ病は循環性にきて欠陥なしに治り、早発性痴呆は永続的な欠陥をきたすことを目標としたが、ことに後者は一つの病気か症状群かのきめ手はない。クレペリン病 **Kraepelinsche Krankheit** (1936 Grünthal 命名) は老人病で速かに進行する痴呆、興奮。言語障害、緊張症状を呈し、経過は1~2年で、皮質神経細胞のニッスル顆粒の消失、神経細胞の喰現象が前頭葉、時にアンモン角、後頭葉、ことに第3、第5皮質層にみられる。クレペリン症状群 **Kraepelinsches Syndrom syndrome de Kraepelin** (1915) は災害後の驚愕神経症 **Schreckneurose** で心気症状を呈するもの。クレペリン連続加算法 **Kraepelinscher Rechentest**, **Dauerrechenversuch**, **cahier de Kraepelin** は練習、疲労、発動性をしらべる数字加算の心理テストで、計算量を作業曲線 **Arbeits-kurve** としてあらわして成績を比較する。(西丸四方)

#### Sigmund Freud (1856-1939) 精神分析 Darwinに学ぶところ多かった? (p.993)

フロイト Freud, Sigmund 1856~1939 (415)

オーストリアの生理学者、精神病理学者、精神分析の創始者。チェコのユダヤ人系の家庭に生まれ、幼いときからウィーンに移り、そこの大学で医学を学び、1938年ナチスの迫害をのがれてロンドンに亡命。かれは心的過程の病理学的研究から、心的作用の変化を生理学的原因に帰着させて説明する俗流唯物論的な方法をしりぞけて、同時に唯物論一般を否定し、心的作用の研究に客観的方法を用いることをもしりぞけて、主観的理論をたてることになった。心的作用を物質的諸条件から切りはなし、心的過程は物質的過程と並行して存在する独立なものと考えて (精神物理的並行論→並行論)、意識の深層にある特殊な、不可知的な、永久的な心的力が、心的過程を支配しているとみて、ここから精神分析なる理論をつくりあげた。[主著] **Traumdeutung**, 1900 (新関訳、夢占い) ; **Zur Psychopathologie des Alltagsleben**, 1901 (丸井訳、日常生活の精神病理学) ; **Drei Abhandlungen zur Sexualtheorie**, 1905 (懸田訳、性理論への三論文) ; **Vorlesungen zur Einführung in die**

Psychoanalyse, 1916～1918 (丸井ほか共訳、精神分析入門)。日本には、フロイト選集、フロイト著作集の名で出版されている。→精神分析

### フロイト Sigmund Freud

フライベルク (メーレン) で生まれ4才のときからウィーン、1938年ナチの反ユダヤ主義のためロンドンへ亡命、上顎癌で死亡した。1885年マイネルトの許でウィーン大学神経学私講師、初め組織学や神経学を研究したが (失語の研究が有名)、1885-86年シャルコーの許でヒステリーや催眠を学び、ヨゼフ ブロイアー Joseph Breuer とともに催眠カタルシスを行い、1895年ヒステリー研究を著した。次に記憶を催眠によって呼び起こすのではなく自由連想を精神分析の根本法則とし、性的動機を強調した。次の時期には1905年まで欲動の発達、夢解釈、性理論を説いた。この後は転移 Übertragung を問題にし、1915年以後は哲学的宗教的なテーマが主となった。初めは性欲 Libido, Eros と自我との争いを神経症のもとと考えたが、最後には生の欲求と死 Thanatos [死の神、ローマなら Mors] の欲求の争いを考えるようになった。(西丸四方)

### 精神分析 英psychoanalysis,独Psychoanalyse (1893 Freud)、仏psychanalyse

心因反応では動機から今の病的症状が了解しうるごとく (意味を持って) 現われるのであるが、精神分析では意識されない動機、コンプレックス complex を想定して、了解されない病的症状にまで了解を広げる。動機は放置されえず、正しく消化されて解消 abreagieren されないとはそれは当人に不満の苦しみを与えるので、間に合わせの解消をはかる。これはすべて無意識的に自動的に行われるので、防御機構 defence mechanism, Abwehrmechanismus といわれ、想定された無意識の動機からの症状の出現は了解されるものである。間に合わせの解消によって現われるものは意識された神経症やヒステリーの症状、あるいは夢である。動機は無意識的なもの場合には了解性が漠然としていて、象徴的に意味づけられるやつのことでの了解なので、これを解釈 interpretation, Deutung という。神経症の症状から無意識の動機を解釈的に想定してその存在が納得され正しく解決されれば動機は解消されるが、このためには同じ動機から出る夢 (動機の象徴的出現の意味で神経症の症状と同列のもの) を解釈したり、実験的場面での自由連想 free association, freie Assoziation, association libre で動機の姿が知らず知らずに出現するのを発見したりする。症状は全部動機から象徴的に意味づけられ、人間のあらゆる行動も性格もこのように意味づけられる。根本的には動機は無意識の性欲エス id, Es で、これを社会的規範、超自我 superego, Überich が抑圧 repress, verdrängen するのであるが、こういう力の作用も無意識に動く。意識的な心は自我 ego, Ich としてこの2つの力の間に左右される。

性感は乳幼児には口、2～3才では肛門、4～5才では性器に移るといのように段階的に発達する。このおのおのの時期に性欲満足が得られず、哺乳、排便のしつけ、父母との関係——性的関係、エジプス—コンプレックス——の欲求不満が、後年の神経症のもととなる。神経症の症状も性格の型も性的発達のある段階のあらわれと解され、その段階から発達しない、あるいはその段階へ逆戻りするのではあると解される。患者のあらゆる態度は意味づけられ、治療者の態度も意味づけられ、患者が治療者に好悪の情を感じれば患者の子供のとき親に抱いた感情の再生とし、治療者が患者に感ずる好悪も同様に解され、それぞれ転移 transference, Übertragung, transfert, 逆転移 counter-transference, Gegenübertragung, contre-transfert といわれる。

精神分析の諸派はフロイトの根本的動機としての性欲の代りに、権勢欲、創造的生命力、社会人間関係、世界内存在のあり方を持ってきてその破綻から神経症ないし、精神病の発生と内容を解釈する。(西丸四方)

### 精神分析 psycho-analysis (255-6)

オーストリアの精神医学者フロイトの学説。彼の名によって、フロイト主義(Freudism)ともよばれる。その学説は、<自由連想法>という方法を用いた神経症治療の技術として、また、人間心理の解明としてなりたっている。<自由連想法>は、夢や言いちがえ・書きちがえなどの現象をとらえて、そのとき心に浮かぶことをつぎつぎと述べさせることで、意識されないで心理の奥深くにかくされ抑圧されてきた心理の働きを読みとり、それにもとづき神経症の療法をたてることをいう。かれの心理学説は<深層心理学(depth psychology)>といい、心理に、意識・前意識(自分で反省してそれがとらえられる意識)・無意識の三層を区別し、これによって心理現象を説明しようとするもの。その方法は生物学的主義であり機械論的な扱いを特徴とする。心理の基礎を本能におき、本能は不快を回避し快を要求するものであるが、これを客観的にいうと、種および個体保存の本能である。フロイトはこれらの二つの本能をあげているが、かれが主として論じたのは種保存の本能、すなわち性欲であって、これをもって心理のすべてを説明しようとする。しかし性欲の満足は、そのままの発現では社会的制約にぶつかり抑えられる。そこから性欲という本源的欲求(これをイド、またエスといい、その発現のエネルギーをリビドーと称する)が、現実生活に適応する力によって<抑圧>されることが生じる。このようにかれは、無意識の底からくる性的本能と、これを抑圧する力とを、機械論的に説明している。本源的欲求エスとこれをうけとめている自我、そして自我がみずからを制御する<超自我>があって、この<超自我>に反する場合に自責が生じ、ここから憂鬱や劣等感などが生みだされる。そこで、エスによる欲求の力(コンプレックス)が抑圧されるのを、なんらかの方法で解放するところに神経症療法があるわけである。さらにさまざまな文化を説明して、それらはこういう性的本能のエネルギー・リビドーが社会的に通用するかたちで、つまり社会的価値がみとめられるかたちで、あらわれたものだとされる(→昇華)。このフロイトの学説は、現在では、ユンクやアードラーらによってうけつがれ、変容も加えられ、また社会史の解釈にも適用されるようになっていて(たとえば、フロム、カーディナー[1891~アメリカの精神分析学者]などが代表する)、ここに、いわゆる新フロイト派ができています。

### コンプレックスcomplex (156)

精神分析の用語。観念複合体という訳語がある。一定の感情(情緒)を中心として集合した精神的諸要素およびこれから連想される集合要素からなるもの。フロイトは、これを抑圧された観念複合体と解して、それ自体は無意識であるが、意識的な思考・感情・行動に影響をおよぼすものとした。コンプレックスの考えは、広く心理学、社会学に用いられていると同時に、日常語ともなっている。この場合には、心のなかにできあがった一定のわだかまりであって、一時的なあらわれでなく固定したもののことである。劣等感(inferiority complex)というように使われるのが多いが、精神分析では<エディプス・コンプレックス><エレクトラ・コンプレックス>、その他があげられ、前者は、男の子が母親に愛着をもち、同性の父に対しては反発する感情、後者は、女の子が父親に愛着をもち、同性の母親に反発する感

情をおこさせるような、コンプレックスである。

### 精神力動論 英psychodynamics, 独Psychodynamik, 仏psychodynamique

精神現象がいくつもの精神的な部分の力の働きによって現れてくると解する見方で、精神分析はこれである。意識—無意識、エス—自我—超自我という人間機械の部分があって、その機械仕掛 mechanism の力の働きで精神現象があらわれる。人間の精神活動における了解性 *Verständlichkeit*, 意味含有性 *meaningfulness* を機械仕掛で説明する。(西丸四方)

### ブロイラー、Eugen Bleuler (1857-1939) 精神分裂病 (1911)

スイスのチューリッヒ大学の教授 (1898—1927)。クレペリンの早発性痴呆の説から精神分裂病 *Schizophrenie* の概念と名称を作る (1911)。フロイトの説も取り入れ力動説な考え方をした。連合障害 *Assoziationsstörung*, 両価性 *Ambivalenz*, 自閉 *Autismus* を分裂病の3つの根本的障害としたが、自閉の概念はその後の種々の学説の根底となった。早発性痴呆またの名は精神分裂病(複)の群 *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien* (1911) はアシャフェンブルクの精神医学全書の1冊、このほか1916年に精神医学教科書を作り、息子の *Manfred* が改定、1972年に12版、英訳もある。(西丸四方)

### Karl Jaspers (1883-1969) 精神病理学 了解不能 *unverständlich*

ヤスパース *Jaspers, Karl 1883~1969 (480)*

現代ドイツの実在主義哲学者。ハイデッガーとならび称されるドイツの実存主義の代表者で、1921年からハイデルベルク大学教授だったが、1938年ナチス政権により教授の地位を追われ戦後に復職。1948~61年にはスイスのバーゼル大学教授。はじめ精神病理学の研究者として出発し、この研究がかれの哲学に大きく影響している。精神病理学的現象のうちに、人間の個性のつよい探究があらわれていると考え、哲学的思考の源泉をそこからくみあげる。合理的な科学の研究のしめすものは真の存在の暗号を扱っているのであり、この暗号を解き、合理的知識ではとらえられない世界を支配する非合理的なものを明らかにするところに最高の知がある。哲学はすなわち<暗号読み>を内容とし、最高の知をあらわにするのを課題にしている。この場合に<限界状況>が重要な意味をもち、この状況において人間に自己の実存の意義が現前して、暗号のうちにあって日常的な配慮や世界についての科学的見解からときはなたれ、実存そのものに当面し、また神の真の経験をうる。こうして実存に目ざめた人間の交わりである<実存の交わり>が、真実の人間社会の在り方だという。かれは《原爆と人間の未来(*Die Atombombe und die Zukunft des Menschen*)》(1958)で、限界状況説から冷戦の有意義さを認める意見をだしている。[主著] *Psychologie der Weltanschauungen*, 1919; *Philosophie*, 3巻, 1932; *Vernunft und Existenz*, 1935 (草薙訳)。

### ヤスパース *Karl Jaspers (1883-1969)*

1909-1915年ハイデルベルクの精神科、ニッスル(神経病理学者)の許で精神病理学研究、1921-1937年に哲学教授、夫人がユダヤ系なのでナチ下活動を禁ぜられ、1945-1948ハイデルベルク哲学教授、のちバーゼルに移った。1913年精神病理学総論 *Allgemeine*

Psychopathologie, 1946 年全改定版。静的了解（現象学）と力動的な了解と説明など、精神医学方法論の解明を行った。（西丸四方）

Eugene Minkowski (1885-1973) 現実との生ける接触の喪失

呉秀三(1865-1932)（精神病者として）この邦に生まれたるの不幸  
1901-1925 東京大学教授、巣鴨-松沢病院長、1897 年ウィーンのクラフト-エービング、まもなくミュンヘンのクレペリン、ニッスルに学び、クレペリン説の移入、近代病院の建設、患者の福祉、医学史の研究につとめた。この時代の今村新吉（1864-1932）は京都大学教授でフランス系、ベルグソン、ジャネ、レヴィーブリュール、ブロンデルに依った。このほか東北大学の丸井清泰はこれより時代はあとであるが、アメリカ的で、マイヤー、フロイトに依った。（西丸四方）

## 精神病に対する薬物治療研究の歴史

生物学的精神医学への道（cf. 心の病気と分子生物学、バロンデス著、石浦・丸山訳）  
精神病理学と生物学的精神医学の問題点—精神医学の在り方を探って—（諏訪望、精神経誌 98/6,1996,413-417）

## モノアミンと精神神経薬理

神経伝達物質の応用的側面を物語る最も良い例の 1 つは、1950 年代、60 年代のモノアミンと関連して起こった精神神経薬理の発展であり、今後の伝達物質関連薬物の開発に大きな指針を与えるものと思われる。これは 1946 年に U.S. von Euler がノルアドレナリンを交感神経伝達物質と確定したのに引き続いて起こった発展である。以下に 2,3 のハイライトについて述べる。

### 1. ドーパミンと精神分裂病

1951 年、フランスの外科医 H.Laborit は製薬会社のローン・プーラン社と共同して、安全な外科手術を可能にする薬物の開発を行っている中で、chlorpromazine による人工冬眠麻酔法を考案した。これはその当時パリで大きな話題を呼び、それを聞いた精神科医の J.Delay, P.Deniker らは種々の精神疾患に chlorpromazine を用いた結果、これが精神分裂病に著効を示すことを発見した。Delay らの原著をみると精神分裂病についてそれ程明確に書かれている訳ではないが、事実は何よりも人を納得させるものであったのだろう。これに引

き続き 1958 年ベルギーの製薬会社の P.Janssen が haloperidol を発見し、今日の精神分裂病の薬物療法の基礎ができた。このような背景の中で A.Carlsson らは chlorpromazine および haloperidol がマウス脳内のカテコールアミン代謝物を増加させることを見出し、この事実の解釈として、これらの薬物がモノアミン受容体を遮断し、それを補うためにモノアミン作動性ニューロンの活動が高まり、代謝産物も増すと考えた。このような一見些細に見える事実から、どうしてこのような推測が可能であったのか驚く他ないが、Carlsson らの推測は正しかったのである。その後、多くの精神分裂病治療薬がドーパミン D<sub>2</sub> 受容体を遮断することが次第に明らかとなり、さらにその治療効果に基づいて、精神分裂病はドーパミンの働きが過剰なためであるとするドーパミン仮説が提唱されている。ただし、この仮説が 100% 証明された訳ではない。

これに関連して思い出されるのは戦後間もない昭和 20 年代に、methamphetamine (ヒロポン) の中毒が日本で多発し、その症状が精神分裂病に酷似することに注意が向けられたことである。これは methamphetamine がドーパミンの放出を引き起こしたためと考えられる。

## 2. モノアミンと躁うつ病

インドの民間薬として古くから知られていた *Rauwolfia serpentina* の主成分として reserpine が単離され、それが高血圧の治療に盛んに使われる中で、その副作用としてうつ状態とパーキンソン病様症状が起こることが気付かれたのは 1955 年頃である。一方、NIH の B.B.Brodie らは 1955 年に reserpine が脳内のセロトニンを枯渇させることを見出し、続いてノルアドレナリン、ドーパミンの枯渇も同じように起こることが見出された。このようにして、モノアミンの増減と躁うつ状態とがそれぞれ対応するという推定がなされ、躁うつ病のモノアミン仮説が提唱された。

この仮説は支持するもう 1 つの事実として、1951 年頃、結核治療薬の iproniazid が結核患者に使われる中で、この薬物が患者の気分の高揚をひき起こすことが明らかとなった。翌年この iproniazid は、モノアミンの代謝酵素であるモノアミンオキシダーゼを阻害することが見出され、このこともモノアミンの増加と躁状態とが関連していることを示す 1 つの証拠となった。

一方 1958 年に発見されたうつ病の治療薬 imipramine もモノアミンの取り込みを抑え、ノルアドレナリン作動性シナプス伝達を促進することが知られている。ただし、imipramine および類似薬が単純にモノアミンの取り込みを抑え、モノアミン作動性シナプス伝達を促進することによって抗うつ効果をあらわしている訳ではないらしい。

躁うつ病のモノアミン仮説が 100% 正しいかどうかについてはまだ疑問があるが、モノアミンオキシダーゼ阻害薬とモノアミン取り込み阻害薬はうつ病の治療で中心的役割を果たしている。

## 3. パーキンソン病とドーパミン

1957 年頃 Carlsson らは reserpine によって脳内のドーパミンの枯渇の起こること、およびドーパミンの前駆物質である L-DOPA が reserpine で減少した脳内ドーパミンを回復させ、また reserpine の効果に拮抗することを見出した。先に述べたように reserpine がパーキンソン様症状を起こすことはすでに知られていたもので、これらの事実は現在の基本的理

解である「脳内ドーパミンの減少がパーキンソン病の原因であり、L-DOPA がパーキンソン病の治療に役立つ」という考えによく符合する。

1959年に Carlsson および阪大の佐野勇らは、それぞれ独立に、パーキンソン病の錐体外路症状と関連の深い大脳基底核で、ドーパミンの濃度が選択的に著しく高いことを見出した。続いて翌1960年 Hornykiewicz らはパーキンソン病患者の死後脳で大脳基底核のドーパミンが激減していることを見出し、さらに1961年 L-DOPA がパーキンソン病に著効を持つことを示した。Carlsson の1957年の論文に始まる短期間で、現在のパーキンソン病の病態解明と治療の基本が確立したのである。

これに関連して思い起こされるのは佐野勇の先駆的な研究である。佐野がパーキンソン病患者の死後脳を分析し、ドーパミンの減少をみたのは1959年らしい。またDOPAの効果も1960年に見ている。それぞれ上記の Hornykiewicz らの報告より1年早い。

#### 文 献

1. Burgen, A.S.V., Mitchell, J.F. : Gaddum's Pharmacology, 9th edition. Oxford Univ. Press, 1985.
2. Carlsson, A., Lindqvist, M., Magnusson, T. : 3, 4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature*, 180 : 1200, 1957.
3. Carlsson, A. : The occurrence, distribution, and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol. Rev.*, 11 : 490-493. 1959.
4. Carlsson, A., Lindqvist, M., : Effect of chlorpromazine and haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol. Tox.*, 20 : 140-144, 1963.
5. Curzon, G. : How reserpine and chlorpromazine act : the impact of key discoveries on the history of psychopharmacology . *Trends Pharmacol. Sci.*, 11 : 61-63, 1990.
6. Delay, J., Deniker, P., Harl, J.M. : Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective (4560RP). *Ann. MédPsych.*, 110 : 112-117, 1952.
7. Masu, Y., Nakayama, K., Tamaki, H. et al. : cDNA cloning of bovine substance-K receptor through oocyte expression system. *Nature*. 329 : 836-838, 1987
8. McLean, S. : Nonpeptide antagonists on the NK. Tachykinin receptor. *Med. Research Rev.*, 16 : 297-317, 1996.
9. 佐野勇 : 錐体外路系の生化学。 *神経研究の進歩*, 5 : 42-48, 1960.
10. Suprenant, A., Williams, J.T. : Inhibitory synaptic potentials recorded from mammalian neurones prolonged by blockade of noradrenaline uptake. *J. physiol.*, 387 : 87-103, 1987.
11. 立津政順、後藤彰夫、藤原豪 : 覚醒剤中毒. 医学書院、東京、1956.
12. Toda, N., Kitamura, Y., Okamura, T. : Role of nitroxiidergic nerve in dog retinal arteries in vivo and arteries in vitro. *Am. J. physiol.*, 266 : H1985-H1992, 1994.  
(大塚正徳、神経精神薬理、Vol.19, 1997, Feb, 増刊号)

## 抗精神病薬の薬理作用—— I. ドパミンとの関係

### はじめに

抗精神病薬には各種の薬理作用があるが、そのうち最も重要なのが脳内のドパミン系に対する作用である。この項では、薬物療法を進めるうえでの参考となるように抗精神病薬の主な作用部位と考えられているドパミン受容体の基礎的な事柄について説明する。現在までのところ、ドパミンをはじめとする中枢神経伝達物質の基礎研究は、①1970年代前半までの伝達物質や代謝産物の測定、②1980年代前半までの受容体結合実験をはじめとする研究、③1980年代後半からの遺伝子クローニングによる研究という3つの大きな流れを形成して発展してきた。その過程で、抗精神病薬の薬理作用に関してもさまざまな知見が集められてきたが、精神疾患の本態が十分に解明されていない現段階では、その本質的な薬理作用は推定の域を出ていないのが現状である。

### A. 精神分裂病のドパミン仮説

精神分裂病（以下、分裂病）の病因仮説として古くからドパミン仮説が唱えられており、抗精神病薬のドパミン受容体に対する作用について述べる前に、まずこの仮説について触れておく。分裂病のドパミン仮説の根拠としては、

- ①中枢ドパミン系が情動と関連の深い辺縁系に投射していること
- ②ドパミン放出作用のある覚醒アミンの分裂病様幻覚妄想惹起作用
- ③抗精神病薬のドパミン受容体遮断作用
- ④死後脳や生体での画像研究でドパミン受容体数の増加所見

の4つが挙げられる。これらの根拠には批判があるものの、いまだに説得力を持っており、これに代わる有力な仮説はまだ登場していない。特に、③に関しては、ドパミン受容体がまだD<sub>1</sub>とD<sub>2</sub>の2種類に分類されていた当時、Seemanら（1981、1984）は受容体結合実験を用いて、ドパミン以外のさまざまな神経伝達物質の受容体を遮断する作用が抗精神病薬にあるが、すべてに共通しているのはドパミンのしかもD<sub>2</sub>受容体の遮断作用であることを証明した。さらに、抗精神病薬の臨床用量が少なくても効果がみられるものほど、*in vitro*でD<sub>2</sub>受容体の遮断に要する濃度も低いという臨床力価と受容体への親和性の相関関係も示した。例えば、chlorpromazineに比べてhaloperidolは、臨床用量が約50分の1であるが、D<sub>2</sub>受容体の遮断に要する濃度も50分の1程度で十分である。次に④に関して、分裂病死後脳研究で最も明確な所見は、ドパミン受容体の特にD<sub>2</sub>受容体数の増加である。これは、分裂病そのものの変化か、服用していた抗精神病薬の影響かの議論があるところではあるが、抗精神病薬未投与例でも増加しているが例があるところから、すべてではないにしても分裂病でD<sub>2</sub>受容体が増加しているのは確かなようである。

生体での画像研究においても未投薬の分裂病患者でD<sub>2</sub>受容体をラベルする放射性物質を投与してpositron emission tomography（以下、PET）で調べたところ、受容体数が増加していたという報告がある。また、服薬中の患者の脳内受容体の薬物による占有率をPETで測定すると、D<sub>1</sub>受容体の占有率は非定型抗



精神病薬でもせいぜい 50% 止まりで、定型抗精神病薬では検出できないのに、 $D_2$  受容体の占有率はほとんどの薬物で 70~80% にまで達し、**抗精神病薬の効果が  $D_2$  受容体遮断作用による**とする *in vitro* の結果を患者の脳でも追認している。

このように分裂病のドパミン仮説、特にドパミン過剰仮説 ( $D_2$  受容体過感受性) は、抗精神病薬の作用機序を説明するうえで都合の良いものとなっているが、一方、抗精神病薬が反応しない分裂病の一群または症状が存在するのもまた事実である。特に、いわゆる陰性症状と呼ばれる症状はドパミン受容体を遮断するだけでは改善は望めず、分裂病の異種性の問題とともにドパミン過剰仮説の限界ともいえる。そうしたなかで、Crowらによる I 型、II 型の分類にも類似するが、抗精神病薬に対する反応性から、精神病状態をドパミン精神病と非ドパミン精神病の 2 群に分ける試みがある (1984)。つまり、抗精神病薬に速効する群と遅効・無効の群に分けると、抗精神病薬の血中濃度には大差がないのに、**apomorphine** 負荷後の成長ホルモン値が前者で高くなる。これにはドパミン受容体の過感受性が基盤にあると想定して Garverらはこれをドパミン精神病と呼んだ (1984)。この特徴として、抗精神病薬投与後のドパミン代謝産物の一過性の増加とその後の減少という変化が顕著な例が多いことがわかっている。

以上のような数々の所見から分裂病の、特に薬物反応性の良い一群においては、ドパミン仮説は信憑性の高いものであり、そのなかでも  $D_2$  受容体の過感受性は強く示唆されていた。ところが、分子生物学的研究技術の進歩によって、**従来の  $D_1$  受容体に  $D_1$ 、 $D_5$  が、また  $D_2$  受容体に  $D_2$ 、 $D_3$ 、 $D_4$  という各サブタイプが存在することが判明し、それぞれの分裂病における役割が注目されるようになって新たな展開をみせている。**

## B. ドパミン系神経の基礎的事項

### i) ドパミン系神経の分布

ドパミン神経の投射経路として表 1 (ドパミンニューロンの投射経路) のような系が知られている。このうち、分裂病のドパミン仮説の根拠の 1 つになっているのが、情動や認知に関連の深い中脳辺縁皮質ドパミン系 [起始核: 中脳被蓋野 (A10)、黒質 (A9)、背側赤核 (A8); 投射領域: 嗅球、中隔、梨状様皮質、扁桃核、前頭葉辺縁皮質] の存在である。このほかに中脳線条体系は、不随意運動に関与した錐体外路系で重要な役割を果たしており、パーキンソン症状をはじめとする抗精神病薬の副作用はこのドパミン系機能の低下に基づく。また、視床下部下垂体系は、下垂体からのプロラクチンの放出を抑制しており、抗精神病薬によってこのドパミン系を遮断するとプロラクチン濃度が上昇するため、乳汁分泌や無月経などの内分泌系副作用が出現してくる。下垂体は血液脳関門が十分に働いていないため、これを比較的通過しにくい **sulpiride** のような薬物は、抗精神病作用に比べて内分泌系の副作用が多く、注意が必要である。一方、延髄系は、ドパミン拮抗薬に頑固な吃逆への効果に関係しているらしい。

### ii) ドパミンの生化学

ドパミンは、アミノ酸のフェニールアラニンやチロシンからチロシン水酸化

酵素によってドーパとなり、ドーパ脱炭素酵素をへて合成される。また、さらに代謝されてノルアドレナリンやアドレナリンになることから、これらの前駆物質でもある。

図1に示したように神経伝達物質としてのドパミンはシナプス小胞と呼ばれる顆粒内貯蔵所に存在し、この小胞が細胞膜に融合して内容物が放出される。ドパミン含有小胞は軸索内微小管に沿ってシナプス前終末部へ輸送される。小胞内へは、局所でフェニールアラニンから合成されるものと、放出される後に細胞外からドパミントランスポーターと呼ばれる蛋白を介して再取り込みされるものが貯蔵されている。細胞質内から顆粒内へは、ベジクルアミン顆粒トランスポーターと呼ばれる各モノアミン伝達物質に共通した蛋白を介して運ばれる。このうちドパミントランスポーターについては、後の項で詳しく述べる。

役割を終えたドパミンは、モノアミン酸化酵素 (MAO) によって 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) へ、さらに、カテコール-O-メチル転移酵素 (COMT) によって homovanillic acid (HVA) へ代謝され、生理活性を失う。MAO は、シナプス神経終末のミトコンドリア内に局在し、基質特異性の違いから A 型と B 型に分けられる。それぞれ脳内分布が異なり、脳室周囲には B 型が高濃度に分布している。抗うつ薬として使用されることのある MAO 阻害薬は、モノアミンの代謝を抑制してシナプス間隙のモノアミン濃度を高める働きがある。一方、COMT は、細胞外代謝に関与している。放出されたドパミンは、細胞表面の受容体を刺激した後、前シナプスに取り込まれるか COMT によって代謝されるか、細胞外液によって運び去られる。抗精神病薬を動物に投与すると線条体や側坐核でドパミンの代謝産物である DOPAC や HVA が著しく増加する。また、ヒトでも抗精神病薬を投与されると血中の HVA の一過性の上昇をみる。この現象は、薬物によってドパミンの代謝回転が亢進するためと考えられている。

### iii) ドパミン系の細胞内情報伝達系

中枢神経系における受容体は、イオンチャンネル複合体型と G 蛋白共役型に二大別されるが、ドパミンの受容体はすべて後に属している。このうち、D<sub>1</sub>受容体は共役する G 蛋白が促進性 (G<sub>s</sub>) で、D<sub>2</sub>受容体は抑制性 (G<sub>i</sub>) と考えられている。すなわち、D<sub>1</sub>受容体はアデニン酸シクラーゼを刺激して細胞内の 2 次メッセンジャーである cAMP の濃度を高める。一方、D<sub>2</sub>受容体は cAMP の濃度を低下させたり、K チャンネルの開口に関与しており、また、K チャンネルの活性化によってイノシトールリン脂質代謝にも影響を与える。最近見つかって D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>受容体の亜型についてもそれぞれの情報伝達系の違いが現在検討されている。

ドパミンやその作動薬による刺激を受けて細胞内へ情報を伝え、役割を終えた受容体は、その後リン酸化されたり、インターナリゼーションといって一時的に細胞膜内へ取り込まれたりするが、いずれ細胞内のライソゾームで代謝分解される。

抗精神病薬は、ドパミン受容体を遮断することで、このような受容体刺激後の情報伝達の経路に変化を与えたり、受容体自体の代謝サイクルにも影響していると考えられる。

#### iv) フィードバック機構

ドパミンニューロン活動の調節機構としては、他のニューロンを介する長いフィードバック回路（線状体黒質GABA系など）とドパミンニューロン上の自己受容体（今のところD<sub>2</sub>と後述するD<sub>3</sub>受容体）による短いフィードバックがある。このうち長いフィードバックは、線状体から黒質のドパミン神経細胞体へ投射し、これに抑制的に働くGABA系が有名である。これに対して、サブスタンスPの系はドパミンニューロンに促進的に働いている。一方、短いフィードバックの自己受容体は、ドパミンニューロンの発火、ドパミンの合成、ドパミンの放出を制御する機能がある。脳部位では中脳から前頭前野へ至るドパミンニューロンは、黒質線状体系に比べてドパミン放出以外のフィードバック機構が弱いと考えられている。

一時期、分裂病の治療に、自己受容体を刺激する程度のドパミン作動薬（多くは apomorphine）を投与して、ドパミンの放出を抑えることで分裂病を治療しようという試みがあった。この試みは十分な成果をあげるまでには至らなかったが、現在でも抗精神病薬候補として、自己受容体の作動薬の開発は行われている。

抗精神病薬がドパミン受容体を遮断してドパミン伝達が低下すると、代償的にこれらフィードバック機構が働いて、ドパミン神経活動が活性化される。特に前シナプスの自己受容体が抗精神病薬によって遮断されると、ドパミンの放出に抑制がかからなくなり、後シナプスの遮断作用が減弱したときにかえってドパミン伝達過剰になり、これが急性ジストニアの発現機序ではないかとの見解がある。

#### v) ドパミン系と共存する神経ペプチド

以前から、脳内において、ペプチドがアミンやアミノ酸などの神経伝達物質とともにニューロン内に共存し、co-transmitter として、神経伝達にかかわっていることが知られている。ドパミンもエンケファリン、ニューロンテンシン、コレシストキニン（CCK）といった神経ペプチドと共存している。一時期、分裂病や陰性症状や遅発性ジスキネジアの治療に CCK 様物質が試用されたことがあるが、動物実験でこのペプチドがドパミンニューロンの機能低下を引き起こすものの、ヒトでの効果は不確実であり、結局治療薬としては認可されなかった。

### C. ドパミン受容体の亜型

最近10年ほどの間に分子生物学的研究手法によって受容体の同定が次々に進められ、ドパミン受容体も例外ではなく、従来の薬理的な手法では捉えることのできなかつた亜型まで見つけだされた（表2）。現在までに見つかっているすべてのドパミン受容体亜型は、G蛋白共役型受容体群に属し、構造的には1つのポリペプチドで、N末端を細胞外に、C末端を細胞内に、7カ所の疎水性

アミノ酸からなる膜通過部分を持つ類似した一次構造を持つ (図 2)。さらに、これらのアミノ酸配列にはかなり共通部分があり、その相同性の程度と構造上から、第 3 番目の細胞内ループが短くて C 末端の長い D<sub>1</sub>群 (D<sub>1</sub>と D<sub>5</sub>) と逆に細胞内ループが長く C 末端部の短い D<sub>2</sub>群 (D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>) に分けられる (図 2)。一方、ドパミンニューロンからシナプス間隙に放出されたドパミンを前シナプスに再び取り込む部位がドパミントランスポーターであり、幻覚妄想惹起作用のあるコカインの主な作用部位と言われ、精神症状にとって重要な役割を担っていると推測されている。この蛋白は、現在までに同定されているいくつかの神経伝達物質のトランスポーターと同様に、N 末端も C 末端も細胞内に持ち、細胞膜を 12 回貫通する特異的な構造をしている (図 2)。

### i) D<sub>1</sub>受容体群

D<sub>1</sub>受容体は、<sup>3</sup>H-フルペンチキソールでラベルされ、抗精神病薬のなかでは phenothiazine 系薬物が比較的親和性が高いものの、butyrophenone 系や benzamide 系は低く、臨床用量と受容体への親和性には相関がない。このため、分裂病のドパミン仮説としては D<sub>2</sub>受容体が主に研究され、D<sub>1</sub>受容体についてはほとんど顧られていなかった。しかし、SKF-38393 や SCH23390 のような D<sub>1</sub>に選択的な作動薬や拮抗薬 (respectively) が開発されてから、次第にその重要性が指摘されるようになった (表 3)。また、受容体の遺伝子クローニングによって、この受容体に薬理的には類似しているが、これとは別の D<sub>5</sub>受容体の存在が確認され、それぞれの役割に注目が集まっている。

### (1) D<sub>1</sub>受容体

行動薬理学的研究で、D<sub>1</sub>の拮抗薬が、動物で多動や常同作動などの D<sub>2</sub>作動性の行動を抑制し、D<sub>2</sub>のみの拮抗作用と思われていたカタレプシーを出させること、また、D<sub>1</sub>作動薬の D<sub>2</sub>作動薬の間には相乗効果があることなどがわかり、現在では D<sub>1</sub>受容体と D<sub>2</sub>受容体は機能的に独立しているものの、脳内では相互に協力しあってドパミン機能を営んでいると考えられている。

D<sub>1</sub>受容体の分布は、線条体や側坐核、嗅結節に多く、黒質網様層にも存在する。D<sub>2</sub>受容体群とは異なり、自己受容体としては存在しないと考えられている。ヒトの前頭葉皮質では D<sub>1</sub>は D<sub>2</sub>よりも 10 倍も多く、D<sub>2</sub>が皮質第 1 層にのみ存在するのに対して、D<sub>1</sub>は I、II、IIIa、V、VI 層と広く分布し、前頭前野における認知や記憶機能に重要な役割を果たしていると考えられ、分裂病においても何らかの障害を受けている可能性がある。

分裂病の死後脳では D<sub>1</sub>受容体密度は変化していないと報告され、分裂病とこの受容体の異常とを直接示唆する所見には乏しい。しかし、分裂病の脳で D<sub>1</sub>受容体作動薬の SKF-38393 刺激によるアデニル酸シクラーゼ活性の亢進の報告があり、D<sub>1</sub>と情報伝達系との共役の障害が指摘されている。D<sub>1</sub>受容体に比較的親和性の高い抗精神病薬には、chlorpromazine、thioridazine、zotepine、clozapine、fluphenazine、thiothixene などがあるが、このうち fluphenazine、thiothixene は特に選択性が高い (表 4)。

## (2) D<sub>5</sub>受容体

D<sub>5</sub>受容体は、ラットで当初言われたD<sub>1b</sub>受容体に相当する。ドパミンそのものへの親和性がD<sub>1</sub>よりも10倍高いというが、拮抗薬の抗精神病薬に対してはどの薬物もD<sub>1</sub>受容体とほぼ同様の親和性を示す(表4)。この受容体に選択性の高い薬物はまだ見出されていないため、その分布を知るにはmRNAの分布から推測するしかない。D<sub>1</sub>受容体と異なり、D<sub>5</sub>受容体は発現量が少ないものの、海馬や乳頭体に比較的多く発現している。また、脳以外にも末梢リンパ球で発現しており、その機能は不明であるが、この受容体に親和性が高い薬物が投与された場合、脳への移行前にリンパ球への結合を考慮する必要がある。その他に、D<sub>5</sub>受容体には2つの偽遺伝子が存在することが知られている。

### ii) D<sub>2</sub>受容体群

かつて<sup>3</sup>H-spiperone、<sup>3</sup>H-sulpiride、<sup>3</sup>H-haloperidolなどでラベルしていたD<sub>2</sub>受容体は情報伝達系としてGiに共役し、アデニル酸シクラーゼを抑制し、cAMPの産生を抑えることが知られていた。しかし、D<sub>2</sub>受容体に薬理的には類似するもののこれとは異なるD<sub>3</sub>とD<sub>4</sub>受容体の存在が確認され、その脳内分布や抗精神病薬への親和性から、錐体外路系副作用に関連が深いD<sub>2</sub>よりもむしろD<sub>3</sub>やD<sub>4</sub>に抗精神病作用が関係しているのではないかと議論されるようになった。

## (1) D<sub>2</sub>受容体

1988年にアドレナリンβ<sub>2</sub>受容体遺伝子を用いてラットD<sub>2</sub>のcDNAを捜し出したのがドパミン受容体遺伝子のクローニングの最初の報告である(表2)。その後、RNAスプライシングによって29アミノ酸の有無による長短2つのD<sub>2</sub>受容体が発現していることが分かった(図2)。現在までのところ、この長短2つの受容体の薬理的性質の明らかな違い見出されておらず、各抗精神病薬の親和性に有意な差はない。しかし、この差がG蛋白との共役に関与している第3番目の細胞内ループの位置にあるため、G蛋白との共役に差があることが予測されるが、今のところそういった報告はない。むしろ、プロテインキナーゼCによる影響や受容体刺激後の脱感作の様式に差があるとの報告がある。また、組織における発現では、短い受容体が下垂体で12~15%であるのに線条体をはじめとする他の部位では20~30%と発現の程度に差があることがわかっている。

Seemanらは、ヒトや動物の脳組織や遺伝子発現させた培養細胞のD<sub>2</sub>受容体を用いて<sup>3</sup>H-nemonaprideと<sup>3</sup>H-spiperone結合を行ったところ、前者が後者の約2倍の結合数(B<sub>max</sub>)を示すことから、前者はD<sub>2</sub>受容体のmonomersに結合するのに対して後者はdimersに結合することを反映していると考察した。これは、従来の受容体結合実験のbutyrophenone系薬物とbenzamide系薬物の結合数の違いを説明するのに役立つが、生体内で実際にD<sub>2</sub>受容体がmonomers/dimersの存在形態を取っているのかどうかは不明でさらに検証が必要であろう。

これまでの抗精神病薬の多くはD<sub>2</sub>受容体への親和性が強く、抗精神病作用も錐体外路系副作用もこの受容体遮断のためと考えられていたが、最近ではclozapineに代表されるようなD<sub>2</sub>以外のドパミン受容体亜型への遮断作用を持

つ薬物の開発が進められている。そうしたなかでD<sub>2</sub>受容体はますます錐体外路系の副作用との関連を指摘されることが多い。例えば、最近、ドパミンD<sub>2</sub>受容体を分子生物学的手法で欠損させた（ノックアウト）マウスを作成したところ、パーキンソン病様の運動緩慢を示すようになったという報告がある。今後、D<sub>2</sub>受容体と抗精神病薬によるパーキンソン症状との関連を検討するのに有力な動物モデルになると考えられる。

抗精神病薬を動物に慢性投与すると、受容体遮断の代償作用として脳内のD<sub>2</sub>受容体数が増え（up-regulation）、行動上はドパミン作動薬に対する過感受性が生じる。これは、臨床的には遅発性ジスキネジアの発現機序と考えられている。この時、D<sub>2</sub>のmRNAについては増加するという報告と不変とする報告があり、結果が一定していないが、受容体の合成の場であるmRNAが増加している可能性は高いと思われる。しかし、不可逆性に受容体を阻害する薬物を加えてその代償を調べたデータでは、受容体の合成も分解も共に低下しており、受容体数の増加はむしろ分解の低下によるという報告もある。

## （2）D<sub>3</sub>受容体

Sokoloffら（1990）は、既に報告されていたD<sub>2</sub>授与体遺伝子の配列を利用して、新しいドパミン受容体遺伝子をクローニングすることに成功し、これをD<sub>3</sub>と名づけた。彼らはD<sub>2</sub>とD<sub>3</sub>を培養細胞に発現させて、薬理的に比較検討し、ほとんどの抗精神病薬はD<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>ともにnanomolarのオーダーで作用するが、多少薬物によって異なり、D<sub>3</sub>よりもD<sub>2</sub>に10倍強力なものから、pimozideのようにほぼ同じ程度のKi値を示すものまでであることを報告した（表4）。脳内分布では、D<sub>2</sub>のmRNAが線条体をはじめとして豊富なのに比べ、D<sub>3</sub>mRNAはわずしか発現しておらず、A10領域からの投射を受けている領域（辺縁系）に比較的多く、下垂体では検出されなかった。以上より、Sokoloffらは、D<sub>3</sub>はD<sub>2</sub>とは異なり、辺縁系で主に発現され、抗精神病薬の作用部位であり、精神病症状に最も関係した受容体であると考えた（1992）。

D<sub>3</sub>受容体への親和性が比較的強い抗精神病薬には、この他にsulpiride、caripramine、nemonapride、があり、haloperidolは弱い（表4）。このように、D<sub>3</sub>受容体に比較的強い遮断作用を持つ薬物には、錐体外路系副作用が少なく、賦活作用や抗うつ作用を持つものが含まれていることから、副作用がなく、しかも陰性症状への効果も期待できる理想的な抗精神病薬になるのではないかと期待がある。現在のところ、実験的には選択的作動薬として7OH-DPAT（7-hydroxy-N, N-dipropyl-2-aminotetraline）が用いられている（表3）。また、選択的拮抗薬としてはAJ76、UH232、S-14297、VH232などの薬物が抗精神病薬候補として研究されており、いずれ臨床にも応用される薬物が登場するものと思われる。D<sub>3</sub>受容体が動物への抗精神病薬の慢性投与でD<sub>2</sub>のように密度が増加するかどうかは不明であるが、mRNAレベルではhaloperidol投与後に全脳で増加するとの報告が見られる。

## （3）D<sub>4</sub>受容体

D<sub>4</sub>遺伝子は、ヒトニューロブラストーマ細胞から得られたcDNAとラットD<sub>2</sub>

の配列を利用したプローブとのクロスハイブリダイゼーションによって取り出された。D<sub>2</sub>やD<sub>3</sub>はアデニル酸シクラーゼを抑制するが、構造は類似するもののD<sub>4</sub>受容体はまだどのような系に共役しているか不明である。この受容体の特徴は、非定型抗精神病薬の原型であるclozapineへの選択性が非常に高いことで、その作用部位として注目されている。clozapineは、わが国では造血器障害のため認可されなかったが、錐体外路症状やプロラクチンによる内分泌性の副作用が少なく、米国では難治性の分裂病の治療薬として使用されている。この薬物はD<sub>4</sub>以外にもD<sub>1</sub>やセロトニン系受容体の一部にも強い親和性を持つが、おもな作用点がD<sub>4</sub>であるとすれば、この受容体に強い遮断作用を持つ薬物はD<sub>3</sub>同様に副作用が少なく、難治性の分裂病の治療薬となりうる。その他にD<sub>4</sub>受容体に比較的親和性が高いのは、従来D<sub>2</sub>作動薬として実験に使用していたapomorphineがある。臨床で使用されている抗精神病薬では、spiperoneやnemonaprideがこの受容体に比較的高い親和性を持つが、haloperidolやchlorpromazineは親和性が低い(表4)。現在、D<sub>4</sub>受容体の選択的拮抗薬としてNGD-94-1などの薬物が開発中であり、clozapineのような造血器障害の副作用のない非定型抗精神病薬として臨床応用されることが期待される。

分子生物学的な手法で見つかった受容体のなかには、まだ選択的なりガンドがないことから、その脳内分布を調べるには、受容体を免疫反応によって識別するか、受容体をコードしているmRNAを捉える方法しかない。D<sub>4</sub>もそうした受容体である。D<sub>4</sub>のmRNAは、脳内ではごくわずかしか発現しておらず、延髄、扁桃核、中脳、前頭葉皮質に多く、線条体や海馬には少なく、この分布はD<sub>2</sub>やD<sub>3</sub>とは異なる。脳以外では網膜や胎盤、腎、副腎などでの発現が報告されているが、その機能は不明である。

### iii) ドパミントランスポーター (DAT)

神経伝達物質として放出されたモノアミンの一部は再びシナプス前へ取り込まれるが、その機序については最近まで不明の点が多く、その部位についても概念的に取り込み部位と呼んでいた。しかし、その部位が特異な構造をした膜蛋白であることがクロニングによって明らかになり、トランスポーターと呼ばれるようになった。この蛋白は、N末端もC末端も細胞内にあり、膜を12回通過する疎水性のアミノ酸配列を持つ一次構造をしており、これはドパミン以外の神経伝達物質のトランスポーターにも共通している。(図2)。動物でのDATの分布は、線条体、嗅結節、側坐核で多く、黒質、扁桃核、視床下部でもみられるが、mRNAはほとんどドパミン細胞体の存在する中脳(黒質緻密層と腹側被蓋野)に存在し、他の脳部位ではみられない。ドパミンの輸送は、Na<sup>+</sup>とCl<sup>-</sup>イオンの流れと共役している。つまり、DATの細胞外表面にNa<sup>+</sup>、ドパミン、Cl<sup>-</sup>の順で結合すると蛋白のコンフォメーションが変わって結合部位が細胞内へ向き、結合していたものが細胞内へ離れて行き、再び結合部位が細胞外へ向くという説である(Boja et al.,1994)。

ドパミンのトランスポーターは、コカインの作用部位として注目されており、精神症状にも関連が深いと考えられている。しかし、コカイン慢性投与した場合にDATの密度には影響を受けないという報告が多い。また、分裂病の死後脳

の研究では、側坐核や尾状核でドパミンやノルアドレナリンのトランスポーターの **Km** や **Vmax** がともに増加しているとの報告がある一方、DAT 密度を直接測定した結果では不変との報告が多い。しかし、パーキンソン病の PET や死後脳研究では DAT は減少しており、その程度は臨床症状とも相関していると言われ、DAT はドパミンニューロンの脱落の指標となりうる。

表5にDATに対する各種薬物の親和性を示す。これによると、抗肥満薬のマジンドールやコカインが親和性が高く、抗精神病薬の中ではpimozideが比較的親和性が高い。ちなみにこの薬物は、抗幻覚妄想作用だけでなく賦活作用も併せ持ち、慢性投与でプロラクチン放出を抑制したり、D<sub>2</sub>受容体感受性を低下させるなどドパミン遮断とは逆の作用が指摘されているが、これはDATへの作用によるものかもしれない。ノルアドレナリンやセロトニンのトランスポーターに親和性の高い抗うつ薬はDATには高くない。

(抗精神病薬の使い方、大月三郎監修・藤原 豊著。1996)

## 抗精神病薬の薬理作用－Ⅱ．ドパミン以外の神経伝達物質との関係

### A. 非定型抗精神病薬

抗精神病薬が精神分裂病の薬物治療に導入されてから40年以上が経過したが、既に述べたように治療抵抗性の症例の存在、陰性症状への効果が乏しいこと、遅発性ジスキネジアの出現など、治療上の限界と耐薬性の問題が指摘されて久しい。

抗精神病薬の作用機序に関する基礎的事項は、最近の抗精神病薬の開発で主流を占めている非定型抗精神病薬との関連で議論されている。そこで非定型抗精神病薬についても一度概念の整理を行ってみたい。

1990年国際神経精神薬理学会による非定型抗精神病薬の定義は、

- ・分裂病の陰性症状を改善する。
- ・パーキンソン症候群、遅発性ジスキネジアを最小限にしか引き起こさない。
- ・血清プロラクチンの上昇を引き起こさない。

とされている。ただし陰性症状への有効性、治療抵抗性症例に有効であることは定義に含めず、パーキンソン症候群、遅発性ジスキネジアを引き起こさず、プロラクチンの上昇を来さないことに定義を限定する見解もある。前臨床の動物実験ではドパミン作動薬による運動量増加、常同行動に対する抑制、条件づけ回避行動の抑制が抗精神病作用のスクリーニングに用いられているが、haloperidol, chlorpromazineなど定型抗精神病薬ではこれらの実験的抗精神病作用を生じさせる用量とカタレプシーを引き起こす用量が接近している。これに対してカタレプシーを引き起こす用量よりも実験的抗精神病作用に必要な用量が少ないものが非定型抗精神病薬に該当するわけであるが、実際にはさまざまな薬理作用を持ったものがこれに含まれている。例えば選択的なD<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>遮断薬で抗 5-HT<sub>2A</sub> 作用を全く欠く benzamide 系抗精神病薬のなかでも、



remoxiprideはD<sub>2</sub>レセプターへの親和性が低く、カタレプシーを惹起する用量とapomorphineによる運動量増加を抑制する用量がかけ離れているため非定型に分類されている。それ以外では、多くの非定型抗精神病薬は抗 5-HT<sub>2A</sub>/抗D<sub>2</sub>作用を有し、最近ではserotonin-dopamine antagonist (SDA) という概念が提唱されている。SDAの代表がrisperidone, sertindole, olanzapineで、欧米の文献のなかにはzotepineを含ませるものもある。

## B. 精神分裂病におけるセロトニンの関与—非定型抗精神病薬の関連から

clozapineも含め抗 5-HT<sub>2A</sub>作用を持つ抗精神病薬がどのようにして錐体外路症状を伴わず優れた治療効果を持つのかという疑問には、精神分裂病におけるセロトニンの関与という問題がかかわってくる。現在でもなお精神分裂病でドパミンの関与を指摘する論拠は優勢であるが、LSD (lysergic acid diethylamide) などのセロトニン系に作用する薬物に幻覚惹起作用があることや、clozapineをはじめとする非定型抗精神病薬のなかに抗 5-HT<sub>2A</sub>作用の強いものがあることから、精神分裂病の病態にセロトニン系がなんらかの関与をしていると推定されてきた。

分子生物学の発展によってセロトニンレセプターのサブタイプの多様性が明らかとなった。それらのサブタイプのなかで抗精神病作用に関係するのは既に述べたように 5-HT<sub>2A</sub>レセプターである。5-HT<sub>2A</sub>レセプターは前頭皮質、中脳辺縁系、線条体に豊富に存在し、行動、情動、睡眠・覚醒のサイクルに深く関与しているといわれている。側脳室の拡大のある分裂病患者では髄液中のセロトニンの最終代謝産物である 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) が減少していること、逆に血液中の 5-HT量は増加していることが報告され、死後脳の前頭葉で 5-HT<sub>2A</sub>レセプターが減少していたという報告もある。セロトニンが分裂病の病態に関与しているという推定は partial agonist である m-chlorophenyl-piperazine (m-CPP) を用いた内分泌学的検討でも示唆されている。m-CPPはプロラクチンと成長ホルモンを上昇させ、非服薬分裂病患者で症状の増悪をもたらす。非服薬下の分裂病症例にm-CPPを投与して起こる症状の増悪とプロラクチンの上昇はclozapineによって予防されたが、fluphenazineによっては予防されなかった。これらのことはセロトニンアゴニストによる分裂病症状の増悪に 5-HT<sub>2A</sub>レセプターが関与していることを示唆するものである。セロトニンの分裂病への関与を示すもう1つの傍証として、選択的な 5-HT<sub>2A</sub>遮断薬であるがそれ自身では抗精神病作用を欠く ritanserinを定型抗精神病薬に付加投与したときの効果が挙げられる。ritanserinは定型抗精神病薬による錐体外路症状を抑制するだけでなく、SANSで評価された陰性症状も改善したと報告されている。risperidoneをはじめとするSDAで錐体外路症状が起こりにくい理由は図1のように説明されている。その概略はセロトニンニューロンは黒質線条体ドパミン系を抑制的に神経支配しているが、セロトニンのドパミンに対する抑制が抗 5-HT<sub>2A</sub>作用によって解除されることにより線条体内のドパミン濃度は上昇し、そのため線条体のD<sub>2</sub>レセプター遮断によって生じる錐体外路症状が緩和されるというものである。ドパミンに対する脱抑制ともいべきこき模式図が妥当なものかどうかは別として、SDAが錐体外路症状を引き起こしに

くい理由は今後の研究でさらに明らかになるだろう。

わか国では臨床に供されていないとはいえ、clozapineはその特異な臨床効果ゆえに抗精神病作用発現におけるドーパミンとセロトニンとの相互作用、あるいは精神分裂病の病態を研究するためのtest drugとして実験的研究でその有用性が認識されている。5-HT<sub>2A</sub>レセプターの遮断効果以外にセロトニン系に対するclozapineの直接的効果はあまり知られていないが、clozapineの急性投与によって側坐核のセロトニンが減少したという報告もある。

(抗精神薬の使い方、大月三郎監修、秋山一文著、1996)

## 非定型抗精神病薬（その2）

### Atypical antipsychotics

#### 非定型抗精神病薬とは

精神分裂病の精神生理学的発症機序はいまだに十分な解明がなされていないが、ドーパミン（dopamin : DA）系の異常がその本態であるとする“ドーパミン仮説”が広く受け入れられている。ドーパミン仮説は、①臨床で抗精神病薬として使用されている薬物がDA受容体アンタゴニストであること、②DAアゴニストであるデキストロアンフェタミンなどの薬物が幻覚、妄想、思路障害などの精神分裂病の陽性症状を発現すること、という二つの側面から成立している。ハロペリドール（HP）やクロルプロマジン（CP）に代表される従来の抗精神病薬（“typical” or “traditional” antipsychotics）は、中脳辺縁-皮質系および黒質線条体系におけるD<sub>2</sub>受容体阻害作用を共通の主作用としており、抗精神病作用および副作用である錐体外路症状（extrapyramidal）side effect : EPS）を発現する。しかしながら、これらの“traditional” D<sub>2</sub>アンタゴニストは精神分裂病を完全寛解に導入するに至らないことが多い。また、陽性症状が改善した後に無為、自閉、活動性の低下、興味や関心の喪失などの陰性症状の残存がしばしば認められる。さらに、薬物投与中に出現するジストニア、アカシジア、パーキンソン症状などのEPSが患者に苦痛をもたらし治療効果を減弱させることになる。こうした従来の抗精神病薬による薬物療法の限界が明らかになるにつれて、より治療スペクトルが広く副作用の少ない新たな抗精神病薬の開発が望まれるようになった。このような経過から開発されたのが非定型抗精神病薬（atypical antipsychotics）である。

非定型抗精神病薬の概念は、臨床的に、①陽性症状とともに陰性症状についても改善を期待しうる、②EPSの出現頻度が低い、という特徴をもち、薬理的にはD<sub>2</sub>受容体以外のDAサブタイプおよびDA系以外の神経伝達物質系に作用点を有する薬物であるといえる。このなかで最初に開発された代表的な薬物はクロザピンであるが、副作用として顆粒球減少症が認められたためわか国では導入されなかった。現在わか国で認可されているatypical antipsychoticsは1996

年6月に発売されたリスペリドンであり、AD-5423、olanzapine, seroquel, sertindol, SM-9018 および zipracidone が治験中である。

### atypical antipsychoticsの薬理学的特性

DA受容体はD<sub>2</sub>ファミリー (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>) およびD<sub>1</sub>ファミリー (D<sub>1</sub>, D<sub>5</sub>) に分類される。D<sub>2</sub>受容体に対するatypical antipsychoticsの作用は“typical antipsychoticsと比較して黒質線条体系 (A9 cell group) よりも中脳辺縁-皮質系 (A10 cell group) に対する占拠率が高く、このことがEPS出現頻度の低い理由と考えられる。またD<sub>2</sub>サブファミリーのなかではD<sub>3</sub>およびD<sub>4</sub>受容体に対する親和性がtypical antipsychoticsと比較して高い。D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>親和性の比はHPが10~20でD<sub>2</sub>受容体に強い親和性を有するのに対して、atypical antipsychoticsは2~3と相対的にD<sub>3</sub>受容体に対する親和性が高い。D<sub>3</sub>受容体は主として中脳辺縁-皮質系に発現しているが、D<sub>3</sub>受容体異常と精神分裂病の発症は遺伝学的に関係ないと報告されており、atypical antipsychoticsのもつD<sub>3</sub>受容体高親和性と抗精神病作用との関連性については今後の研究が待たれる。クロザピンは、D<sub>4</sub>受容体への親和性がD<sub>2</sub>受容体の10倍以上であると報告されている(表①)。抗精神病薬はいずれもD<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>受容体両方に結合するが、atypical antipsychoticsのD<sub>1</sub>受容体親和性は低いものが多い。D<sub>1</sub>アンタゴニストは動物においてカタレプシーを誘発することが知られており、D<sub>1</sub>受容体に対する親和性の低さもEPSが少ない理由の一つになっている可能性がある。また、D<sub>1</sub>サブファミリーのD<sub>5</sub>受容体はDA系の全体的な調節 (dopaminergic tone) の重要な関与があると考えられているが、atypical antipsychoticsの臨床効果にどのように関与しているかは明らかではない。Atypical antipsychoticsは前頭葉皮質においてDA代謝を亢進させることが明らかになっており、この作用が陰性症状の改善作用の一つの要因であると考えられる。

DA系以外のatypical antipsychoticsの作用点としてとくに注目されるのはセロトニン系5-HT<sub>2</sub>、5-HT<sub>3</sub>および5-HT<sub>6</sub>受容体に対する作用である。Atypical antipsychoticsは5-HT<sub>2A</sub>/DのKi値の比が1.1以上で高い5-HT<sub>2A</sub>作用をもつことが特徴であり、このことが抗うつ、抗不安作用および陰性症状改善に関与しているものと考えられている。

(青葉安理/諸川由実代)

### レビュー文献

- 1) Owens, M. J. and Risch, S. C. : Atypical antipsychotics. In : Textbook of Psychopharmacology, ed. by Schatzberg, A. F. and Nemeroff, C. B., American Psychiatric Press, Washington, 1995, pp. 263-276
- 2) 藤田英親、神庭重信、八木剛平 : 非定型抗精神病薬の精神薬理学. 神経精神薬理 17 : 589-596、1995
- 3) 村崎光邦 : リスペリドンの前臨床ならびに臨床薬理. 神経精神薬理 17 : 599-620、1995

4) Schotte, A. S., Bonaventure, P., Janssen, P. F. M. et al. : In vitro receptor binding and in vivo receptor occupancy in rat and guinea pig brain: Risperidone compared with antipsychotics hitherto used. *Jpn.J.Pharmacol.* 69 : 399-412, 1995

[関連語]

抗精神病薬 (neuroleptics)

クロザピン (clozapine)

リスペリドン (risperidone)

## 逆耐性現象

Reverse tolerance phenomenon

### 逆耐性現象とは

中枢神経興奮薬（コカインやアンフェタミン類）や L-dopa などを反復投与していると、毎日一定量を投与しているにもかかわらず、異常行動（けいれん、常同行動、多動、カタレプシー、視覚性探索行動、ジスキネジア、学習行動の障害など）がしだいに増強する。これは脳内の薬物蓄積によるものではなく、耐性とはまさに正反対の現象なので、広く逆耐性現象（以下、逆耐性）とよばれている。

### 逆耐性の定義

逆耐性という用語を最初に記述した論文は不明であるが、コカインの反復投与でけいれんが起りやすくなることを、はじめて耐性と対比させて記載したのは Tutum と Seevers (1929) である。田所は、この Seevers が逆耐性 (reverse tolerance) とよんでいたと記載している。Post と Kopanda (1976) も、上述した行動上の反応の増強を逆耐性 (reverse tolerance effects) とよび、キンドリングとして理解できるとした。しかし、逆耐性はキンドリングと現象上の特徴を共有しているものの非てんかん性の行動変化であり、てんかん性の反応にみられるキンドリングとは異なっている。

一方、わが国では戦後の第一次覚醒剤乱用期における研究で、長期乱用中に遅発性の覚醒剤精神病がみられることや、長期断薬後の再注射で容易に幻覚妄想状態が再現したり自然に再燃することが報告されていた (立津ら、1956)。アンフェタミン依存者の場合も長年にわたる断薬ののち、再乱用で妄想的概念が即時に再現したという Kramer (1972) の記載もある。臺 は、この特異な精神病の再現現象を履歴現象とよんだ。

## 覚醒剤精神病と逆耐性

そうしたなかで著者は覚醒剤の第二次乱用期に遭遇し、覚醒剤精神病の発症過程、覚醒剤の再注射による再発、および抗精神病薬の再発予防効果を検討した。少量1回の覚醒剤の再注射で以前と同様の精神病エピソードが再現したり、再注射していないのに自然再燃した症例を報告した。覚醒剤の長期乱用中に遅発性に出現する精神病エピソードと断薬後の再発しやすさはキンリング現象と同様の特徴を備えていたが、非てんかん性の現象なのでキンリングとはよばず、逆耐性とよんだ(1979、1982)。それは、覚醒剤の長期乱用中におきる二つの変化；①覚醒剤を注射した後の体験が、しだいに非精神病性のものから精神病性のもの(分裂病の体験症状と酷似)に変化し、その変化した反応パターンが断薬後長年にわたって持続すること、②この精神病エピソードは覚醒剤の長期乱用とともにしだいに起こりやすくなり、少量または短期間の再使用で急速に再現すること(長期過敏性、long-lasting behavioral hypersensitivity)を特徴としている。また、いったんは回復した覚醒剤精神病の患者がハロペリドールやフェノチアジンを服用した後で覚醒剤を再注射した際には精神病状態の再現は抑えられ、その再発予防効果には用量依存性がみられたことや、その後抗精神病薬の服用をやめて覚醒剤を再注射したときには前回と同様の精神病エピソードが急に再現したことから、覚醒剤の長期乱用中にみられる精神病状態の逆耐性には脳内カテコールアミン(とくにドパミン)作動系が関与していると考えられている。

覚醒剤精神病の再発機序を研究する動物実験モデルとして、著者がメタンフェタミン(MAP)反復投与による逆耐性を提唱したのは1979年のことである。動物にMAPを反復投与すると常同行動が増強して外界の刺激によっても中断されなくなり、その異常行動は断薬3ヵ月後であっても以前は無効量であった少量のMAPで再現することを示し、これを逆耐性とよんだ(図1)。この逆耐性の形成はハロペリドールの前処置で阻止され、逆耐性で形成された異常行動の再現もハロペリドールで阻止された。覚醒剤精神病にみられた逆耐性現象と薬理学的に同質の現象を動物に再現できたことから、それが、覚醒剤精神病の発現と再発を研究する動物実験モデルになることを提唱した。

## 逆耐性現象研究の今後

このように覚醒剤精神病にみられる逆耐性は、覚醒剤精神病の発現と再現機序を解明するために臨床場面において提唱された行動薬理学的な概念である。逆耐性現象が分裂病の研究に広く用いられているが、それは近年、分裂病のストレス・脆弱性概念が重視されていることと関係している。カテコールアミンと類似した構造式をもつ覚醒剤の反復で後天的に分裂病様症状の発症脆弱性が形成される事実から、ストレスの反復で後天的に発症脆弱性が形成される可能性が示唆される。ストレスによる逆耐性が注目されるゆえんである。

(佐藤光源)

レビュー文献

- 1)佐藤光源ほか：覚醒剤による遅発性精神病、精神医学 38：796-806、1996
- 2)佐藤光源：覚せい剤長期乱用による二次性脳障害。脳と精神の医学 7:153-160、1996
- 3)田所作太郎：反復投与で変わる薬効——とくに逆異性について、神経精神薬理 18：330-335、1996

[関連語]

履歴現象  
作動感作  
キンドリング

## 精神病と受容体（レセプター）

### 受容体過感受性仮説

Receptor hypersensitivity hypothesis

#### 受容体過感受性仮説とは

躁うつ病などの感情障害や精神分裂病の病態としてアミン神経伝達の異常が想定されているが、アミンの合成、分泌の異常が必ずしも明確ではないので、アミン情報を受け取る側である受容体の過感受性がそれらの精神障害の病態ではないかという仮説である。

#### 精神分裂病のドーパミン受容体過感受性

精神分裂病治療薬はドーパミンD<sub>2</sub>やD<sub>4</sub>亜型とよばれるドーパミン受容体を占拠し、ドーパミン神経情報の伝達を阻害する薬効を有し、また、精神分裂病死後脳の線条体におけるD<sub>2</sub>やD<sub>4</sub>受容体密度は増加していることが知られており、精神分裂病においてドーパミン受容体過感受性が存在すると考えられている。近年開発された非侵襲的脳機能解析法としてのポジトロン・エミッション・トモグラフィ（PET）を用いた解析でも、抗精神病薬服用中の精神分裂病患者線条体のD<sub>2</sub>やD<sub>4</sub>受容体はそれらの抗精神病薬により占拠されていることが脳画像学的に証明されており、また、必ずしも一致をみているわけではないものの、PET画像でのD<sub>2</sub>ないしD<sub>4</sub>受容体結合強度が精神分裂病者の線条体を中心とした領域で増加していることが報告されてきており、ドーパミン受容体過感受性仮説が支持されている。ただし、精神分裂病はおもに思春期に発症するので、このドーパミン受容体過剰発現が生来性であるのか、それとも発症時に突然増加するものであるかという点も含めて、この仮説では思春期発症の理由を説明しづらいという難点が指摘されている。最近、細胞構築学的研究から脳形成時期における何らかの障害が精神分裂病の発症と関連している可能性が指摘され、神経発達学的病因仮説とよばれているが、新生児期に両側の海馬を破壊したラットが生殖可能な時期になってはじめて対照にくらべ、アンフェタミンに対する行動学的反応が過剰となり、その異常は抗精神病薬の投与で阻止でき

ることから、発達期の海馬破壊に対する代償的な神経回路の変化が成長後にドーパミン神経伝達や受容体機能を亢進させる可能性があることになり、精神分裂病のドーパミン受容体過感受性仮説が思春期発病という面でも矛盾しない可能性があることになる。

### 感情障害のセロトニン受容体過感受性

躁うつ病などの感情障害死後脳のセロトニン濃度は不変であることから、後シナプスのセロトニン受容体および細胞内情報伝達系機能の低下が感情障害の病態を形成するのではないかと考えられ、セロトニン受容体機能の研究がおこなわれてきたが、セロトニン<sub>1A</sub>受容体（5-HT<sub>1A</sub>）の機能低下が見出される一方、5-HT<sub>2A</sub>受容体機能の亢進が確認されるに至っている。感情障害における5-HT受容体過感受性仮説は発症前からセロトニン神経伝達の低下と受容体機能の亢進が同時に存在していて平衡が保たれているが、ストレスに曝されてセロトニンの分泌が亢進し、受容体感受性がそもそも亢進しているため、セロトニンの情報伝達の異常をきたすという説であるが（図1）、少なくとも動物実験の結果ではセロトニン神経伝達低下のための代償的な5-HT<sub>2A</sub>受容体機能の亢進である可能性は否定的である。

### 感情障害における視床下部－下垂体－副腎皮質系の機能亢進とセロトニン受容体

感情障害には視床下部－下垂体－副腎皮質系の機能亢進が見出されることが多く、最近の研究でもうつ病死後脳の視床下部室傍核におけるコルチコトロピン遊離促進ホルモン陽性細胞が増加していることが報告されており、また、MR画像で計測した副腎の容積がうつ症状に連動して増加していることが報告されている。最近、この副腎皮質機能亢進と、5-HT<sub>1A</sub>受容体機能低下や5-HT<sub>2A</sub>受容体機能亢進とが密接に関連していることが明らかにされている。ラット海馬の5-HT<sub>1A</sub>受容体メッセンジャーRNAの発現は副腎摘除で増加し、コルチコステロンを補充することでその増加が阻止されることが明確にされているばかりか、慢性的な心理的ストレス負荷でその5-HT<sub>1A</sub>受容体密度が低下することも明らかにされている。一方、ラットへのコルチコステロンやコルチコトロピンの反復投与、ならびに長時間の回避不可能なストレス負荷の反復処置が大脳皮質の5-HT<sub>2A</sub>受容体密度を増加させ、副腎摘除はこれらの5-HT<sub>2A</sub>受容体機能の亢進を阻止することが明らかにされている。したがって、セロトニン受容体過感受性仮説は、感情障害の発症前から視床下部－下垂体－副腎皮質系の機能亢進を起しやすいつレストレス脆弱性があり、そこにストレス負荷が加わると、視床下部－下垂体－副腎皮質系の機能亢進と5-HT<sub>2A</sub>受容体機能の亢進が生じ、感情障害を発症するというように修正して考えられるようになってきている。そのストレスに対する脆弱性は幼若期のストレス性刺激が対する脳の可塑性や遺伝的要因が決定因子となっていると考えられている。

（三國雅彦）

レビュー文献

1) Seeman, P. : Dopamine receptor sequences : therapeutic levels of neuroleptics occupy D<sub>2</sub> receptor, clozapine occupies D<sub>4</sub>.

Neuropsychopharmacology 7 : 261-284、1992

2) 三國雅彦 : セロトニン受容体亜型およびその機能と精神神経疾患の病態。神経研究の進歩 37 : 459-467、1993

3) 三國雅彦 : 精神神経疾患とドーパミン並びにセロトニン受容体亜型。臨床精神医学 25 : 389-395、1996

〔関連語〕

受容体機能亢進仮説

(receptor hyperfunction hypothesis)

## ドーパミン受容体

Dopamine receptor (DA-R)

### DA-Rの構造と特性

1980年代、ドーパミン受容体 (dopamine receptor : DA-R) は、Gs蛋白 (促進型) と共役しアデニル酸シクラーゼ (AC) の活性化を促進するD<sub>1</sub>-Rと、Gi蛋白 (抑制型) と共役しAC活性を抑制するD<sub>2</sub>-Rに分けられていた。しかし、1990年代、分子生物学の発展で亜型がづぎづぎに見出されていった。DA-R群のなかで最初にクローニングされたのは、ラットD<sub>2</sub>-R遺伝子であった。その後、D<sub>2</sub>-R変異として29アミノ酸の多い長型D<sub>2</sub>-Rが分離された。さらに、D<sub>1</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>、D<sub>5</sub>-R遺伝子がクローニングされ、その特性が明らかになった。

DA-R亜型は、G蛋白共役型受容体ファミリーで、その構造は、一つポリペプチドであり、細胞外のアミノ (N) 末端、細胞内にカルボキシル (C) 末端をもち、疎水性アミノ酸からなる膜通過部分 (TM) を7ヵ所もつ類似した構造をもっている (図①)。3番目の細胞内ループ (ループ3) が短く、C末端部の長いD<sub>1</sub>-R群 (D<sub>1</sub>、D<sub>5</sub>) とループ3が長く、C末端部の短い (D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>) に分けられる。ドーパミンは、3番目と5番目の膜通過部分 (TM3、TM5) のアスパラギン酸 (TM3) とセリン (TM5) に結合すると考えられている。各DA-R亜型の特性を表①に示す。最近、各亜型Rの欠損 (ノックアウト) マウスがつくられ、その行動特性が明らかになってきた。

### 分裂病脳のDA-R異常

<sup>3</sup>H-ハロペリドール結合に対する各種抗精神病薬の阻害力価と臨床用量が相關することにより、分裂病のドーパミン仮説が病因の中心課題であった。分裂病死後脳の尾状核・被殻・側坐核で、D<sub>2</sub>-R群が増加しているという多くの報



告がなされた。その後、垂型の発見によって、D<sub>4</sub>-Rの線条体での著明な増加やD<sub>3</sub>-R mRNAの頭頂葉、運動皮質で選択的な消失 (Schmaussら、1993) が報告されている。

他方、PETによる画像解析では、未治療分裂病例で尾状核のD<sub>2</sub>-R群の増加、あるいは変化がないと報告され一致していない。D<sub>2</sub>-R拮抗薬<sup>11</sup>C-ラクロプリドとD<sub>1</sub>-R拮抗薬<sup>11</sup>C-SCH23390を用いて、治療中の患者の線条体における抗精神病薬の占有率を調べてみると、ハロペリドールで治療し錐体外路症状が出現した例はD<sub>2</sub>-R占有率80~85%、D<sub>1</sub>-R占有率0%に対し、クロザピンは副作用が出現せず、両R占有率はそれぞれ50%前後であった。このことは、D<sub>2</sub>-Rは錐体外路症状に関与し、抗精神病作用はD<sub>2</sub>-R以外の受容体の関与 (クロザピンはD<sub>4</sub>-Rへの親和性がD<sub>2</sub>-Rより4~5倍強い。各抗精神病薬のD<sub>3</sub>-R阻害力価は、D<sub>2</sub>-R阻害力価と正相関するが、D<sub>2</sub>-R阻害力価より弱い) も示していた。

DA-R遺伝子と分裂病の連鎖研究で、DA-R垂型遺伝子と分裂病との連鎖についてはすべて否定的な報告である。D<sub>2</sub>~D<sub>5</sub>-R遺伝子の変異が報告されているが、いずれも頻度が低く、分裂病の病因との関連は見出されていない。

#### DA-R研究の今後

DA-Rの基礎的、臨床的研究は、飛躍的の発展している。臨床試験でD<sub>1</sub>-R拮抗薬SCH39166は、抗精神病作用をもたないことが報告され (Karlssonら、1995)、D<sub>2</sub>-Rはおもに下垂体系内分泌機能と錐体外路系運動機能、パーキンソン病に関与し、D<sub>3</sub>-R、D<sub>4</sub>-Rが精神症状により深く関与しているようである。各垂型の選択的な薬物の開発が待たれる。

(内村英幸)

#### レビュー文献

- 1) Seeman, P. : Dopamine receptors and psychosis. *Sci. Am. Science Medicine* 2 : 2-11, 1995
- 2) Hucho, F. and Tsetlin, V. : Structural biology of key nervous system proteins. *J. Neurochem.* 66 : 1781-1792, 1996
- 3) Accili, D., Fishburn, C. S., Drago, J. et al. : A target mutation of the D<sub>3</sub> dopamine receptor gene is associated with hyperactivity in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93 : 1945-1949, 1996

#### 〔関連語〕

モノアミン受容体  
G 蛋白共役型受容体ファミリー  
ドーパミントランスポーター  
ドーパミン拮抗薬 (アンタゴニスト)  
ドーパミン作動薬 (アゴニスト)

## 二次メッセンジャー仮説

### Second messengers

#### 二次メッセンジャーとは

情報処理システムとして神経細胞を眺めると、細胞膜受容体に細胞外情報物質である神経伝達物質が結合して、膜イオン透過性の変化あるいは新たな情報伝達物質（細胞内情報伝達物質）の生成が起こり、種々の細胞内酵素の活性が調節され、細胞外情報が細胞内情報に転換されることになる。このシステムのなかで、神経伝達物質の受容体刺激から生じた細胞内情報伝達物質を二次メッセンジャーという。

二次メッセンジャー系は受容体結合性イオンチャネルにくらべゆっくりと持続的な情報伝達を担っていることが特徴であるが、厳密には、①ある特定の酵素が存在すること、②代謝物質を分解する特異な代謝経路があること、③神経伝達物質に反応すること、④特異的経路が薬理的（アナログ、阻害物質の投与）に証明できること、⑤結果としてある特定の変化を起こすこと、の5つの基準を満たすものが、二次メッセンジャーであると考えられている。

種々の神経伝達物質のもたらす情報は、これらいくつかの二次メッセンジャーの増減に変換され（表①）、最終的に受容体—信号変換系へフィードバックされたり、フィードフォワードされて遺伝子発現に影響を与えるのである。

表① 各種神経伝達物質受容体と二次メッセンジャーの変化

サイクリックGMP生成促進	$\beta_1$ 、 $\beta_2$ 、 $\beta_3$ 、 $D_1$ 、 $D_5$ 5-HT <sub>4</sub> 、5-HT <sub>6</sub> 、5-HT <sub>7</sub> $A_2$ $E_1$ 、 $E_2$ $H_2$ $AT_1$
サイクリックAMP生成低下	$\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ 、 $\alpha_{2c}$ 、 $\alpha_{2D}$ $D_2$ 、 $D_d$ ? 5-HT <sub>1A</sub> 、5-HT <sub>1B</sub> 、5-HT <sub>1D</sub> 、5-HT <sub>1E</sub> 、 5-HT <sub>1F</sub> $m_2$ 、 $m_4$ $A_1$ $mGluR_2$ 、 $mGluR_3$ 、 $mGluR_4$ 、 $mGluR_6$ 、 $mGluR_7$ 、 $mGluR_8$ 、
IP <sub>3</sub> /DG生成促進	$\alpha_{1B}$ 、 $\alpha_{1c}$ 、 5-HT <sub>2A</sub> 、5-HT <sub>2B</sub> 、5-HT <sub>2c</sub>

m<sub>1</sub>、m<sub>3</sub>、m<sub>5</sub>、  
H<sub>1</sub>  
mGluR<sub>1</sub>、mGluR<sub>5</sub>、  
NK<sub>1</sub>、NK<sub>2</sub>、NK<sub>3</sub>  
AT<sub>1</sub>

α、β：アドレナリン受容体、D：ドーパミン受容体、5-HT、5-HT<sub>1</sub>：セロトニン受容体、m：ムスカリン性アセチルコリン受容体、H：ヒスタミン受容体、mGluR：代謝型グルタミン酸受容体。NK：タキキニン受容体。AT：非ペプチド性アンジオテンシン受容体

### G蛋白と二次メッセンジャー

二次メッセンジャー系をもつ受容体は細胞膜に存在し、よく知られているものの多くは、その分子構造から7回膜貫通-G蛋白連関型(蛇行型:serpentine)受容体とよばれ、G蛋白[グアノシン三リン酸(guanosine triphosphate :GTP)-binding protein]と共役している。非活性G蛋白はGDPと結合しているが、神経伝達物質が受容体に結合することによりGDPが解離しGTPが結合する。

G蛋白はα、β、γの三つのサブユニットからなり、αサブユニットの違いからアデニル酸シクラーゼ(AC)を刺激するGsと抑制するGi、ホスホリパーゼ(PL)Cβを刺激するGo、Gq、サイクリックGMPホスホジエステラーゼを刺激するGtなどがある。受容体刺激を受けたG蛋白はGTP結合型αサブユニットとβγサブユニットに解離し、これらサブユニットが活性化G蛋白として酵素の活性制御やイオンチャネルの開閉に作用する。

これらのG蛋白が関係する二次メッセンジャーにはサイクリックAMP、ジアシルグリセロール、イノシトール三リン酸(inositol triphosphate :IP<sub>3</sub>)、サイクリックGMPなどがあるが、最近ではアラキドン酸代謝物、一酸化窒素(nitric oxide :NO)も二次メッセンジャーとして考えられている。

### 精神疾患と二次メッセンジャー系の変化

うつ病患者における低体温、副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotrophic hormone :ACTH) / コルチゾル反応不良、コルチゾルの基礎値が高いことなどから5HT<sub>1A</sub>-Gi-AC系の感受性低下と5HT<sub>2</sub>-Go-イノシトールリン脂質代謝系の感受性亢進に関係があるのではないかという報告、うつ病者の血小板のAC活性が対照者より低いとする報告、躁うつ病患者の死後脳においてGsのαサブユニット(α<sub>s</sub>)レベルが対照にくらべて高く、その機能亢進を示唆する報告、うつ病で自殺した患者でのα<sub>s</sub>サブユニットレベルが対照より高いという報告などがあり、**AC系の異常が感情障害と関係する**ように思われる。

また、抗うつ薬が有効であるパニック障害や心的外傷後ストレス障害においても血小板のAC活性の低下が報告されている。気分安定作用をもつリチウムは、Giを介してAC活性を下げるとされ、抗うつ薬は必ずしも一致した知見ではないがAC活性を低下させるという報告がみられており、治療の観点からもAC系の異常と感情障害やその周辺疾患との関連が推測される。

慢性的アルコール摂取はサイクリック AMP 産成低下と AC の感受性低下を引き起こし、アルコール依存症者では、リンパ球や血小板の AC 活性低下が示唆され、血小板の Gs レベルが対照者とくらべて低く、血小板 AC 活性がアルコール依存症の予測因子になりうると期待されている。

ドーパミンの D<sub>1</sub> 受容体は G 蛋白の β γ サブユニットを介して D<sub>2</sub> 受容体のリガンド結合に影響を与えている (D<sub>1</sub>-D<sub>2</sub> 連関) が、精神分裂病患者の死後脳では正常者に比べ、その連関が低いことが報告され、左被殻の Gi あるいは Go の機能低下の報告と考えあわせるとドーパミン-AC 系の機能亢進が疑われる。また、別の研究でも左海馬旁回での α<sub>s</sub> と AC の結合亢進が推測されていることはそれを支持するものであろう。

ここにあげたいいくつかの所見はまだ、確定されたものではなく、更なる研究が必要である。とくに二次メッセンジャーに伝達された情報は、複雑なネットワークを介して、複数の反応を引き起こす点に注意しなければならない。一つの神経伝達物質が複数の細胞内効果器に作用し、逆に複数の受容体の一つの効果器に作用する、あるいは、PLC β 賦活によって PKC が刺激され、β 受容体と Gs の解離が起こる (down regulation) といった二次メッセンジャー系のあいだの相互作用もある。したがって、二次メッセンジャーの変化が、すなわちある神経系の変化をあらわしていることにはならず、複雑な関係にあることを考慮して解析がおこなわれる必要がある。

(石田展弥/加藤進昌)

#### レビュー文献

- 1) Manji, H.K. : G proteins : implications for psychiatry. *A. J. Psychiat.* 146 : 746-760, 1993
- 2) Lamb, T. D. and Pugh, E. N. Jr. : G-protein cascades : gain and kinetics. *Trends in Neurosci.* 15 : 291-298, 1992
- 3) Spiegel, A. M. : Heteromeric GTP-binding proteins : an expanding family of signal transducers. *Med. Res. Rev.* 12 : 55-71, 1992
- 4) Walaas, S. I. and Greengard, P. : protein phosphorylation and neuronal function. *Pharmacol. Rev.* 43 : 299-350, 1991

#### 〔関連語〕

G 蛋白 (GTP-binding proteins)

ホスホリパーゼ (PL) C β

アデニル酸シクラーゼ (AC)

#### 興奮性アミノ酸と精神分裂病

Excitatory amino acid and schizophrenia

## 興奮性アミノ酸伝達機構

興奮性アミノ酸とは、興奮性シナプス後電位を生じさせるアミノ酸を指し、内在性物質として、L-グルタミン酸、L-アスパラギン酸、L-ホモシステイン酸、キノリン酸などの酸性アミノ酸が知られている。これらは、神経伝達物質として機能するほか、ほかのアミノ酸およびアンモニアの代謝や蛋白合成に関与する。興奮性アミノ酸含有ニューロンは中枢および末梢神経系に広く分布しているが、脳では大脳皮質間および大脳皮質と皮質下の各部位を連絡するものが多い。興奮性アミノ酸受容体は、薬理学的につぎのように分類され、各受容体遺伝子のクローニングの結果、それぞれの受容体を構成するサブユニット（斜体）が同定された〔*NMDA*（N-methyl-D-aspartate）型（*NMDAR1*、*NMDAR2A~D*）、*AMPA*（ $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate）型（*GluR1~4*）、カイニン酸（kainate）型（*GluR5~6*、*KA1~2*）、代謝調節型（*mGluR1~6*）〕。以上は、G蛋白質と結合する代謝調節型を除いて、イオンチャネルと共役する受容体である興奮性アミノ酸に対する高親和性取り込み活性も確認されており、これまでに *GLT-1*、*GLAST*、*EAAC1*、*EAAT4* などのトランスポーター遺伝子が単離された。

## NMDA受容体遮断薬と精神分裂病様症状

近年、精神分裂病（分裂病）の病態に脳内の興奮性アミノ酸伝達の低下が関与する可能性が示唆されている。その最も重要な根拠は、フェンサイクリジン（**phencyclidine : PCP**）をはじめとする NMDA 受容体遮断薬が分裂病と酷似した症状を発現させる事実である。PCP は、NMDA 受容体チャンネル内の特異的結合部位（PCP 結合部位：図①）に作用してチャンネルを閉じることにより、興奮性アミノ酸伝達を阻害する。PCP 結合部位に作用する種々のチャンネル遮断薬（非競合的拮抗薬）のほかに、興奮性アミノ酸が結合する部位（図①）を遮断する薬剤（競合的拮抗薬）も分裂病様の異常を引き起こす。また、PCP を使用したヒトにおいて、意識障害なしに分裂病様症状がみられる場合の PCP の血中濃度は、NMDA 受容体以外の神経伝達機構に影響しない低濃度であることから、NMDA 受容体を介する伝達の低下と分裂病様症状との関連性が支持される。

PCP が引き起こす分裂病様状態の特徴は、幻覚・妄想などの陽性症状ばかりでなく、感情鈍麻、意欲減退、自閉などを含む陰性症状様の異常が認められ、おもに後者のために抗精神病薬を用いた治療に抵抗する点である。これは、アンフェタミン類およびコカインの乱用による精神病状態では、陽性症状が中心となり抗精神病薬がよく奏効するのと対照的である。したがって、臨床症状を横断的にとらえた場合、PCP 精神病のほうがより包括的な分裂病モデルと考えられる。

実験動物では、PCP のような NMDA 受容体遮断薬投与後に大脳皮質を中心としてドーパミン (DA) ニューロンの活動が亢進する。この現象を考慮すると、NMDA 受容体を介する神経伝達が阻害された状態では、DA 伝達が亢進し DA 受容体遮断薬である抗精神病薬に反応性の分裂病様症状が引き起こされ、DA 以外の伝達系に生じた異常によって抗精神病薬に抵抗性の症状が出現すると推察

される。すなわち、分裂病の“興奮性アミノ酸伝達低下仮説”は、従来の“DA伝達過剰仮説”と矛盾しない。

### 精神分裂病患者における興奮性アミノ酸伝達機構の変化

Kimらは、1980年に分裂病患者の脳脊髄液中グルタミン酸濃度の低下を認め、PCPのNMDA受容体遮断作用の発見に先がけて、分裂病における脳内興奮性アミノ酸伝達低下の可能性を指摘した。この所見自体は追認されなかったが、分裂病患者の死後脳では興奮性アミノ酸伝達にかかわるさまざまな分子の変化が報告されている(表①)。多くの症例が抗精神病薬の長期服用していた影響の検討が必要だが、脳内の興奮性アミノ酸伝達障害を反映している可能性があり注目される。

### NMDA受容体と新しい分裂病治療薬

PCPの研究にもとづいて、NMDA受容体を介する伝達を促進する物質を、分裂病の抗精神病薬抵抗性症状の治療に応用する試みがおこなわれている。動物実験では、グリシン結合部位(図①)を刺激してNMDA受容体機能を増強するグリシン、D-セリン、D-アラニンなどが、PCPによる異常行動やDA伝達の亢進を抑制することが示されている。また、グリシンまたはグリシン結合部位の部分的作動薬のD-サイクロセリンと抗精神病薬を併用投与した分裂病患者においては、陽性症状だけでなく陰性症状が改善した症例の報告がある。

(西川 徹)

### レビュー文献

1) Bunney, B. G., Bunney, Jr. W.E. and Carlsson, A. : Schizophrenia and glutamate. In : Psychopharmacology : The Fourth Generation of Progress, ed. by Bloom, F. E. and Kupfer, D. J., Raven Press, New York, 1995, pp.1205-1214

2) 西川徹 : 分裂病と興奮性アミノ酸伝達異常、21世紀にむけて精神分裂病を考える。隔道男、大森健一編、ライフサイエンス、東京、1994、pp.26-37

3) Javitt, D. C. and Zukin, S.R. : Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. Am. J. Psychiatry 148 : 1301-1308, 1991

### 〔関連語〕

フェンサイクリジン

NMDA受容体イオンチャネル

ストリキニン非感受性グリシン結合部位

グリシン

D-セリン

## 脳の発達の異常として精神病を考察する大胆な試み

いわゆる精神現象とか心の問題を研究する場合、その根底に物質的な運動、すなわち、中枢神経組織を構成するニューロン、グリア、細胞外基質（ECM）、栄養因子、血管などの活動があり、それら総体の所産であるとする見地（唯物論）に立たねばならない。さらに大切なことは、これらの活動を単に完成した、固定して変化しないものとしてみる機械論的な観点に立つのでなく、可塑的性質を備えた動的なものとして、神経組織の活動のすべてを運動との連関のなかでとらえる見方（弁証法）に特徴づけられた科学的世界観を身につける必要がある。この際、脳の構築や再構築の問題も考慮の対象となってくるから、発生学的にも物質の運動を分子のレベルでとらえる心構えが要求される。現在の自然科学は、生命現象や精神現象をささえる物質的な仕組みについて、観念論によりどこを提示することなく説明すべく、その核心に迫りつつある。

——胎生期と生後の発育期——

### 自由（論）と必然性

#### （1）デューリングの自由論

デューリングは「平等」について、「自由」について論じています。しかし、この問題についても彼はきわめて観念論的な通俗的議論しかしていません。エンゲルスはこれを批判し、唯物論者は自由をいかに考えるかという主張を述べています。この章での彼の議論はあまりにも有名であり、科学的社会主義の哲学で考える自由論の基本となるものです。

デューリングは自由について、「一方における合理的な洞察と他方における衝動の形をとった動機とが結合して、いわば一つの合力となるような関係」だといったり、あるいは「われわれにとって自由とは、生得的ならびに後天的な知力に応じて意識的動機を感受する能力を意味する」などというだけで不十分な見解だとエンゲルスはいいます。

#### （2）エンゲルスの見解

このようなデューリングの議論にたいしてエンゲルは自分の見解をつぎのように述べています。

「ヘーゲルは、自由と必然性の関係をはじめて正しく述べた人である。彼にとっては、自由とは必然性の洞察である。『必然性が盲目なのは、それが理解されないかぎりにおいてのみである。』自由は、夢想のうちで自然法則から独立する点にあるのではなく、これらの法則を認識すること、そしてそれによって、これらの法則を特定の目的のために計画的に作用させる可能性を得ることにある。

これは、外的自然の法則にも、また人間そのものの肉体的および精神的存在を規制する法則にも、そのどちらにもあてはまることである。—この2部類の法則は、せいぜいわれわれの観念のなかでだけたがいに分離できるのであって、現実には分離できなものである」。ここに明確に自由についての唯物論的見解が示されています。

### (3) 観念論者の自由論

観念論の哲学者も、しばしば自由について論じてきましたが、主として「意志の自由」という形で論じてきました。彼らは自然には自然法則があり、人間の身体は自然法則にしたがわなければならないが、人間の意志は自由であって、ある行為をするのも、しないのも本人の自由意志による決断しただと考えるてきました。

しかしここには難点があります。人間が行為するとき、自然法則や歴史法則(社会法則)から、はたして自由でしょうか。たとえば鳥のように空を飛ぶことは、決意しただで自由でしょうか。けっしてそうではありません。自然法則を無視して、空を飛ぶことはできません。社会的な問題についても、たとえば経済法則を無視して、自由な経済活動は不可能です。自然法則や社会法則を無視して自由はあり得ないことは明白といわなければなりません。

### (4) 機械的唯物論者の自由論

自然法則や社会法則を無視して自由はあり得ないのは明白ですが、そのことを理由にして、自由とは錯覚であり、世界は自然界も社会も、すべて必然性に支配されており、人間にとって自由はあり得ないという議論が17世紀、18世紀のヨーロッパでは機械的唯物論者によって、さかんに主張されたのでした。

エンゲルスのいっているのは、このような古い唯物論の主張もまた誤りだということです。自由がないとすると、道徳も成り立たず、人間の責任能力も問えないことになります。すべてが必然性に支配されているとするならば、いかなる人間の行為も必然であり、やむをえなかった、仕方がなかったということになってしまい、善も悪もなく、責任もないということになります。

たとえば、第2次大戦における惨禍はすべて必然であったから、日本軍国主義者の責任はなかったという議論になりかねません。こんな議論はどうてい納得できないところです。エンゲルスもこの意味での自由否定論に反対しているわけですが。「自由とは必然性の洞察である」という言葉はそのような意味でいわれています。

### (5) 意志の自由とは

エンゲルスは「意志の自由」についても、観念論的な意志自由論に反対しつつ、また古い唯物論の自由否定論にも反対してつぎのようにいっているわけです。

「意志の自由とは、事柄についての知識をもって決定をおこなう能力をさすものにほかならない。だから、ある特定の問題点についてのある人の判断がより自由であればあるほど、この判断の内容はそれだけ大きな必然性をもって規定



されているわけである。他方、無知にもとづく不確実さは、異なった、相矛盾する多くの可能な決定のうちから、外見上気ままに選択するよう見えても、まさにそのことによって、みずからの不自由を、すなわち、それが支配するはずの当の対象にみずから支配されていることを、証明するのである。だから、自由とは、自然的必然性の認識にもとづいて、われわれ自身ならびに外的自然を支配することである。したがって、自由は、必然的に歴史的発展の産物である」

エンゲルスはこのようにいって、人類史的な事例をあげていて説得的です。「あらゆる文化上の進歩は、どれも自由への歩みであった」といって、人間が火を用いるようになり、とくに蒸気機関が発明されて、「社会的な領域で巨大な開放的変革」が、なしとげられたこと、またこの「蒸気機関についていえば、もはや階級の区別もなければ、個人の生活手段を手に入れるための心づかいもなく、はじめて真の人間的自由について、認識された自然法則と調和する生活について語ることのできるような社会状態は、蒸気機関に依存する巨大な生産力の助けによってのみ可能となる」といわれているのも重要な点だと思われます。自然法則が認識され、これが生産力の増大をもたらすと、さらにこれが社会の発展に影響を与え、歴史の発展を推進していくという巨大な人類史的展望が語られていて、力強い叙述となっています。

「反デューリング論」を学ぶ、第 11 章より