

精神保健研究

第27号(通巻60号) 平成26年(2014年)

巻頭言

福田祐典(精神保健研究所所長).....	1
精神保健医療福祉のモニタリングとしての630調査の経緯と今後の方向	
下田陽樹, 竹島正, 立森久照	3
違法ドラッグ(いわゆる脱法ドラッグ)の乱用拡大とその規制	
船田正彦, 富山健一, 内海修, 和田清	11
摂食障害遺伝子研究の現状と展望	
安藤哲也	17
自閉症研究のエンドフェノタイプ	
高橋秀俊, 神尾陽子	27
PTSDの記憶機能と治療的意義	
伊藤真利子, 金吉晴	35
不安障害に対する新規治療薬開発の現状と課題	
—グルタミン酸神経調節を標的とした新規治療法開発—	
斎藤顕宜, 山田光彦	41
服薬アドヒアランス	
池野敬, 伊藤弘人	49
睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン	
三島和夫	55
自閉症スペクトラム障害児の顔認知研究の現状と展望	
軍司敦子, 北洋輔, 稲垣真澄	63
重度精神障害者に対する就労支援～Individual Placement and Supportを中心に～	
種田綾乃, 山口創生, 佐藤さやか, 片山優美子, 伊藤順一郎	73
医療観察法施行から8年間の研究の概観	
河野稔明, 菊池安希子, 安藤久美子, 岡田幸之	81
心理学的剖検研究と今後の方向	
松本俊彦, 小高真美, 山内貴史, 川野健治, 藤森麻衣子, 勝又陽太郎	
赤澤正人, 廣川聖子, 亀山晶子, 白川教人, 竹島正	89
震災における脳画像研究	
荒川亮介, 金吉晴	97
投稿規定	101
編集後記	102

巻 頭 言

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所の紀要誌「精神保健研究」の記念すべき通巻 60 号をおとどけします。

精神保健研究は、我が国を代表する精神保健研究の研究雑誌として、過去、60 年、さまざまなスタイルで原著論文や特集、総説を組んできました。平成 22 年から独立行政法人化し、精神保健行政と密接に連携した研究機関として、その時代もしくは将来の政策課題を念頭に、所内研究者を中心とし、国内外の関係機関、研究者とネットワークを組み、そのハブとして、さらには、コホートやモデル医療提供などを通じ、政策形成や実施のためのエビデンスとノウハウを提供する研究の実施を、主要ミッションと位置づけて、成果をあげてまいりました。たとえば、自殺対策の心理学的剖検や戦略研究、災害時心のケア情報システムの確立、医療の質と医療のあり方に関する多剤大量処方の実態や、減薬プログラムの開発普及、眠剤の適正使用にかかるガイドラインの策定の啓発普及活動、脱法ドラッグの法的、制度的対応への貢献、地域医療支援モデルの多施設共同研究とその費用対効果の検証などは、その例です。

大学では実施困難な精神保健研究所ならではの研究成果といえましょう。私たちは、政策に密着した研究成果を通じて、国民のこころの健康に大きく貢献したいと思っており、それを円滑かつ効率的に実施することのできる唯一の研究機関と自負しております。

記念すべき通巻 60 号は、精神保健研究所部長会での検討を経て、精神保健の向上に貢献する現在の精神保健研究所の研究を、各研究部が取り組むテーマのひとつをとりあげた総説で展望することになりました。米国 NIH の NIMH を設立時の手本とした当研究所は、今日における研究成果にも米国風の自由、リベラルな文化の影響をなお、色濃く残していることを読者の皆様は感じられるかもしれません。また、研究の内容が社会学的なものから生物学的なものまで、多様であることがおわかりいただけると思います。

読者の皆様には、論文と、引用文献の双方を照らし合わせることで、日本のそして当研究所の当該分野の研究の現状と課題を俯瞰していただけるものと思います。そしてそれは現在の我が国の重要な精神保健の課題を示すものでもあり、課題を読み解く鍵でもあるのです。次の飛躍のため、私たちは従来の活動をさらに発展させ、政策提言と政策課題を解決できるモデル提示をも視野に入れた研究活動を行ってまいります。多くの皆様が通巻 60 号に目をお通しいただき、それぞれのお立場から、我が国のそして当研究所の研究の推進に一層の御理解と御協力を賜りますよう、お願いし、期待申し上げます。

2014 年 3 月

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所所長 福田祐典

精神保健医療福祉のモニタリングとしての 630 調査の経緯と今後の方向

Development and future directions of June 30th survey as a monitoring research on Japan's mental health and welfare

下田陽樹¹⁾、竹島正¹⁾、立森久照¹⁾

Haruki Shimoda, Tadashi Takeshima, Hisateru Tachimori

はじめに

厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部精神・障害保健課（平成 17 年以前は精神保健福祉課）では、毎年 6 月 30 日付で全国の精神科病院、精神科診療所、障害者福祉施設・事業所、および精神保健医療福祉行政の状況について調査（正式名称：精神保健福祉資料、以下 630 調査）を行っている。630 調査はわが国の精神保健医療福祉の現状を把握し、施策推進の資料とすることを目的として実施されており、わが国の精神保健福祉のモニタリングにおいて貴重な資料となっている。（独）国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所精神保健計画研究部（以下、精神保健計画研究部）では、平成 9 年度以降、厚生労働科学研究費補助金をもとに本調査の企画・実施・分析に携わってきた。この調査の結果は平成 10 年度以降は「精神保健福祉資料」として刊行されており、現在ではウェブサイト「かえるかわる精神保健医療福祉の改革ビジョン研究ページ」（<http://www.ncnp.go.jp/nimh/keikaku/vision/index.html>）にも掲載している¹⁷⁾。

本稿では、「精神保健福祉資料」の刊行を始めて以降の 630 調査について、調査の基本手順、主要な改訂の経緯及びその意義についてまとめ、今後の展望を述べる。

630 調査の手順

630 調査は毎年度、精神保健福祉行政のニーズに

応じた調査となるよう調査内容の検討を厚生労働省（以下、厚労省）と本調査に関係する研究者の間で行い、厚労省が都道府県・政令指定都市に協力依頼を行い、都道府県・政令指定都市はさらに調査対象機関に依頼し、調査対象機関は逆の経路で回答する（図 1）。厚労省はそれを分析のために精神保健計画研究部に送付し、データクリーニング等が行われる。データ入力、数値等のエラーチェック、および集計表作成は、精神保健計画研究部がデータ処理会社に委託している。エラーチェックでは記入漏れや矛盾、異常値などを選別し、精神保健計画研究部、厚労省、都道府県・政令指定都市を通じて調査対象機関に確認と訂正を求めている。調査対象機関は逆の経路で再回答を行い、エラー解消まで通常 2-3 回程度、この手順が繰り返される。その後、集計表が作成され、精神保健計画部内の確認を経て厚労省へ送られる。厚労省の確認を得た集計表は精神保健福祉資料として刊行されるとともに、ウェブサイトに公表される。また、確定したデータベースをもとに厚生労働科学研究としての分析を行い、論文として公表される。

平成 10 年度以降の主要な改定

近年における 630 調査の調査内容の変化を図に示した（図 2）。詳細については図の縦軸に示したトピック単位で後述するが、主要な点としては、精神科病院における専門分化に対応した専門病棟の定義付けとそれに対応した調査項目の作成、精神科病院の入退院の動態把握、精神科診療所、精神科デイケア、精神科訪問看護、社会復帰施設といった地域資源に係る調査票の新設等が挙げられる。また 630 調査においては施策の効果をモニタリングするため、結果公表の迅速性・正確性が重要であるが、この課題に対応するために電子調査票を導入してきたことが挙げられる。

1) 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 精神保健計画研究部
Department of Mental Health Administration, National
Institute of Mental Health, National Center of Neurology
and Psychiatry

精神科病院の機能区分

平成11年度の調査票改訂で専門病棟の区分である急性期、老人性痴呆疾患、精神療養、老人精神、アルコール、薬物、アルコール・薬物混合、児童思春期、合併症について報告対象を明確化した¹⁾。平成14年度にはさらに診療報酬に位置づけをされている病棟とそうでないものに区分し、アルコール、薬物、アルコール・薬物混合、児童思春期、合併症については、入院している患者数のおおむね半数以上が該当する病棟について報告することとした。専門病棟の区分については、その後も診療報酬改訂に合わせた修正を行ってきた。

12年度調査票改訂では痴呆性疾患専門病棟の状況に関する個票が新設され、病床数、在院期間別患者数、入院患者数、退院患者の行き先等の項目が設けられた²⁾。その結果、痴呆性疾患専門病棟の設置状況や入院患者の動態に都道府県較差があり、また専門病棟の設置が増加していることが明らかとなった。それらの病棟を利用する患者の動態を把握するため、平成15年度630調査では、前年6月に痴呆性疾患専門病棟に入院または転棟してきた患者の1年後までの動態を把握できるよう、各月の退院・退棟患者数について調査する項目が設けられた¹⁶⁾。また、平成17年の「心神喪失等の状態で重大な他害行為を行った者の医療及び観察等に関する法律」(医療観察法)施行を受け、平成18年度調査票改訂においては入院患者についての項目に医療観察法による入院患者の記入欄が追加され⁶⁾、平成23年度の調査票改訂においては、年齢・性・疾患別の医療観察法指定医療入院機関の入院患者数に関する個票が新設された⁹⁾。

入退院の動態

1) 入退院に関する動態把握と指標の変遷

平成9年度までの630調査は横断面の在院患者数は把握できるものの、入退院の動態は不明であった。平成10年度630調査では、新たに6月新入院患者の翌年6月1日までの各月末の退院状況と残留患者数が把握されるようになり、平成16年9月の「精神保健医療福祉の改革ビジョン」の精神保健医療福祉体系の再編の達成目標のひとつである平均残存率(1年未満群)につながった¹³⁾。具体的には、平成

10年度調査においては、平成9年6月中に入院した患者について、平成10年5月までの1年間、1ヶ月単位で退院状況(家庭復帰、社会復帰施設、転院、死亡)の報告を得ており、この結果から入院後1年までの各月末の患者残留率がわかるようになった。分析においては、開設者、地域ブロック、デイケア実施の有無との関連性について検討がなされ、人口万対病床数や人口万対新患者数に対し患者残留率の地域格差は比較的小さいこと、またデイケア実施が在院期間の短縮に寄与する可能性が示された。入退院の動態把握については、第二著者が土佐病院年報、仙波論文などによって、入退院の動態把握の必要性を知ったことが役立った^{11)・12)}。

平成12年度の調査票改訂においては、新規入院患者のうち1年以上の長期在院になった患者の年齢・疾患区分等についての調査票が新設され、「精神保健医療福祉の改革ビジョン」の精神保健医療福祉体系の再編の達成目標のひとつである退院率(1年以上)につながった¹⁵⁾。

ここで入退院に関する指標の変遷と630調査の貢献をまとめておく。平成14年には、社会保障審議会障害者部会精神障害分会報告書「今後の精神保健医療福祉施策について」、精神保健福祉対策本部中間報告「精神保健福祉の改革に向けた対策の方向」において「受け入れ条件が整えば退院可能」な約7万2千人の対策が課題として提起されたが、630調査において入退院の動態を把握できることから、新たな入院患者の1年後残留率(1年後まで入院が続く患者割合)、50%退院日数(入院した患者の半数が退院する日数)、1年以内社会復帰率(入院した患者のうち、1年以内に家庭または社会復帰施設などに退院する割合)などが算出可能となった^{14)・16)}。「精神保健医療福祉の改革ビジョン」は厚生労働大臣を本部長とする精神保健福祉対策本部による報告書であって、わが国の精神保健医療福祉のあり方を「入院医療中心から地域生活中心へ」と改革するため、今後おおむね10年間に何を実現していくか、その目標をあらわしたもので、その指標に平均残存率、退院率が導入されるには入退院の動態把握は不可欠であった。平成24年の第3期障害福祉計画において、平均残存率は平均退院率(1年未満)として算出されるようになり、退院率(1年以上)と同じ方向性をもつより分かりやすい表現に統一された(平均残存率+平均退院率=100%)。

2) 精神科診療所、精神科デイケア、訪問看護、社会復帰施設等

平成10年度厚生労働科学研究の分担報告書では、精神科デイケア、社会復帰施設数が急速に増加していることから、これらがどのように社会復帰率を高めるか、具体的な情報を得る必要があるとしている。平成11年度精神保健福祉資料には社会復帰施設等に関する全国状況調査の報告書が資料として掲載されており、当時の障害者プラン推進の下、社会復帰施設の概況について報告している¹⁾。平成11年度調査票では前年に比べ、精神科デイケア施設承認状況に関する個票における単科精神病院、一般病院精神科、診療所等の区分の追加、精神障害者社会復帰施設等の現況に関する個票における利用者の年齢区分、生活支援センターの事業実績記載欄、職員状況記載欄の追加等、精神障害者の地域生活を支援する施設・活動について、より詳細に把握するための改訂が行われた。これらの改訂は、630調査を精神保健福祉法に関する包括的なモニタリングに活用することを指向したものであった。そして、平成12年度調査票では、精神科病院における訪問看護の実績に関する項目が新たに設けられた。平成19年度改訂においては、精神障害者の地域移行と地域医療充実の必要性を反映して、診療報酬上の各種病棟に入院している患者の年齢、在院期間区分、精神科病院と精神科診療所等の実施している精神科訪問看護の状況に関する個票が新設された⁷⁾。

さて、精神保健福祉政策の動向を見ると、平成14年の社会保障審議会障害者部会精神障害者分会報告書「今後の精神保健医療福祉施策について」において、ホームヘルプなどの居宅生活支援事業の市町村単位での実施、在宅福祉サービス、グループホームの確保、生活訓練施設、福祉ホーム、通所授産施設などの社会復帰施設等の充実、授産施設における活動から一般就労への移行の促進等が挙げられている。これを踏まえ、平成14年度調査票では、地域生活支援センターにおける「精神障害者社会復帰施設または居宅生活支援事業もしくは社会適応訓練事業の利用に関する相談・助言」の受託市町村数についての調査項目、各種の社会復帰施設とグループホームについての個票が整備され、翌年度調査には集計事項の調整が行われた。以降平成17年度までにかけての調査票改訂において、精神障害者社会復帰施設等の状況に関する個票について、地域生活支援センターの個票が新設、入所施設用、通所施設用それぞれについて個票

の枚数が追加され、6月1ヵ月間の施設稼働日数、また常勤・非常勤職員記入欄内に相談業務従事者数の内訳記入欄が追加された。通所施設については、施設の種類の従来の「1. 通所授産施設、2. 福祉ホーム、3. 入所授産施設、4. グループホーム、5. 福祉ホームB型」から「1. 通所授産施設、2. 小規模通所授産施設、3. 福祉工場」に変更された^{4)・5)}。平成19年度調査票改訂では、平成17年に成立した障害者自立支援法の施行に伴い、「精神障害者社会復帰施設等」を「指定障害者支援施設等」とし、事業の種類を対応したものに改めた。しかしながら、障害者自立支援法に基づく指定障害者支援施設等の区分は、身体、知的障害者施設と統合された施設類型への移行であり、精神障害者のみを対象とした調査の実施が困難となったことから、平成21年度調査からは指定障害者支援施設は一部を除いて630調査の調査対象外となった。そして、630調査によって障害者自立支援法における精神障害者のサービス利用状況の全体像を把握できる状況でなくなったことから、平成25年度調査からは、これらにかかる施設、サービスに関する調査票は削除された。

3) 地域精神保健福祉対策

平成12年度の改訂において、平成7年の精神保健福祉法改正によって制度化された精神障害者保健福祉手帳、平成11年の精神保健福祉法改正によって制度化された移送制度、さらに措置入院制度などの運用実態の概要把握のための調査項目が新設された。措置入院患者については、平成14年度において、その転帰に関する調査項目が設けられた。また同年度において性・年齢別および疾患別の精神障害者保健福祉手帳取得者数、平成15年度からは6月の手帳交付者における性別、年齢、疾患分類が調査項目に加えられた^{3)・10)}。平成20年度には、衛生行政報告例との調査項目の重複があったことから、措置入院等の状況の調査項目の一部を衛生行政報告例に移し、重複する項目を削除している⁸⁾。

電子調査票の導入とその現状

630調査には精神保健福祉のマクロ状況をモニタリングし、政策の発展に寄与していくためのデータ精度と公表の迅速化が求められる。また、都道府県・政令指定都市主管課及び調査対象施設の回答者の負担軽減も課題となる。このため、平成16年度厚生

労働科学研究において電子調査票開発の検討に着手し、平成20年度に一部の精神科病院の協力を得て電子調査票の試行調査を行い、改善すべき点をアンケート調査によって把握した上で、平成21年度からは、希望するすべての精神科病院を対象に電子調査票の運用を開始した¹⁸⁾。平成23年度調査の段階で、電子調査票を利用して回答している精神科病院は3割程度と推測されるが、都道府県間のばらつきは大きく、ほぼ全病院が使用している都道府県もあれば、1割に満たない都道府県もあるのが現状である。このため、平成25年度厚生労働科学研究において、(1)電子調査票普及の方法、(2)電子調査票利用による各病院および行政の事務負担の軽減可能性、(3)主管課資料としての630調査の活用、(4)電子調査票の改善すべき点などについて、都道府県・政令指定都市のヒアリングを行ったところである。

考 察

精神保健計画研究部では、(1)精神保健福祉の現状と施策効果の観察・評価(モニタリング研究)、(2)精神科臨床に関する現場との共同実証研究や研究方法論の提供(臨床疫学研究)、(3)精神保健福祉施策の重要課題の解決策を得るための情報収集と分析(政策情報研究)を3本柱にして研究活動を行ってきたが、(1)のモニタリング研究の柱が630調査である。精神保健計画研究部における630調査への取組を振り返ると、当初は、第2著者が直接すべてに携わる形でスタートしたが、「精神保健医療福祉の改革ビジョン」の前からは精神保健計画研究部全体の取組になっていった。また、医療計画の基準病床数の算定式が変更されてからは都道府県の630調査への関心が高くなり、その傾向は医療計画の記載事項に精神疾患が含まれるようになってさらに顕著になった。

厚労省においては、平成16年9月に厚生労働大臣を本部長とする精神保健福祉対策本部による報告書「精神保健医療福祉の改革ビジョン」を公表し、「入院医療中心から地域生活中心へ」という基本的な方策を推し進め、立ち後れた精神保健医療福祉体系の再編と基盤強化を今後10年で進めることとした。そして平成20年4月には「今後の精神保健医療福祉のあり方等に関する検討会」を設置し、改革ビジョンに示された達成目標の第一期(前半5年間)の成果を評価するとともに、平成21年9月からの第二

期(後半5年間)における施策群を検討して、今後の精神保健医療福祉のあり方等に関する検討会報告書「精神保健医療福祉の更なる改革に向けて」を公表した。報告書には、今後の精神保健医療福祉施策の改革のための課題が多岐にわたり、また変動する社会経済状況に対応するスピードが必要なことが述べられており、今後の630調査のモニタリング機能には、調査項目の網羅性と同時に、一層の迅速性が求められることが窺える。さて、平成25年8月の「社会保障制度改革国民会議報告書～確かな社会保障を将来世代に伝えるための道筋～」では、急性期から亜急性期、回復期等まで、患者が状態に見合った病床でその状態にふさわしい医療を受けることができるよう、急性期医療を中心に人的・物的資源を集中投入し、入院期間を減らして早期の家庭復帰・社会復帰を実現するとともに、受け皿となる地域の病床や在宅医療・在宅介護を充実させていく必要があり、この時、機能分化した病床機能にふさわしい設備人員体制を確保することが大切であり、病院のみならず地域の診療所をもネットワークに組み込み、医療資源として有効に活用していくことが必要と述べている。さらに、平成25年の精神保健福祉法改正によって新たに精神障害者に対する医療の提供を確保するための指針(厚生労働大臣告示)が策定されることとなった。今後の630調査はわが国の精神保健医療福祉のモニタリング機能としての重要性はもちろんであるが、施策による介入の効果を把握するため、また都道府県の精神保健医療福祉行政、さらには個別の精神科医療機関等の機能強化にも役立てられる調査として、精神保健医療福祉の関係者、さらには国民の間で共有を高めていくことが期待される。

文 献

- 1) 厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部精神保健福祉課, 国立精神・神経センター精神保健研究所: 精神保健福祉資料 平成11年度6月30日調査の概要, 2001.
- 2) 厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部精神保健福祉課, 国立精神・神経センター精神保健研究所: 精神保健福祉資料 平成12年度6月30日調査の概要, 2002.
- 3) 厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部精神保健福祉課, 国立精神・神経センター精神保

- 健研究所：精神保健福祉資料 平成15年度6月30日調査の概要。(http://www.ncnp.go.jp/nimh/keikaku/vision/630data.html), 2005.
- 4) 厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部精神・障害保健課, 国立精神・神経センター精神保健研究所：精神保健福祉資料 平成16年度6月30日調査の概要。(http://www.ncnp.go.jp/nimh/keikaku/vision/630data.html), 2006.
 - 5) 厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部精神・障害保健課, 国立精神・神経センター精神保健研究所：精神保健福祉資料 平成17年度6月30日調査の概要。(http://www.ncnp.go.jp/nimh/keikaku/vision/630data.html), 2007.
 - 6) 厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部精神・障害保健課, 国立精神・神経センター精神保健研究所：精神保健福祉資料 平成18年度6月30日調査の概要。(http://www.ncnp.go.jp/nimh/keikaku/vision/630data.html), 2008.
 - 7) 厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部精神・障害保健課, 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所：精神保健福祉資料 平成19年度6月30日調査の概要。(http://www.ncnp.go.jp/nimh/keikaku/vision/630data.html), 2009.
 - 8) 厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部精神・障害保健課, 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所：精神保健福祉資料 平成20年度6月30日調査の概要。(http://www.ncnp.go.jp/nimh/keikaku/vision/630data.html), 2010.
 - 9) 厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部精神・障害保健課, 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所：精神保健福祉資料 平成23年度6月30日調査の概要。(http://www.ncnp.go.jp/nimh/keikaku/vision/630data.html), 2013.
 - 10) 小山智典, 桑原寛, 舘暁夫：行政が行う事業等の実態に関する研究。平成16年度厚生労働科学研究費補助金(障害保健福祉総合研究事業)「精神病院・社会復帰施設等の実態把握及び情報提供に関する研究」分担研究：精神病院・社会復帰施設等の実態に関する研究, 研究協力報告書, 1-10, 2006.
 - 11) 仙波恒雄, 河崎茂, 高柳功他：精神保健指標の国際比較に関する研究。平成6年度厚生科学研究員補助金(精神保健医療研究事業)「心の健康づくりと精神保健医療対策の評価に関する研究」分担研究報告書, 123-139, 1995.
 - 12) 仙波恒雄, 植田孝一郎, 鮫島健他：精神保健指標の国際比較に関する研究Ⅱ。平成7年度厚生科学研究費補助金(精神保健医療研究事業)「精神保健医療対策の評価に関する研究」分担研究報告書, 33-43, 1996
 - 13) 竹島正：精神保健福祉情報の整備に関する研究。平成10年度厚生労働科学研究費補助金(障害者対策総合研究事業)「精神保健医療福祉体系の改革に関する研究」分担研究報告書, 1-6, 2000.
 - 14) 竹島正, 中村健二, 重藤和弘他：精神科医療機能に関するマクロ指標の検討－入院患者残留率を中心に－。精神神経学雑誌 104 (5) : 394-416, 2002.
 - 15) 竹島正, 立森久照：精神保健福祉情報の整備と施策効果に関する研究－630調査の評価とあり方に関する研究－。平成14年度厚生労働科学研究費補助金(障害保健福祉総合研究事業)「精神病院・社会復帰施設等の評価及び情報提供のあり方に関する研究」分担研究報告書, 1-7, 2004.
 - 16) 竹島正, 立森久照, 羽藤邦利：精神病院・社会復帰施設等の実態に関する研究－精神病院・社会復帰施設等の実態把握と活用に関する研究－。平成15年度厚生労働科学研究(障害保健福祉総合研究事業)「精神病院・社会復帰施設等の実態把握及び情報提供に関する研究」分担研究報告書, 1-9, 2005.
 - 17) 竹島正, 河野稔明, 長沼洋一他：「改革ビジョン」の進捗状況のモニタリングと評価に関する研究－「精神保健福祉資料」に係る電子調査票の利用状況と回答時期の変化－。平成22年度厚生労働科学研究費補助金(障害者対策総合研究事業)「精神保健医療福祉体系の改革に関する研究」分担研究報告書 2, 1-6, 2012.
 - 18) 立森久照：精神病院・社会復帰施設等の実態データの収集方法とその有効活用に関する研究。平成16年度厚生労働科学研究費補助金(障害保健福祉総合研究事業)「精神病院・社会復帰施設等の実態把握及び情報提供に関する研究」分担研究報告書, 1-14, 2005.

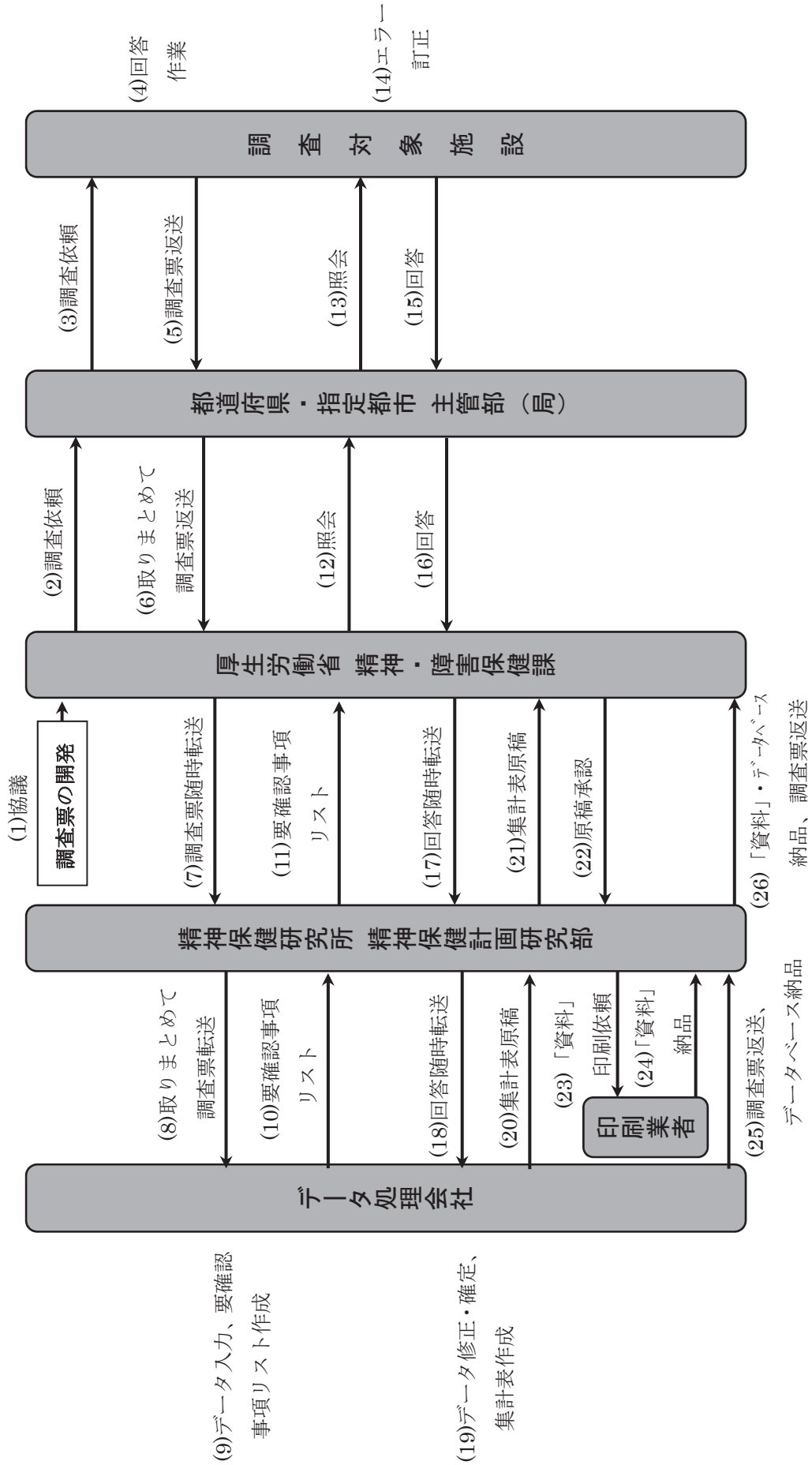


図1 630調査の基本的な流れ

	平成10年度	平成11年度	平成12年度	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度	平成21年度	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度
精神科病院	精神科病院の施設・病床・従事者の状況を記載 専門病棟の区分を明確化 痴呆性疾患専門病棟(認知症治療病棟)の状況(在院期間別患者数、転帰別退院患者数)に係る個票を追加 入院形態区分に医療観察法による入院を追加、また診療報酬改定に伴い専門病棟区分を変更 医療観察法指定入院機関の状況(性・年齢・疾患・在院期間別患者数)に係る個票を追加															
入退院の動態	転帰別退院患者数を記載 疾患別の退院患者数について、各年齢階級ごとに在院期間(年未満と1年以上)に記入欄を分割 退院時の状況記入欄において、1年未満の在院期間区分を3ヶ月未満、3ヶ月以上1年未満に分割 前年6月新入院患者の退院状況に係る項目を追加 1年後残留患者について、疾患毎に年齢・入院形態別の集計項目を追加															
精神科訪問看護	精神科デイケア施設等の承認状況、人員、日数を記載 デイケア利用者の社会復帰施設利用状況に係る項目を追加 ショートケアに係る項目を追加 精神科病院における訪問看護の実績記入欄を追加 精神科病院・診療所等が実施している精神科訪問看護の状況(性・年齢・疾患別患者数)に係る個票を追加															
社会復帰施設	精神障害者社会復帰施設の施設・設置者・利用状況を記載 地域生活支援センターの状況に係る項目・個票の追加(平成14年:既存の社会復帰施設個票に記載欄追加、平成15年:地域生活支援センターの個票追加) 障害者自立支援法に基づき、「精神障害者社会復帰施設」を「指定障害者支援施設」に改め、入所・通所施設の事業種別区分を変更 障害者自立支援法に基づく施設が一部を除いて630箇所の対象外に (平成25年度)指定障害者支援施設を 対象とした個票の削除															
その他主要な事項	平成7年、平成11年の精神保健福祉法改正を受け、移送制度、精神障害者保健福祉手帳、措置入院制度に係る項目を追加 精神科診療所に係る個票を追加 (同上:精神科病院・診療所等が実施している精神科訪問看護の状況に係る個票を追加) 電子調査票の作成 電子調査票の本運用開始(平成21年の運用開始より平成25年現在まで、対象は電子調査票の使用を希望する全ての精神科病院)															
精神保健・行政に関する報告	(平成10年度)都道府県による総括表の作成打ち切り 法律 (平成7年度)精神保健福祉法改正 (平成11年度)精神保健福祉法改正 障害者自立支援法施行 (平成18年度)精神保健福祉法改正 医療観察法施行 (平成14年度)社会復帰推進委員会障害者部会精神障害分会報告書 (平成14年度)精神保健福祉対策本部中間報告 (平成25年度)障害者総合支援法施行 (平成21年度)今後の精神保健医療福祉のあり方等に関する検討会報告書															

図2 平成10年度以降の630調査における主要な追加調査項目・改訂事項

違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）の乱用拡大とその規制

Spread of law-evading drugs abuse and drug regulations.

船田正彦、富山健一、内海修、和田清

Masahiko Funada, Kenichi Tomiyama, Osamu Uchiyumi, Kiyoshi Wada

はじめに

近年、違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）の乱用が拡大しており、意識障害や呼吸困難などにより救急搬送されるケースや交通事故の発生などが頻発し、大きな社会問題となっている。流通している製品の形状は大きく3タイプあり「パウダー系＝粉末」、「リキッド系＝液状」および「植物系＝植物片に混在（脱法ハーブ）」が存在する（図1）。製品には中枢作用を示す化学物質（薬物）が含まれており、この混在する薬物が様々な健康被害の発生に関わっている。最近「脱法ハーブ」と称される違法ドラッグの蔓延が社会問題となっている。この「脱法ハーブ」には、大麻と類似の作用を示す化学成分「合成カンナビノイド」が含まれている事が判明している。本稿では、脱法ハーブを中心に違法ドラッグについて整理し、その乱用危険性と規制の現状について解説する。

違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）とは

わが国では、覚せい剤や麻薬などの違法薬物は、「覚せい剤取締法」「麻薬及び向精神薬取締法（麻向法）」「薬事法」などそれぞれの法律によって厳格に規制されている。この法律は薬物の化学構造ごとに厳密に規定されるため、規制されている薬物の化学構造とは一部異なる薬物に目を付け、未規制の薬物として法律の網の目を巧妙にすり抜け販売されている製品が存在する。製品は粉末、液状および植物片に混在させたものと様々であるが、含まれる薬物は

麻薬や覚せい剤と類似の作用を有するが、未規制の違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）である。販売する側は、こうした未規制の薬物を含有する製品を“規制薬物は含まない「合法ドラッグ」と称して販売し、その乱用が急激に拡大し、重篤な健康被害も発生したため大きな社会問題となった。「合法ドラッグ」という呼称は、この物質が「法的に使用が許可されている、安全性が保証されている」という誤った認識をさせるための販売側の戦略であるため、不適切な表現として使用を自粛するようになった。行政機関では、「合法ドラッグ」を「脱法ドラッグ」と改め、2003年以降「脱法ドラッグ」という用語が一般的になった。しかしながら、「脱法ドラッグ」と称される物質は、無承認無認可医薬品に該当しており、薬事法違反で取締りが行われてきたものであるため、この「脱法ドラッグ」という呼称においても誤った認識を与えかねないと言われた。そこで、2005年以降、「脱法ドラッグ」という用語から、「違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）」という用語に統一されるに至った。違法ドラッグの規制方策としては、販売されている製品の成分が「医薬品」に該当すると判断された場合、無承認無認可医薬品として製造販売の規制が可能となる。しかしながら、違法ドラッグの販売戦略として、「芳香剤、ビデオクリーナー、観賞用植物、研究用試薬」などと称し、巧妙に使用目的を偽装しているため、医薬品としての判断が困難であった。そこで、実効性を伴う違法ドラッグ対策として、2006年に薬事法の改正がなされ、「指定薬物」制度による規制が導入された。指定薬物とは、「中枢神経系の興奮もしくは抑制または幻覚の作用を有する蓋然性、かつ、ヒトの体に使用された場合に保健衛生上の危害が発生するおそれのある物」として、厚生労働大臣が指定する物質である。指定薬物及びこれを含有する製品は、医療以外の用途に供するための製造、輸入、販

1) 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 薬物依存研究部
Department of Drug Dependence Research, National
Institute of Mental Health, National Center of Neurology
and Psychiatry

売、広告などが禁止されている。違反行為に対しては、厳しい罰則規定が設けられている。違法ドラッグの作用が麻薬と類似しており、乱用される危険に関する科学的なデータが揃えば、「麻薬」として規制される。違法ドラッグの取締りについては、「(1) 薬事法による無承認無許可医薬品としての取り締まり (2) 薬事法による指定薬物の制度 (3) 麻薬及び向精神薬取締法による規制」、この3段階の規制の網がかけられている (図1)。

脱法ハーブの蔓延

脱法ハーブは、店舗やインターネットを通じてお香やハーブと偽装して販売されている製品であり、カラフルなイラストやロゴが貼付された製品として流通している (図1)。製品の中身は、細かく刻まれた乾燥植物片が入っている。この乾燥植物片には未規制である違法ドラッグが混ぜ込まれており、植物片を巻きたばこやパイプにより吸煙すると、興奮作用や幻覚などの中枢作用が発現する⁵⁾。乾燥した植物片自体には、中枢作用を示す成分が含まれておらず、混在している化学物質が強力な精神作用を引き起こすのである。脱法ハーブは外観が植物片であるため、あたかも天然物であるという印象を受け易い。しかしながら、非常に強力な中枢作用を示す薬物が混ざられている場合が多く、脱法ハーブの乱用は含まれている「薬物」自体の乱用であることを認識する必要がある。

脱法ハーブから検出される化学物質と健康被害

合成カンナビノイド

脱法ハーブは、大麻と類似作用を示すものの「規制されている成分や薬物を含まない製品」として、その流通拡大は世界的な薬物乱用問題となった¹⁴⁾。脱法ハーブの吸煙によって、意識障害や呼吸困難を引き起こすことが報告され、乱用によって重篤な健康被害を引き起こすことが明らかになった²⁴⁾。そこで、脱法ハーブに混在する化学物質の解析が実施された。解析の結果、大麻の精神活性成分である Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール (Δ^9 -THC) および大麻草自体が検出される例はごく僅かであり、「合成カンナビノイド」と呼ばれる薬物が検出された^{4,8,9)}。この合成カンナビノイドを含む脱法ハーブを吸煙する事によって、大麻と類似の作用が発現していたのである。

合成カンナビノイドの作用点は生体に存在するカンナビノイド受容体である。現在のところ、カンナビノイド受容体はカンナビノイド CB1 受容体およびカンナビノイド CB2 受容体の存在が明らかになっている¹³⁾。その生体内分布は大きな違いがあり、カンナビノイド CB1 受容体は主に中枢神経系に分布しており、カンナビノイド CB2 受容体は主に免疫担当細胞に存在していることが確認されている¹³⁾。脳内のカンナビノイド CB1 受容体の分布としては、大脳皮質、海馬、線条体などに存在しており、陶酔感、多幸感などの情動、記憶および認知機能の調節に関わるとされる。このように脳内カンナ

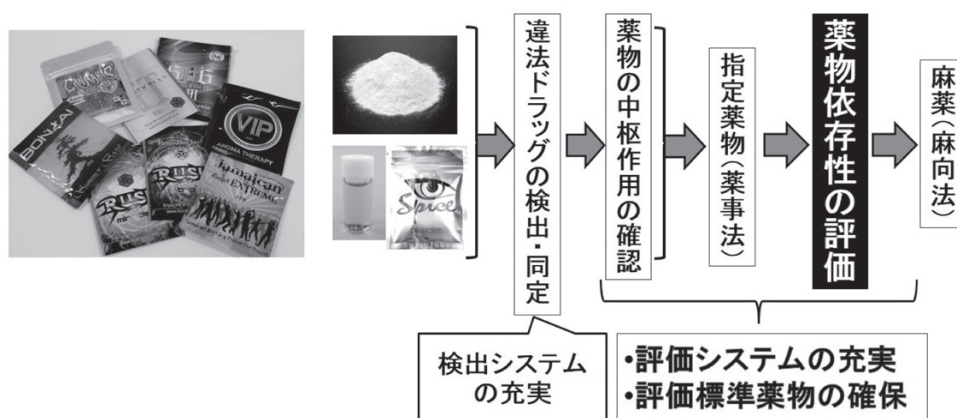


図1 違法ドラッグの検出から規制

流通している製品の形状は大きく3タイプあり「パウダー系=粉末」、「リキッド系=液状」および「植物系=植物片に混在 (脱法ハーブ)」が存在する。薬事法に基づく規制=指定薬物、麻薬及び向精神薬取締法 (麻向法) =麻薬

ビノイド CB1 受容体は、中枢作用の発現において重要な役割を果たしており、特に薬物乱用に密接に関わると考えられている³⁾。一方、カンナビノイド CB2 受容体は脾臓、扁桃腺、リンパ腺、さらに単球、好酸球などの白血球系細胞に多く発現していることから、免疫系の調節や炎症反応に関連している可能性が示唆されている³⁾。

現在までに脱法ハーブ製品から検出された合成カンナビノイドを図2にまとめた。大麻成分の Δ^9 -THC の基本化学構造を含む HU-210 は、カンナビノイド CB1 受容体およびカンナビノイド CB2 受容体に対して非常に高い親和性を有し、いわゆるプロトタイプ化合物である³⁾。代表的な脱法ハーブである Spice 製品の流通初期において、最も多く検出された合成カンナビノイドとしては naphthoylindole 誘導体の JWH-018 である²⁴⁾。JWH-018 は大麻と類似の無動状態および体温下降などを示すが、そのカンナビノイド CB1 受容体に対する親和性は Δ^9 -THC の4倍以上であり、JWH-018 の作用は非常に強力である。現在、JWH-018 は合成カンナビノ

イド作用比較の標準品になっている^{1,3,5)}。我が国において、JWH-018 は2012年より「麻薬」として規制された。JWH-018 の規制に伴い脱法ハーブに混在する合成カンナビノイドについては、JWH-018 と類似した naphthoylindole 誘導体に属する化合物群 (JWH-122、JWH-210、AM-2201、AM-1220 など) が数多く検出され規制と流通の「いたちごっこ」が問題となった^{8,9)}。2010年以降では、phenylacetylindole 誘導体 (JWH-250、JWH-203) や benzoylindole 誘導体 (RCS-4、AM-694) の流通も確認されている。最近では、naphthoylindole 誘導体のナフタレン環に換わって、adamantyl 基を有する誘導体や APICA、APICA-フルオロペンチル誘導体などの新規の合成カンナビノイドが流通しており、刻々と成分が変化している状況である^{8,9)}。

脱法ハーブ乱用によって発現する症状に関しては不明な点が多いが、合成カンナビノイドを含む製品では、一過性の嘔気、嘔吐、呼吸困難、頻脈や痙攣を引き起こすケースが報告されている。精神症状としては、多幸感や陶酔感の発現および幻覚などの意

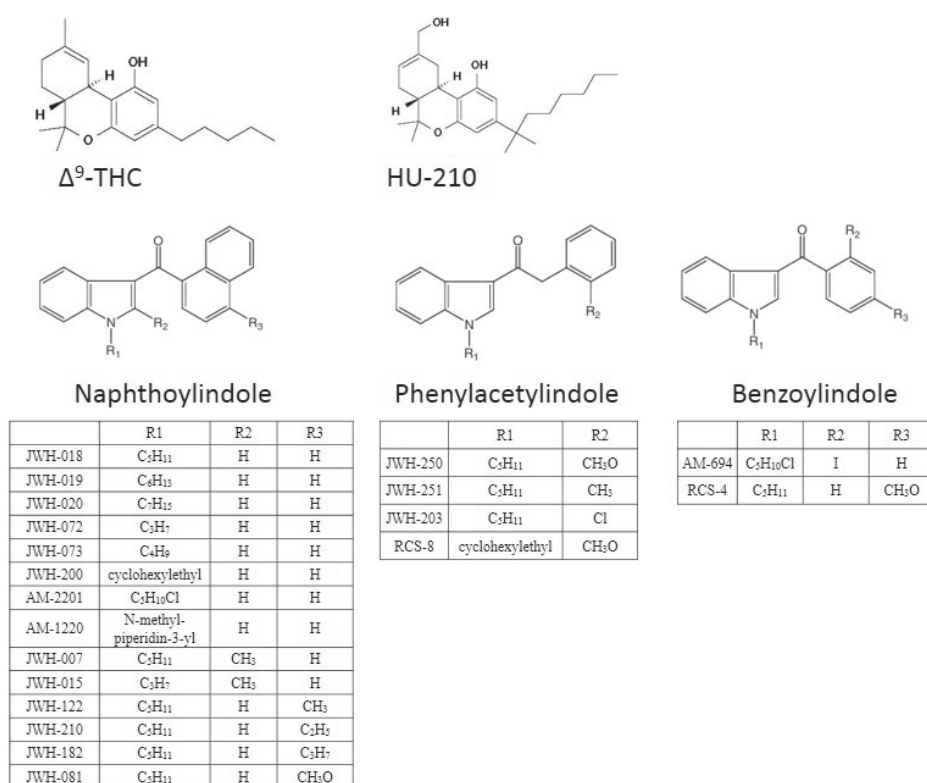


図2 脱法ハーブから検出された化学物質

大麻由来の精神活性物質は、 Δ^9 -THC である。HU-210 は合成カンナビノイドのなかで、 Δ^9 -THC の化学構造を含む classical cannabinoid 誘導体である。合成カンナビノイド：Naphthoylindole 誘導体、Phenylacetylindole 誘導体、Benzoylindole 誘導体が検出されている。

識障害、不安や焦燥感によりパニック発作を引き起こす例も認められている^{2,5)}。また、合成カンナビノイドを含む製品の8ヶ月以上の継続使用により、薬物依存症を発症し、幻聴や被害妄想を伴う精神障害の発現が確認されたケースが報告されている¹⁰⁾。こうした重篤な健康被害の発生は、カンナビノイド CB1 受容体に対する親和性強度と相関性があるとされる^{2,5)}。

当研究部では、合成カンナビノイドの細胞毒性に関して、NG108-15 培養細胞を利用した毒性試験を行っている。培養細胞に合成カンナビノイドを含む脱法ハーブ成分を添加したところ、わずか2時間後に細胞数の減少および消失が確認され、非常に強力な細胞毒性を示した^{6,7)}。細胞毒性の発現においては、カンナビノイド CB1 受容体が重要な役割を果たしていることが明らかになっている^{6,7)}。ヒト脳神経系に対する影響は未だ明らかになっていないが、脱法ハーブに含まれている成分は、ヒトの脳神経系においても強力な毒性を発現させる危険性があると考えられる。

カチノン系化合物

「粉末」「リキッド系」および「脱法ハーブ」に含まれる成分として、覚せい剤と類似の中枢興奮作用を示す「カチノン系化合物」の混在も確認されている。「バスソルト（入浴剤）」、「フレグランスパウダー」、「植物活性薬」などと偽装されて販売さ

れている場合が多い。カチノン系化合物としては、mephedrone、methedrone、 α -PVP および MDPV などが検出されている。海外では、mephedrone および MDPV は粉末状のバスソルトとして販売されており、その強力な興奮作用に基づく暴力事件の発生との関連性が示唆されている。カチノン系化合物は、覚せい剤と同様に脳内ドパミン神経系の制御などを通じて中枢興奮作用、陶酔感を示すとされる。こうした薬物が混在した製品を乱用することを契機に、薬物乱用が止まらない、薬物依存症に陥る危険性は極めて高いと考えられる。一方、当研究部の解析において、マウス初代神経培養細胞に MDPV もしくは α -PVP を含む脱法ハーブ成分を添加したところ、細胞数の減少と神経繊維の消失が確認され、カチノン系化合物は合成カンナビノイドと同様に非常に強力な毒性を有することが明らかになっている。我が国では、こうしたカチノン系化合物の危険性を鑑みて、2012年より MDPV および α -PVP は「麻薬」として規制された。

合成カンナビノイドの包括指定

合成カンナビノイドは、数多くの類縁化合物が合成されていることから、特定の薬物を規制しても、構造の一部が異なる別の薬物が登場するため、規制が追いつかない「いたちごっこ」の状態が続いている。こうした状況を打破するためには、既に有

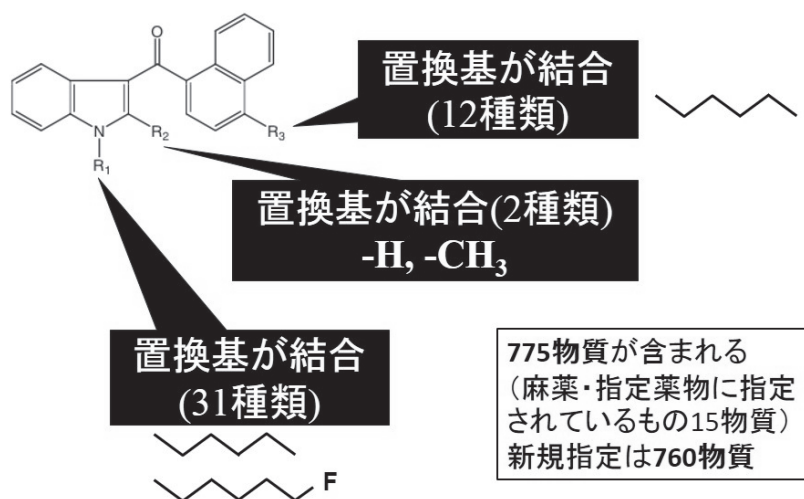


図3 合成カンナビノイドの包括指定

3-(1-naphthoyl) indole 構造において、インドール環 R1=31 種類の置換基（一直鎖状アルキル基（C₅H₁₁基など）、末端のハロゲン基（F, Cl, Br, I）、R2=H もしくは CH₃ およびナフタレン環 R1=12 種類の置換基について規定されている。R1, R2, R3 における置換基の組み合わせを含んだ化学物質 775 物質（新規で 760 物質）が包括指定の物質として指定された。

害作用が確認されている合成カンナビノイドの化学構造に着目して、それと類似構造を有する化合物を一括で規制する「包括指定」の導入が必要であると考えられていた。脱法ハーブに含まれている合成カンナビノイドとして naphthoylindole 誘導体が最も多く検出されていることから、基本骨格の同定や構造各部位における炭素数や置換基の差異に着目した構造活性相関の検討が行われた。その過程で、3-(1-naphthoyl) indole 構造に着目した解析が実施され、特定の位置における一直鎖状アルキル基 (C5H11 基など)、末端のハロゲン基 (F, Cl, Br, I) など、様々な置換基の組み合わせを含んだ化学物質 775 物質 (新規で 760 物質) を包括指定の物質 (指定薬物) として規制された (図 3)。流通の先手を打った有効な規制方法であると考えられる。今後は別の構造を有する化学物質が出現してくる可能性が懸念されるが、別の化学物質においても、その流通実態から基本構造を同定し、「新たな化学構造に着目した包括指定」を実施することで迅速に対応していく必要がある。

おわりに

違法ドラッグ (いわゆる脱法ドラッグ) は麻薬や覚せい剤と類似の作用を示す危険性を有する。また、脱法ハーブなどの製品の中には違法ドラッグに加え未知の有害作用、強力な毒性を有する物質が混入している危険性もある。違法ドラッグの乱用は「未知の成分の薬物依存性や細胞毒性などの有害作用を自らの身体により評価している」といった非常に危険な状況であることは明白である。登場する違法ドラッグは刻一刻と変化することから、薬物乱用の危険性を啓蒙すると共に、新規薬物の検出システムの強化および健康被害の情報収集システムの強化が急務である。

文 献

- 1) 船田正彦. 合成カンナビノイド誘導体の薬理学的特性とその乱用について. 日本アルコー

ル薬物医学会雑誌. 45: 167-174, 2010.

- 2) Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Szabo B, et al.: Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. *Addiction* 108 (3) : 534-544, 2013.
- 3) Howlett AC, Barth F, Bonner TI, et al.: International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* 54 (2) : 161-202, 2002.
- 4) Lindigkeit R, Boehme A, Eiserloh I, et al.: Spice: a never ending story? *Forensic Sci Int.* 191 (1-3) : 58-63, 2009.
- 5) Seely KA, Prather PL, James LP, et al.: Marijuana-based drugs: innovative therapeutics or designer drugs of abuse? *Mol Interv.* 11: 36-51, 2011.
- 6) Tomiyama K, Funada M. Cytotoxicity of synthetic cannabinoids found in "Spice" products: the role of cannabinoid receptors and the caspase cascade in the NG 108-15 cell line. *Toxicol Lett* 207 (1) : 12-17, 2011.
- 7) 富山健一, 船田正彦. カンナビノイド誘導体の弁別刺激特性と細胞毒性. 日本アルコール薬物医学会雑誌. 47: 135-143, 2012.
- 8) Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Ogata J, Goda Y.: Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products. *Forensic Sci Int.* 198 (1-3) : 31-38, 2010.
- 9) Uchiyama N, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, et al.: URB-754: a new class of designer drug and 12 synthetic cannabinoids detected in illegal products. *Forensic Sci Int.* 227 (1-3) : 21-32, 2013.
- 10) Zimmermann US, Winkelmann PR, Pilhatsch M, et al.: Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of "spice gold". *Dtsch Arztebl Int.* 106 (27) : 464-467, 2009.

摂食障害遺伝子研究の現状と展望

The present state and the prospects of genetic study of eating disorders

安藤哲也¹⁾

Tetsuya Ando

I はじめに

摂食障害 (eating disorders, ED) (Anorexia Nervosa, AN や Bulimia Nervosa, BN) は慢性に経過し、治療に反応しない例も少なくない。AN の死亡率は 10% 前後で最も治療が困難な精神・神経疾患の一つである。一刻も早い病態の解明や新規の治療法の開発が望まれる。ED への罹患感受性に遺伝的要因が重要な役割を果たしている。ED の関連遺伝子の解明は、発症や病態の分子メカニズムの解明、予防や診断、治療法の進歩に寄与すると期待される。本稿では ED、特に AN を中心に現在までの遺伝子研究を概観し、今後の展望を述べる。

II 双生児研究ならびの家族研究

ED の罹患感受性への遺伝的要因の関与が、双生児研究や家族内集積性の研究で示されてきた²⁹⁾。スウェーデンの成人双生児女性を対象にした遺伝分析で、遺伝率と共有環境、非共有環境の寄与の割合は、狭義の AN で 0.57、0、0.43、狭義の BN が 0.62、0、0.38 と報告され¹⁸⁾、過去の報告とほぼ一致した^{17, 70)}。発端者 504 名と第一度近親 1831 名での家族内集積研究によると、AN 罹患の相対危険度は AN 発端者の女性第一度近親が 11.3、BN 発端者の第一度近親が 12.3、BN 罹患の相対危険度は AN 発端者の第一度近親が 4.2、BN 発端者の第一度近親が 4.4 であった⁶⁶⁾。ED に関連する摂食態度・行動、心理特性などの量的形質にも遺伝的要因が関与し。一般人口の双生児研究で、やせ願望や身体への不満、完璧主義

の遺伝率が 50% 前後、体格指数 (BMI) の遺伝率が 64% と報告された^{44, 63)}。

III 多因子疾患の罹患感受性遺伝子の探索

感受性遺伝子の探索には疾患メカニズムから関与しそうな候補遺伝子を設定して解析する方法 (ファンクショナルクローニング) と、関連する遺伝子がゲノムのどの領域に存在するかを調べる方法 (ポジショナルクローニング) がある。ED では前者として候補遺伝子法による関連解析が、後者として罹患同胞対による連鎖解析^{16, 23, 31)}とゲノムワイドの関連解析 (genome-wide association study, GWAS)^{55, 71)}が報告されてきた。その他コピー数多型 (Copy number variation, CNV) 解析⁷¹⁾、遺伝子発現や DNA のメチル化を解析したエピジェネティクス研究²⁵⁾、遺伝環境相互作用⁴¹⁾の報告もみられる。次世代シーケンサーの登場によりゲノムの網羅的な解析が可能となり、ED 研究への応用が期待される。

IV 候補遺伝子法

候補遺伝子として 1) 精神疾患、2) 食欲調節、3) 摂食の動機づけや報酬系、4) エネルギー代謝、5) 神経内分泌、6) 免疫・炎症、等に関連した遺伝子が調べられた⁵⁹⁾。

1. 精神疾患に関連する遺伝子

セロトニン (serotonin, 5-HT)

ED では気分障害や不安障害、人格障害の併存、家族歴が多い。5-HT は摂食調節にも関与する。AN 患者の脳脊髄液中の 5-HIAA 濃度の変化や³²⁾。AN と BN での 5-HT 放出薬に対するプロラクチン分泌反応の低下、AN で血小板の 5-HT_{2A} 受容体の結合能の増加が報告されている⁶⁴⁾。AN では脳

1) 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 心身医学研究部

Department of Psychosomatic Research, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry

の5-HT1A受容体結合能の上昇と5-HT2A受容体結合能の低下がみられる⁴³⁾。1997年にCollierらが5HT2A遺伝子のプロモーター領域の-1438G/A多

型とANとの関連を発表して以来、多くの追試がなされた^{2, 20)}。9研究AN872名、対照1656名のメタアナリシスでANとAアレルとの間に有意な関連(オッズ比、1.20)が示された²⁹⁾。しかし316組のANとその両親のトリオでのtransmission disequilibrium test (TDT)解析では関連は認めなかった²⁸⁾。筆者らの日本人を対象にした関連連解では有意な関連はみられなかった²⁾。セロトニントランスポーター(5-HTT)は脳での5-HT機能を調節している。5-HTT linked polymorphic region (5-HT-TLPR)のshort/long (S/L)多型のSアレルで転写効率が低下し、5-HTTの発現と5-HTの取込みが低下する。5-HTTLPRとEDとの関連研究が多数報告され³⁴⁾、8研究AN602名、BN413名、対照960名のメタアナリシスではANはSアレルと有意に関連し、SアレルとSアレル保有者のオッズ比は其々1.41と1.42であった。一方、BNとSアレルとの間に有意な関連は見られなかった⁴⁷⁾。

脳由来神経栄養因子 (brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF)

脳の発達における神経細胞の生存や分化に役割を果たし、学習や記憶、摂食調節にも関係する³³⁾。AN患者の血清BDNF濃度は対照やBNに比較して低下している⁵⁶⁾。BDNF遺伝子のVal66Met多型は翻訳後の蛋白のプロセッシングや分泌に影響する。Val66Met多型のMetアレルが制限型ANと関連することが報告され⁶⁰⁾、ヨーロッパの6カ国のAN753名、BN389名の関連解析でも66Metアレルの頻度がEDの全ての病型で高いことや最低BMIの値との関連が示された⁶¹⁾。5研究ED1733名、対照1811名のメタアナリシスで、Metアレル保有者のEDのオッズ比は1.36で有意と報告された³⁰⁾。さらにBDNFに特異的な受容体NTRK2のSNPsとハプロタイプが、ED感受性や損害回避の強さ、最低BMIの値と関連することが報告された⁶¹⁾。しかし、筆者らの日本人AN689名、対照573名の解析ではVal66Met多型とANとの関連や、BMIや損害回避との関連は否定的であった⁷⁾。

ノルエピネフリン (norepinephrine, NE)

摂食開始行動や、気分や不安などの情動にも関係する。回復後正常体重を維持したAN患者では血液中と脳脊髄液中のNEおよび代謝産物MHPGの濃度が低下している⁴²⁾。Urwinら⁶⁷⁾は87トリオでのTDT解析でNEトランスポーター (NET) 遺伝子の

表1 これまでの候補遺伝子法による関連解析のまとめ

有意な関連が認められ、別の研究でも関連が報告されたもの
λ SK3チャンネル (<i>KCNN3</i>) ³²⁾
λ アグーチ関連ペプチド, AgRP (<i>AGRP</i>) ^{33, 34)}
λ オピオイド受容体デルタ1 (<i>OPRD1</i>) ^{61, 62)}
λ セロトニン受容体1D, 5-HT _{1D} (<i>HTR1D</i>) ^{61, 62)}
メタアナリシスで関連が認められたもの(否定的な報告もあり)
λ セロトニントランスポーター, 5-HTT (<i>SLC6A4</i>) ^{21, 22)}
λ セロトニン受容体2A, 5-HT _{2A} (<i>HTR2A</i>) ^{1, 18, 19)}
λ 脳由来神経栄養因子, BDNF (<i>BDNF</i>) ^{25, 27, 28, 71)}
関連が報告されているが再現性の報告がまだないもの
λ NMDA受容体NR2Bサブユニット (<i>GRIN2B</i>) ³²⁾
λ Neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2 (<i>NTRK2</i>) ²⁶⁾
λ Growth hormone secretagogue receptor (<i>GHSR</i>) ⁴³⁾
λ グレリンO-アシルトランスフェラーゼ, GOAT (<i>MBOAT4</i>) ⁴⁴⁾
λ コレシストキニン, CCK (<i>CCK</i>) ⁴⁵⁾
λ ドパミン受容体D2 (<i>DRD2</i>) ⁵²⁾
λ ドパミン受容体D2 (<i>DRD4</i>) ⁵³⁾
λ エストロゲン受容体1 (ESRα) (<i>ESR1</i>) ⁶⁴⁾
λ armadillo repeat gene deleted in velocardiofacial syndrome (<i>ARVCF</i>) ⁷²⁾
λ spermatogenesis associated 17 (<i>SPATA17</i>) ¹¹⁾
λ コンタクチン5, contactin5 (<i>CNTN5</i>) ¹¹⁾
λ トリプトファンハイドロキシラーゼ2 (<i>TPH2</i>) ⁷³⁾
関連について肯定、否定の両方の報告があるもの
λ カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ, COMT (<i>COMT</i>) ^{55-57, 72, 74)}
λ ノルエピネフリントランスポーター, NET (<i>SLC6A2</i>) ^{30, 31)}
λ ghrelin / obestatin prepropeptide (<i>GHRL</i>) ^{34, 39, 75-77)}
λ 脱共役蛋白-2, UCP-2 (<i>UCP2</i>) ⁴⁹⁻⁵¹⁾
λ 脱共役蛋白-3, UCP-3 (<i>UCP3</i>) ⁴⁹⁻⁵¹⁾
λ Fat mass and obesity associate (<i>FTO</i>) ^{67, 68)}
λ カンナビノイド受容体1, CBI (<i>CNRI</i>) ⁵⁸⁻⁶⁰⁾
λ Fatty acid amide hydrolase (<i>FAAH</i>) ^{59, 60)}
λ 腫瘍壊死因子α, TNFα (<i>TNFA</i>) ^{65, 66)}
λ エストロゲン受容体2 (ESRβ) (<i>ESR2</i>) ^{46, 63)}
関連が認められなかったと報告されたもの
λ セロトニン受容体1, 5-HT1 (<i>HTR1</i>) ⁷⁸⁾
λ セロトニン受容体7, 5-HT7 (<i>HTR7</i>) ⁷⁸⁾
λ プレオピオメラノコルチン (<i>POMC</i>) ⁴⁷⁾
λ ニューロペプチドY受容体Y1 (<i>NPY1R</i>) ⁷⁹⁾
λ ニューロペプチドY受容体Y5 (<i>NPY5R</i>) ⁷⁹⁾
λ レプチン (<i>LEP</i>) ⁸⁰⁾
λ レプチン受容体 (<i>LEPR</i>) ⁴⁸⁾
λ コレシストキンA受容体 (<i>CCKAR</i>) ⁴³⁾
λ アドレナリン受容体ベータ3 (<i>ADRB3</i>) ⁸¹⁾

プロモーター多型と制限型のANとの関連を報告したが、この結果は追試で再現されなかった³⁸⁾。

グルタミン酸 NMDA 受容体

神経興奮の伝達に関与し、摂食の調節にも関係する。90 トリオでの TDT や HRR 解析により、NMDA 受容体 NR2B サブユニットの多型および NMDA 受容体のイオン流を調節する SK3 チャンネル遺伝子領域の CAG 反復配列と AN との関連が報告された⁴⁶⁾。

2. 食欲調節に関連する遺伝子

AN は著しいやせが維持されるのが特徴であり摂食・体重調節機構の脆弱性が疑われる。

アグーチ関連ペプチド (agouti-related peptide, AgRP)

Melanocortin4 受容体のアンタゴニストで、飢餓により発現が増加して摂食と体重増加を促進する。AGRP 遺伝子の 706G/A (Ala67Thr) 多型は AN との有意な関連が報告され⁶⁹⁾、TDT 解析でも確認された²¹⁾。この多型はマクロ栄養素の摂取と関係しているとされる。

グレリン (ghrelin)

主として胃から分泌され、成長ホルモン分泌を刺激し、摂食促進し、脂肪代謝を減少させ、体重を増加させる。血中グレリン濃度は食前に上昇し、食後低下する⁴⁵⁾。肥満者で低く、痩せた人で高い⁸⁾。AN 患者では血中グレリン濃度が上昇しているが、活性型のグレリンは必ずしも上昇していない³⁶⁾。BN では食後もグレリン濃度があまり低下せず、摂食衝動が持続する理由と考えられる⁵⁰⁾。筆者らによりグレリン遺伝子の Leu72Met 多型と 3056T/C 多型およびこの二つの多型によるハプロタイプと BN との関連⁴⁾が報告されたが、否定的な報告もある⁴⁸⁾。また筆者らは 3056T/C 多型が制限型の AN の経過における体重の回復の速さに関連していることを報告した⁶⁾。さらに Leu72Met 多型と 3056T/C 多型が健常女性の体型や血中グレリン濃度、身体への不満とグレリン遺伝子多型が関連することを報告した⁵⁾。そのほか、グレリン受容体 growth hormone secretagogue receptor (GHSR) 遺伝子の多型と BN との関連⁴⁹⁾、グレリンの活性化に関係する ghrelin O-acyltransferase (GOAT) 遺伝子の複数の SNP と AN との関連⁵³⁾が報告されている。

コレシストキニン (cholecystokinin, CCK)

十二指腸の粘膜細胞から分泌され中枢神経系の

CCK 受容体および迷走神経を介して食欲を抑制する。CCK の遺伝子 3' 領域の多型と AN とが関連することが報告された²²⁾。

その他

摂食促進ペプチドの neuropeptide Y (NPY) の Y1 および Y5 受容体と AN との関連は認められなかった⁶²⁾。摂食抑制に作用する レプチン leptin 遺伝子の多型と AN や BN との関連³⁵⁾やレプチン受容体と AN との関連もみとめられなかった⁵⁸⁾。

3. エネルギー代謝に関連する遺伝子

脱共役タンパク uncoupling protein (UCP)

AN 患者ではエネルギー消費の異常が報告されている。Campbell ら¹⁹⁾は UCP-2/3 gene cluster 近傍のマーカー (D11S911) を調べ、AN では allele 13 の頻度が高いことを見出した。しかし、追試では関連は確認されなかった³⁷⁾。筆者らは UCP-2 および UCP-3 遺伝子の機能的な多型について日本人で解析したが有意な関連は認められなかった³⁾。

アドレナリン受容体

肥満関連遺伝子である β 3-adrenergic receptor 遺伝子 (ADRB3) の Typ64Arg 多型³⁴⁾と AN との関連は認められなかった。

4. 摂食行動の動機づけと報酬に関連する遺伝子

ドパミン

食欲調節、体重調節や報酬一行動の強化に関与している。DRD2 遺伝子の翻訳効率に影響する -141C/insertion/deletion 多型、エクソン7の複数の SNP やハプロタイプと AN との関連が示された¹²⁾。また DRD4 の SNP とハプロタイプと AN との関連が報告された⁹⁾。DRD3 遺伝子との関連は認められなかった¹⁵⁾。

カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT)

ドパミンやノルエピネフリンの不活化過程の酵素である。COMT 遺伝子の Val158Met 多型は酵素活性の高低に関係する。イスラエル人の 51 トリオでの HRR 解析と TDT 解析で AN 患者では高活性アレル頻度が高いこと報告された²⁶⁾。しかしこの結果は、欧州多施設による 372 トリオでの TDT 解析では再現されなかった²⁷⁾。最近の 8 研究、AN2021 例と対照 2848 例のメタアナリシスでも有意な関連は認められなかった¹³⁾。

エンドカンナビノイド系 (endocannabinoid system)

食欲調節を含む多くの生理機能に関与している。Central cannabinoid receptor 1 (CB1) の knockout mice では通常の給餌では変化はないが制限給餌後の反跳性過食行動が消失する。ヒトの CB1 受容体遺伝子 (CNR1) の 3塩基反復配列と AN との関連が報告され⁶⁵⁾、CNR1 の SNP やエンドカンナビノイド分解酵素の fatty acid amide hydrolase (FAAH) の SNP と AN との関連も報告されたが⁵¹⁾、否定的な報告もみられる⁵²⁾。筆者らは日本人の AN762名、対照 605名で FAAH 遺伝子の機能的な 385 C/A SNP と AN、特に制限型の AN との関連を示した(論文印刷中)。

オピオイド受容体

食物摂取による快感を仲介しており、これには主に μ オピオイド受容体が、一部は δ 受容体に関与している。後に述べるように AN の罹患同法対解析により連鎖の認められた領域には δ オピオイド受容体 OPRD1 遺伝子が含まれている。Bergen ら¹⁰⁾ は OPRD1 の 3つの SNP と AN との関連を報告した。Brown ら¹⁴⁾ も OPRD1 の別の SNP と AN との関連をみとめた。

5. 神経内分泌系の遺伝子

エストロゲン受容体

ED 患者は女性に多く、エストロゲンレベルが急上昇する思春期前後に多く発症する。Rosenkranz ら⁶²⁾ はエストロゲン受容体 ESR2 の 1082G/A 多型の G アレルと AN との関連を報告したが、Eastwood ら²⁴⁾ は 1082G/A 多型 A アレルが AN 患者で頻度が高かったと逆の結果を報告した。French の AN321 家族での TDT 解析で ESR1 の SNP が関連したと報告され⁶⁸⁾、German の制限型 AN の家族でも ESR1 の SNP との関連が認められた⁶⁸⁾。

6. 免疫・炎症に関連する遺伝子

サイトカインの一種の TNF α は摂食抑制や視床下部-下垂体-副腎皮質軸 (HPA axis) の刺激作用を持つ。AN では TNF α 血中濃度の上昇や HPA axis の活動亢進が報告されている。Kanbur ら⁴⁰⁾ は TNF α 遺伝子の転写活性を上昇させる -308G/A 多型と AN との関連を報告した。筆者らの解析では日本人サンプルでは -308G/A 多型は認めず、プロモーター領域の別の多型との AN との関連を調べたが有意な差はなかった¹⁾。

7. その他

大規模集団での GWAS で BMI や肥満との関連が証明されている Fat mass and obesity-associated gene (FTO) の SNP (rs9939609) と摂食障害との関連が検討された。否定的な報告³⁹⁾ と AN および BN と関連するとの報告⁵⁴⁾ がある。後者では肥満のリスクに関係する A アレルの頻度が AN と BN のいずれでも高かったと報告しており興味深い。

8. 多数の候補遺伝子を同時に調べた研究

Pinheiro らは先行研究などから 182 の候補遺伝子を選びそれらをカバーする 5151 の SNP を設定して AN1085名と対照 677名で関連解析を実施した。しかし、いずれの SNP あるいはハプロタイプにおいても有意な関連はみとめられなかった⁵⁷⁾。

9. 候補遺伝子解析のまとめ

メタアナリシスで HTR2A の -1438G/A 多型、5-HTT 遺伝子の 5-HTTLPR 多型、BDNF の Val-66Met 多型と AN との関連が報告されたが否定的な報告もある。多くの候補遺伝子解析は小規模な研究や少数の報告にとどまり肯定、否定とも結論し難い。182 の候補遺伝子を設定し約 1000 名のケースを用いた Pinheiro ら⁵⁷⁾ の研究で関連する遺伝子が見つからなかったことは、候補遺伝子研究の難しさとポジショナルクローニングの必要性を示している。

IV 連鎖解析 (罹患同胞対解析)

欧米の共同研究グループ Price Foundation Collaborative Group は¹¹⁾、AN の発端者と AN ないし他の ED の、あわせて少なくとも 2 人の ED 患者をもつ 192 の家族で罹患同胞対連鎖解析を実施したが明らかな連鎖は見出されなかった。そこで少なくとも 2 人の制限型の AN 患者を含む 37 家族に絞って解析したところ、第 1 染色体上に AN 感受性領域が存在することが示唆された³¹⁾。さらに 196 家族で共変量としてやせ願望と強迫性の二つの行動傾向を導入して解析したところ、第 1、第 2、第 13 染色体に連鎖が示唆された²³⁾。連鎖の認められた Chr1p36.3-34.3 の領域には HTR1D1 と OPRD1、ヒポクレチン受容体 HCTR1 の遺伝子が存在する。Bergen らは HTR1D1 と OPRD1 の SNPs と AN との間に有意な関連を報告した¹⁰⁾。HTR1D と OPRD1

の SNP と AN との関連は別の独立サンプルでの関連解析でも認められた¹⁴⁾。BN ついても同じグループによる 308 家族を用いた罹患同胞対連鎖解析で第 10 染色体に連鎖する領域が二ヶ所見いだされ、一つが BN の自己誘発性嘔吐に、もう一つがむちゃ食いや衝動性や強迫性に関連することが示唆された¹⁶⁾。

V ゲノムワイド関連解析

筆者らは Nakabayashi らと共同で、23,465 個のマイクロサテライトマーカーを用いて、日本人の AN サンプルで世界初の GWAS を実施し、10 箇所の AN 感受性候補領域を同定した。続く SNPs 関連解析により最終的に二つの遺伝子座（11q22 領域の CNTN5 遺伝子第 9 エクソン近傍、1q41 領域の SPATA17 遺伝子 3' 下流領域）を新規 AN 感受性ゲノム領域として同定し報告した⁵⁵⁾。CNTN5 は中枢神経系に発現する免疫グロブリン様神経接着分子 Contactin 5 をコードし、軸索伸長やシナプス形成に関与している。SPATA17 (spermatogenesis associated¹⁷⁾ は精巣で高発現する機能未知の遺伝子であり、その機能の解明が待たれる。

International HapMap Project によるヒトゲノム DNA 配列中の多型の一般集団におけるパターン (SNP ハプロタイプ) の特定と高密度 SNP チップを用いた SNP タイピング技術の確立によりゲノム全体を網羅する SNP マーカーを用いた GWAS の実施が容易になった。これにより生活習慣病、多因子疾患の疾患関連遺伝子が相次いで同定された。

Wang らは約 610,000 SNPs のマイクロアレイを用いた AN 1033 例と対照 3733 例の GWAS を報告した。ゲノムワイドの有意水準 ($P < 1 \times 10^{-8}$) に達したマーカーはなかったが、7q21 領域の ZNF804B 内のマーカーが最も高い P 値を示した ($P = 1.6 \times 10^{-6}$)。ZNF804B のパラログである ZNF804A は統合失調症との関連が報告されている。また、CSR-P2BP、NTNG1、AKAP6、CDH9 近傍のマーカーも有意水準レベルが高かった ($P = 1.7 \times 10^{-6} \sim 7.8 \times 10^{-6}$)⁷¹⁾。

国際コンソーシアム (Genetic Consortium for Anorexia Nervosa; GCAN) は Caucasian の AN4000 例とコントロール 4000 例を対象に SNPs と CNV の GWAS を実施しており、筆者らも再現性試験に参加している。近く解析結果が公表される予定である。

VII エピジェネティクス解析

ゲノムの持つ遺伝情報の発現は塩基配列と転写装置のみならず、ゲノム DNA とヒストンなどの蛋白質から構成されるクロマチンの化学的、構造的な修飾による制御を受けており、エピジェネティクスとよばれている。Frieling らは AN と BN 患者群の末梢血の dopamine transporter (DAT)、DRD2、DRD4 受容体遺伝子 mRNA の発現およびプロモーター領域のメチル化を対照群と比較し、AN と BN で DAT の発現が上昇し DRD2 の発現が低下していること、DAT プロモーターの高メチル化が AN と BN で、DRD2 プロモーターの高メチル化が AN でみられることを報告し DA 系のエピジェネティックな調節異常があることを示唆した²⁵⁾。

VIII 今後の展望

統合失調症、うつ病などの精神・神経疾患や生活習慣病では既に多数の GWAS が報告され成果をあげている。しかし ED に関してはようやく小中規模の GWAS が報告されはじめた状況である。一方、既に GWAS の限界も指摘されている。すなわちリスクがきわめて小さい変異しか同定できず、出現頻度は低いがリスクの大きい変異は検出することが難しい。

遺伝子の重複や欠失により遺伝子の個数 (コピー数) の個人差が生じる CNV は自閉症や統合失調症との関連が報告されており、AN での解析結果も近く報告される。エピジェネティクスや遺伝-環境相互作用の研究の進展も期待される。

2007 年に登場した次世代シーケンサーの登場により個人のゲノム配列を効率的に短時間に解析することが可能になった。蛋白質に翻訳される領域で全ゲノムの 1.5% 程度を占めるエクソンに絞って網羅的に配列解析するエクソーム解析は、全ゲノムの解析に比較してより安価に行うことができ、ED 感受性遺伝子研究の方向性のひとつと考えられる。

IX 終わりに

ED の生物学的な病因の解明や、有効な治療法の開発は十分には進んでいない。ED は精神疾患の中

では遺伝的要因の関与が比較的大きい。現在までに罹患同胞対連鎖解析、候補遺伝子法による相関解析、GAWSが報告された。ゲノム解析技術の革新とパーソナルゲノムの時代の到来により、EDの感受性遺伝子研究も新たな段階を迎えつつある。感受性遺伝子を発見することで、EDに特異的なバイオマーカーの開発、発症・持続メカニズムの解明、発症・経過の予測、早期診断、創薬、治療法の開発等の研究の基盤となり、オーダーメイド医療の実現に寄与することが期待される。

文 献

- 1) Ando T, Ishikawa T, Kawamura N, et al.: Analysis of tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphisms in anorexia nervosa. *Psychiatr Genet* 11: 161-164, 2001.
- 2) Ando T, Komaki G, Karibe M, et al.: 5-HT2A promoter polymorphism is not associated with anorexia nervosa in Japanese patients. *Psychiatr Genet* 11: 157-160, 2001.
- 3) Ando T, Kodama N, Ishikawa T, et al.: Uncoupling protein-2/3 gene polymorphism is not associated with anorexia nervosa. *Psychiatr Genet* 14: 215-218, 2004.
- 4) Ando T, Komaki G, Naruo T, et al.: Possible role of preproghrelin gene polymorphisms in susceptibility to bulimia nervosa. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141B: 929-934, 2006.
- 5) Ando T, Ichimaru Y, Konjiki F, et al.: Variations in the preproghrelin gene correlate with higher body mass index, fat mass, and body dissatisfaction in young Japanese women. *Am J Clin Nutr* 86: 25-32, 2007.
- 6) Ando T, Komaki G, Nishimura H, et al.: A ghrelin gene variant may predict crossover rate from restricting-type anorexia nervosa to other phenotypes of eating disorders: a retrospective survival analysis. *Psychiatr Genet* 20: 153-159, 2010.
- 7) Ando T, Ishikawa T, Hotta M, et al.: No association of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with anorexia nervosa in Japanese. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics* 159B: 48-52, 2012.
- 8) Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, et al.: Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 86: 4753-4758, 2001.
- 9) Bachner-Melman R, Lerer E, Zohar AH, et al.: Anorexia nervosa, perfectionism, and dopamine D4 receptor (DRD4). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B: 748-756, 2007.
- 10) Bergen AW, van den Bree MBM, Yeager M, et al.: Candidate genes for anorexia nervosa in the 1p33-36 linkage region: serotonin 1D and delta opioid receptor loci exhibit significant association to anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 8: 397-406, 2003.
- 11) Bergen AW, Yeager M, Welch R, et al.: Candidate gene analysis of the Price Foundation anorexia nervosa affected relative pair dataset. *Curr Drug Target CNS Neurol Disord* 2: 41-51, 2003.
- 12) Bergen AW, Yeager M, Welch RA, et al.: Association of multiple DRD2 polymorphisms with anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology* 30: 1703-1710, 2005.
- 13) Brandys MK, Slof-Op't Landt MC, van Elburg AA, et al.: Anorexia nervosa and the Val158Met polymorphism of the COMT gene: meta-analysis and new data. *Psychiatr Genet* 22: 130-136, 2012.
- 14) Brown KM, Bujac SR, Mann ET, et al.: Further evidence of association of OPRD1 & HTR1D polymorphisms with susceptibility to anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 61: 367-373, 2007.
- 15) Bruins-Slot L, Gorwood P, Bouvard M, et al.: Lack of association between anorexia nervosa and D3 dopamine receptor gene. *Biol Psychiatry* 43: 76-78, 1998.
- 16) Bulic C: Significant linkage on chromosome

- 10p in families with bulimia nervosa. *Am J Hum Genet* 72: 200-207, 2003.
- 17) Bulik CM, Sullivan PF, Wade TD, et al.: Twin studies of eating disorders: a review. *Int J Eat Disord* 27: 1-20, 2000.
- 18) Bulik CM, Thornton LM, Root TL, et al.: Understanding the relation between anorexia nervosa and bulimia nervosa in a Swedish national twin sample. *Biol Psychiatry* 67: 71-77, 2010.
- 19) Campbell DA, Sundaramurthy D, Gordon D, et al.: Association between a marker in the UCP-2/UCP-3 gene cluster and genetic susceptibility to anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 4: 68-70, 1999.
- 20) Collier DA, Arranz MJ, Li T, et al.: Association between 5-HT_{2A} gene promoter polymorphism and anorexia nervosa. *Lancet* 350: 412, 1997.
- 21) Dardennes RM, Zizzari P, Tolle V, et al.: Family trios analysis of common polymorphisms in the obestatin/ghrelin, BDNF and AGRP genes in patients with Anorexia nervosa: association with subtype, body-mass index, severity and age of onset. *Psychoneuroendocrinology* 32: 106-113, 2007.
- 22) de Krom M, Hendriks J, Hillebrand J, et al.: A polymorphism in the 3' untranslated region of the CCK gene is associated with anorexia nervosa in Dutch patients. *Psychiatr Genet* 16: 239, 2006.
- 23) Devlin B, Bacanu SA, Klump KL, et al.: Linkage analysis of anorexia nervosa incorporating behavioral covariates. *Hum Mol Genet* 11: 689-696, 2002.
- 24) Eastwood H, Brown KM, Markovic D, et al.: Variation in the ESR1 and ESR2 genes and genetic susceptibility to anorexia nervosa. *Molecular psychiatry* 7: 86-89, 2002.
- 25) Frieling H, Romer KD, Scholz S, et al.: Epigenetic dysregulation of dopaminergic genes in eating disorders. *Int J Eat Disord* 43: 577-583, 2010.
- 26) Frisch A, Laufer N, Danziger Y, et al.: Association of anorexia nervosa with the high activity allele of the COMT gene: a family-based study in Israeli patients. *Mol Psychiatry* 6: 243-245, 2001.
- 27) Gabrovsek M, Brecelj-Anderluh M, Bellodi L, et al.: Combined family trio and case-control analysis of the COMT Val158Met polymorphism in European patients with anorexia nervosa. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 124: 68-72, 2004.
- 28) Gorwood P, Ades J, Bellodi L, et al.: The 5-HT (2A) -1438G/A polymorphism in anorexia nervosa: a combined analysis of 316 trios from six European centres. *Mol Psychiatry* 7: 90-94, 2002.
- 29) Gorwood P, Kipman A and Foulon C: The human genetics of anorexia nervosa. *Eur J Pharmacol* 480: 163-170, 2003.
- 30) Gratacos M, Gonzalez JR, Mercader JM, et al.: Brain-derived neurotrophic factor Val66Met and psychiatric disorders: meta-analysis of case-control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders, and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 61: 911-922, 2007.
- 31) Grice DE, Halmi KA, Fichter MM, et al.: Evidence for a susceptibility gene for anorexia nervosa on chromosome 1. *Am J Hum Genet* 70: 787-792, 2002.
- 32) Han L, Nielsen DA, Rosenthal NE, et al.: No coding variant of the tryptophan hydroxylase gene detected in seasonal affective disorder, obsessive-compulsive disorder, anorexia nervosa, and alcoholism. *Biol Psychiatry* 45: 615-619, 1999.
- 33) Hashimoto K, Koizumi H, Nakazato M, et al.: Role of brain-derived neurotrophic factor in eating disorders: recent findings and its pathophysiological implications. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 29: 499-504, 2005.
- 34) Hinney A, Barth N, Ziegler A, et al.: Serotonin transporter gene-linked polymorphic region: allele distributions in relationship to

- body weight and in anorexia nervosa. *Life Sci* 61: PL 295-303, 1997.
- 35) Hinney A, Becker I, Heibult O, et al.: Systematic mutation screening of the pro-opiomelanocortin gene: identification of several genetic variants including three different insertions, one nonsense and two missense point mutations in probands of different weight extremes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 83: 3737-3741, 1998.
 - 36) Hotta M, Ohwada R, Katakami H, et al.: Plasma levels of intact and degraded ghrelin and their responses to glucose infusion in anorexia nervosa. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 89: 5707-5712, 2004.
 - 37) Hu X, Murphy F, Karwautz A, et al.: Analysis of microsatellite markers at the UCP2/UCP3 locus on chromosome 11q13 in anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 7: 276-277, 2002.
 - 38) Hu X, Karwautz A, Wagner G, et al.: No association between a promoter polymorphism in the noradrenaline transporter gene and anorexia nervosa. *Psychiatr Genet* 17: 247-248, 2007.
 - 39) Jonassaint CR, Szatkiewicz JP, Bulik CM, et al.: Absence of association between specific common variants of the obesity-related FTO gene and psychological and behavioral eating disorder phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 156B: 454-461, 2011.
 - 40) Kanbur N, Mesci L, Derman O, et al.: Tumor necrosis factor alpha-308 gene polymorphism in patients with anorexia nervosa. *Turk J Pediatr* 50: 219-222, 2008.
 - 41) Karwautz AF, Wagner G, Waldherr K, et al.: Gene-environment interaction in anorexia nervosa: relevance of non-shared environment and the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry* 16: 590-592, 2011.
 - 42) Kaye WH, Ebert MH, Raleigh M, et al.: Abnormalities in CNS monoamine metabolism in anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 41: 350-355, 1984.
 - 43) Kaye WH, Fudge JL and Paulus M: New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nature reviews. Neuroscience* 10: 573-584, 2009.
 - 44) Keski-Rahkonen A, Bulik CM, Neale BM, et al.: Body dissatisfaction and drive for thinness in young adult twins. *Int J Eat Disord* 37: 188-199, 2005.
 - 45) Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al.: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402: 656-660, 1999.
 - 46) Koronyo-Hamaoui M, Frisch A, Stein D, et al.: Dual contribution of NR2B subunit of NMDA receptor and SK3 Ca (2+) -activated K+ channel to genetic predisposition to anorexia nervosa. *J Psychiatr Res* 41: 160-167, 2007.
 - 47) Lee Y and Lin PY: Association between serotonin transporter gene polymorphism and eating disorders: a meta-analytic study. *Int J Eat Disord* 43: 498-504, 2010.
 - 48) Liu B, Garcia EA and Korbonits M: Genetic studies on the ghrelin, growth hormone secretagogue receptor (GHSR) and ghrelin O-acyl transferase (GOAT) genes. *Peptides* 32: 2191-2207, 2011.
 - 49) Miyasaka K, Hosoya H, Sekime A, et al.: Association of ghrelin receptor gene polymorphism with bulimia nervosa in a Japanese population. *J Neural Transm* 113: 1279-1285, 2006.
 - 50) Monteleone P, Martiadis V, Fabrazzo M, et al.: Ghrelin and leptin responses to food ingestion in bulimia nervosa: implications for binge-eating and compensatory behaviours. *Psychol Med* 33: 1387-1394, 2003.
 - 51) Monteleone P, Bifulco M, Di Filippo C, et al.: Association of CNR1 and FAAH endocannabinoid gene polymorphisms with anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence for synergistic effects. *Genes, brain, and behavior* 8: 728-732, 2009.

- 52) Muller TD, Reichwald K, Bronner G, et al.: Lack of association of genetic variants in genes of the endocannabinoid system with anorexia nervosa. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2: 33, 2008.
- 53) Muller TD, Tschop MH, Jarick I, et al.: Genetic variation of the ghrelin activator gene ghrelin O-acyltransferase (GOAT) is associated with anorexia nervosa. *J Psychiatr Res* 45: 706-711, 2011.
- 54) Muller TD, Greene BH, Bellodi L, et al.: Fat mass and obesity-associated gene (FTO) in eating disorders: evidence for association of the rs9939609 obesity risk allele with bulimia nervosa and anorexia nervosa. *Obes Facts* 5: 408-419, 2012.
- 55) Nakabayashi K, Komaki G, Tajima A, et al.: Identification of novel candidate loci for anorexia nervosa at 1q41 and 11q22 in Japanese by a genome-wide association analysis with microsatellite markers. *J Hum Genet* 54: 531-537, 2009.
- 56) Nakazato M, Hashimoto K, Shimizu E, et al.: Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in female patients with eating disorders. *Biological psychiatry* 54: 485-490, 2003.
- 57) Pinheiro AP, Bulik CM, Thornton LM, et al.: Association study of 182 candidate genes in anorexia nervosa. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 153B: 1070-1080, 2010.
- 58) Quinton ND, Meechan DW, Brown K, et al.: Single nucleotide polymorphisms in the leptin receptor gene: studies in anorexia nervosa. *Psychiatr Genet* 14: 191-194, 2004.
- 59) Rask-Andersen M, Olszewski PK, Levine AS, et al.: Molecular mechanisms underlying anorexia nervosa: focus on human gene association studies and systems controlling food intake. *Brain research reviews* 62: 147-164, 2010.
- 60) Ribases M, Gratacos M, Armengol L, et al.: Met66 in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) precursor is associated with anorexia nervosa restrictive type. *Mol Psychiatry* 8: 745-751, 2003.
- 61) Ribases M, Gratacos M, Badia A, et al.: Contribution of NTRK2 to the genetic susceptibility to anorexia nervosa, harm avoidance and minimum body mass index. *Molecular psychiatry* 10: 851-860, 2005.
- 62) Rosenkranz K, Hinney A, Ziegler A, et al.: Systematic mutation screening of the estrogen receptor beta gene in probands of different weight extremes: identification of several genetic variants. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 83: 4524-4527, 1998.
- 63) Rutherford J, McGuffin P, Katz RJ, et al.: Genetic influences on eating attitudes in a normal female twin population. *Psychol Med* 23: 425-436, 1993.
- 64) Schmidt U: Aetiology of eating disorders in the 21st century. *European Child & Adolescent Psychiatry* 12: 30-37, 2003.
- 65) Siegfried Z, Kanyas K, Latzer Y, et al.: Association study of cannabinoid receptor gene (CNR1) alleles and anorexia nervosa: differences between restricting and binge/purging subtypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 125: 126-130, 2004.
- 66) Strober M: Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *Am J Psychiatry* 157: 93-401, 2000.
- 67) Urwin RE, Bennetts B, Wilcken B, et al.: Anorexia nervosa (restrictive subtype) is associated with a polymorphism in the novel norepinephrine transporter gene promoter polymorphic region. *Mol Psychiatry* 7: 652-657, 2002.
- 68) Versini A, Ramoz N, Le Strat Y, et al.: Estrogen receptor 1 gene (ESR1) is associated with restrictive anorexia nervosa. *Neuropsychiatry*

- chopharmacology 35: 1818-1825, 2010.
- 69) Vink T, Hinney A, van Elburg AA, et al.: Association between an agouti-related protein gene polymorphism and anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 6: 325-328, 2001.
- 70) Wade TD, Bulik CM, Neale M, et al.: Anorexia nervosa and major depression: shared genetic and environmental risk factors. *Am. J. Psychiatry* 157: 469-471, 2000.
- 71) Wang K, Zhang H, Bloss CS, et al.: A genome-wide association study on common SNPs and rare CNVs in anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 16: 949-959, 2011.

自閉症研究のエンドフェノタイプ

Endophenotype of Autism research

高橋秀俊¹⁾、神尾陽子¹⁾

Hidetoshi Takahashi, Yoko Kamio

1. はじめに：エンドフェノタイプについて

近年、発達障害は私たちの社会の大きな課題となっており、児童に限らず、成人の発達障害に対するサービスの充実がますます求められている。発達障害のなかでも、自閉症スペクトラム障害（Autism Spectrum Disorders: ASD）は生後まもなくから症状が現われる精神神経発達障害で、社会的相互作用の質的障害、コミュニケーション障害、反復的・常同的行動を伴う想像力の障害を様々な程度に伴い、社会生活や家庭生活に深刻な支障をきたす³⁰⁾。残念ながら、脳科学の進歩にもかかわらず、ASDの中核症状に有効な薬物は現段階ではなく、ASDの病態解明および治療法の開発に対する社会の要請はきわめて大きく、これまでの基礎的・臨床的研究を飛躍的に進展するための新たな方策が求められている。

ASDは強い遺伝的関与の想定のもと、遺伝子関連解析が行われており、ASDの疾患異種性が高いこともあってか、多数のASD関連遺伝子が同定されてきたが、ASDの高い有病率や遺伝率を説明するためには、遺伝子発現解析など包括的に組み合わせる複雑な遺伝・環境相互作用を検討するなど、今後新たな知見の蓄積がまたれるところである^{7, 20, 45)}。これは統合失調症などのASD以外の主要な精神障害、さらには、高血圧・糖尿病・がんなどの多くの複雑疾患に共通している²⁴⁾。ASDの遺伝子研究の難しさの一つには、精神障害・発達障害全体に共通する診断にかかわる問題点が関係している。ASDの場合、疾患異種性が高く、他の発達障害や

精神障害の合併も多く、診断をさらに複雑にさせている。最近、アメリカ精神医学会の精神障害の診断基準であるDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders（DSM：第5版DSM-5¹⁾）が改定され、大きな注目を集めている。改定後の大きな変更点として、ASDは対人的相互作用の質的障害とコミュニケーション障害が一つの領域にまとめられ、反復的・常同的行動を伴う想像力の障害の領域の中に感覚過敏/鈍麻というこれまで診断基準に含まれていなかった項目が含まれた点などがあるが、記述的かつ主観的な症状の組み合わせに基づく操作的な診断であることには変わりはない。

以前から、このような「外的な表現型」(エクソフェノタイプ：exophenotype)の組み合わせを、遺伝的研究など生物学的な研究に用いる際に十分な客観性・妥当性を有しているかどうかという点が問題視されており^{36, 38)}、この問題点を解決すべく導入された概念が、表面上の症候としては観察できないが種々の検査によってはじめて観察できる客観的で定量可能な「内的な表現型」、すなわちエンドフェノタイプ (endophenotype) である。エンドフェノタイプという用語をはじめて用いたGottesmanら¹³⁾は、エンドフェノタイプの定義として、以下の5つの基準をあげている¹²⁾：①対象とする集団においてエンドフェノタイプは疾患と関連がある。②エンドフェノタイプには遺伝性がある。③エンドフェノタイプは状態非依存性である（疾患が活動性であるかどうかにかかわらず存在する）。④家系内の罹患者はエンドフェノタイプを家系内の非罹患者よりも高率に有する。⑤家系内で罹患者が持っているエンドフェノタイプを、家系内の非罹患者は一般人口よりも高率に有する。エンドフェノタイプとほぼ同様の概念に「中間表現型 (intermediate phenotype)」^{19, 32, 42)}がある。精神障害の中間表現型が理想的に満たすべき定義^{19, 32)}は、①遺伝性があること、②量

1) 独立行政法人 国立精神・神経医療センター
精神保健研究所 児童・思春期精神保健研究部
Department of Child and Adolescent Mental Health,
National Institute of Mental Health, National Center of
Neurology and Psychiatry

的に測定可能であること、③孤発例において精神障害や症状と関連すること、④長期にわたって安定していること、⑤精神障害の家系内で精神障害をもたないものにおいても発現が認められること、⑥精神障害の家系内では精神障害をもつものではもたないものより関連が強いこと、とされている。このように両者はほぼ同義と考えられるため、本稿では、より使用頻度の多い「エンドフェノタイプ」という用語を用いることとする。

エンドフェノタイプ概念には、いくつか利点がある。エンドフェノタイプを生物学的マーカーとして定義することができれば、臨床的診断マーカーとしても有用となる可能性がある。さらに、エンドフェノタイプ概念は、動物モデル研究へ応用が可能である点でも有用である。動物は言語的な主観症状の表出がほとんど不可能であるが、その代わりに動物でも定量可能な客観的指標であるエンドフェノタイプを用いることで、動物モデルを用いた行動遺伝子解析を行うことができる²²⁾。

また、エンドフェノタイプ概念には、以下のような問題点も指摘されている²⁹⁾：①遺伝子多型とエンドフェノタイプの大規模なサンプルを解析する際に起こる偽陽性 (type I error) や出版バイアス (publication bias) の可能性、②エンドフェノタイプである脳機能・形態の特徴や遺伝子多型の民族差の問題、③エンドフェノタイプと関連する健常者の遺伝子多型の結果を、疾患のリスク上昇に関連付ける危険性、④遺伝子多型の疾患特異性の問題、⑤十分なエフェクトサイズを持ったエンドフェノタイプの選定の必要性、⑥疾患異種性の問題、⑦2つ以上の遺伝子の交互作用、付加的作用を見る必要性、⑧脳形態への遺伝子の影響を見る研究における方法論 (Voxel-Based-Morphometry: VBM) の信頼性の問題。

近年、精神障害や発達障害のエンドフェノタイプとして用いられる検査の種類は多岐に渡る。代表的なものに、脳構造画像検査・脳機能画像検査・神経心理学的指標・神経生理学的指標などがある。神経科学や分子生物学の進歩により量的に測定可能な神経生物学的指標が増え、遺伝子発現などもエンドフェノタイプとして用いられるようになってきている。しかし、実際には定義を完全に満たし理想的といえるものはほとんどない¹⁹⁾。エンドフェノタイプは、その定義から trait (特性:状態によって変化しない) であるべきであるが、このような表現型は state (状

態像) を反映することがあるという問題点がある。神経生理指標である脳波やプレパルス・インヒビションなどは、喫煙の影響を強く受け、遺伝子発現においては、死後脳では死因を強く反映する。また、統合失調症など精神障害では、精神症状と認知機能の相関が知られており、しかも精神症状が非常に悪化すると、測定すら不可能となる。比較的安定であると考えられている脳構造画像においても、精神障害発症後にさまざまな部位で進行性に脳体積の減少が起こることが知られており、これも問題とされる。このように trait だけではなく、測定時の生理的な状態、精神症状、精神障害の進行 (病期) の影響を受けるため、すべてが遺伝子で説明できるわけではないことを理解したうえで、用いていく必要がある。本稿では、このようなエンドフェノタイプ研究の有用性と限界を踏まえたうえで、ASD におけるエンドフェノタイプについて、以下に概説する。

2. 自閉症スペクトラム障害のエンドフェノタイプ

ASD においては、対人認知や言語、意思決定などの高次認知障害のみならず、より早い段階で処理される低次知覚や情動の異常など多領域における脳機能の非定型性についても指摘されている⁹⁾。知覚処理機能は乳児期に急速に発達し、前頭前野の成熟が始まると、その連絡性のもとに、後に芽生える自己意識や社会性の成立の基礎としてさらに発達する。したがって、低次の知覚処理機能と高次の対人認知や言語機能との関連を、その脳内基盤の発達の観点から明らかにすることは、ASD の病態形成メカニズムを理解する手がかりとなると考えられる。

著者らは、ASD のある児童および成人を対象に、聴覚性驚愕反応 (acoustic startle response: ASR) やそのプレパルス・インヒビション (prepulse inhibition: PPI) や脳波事象関連電位・脳磁図 (聴覚性のミスマッチ・ネガティビティや定常ガンマ律動) といった神経生理学的検査を実施している。これらの検査は、いずれも教示のほとんどいらない単純な非言語性の知覚刺激を用いて行われるので、年齢に関係なく実施可能で多数のサンプルを集めやすいという利点もあり、世界的に遺伝子または薬理学的研究に多く用いられている⁴¹⁾。実際、統合失調症研究では多施設共同研究が行われ^{14, 15)}、とくに ASR の PPI は動物でも類似のパラダイムを用いて簡便

に評価できるため、トランスレーショナル・リサーチに国内外において広く用いられている^{4, 41)}。自閉症研究においても、ある程度確立されたこれらの神経生理学的指標を包括的に評価し、自閉症特性などの様々な臨床指標との関連を検討し、多施設共同研究による遺伝子解析の結果を動物実験に応用できれば、トランスレーショナル・リサーチに展開が可能となり、ASDの病態解明や有効な治療法の開発が期待される。本稿では、以下にASRを中心にASDのエンドフェノタイプについて概説する。

2.1. 聴覚性驚愕反応検査

驚愕反応とは、突然の強い感覚刺激により瞬目や体幹・上肢を屈曲させるような動きが喚起される全身性の反射的運動反応にくわえ、恐怖や不安などの情動反応や立毛筋反射・頻脈・呼吸促進などの自律神経症状も伴う反応であり、ヒトを含む多くの動物種で観察される生理的反応である。驚愕反応はあらゆる感覚刺激で認められるが、通常、研究では、聴覚刺激が用いられることが多く、ヒトでは聴覚性驚愕反応 (acoustic startle response: ASR) の瞬目反射における眼輪筋の筋電図を用いて評価されることが多い。

プレパルス・インヒビション (prepulse inhibition: PPI) とは、驚愕反応を生じさせるような突然の強い感覚刺激の直前 (30-300msec 程度、通常 60-120msec) に比較的弱い刺激を先行させることで驚愕反応が抑制される現象をよぶ⁶⁾。PPIは、先行する小さな刺激の情報を直後の強大な刺激から保護するための自動的、不随意的な抑制システムである感覚ゲーティング機構 (sensory gating system) の指標と考えられている。ASRやPPIに関しては、すでに国内外でいくつかの総説^{11, 17, 39, 40, 41, 42)}があり、詳細はそちらも参照していただきたい。

動物を使った多数の基礎的研究から、(聴覚性) 驚愕反応ならびにそのPPIを構成する神経回路網が同定されている^{10, 40, 41)}。(聴覚性) 驚愕反応に関与する基本的な神経回路として、内耳神経→蝸牛神経核→尾側橋網様体核→脊髓運動ニューロンという経路^{10, 41)}を介して驚愕反応が誘発されると提唱されている。PPIに関して、先行音による信号が、前頭葉から脚橋被蓋核・外背側被蓋核・黒質網様体を経て尾側橋網様体核に至る神経回路を介して後続する驚愕音刺激に対する驚愕反応を抑制すると考え

られている^{40, 41)}。

ヒトのPPIは遺伝率が32-50%と推定されている^{2, 14, 18)}。また測定毎のばらつきが少なく安定している。PPIは複数の神経系に関連した遺伝子多型との関連が報告されていることより、polygenetic trait であることが示唆されている⁴¹⁾。また男女とも8歳で成人と同レベルに達すると報告^{34, 35)}されている。一方、PPIは性別 (とくに女性の場合、月経周期) や喫煙などの影響を受ける⁴¹⁾。薬物の影響も多く研究されており、ドーパミン系・セロトニン系・グルタミン酸系・コリン系など複数の神経系がPPIに関連していることが報告されている⁵⁾。PPIを含む聴覚性驚愕反応の制御機構のプロフィールが人種によって異なるという報告もある⁴¹⁾。

驚愕反応¹⁷⁾に関連する病態としては、病的な驚愕反応の亢進がよく知られており、Glycine receptor gene の $\alpha 1$ ユニット (GLRA1) 遺伝子異常が原因とされる常染色体優性遺伝を示す疾患や、脳幹病変、あるいは脳性麻痺・外傷後・脳炎・脳膿瘍などの広汎な脳の障害などで認めることがある。また、不安神経症などの精神障害においても、種々の外的刺激に過敏になって驚愕反応の亢進を認めることがある。ASRのPPIの減弱に関しては、いくつかの精神障害 (統合失調症、強迫性障害、自閉症スペクトラム障害など) の患者において報告されており⁴¹⁾、統合失調症患者においては一貫してPPIの低下が報告されており、最近ではPPIは統合失調症の有力なエンドフェノタイプの候補と考えられている^{39, 41)}。

ASDにおいては、感覚 (聴覚) 過敏といった特性はよく知られているが、ASRに関する研究は少なく、いくつか欧米からの報告があるのみである。欧米のASD成人では、定型発達 (Typical Development: TD) 成人に比べASRのPPIが有意に低下していた^{31, 37)}が、一方で、ASD児では、PPIはTD児と変わらなかったものの、ASRの潜時はASD児ではTD児に比べ有意に延長していた⁴⁶⁾。このように、ASDのASRに関しては、あまり系統的に調べられてはいないため、著者らは、ASD児とTD児を対象に、微弱な刺激も含めた異なる音圧の聴覚刺激を用いて、Prepulseを伴わない単純なASR検査を行った (投稿準備中)。その結果、ASD児ではTD児と比較して、通常ASR検査で用いる音圧の聴覚刺激では有意差がないのに対して、通常は用いないレベルの微弱な刺激に対して有意に大き

い驚愕反応を示し、潜時も有意に延長していた。そして、これら ASR の指標は、日本語版対人応答性尺度 (Social Responsiveness scale; SRS)^{26, 27, 28)} で評価された定量的な自閉症的特性と有意な相関を示した。さらに、まだ予備的なデータであるが、これらの児童を対象に PPI を評価したところ、ASR の PPI は、ASD 児と TD 児との間に有意な差を認めず、また自閉症的特性とも有意な相関は認められず、ASD 児において ASR の PPI の非定型性を認めなかった欧米の報告と一致する結果が得られている。PPI ではなくむしろ微弱な刺激に対する ASR の反応性や潜時など ASR のより基本的なプロフィールが ASD 診断や自閉症的特性と関連する可能性が示唆された。今後、ASD における ASR の基本的プロフィールに関して、児童だけでなく青年、成人についても明らかにすることにより、エンドフェノタイプとなりうる ASR 指標の検討を続ける必要があると考えられる。

2.2. ミスマッチ・ネガティビティ

ミスマッチ・ネガティビティ (mismatch negativity: MMN) は、識別可能な 2 種類以上 (標準刺激 standard stimulus と偏奇刺激 oddball stimulus) の感覚刺激 (主に聴覚刺激) を頻度に差をつけてランダムに呈示するというオドボール課題施行中に、被験者には標的刺激に対して反応させずに注意を逸らした状況 (前注意的状況) で、130 ~ 300ms の潜時で前頭部から中心部にかけて記録される陰性電位である。MMN は、聴覚皮質における感覚記憶機能を反映するとされ、脳内神経基盤として 1 次・2 次聴覚野と両側の前頭前野背外側部が想定されており、その発生には NMDA 受容体を介するグルタミン酸神経回路が重要な役割をはたすことが報告されている²⁵⁾。MMN の遺伝率は 58% と高い遺伝性を示す^{16, 29)}。MMN をエンドフェノタイプとした研究としては、COMT を含む 22q 染色体の欠失例で MMN の減弱が起きることが報告されている³⁾。

MMN を評価するための聴覚性オドボール課題は、単純な聴覚刺激を用いた前意識的な課題であるため、国内外で古くから活発に研究されており、ASD の MMN に関して、多くの報告があるが、結果は混んとしている²³⁾。振幅については増大するという報告が多いが、一方で、低下する、あるいは変わらないという報告もある。潜時について

も、延長するという報告と短縮するという報告がある。発達に伴う変化に関しても一貫した報告はない。ASD の場合、疾患異種性が高いことに加え、最近、自閉症特性は定型発達から ASD まで連続して分布することが報告されており^{8, 26)}、このことが既報における ASD 診断特異的な MMN 特徴に関するネガティブな結果につながっている可能性が考えられる (type II error)。MMN と連続量である自閉症的特性との関連についてはまだ調べられていない。最近、脳波解析手法の進歩により、MMN の電位源を推定する研究がいくつか報告されているが、著者らの知る限り ASD についてはない。ASD の MMN に関して、定型発達群や診断閾下群を対象として、連続量である自閉症的特性との関連からの検討など、まだまだ研究すべき課題は多いと考えられる。

2.3. 脳律動活動

ヒトの脳波には、アルファ波 (8 ~ 13Hz) をはじめとしてデルタ波 (1 ~ 4Hz)、シータ波 (4 ~ 8Hz)、ベータ波 (13 ~ 30Hz)、ガンマ波 (30 ~ 60Hz) など、分布や周波数などが異なる様々な律動脳波が存在していることがよく知られている。近年これらの律動脳波成分がそれぞれ脳機能や神経伝達物質と関連し⁴³⁾、そのパワーや周波数などの成分が 80% 程度の高い遺伝率を示すという報告が相次いでいる²²⁾。

近年特に注目されているのがガンマ帯域活動 (gamma band activity : GBA) の異常である^{21, 33, 44)}。GBA は主に運動や感覚刺激による脳内の情報処理過程における局所的な神経ネットワークに関連した活動として注目され、NMDA 受容体や GABA 系の機能との関連が報告されてきた。近年ではヒトにおいて脳波・脳磁図などの方法論を用いることにより、GBA は一次感覚の情報処理だけではなく、注意・記憶などの高次の認知機能処理において脳内の異なる領域間の複雑な情報処理協調にも関連することが示唆されるようになった。

ASD においては、視覚あるいは聴覚で誘発された GBA の異常は、位相が固定された (phase-locked な) 活動が低下しているという知見が主であり、これは親族においても見られるようである²³⁾。一方、誘発された (induced な) 成分については、低下あるいは増加ともに報告があり、一貫していない。GBA のような高周波数成分の測定は、髄液・頭蓋

骨における減衰を受けない脳磁図の方が脳波よりも適しているため、今後、脳磁図による知見の蓄積が待たれるところである。

3. まとめ：今後の課題

エンドフェノタイプと遺伝子の関連解析は、異分野の研究手法を用いて多数のサンプルを必要とするため、この解析が可能な研究施設は少なく、研究推進のバリアとなっている。遺伝子とエンドフェノタイプの大規模サンプルデータが蓄積されれば、ほとんどあらゆる遺伝子についての検討が可能となるであろう。エンドフェノタイプに注目することで多数ある候補遺伝子を絞り込み、病態解明をすすめるのに成功した例として、統合失調症がモデルケースとなるであろう。統合失調症研究においては、複数のエンドフェノタイプと、多数の遺伝子多型を組み合わせた大規模な多施設共同研究を行っているコンソーシアムのグループ（Consortium on the genetics of schizophrenia: COGS）が、130家系の患者、家族を含む534人の被験者について、これまでに統合失調症と関連すると報告された候補遺伝子をはば網羅する94種の候補遺伝子に属する1536の遺伝子多型と、12種類の神経生理学的、認知神経科学的エンドフェノタイプとの関連性を報告している¹⁵⁾。この12種類のエンドフェノタイプは、抑制機能、注意、集中力、記憶、前頭葉機能、視空間認知、情報処理速度、情動認知などを評価する課題で構成されており、ASRのPPIも含まれる。個々の遺伝子とエンドフェノタイプの関連を調べるだけでなく、これらの多重比較により遺伝子と多種のエンドフェノタイプの関連を示す多面発現性の検討が可能となった。その結果、エンドフェノタイプとの関連が認められたのは94遺伝子のうち46遺伝子で、15遺伝子についてはどのエンドフェノタイプとも関連しないことがわかった。関連が認められた46遺伝子のうち8遺伝子は多面発現性を有しており、4種類以上のエンドフェノタイプと関連していた。そのうちの6遺伝子はグルタミン酸の神経伝達機構に関連するものであったことから、この破綻が統合失調症の発症に関与していることが示唆された。

ASD研究においても、近年の技術的進歩とともに、脳波・誘発電位、脳磁図、磁気刺激など、様々な神経生理学的方法論とその解析法は洗練の一

途をたどっている。また認知神経科学の進展に伴い、ASDの認知神経科学的エンドフェノタイプ候補とともに、今回紹介した神経生理学的エンドフェノタイプ候補を包括的に評価し、大規模遺伝子解析を実施できる多施設共同研究体制を整備できれば、遺伝学的均質度の高い我が国からのASD研究成果発信の貢献は高いと考えられる²⁹⁾。さらにヒトでの研究成果を動物モデル研究に応用してトランスレショナル・リサーチを強力に進めることができれば、ASDを主とする発達障害の病態解明、ひいては有効な治療法の開発が実現できるものと期待される。

文 献

- 1) American psychiatric association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. American Psychiatric Association, Washington, DC, 2013.
- 2) Anokhin AP, Vedeniapin AB, Heath AC et al: Genetic and environmental influences on sensory gating of mid-latency auditory evoked responses: a twin study. *Schizophr Res* 89: 312-319, 2007.
- 3) Baker K, Baldeweg T, Sivagnanasundaram S et al: COMT Val108/158 Met modifies mismatch negativity and cognitive function in 22q11 deletion syndrome. *Biol Psychiatry* 58: 23-31, 2005.
- 4) Braff DL, Freedman R, Schork NJ et al: Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull* 33: 21-32, 2007.
- 5) Braff DL, Geyer MA: Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry* 47: 181-188, 1990.
- 6) Braff D, Stone C, Callaway E et al: Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology* 15: 339-343, 1978.
- 7) Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin Neurosci* 14: 281-

- 292, 2012.
- 8) Constantino JN, Todd RD: Autistic traits in the general population: a twin study. *Arch Gen Psychiatry* 60: 524-530, 2003.
 - 9) Dakin S, Frith U: Vagaries of visual perception in autism. *Neuron* 48: 497-507, 2005.
 - 10) Fendt M, Li L, Yeomans JS: Brain stem circuits mediating prepulse inhibition of the startle reflex. *Psychopharmacology* 156: 216-224, 2001.
 - 11) Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL et al: Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology (Berl)* 156: 117-154, 2001.
 - 12) Gottesman II, Gould TD: The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160: 636-645, 2003.
 - 13) Gottesman I I, Shields J: *Schizophrenia and Genetics: A Twin Study Vantage Point*. Academic Press, New York and London, 1972.
 - 14) Greenwood TA, Braff DL, Light GA et al: Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia: the consortium on the genetics of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 64: 1242-1250, 2007.
 - 15) Greenwood TA, Lazzeroni LC, Murray SS et al: Analysis of 94 Candidate Genes and 12 Endophenotypes for Schizophrenia From the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 168: 930-946, 2011.
 - 16) Hall MH, Schulze K, Rijsdijk F et al: Are auditory P300 and duration MMN heritable and putative endophenotypes of psychotic bipolar disorder? A Maudsley Bipolar Twin and Family Study. *Psychol Med* 39: 1277-1287, 2009.
 - 17) 花鳥律子: 驚愕反射 神経疾患での驚愕反射. *Clinical Neuroscience* 30: 776-777, 2012.
 - 18) Hasenkamp W, Epstein MP, Green A et al: Heritability of acoustic startle magnitude, prepulse inhibition, and startle latency in schizophrenia and control families. *Psychiatry Res* 178: 236-243, 2010.
 - 19) 橋本亮太, 大井一高, 安田由華他: 統合失調症の中間表現型研究の最前線. *日本生物学的精神医学会誌* 237: 9-14, 2012.
 - 20) Hu VW. From genes to environment: using integrative genomics to build a "systems-level" understanding of autism spectrum disorders. *Child Dev* 84: 89-103, 2013.
 - 21) 石井良平, 池澤浩二, カヌエト・レオニダス他: MEGの臨床応用の現状とガンマ帯域活動解析の最新知見. *脳と精神の医学* 20: 199-206, 2009.
 - 22) 石井良平, 高橋秀俊, 栗本龍他: 統合失調症のエンドフェノタイプについて 神経生理指標を中心に. *精神神経学雑誌* 114: 629-646, 2012.
 - 23) 岩瀬真生, 石井良平, 高橋秀俊他: ASDの神経生理・精神生理. *精神科* 21: 672-679, 2012.
 - 24) 岩田仲生: 統合失調症の全ゲノム解析: 当たり前?それとも... *分子精神医学* 10: 27-32, 2010.
 - 25) Javitt DC, Steinschneider M, Schroeder CE et al: Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: implications for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 11962-11967, 1996.
 - 26) Kamio Y, Inada N, Moriwaki A et al: Quantitative autistic traits ascertained in a national survey of 22 529 Japanese schoolchildren. *Acta Psychiatr Scand* 128: 45-53, 2013.
 - 27) 神尾陽子, 荻野和雄, 高橋秀俊 (2013): 自閉症スペクトラム障害の疫学研究から. *最新医学*, 特集発達障害9月増刊号, 68, 2080-2087.
 - 28) 神尾 陽子, 辻井 弘美, 稲田 尚子他: 対人応答性尺度 (Social Responsiveness scale; SRS) 日本語版の妥当性検証 広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度 (PDD-Autism Society Japan Rating Scales; PARS) との比較. *精神医学* 51: 1101-1109, 2009.
 - 29) 笠井清登: 神経画像・生理指標を中間表現型とした統合失調症と各種遺伝子多型の関連研究. *分子精神医学* 7: 222-231, 2007.
 - 30) Levy SE, Mandell DS, Schultz RT: Autism.

- Lancet 374: 1627-1638, 2009.
- 31) McAlonan GM, Daly E, Kumari V et al: Brain anatomy and sensorimotor gating in Asperger's syndrome. *Brain* 125: 1594-1606, 2002.
 - 32) Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR: Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 7: 818-827, 2006.
 - 33) 織部直弥, 鬼塚俊明: 精神障害と脳磁図. *最新精神医学* 16: 287-291, 2011.
 - 34) Ornitz EM, Guthrie D, Kaplan AR et al: Maturation of startle modulation. *Psychophysiology* 23: 624-634, 1986.
 - 35) Ornitz EM, Guthrie D, Sadeghpour M et al: Maturation of prestimulation-induced startle modulation in girls. *Psychophysiology* 28: 11-20, 1991.
 - 36) 尾崎紀夫, 池田匡, 高橋長秀: 統合失調症の分子病態解明に向けた研究の動向. *臨床精神医学* 36: 25-31, 2007.
 - 37) Perry W, Minassian A, Lopez B et al: Sensorimotor gating deficits in adults with autism. *Biol Psychiatry* 61: 482-486, 2007.
 - 38) 鈴木竜世, 岩田伸生, 尾崎紀夫: 精神障害の遺伝医学研究における表現型同定の意義: エンドフェノタイプ概念を中心に. *分子精神医学* 5: 109-112, 2005.
 - 39) Swerdlow NR, Weber M, Qu Y et al: Realistic expectations of prepulse inhibition in translational models for schizophrenia research. *Psychopharmacology (Berl)* 199: 331-388, 2008.
 - 40) 高橋秀俊: 自律神経系の反射 驚愕反射. *Clinical Neuroscience* 31: 922-923, 2013.
 - 41) Takahashi H, Hashimoto R, Iwase M et al: Prepulse Inhibition of Startle Response: Recent Advances in Human Studies of Psychiatric Disease. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 9: 102-110, 2011.
 - 42) 高橋秀俊, 橋本亮太, 岩瀬真生他. 統合失調症の中間表現型 精神生理学的指標. *精神科* 18: 14-18, 2011.
 - 43) Uhlhaas PJ, Haenschel C, Nikolić D et al: The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 34: 927-943, 2008.
 - 44) Uhlhaas PJ, Singer W: Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 11: 100-113, 2010.
 - 45) Voineagu I. Gene expression studies in autism: moving from the genome to the transcriptome and beyond. *Neurobiol Dis* 45: 69-75, 2012.
 - 46) Yuhas J, Cordeiro L, Tassone F et al: Brief report: Sensorimotor gating in idiopathic autism and autism associated with fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord* 41: 248-253, 2011.

PTSD の記憶機能と治療的意義

Memory function in PTSD and therapeutic importance

伊藤真利子¹⁾、金吉晴¹⁾

Mariko Itoh, Yoshiharu Kim

1. はじめに

外傷後ストレス障害 (PTSD) がトラウマに関するエピソード記憶に基づく障害であることは診断基準からみても明らかである。例えば、DSM - 5¹⁾ の診断基準にある、出来事の反復的で侵入的な苦痛な想起、外傷的な出来事が再び起こっているかのような感覚や行動などはそのまま記憶の異常といってもよいだろう。

PTSD 患者ではトラウマ的出来事の記憶に限らず、より一般的な記憶機能の障害もしばしば報告されているが、それらの基盤としては以下のような記憶機能の特徴が想定されている。すなわち、PTSD 患者ではトラウマ関連情報刺激に対する感受性が高いために、トラウマ記憶が非意図的に想起され、また想起された内容から注意を転導することが困難であるので、想起されたトラウマ記憶の情報によって注意資源が占有されてしまい、トラウマに関連のない情報の意図的な符号化や検索が相対的に妨げられやすい^{4) . 10) . 30) . 33)}。PTSD 患者は特に注意の集中や抑制が困難であるとも指摘されており^{10) . 20) . 31)}、とりわけ意識的な制御を要する記憶の符号化または記銘 encoding (例えば、意図的な学習)、検索または想起 retrieval (例えば、自由再生) では低下を認めやすい。このようにして、トラウマ関連情報に偏った符号化や検索は、臨床的にはトラウマの苦痛な想起、それに伴うネガティブな気分の持続、認知の歪みの問題に関連すると考えられる。また、トラウマに関連しない情報についての学習が障害されることで、治療上必要とされるコミュニケーションに

も影響が出るおそれがある。

PTSD の症候論は、臨床心理学的には解離³⁴⁾などを援用して説明されることが多かったが、本稿では記憶機能障害のもたらす臨床面への影響という視点に着目して検討することとしたい。紙数の制約のために、実験的記憶研究の中でも、言語的な素材 (単語リストなど) に関する記憶を顕在的に想起する機能に焦点を当てて PTSD 群と統制群を比較した研究を取り上げることとする。

なお方法論上の制約として、PTSD 群と統制群を比べる研究デザインが孕む問題としてしばしば指摘されることは、トラウマの経験と PTSD 発症との区別が曖昧なことである。下記の諸論文の多くでは、この点についてトラウマへの暴露がなく、PTSD を発症していない群 (以後、暴露なし統制群とする) と、トラウマへの暴露があり、PTSD を発症していない群 (以後、暴露あり統制群とする) を統制群として設定することによって精細な検討がなされている。

2. 感情的に中立的な情報の記憶

標準化された記憶検査を用いた研究

Brewin ら⁵⁾ は、様々な神経心理学的記憶検査を使い PTSD 群と統制群を比較した 27 研究についてメタ分析を行い、感情価が中立の言語材料において統制群よりも PTSD 群で成績が低いことを示した (効果量は小から中程度であった)。同様に、Johnsen & Asbjørnsen¹⁷⁾ は、記憶検査の中でも最も頻繁に用いられる Wechsler Memory Scale (WMS, WMS-R) の言語性記憶項目、Rey Auditory Verbal Learning Test (AVLT)¹⁸⁾、California Verbal Learning Test (CVLT)⁸⁾ を用いた 28 研究についてメタ分析を行った結果、PTSD 群において統制群よりも成績が低い傾向を見出した (効果量は暴露なし統制群に対して大、暴露あり統制群に対して中程

1) 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 成人精神保健研究部
Department of Adult Mental Health, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry

度であった)。以降の研究でも、退役軍人の PTSD 群での成績低下が AVLT や WMS において確認された¹²⁾。記憶検査の種類ごとに比べると、AVLT や WMS が CVLT よりも群間の差を検出しやすい傾向が示された^{17)・24)}。これは前者が、カテゴリ化されていない単語リストによる検査であり、参加者の努力をより要するためと考えられた¹⁷⁾。

このように、概して統制群よりも PTSD 群における低い記憶成績が報告されてきた。ただし、AVLT や WMS を使用していても群間の有意差が検出されなかった研究もあり^{16)・29)}、これらの結果には床効果（例えば、若年成人の参加者に比べて高齢者は全体に、注意を要する記憶課題が困難）や天井効果（例えば、参加者が全体に高い言語性 IQ を有したため、符号化時に効果的な精緻化が可能）が関与していた可能性があり、今後さらに明確していく必要があるだろう。

その他の検査法による研究

Moradi ら²⁰⁾ は交通事故か暴力のトラウマを持つ子ども～青年の PTSD 群と暴露なし統制群に、60 単語のリスト（感情的に中立的な単語、ポジティブな単語、ネガティブな単語が含まれていた）を提示して後のテストに備えて覚えるように教示した（意図学習）。後に自由再生テストを行った結果、中立語の再生成績は PTSD 群において暴露なし統制群よりも低かった。同様の結果は指示忘却パラダイムを用いた他の研究でも得られた。つまり、各単語の提示直後に“覚えるように”または“忘れてよい”と教示し、後に全ての単語についての自由再生テストを行った場合に、覚えるようにと教示された語の再生成績が PTSD 群において暴露なし統制群^{7)・19)} や暴露あり統制群¹⁹⁾ よりも低かった。

一方で、自由再生以外の形式のテストでは知見が一貫しにくいようである。再認テストでは PTSD 群における中立語の記憶成績の低下が認められにくかった^{27)・36)}。再認は再生とは異なり、検索すべき情報を被検査者が生成する過程が不要と考えられ、符号化時にその情報が提示された状況を想起 (remember) することができなくても、見覚えがある (know) という感覚に基づいて答えることができる¹¹⁾。そのため、注意の制御に困難のある PTSD 群でも記憶成績の低下が検出されにくいかもしれない (remember での再認に限定すれば、PTSD 群において暴露なし統

制群よりも低い成績が認められることもある²⁷⁾。手がかり再生テストの場合には両方向の結果が得られており、比較的大きなサンプルの研究では PTSD 群において暴露あり統制群に対してさえも概ね有意な成績低下が報告された^{14)・15)・32)・33)} が、比較的小さな (1 群 8～12 名程度) サンプルの研究では群間に有意差を見出しにくかった^{3)・13)・25)}。Deese-Roediger-McDermott (DRM) パラダイムを用いた研究でも一貫しない結果が報告されている^{2)・4)・35)}。この理由の一つとして、DRM リスト内の単語は全て、ある特定の一つの単語 (critical lure) との意味的連想関係にあるため、形式上は自由再生テストであっても既に再生された単語が他の項目の再生手がかりとなりやすかった可能性が考えられる。

このように、自由再生が課された場合には概して PTSD 群における成績低下が認められているが、再認や手がかり再生、学習リストの構成によってはこの限りではない。

3. 感情的にネガティブな情報の記憶

トラウマ関連情報の記憶

意図学習されたトラウマ関連語の再生成績において、PTSD 群と統制群（暴露の有無に関わらず）の間で有意差を見出さなかった研究がいくつかある^{19)・21)}。これらの研究の多くでは、中立語については PTSD 群の有意な再生成績低下が認められていた。また、PTSD 群内での再生パターンに注目したときに、トラウマ関連語が中立語よりも相対的に思い出されやすいことが度々指摘されている^{6)・19)・23)・28)・33)}。

これらの研究に対して、互いに関連のない単語の対連合学習の後で手がかり再生テストを行った結果、統制群（暴露の有無に関わらず）に比べて PTSD 群ではトラウマ関連語の成績が低かったという報告がある¹⁵⁾。この結果が得られた理由としては、PTSD 群にとって対連合学習が注意の制御を要する（例えば、手がかり再生時に、他の学習試行で提示されたトラウマ関連語を抑制したり、区別する）難易度の高い課題であったことが考えられる。しかしながら、この研究でも PTSD 群内での再生パターンに注目してみれば、中立語よりもトラウマ関連語が相対的に思い出されやすかった¹⁵⁾。

このように、トラウマ関連語については統制群に対する PTSD 群での成績低下が認められにくい傾

向にある。PTSD患者では、意識的な制御を要する記憶課題が困難であるものの、トラウマ関連情報の符号化や検索に関しては統制群との差があるとはいにくい。

一般的にネガティブな情報の記憶

トラウマ関連語に類似して、一般的にネガティブな情動を引き起こす単語（例えば、“Disease”）の記憶成績においても、暴露あり統制群³³⁾や暴露なし統制群²⁰⁾に対するPTSD群の低下を見出さなかったとする報告がある。これらの研究では、中立的な材料についてはPTSD群の記憶成績の低下が認められた。また、むしろPTSD群においてネガティブ語の有意な成績の向上を見出し、中立語ではPTSD群の低下が認められなかった研究も少数ある。例えば、戦争を経験したPTSD群では暴露あり統制群に比べて、ストループ課題の中で提示されて偶発学習されたネガティブ語の自由再生成績が高かった²⁸⁾。また、PTSD群では暴露なし統制群に比べて、ネガティブ語に対するrememberでの再認が多かった²⁶⁾。

つまり、一般的にネガティブな情動を引き起こす情報については、統制群よりもPTSD群での記憶成績の低下が生じにくいといえる。PTSD患者では、トラウマ的出来事の中で知覚された刺激と、強いネガティブな情動反応の間に強力な連合が形成されているという考え⁹⁾に一致して、ネガティブな情報はトラウマ関連情報と同様に注意資源を占有しやすい可能性がある。これは、PTSD患者が一般的にネガティブな情動（例えば、恐れ、怒り、罪悪感、恥）を持ちやすい¹⁾という症状の背景要因の一つかもしれない。

4. 感情的にポジティブな情報の記憶

幼児期に性的虐待を受けた成人のPTSD群においては、暴露あり、なし統制群よりも一般的にポジティブな情動を引き起こす語（例えば、“Beauty”）の自由再生成績が有意に低かった¹⁹⁾。他の研究でも、特に暴露なし統制群に対するPTSD群での再生成績の低下が報告されている^{20) 22)}。また、手がかり再生でも同様に、暴露あり統制群に対する成績低下が認められた³³⁾。ただし、PTSD群と暴露なし統制群の間の有意差を見出さなかった研究もあるが

^{23) 26)}、これらの研究では中立語に関してもPTSD群での成績低下が認められなかった。

このように、ポジティブな情報については統制群よりもPTSD群での記憶成績が低下する傾向がある。PTSD患者では、トラウマ関連情報の優先的処理のために、その他（感情的にポジティブな情報や中立的な情報）の符号化や検索の処理が妨げられやすいと考えられる。これは、PTSD患者がポジティブな情動（例えば、幸福感、満足感、愛情）を経験しにくいという認知や気分の変容¹⁾の基礎を構成している可能性がある。

5. まとめと治療的意義

PTSD群においては、暴露なし統制群に対してのみならず暴露あり統制群に対しても、感情的に中立的またはポジティブな情報の自由再生成績が低下する傾向が示された。すなわち、トラウマ的出来事に暴露された後でPTSDを発症したことに、トラウマ非関連情報の顕在記憶機能の低下が結びついている可能性がある。しかしその一方で、PTSD群では、トラウマ関連またはネガティブな情報の自由再生成績の低下が認められにくく、暴露なし統制群に対してもそうであった。つまり、トラウマ関連情報に関しては、トラウマ的出来事に暴露されていない健常者に対してさえもPTSD群での顕在記憶機能の低下が認められにくかった。

ここで興味深い点は、PTSDがトラウマ的出来事に関する記憶機能の障害ともいえる症状を示すにもかかわらず、トラウマ関連情報の顕在記憶成績には健常な統制群との違いが見出されにくかった点である。PTSDの発症に結びついているのは、むしろトラウマに関連しない情報の顕在記憶の成績低下であるかもしれない。トラウマ非関連情報の顕在記憶の困難さがPTSD症状を慢性化させる原因であるか、それとも結果であるかは結論づけられないが、トラウマ非関連情報の顕在記憶成績はPTSD患者の特性を敏感に反映する可能性がある。

PTSD患者においてトラウマ非関連情報の符号化や検索の失敗が生じやすい背景の一つには、意識的な制御が必要とされる課題であるにもかかわらず注意資源が不十分であること、それはトラウマ関連情報に注意資源が占有されるためであることが考えられる^{4) 10) 30) 33)}。今後、注意に関する諸要因（記

憶テスト形式、注意分割状況、訓練、個人差等)を操作した実験により、詳細をさらに明らかにできるだろう。

最後に、治療者がPTSD患者に接する際には、中立的またはポジティブな言葉は学習されにくいので繰り返し強調する必要があることを指摘しておきたい。また、ネガティブな言葉は比較的記憶されやすいので治療者の一方的な説明が二次被害を生むおそれもあることに十分注意しなければならない。

引用文献

- 1) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th ed. American Psychiatric Association, Washington DC, 2013.
- 2) Bremner J D, Shobe K K, Kihlstrom J F: False memories in women with self-reported childhood sexual abuse: an empirical study. *Psychol Sci* 11: 333-337, 2000.
- 3) Bremner J D, Vythilingam M, Vermetten E et al: Neural correlates of declarative memory for emotionally valenced words in women with posttraumatic stress disorder related to early childhood sexual abuse. *Biol Psychiatry* 53: 879-889, 2003.
- 4) Brennen T, Dybdahl R, Kapidzić A: Trauma-related and neutral false memories in war-induced Posttraumatic Stress Disorder. *Conscious Cogn* 16: 877-885, 2007.
- 5) Brewin C R, Kleiner J S, Vasterling J J et al: Memory for emotionally neutral information in posttraumatic stress disorder: a meta-analytic investigation. *J Abnorm Psychol* 116: 448-463, 2007.
- 6) Chemtob C M, Roitblat H L, Hamada R S et al: Compelled attention: the effects of viewing trauma-related stimuli on concurrent task performance in posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 12: 309-326, 1999.
- 7) Cottencin O, Vaiva G, Huron C et al: Directed forgetting in PTSD: a comparative study versus normal controls. *J Psychiatr Res* 40: 70-80, 2006.
- 8) Delis D C, Freeland J, Kramer J H et al: Integrating clinical assessment with cognitive neuroscience: construct validation of the California Verbal Learning Test. *J Consult Clin Psychol* 56: 123-130, 1988.
- 9) Ehlers A, Clark D M: A cognitive model of posttraumatic stress disorder. *Behav Res Ther* 38: 319-345, 2000.
- 10) Elzinga B M, Bremner J D: Are the neural substrates of memory the final common pathway in posttraumatic stress disorder (PTSD)? *J Affect Disord* 70: 1-17, 2002.
- 11) Gardiner J M: Functional aspects of recollective experience. *Mem Cognit* 16: 309-313, 1988.
- 12) Geuze E, Vermetten E, de Kloet C S et al: Neuropsychological performance is related to current social and occupational functioning in veterans with posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 26: 7-15, 2009.
- 13) Geuze E, Vermetten E, Ruf M et al: Neural correlates of associative learning and memory in veterans with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res* 42: 659-669, 2008.
- 14) Golier J A, Yehuda R, Lupien S J et al: Memory performance in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 159: 1682-1688, 2002.
- 15) Golier J A, Yehuda R, Lupien S J et al: Memory for trauma-related information in Holocaust survivors with PTSD. *Psychiatry Res* 121: 133-143, 2003.
- 16) Hart J Jr, Kimbrell T, Fauver P et al: Cognitive dysfunctions associated with PTSD: evidence from World War II prisoners of war. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 20: 309-316, 2008.
- 17) Johnsen G E, Asbjørnsen A E: Consistent impaired verbal memory in PTSD: a meta-analysis. *J Affect Disord* 111: 74-82, 2008.
- 18) Lezak M D: *Neuropsychological Assessment* (3rd ed.) . Oxford University Press, New York, 1995.
- 19) McNally R J, Metzger L J, Lasko N B et al:

- Directed forgetting of trauma cues in adult survivors of childhood sexual abuse with and without posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol* 107: 596-601, 1998.
- 20) Moradi A R, Taghavi R, Neshat-Doost H T et al: Memory bias for emotional information in children and adolescents with posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *J Anxiety Disord* 14: 521-534, 2000.
- 21) Moulds M L, Bryant R A: Directed forgetting in acute stress disorder. *J Abnorm Psychol* 111: 175-179, 2002.
- 22) Moulds M L, Bryant R A: Avoidant encoding in acute stress disorder: a prospective study. *Depress Anxiety* 25: 195-198, 2008.
- 23) Paunovic N, Lundh L G, Öst L G: Attentional and memory bias for emotional information in crime victims with acute posttraumatic stress disorder (PTSD) . *J Anxiety Disord* 16: 675-692, 2002.
- 24) Samuelson K W, Neylan T C, Lenoci M et al: Longitudinal effects of PTSD on memory functioning. *J Int Neuropsychol Soc* 15: 853-861, 2009.
- 25) Shin L M, Shin P S, Heckers S et al: Hippocampal function in posttraumatic stress disorder. *Hippocampus* 14: 292-300, 2004.
- 26) Tapia G, Clarys D, Bugajska A et al: Recollection of negative information in posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 25: 120-123, 2012.
- 27) Tapia G, Clarys D, ElHage W et al: PTSD psychiatric patients exhibit a deficit in remembering. *Memory* 15: 145-153, 2007.
- 28) Vrana S R, Roodman A, Beckham J C: Selective processing of trauma-relevant words in posttraumatic stress disorder. *J Anxiety Disord* 9: 515-530, 1995.
- 29) Werner N S, Meindl T, Engel R R et al: Hippocampal function during associative learning in patients with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res* 43: 309-318, 2009.
- 30) Wessa M, Jatzko A, Flor H: Retrieval and emotional processing of traumatic memories in posttraumatic stress disorder: peripheral and central correlates. *Neuropsychologia* 44: 1683-1696, 2006.
- 31) Wolfe J, Schlesinger L K: Performance of PTSD patients on standard tests of memory: implications for trauma. *Ann N Y Acad Sci* 21: 208-218, 1997.
- 32) Yehuda R, Golier J A, Harvey P D et al: Relationship between cortisol and age-related memory impairments in Holocaust survivors with PTSD. *Psychoneuroendocrinology* 30: 678-687, 2005.
- 33) Zeitlin S B, McNally R J: Implicit and explicit memory bias for threat in post-traumatic stress disorder. *Behav Res Ther* 29: 451-457, 1991.
- 34) Zoellner L A, Bittenger J N: On the uniqueness of trauma memories in PTSD, Rosen G M: Posttraumatic stress disorder: issues and controversies, John Wiley & Sons, Ltd, England, pp.147-162, 2004.
- 35) Zoellner L A, Foa E B, Brigidi B D et al: Are trauma victims susceptible to "false memories" ?. *J Abnorm Psychol* 109: 517-524, 2000.
- 36) Zwissler B, Hauswald A, Koessler S et al: Memory control in post-traumatic stress disorder: evidence from item method directed forgetting in civil war victims in Northern Uganda. *Psychol Med* 42: 1283-1291, 2012.

不安障害に対する新規治療薬開発の現状と課題 — グルタミン酸神経調節を標的とした新規治療法開発 —

Glutamate-modulating drugs as candidates for the novel anxiolytics

斎藤顕宜、山田光彦

Akiyoshi Saitoh, Mitsuhiko Yamada

1. はじめに：既存の不安障害治療薬について

1) GABA 神経系を標的とした抗不安薬の開発と課題

1940年代に、抗菌薬合成中の副産物として見出された化合物の中に、強い筋弛緩作用と睡眠作用を有する物質が見出された。その中の誘導体の1つ meprobamate は、それまで用いられてきたバルビツレート系薬物に比べ、より特異的に不安を軽減させることから、tranquilizer として、広く抗不安薬として用いられた。しかしながら、meprobamate には、習慣性や耐性形成、退薬時のせん妄・けいれん発作などの有害作用が認められ (1)、次第に使用されなくなった。その後1960年代に、meprobamate に代わるベンゾジアゼピン骨格を持った新しい tranquilizer としてクロルジアゼポキシド、ジアゼパム、オキサゼパムといったいわゆるベンゾジアゼピン系抗不安薬が登場した。国内でも、チエノジアゼピンやエチゾラムといった化合物が開発され、これら化合物は今なお、広く用いられている。しかしながら、ベンゾジアゼピン系薬物には即効性の抗不安作用が期待されるものの、常用量依存や離脱症状に加え、健忘、アルコール相互作用、協調運動障害などの有害作用が臨床での使用に大きな制限となっている。

ベンゾジアゼピン系抗不安薬の開発が盛んに行われるに従って、その作用機序が明らかにされてきた。ベンゾジアゼピン系薬物には、生理的に結合する受容体 (ベンゾジアゼピン受容体) が存在する。

ベンゾジアゼピン受容体は、GABA_A 受容体-Cl⁻チャンネルと複合体を形成しており、ベンゾジアゼピン系薬物はベンゾジアゼピン受容体に作用することでGABAのGABA_A受容体感受性を高める。また、GABA受容体とカップリングしているCl⁻チャンネルの機能を亢進し、抑制性シナプス後電位を生じさせ、神経細胞の興奮を抑制させる。GABA_A受容体は、5つのサブユニット (2つの α 、2つの β 、1つの γ サブユニット) から成るヘテロ5量体であり、これまでに19種類の構成サブユニットが同定されている (2)。ベンゾジアゼピン系薬物の薬理作用のうち、抗不安作用は $\alpha 2$ サブユニットを介するのに対し、前向き健忘などの認知機能や鎮静・催眠、依存性に関する作用は、 $\alpha 1$ サブユニットを介するとされている (3)。

近年のGABA_A受容体サブユニットに関する詳細な薬理作用の解明につれ、抗不安作用と有害作用の分離を目的としたサブユニット選択的なGABA_A受容体作動薬開発の試みが進められている (4)。実際に、 $\alpha 1$ サブユニットに拮抗性を示しながら、 $\alpha 2$ サブユニットに作動性を有するimidazenil (5) やTPA023 (6) といった化合物が見出され抗不安作用を有しながら依存性形成の少ない新しいベンゾジアゼピン系薬物の治療薬開発が行われている。

2) セロトニン神経系を標的とした抗不安薬の開発と課題

ベンゾジアゼピン系抗不安薬が全盛期 (1980年代) の頃に、ベンゾジアゼピン系薬物に固有の有害作用を持たない抗不安薬の開発が進められた。その中から、pyrimidinylpiperazine を主要代謝物とする azapirone 系抗不安薬の開発が進められ、その誘導体である buspirone が登場し、国内においてもタンドスピロンの開発に成功した。

1) 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 精神薬理研究部

Department of Neuropsychopharmacology, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry

Azapirone系薬物は、縫線核に存在する5HT_{1A}自己受容体および縫線核から海馬へ投射しているセロトニン神経終末の後シナプス側にある5HT_{1A}受容体に部分作動的に作用する。セロトニン神経系の過活動状態ではこれを抑制し、逆に低活動状態では亢進させる(7, 8)。Azapirone系薬物は、これらの特徴により不安症状・抑うつ症状の両方に有効性を示すとされている。一方で、5HT_{1A}受容体作動薬には、効果発現が遅いこと、ベンゾジアゼピン系薬物の離脱症状を抑制できないこと、ベンゾジアゼピン系薬物使用歴のある症例では改善率が良くないことなどが挙げられている。非azapirone系の薬物についても臨床試験が実施されたが、現在のところ市場に出てきた化合物はない。しかし近年、不安や情動調節におけるセロトニン神経系の重要性がますます明らかになりつつあり、今後の開発動向に興味を持たれるところである。

1980年代後半から1990年代にかけて、モノアミン系抗うつ薬の一部に不安障害に対する有効性を示唆する報告がなされた。また、5HT_{1A}受容体作動薬の抗不安作用が明らかになるにつれ、選択的セロトニン再取込阻害薬(SSRI)が不安障害の治療薬として用いられるようになった。その後、fluoxetine、セルトラリン、パロキセチンといったSSRIやvenlafaxineのセロトニン・ノルアドレニン再取込阻害薬が、各種不安障害(パニック障害、強迫性障害、社会不安障害、全般性不安障害等)に対して米国食品医薬品局(FDA)から認可を受けた。国内でも、セルトラリン、パロキセチン、フルボキサミンが各種不安障害(パニック障害、強迫性障害、社交不安障害)に適応を受けている。しかしながらSSRIには、吐気、頭痛、性機能障害といった有害作用が高頻度に認められること、抗不安作用発現に数週間かかり即効性がないといった問題が指摘されている。効果発現に時間がかかるといった点は、頓用に適していないことを意味しており、治療開始時にはベンゾジアゼピン系薬物を併用し、症状が落ち着いてからSSRIを中心とした処方に変更していくことが推奨されている。今なお不安障害の治療には、ベンゾジアゼピン系抗不安薬が広く用いられているのが現状である。

1990年代の5HT_{1A}受容体作動薬の登場以来、ベンゾジアゼピン系、モノアミン系に代わる新しい作用機序の抗不安薬の開発は成功していない。現在、

ベンゾジアゼピン系薬物に認められる即効性を有しながら、慢性投与でも高い有効性と低い有害作用を示す新しいクラスの抗不安薬開発が望まれている。

3) グルタミン酸神経系を標的とした不安障害治療薬の開発と現状

近年、不安障害治療薬の新規ターゲットとして、グルタミン酸神経伝達を調節する分子機構に注目が集まっている。代表的な興奮性アミノ酸の1つであるグルタミン酸は、モノアミン神経系の伝達物質に比べ高濃度に存在し、中枢神経系の約60%に存在する最も主要な神経伝達物質である。代表的な抑制性アミノ酸にはGABAが存在するが、興奮性グルタミン酸神経系に対する抑制性GABA神経系のバランス機構が、高次脳機能に極めて重要な役割を果たしている。

これまでの、臨床研究から不安障害のグルタミン酸神経機能異常仮説が提唱されている。例えば、強迫性障害患者において、脳脊髄液中のグルタミン酸レベルが上昇していること(9)、前帯状回におけるGlx(グルタミン酸、グルタミンおよびGABAのレベル)が減少していること(10)、一方で、尾状核におけるGlxは増加しており、症状の改善に伴い濃度の正常化が認められることが報告されている(11)。また、全般性社交不安障害患者において、前帯状回のグルタミン酸/クレアチン比が、症状と正の相関を示すことも報告されている(12)。これらの知見は、グルタミン酸神経伝達系が不安障害の病態において重要な役割を果たしていることを示唆するものである。

グルタミン酸神経伝達を調節する分子機構として、プレシナプス側をターゲットとした電依存性NaチャンネルおよびCaチャンネル、代謝型グルタミン酸(mGlu2/3)受容体、ポストシナプス側をターゲットとしたNMDA受容体、アストロサイトをターゲットとしたグルタミン酸トランスポーター等がある。例えば、電位依存性Naチャンネル遮断作用を示す化合物にトピラマートやリルゾールがあるが、トピラマートは、心的外傷後ストレス障害を対照とした第四相臨床試験においてその有効性が認められ(13)、最近では、社交不安障害、強迫性障害に対する臨床試験が進められている(ClinicalTrials.gov., NCT00182455, NCT00187928)。リルゾールについても、各種不安障害に対する有効性の検証

が進められている (14)。また、電位依存性 Ca チャンネル遮断作用を機序に持つプレガバリンには、全般性不安障害を対照とした第三相臨床試験で、重篤な副作用を示すことなく有意な改善効果を示すことが確認されている (15, 16)。他にも、代謝型グルタミン酸受容体 (LY354740, ADX71149)、NMDA 受容体のグリシン結合部位 (D-サイクロセリン、Bitopertin) をターゲットとした新規化合物が各種不安障害に対して有効性が示唆されるなど、グルタミン酸神経伝達系の分子機構をターゲットとした新規治療薬の開発が期待されている (17, 18)。次章では、上記ターゲットの中から最近注目されているリルゾールの抗不安薬開発の可能性について、我々の実験データも紹介しながら概説したい。

2. グルタミン酸神経調節薬リルゾールの不安障害治療薬としての可能性

1) リルゾールの不安障害に対する有効性を示唆する臨床報告

リルゾールは、筋委縮性側索硬化症 (ALS) の治療および病勢進展の抑制を効能・効果する唯一の治療薬である。近年、リルゾールを用いた不安障害に対する臨床試験がいくつかなされ、その有効性が注目されている (表1)。全般性不安障害 (18名) を対象としたオープン臨床試験において、約半数 (53%) の患者がリルゾール (100 mg/day) の

8週間投与により Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) および Anxiety Sensitivity Index (ASI) を有意に改善した。リルゾールは、投与開始平均2.5週目から有意な効果を発現し、治療効果の早いことが示唆されている (19)。興味深いことに、全般性不安障害患者の海馬におけるリルゾール処置後の N-Acetylaspartate (神経活動の指標となるマーカー) 濃度と HARS の改善率が正の相関を示すことが報告 (20) されており、リルゾールの神経細胞保護的な作用が不安障害の治療効果に関与している可能性も示唆されている。リルゾールと抗うつ薬の併用は、うつ病患者で見られる不安症状を改善する (21, 22)。2004年に Zarate らにより、リルゾールが、治療抵抗性のうつ病患者を対象としたオープン試験において有効性を示すことが報告された (21)。この報告では、約7割の患者が、リルゾール (100-200 mg/day, 平均投与量 169 mg/day) の6週間の治療により Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) に加えて HARS を有意に減少させた。また、Sanacora らにより、治療抵抗性うつ病患者を対象としたオープン試験が実施され、抗うつ薬とリルゾール (100 mg/day) の併用は、投与開始1週目から Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) に加えて HARS の有意な治療効果を示した (22)。これらの結果は、リルゾールが、抗うつ作用に加えて抗不安作用もあることを示唆している。また、抗うつ薬治療抵抗性の強迫性障害患者を

表1：リルゾールの不安障害に対する有効性を示唆する臨床報告

Test design	Indication	Dose	Results	References
Case report	OCD	100mg×day (8weeks)	SSRI との追加療法により Y-BOCS および HAM-D の改善	Coric et al., 2003
Open study	MDD	100-200mg×day (6weeks)	MADRS, HARS の改善	Zarate et al., 2004
Open study	OCD	100×day (12weeks)	Y-BOCS, HAM-A/HAM-B の改善	Coric et al., 2005
Open study	GAD	100mg×day (8weeks)	治療開始平均 2.5 週目より HARS および ASI の有意な改善	Mathew et al., 2005
Open study	MDD	100mg×day (12weeks)	SSRI との追加療法により HDRS, HARS が 1 週目より改善	Sanacora et al., 2007
Open study	GAD	100mg×day (8weeks)	海馬 N-acetylaspartate 濃度と HARS の改善効果が正の相関	Mathew et al., 2008
Phase II	OCD	100mg×day (12weeks)	n/a	ClinicalTrials.gov., NCT00523718
Phase II	OCD	n/a	n/a	ClinicalTrials.gov., NCT00251303

Obsessive-Compulsive Disorder (OCD), Major Depressive Disorder (MDD), Generalized anxiety disorder (GAD), not available (n/a)

対象としたオープン試験において、リルゾール (100 mg/day) の6-12週間の抗うつ薬との併用により Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) で評価したOCD症状が有意に改善することが(23)、加えてHAM-A、HAM-Dの各スコアについても、重篤な副作用を発現させることなく、投与開始1週目から有意に改善することが報告されている(24)。さらに最近では、第二相プラセボ対照二重盲検試験 (ClinicalTrials.gov., NCT00523718, NCT00251303) も行われており、今後の展開が注目されている。

臨床試験におけるリルゾールの有効性を示唆する報告からグルタミン酸神経系を抑制的に調節する薬物が、新しい作用機序の抗不安薬となることが期待されている。しかし、リルゾールの作用メカニズムに関する検討は、主に *in vitro* での報告が多く、抗不安作用に関するメカニズムの検討については、十分されてこなかった。そのため、このクラスの抗不安作用の特徴や有害作用プロファイルについての非臨床での検討は、これまで全く進んでいなかった(25)。

2) リバーストランスレーショナルリサーチによるリルゾールの機序解明

すでに患者において有効性を示す可能性が示唆されている薬物の作用機序を動物モデルで検討するといったリバーストランスレーショナルリサーチ手法は、新規治療薬の開発に向けてより確実に効果的な治療薬シーズを見出すことを可能とする。最近、リルゾールの抗不安作用メカニズムを明らかにするための動物モデルを用いた検討が、幾つか報告された。

2-1) 電位依存性 Na チャンネルを介したリルゾールの抗不安様作用

これまでに Mirza らのグループにより、ラットの条件付け情動反応試験におけるリルゾールの抗コンフリクト作用が検討されている(26, 27)。この試験は、餌報酬と電撃ショック(罰刺激)を組み合わせ、葛藤(コンフリクト)行動を評価する試験法である。この条件付け情動反応試験において、リルゾールが、抗コンフリクト作用を示すことが報告されている(26, 27)。しかしながら、リルゾールが抗コンフリクト作用を示した用量は、ラットが鎮静作用を示す比較的高用量(10 mg/kg)で検討されており、この濃度では、抗コンフリクト作用と鎮静作用との分離が十分にされていない。また、他のグ

ループの検討では、リルゾール(4 mg/kg)が、抗コンフリクト作用を示さないことも報告されており(28)、一致した結果は得られていない。一方で、ベンゾジアゼピン受容体逆作動薬である β カルボリン誘導体 FG7142 の処置により不安・葛藤状態を誘発させたラットにおいて、リルゾールが抗コンフリクト作用を示すことが報告されている(29)。この結果は、リルゾールの抗不安様作用に対して、脳内 GABA_A-ベンゾジアゼピン受容体複合体への関与の可能性を示唆しているものの、リルゾールの抗コンフリクト作用については、試験方法や使用用量を含めさらなる検討が必要と思われる。

一方で我々は、条件付け手法によらない生得的な不安(例えば、高所、明所、広場など)に対する動物モデル(高架式十字迷路試験、明暗箱試験、オープンフィールド試験)を用いた抗不安様作用について検討してきた(30)。生得的な不安の動物モデルとして現在最も広く使用されている試験に高架式十字迷路試験がある。高架式十字迷路試験は、げっ歯類が持つ新奇環境を探索したいという性質と、高い場所に位置する壁のない走行路を嫌悪する性質との葛藤を利用したモデルである。明暗箱試験およびオープンフィールド試験は照度の高い場所や広い新奇環境に曝された時の比較的緩やかなストレス因子に対して、げっ歯類がもつ生得的な嫌悪と探索への強い好奇心との間における葛藤を利用した不安の評価系である。これら動物モデルは、生得的な不安の代表的なモデルとして知られている。リルゾール(3mg/kg)は、ラット高架式十字迷路試験において、経口投与60分後を最大に壁なし走行路滞在時間および侵入回数の有意な延長を示した。また、明暗箱試験においてリルゾール(3mg/kg)は、明箱側滞在時間および侵入回数の有意な延長を示し、オープンフィールド試験においてリルゾール(3mg/kg)は、中心部滞在時間を有意に増加させた。この様に、リルゾールは複数の生得的な不安の動物モデル(高架式十字迷路試験、明暗箱試験、オープンフィールド試験)において抗不安様作用を示すことが確認された。さらに、リルゾールで認められた抗不安様作用は、ベンゾジアゼピン系抗不安薬であるジアゼパム(1 mg/kg)と同程度であったことから、リルゾールが強力な抗不安様作用を有することが示唆されている(30)。

病態モデル動物を用いた検討においてもリルゾー

ルの抗不安様作用が報告されている。うつ病患者が自覚するつらさの背景として重要な、不安、焦燥、苛々といった精神症状とよく似た行動異常を呈するモデル動物の1つに嗅球摘出ラットモデルがある(31)。ラットの嗅球を摘出後、長期隔離飼育したラットは、高架式十字迷路試験装置上における不安様行動の亢進や新奇物体に対する攻撃行動の増加といった情動過多反応性を示す。嗅球摘出ラットで認められたこれら情動過多反応性は、モノアミン系抗うつ薬イミプラミンの7日間慢性投与で改善する(32)。興味深いことに、リルゾール(1 mg/kg)は、単回投与から情動過多反応性を有意に改善し、その効果は7日間慢性投与においても持続した(33)。このことは、リルゾールが、既存のモノアミン系抗うつ薬よりも、迅速に不安症状を緩和させ、その効果が繰り返し投与においても有効である可能性を示唆している。

これまでの培養神経細胞や脳スライス標本を用いた検討において、リルゾールが電位依存性 Na^+ チャンネルの遮断を介してグルタミン酸放出を抑制することが示唆されている(14)。実際に、リルゾール処置後の嗅球摘出ラット内側頭前野における細胞外グルタミン酸濃度の変化を *in vivo* マイクロダイヤリシス法を用いて検討した結果、リルゾールは単回投与60分後から120分後まで細胞外グルタミン酸濃度を減少させた(33)。この結果は、リルゾールがグルタミン酸放出を抑制して情動調節を行っていることを示唆している。そこで我々は、電位依存性 Na^+ チャンネル活性化薬であるベラトリンを用いてリルゾールの抗不安様作用に及ぼす影響を検討した。生得的な各不安の評価系(高架式十字迷路試験、明暗箱試験、オープンフィールド試験)において、電位依存性 Na^+ チャンネル活性化薬であるベラトリン(0.1 mg/kg)は、ジアゼパムの抗不安様作用に影響を与えることなく、リルゾールの抗不安様作用を完全に抑制した(30)。従って、リルゾールのグルタミン酸神経系を介した抗不安様作用に、電位依存性 Na^+ チャンネルを介したメカニズムが関与することが明らかとなった。電位依存性 Na^+ チャンネルを介してグルタミン酸を調節する機構が、ベンゾジアゼピン系抗不安薬とは異なる作用機序を持つ新しい治療薬のターゲットとなることが期待される。

2-2) リルゾールのベンゾジアゼピン系薬物に対する優位性の検討

ベンゾジアゼピン系抗不安薬であるジアゼパムは、脳内 GABA_A -ベンゾジアゼピン受容体複合体を介して抗不安作用に加え、有害作用である前向き健忘、アルコール相互作用、協調運動障害等を示す。そこで次に、リルゾールの作用が、脳内 GABA_A -ベンゾジアゼピン受容体複合体に対して、抗不安作用以外にも非選択的に影響を及ぼすのか明らかにするために、これら受容体複合体関与の評価が可能な行動試験系(Y字型迷路試験、Moris水迷路試験、エタノール誘発睡眠延長試験、Foot print試験)を用いて、リルゾールの影響について検討した。

空間記憶などの認知機能に対する作用を評価する代表的な動物モデルにY字型迷路試験やMoris水迷路試験がある。これらの試験系は、 GABA_A -ベンゾジアゼピン受容体複合体を介した健忘作用を評価することが可能である(Cahill et al., 1986, Maurice et al., 1994, Izquierdo et al., 1990)。Y字型迷路試験は、同様の構造をした3本の通路からなる装置を用意し、げっ歯類がどのように探索するか観察することで、記憶・学習の障害を評価する。正常なラットでは、全ての通路をほぼ均一に探索する。一方で、Moris水迷路試験では、退避用プラットホームを水面下に設置した大型円形プールを用い、げっ歯類がプラットホームへ逃避する行動を観察することで、記憶学習の障害を評価する。正常なラットでは、数日間の訓練でプラットホーム位置を学習し、プラットホーム到達時間や水泳距離を短縮させる。それぞれY字型迷路試験は短期の空間記憶を、Moris水迷路試験は長期の空間記憶を評価することが可能である。ジアゼパムは、Y字型迷路試験における自発的交替行動率の有意な減少およびMoris水迷路試験におけるプラットホーム到達時間および水泳距離の延長を示し、記憶学習機能の障害が認められた(30, 34)。一方で、リルゾール(3 mg/kg)は、これらのパラメータに何ら変化を示さなかった(30, 34)。動物モデルで認められたこれらの行動変化は、海馬スライスを用いた神経可塑性の変化の解析からも確認されている。海馬シナプスで認められる長期増強(long-term potentiation: LTP)や長期抑圧(long-term depression: LTD)といった現象は、記憶学習を形成するためのシナプス可塑性を反映した分子メカニズムの1つとされている。ジアゼパ

ムは、LTPやLTDを障害することから、本モデルはGABA_A-ベンゾジアゼピン受容体複合体を介した健忘作用を評価するモデルとしても用いられている(35)。そこで次に我々は、リルゾールのLTPおよびLTD形成に及ぼす影響についても検討を行った。ラット海馬スライスを作製し、Schaffer側枝を刺激して得られる海馬CA1野錐体細胞樹状突起層における集合興奮性シナプス後電位(fEPSP)を測定したところ、リルゾールは、ジアゼパムと異なり、LTPおよびLTD形成に全く影響を及ぼさないことが明らかとなった(34)。これらの結果は、リルゾールが、記憶学習機能に関与する海馬CA1領域のGABA_A-ベンゾジアゼピン受容体複合体に対して作用しない可能性を示唆している。

エタノール誘発睡眠延長試験は、エタノールがもつ催眠作用が脳内GABA_A-ベンゾジアゼピン受容体複合体領域に作用する薬物により増強されることを利用した試験であり、アルコールと薬剤との相互作用の有無を評価することができる。ジアゼパムは、抗不安様作用を示す用量において、エタノール誘発睡眠時間を有意に延長させるのに対し、リルゾールは延長作用をまったく示さなかった(30)。また、Foot print試験は動物の歩行状態を足形により解析することが可能であり、協調運動障害を評価することが可能である。この評価手法は、げっ歯類において自発的な協調運動や平衡感覚の評価によく試みられ、広く使用されているものである。脳内GABA_A-ベンゾジアゼピン受容体複合体領域は自発的な協調運動障害において病態生理学的に重要な役割を果たしている。Foot print試験においてふらつき等の異常な歩行運動は、歩幅や足の傾きといった様々な項目によって表わされる。ジアゼパムは、抗不安様作用を示す用量において、有意な進行方向に対する後肢の傾きの上昇および歩幅の増加傾向を示すのに対し、リルゾールでは、異常な歩行運動は全く認められなかった。これらの結果は、リルゾールが、協調性運動や催眠作用に関与する脳部位におけるGABA_A-ベンゾジアゼピン受容体複合体に対して作用しない可能性を示唆している。

Y字型迷路試験、モリス水迷路試験の結果より、リルゾールはベンゾジアゼピン系薬物であるジアゼパムと異なり、記憶学習機能に影響を与えないことが明らかとなった。さらに、ラット海馬スライスを用いた電気生理学的検討においても、リルゾールは

ジアゼパムと異なりLTP及びLTDの誘導に全く影響を与えず、この可能性は強く示唆された。また、リルゾールはエタノール誘発睡眠延長試験の結果より、アルコールとの相互作用が無いことが確認された。さらに、Foot print試験の結果より、リルゾールは協調運動障害が認められなかった。これらの結果は、リルゾールが、GABA_A-ベンゾジアゼピン受容体複合体を介した有害作用に対して非選択的に影響しないことを示唆している。これは、抗不安薬としてのリルゾールの大きなアドバンテージである。

4. まとめ

新薬開発研究の多くは、まず実験動物で候補薬物を探索し、次にヒトでの効果を検討していく。しかし、動物で認められた効果がヒトでは認められず、臨床開発の途上で脱落していくものが多い。一方、我々の研究ではすでに患者において有効性が検討されつつあるリルゾールをモデル薬物として使用し、実験動物を用いて作用機序を検討している。そのため、動物から患者へ研究成果を外挿する過程での脱落リスクは少なく、新規治療薬の開発に向けて確実に研究基盤を形成することが可能である。これまでの行動薬理的、電気生理学的な検討により、リルゾールは電位依存性Naチャンネルを介したグルタミン酸神経伝達抑制作用により、モノアミン系薬物に比べ即効性でかつベンゾジアゼピン系薬物と同程度の強い抗不安様作用を示すこと(30, 33)、一方で、GABA_A-ベンゾジアゼピン受容体複合体を介した有害作用には影響を及ぼさないことを明らかにした(30, 34)。今後、グルタミン酸神経伝達を調節する薬物の中から、治療満足度の高い非ベンゾジアゼピン系/非モノアミン系の新しいクラスの抗不安薬が開発されることを期待したい。

引用文献

1. Lemere F (1956) : Habit-forming properties of meprobamate. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 76:205-206.
2. Olsen RW, Sieghart W (2009) : GABA A receptors: subtypes provide diversity of function and pharmacology. *Neuropharmacology*. 56:141-148.

3. Rudolph U, Knoflach F (2011) : Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABAA receptor subtypes. *Nat Rev Drug Discov.* 10:685-697.
4. Tan KR, Rudolph U, Lüscher C (2011) : Hooked on benzodiazepines: GABAA receptor subtypes and addiction. *Trends Neurosci.* 34:188-197.
5. Auta J, Kadriu B, Giusti P, Costa E, Guidotti A (2010) : Anticonvulsant, anxiolytic, and non-sedating actions of imidazenil and other imidazo-benzodiazepine carboxamide derivatives. *Pharmacol Biochem Behav.* 95:383-389.
6. Möhler H (2012) : The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology.* 62:42-53.
7. Eison AS, Temple DL (1986) : Buspirone: review of its pharmacology and current perspectives on its mechanism of action. *Am J Med.* 80:1-9.
8. MS E (1989) : Azapirones: clinical uses of serotonin partial agonists. *Fam Pract Recertification.* 11:8-16.
9. Chakrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R, Khanna S (2005) : Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology.* 30:1735-1740.
10. Rosenberg DR, Mirza Y, Russell A, Tang J, Smith JM, Banerjee SP, et al. (2004) : Reduced anterior cingulate glutamatergic concentrations in childhood OCD and major depression versus healthy controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 43:1146-1153.
11. Moore GJ, MacMaster FP, Stewart C, Rosenberg DR (1998) : Case study: caudate glutamatergic changes with paroxetine therapy for pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 37:663-667.
12. Phan KL, Fitzgerald DA, Cortese BM, Seraji-Bozorgzad N, Tancer ME, Moore GJ (2005) : Anterior cingulate neurochemistry in social anxiety disorder: 1H-MRS at 4 Tesla. *Neuroreport.* 16:183-186.
13. Mello MF, Yeh MS, Barbosa Neto J, Braga LL, Fiks JP, Mendes DD, et al. (2009) : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy of topiramate in the treatment of post-traumatic stress disorder. *BMC Psychiatry.* 9:28.
14. Pittenger C, Coric V, Banasr M, Bloch M, Krystal JH, Sanacora G (2008) : Riluzole in the treatment of mood and anxiety disorders. *CNS Drugs.* 22:761-786.
15. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbroff DL, Bielski RJ, et al. (2005) : Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry.* 62:1022-1030.
16. Kasper S, Herman B, Nivoli G, Van Ameringen M, Petralia A, Mandel FS, et al. (2009) : Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 24:87-96.
17. Griebel G, Holmes A (2013) : 50 years of hurdles and hope in anxiolytic drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 12:667-687.
18. Wierońska JM, Pilc A (2013) : Glutamate-based anxiolytic ligands in clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs.* 22:1007-1022.
19. Mathew SJ, Amiel JM, Coplan JD, Fitterling HA, Sackeim HA, Gorman JM (2005) : Open-label trial of riluzole in generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry.* 162:2379-2381.
20. Mathew SJ, Price RB, Mao X, Smith EL, Coplan JD, Charney DS, et al. (2008) : Hippocampal N-acetylaspartate concentration and response to riluzole in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry.* 63:891-898.
21. Zarate CA, Payne JL, Quiroz J, Sporn J, Denicoff KK, Luckenbaugh D, et al. (2004) : An open-label trial of riluzole in patients with treatment-resistant major depression.

- Am J Psychiatry. 161:171-174.
22. Sanacora G, Kendell SF, Levin Y, Simen AA, Fenton LR, Coric V, et al. (2007) : Preliminary evidence of riluzole efficacy in antidepressant-treated patients with residual depressive symptoms. *Biol Psychiatry*. 61:822-825.
 23. Coric V, Milanovic S, Wasyluk S, Patel P, Malison R, Krystal JH (2003) : Beneficial effects of the antiglutamatergic agent riluzole in a patient diagnosed with obsessive-compulsive disorder and major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* . 167:219-220.
 24. Coric V, Taskiran S, Pittenger C, Wasyluk S, Mathalon DH, Valentine G, et al. (2005) : Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label trial. *Biol Psychiatry*. 58:424-428.
 25. Charney DS, Deutch A (1996) : A functional neuroanatomy of anxiety and fear: implications for the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. *Crit Rev Neurobiol*. 10:419-446.
 26. Mirza NR, Bright JL, Stanhope KJ, Wyatt A, Harrington NR (2005) : Lamotrigine has an anxiolytic-like profile in the rat conditioned emotional response test of anxiety: a potential role for sodium channels? *Psychopharmacology (Berl)* . 180:159-168.
 27. Munro G, Erichsen HK, Mirza NR (2007) : Pharmacological comparison of anticonvulsant drugs in animal models of persistent pain and anxiety. *Neuropharmacology*. 53:609-618.
 28. Koek W, Colpaert FC (1991) : Use of a conflict procedure in pigeons to characterize anxiolytic drug activity: evaluation of N-methyl-D-aspartate antagonists. *Life Sci*. 49:PL37-42.
 29. Stutzmann JM, Cintrat P, Laduron PM, Blanchard JC (1989) : Riluzole antagonizes the anxiogenic properties of the beta-carboline FG 7142 in rats. *Psychopharmacology (Berl)* . 99:515-519.
 30. Sugiyama A, Saitoh A, Iwai T, Takahashi K, Yamada M, Sasaki-Hamada S, et al. (2012) : Riluzole produces distinct anxiolytic-like effects in rats without the adverse effects associated with benzodiazepines. *Neuropharmacology*. 62:2489-2498.
 31. Kelly JP, Wrynn AS, Leonard BE (1997) : The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: an update. *Pharmacol Ther*. 74:299-316.
 32. Saitoh A, Yamaguchi K, Tatsumi Y, Murasawa H, Nakatani A, Hirose N, et al. (2007) : Effects of milnacipran and fluvoxamine on hyperemotional behaviors and the loss of tryptophan hydroxylase-positive cells in olfactory bulbectomized rats. *Psychopharmacology (Berl)* . 191:857-865.
 33. Takahashi K, Murasawa H, Yamaguchi K, Yamada M, Nakatani A, Yoshida M, et al. (2011) : Riluzole rapidly attenuates hyperemotional responses in olfactory bulbectomized rats, an animal model of depression. *Behav Brain Res*. 216:46-52.
 34. Sasaki-Hamada S, Sacai H, Sugiyama A, Iijima T, Saitoh A, Inagaki M, et al. (2013) : Riluzole does not affect hippocampal synaptic plasticity and spatial memory, which are impaired by diazepam in rats. *J Pharmacol Sci*. 122:232-236.
 35. del Cerro S, Jung M, Lynch G (1992) : Benzodiazepines block long-term potentiation in slices of hippocampus and piriform cortex. *Neuroscience*. 49:1-6.

服薬アドヒアランス

Medication Adherence

池野敬¹⁾、伊藤弘人¹⁾

Takashi Ikeno, Hiroto Ito

1. はじめに

服薬アドヒアランスの不良は、国際的な課題である^{12, 31, 34, 40)}。効果的な薬物治療を行うには、患者が処方薬の用法用量を正しく理解し、正しく服用することが重要である¹³⁾。近年の研究では、服薬コンプライアンスの不良な患者が多く、長期間におよぶ治療の平均的な服薬コンプライアンスは、約50%であることが指摘されている³⁷⁾。

服薬アドヒアランスの低下によって本来期待される治療効果が得られない場合、また有害事象が発生した場合は、新たな治療が必要となる可能性がある。アメリカではアドヒアランスの不良によって生じる入院費用が年間約133.5億ドル（総医療費の1.7%）、カナダでは年間7.35億ドル（総医療費の0.8%）と推計されている⁹⁾。服薬アドヒアランスの低下は、治療効率の低下を招き、社会にとっては医療費の負担の増大につながるのである。

不要な医療費の増大の抑制や薬物治療による十分な治療効果を得るためには、服薬アドヒアランスを向上させる必要がある。そこで本稿では、日常的に行われている薬物療法に影響する服薬アドヒアランスについて概説する。

2. 服薬アドヒアランスとは

医師から薬剤を処方されても、患者が処方薬剤を服用しなければ治療効果は期待されない。服薬アドヒアランスとは、患者がどの程度処方どおりに服薬しているかを意味する。これまでは「服薬コンプラ

イアンス」という言葉が用いられていた。しかしコンプライアンスには、患者が受動的に医師の指示に従う意味合いが含まれているため、患者と治療者が共同するという意味を込めてアドヒアランスと呼ばれることが多い。世界保健機構（WHO）は、「コンプライアンスではなくアドヒアランスという考え方を推進する」という方向性を示した⁴⁶⁾。現在では、患者が積極的に治療方針の決定に参加し、その決定に従って治療を受ける「アドヒアランス」の考え方が主流となっている³²⁾。

3. 服薬アドヒアランスの重要性

服薬アドヒアランスは initiation（開始）、implementation（履行）、discontinuation（中止）の3要素から構成されている⁴³⁾。服薬アドヒアランスの低下は、早期の治療中断などに影響を与える可能性がある。特に慢性疾患において、治療を継続することは患者のみならず医療従事者にとっても重要なことである。しかしながら、近年の研究において先進国の慢性疾患患者では半数程度の患者しか治療を順守できていないことが推定されている⁸⁾。Weidenらは、服薬できてない期間が長い、もしくは不十分な服薬習慣であるほど、再入院率が悪化することを報告している⁴⁵⁾。服薬アドヒアランスの悪化は、患者のQOLへ影響を与える可能性が考えられる。

4. 服薬アドヒアランスの評価方法

服薬アドヒアランスを測定することは容易ではない²¹⁾。臨床上、服薬アドヒアランスの悪い患者を認識することは重要なことである。これら患者を認識するための様々な評価法が長年にわたり考案されてきた^{21, 33)}。近年の研究によると、服薬アドヒアランスの評価方法は、大別すると直接的な方法と間接

1) 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 社会精神保健研究部
Department of Social Psychiatry, National Institute of
Mental Health, National Center of Neurology and Psy-
chiatry

的方法に分けられる³³⁾。しかしながら、既存の服薬アドヒアランスの評価方法には究極な判断基準 (gold standard) とされる方法は知られていない¹⁷⁾。各評価法には長所と短所があるが、服薬アドヒアランスを測定する最も適切な方法は、対象患者や治療の状況によって使い分けることである¹⁷⁾。Velliganらは、精神科薬物療法のアドヒアランス研究において、どの様な評価方法が用いられてきたかを論評した⁴¹⁾。161の論文のうち、107の論文においてセルフ・レポートを基に服薬アドヒアランスを評価しており、調査した論文の多くは主観的・間接的な評価尺度を活用していた⁴¹⁾。

4.1 セルフ・レポート

アドヒアランスを確認する最も簡単な方法は患者に確認することである^{15,44)}。その方法としては、患者に治療の効果を尋ねる、投薬日記の確認などが考えられる³³⁾。このような直接患者へ質問する際の重要なことは、患者が "はい" または "いいえ" で質問に答えることである^{5,25)}。

4.2 質問紙

アンケートは、患者報告の精度を向上させるために開発されてきた (表1)。これらのアンケートは患者から回答を得ることにより、臨床医は服薬アドヒアランスの状況を測定する。特に、アンケートが匿名で行われる場合、患者は最も正直に回答する可能性のあることが指摘されている²¹⁾。

4.3 Pill count

Pill counterは海外において服薬アドヒアランスを測定する際に活用されている。本方法は、日常診療において処方された医薬品の服薬日数等よりアドヒアランスを推定する²⁷⁾。これは、臨床現場での薬物療法に対する患者の服薬遵守を確認する手段としては容易な手法である。また、本方法は臨床試験での薬剤管理にも活用されている²⁶⁾。しかしながら、本測定の欠点として患者が処方薬を服用せずに捨ててしまうことが考えられる⁵⁾。このことにより、真の服薬順守率を過大評価してしまう可能性がある²⁵⁾。

近年、服薬アドヒアランスを測定する方法として、患者の服薬状況をモニタリングすることができる Medication Event Monitoring System (MEMS®: Apex Corp, Fremont, CA, USA) が開発された^{7,11)}。MEMS デバイスは、各ボトル開口部にボトルを開口した時刻を記録できるマイクロプロセッサを備えた薬瓶キャップであり、患者の服薬アドヒアランスをコンピュータで分析することが可能である¹⁾。

4.4 服薬支援システム

服薬管理の支援手段として、欧米では、アラーム音により服薬を促す薬入れが開発されている。記憶の外的補助手段としてのリマインダー機能付き服薬支援機器の有用性が欧米で報告されている^{6,36)}。一方で、わが国においては、高齢者を対象に automatic pill dispenser (Pivotell Ltd, Walden, Essex, UK) を活用した服薬支援の有用性が報告されている¹⁹⁾。服薬アドヒアランスが悪い患者に対しては、

表1. 服薬アドヒアランス測定の質問紙

	質問紙	文献番号	特徴
1.	Attitudes Toward Neuroleptic Treatment Questionnaire (ANT)	20)	12項目からなる質問に対して患者が点数化して答える形式となっている。
2.	Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ)	16)	5段階評価による処方薬の必要性についての自己評価尺度である。
3.	Brief evaluation of medication influences and beliefs (BEMIB)	10)	8項目5段階評価からなる質問紙である。
4.	Drug Attitude Inventory-10 Questionnaire (DAI-10)	16)	10項目から構成されており、簡便で使いやすい。
5.	Medication Adherence Scale (MAS)	4)	4項目2段階の評価で簡易的にアドヒアランスを評価できる。
6.	Morisky Simplified Self-Report Measure of Adherence	29)	AIDS, 高血圧, 糖尿病, 気管支喘息など長期の治療が必要な領域で活用されることがある。Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4-Item) ^{29,30)} の4項目からなる質問紙と Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8-Item)の8項目からなる質問紙が知られている。特に、MMAS-8-Item ^{22,28)} は海外において活用されている ^{2,18,23,39)} 。
7.	Medication Adherence Report Scale (MARS)	38)	10項目から構成されており、精神疾患ではしばしば活用される。

これら支援機器の活用により服薬アドヒアランス向上の一助となる可能性がある。

5. 服薬アドヒアランス向上のための方策

4.5 治療薬物濃度のモニタリング

処方薬を指示通りに服用しているか評価するための最も正確な方法は、薬物またはその代謝物の血清または尿中レベルを測定することである¹¹⁾。治療薬物濃度モニタリング (therapeutic drug monitoring: TDM) において、血液中または血清中薬物濃度の定量のための分析法は、再現性のある信頼できるデータ提供の主な決定因子である。TDMの実施は、薬物の有効性を最適化して有害事象の危険性を軽減することも可能である。

これまで服薬アドヒアランスの向上のために多くの介入研究が実施されており、服薬アドヒアランスの改善に向けた方策の有用性が示されてきた³⁾。服薬アドヒアランスの低下と関連する要因として、患者の知識と理解 (コミュニケーションの乏しさ、薬物療法の合意の欠如など)、服薬行動の問題 (服薬忘れ、費用の問題など)、避けられない理由による断薬 (重症の精神疾患、下痢などの一般的な有害事象、アナフィラキシーなどの重篤な有害事象) が報告されている (表2)³⁾。特に、薬物療法による有害事象が服薬アドヒアランスに影響を与えることが知られている²⁴⁾。服薬アドヒアランスを良好に維

表2. 服薬アドヒアランスの低下要因と対策例

要 因	服薬アドヒアランス改善の対策例
患者の知識と理解の問題	
1. 健康に対する知識の低さ	
<ul style="list-style-type: none"> ・説明を理解していない ・薬を用いることの意味を理解していない ・薬と病気の関係を理解していない ・服薬期間を理解していない 	<ul style="list-style-type: none"> -効果的な教育方法を活用する <ul style="list-style-type: none"> ・書面または口頭による丁寧な説明 ・絵の活用 ・服薬方法の確認 ・服薬方法などのビデオなどを見る -家族などを交えて説明する -薬のリストなどを渡す -地域の相談員などを活用する
2. コミュニケーションの欠如	
	<ul style="list-style-type: none"> -医療従事者のコミュニケーションスキル向上を目指す -患者の治療日誌を活用する -多くの情報の伝達、専門用語の多用、口頭でのみの説明をしない
3. 薬物治療への合意ができていない	
	<ul style="list-style-type: none"> -投薬方法の単純化 -患者の生活リズムに合わせた服薬スケジュールをたてる -投薬方法の変更 -服薬状況をモニターできるシステムの導入 -患者に薬物療法に対する考えを確認する、または薬物療法の重要性を説明する
服薬行動の問題	
1. 初めて処方された薬を受け取らない	-患者の要望を確認する
2. 服薬忘れ	<ul style="list-style-type: none"> -服薬支援システムを活用する -服薬の管理ができる身近な人に頼る
3. 費用の問題	-他薬またはジェネリックに変更する
4. 服薬アドヒアランスが低いまたは、薬物治療の効果が見られない	<ul style="list-style-type: none"> -患者から服薬アドヒアランスを確認 -家族などから服薬状況を確認 -薬の効果を再評価する
避けられない理由による断薬	
1. 重症な精神疾患 (うつ病, 統合失調症など)	-精神疾患の治療を優先する
2. 一般的な有害事象 (下痢, 体重増加, 眠気など)	<ul style="list-style-type: none"> -薬効と有害事象の鑑別 -処方薬の変更 -投与量の調整
3. 重篤な有害事象 (アナフィラキシーなど)	-投薬を中止して他の薬剤に変更する

持するためには、その治療法が患者にとって実行可能か、服薬を妨げる因子があるとすれば何か、それを解決するためには何が必要かなどについて医療従事者が患者と一緒に考えて、相談のうえ決定していくことが求められる¹⁴⁾。なお、どの介入も単独で、アドヒアランスを改善するとはいえない⁴²⁾。複数の介入を組み合わせたことが現段階で明らかになっている効果的な方策である^{35, 42)}。

6. 結語

服薬アドヒアランスを生涯にわたり100%に維持することは容易なことではない。服薬アドヒアランスの向上は、患者の治療に対する意識の改善につながるるとともに、治療の効果も期待でき、臨床上重要な課題である。服薬アドヒアランスの向上は、QOL向上にも影響を与える可能性がある。日常の診療において患者個人にあった服薬アドヒアランスの評価方法を選択し、服薬アドヒアランスの向上へ向けた患者と医療従事者との適切なコミュニケーションが求められる。

文 献

- 1) Acosta FJ, Ramallo-Farina Y, Bosch E et al: Antipsychotic treatment dosing profile in patients with schizophrenia evaluated with electronic monitoring (MEMS (R)). *Schizophr Res* 146 (1-3): 196-200, 2013.
- 2) Al-Qazaz H, Hassali MA, Shafie AA et al: The eight-item Morisky Medication Adherence Scale MMAS: translation and validation of the Malaysian version. *Diabetes Res Clin Pract* 90 (2): 216-221, 2010.
- 3) Bosworth HB, Granger BB, Mendys P et al: Medication adherence: a call for action. *Am Heart J* 162 (3): 412-424, 2011.
- 4) Brooks CM, Richards JM, Kohler CL et al: Assessing adherence to asthma medication and inhaler regimens: a psychometric analysis of adult self-report scales. *Med Care* 32 (3): 298-307, 1994.
- 5) Bubalo J, Clark RK, Jr., Jiing SS et al: Medication adherence: pharmacist perspective. *J Am Pharm Assoc* (2003) 50 (3): 394-406, 2010.
- 6) Buckwalter KC, Wakefield BJ, Hanna B et al: New technology for medication adherence: electronically managed medication dispensing system. *J Gerontol Nurs* 30 (7): 5-8, 2004.
- 7) Byerly MJ, Nakonezny PA, Lescoufflair E: Antipsychotic medication adherence in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 30 (3): 437-452, 2007.
- 8) Chaudri NA: Adherence to Long-term Therapies Evidence for Action. *Ann Saudi Med* 24 (3): 221-222, 2004.
- 9) Cleemput I, Kesteloot K, DeGeest S: A review of the literature on the economics of noncompliance. Room for methodological improvement. *Health Policy* 59 (1): 65-94, 2002.
- 10) Dolder CR, Lacro JP, Warren KA et al: Brief evaluation of medication influences and beliefs: development and testing of a brief scale for medication adherence. *J Clin Psychopharmacol* 24 (4): 404-409, 2004.
- 11) Farmer KC: Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther* 21 (6): 1074-1090; discussion 1073, 1999.
- 12) Graves JW: Management of difficult-to-control hypertension. *Mayo Clin Proc* 75 (3): 278-284, 2000.
- 13) 長谷川浩平, 栗谷良孝, 足立充司 他: 服薬コンプライアンスのさらなる向上と薬剤管理指導業務 患者の好む薬とは. *医療薬学* 34 (8): 800-804, 2008.
- 14) 橋本洋一郎, 伊藤康幸, 藤本恵子 他: 【外来で遭遇する困ったケース】脳梗塞患者の服薬アドヒアランス向上はこうしたらよいでしょうか?. *治療* 94 (4月増刊): 812-816, 2012.
- 15) Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL et al: Can simple clinical measurements detect patient noncompliance?. *Hypertension* 2 (6): 757-764, 1980.
- 16) Horne R, Weinman J, Hankins M: The be-

- iefs about medicines questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychology and health* 14 (1) : 1-24, 1999.
- 17) Ito H: What Should We Do to Improve Patients' Adherence?. *Journal of Experimental & Clinical Medicine* 5 (4) : 127-130, 2013.
 - 18) Jamous RM, Sweileh WM, Abu-Taha AS et al: Adherence and satisfaction with oral hypoglycemic medications: a pilot study in Palestine. *Int J Clin Pharm* 33 (6) : 942-948, 2011.
 - 19) Kamimura T, Ishiwata R, Inoue T: Medication reminder device for the elderly patients with mild cognitive impairment. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 27 (4) : 238-242, 2012.
 - 20) Kampman O, Lehtinen K, Lassila V et al: Attitudes towards neuroleptic treatment: reliability and validity of the attitudes towards neuroleptic treatment (ANT) questionnaire. *Schizophr Res* 45 (3) : 223-234, 2000.
 - 21) Kane JM: Review of treatments that can ameliorate nonadherence in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 67 (Suppl 5) : 9-14, 2006.
 - 22) Krousel-Wood M, Islam T, Webber LS et al: New medication adherence scale versus pharmacy fill rates in seniors with hypertension. *Am J Manag Care* 15 (1) : 59-66, 2009.
 - 23) Krousel-Wood M, Joyce C, Holt E et al: Predictors of decline in medication adherence: results from the cohort study of medication adherence among older adults. *Hypertension* 58 (5) : 804-810, 2011.
 - 24) Lambert M, Conus P, Eide P et al: Impact of present and past antipsychotic side effects on attitude toward typical antipsychotic treatment and adherence. *Eur Psychiatry* 19 (7) : 415-422, 2004.
 - 25) MacLaughlin EJ, Raehl CL, Treadway AK et al: Assessing medication adherence in the elderly: which tools to use in clinical practice?. *Drugs Aging* 22 (3) : 231-255, 2005.
 - 26) Martin MY, Kim YI, Kratt P et al: Medication adherence among rural, low-income hypertensive adults: a randomized trial of a multimedia community-based intervention. *Am J Health Promot* 25 (6) : 372-378, 2011.
 - 27) McMahon JH, Jordan MR, Kelley K et al: Pharmacy adherence measures to assess adherence to antiretroviral therapy: review of the literature and implications for treatment monitoring. *Clin Infect Dis* 52 (4) : 493-506, 2011.
 - 28) Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M et al: Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 10 (5) : 348-354, 2008.
 - 29) Morisky DE, Green LW, Levine DM: Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical care* 24 (1) : 67-74, 1986.
 - 30) Morisky DE, Malotte CK, Choi P et al: A patient education program to improve adherence rates with antituberculosis drug regimens. *Health Educ Q* 17 (3) : 253-267, 1990.
 - 31) Munger M, Gradman A, Lee T et al: Critical overview of antihypertensive therapies: What is preventing us from getting there?. *American Journal of Managed Care* 6 (4) : S211-S221, 2000.
 - 32) 尾鷲登志美, 上島国利: コンプライアンスからアドヒアランスへ (特集 アドヒアランス -- 自発的服薬を助ける患者支援). *月刊薬事* 50 (3) : 373-376, 2008.
 - 33) Osterberg L, Blaschke T: Adherence to medication. *N Engl J Med* 353 (5) : 487-497, 2005.
 - 34) Reid D, Abramson M, Raven J et al: Management and treatment perceptions among young adults with asthma in Melbourne: the Australian experience from the European Community Respiratory Health Survey. *Respirology* 5 (3) : 281-287, 2000.
 - 35) Roter DL, Hall JA, Merisca R et al: Effec-

- tiveness of interventions to improve patient compliance: a meta-analysis. *Med Care* 36 (8): 1138-1161, 1998.
- 36) Sather BC, Forbes JJ, Starck DJ et al: Effect of a personal automated dose-dispensing system on adherence: a case series. *J Am Pharm Assoc* (2003) 47 (1) : 82-85, 2007.
- 37) Stephenson BJ, Rowe BH, Haynes RB et al: Is this patient taking the treatment as prescribed?. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 269 (21) : 2779-2781, 1993.
- 38) Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA: Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res* 42 (3) : 241-247, 2000.
- 39) Trindade AJ, Morisky DE, Ehrlich AC et al: Current practice and perception of screening for medication adherence in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 45 (10) : 878-882, 2011.
- 40) van der Sande MA, Milligan PJ, Nyan OA et al: Blood pressure patterns and cardiovascular risk factors in rural and urban gambian communities. *J Hum Hypertens* 14 (8) : 489-496, 2000.
- 41) Velligan DI, Lam YW, Glahn DC et al: Defining and assessing adherence to oral antipsychotics: a review of the literature. *Schizophr Bull* 32 (4) : 724-742, 2006.
- 42) Viswanathan M, Golin CE, Jones CD et al: Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. *Ann Intern Med* 157 (11) : 785-795, 2012.
- 43) Vrijens B, De Geest S, Hughes DA et al: A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 73 (5) : 691-705, 2012.
- 44) Walsh JC, Mandalia S, Gazzard BG: Responses to a 1 month self-report on adherence to antiretroviral therapy are consistent with electronic data and virological treatment outcome. *AIDS* 16 (2) : 269-277, 2002.
- 45) Weiden PJ, Kozma C, Grogg A et al: Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatric Services* 55 (8) : 886-891, 2004.
- 46) WHO: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_reportpdf, Accepted Sept. 11 2013.

睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン

Clinical guide line for proper usage and tapering of hypnotics

三島和夫¹⁾

Kazuo Mishima

I. はじめに

本稿では平成25年6月に新たに策定した「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」の概要について紹介する。本ガイドラインは、平成24年度厚生労働科学研究・障害者対策総合研究事業「睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班（H24-精神-一般-004）」および「日本睡眠学会・睡眠薬使用ガイドライン作成ワーキンググループ」の構成員（巻末参照）によって作成された。メンバーは睡眠医療、臨床・基礎薬理、エビデンス精神医療等の研究に関わる国内の中核施設の研究者に加え、日本睡眠学会、日本臨床精神神経薬理学会等関連諸団体の責任ある立場の者から構成し、日本の不眠医療の現状を踏まえた上で、睡眠薬を用いた不眠医療のあり方に関する既存のエビデンスを検討するとともに、学際的な視点からガイドライン策定を行った。

II. ガイドラインの目的

本ガイドラインの目的は、不眠医療を安全かつ効果的に行うために必要となる、最新のエビデンスに立脚した実践的フレームワークを提供することにある。とりわけ、本ガイドラインは睡眠薬の適正使用に焦点を当てて作成された。不眠症の初期治療から始まり、薬物療法の最適化、睡眠衛生指導や認知行動療法など非薬物療法の活用、各診療科に特有の不眠医療の課題、慢性不眠症への対応、そして、治療のゴール設定と睡眠薬の減薬・休薬方法など、各治療ステージにおいて遭遇する代表的な40のクリニカルクエスチョンを設定した。各クリニカルクエスチョンに関連する既存のエビデンスに基づき、また十分なエビデンスが存在しない場合にはエキスパートコンセンサスに基づき、理解しやすい患者向けの解説および治療者向けの勧告（推奨）を行った。

III. 不眠症の疫学とその不利益

不眠症は罹患頻度の高い代表的な睡眠障害の一つである。成人の30%以上が入眠困難、中途覚醒、

表1：不眠症の一般診断基準（睡眠障害国際分類第二版；ICSD-II）

A. 入眠困難、睡眠維持困難（中途覚醒）、早朝覚醒、慢性的に非回復性または睡眠の質の悪さの訴えがある 小児では睡眠困難がしばしば養育者から報告され、就寝時のぐずりや1人で眠れないなどのこともある
B. 上記の睡眠困難は、睡眠にとり適切な状況、環境にかかわらずしばしば生ずる
C. 患者は夜間睡眠困難と関連した日中機能障害を以下の少なくとも1つの形で報告する 1) 疲労感、不快感 2) 注意力、集中力、記憶力の低下 3) 日中の眠気 4) 社会的、職業的機能低下、または学業低下 5) 気分の障害またはいらいら感 6) 動機づけ（モチベーション）、活動性、積極性の減弱 7) 仕事のミスや運転中の事故のおこしやすさ 8) 睡眠不足による緊張、頭痛、胃消化器症状 9) 睡眠についての心配、悩み など

1) 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 精神生理研究部
Department of Psychophysiology, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry.

早朝覚醒、熟眠困難などいずれかの不眠症状を有し、6～10%が不眠症（原発性不眠症、精神生理性不眠症、その他の二次性不眠症など）に罹患している[4,8,12,13,14,17]。表1にアメリカ睡眠障害学会による睡眠障害国際分類（The International Clas-

sification of Sleep Disorders –2nd edition-, ICSD-2, 2005) [9] の基準 (原発性不眠症、精神生理性不眠症、その他の二次性不眠症など) を示した。不眠 (特に慢性不眠) は、眠気、倦怠、集中困難、精神運動機能低下、抑うつや不安など多様な精神・身体症状 (daytime impairment、health-related quality of life QOL の障害) を伴うことが多い [1,2,3,9,19]。その結果、不眠症は、長期欠勤や医療費の増加、生産性の低下、産業事故の増加など、さまざまな人的及び社会経済的損失をもたらすことが明らかとなり、公衆衛生学上の大きな課題の一つとなっている [5,18,22,23]。

IV. 国内の睡眠薬の使用状況

図1左の折れ線グラフは大型健保団体加入者約33万人の診療報酬データから算出された2005年～2009年にかけての日本人成人における3ヶ月推定処方率の経年的推移を示したものである [24]。3ヶ月推定処方率とは少なくとも3ヶ月に1回睡眠薬の処方を受けている者の一般成人に占める割合を国勢調査による人口動態データから換算したものである。国内の睡眠薬の処方率は年々増加傾向にあるが、その2008年以降伸び率は鈍化している。しかし、2011年4月の東日本大震災後に実施された全国調査では不眠症の罹患率が20%以上に倍増していたことから2012年以降に再び増加に転じる可能性がある。

また、睡眠薬の一日処方量 (図1左の棒グラフ) および多剤併用が漸増傾向にあることが判明している。2008年以降、患者一日当たりの睡眠薬処方量は推奨用量 (フルニトラゼパム換算で1mg) を超え、2009年には1.1に至っている。また、睡眠薬服用患者のうち2剤併用している者が21.2%、3剤以上併用している者が6.1%おり、2005年以降漸増傾向にある。多剤併用は副作用の出現リスクを高めること、一日処方量が増加するケースが多いことが懸念される。向精神薬の多量・多剤併用の見直しを促すため、2012年の診療報酬改定で、抗不安薬または睡眠薬が3剤以上処方されている場合は「精神科継続外来支援・指導料 (55点)」を所定点数の8割で算定する見直しがなされた。

睡眠薬の処方率は男性に比較して女性で高いことが明らかになっている (3ヶ月処方率; 3.02% vs. 4.29%)。また、睡眠薬の処方率は男女ともに加齢に従って顕著に増加していた (図1右)。高齢者層で睡眠薬の処方率が高いという現状は、臨床薬理学的な側面からも注意が必要である。一般的に、高齢者では睡眠薬の主流であるベンゾジアゼピン系薬物に対する感受性が亢進し、また薬物代謝能の低下から血中濃度が高まりやすい。その結果、ベンゾジアゼピン系薬物は筋脱力や健忘などの副作用を生じやすく、特に高齢者において転倒や骨折リスクを高めることが危惧されるためである。ベンゾジアゼピン系薬物の主たるユーザーである高齢者が同時に副作用のハイリスク者であることを認識し、服薬指導をする必要がある。

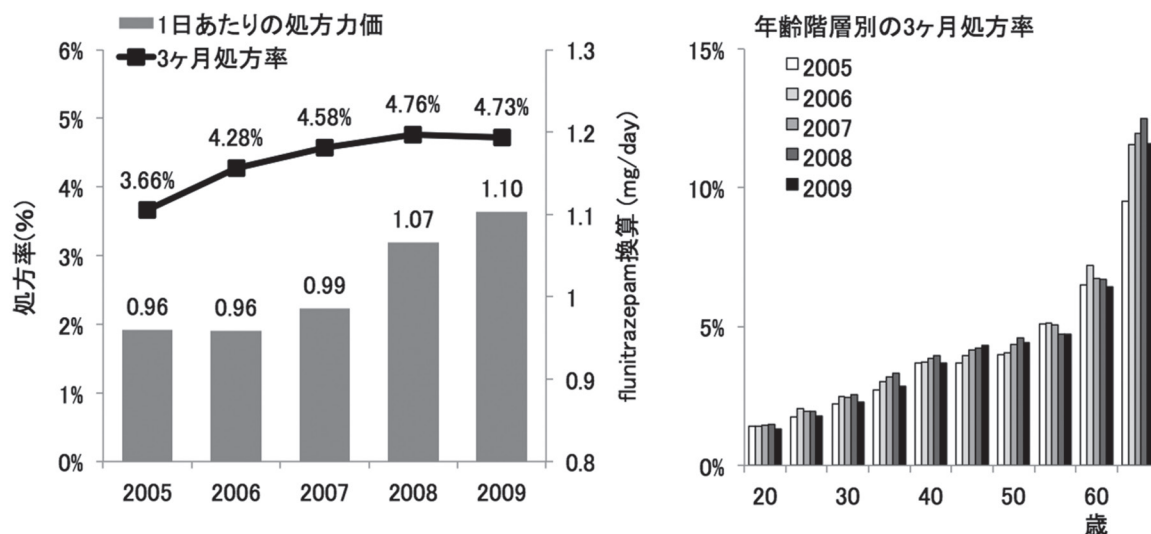


図1 国内の睡眠薬の3ヶ月処方率、年齢階層別3ヶ月処方率および一日処方量の経年的推移(文献 [24] から改変して引用)

V. 不眠医療の臨床経過とクリニカルクエスチョン

本ガイドラインでは、不眠医療の各ステージにおいて遭遇する睡眠薬に関する代表的なクリニカ

ルクエスチョンを設定した(図2、表2)。不眠医療で留意すべきポイントと本ガイドラインで設定したクリニカルクエスチョンとの対応は以下の通りである。

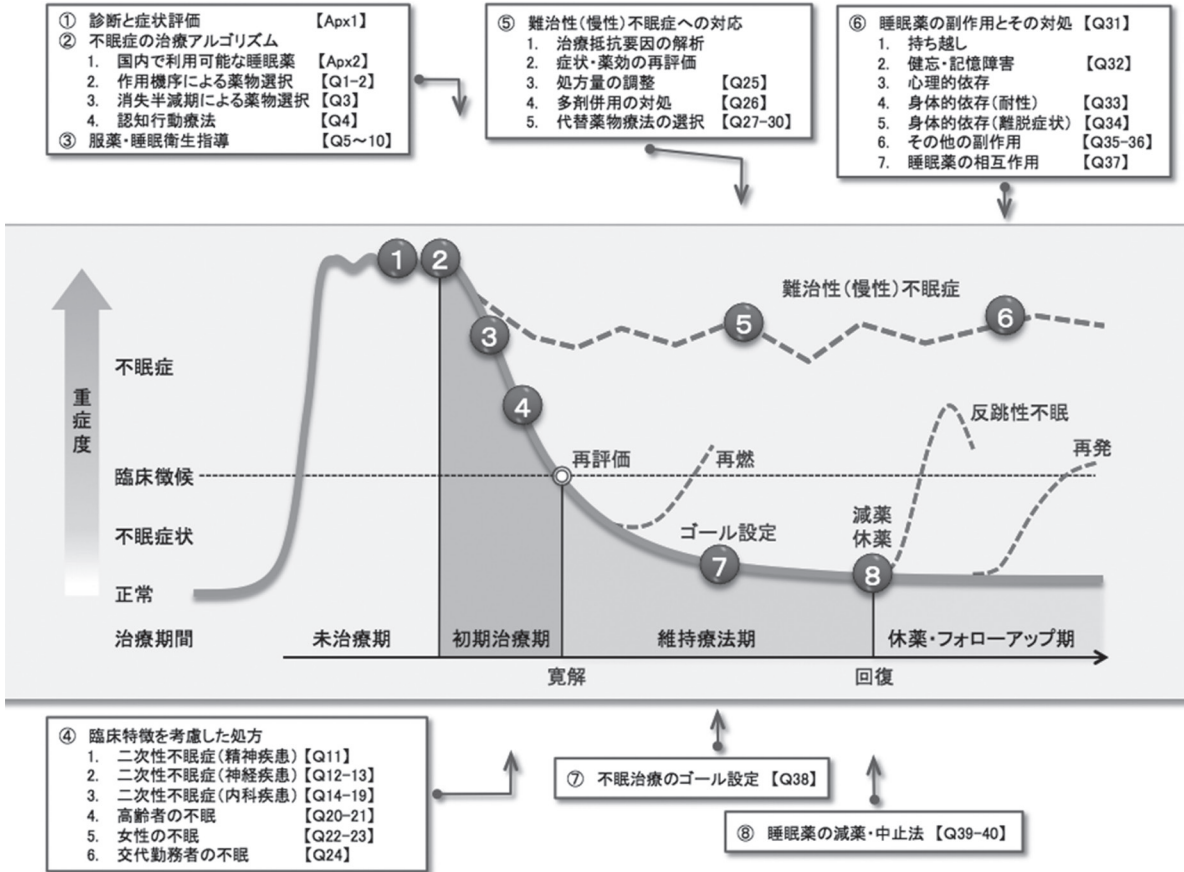


図2 不眠医療のステージと代表的なクリニカルクエスチョン

表2 不眠医療のステージと代表的なクリニカルクエスチョン

番号	クリニカル・クエスチョン
治療について、睡眠薬について	
Q1	睡眠薬によって効果も違うのですか？
Q2	睡眠薬は服用してからどのくらいで効果が出ますか？
Q3	睡眠薬、睡眠導入剤、安定剤の違いは何でしょうか？
Q4	薬を使わない治療法はあるのでしょうか？
服薬、睡眠習慣について	
Q5	睡眠薬はいつ服用すればよいのでしょうか？
Q6	眠れない時だけ睡眠薬を服用してもよいのでしょうか？
Q7	寝付けないときや、夜間に目を覚ましたときは何時頃まで追加服用してもよいのでしょうか？
Q8	睡眠薬より寝酒の方が安心のような気がします。
Q9	睡眠薬は、晩酌後何時間くらい空けてから服用したらよいのでしょうか？
Q10	睡眠薬を服用した翌朝に運転しても大丈夫ですか？

さまざまな病気の不眠について	
Q11	ストレスや精神的な病気が原因の不眠にも睡眠薬は効果がありますか？
Q12	脳神経の持病があります。睡眠薬を服用しても大丈夫でしょうか？
Q13	認知症の不眠や昼夜逆転に睡眠薬は効果があるでしょうか？
Q14	痒みで眠れません。眠気のでる抗ヒスタミン薬を服用すれば一石二鳥だと言われましたが・・・。
Q15	痒みで眠れません。睡眠薬を服用すべきでしょうか？
Q16	痛みで眠れません。睡眠薬を服用すべきでしょうか？
Q17	トイレが近く、眠れません。睡眠薬を服用すべきでしょうか？
Q18	睡眠時無呼吸症候群の治療中です。睡眠薬を服用しても大丈夫でしょうか？
Q19	せん妄治療における睡眠薬の用い方
Q20	高齢者の不眠症にも睡眠薬は効果があるでしょうか？
Q21	高齢なので睡眠薬の副作用が心配です。
Q22	睡眠薬を服用中に妊娠に気づきました。胎児に影響はないでしょうか？
Q23	更年期障害で眠れません。睡眠薬を服用すべきでしょうか？
Q24	夜勤明けに眠りたいのですが、睡眠薬を服用してもよいでしょうか？
不眠症が治りにくいとき	
Q25	睡眠薬を服用しても眠れません。増量すれば効果が出ますか？
Q26	睡眠薬を服用しても眠れません。何種類か組み合わせれば効果がでますか？
Q27	抗うつ薬も不眠症に効果がありますか？
Q28	漢方薬やメラトニンも不眠症に効果があるでしょうか？
Q29	市販の睡眠薬も不眠症に効果があるでしょうか？
Q30	市販のサプリメントも不眠症に効果があるでしょうか？
睡眠薬の副作用	
Q31	睡眠薬を何種類か服用しているので副作用が心配です（主に依存・耐性以外の副作用について）
Q32	睡眠薬服用後の記憶がありません。
Q33	徐々に睡眠薬の効果が弱くなり、量が増えるのが心配です。
Q34	睡眠薬を止められなくなるのではないかと心配です。
Q35	睡眠薬を服用していると認知症になると聞いて心配です。
Q36	睡眠薬の飲み過ぎで死亡した人がいると聞いて不安です。
Q37	他の治療薬との飲み合わせが心配です。
不眠治療のゴールとは	
Q38	睡眠薬はいつまで服用すればよいのでしょうか？ 服用すれば眠れますが、治っているのでしょうか？
睡眠薬の減量・中止法	
Q39	禁断症状がでるため睡眠薬が減らせません。
Q40	睡眠薬の減量法を教えてください。

VI. 不眠症の治療アルゴリズム

本ガイドラインでは、不眠の訴えがある患者の診断、治療介入、評価、減薬・休薬、フォローアップに至る治療アルゴリズムを示した。

1. 不眠治療の基本的な考え方

現在の不眠症治療の主流は睡眠薬を用いた薬物療法である。しかし、現行の薬物療法はエフェクトサ

イズおよび安全性の両面で改善の余地があり、薬物療法単独では十分に満足できる長期予後とアドヒアランスが得られないケースも多いことに留意する必要がある。過去の疫学調査によれば、1ヶ月以上持続する慢性不眠症に陥ると、その後も遷延しやすく、きわめて難治性であることが明らかにされている。慢性不眠症患者の70%では1年後も不眠が持続し[16]、約半数では3～20年後も不眠が持続する[4,6,7,10,11,15,20]。また、慢性不眠症患者の約半

数は薬物療法などで一旦寛解しても、さらにその半数は再発する [15]。一般的に、慢性・難治性疾患の治療では、必然的に治療薬は長期使用かつ高用量となりがちであるが、睡眠薬についても例外ではなく、国内で睡眠薬を長期服用する患者は増加しており、一日あたりの服用量も増加傾向にある [25]。

しかしながら、難治性・治療抵抗性であることは無期限、無制限の処方 を正当化するものではない。あくまでも、治療の最終エンドポイント（良眠による日中の機能改善）を達成する方策として有効であること、かつ、リスク・ベネフィットバランスの観点から臨床的妥当性があることが求められる。治療途中で薬物療法の妥当性を適宜評価することなしに、漫然とした長期処方をするには厳に戒められるべきである。このような観点から、不眠治療においては、薬物療法と平行して、できるだけ早期から睡眠衛生指導や認知行動療法（Q4を参照）などの心理・行動的介入を行うことが推奨される [21]。

2. 治療アルゴリズム

上記の現状を踏まえて作成された不眠症の治療アルゴリズムを図3に示した。本治療アルゴリズムは、不眠症の薬物療法、認知行動療法、減薬・休薬トリアルから構成されている。ただし、不眠症の症状と病態は患者ごとに多様であるため、個々のケースごとに適宜判断の上で本アルゴリズムは援用されるべきである。

3. 治療アルゴリズムの応用指針

①症状把握

ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬に加えて、メラトニン受容体作動薬が登場した。各薬剤は、消失半減期、抗不安作用の有無、リズム調整効果の有無など作用特性が異なる。不眠症の特徴（入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒）に加えて、過覚醒（例：不安・抑うつによる緊張）、リズム異常（例：夜型や睡眠相後退による入眠困難、夜勤による不眠）、恒常性異常（例：午睡による睡眠ニー

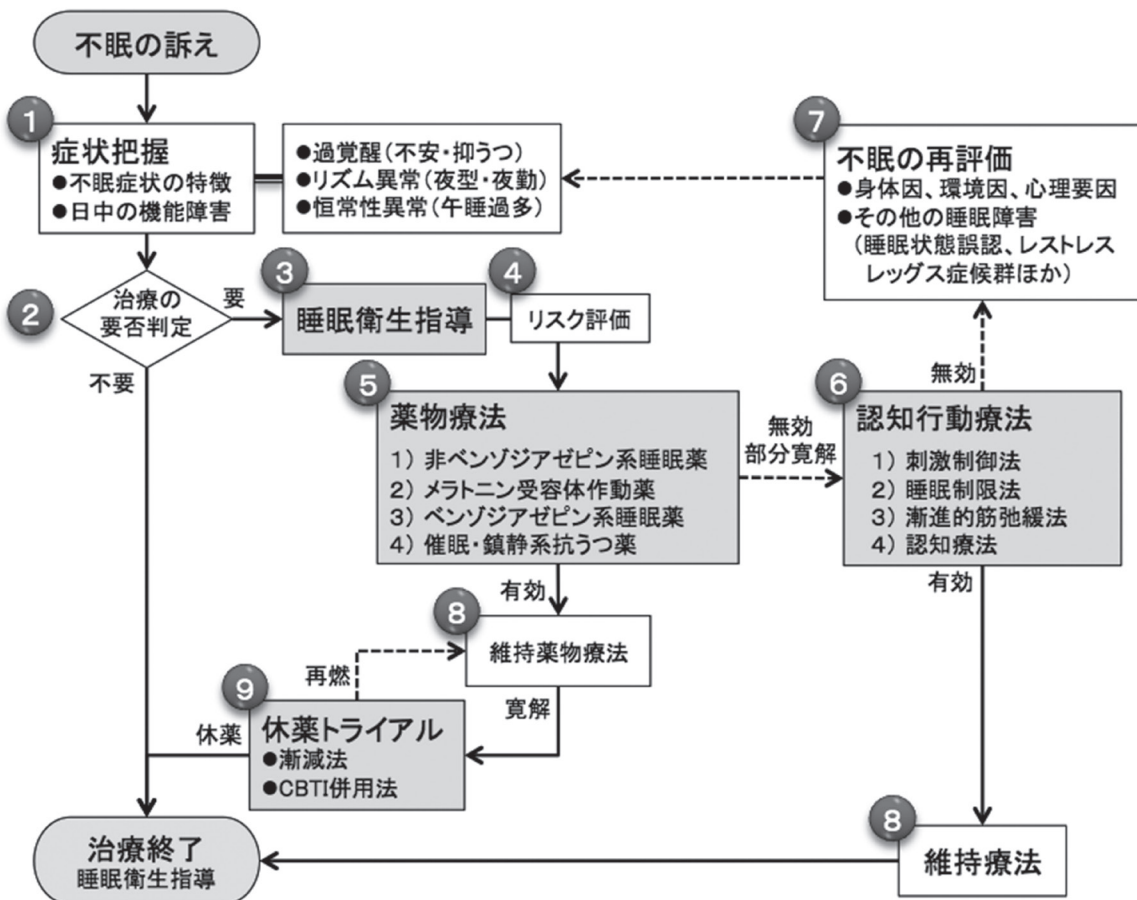


図3 不眠症の治療アルゴリズム

ズの減少)など、患者の不眠症の病理を正確に捉え、薬剤選択(⑤)に反映させるべきである。

②治療の要否判定

表1の診断基準に明示されているように、不眠症患者では夜間の不眠症状に加えて、種々の日中の機能障害(眠気、倦怠、不安、こだわり、抑うつ等のQOL障害)を有する。治療の要否判定では、不眠の特徴を把握するとともに、QOL障害についても能動的に聴き取る必要がある(Q38)。不眠の重症度とQOL障害は必ずしも相関しない。逆に、生理的な加齢変化による不眠症状などではQOL障害を伴わないこともあり、真に治療が必要か慎重に判断すべきである。一方で、不眠症状の存在が生活習慣病リスクの増大に結びつくとの知見もあり、合併症がある場合には留意すべきである。

③睡眠衛生指導

良質な睡眠を確保するために、睡眠に関する適切な知識を持ち、生活を改善するための指導法である。本稿では詳細は割愛する。

④リスク評価

睡眠薬を処方する際に、長期服用に陥りやすいハイリスク群であるか事前に評価することが望ましい(Q38)。治療前に留意すべき点として、不眠が重度であること、抗不安薬(主としてベンゾジアゼピン系薬物)の服用もしくは服用歴、高齢、合併症の存在、ストレスの存在、薬物依存の履歴、アルコールとの併用、性格特性(受動的、依存的、慢性不安、心氣的)などが挙げられる。減薬・休薬を困難にさせる要因としては、服用中の睡眠薬が高用量、多剤併用であること、うつ病や器質性脳障害等の精神神経疾患の存在、掻痒、疼痛、頻尿など睡眠を阻害する身体疾患の存在が挙げられる。これらのリスク要因については専門診療科との連携、心理カウンセリング、環境調整などが必要である。

⑤薬物療法

薬物選択の具体的手順については、クリニカルクエスチョンを参照のこと(Q1, Q11-24)。ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の選択基準として、不眠症を入眠困難型、睡眠維持障害型(中途覚醒、早朝覚醒)に分類し、入眠困難型には消失半減期の短い睡眠薬、睡眠維持障害型には消失半減期がより長い睡眠薬が推奨されている(Q1)。ただし、入眠困難と睡眠維持障害の両者を有する患者に対して、異なる半減期を有する複数の睡眠薬を

併用することに科学的根拠はなく、むしろ副作用のリスクを高める可能性がある(Q26)。少なくとも治療初期には、可能な限り単剤(用量調整)で対処することが望ましい。また、リズム異常を有する不眠症に対してはメラトニン受容体作動薬が第一選択肢となる。代表的なリズム異常とは、睡眠時間帯(自然な眠気が訪れる時間帯、睡眠相)が社会的に望ましい時間帯よりもずれている(多くの場合遅れている)ケースが挙げられ、このような患者には強い夜型や軽度の概日リズム睡眠障害(睡眠相後退型など)が含まれ、訴えは入眠困難が主体である。恒常性異常(午睡過多)が認められる患者には睡眠衛生指導を最初に行うべきである。H1、 $\alpha 1/\alpha 2$ 、5-HT₂受容体遮断作用を有する抗うつ薬(Q27)など、異なる作用機序を有する不眠改善薬を、各々の患者の病態に合わせて選択することで、臨床転帰が改善することが期待される。

⑥認知行動療法

薬物療法と同時に、状況が許す限り、できるだけ早期から心理的・行動的介入も活用することが推奨されている[21]。代表的な介入方法が不眠症に対する認知行動療法である。本ガイドラインでは薬物療法が十分に奏功しない場合のセカンドラインに位置づけたが、第一選択療法として、もしくは薬物療法との併用療法としても有効であることが示されている(Q4を参照)。

⑦不眠の再評価

不眠症の薬物療法、認知行動療法が奏功しない場合には、診断や治療抵抗を生じる要因について再評価を行う。特に、脳波上は睡眠状態にあっても自覚的には眠っていないと感じる睡眠状態誤認(不眠症の一型)に留意する必要がある。睡眠状態誤認では、患者の愁訴のままに睡眠薬を処方・増量しても不眠症状は消失せず、高用量処方、多剤併用に陥りやすい。睡眠状態誤認の確定診断は、自記式の睡眠日誌とともに、睡眠ポリグラフ試験やアクチグラフなどを用いた睡眠状態の客観的判定が必要になる。しかし、このような睡眠検査ができない場合にも、定型薬物療法によっても不眠が改善されない場合には、睡眠状態誤認の可能性も検討すべきである。多くの慢性不眠症患者では程度の違いはあっても睡眠状態を誤認していることを理解する必要がある。

また、レストレスレッグス症候群、周期性四肢運動障害、概日リズム睡眠障害、睡眠時無呼吸症候群

など、不眠症と誤診されやすい睡眠障害についても再検討すべきである。定型的な薬物療法によっても不眠が改善されない場合には、再診断やその後の治療計画について専門医のセカンドオピニオンを求めることが推奨される。

⑧維持療法

不眠症状が改善したら、現在行っている薬物療法（維持療法）をどの程度の期間続けるべきか患者ごとに検討する。すなわち治療のゴールを設定する（Q38）。減薬・休薬を実施する前提として、不眠症状とQOL障害の両面が改善している、すなわち不眠症が寛解（回復）していることが必要である。寛解（回復）に至ってから減薬・休薬を開始するまでの間には、再燃（再発）リスクを低減させるのに十分な期間をおくべきである。また、一部の患者では安全性に留意しながらも睡眠薬の長期服用が許容される（Q38）。

⑨休薬トライアル

適切な時期に適切な方法で睡眠薬の減薬・休薬を試みるべきである。減薬・休薬のタイミングについてはQ38を、具体的な減薬・休薬法についてはQ40を参照のこと。睡眠薬の減量には、1)漸減法、2)認知行動療法の併用、3)補助薬物療法、4)心理的サポートなどを適宜用いる。

Ⅶ. おわりに

本稿では新たに策定した「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」の概要について紹介した。睡眠薬を用いた不眠症の薬物療法の適応と最適化が明示された本ガイドラインを遵守することは、認知機能障害等の副作用や、社会問題化している常用量依存や乱用、多剤併用、高用量処方などの睡眠薬の長期服用時の臨床的問題の抑止に寄与すると思われる。

Ⅷ. ガイドライン作成者

本ガイドラインは、平成24年度厚生労働科学研究・障害者対策総合研究事業「睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班（主任研究者：三島和夫）（H24-精神-一般-004）」および「日本睡眠学会・睡眠薬使用ガイドライン作成ワーキンググループ（委員長：三島和夫）」の構成員によって作成された。

（五十音順）*は厚生労働科学研究班の主任・分担研究者 石郷岡純*（東京女子医科大学医学部精神医学講座）、伊藤 洋（東京慈恵会医科大学葛飾医療センター）、稲田 健（東京女子医科大学医学部精神医学講座）、井上雄一*（東京医科大学睡眠医学講座）、内村直尚*（久留米大学医学部神経精神医学講座）、大熊誠太郎*（川崎医科大学薬理学教室）、大塚邦明*（東京女子医科大学東医療センター）、岡島 義（睡眠総合ケアクリニック代々木）、小曾根基裕*（東京慈恵会医科大学精神医学講座）、片寄泰子（国立精神・神経医療研究センター）、亀井雄一*（国立精神・神経医療研究センター）、北島剛司*（藤田保健衛生大学精神医学教室）、草薙宏明（秋田大学医学部精神科学講座）、小鳥居望（久留米大学医学部神経精神医学講座）、清水徹男*（秋田大学医学部精神科学講座）、新野秀人*（香川大学医学部精神神経医学講座）、鈴木真由美（東京女子医科大学附属青山病院睡眠総合診療センター）、中川敦夫*（国立精神・神経医療研究センター）中島 俊（東京医科大学睡眠医学講座）、中島 亨*（杏林大学医学部附属病院精神神経科）、野崎健太郎（国立精神・神経医療研究センター）、土生川光成（久留米大学医学部神経精神医学講座）、平田幸一（獨協医科大学神経内科）、弘世貴久*（東邦大学医学部内科学講座）、堀口淳（島根大学医学部精神医学講座）、三島和夫*（国立精神・神経医療研究センター）、宮本雅之*（獨協医科大学神経内科）、山下英尚*（広島大学大学院精神神経医学）、渡辺範雄*（名古屋市立大学精神医学教室）

Ⅸ. 文 献

1. Basta M, Chrousos GP, Vela-Bueno A, Vgontzas AN Chronic insomnia and stress system. *Sleep Med Clin* 2: 279-291. 2007
2. Bonnet MH, Arand DL 24-Hour metabolic rate in insomniacs and matched normal sleepers. *Sleep* 18: 581-588. 1995
3. Buysse DJ Chronic insomnia. *Am J Psychiatry* 165: 678-686. 2008
4. Buysse DJ, Angst J, Gamma A, Ajdacic V, Eich D, et al. Prevalence, course, and comorbidity of insomnia and depression in young adults. *Sleep* 31: 473-480. 2008
5. Daley M, Morin CM, LeBlanc M, Gregoire

- JP, Savard J, et al. Insomnia and its relationship to health-care utilization, work absenteeism, productivity and accidents. *Sleep Med* 10: 427-438. 2009
6. Foley DJ, Monjan A, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG Incidence and remission of insomnia among elderly adults: an epidemiologic study of 6,800 persons over three years. *Sleep* 22 Suppl 2: S366-372. 1999
 7. Foley DJ, Monjan AA, Izmirlan G, Hays JC, Blazer DG Incidence and remission of insomnia among elderly adults in a biracial cohort. *Sleep* 22 Suppl 2: S373-378. 1999
 8. Ford DE, Kamerow DB Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA* 262: 1479-1484. 1989
 9. American Academy of Sleep Medicine The International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed. ICSD-2: Diagnostic and Coding Manual. Westchester, Illinois, 2005.
 10. Janson C, Lindberg E, Gislason T, Elmasry A, Boman G Insomnia in men-a 10-year prospective population based study. *Sleep* 24: 425-430. 2001
 11. Jansson-Frojmark M, Lundquist D, Lundquist N, Linton SJ How is persistent insomnia maintained? A prospective study on 50-60 years old adults in the general population. *Br J Health Psychol* 13: 121-133. 2008
 12. Kim K, Uchiyama M, Okawa M, Liu X, Ogi-hara R An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep* 23: 41-47. 2000
 13. Mellinger GD, Balter MB, Uhlenhuth EH Insomnia and its treatment. Prevalence and correlates. *Arch Gen Psychiatry* 42: 225-232. 1985
 14. Morin CM, LeBlanc M, Daley M, Gregoire JP, Merette C Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Med* 7: 123-130. 2006
 15. Morin CM, Vallieres A, Guay B, Ivers H, Savard J, et al. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *Jama* 301: 2005-2015. 2009
 16. Morphy H, Dunn KM, Lewis M, Boardman HF, Croft PR Epidemiology of insomnia: a longitudinal study in a UK population. *Sleep* 30: 274-280. 2007
 17. Ohayon MM, Smirne S Prevalence and consequences of insomnia disorders in the general population of Italy. *Sleep Med* 3: 115-120. 2002
 18. Ozminkowski RJ, Wang S, Walsh JK The direct and indirect costs of untreated insomnia in adults in the United States. *Sleep* 30: 263-273. 2007
 19. Pigeon WR, Perlis ML Sleep homeostasis in primary insomnia. *Sleep Med Rev* 10: 247-254. 2006
 20. Quan SF, Katz R, Olson J, Bonekat W, Enright PL, et al. Factors associated with incidence and persistence of symptoms of disturbed sleep in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Am J Med Sci* 329: 163-172. 2005
 21. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 4: 487-504. 2008
 22. Simon GE, VonKorff M Prevalence, burden, and treatment of insomnia in primary care. *Am J Psychiatry* 154: 1417-1423. 1997
 23. Sivertsen B, Overland S, Neckelmann D, Glozier N, Krokstad S, et al. The long-term effect of insomnia on work disability: the HUNT-2 historical cohort study. *Am J Epidemiol* 163: 1018-1024. 2006
 24. 三島和夫 (2010) 平成 22 年度厚生労働科学研究・特別研究事業：向精神薬の処方実態に関する国内外の比較研究「診療報酬データを用いた向精神薬処方に関する実態調査研究」.
 25. 三島和夫 診療報酬データを用いた向精神薬処方に関する実態調査研究. 厚生労働科学研究費補助金・厚生労働科学特別研究事業「向精神薬の処方実態に関する国内外の比較研究」平成 22 年度分担研究報告書：15-32. 2011

自閉症スペクトラム障害児の顔認知研究の現状と展望

Face recognition in children with autism spectrum disorders: a review and future prospects

軍司敦子¹⁾、北洋輔^{1) 2)}、稲垣真澄¹⁾

Atsuko Gunji, Yosuke Kita, Masumi Inagaki

I. はじめに

自閉症スペクトラム障害 (autism spectrum disorders: ASD) のある小児は、表情からの感情理解や言外の意味理解、場に合った表現法などに、しばしば独特のコミュニケーション方略を用いる。これは、操作的診断法として利用される精神疾患の診断・統計マニュアル (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition: DSM-5) を参照すると、Persistent deficits in social communication and social interaction across multiple contexts すなわち社会的コミュニケーションと社会的相互交渉の障害 (著者による仮訳) によるものと考えられる³⁾。しかしながら、ASD 児は、しばしば聴覚や体性感覚、視覚に過敏性あるいは鈍感性を示すことから、外界の情報への知覚やそれらの統合における障害が、円滑な社会的コミュニケーションと社会的相互交渉の妨げとなるのではないかと懸念されてきた。なかでも、顔への注目行動やアイコンタクト、視線への応答、表情の理解や模倣などの視覚情報処理に基づく非言語コミュニケーションの障害は、ASD の臨床所見として家庭でも気付かれやすく^{3, 74)}、これらの原因は視覚を介した認知の特異性にあると解釈されている。近年では、非侵襲的脳機能測定法による研究が、このような所見についてエビデンスを示すようになり、さらに、治療的介入を視野に入れた、彼らの脳機能の状態把握と効果判定の指標としての応用も期待されている⁵¹⁾。

そこで、本稿では、おもにヒト脳機能研究から得られたエビデンスに基づき、ASD 児の顔認知の特異性について概観する。なお、引用する研究の中では、DSM-IV-TR²⁾ における自閉性障害 (autism disorders) やアスペルガー障害 (Asperger's disorder)、特定不能の広汎性発達障害 (pervasive developmental disorders not otherwise specified) を含む広汎性発達障害 (pervasive developmental disorders)、あるいは、国際疾病分類第10版 (International Classification of Diseases: ICD-10)⁹⁹⁾ で使用された小児自閉症 (childhood autism)、非定型自閉症 (atypical autism)、アスペルガー症候群 (Asperger's syndrome) を含む広汎性発達障害 (pervasive developmental disorders) と表記されるが、各疾患を連続体としてとらえるという見解に基づいて、本稿では自閉症スペクトラム障害 (ASD) に用語を統一して使用する。

II. 行動所見

ASD 児は、発達の早期からアイコンタクトや人への選好の乏しさが指摘されている。実際の対面場面のみならず、ヒトの社会的場面の視聴においても、ASD 児・者は、登場人物の顔ではなく物画像へより注目しがちである⁵⁵⁾。この兆候は、1歳ですでに認められており、映像への①指さし行動や、②他者に物を見せる行動、③物に名前を付ける行動、④人を見る行動のうち、とりわけ、④人を見る行動が、定型発達児よりも、後に ASD と診断された児で顕著に乏しいことが報告された⁶⁵⁾。

幼児期以降には、人への注目行動の乏しさよりもむしろ、視覚情報を介した実験的研究などから、ASD 児における顔認知の脆弱性が多数、指摘されるようになる^{8, 11, 12, 43, 53, 88)}。しかし、実際の生活活動場面における彼らの頭部方向を解析してみると、

1) 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 知的障害研究部

Department of Developmental Disorders, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry.

2) 日本学術振興会特別研究員

Research Fellow of the Japan Society for the Promotion of Science.

やはり6-8歳でも依然として人への注目行動が欠落しがちであることが確認され^{33, 76)}、実験的にも臨床的にも顔認知における脆弱性が強く示唆されている。

社会的刺激へ能動的に注意を向ける機会が少ないASD児は¹⁹⁾、コミュニケーションの重要な手がかりとなる顔への注目も激減する。それは、結果として顔の知覚頻度を低下させるため、顔認知にともなう理解や行動の失敗や、社会的コミュニケーションと社会的相互交渉の障害を引き起こすのかもしれない⁴⁸⁾。

さらに、ASD児・者では、顔の局所的な視覚探索の方略が異なることも指摘されている^{35, 40, 58, 89)}。Klin et al. (2002)の報告によると、定型発達児・者では目の領域を注視する時間が長いものに対して、ASD児・者では顕著に短く、また、口の領域への注視時間では、定型発達児・者よりもASD児・者の方が有意に延長していた⁵⁵⁾。なお、顔以外への注意の分散を最小にするため、顔のみを提示した条件でも、ASDでは定型発達よりも目の領域への注視が少なく⁶⁶⁾、表情の識別の際にも、目ではなく口の領域に注視する傾向にある⁸²⁾。一方で、個人内で視覚探索の方略を比較すると、やはりASD者においても、口よりも目への注視が長い^{66, 84)}。また、顔識別のトレーニングを顔パーツのみと顔全体を用いて行ったところ、ASD児でも目への識別が優れていることから⁴⁰⁾、児童期では定型発達児の視覚探索と似た方略を示し、むしろ、視覚探索の初期値が顔のどのパーツであったかの方が、その後の方略を微妙に左右するともいわれている。したがって、ASD児・者における顔の局所的な視覚探索の方略については統一した見解が得られたとはいえないが、少なくとも、定型発達とは異なる発達を遂げ、ひいて、コミュニケーションにおける社会的手がかりとして目以外の情報にも積極的にアクセスする代償的な方略を選択するようになる背景がうかがえる^{62, 79)}。

このような行動の要因の一つに、注意や関心のバイアスが挙げられる。ASD児・者は、そもそも人や人の顔よりも他のものに関心を示すことが多い^{17, 54)}。定型発達児・者では、視覚的探索において顔の検出が優位に発達するのに対して、ASD児・者ではそれがみられないのは、この注意や関心のバイアスがもたらす知覚頻度の偏りが要因とも考えられる。これを裏付ける研究は少なからず存在し、すな

わち、顔知覚を重ねることによって顔の同定や表情の再認成績が上昇するなど、ASD児・者における介入効果が期待される根拠である^{10, 29)}。一方、顔の知覚に特異性があるために、顔への注目行動の乏しさや独特の視覚的探索の方略、表情理解の難しさ、顔よりもむしろ無機物への選好を示す可能性も依然としてある^{25, 61)}。後者に起因するASD児・者の行動特徴には、顔学習というよりもむしろ、根本的な治療、あるいは、視覚情報処理に基づく認知特性への周囲の理解や支援を要するといえる。以下の章では、後者の特異性について述べる。

Ⅲ. 脳機能研究による所見

1. 腹側皮質視覚路

網膜に投影された視覚情報は外側膝状帯を通じて、大脳では第一次視覚野に初めて到達する。第一次視覚野より、V2、V4、下側頭葉(V8を含む)、後頭側頭回(紡錘状回を含む)へとつながる腹側皮質視覚路は、おもに視覚情報の色や形を処理していることから what pathway と呼ばれる。得られた視覚情報から顔を同定するには全体的な処理が求められるが、低周波情報から符号化した顔構造に加え、高周波情報からの符号化は顔や顔パーツの輪郭を抽出するため⁶³⁾、空間解像度に優れた腹側皮質視覚路は、顔の同定に不可欠である。顔の構造的符号化の継時的変化は、おもに頭皮上脳波や頭蓋内電極脳波、脳磁図による事象関連電位(Event Related-Potentials: ERP)や周波数の解析から、視覚情報の入力より170 ms後に頂点を示す成分(N170)を指標に明らかにされた。この成分は、紡錘状回や上側頭溝(superior temporal sulcus: STS)付近を起源とし、顔のみならず顔以外の絵や文字を見たときにも出現する。その振幅は、植物や物を見るときよりも顔を見るときに増大し、乳児でもその傾向が認められることから^{34, 90)}、顔特異的な構造的符号化がかなり早期に獲得されることを裏付けた。さらに、N170成分は、倒立顔を見たときに正立顔よりも増大、あるいは、遅延するなどの様相を示すため、視覚情報の全体的処理を反映するものと解釈された。しかしながら、ASD児・者では、顔に優位に駆動されるN170成分こそは認められるものの^{30, 68, 77)}、定型発達児・者に比べて、そもそも紡錘状回の機能が低下し⁸⁶⁾、倒立効果も反映されにくい⁵⁹⁾。正立

顔への熟達した全体処理からの逸脱が倒立効果と仮定するなら、顔の局所的な視覚探索への偏重は、顔認知における倒立効果を減弱する。ASD児・者における顔の倒立効果の欠落とは、そのような顔の構造的符号化における方略の特異性に起因するとも考えられる。

なお、顔全体ではなく口や鼻など限られた顔パーツに注目した知覚は、N170成分の有意な潜時遅延を示すが、目に注目したときには、顔全体の知覚のときと潜時に相違はない^{5, 96)}。眼球運動計測による顔への注視領域解析は、新規の顔を見るときにはとくに目の領域への注視が増え、その行動が紡錘状回の活動をより増大することを指摘しており^{35, 60)} すなわち、顔全体への視覚探索において目への局所的な注視が多分に占める場合には、目のみを見るときにN170成分と類似した様相を示すと推察される。一方で、ASD児・者は口の領域や顔以外の背景へ注視する傾向にあるものの^{55, 66)}、提示する顔の種類 (i.e., 友人や自分の顔) によっては口への注視が増加しないことがある⁴⁹⁾。また、N170成分の潜時は、定型発達児・者に比べると、よく知った顔を見ているときに遅れることはないが³⁰⁾、見知らぬ顔では遅延する⁵⁹⁾。すなわち、ASD児・者においても、視覚刺激への意味情報によって視覚探索の方略が異なり、それに応じて紡錘状回での活動のタイミングは変動するものの、顔全体への視覚探索において目の領域への優位性がないために、顔の倒立効果が減弱するとも解釈できる。

さらに、顔構造として符号化された視覚情報は、顔の構造的変化を手がかりにある特定の感情を意味する表情として同定される²²⁾。先に述べたとおり、ASD者は、顔の構造認知にともなう紡錘状回の低賦活が指摘されているが⁸⁶⁾、表情認知にともなう紡錘状回の低賦活も、fMRI (functional magnetic resonance imaging) を用いた研究から確認されている^{10, 69, 80, 95)}。したがって、ASD児・者が選択する顔の構造的符号化における方略が、表情認知の脆弱性につながり、ひいては感情理解のつまずきを示すのかもしれない。一方で、表情変化のスピードの違いによって表現される感情が異なることから⁴²⁾、表情の認知には、顔パタンの経時的変化への反応性もかかわっている可能性が高い。以降の章では、表情をヒトの動きとして同定するプロセスが、感情理解におよぼす影響について述べる。

2. 背側皮質視覚路

第一次視覚野よりV2やMT/V5を経て後頭頂葉へ投射される背側皮質視覚路は、おもに視覚情報の動きを処理していることから、where pathwayと呼ばれる。ヒトの動きを検出する知覚現象、すなわち、バイオリジカルモーション (Biological Motion: BM) は、紡錘状回および有線外皮質身体領域 (Extrastriate Body Area: EBA)、Kinetic Occipital (KO)、舌状回 (lingual gyrus) など身体知覚における構造処理に加えて⁸¹⁾、この where pathway を通じてMT/V5およびSTSを賦活する²⁰⁾。MT/V5は、生物と限らず全ての運動視に貢献するが、STSは、歩行やダンスなどの全身運動や、その動きが想定される視線や表情といった生物特融の動き知覚に関連して賦活される^{28, 37, 39, 97)}。近年、fMRIや脳波を用いた研究は、ASD児において、ヒト歩行の動きを検出するBM知覚が、定型発達児に比べてSTSでの活動を減衰することを報告した^{31, 32, 41)}。すなわち、ASD児は、視覚情報から顔の構造的符号化をするプロセスのみならず、その顔構造の経時的変化の処理になんらかの脆弱性を抱えていることが示唆された^{7, 56, 57)}。これは、表情の理解を阻害する深刻な要因と懸念される。

なお、STSは、シンプルな身体運動よりも心の理論 (Theory of Mind: ToM) をともなった動きを見ているときの方が優位に賦活され^{13, 24, 67)}、さらに、言語の音韻や形態、声など刻々と変化する知覚情報の統合や意味処理にも貢献している^{9, 26, 73)}。また、情動処理に重要に関連する扁桃体は、表情の知覚によっても賦活されるが^{87, 98)}、ASD者では、それが縮小であったり、顔構造を符号化する紡錘状回との関連が脆弱であったりすることも報告されている^{21, 27, 38, 52, 78)}。すなわち、ASDにみられる表情からの感情理解のつまずきとは、顔の構造的符号化やそれらの継時的な統合処理に加えて、社会性認知や情動反応も考慮し、脆弱性の元を探るべきである^{19, 36)}。

3. その他の脳領域

符号化された顔構造は、その後、個体情報と照合される。このプロセスは、先に述べたとおり、知覚した構造を符号化する頻度によっては紡錘状回も重要に関与するが、むしろ、海馬や前頭葉内側面、頭頂葉が、おもに記憶の照合や蓄積を担うことによって、知覚した顔への既知性を確立してゆく^{14, 68, 75, 94)}。

さらに、自分の顔として同定する場合には、自己の経験に関連する記憶を照合することがある。Keenan et al. (2001) は、自分の顔を識別したときに顕著に賦活される脳領域として右半球の前頭葉後下部を指摘した^{45, 47, 68, 70, 71, 75, 85, 93)}。Kaplan et al. (2008) はこの領域が、自分の顔だけでなく自分の声を識別するときにも顕著に賦活されることも報告している⁴⁴⁾。通常、視覚や聴覚、体性感覚を通じた自己識別は2歳までに確立する¹⁾。しかし、ASD児は、自己像を通じて自他は識別するものの、自己意識行動が生じにくい^{18, 64, 83)}。このことから、自己覚知の発達不全が疑われるとともに、自己覚知が社会性発達の礎であることから、他者の考えや意図の理解の発達におけるつまずきの要因として指摘されていた。そして、fMRI や近赤外線分光法 (near-infrared spectroscopy: NIRS) を用いた脳血液動態の研究から、ASD児・者における右半球の下前頭葉下部での機能不全が報告されると、彼らの自己覚知を支える同領域の重要性が注目されるようになった^{49, 50, 91, 92)}。なお、この領域における、顔の知覚から個体情報の同定に至る時間的な役割は未だ解明されていないが、顔を見て人物判断をする直前の弁別や注意の状態を反映し、前頭葉からSTSや海馬を含む側頭葉にかけての広い脳領域の貢献が示唆されているERP成分(P300/P3b)が⁷²⁾、顔が提示されてからおよそ300-400ミリ秒後に頂点を示すことから、少なくともその時間内に関与していると推察できる。一方、ASD児の場合、この顔を手掛かりとした既知性判断や自他識別のプロセスがERP成分に反映されにくいことから^{16, 30)}、顔認知における個体識別が費やす脳活動が記憶照合に左右されない可能性が示唆されている。

4. 情報の統合と顔認知の障害

以上より、ASDにみられる独特の顔認知は、第一次視覚野以降の視覚連合野である紡錘状回やMT/V5、STSや海馬を含む側頭葉、前頭葉内側面や後下部それぞれの形態異常あるいは脆弱性に起因するともいえるが、むしろ、脳領域間の応答性や統合における脆弱性(Weak Central Coherence: WCC)が背景病態である、という見解が根強い^{23, 73)}。各脳領域間のニューラルネットワーク障害は^{4, 6)}、相手の表情や身振りなどの視覚情報について、ヒトの顔や身体としての符号化やその経時的変化の処理、さらに、このような手がかりに基づく状況理

解を妨げる。この失敗経験は、コミュニケーションの生起に至る重要な手続きである顔への注目行動やその学習を阻害し、社会的刺激への能動的な検出の低下へとつながることもあるだろう。ASD児・者にみられる注意のバイアスとは、WCCが作り出した行動の行方ともいえる。

IV. 顔認知研究の展望

ASD児への支援にあたっては、どのモダリティが適切なコミュニケーション手法となるのか、という当事者の認知の状態を把握したうえで、適切なアプローチを見出すことが望ましい。その点で、顔認知における脳科学からのエビデンスは、現状を把握するだけでなく、治療的介入における方略を開発する上でも期待できる。なお、本稿で紹介したエビデンスのほとんどが非侵襲的で、繰り返し適用が可能な評価法から呈されたものであることから、治療や介入における対象の定期的な状態把握にも応用も期待できる。

たとえば、Bölte et al. (2006) は、ASD者を対象に表情識別トレーニングをコンピュータベースで行い、fMRI解析から紡錘状回におけるトレーニング後の活動増大を認めている¹⁰⁾。さらに佐久間ら(2012)は、ASD児を対象に、モデリングやリハーサルなどの個別指導を通じてコミュニケーション行動(注目行動の学習ではない)を学習するソーシャルスキルトレーニング(Social Skills Training: SST)を実施し、SST終了後には応答や援助など他の子どもへはたらきかける行動が増加あるいは改善することを報告した⁷⁶⁾。この児の頭部方向解析から、SST前にはヒトへの注目行動が欠落しがちであったのに対して、SST後には相手への注目行動が増加したことも確認されている。また、私たちも佐久間ら(2012)と同様のSSTをASD児に適用し、SSTの指導員の顔をみるときのERP成分(前述の、顔を見て人物判断をする直前の弁別や注意の状態を反映するP300/P3b成分)が、SST後に有意に増大することを確認している²⁹⁾。

このように、顔認知における脆弱性があると指摘されながらも、治療的介入が顔認知における注意資源の配分や顔構造の符号化、記憶照合やその蓄積に改善を促すことがエビデンスをもって報告されつつあるといえる。一方で、介入による行動変化を脳機

能データや神経生理学的指標で評価する際の有用点と問題点も指摘されており^{346, 48, 50, 51)}、コミュニケーション行動への介入効果を裏付ける適切な評価法の確立のため、エビデンスの蓄積から最適な評価指標を検討することが今後、求められている。さらに、上記の報告は、相当する脳領域の短期的な可塑性を裏付けたものであることから、長期的な定着を追うことも本研究分野の課題ともいえる。

謝 辞

本研究の一部は、国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-6（発達障害の包括的診断・治療プログラム開発に関する研究（主任研究者：稲垣真澄、研究分担者：軍司敦子））およびJSPS 科研費 25705027（コミュニケーション障害の支援に向けた脳オシレーション解析による評価法の提案（研究代表者：軍司敦子））、JSPS 科研費 2310284（日常的空間における個体間同期作用の解明と社会性連関モデルの教育支援への展開（研究代表者：北洋輔））による助成を受けた。

文 献

- 1) Amsterdam B: Mirror self-image reactions before the age to two. *DevPsychobiol*, 5: 297-305, 1972.
- 2) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed text revision (DSM-IV-TR) . American Psychiatric Association, Washington DC, 2000.
- 3) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed (DSM-5) . American Psychiatric Association, Washington DC, 2013.
- 4) Belmonte MK, Allen G, Beckel-Mitchener A et al: Autism and abnormal development of brain connectivity. *J Neurosci*, 24: 9228-9231, 2004.
- 5) Bentin S, Allison T, Puce A et al: Electrophysiological Studies of Face Perception in Humans. *J Cogn Neurosci*, 8: 551-565, 1996.
- 6) Bertone A, Mottron L, Jelenic P et al: Enhanced and diminished visuo-spatial information processing in autism depends on stimulus complexity. *Brain*, 128: 2430-2441, 2005.
- 7) Blake R, Turner LM, Smoski MJ et al: Visual recognition of biological motion is impaired in children with autism. *Psychol Sci*, 14: 151-157, 2003.
- 8) Blair R, Frith U, Smith N et al: Fractionation of visual memory: Agency detection and its impairment in autism. *Neuropsychologia*, 40: 108-118, 2002.
- 9) Boddaert N, Chabane N, Belin P et al: Perception of complex sounds in autism: Abnormal auditory cortical processing in children. *Am J Psychiatry*, 161: 2117-2120, 2004.
- 10) Bölte S, Hubl D, Feineis-Matthews S et al: Facial affect recognition training in autism: Can we animate the fusiform gyrus?. *Behav Neurosci*, 120: 211-216, 2006.
- 11) Boucher J, Lewis V: Unfamiliar face recognition in relatively able autistic children. *J Child Psychol Psychiatry*, 33: 843-859, 1992.
- 12) Boucher J, Lewis V, Collis G: Familiar face and voice matching and recognition in children with autism. *J Child Psychol Psychiatry*, 39: 171-181, 1998.
- 13) Castelli F, Frith C, Happé F et al: Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain*, 125: 1839-1849, 2002.
- 14) Cabeza R, Ciaramelli E, Olson IR et al: The parietal cortex and episodic memory: an attentional account. *Nat Rev Neurosci*, 9: 613-625, 2008.
- 15) Dalton, KM, Nacewicz, BM, Johnstone, T et al: Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. *Nat Neurosci*, 8: 519-526, 2005.
- 16) Dawson G, Carver L, Meltzoff AN et al: Neural correlates of face and object recognition in young children with autism spectrum disorder, developmental delay, and typical development. *Child Dev*, 73: 700-717, 2002.
- 17) Dawson G, Meltzoff AN, Osterling J et al:

- Children with autism fail to orient to naturally occurring social stimuli. *J Autism Dev Disord*, 28: 479-485, 1998.
- 18) Dawson G, McKissick FC: Self-recognition in autistic children. *J Autism Dev Disord*, 14: 383-394, 1984.
- 19) Dawson G, Toth K, Abbott R et al: Early social impairments in autism: Social orienting, joint attention, and attention to distress. *Dev Psychol*, 40: 271-283, 2004.
- 20) Downing PE, Jiang Y, Shuman M et al: A cortical area selective for visual processing of the human body. *Science*, 293: 2470-2473, 2001.
- 21) Dziobek I, Bahnemann M, Convit A et al: The role of the fusiform-amygdala system in the pathophysiology of autism. *Arch Gen Psychiatry*, 67: 397-405, 2010.
- 22) Ekman P, Friesen WV: *Unmasking the face*. Prentice-Hall Inc, Englewood Cliffs NJ, 1975.
- 23) Frith U: *Autism: Explaining the Enigma*. Blackwell, Oxford, 1989.
- 24) Frith U: Mind blindness and the brain in autism. *Neuron*, 32: 969-979, 2001.
- 25) Gauthier I, Klaiman C, Schultz RT: Face composite effects reveal abnormal face processing in Autism spectrum disorders. *Vision Res*, 49: 470-478, 2009.
- 26) Gervais H, Belin P, Boddaert N et al: Abnormal cortical voice processing in autism. *Nature Neurosci*, 7: 801-802, 2004.
- 27) Grelotti DJ, Klin AJ, Gauthier I et al: fMRI activation of the fusiform gyrus and amygdala to cartoon characters but not to faces in a boy with autism, *Neuropsychologia*, 43: 373-385, 2005.
- 28) Grossman ED, Blake R: Brain Areas Active during Visual Perception of Biological Motion. *Neuron*, 12: 1167-1175, 2002.
- 29) Gunji A, Goto T, Kita Y et al: Facial identity recognition in children with autism spectrum disorders revealed by P300 analysis: A preliminary study. *Brain Dev*, 35: 293-298, 2013.
- 30) Gunji A, Inagaki M, Inoue Y et al: Event-related potentials of self-face recognition in children with pervasive developmental disorders. *Brain Dev*, 31: 139-147, 2009.
- 31) 軍司敦子. 自閉症スペクトラムの社会性認知に関する神経生理学的研究. 精神・神経疾患研究開発費 22-6 発達障害の診断および治療法開発に関する臨床研究 (主任研究者: 稲垣真澄, 研究分担者: 軍司敦子) 平成 22-24 年度総括研究報告書. 2013.
- 32) 軍司敦子. 自閉症スペクトラムの社会性認知に関する神経生理学的研究. 精神・神経疾患研究開発費 22-6 発達障害の診断および治療法開発に関する臨床研究 (主任研究者: 稲垣真澄, 研究分担者: 軍司敦子) 平成 23 年度分担研究報告書. 2012.
- 33) 軍司敦子. 社会性行動評価の基準行動作成を目的とした発達障害児における治療的介入の客観的評価指標の提案—二次元尺度による行動学的分析と顔認知の生理学的分析. 厚生労働科学研究費補助金障害保健福祉総合研究事業 H20- 障害 - 一般 -009 小児行動の二次元尺度化に基づく発達支援策の有効性定量評価に関する研究 (研究代表者: 稲垣真澄, 研究分担者: 軍司敦子) 平成 22 年度総合研究報告書. 2011.
- 34) Halit H, Csibra G, Volein A et al: Face-sensitive cortical processing in early infancy. *J Child Psychol Psychiatry*, 45: 1228-34, 2004.
- 35) Happé FGE, Ronald A, Olomin R: Time to give up on a single explanation for autism. *Nature neurosci*, 9:1218-1220. 2006.
- 36) Happé FGE, Frith U: The weak coherence account: Detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*, 36: 5-25, 2006.
- 37) Hirai M, Kaneoke Y, Nakata H et al: Neural responses related to point-light walker perception: A magnetoencephalographic study. *Clin Neurophysiol*, 119: 2775-2784, 2008.
- 38) Inoue H, Yamasue H, Tochigi M et al: Association between the oxytocin receptor gene and amygdala volume in healthy adults. *Biol Psychiatry*, 68: 1066-1072, 2010.

- 39) Jastorff J, Orban GA: Human functional magnetic resonance imaging reveals separation and integration of shape and motion cues in biological motion processing. *J Neurosci*, 29: 7315-7329, 2009.
- 40) Joseph RM, Tanaka J: Holistic and part-based face recognition in children with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44: 529-542, 2003.
- 41) Kaiser MD, Hudac CM, Shultz S et al: Neural signatures of autism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107: 21223-21228, 2010.
- 42) Kamachi M, Bruce V, Mukaida S et al: Dynamic properties influence the perception of facial expressions. *Perception*, 30: 875-887, 2001.
- 43) Kamio Y, Wolf J, Fein D: Automatic Processing of Emotional Faces in High-Functioning Pervasive Developmental Disorders: An Affective Priming Study. *J Autism Dev Disord*, 36: 155-167, 2006.
- 44) Kaplan JT, Aziz-Zadeh L, Uddin LQ et al: The self across the senses: An fMRI study of self-face and self-voice recognition. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 3: 218-223, 2008.
- 45) Keenan J, Nelson A, O' Connor M et al: Self recognition and the right hemisphere. *Nature*, 409: 305, 2001.
- 46) 北洋輔, 軍司敦子, 佐久間隆介他: 自閉症スペクトラム障害のある児に対する Social Skill Training の客観的評価. *精神保健研究*, 56: 81-87, 2010a.
- 47) Kita Y, Gunji A, Sakihara K et al: Scanning strategies do not modulate face identification: Eye-tracking and near-infrared spectroscopy study. *PLoS One*, 5: e11050, 2010.
- 48) 北洋輔, 細川徹: 自閉症スペクトラム障害 (ASD) における感情: 非定型発達脳での感情発達に及ぼす社会的経験の役割. *心理学評論*, 53: 140-150, 2010b.
- 49) Kita Y, Gunji A, Inoue Y et al: Self-face recognition in children with autism spectrum disorders: A near-infrared spectroscopy study. *Brain Dev*, 33: 494-503, 2011.
- 50) 北洋輔, 軍司敦子, 後藤隆章他: 自閉症スペクトラム障害児に対するソーシャルスキルトレーニングの実践—脳機能計測を活用した客観的評価法—. *東北大学大学院教育学研究科研究年報*, 61: 127-143, 2012a.
- 51) 北洋輔, 稲垣真澄: 自閉症スペクトラム障害の顔認知. *BRAIN and NERVE*, 64: 821-831, 2012b.
- 52) Kliemann D, Dziobek I, Hatri A et al: The role of the amygdala in atypical gaze on emotional faces in autism spectrum disorders. *J Neurosci*, 32: 9469-9476, 2012.
- 53) Klin A, Sparrow SS, de Bildt A et al: A normed study of face recognition in autism and related disorders. *J Autism Dev Disord*, 29:499-508, 1999.
- 54) Klin A: Attributing social meaning to ambiguous visual stimuli in higher functioning autism and Asperger syndrome: the social attribution task. *J Child Psychol Psychiatry*, 41: 831-846, 2000.
- 55) Klin A, Jones W, Schultz R et al: Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism. *Arch Gen Psychiatry*, 59: 809-816, 2002.
- 56) Klin A, Lin DJ, Gorrindo P et al: Two-year-olds with autism orient to non-social contingencies rather than biological motion. *Nature*, 459: 257-261, 2009.
- 57) Koldewyn K, Whitney D, Rivera SM: The psychophysics of visual motion and global form processing in autism. *Brain*, 133: 599-610, 2010.
- 58) Lahaie A, Mottron L, Arguin M et al: Face perception in high-functioning autistic adults: evidence for superior processing of face parts, not for a configural face-processing deficit. *Neuropsychology*, 20: 30-41, 2006.
- 59) McPartland J, Dawson G, Webb SJ et al: Event-related brain potentials reveal anomalies in temporal processing of faces in autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry*, 45: 1235-1245, 2004.

- 60) Morris JP, McCarthy G: Guided saccades modulate object and facespecific activity in the fusiform gyrus. *Hum Brain Mapp*, 28: 691-702, 2007.
- 61) Mottron L, Mineau S, Martel G et al: Lateral glances toward moving stimuli among young children with autism: Early regulation of locally oriented perception?. *Dev Psychopathol*, 19: 23-36, 2007.
- 62) Nakano T, Tanaka K, Endo Y et al: Atypical gaze patterns in children and adults with autism spectrum disorders dissociated from developmental changes in gaze behavior. *Proc Biol Sci B*, 277: 2935-2943, 2010.
- 63) Nakashima T, Kaneko K, Goto Y et al: Early ERP components differentially extract facial features: Evidence for spatial frequency-and-contrast detectors. *Neurosci Res*, 62: 225-235, 2008.
- 64) Neuman CJ, Hill SD: Self-recognition and stimulus preference in autistic children. *Dev Psychobiol*, 11: 571-578, 1978.
- 65) Osterling J, Dawson G: Early recognition of children with autism: A study of first birthday home videotapes. *J Autism Dev Disord*, 24: 247-257, 1994.
- 66) Pelphrey KA, Sasson NJ, Reznick JS et al: Visual scanning of faces in autism. *J Autism Dev Disord*, 32: 249-261, 2002.
- 67) Pelphrey KA, Morris JP, McCarthy G: Grasping the intentions of others: The perceived intentionality of an action influences activity in the superior temporal sulcus during social perception. *J Cogn Neurosci*, 16: 1706-1716, 2004.
- 68) Pierce K, Haist F, Sedaghat F et al: The brain response to personally familiar faces in autism: Findings of fusiform activity and beyond. *Brain*, 127: 2703-2716, 2004.
- 69) Piggot J, Kwon H, Mobbs D et al: Emotional attribution in high-functioning individuals with autistic spectrum disorder: a functional imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 43: 473-480, 2004.
- 70) Platek SM, Keenan JP, Gallup Jr GG et al: Where am I? The neurological correlates of self and other. *Brain Res Cogn Brain Res*, 19: 114-122, 2004.
- 71) Platek SM, Loughhead JW, Gur RC et al: Neural substrates for functionally discriminating self-face from personally familiar faces. *Hum Brain Mapp*, 27: 91-98, 2006.
- 72) Polish J: Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol*, 118: 2128-2148, 2007.
- 73) Redcay E: The superior temporal sulcus performs a common function for social and speech perception: Implications for the emergence of autism. *Neurosci Biobehav Rev*, 32: 123-142, 2008.
- 74) Robins DL, Fein D, Barton ML et al: The modified checklist for autism in toddlers: An initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*, 31: 131-144, 2001.
- 75) Sakihara K, Gunji A, Furushima W et al: Event-related oscillations in structural and semantic encoding of faces. *Clin Neurophysiol*, 123: 270-277, 2012.
- 76) 佐久間隆介, 軍司敦子, 後藤隆章他: 二次元尺度化による行動解析を用いた発達障害児におけるソーシャルスキルトレーニングの有効性評価. *脳と発達*, 44: 320-326, 2012.
- 77) Schultz RT, Gauthier I, Klin A, Fulbright RK et al: Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 57: 331-340, 2000.
- 78) Schultz RT: Developmental deficits in social perception in autism: The role of the amygdala and fusiform face area. *Int J Dev Neurosci*, 23: 125-141, 2005.
- 79) 千住淳: 自閉症における視線処理の非定型発達 - 発達認知神経科学的視点からの検討 - . *心理学評論*, 50: 13-30, 2007.
- 80) Serra M, Althaus M, de Sonnevill LMJ et

- al: Face recognition in children with a pervasive developmental disorder not otherwise specified. *J Autism Dev Disord*, 33: 303-317, 2003.
- 81) Servos P, Osu R, Santi A et al: The neural substrates of biological motion perception: an fMRI study. *Cereb Cortex*, 12: 772-782, 2002.
- 82) Spezio ML, Adolphs R, Hurley RS et al: Abnormal use of facial information in high-functioning autism. *J Autism Dev Disord*, 37: 929-939, 2007.
- 83) Spiker D, Ricks M: Visual self-recognition in autistic children: developmental relationships. *Child Dev*, 55: 214-225, 1984.
- 84) Sterling L, Dawson G, Webb S et al: The role of face familiarity in eye tracking of faces by individuals with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*, 38: 1666-1675, 2008.
- 85) Sugiura M, Sassa Y, Jeong H et al: Face-specific and domain-general characteristics of cortical responses during self-recognition. *Neuroimage*, 42: 414-422, 2008.
- 86) Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y et al: Reduced acetylcholinesterase activity in the fusiform gyrus in adults with autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 68: 306-313, 2011.
- 87) Takahashi H, Takano H, Kodaka F et al: Contribution of dopamine D1 and D2 receptors to amygdala activity in human. *J Neurosci*, 30: 3043-3047, 2010.
- 88) Tantam D, Monaghan L, Nicholson H et al: Autistic children's ability to interpret faces: a research note. *J Child Psychol Psychiatry*, 30: 623-630, 1989.
- 89) Teunisse JP, de Gelder B: Face processing in adolescents with autistic disorder: The inversion and composite effects. *Brain Cogn*, 52: 285-294., 2003.
- 90) Tzourio-Mazoyer N, De Schonen S, Crivello F et al: Neural correlates of woman face processing by 2-month-old infants. *Neuroimage*, 15: 454-461, 2002.
- 91) Uddin LQ: The self in autism: an emerging view from neuroimaging. *Neurocase*, 17: 201-208, 2011.
- 92) Uddin LQ, Davies MS, Scott AA et al: Neural basis of self and other representation in autism: An fMRI study of self-face recognition. *PLoS One*, 3: e3526, 2008.
- 93) Uddin LQ, Kaplan JT, Molnar-Szakacs I et al: Self-face recognition activates a frontoparietal "mirror" network in the right hemisphere: An event-related fMRI study. *Neuroimage*, 25: 926-935, 2005.
- 94) Vilberg KL, Rugg MD: Memory retrieval and the parietal cortex: a review of evidence from a dual-process perspective. *Neuropsychologia*, 46: 1787-1799, 2008.
- 95) Wang AT, Dapretto M, Hariri AR et al: Neural correlates of facial affect processing in children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 43: 481-490, 2004.
- 96) Watanabe S, Kakigi R, Koyama S et al: It takes longer to recognize the eyes than the whole face in humans. *Neuroreport*, 13: 2193-2198, 1999.
- 97) Watanabe S, Miki K, Kakigi R: Mechanisms of face perception in humans: A magneto- and electro-encephalographic study. *Neuropathology*, 25: 8-20, 2005.
- 98) Williams LM, Liddell BJ, Kemp AH et al: Amygdala-prefrontal dissociation of subliminal and supraliminal fear. *Hum Brain Mapp*, 27: 652-661, 2006.
- 99) World Health Organization: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. World Health Organization, Geneva, 1994.

重度精神障害者に対する就労支援 ～ Individual Placement and Support を中心に～

Supported employment based on the individual placement and support model for people with severe mental illness.

種田綾乃¹⁾、山口創生¹⁾、佐藤さやか¹⁾、片山優美子²⁾、伊藤順一郎¹⁾

Ayano Taneda, Sosei Yamaguchi, Sayaka Sato, Yumiko Katayama, Jun-ichiro Ito

1. はじめに

地域生活を営むうえで、「就労」は社会的役割を獲得するための一つの方法であり、精神障害をもつ者の治療・援助のプロセスにおいて不可欠な要素である。統合失調症等の重度の精神障害をもつ者（以下、重度精神障害者と略）においても、その大部分が働くこと切望していることが明らかになっている¹⁵⁾

わが国における精神障害者に対する就労支援は、長きにわたり地域の小規模作業所をはじめとした福祉的就労や保護的雇用が一般的であった。しかし、近年、精神障害者の地域生活支援の発展とリカバリー概念の浸透に伴い、一般企業などの競争的雇用（注1）を可能にする就労支援についても重要性を増しつつある。2006年の障害者雇用促進法の法改正により、障害者法定雇用率に精神障害者が障害者法定雇用率への算定対象とされて以降、一般企業における精神障害者の就労支援がより本格的に取り組みはじめ¹⁾、雇用後に就労時間を段階に増やしていく「精神障害者ステップアップ雇用（2006年施行）」などの精神障害者の特性に考慮した制度なども発足している。しかし、こうした精神障害者に対する様々な就労支援が施行される中にもなお、日本の精神障害者の就労率は依然として低い現状がある¹⁰⁾。精神障害者における就労率の低さは、

共通の課題であり¹⁸⁾、アメリカでは重度精神障害者の75～85%²²⁾、イギリスでは61～73%が就労に結びついていないという報告もある²³⁾。

このような中で、近年、欧米において、援助付き雇用や個別就労支援といった精神障害者の競争的雇用を促進するための根拠にもとづく実践が多数試みられている¹²⁾。援助付き雇用や個別就労支援の長期予後については、片山ら（2013）がすでに系統的レビューとしてまとめている¹⁶⁾。しかし、片山らの論文では厳密な導入基準を用いたため、援助付き雇用および個別就労支援の長期予後に関する研究でありながらも除外された研究がいくつかある。そこで本稿では、片山らの研究に追加する形で援助付き雇用および個別就労支援の長期予後に関する知見を紹介する。

2. 援助付き雇用／個別就労支援とは

援助付き雇用（Supported employment）とは、1986年に米国リハビリテーション法改正で制度化され、①一般雇用、②統合された職場、③継続的援助（個別の同行支援やジョブコーチなどの職場訪問含む）といった要素をもち、④重度の障害者を対象として試みられる重度の精神障害をもつ人のための新たな就労支援サービスである¹⁾。現在のわが国における就労移行支援事業、障害者就業・生活支援センターの事業、ジョブコーチ事業等は援助付き雇用

1) 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 社会復帰研究部

Department of Psychiatric Rehabilitation, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry

2) 長野大学社会福祉学部

Faculty of Social Welfare, Nagano University

注1 競争的雇用とは障害のない人を含む他の人との競争によって得られる就労を指す。一定の要件を満たせばだれでも就労できる、また障害のある人が集まった場で仕事を行う保護的就労や過渡的就労と区別される。海外では一般求人による雇用とはほぼ同義であり、国内では一般求人のほか障害者求人による雇用も含むことが多い。

に近似した実践ともいえる。本稿では、各国における精神障害者の一般企業への就労（パート・アルバイト等を含む就労）に向けた支援を行う事業を総称して、援助付き雇用とする。

個別就労支援（Individual Placement and Support: IPS）とは、Becker や Drake らが中心となって、1980年代後半、米国にて開発された援助付き雇用の一モデルである²⁾。近年では、援助付き雇用とIPSとを同一のものしてみなす傾向があるが⁸⁾、精神障害者の就労支援に焦点を当てたIPSでは、特に以下の8つの明確な基本原則に基づいて展開される¹³⁾。

なお、Individual Placement and Supportには「個別職業紹介とサポート」「個別就労支援プログラム」など複数の訳語が用いられているが本稿では「個別就労支援」で統一する。

表1 IPSモデルの8原則

-
- 1) 競争的就労が目標
 - 2) 就労支援サービスは、精神保健福祉サービスと統合されている
 - 3) 働きたいと思う全ての精神障害者を対象とする
 - 4) クライエントの好みが優先される
 - 5) 社会保障（生活保護・障害年金など）に関する相談サービスを提供する
 - 6) 働きたいと本人が希望したら、迅速に就労支援サービスを提供する
 - 7) クライエントの好みに基づく雇用主との関係づくり
 - 8) 継続的な支援
-

1) 競争的就労が目標

援助付き雇用モデルが登場する以前のいわゆる過渡的就労支援（病院内や支援機関内でのプログラム中心の就労支援）では訓練や実習を受けること、無償か最低賃金以下の有償ボランティアに参加することが支援のゴールや目的になっていることも多く、より一般的な（＝障害のない人と同様の賃金や環境の）職場での就労を望む利用者のニーズを満たせていなかった⁶⁾。この反省からIPSモデルでは支援の初期から可能な限り一般就労を目指し、ステップアップのために一旦は過渡的就労についての場合でも、利用者が望めばそこから一般就労への転職を行うことが推奨されている。

2) 就労支援サービスは、精神保健福祉サービスと統合されている

重度精神障害者への就労支援が先行しているアメリカやイギリスにおいても、かつて就労支援サービスは職業リハビリテーション（Vocational Rehabilitation）の領域が担当しており、主たる対象者は身体障害や知的障害をもつ人たちであった。精神障害者の地域移行が進むにつれて就労支援ニーズが高まったものの、従来の職業リハビリテーションの枠組みだけでは支援が難しいことも明らかになっていった。Cookら（2005）は就労支援サービスと精神保健福祉サービスの統合の基準として、①精神科医と就労支援スタッフを含む多職種チーム（少なくとも週3回以上顔を合わせてのやりとりがある）を通じてサービスが提供されること、②精神保健福祉サービスと就労支援サービスは同じ場所に勤務するスタッフによって提供されること、③2つのサービスは同じ機関に所属するスタッフによって提供されること、④1つの記録を用いてサービスが提供されることを挙げている¹⁰⁾。無作為化比較臨床試験（RCT）による検討では、これらの基準をより多く満たしている機関において利用者の就労アウトカムが良かったこと明らかになっている。IPSモデルの基づく支援でも同様に、精神保健福祉サービスと就労支援サービスの2つのサービスが一体的に運用されることが強く求められており、プログラムの忠実度を測定するFidelity Scaleでは統合の程度について細かな質問項目が設定されている⁹⁾。

3) 「働きたい」と思う全て精神障害者を対象とする

従来の就労支援では「職業準備性」が重視される傾向が強く「朝、決まった時間に起きられる」「毎日決められた場所に一定期間通所した実績がある」といった条件を満たさないと支援を受けることが難しかった。これに対してIPSモデルでは利用者が「働きたい」と思っていることそのものが「職業準備性」の表れであると考え、そのような意思の表明があったときには迅速に就労支援を開始する。この際、精神症状や機能の程度、薬物依存や逮捕歴等の履歴などによる除外基準は設けないこと（zero-exclusion criteria）が強調されている。

4) クライエントの好み優先される

かつて「精神障害者が仕事をする」ことそれ自体

が当事者にとっても支援者にとっても大きな目標であった時代には、求職中の当事者が仕事の種類や雇用主を選ぶことは難しい側面があった。就労支援機関に相談に行くとその機関の手持ちの仕事（清掃や事務補助など）の中からいくらかでも好みに合うものを選ぶというスタイルで仕事先が決まることも多く、結局は長続きしない事例が散見されていた。Beckerら（1996）は重度精神障害をもつ人であっても、多くの場合仕事への好みは現実的で安定しており、好みの領域で働く人はそうでない人と比べて満足度が高く、就労期間も2倍長かったことを指摘している³⁾。こうしたデータに基づく検討を踏まえ、IPSモデルでも同様の考え方が取られている。

5) 社会保障（生活保護・障害年金など）に関する相談サービスを提供する

国民皆保険制度のある我が国と異なり、海外では医療費に関してだけでもさまざまな制度が複雑に入り組んでいる。複雑な医療制度に福祉サービスなどが加わると、精神障害をもつ人が働くことで自分の収入がどのように変化するのかを把握することは非常に難しい。このため「給付金カウンセラー(Benefit Counselor)」と呼ばれる職種が存在し、求職中の当事者にどの程度働くと、どの種類の給付金や補助金がどのくらい変化するのかを事前に説明することが推奨されている。我が国の現状としては自治体の生活保護担当のケースワーカーや就労支援機関担当者が他の業務の合間に対応していると思われるが、今後精神障害者の就労が拡大していく際には、ニーズが高まる支援の一つと思われる。

6) 働きたいと本人が希望したら、迅速に就労支援サービスを提供する

従来、就労支援の初期には担当者との関係作りと並行してその人の仕事に対する志向性や作業能力、対人スキルをアセスメントし、必要なトレーニングを行うという方法が一般的である。こうした訓練してから職場につなげる“Train-then-place”モデルあるいは“Step-wise stage”モデルによる支援は知的障害をもつ人にとってはなじみの良い支援方法である一方、意欲に波があることが障害特性の一つともいえる精神障害者にとっては職場に行き着く前に就労意欲が萎えてしまい、せっかく一歩を踏み出そうとしたのになかなか仕事に結びつかないという問題

を引き起こしがちである、という側面を有している。Bondら（1995）は就労支援を実施するまでの時間が就労アウトカムに影響するか検討を行っている⁶⁾。この研究では地域精神保健センターの通所者を「速い (accelerate)」群と「段階的 (gradual)」群の2群に分け、「速い」群は研究開始と同時に就労支援を実施し、「段階的」群は研究開始から最初の4ヶ月間、職業準備性を高めるための訓練を実施し、その後就労支援を実施した。就労支援自体は2群とも援助付き雇用の原則に従って同じサービスが提供された。この結果、1年後の就労率、フルタイムの仕事についている率、対象者が就労し、賃金を得た週数などについて「速い」群が有意に優れていた。これらの結果から「就労前訓練をできるだけ短くする」という考え方が倫理的な視点からの主張だけではなく、エビデンスのある実践であることが示唆されている。

7) クライアントの好みに基づく雇用主との関係作り

この項目は⁴⁾と通じる。先に就労支援機関の手持ちの仕事から選択させる方式では利用者の好みは反映されず、ドロップアウトにつながることを指摘したが、これはIPSモデルによる就労支援を実施するスタッフ（就労支援専門員；Employment Specialist：ES）にも同じことが言える。ESは特定の利用者を想定せずに職場開拓を実施し、いくつかなじみの職場を持っていることが多いが、新たに担当することになった利用者が手持ちの職場とマッチしない場合には、新たにその人のための職場を開拓することが強く推奨されている。職場にその人を合わせるのではなく、利用者を中心とした Person centered approach によるジョブマッチングはIPSの大きな特徴と言える。

8) 継続的な支援

継続的な支援の必要性はIPSモデルに限らず、多くの就労支援の実践家に指摘されているところである。相澤（2007）は障害特性に応じた支援期間に言及しており、例えば中重度の知的障害や身体障害をもつ人の支援が最初の数か月に集中し、時間がたつにつれ支援時間が短くなる傾向があることに比べ、精神障害をもつ人の支援においては最初のうちは支援時間が少ない状態で安定することもあるが、時折急に手厚い支援が必要な場面が散見され、継続的な支援が必要であると指摘している¹⁾。

個別就労支援は、以上の原則にもとづき、「障害を持っていても一般企業に働くことができる」という当事者の持つ可能性の尊重を信条としている。個別就労支援は、エビデンスのある支援技術や組織構造をどの程度、忠実に再現しているかを測定するフィデリティ（忠実度）尺度がすでに開発されており、高い評価者間信頼性、内的整合性、予測的妥当性などが報告されている^{5) 7)}。すなわち、個別就労支援は、1つの実践プログラムとして確立している。

個別就労支援においては、当事者のリカバリーを信じ、当事者の持つストレスに着眼した支援（ストレスモデル）が展開され、契約の下での「Place-then-train」方式がとられている²¹⁾。また、当事者の決定・決断を支援の中心に掲げている。支援者は、就職によるメリットとデメリット、障害を明かすことのメリットとデメリットなどの得ている十分な情報を当事者に提示し、それにもとづいて当事者が決断を行う。Deegan（1988）は、“プログラム”はダイナミックさをもち、問題の核心に迫ったり、時には避けたり、挑戦や失敗を受け入れることを考慮して構築する必要があると指摘する¹⁴⁾。当事者に対しては多様なプログラム（サポート）が提示され、当事者の決断した方針で支援を進める中で、当事者の決断によりいつでも引き返し、再チャレンジすることも可能であるべきで、これらの方針にもとづく就労支援に関する当事者の決断は、最終的に当事者自身のリカバリーに通ずると考えられている。

3. 援助付き雇用／個別就労支援と長期予後

科学的根拠にもとづいた医療を中心としたヒューマン・サービスの系統的レビュー論文を取り上げている英国のコクラン・コラボレーション等の就労支援に関する系統的レビューでは、追跡期間3年以内の短期間における精神障害者に対する援助付き雇用や個別就労支援による効果検討が示されている。援助付き雇用や個別就労支援は、従来の施設内トレーニングによるモデルに比べ、精神障害者の一般企業への就職に貢献するものであると報告されている^{11) 12)}。特に、個別就労支援を忠実に模倣した実践は、一般企業への就労率や就労時間を促進することも報告されている^{8) 19)}。わが国においても、個別就労支援に関する無作為比較対象研究が行われ、従来

の施設トレーニング型就労支援と比べ、高い就労率（個別就労支援群：44% vs 従来支援群：10%）が確認されている²⁵⁾。近年更新されたコクラン・レビューでは、援助付き雇用／個別就労支援モデルとクラブハウスなどの過度的雇用や事前の職業訓練を比較し、援助付き雇用／個別就労支援モデルでは、一般企業を含めた競争的雇用数においてきわめて効果的であることが示され、事前の職業訓練は標準的なコミュニティケアや病院でのケアに比べて、一般企業への競争的雇用を得るために効果的とはいえないことも報告されている¹²⁾。

個別就労支援による援助付き雇用は、従来から行われている段階的な職業リハビリテーションに比べ、一般企業への就労率や就労期間、獲得する賃金の面で良好であり、症状の改善や自尊心の向上などの有効な成果が報告されている。

このような状況の中で、近年、欧米を含む各国において、介入後4年以上の長期間にわたる予後に着目した研究も報告されつつある^{4) 24) 27)}。

Beckerら（2007）は、ニューイングランドの地域精神保健センターにて、15年以上の個別就労支援を実施し、個別就労支援サービスを継続した重度精神障害者の8年後、12年後時点における追跡調査を実施している⁴⁾。また、Mcgurkら（2006）は、ニューヨーク州の二つの地域をキャッチメントエリアとして、援助付き雇用への新規参入者（外来の精神医療サービスを受けている精神障害者）を対象とした追跡調査を実施しており²⁴⁾、Salyarら（2004）は、ニューハンプシャー州のレバノンにある精神保健センターのサポート雇用プログラム参加者の10年後の調査研究を行っている²⁷⁾。欧米以外の地域における研究としては、Porteousら（2007）による、ニュージーランドの個別就労支援プログラム実施の機関における、プログラム終了から4年後時点における利用者調査が報告されている²⁶⁾。

ここで、「一般企業の就労率」、「労働時間・労働期間」、「雇用形態・賃金」のアウトカムに着目し、長期的予後に関する知見を整理する。

1) 一般企業への就労率の長期的経過

Salyersら（2004）の10年間の追跡調査では、追跡調査時点において調査対象者36名の91.7%（33名）が就労の経験があり、47.2%（17名）が就労し

ていることが明らかになった²⁷⁾。10年後調査時の就労者(17名)の47.1%(8名)は最初の1年間はまったく仕事をしておらず、対象者全体においても、最初の1年間の支援時点においては30%未満であった就職率が、10年後調査時においては就職率50%弱と、大きな増加を示していた。個別就労支援による長期支援が行われるなかで、当事者が自信をつけて仕事へのチャレンジを始め、リカバリーの道りを歩んでいることが推察される。また、Beckerら(2007)の研究報告では、8年間と12年間の追跡調査の結果、追跡調査時点において調査対象者38名の71%(27名)が何らかの職を得ており、そのうちの82%(22名)は一般企業において就労していることが明らかになっている⁴⁾。

2) 労働時間・労働期間の長期的状況

Salysersら(2004)の10年調査では、一週間における労働時間は、追跡調査の期間中に就労を経験した者の労働時間は 14.4 ± 12.1 (時間/週)、追跡調査時点における就労者(17名)に限ると 13.7 ± 9.2 (時間/週)であった²⁷⁾。平均在職期間は対象者全体で約3年であり、追跡調査期間中における就労経験者では 32.1 ± 36.3 カ月、追跡調査時における在職者に限ると 50.5 ± 41.3 カ月を示していた。10年後の追跡調査時点における就労者(17名)は約4年間の就労を経験しており、半数の者が週5時間またはそれ以下の労働時間で勤務を行っていることが明らかになった。さらに、Beckerら(2007)の調査では、8年間、および12年間のどちらの調査期間においても、調査対象者の半数以上が追跡期間の半分以上の期間(4年以上、6年以上)において一般企業に就労していることが明らかになり、IPSを利用する重複精神障害者の雇用の軌跡はかなり良好であることが示されている⁴⁾。

3) 雇用形態・賃金への影響

Porteousら(2007)の調査では、一般企業就労者を100%とした場合のフルタイムの雇用形態の者は、初年度の利用者では58.3%、4年度調査においては58.6%であり、年度による大きな変化は示されなかった²⁶⁾。

Salysers(2004)らのアメリカにおける10年後調査では、追跡期間中に働いた経験のある者における平均賃金(時間給)は $\$6.57 \pm 2.03$ 、追跡調査時点

において働いている者の最近支払われた時間給は $\$6.55 \pm 2.20$ であり、長期的な追跡による獲得賃金による変化は示されていない²⁷⁾。精神障害者の時給は、10年以上の長期的な追跡においても通常に働く者と変化はないと考えられ、フルタイム雇用の割合も一定の水準を維持することが考えられる。

4) IPSによるその他の長期的な変化

Beckerら(2007)の研究報告では、8年後、12年後の追跡調査時点でIPSサービス受給は調査対象者の50%未満であった⁴⁾。また、多くの者が社会保障(Social Security Insurance:SSDI)を受けており、社会保障による給付を保持するために、パートタイム雇用を継続していることが推察された。Salysersら(2004)の報告では、10年後の調査時点で、調査対象者の86%が機関からのサービスを、91%が社会保障による利益を、91%がメディケイドの公的健康保険を受給していた²⁷⁾。個別就労支援による長期的な支援は、当事者の職場環境における適応を促し、徐々に個別就労支援の利用の必要性を緩和させていく。しかし、社会生活における経済的な支援の必要性から、機関におけるサービスや社会保障制度受給の継続が必要な状況があることが推察される。

また、個別就労支援の支援における長期間の追跡調査⁴⁾²⁷⁾では、当事者に対するインタビューから当事者自身の自覚する変化が抽出されている。IPS利用者における就労による当事者自身の変化として、仕事に対する熱意や能力の強化、自尊心の増大、障害や生活に対する考え方の変化、財産コントロール等の生活技能の強化等、社会生活の様々な場面において改善が見られている。また、適切な服薬が維持されることにより作業能力が促進されたという記述や、就業により病院への受診が減少したという記述も見られた。IPSの利用者においては、就労支援や就労経験の中で、自分自身の生活の改善や服薬や受診に関する効果や変化を強く実感していることが明らかになっている。

4. 考察

個別就労支援に対しては、費用がかかる、実行が困難、すべてのクライアントに適応できるものではなく、仕事が長続きせず、仕事に就けないクライアントへの効果は小さいなどの指摘もあるが¹⁷⁾、4年以上の長期にわたる追跡調査からも、重度精神障

害者であっても、IPSによる個人の希望や能力に応じたきめ細やかな支援は、当事者の就労を長期的に維持しうることが、多くの客観的データにより示されている。また、就労との結びつきが当事者自身の生活改善や治療的効果を生み、リハビリーに向けた大きな一助となりうることも明らかになっている。

重度精神障害者の支援において、「就労」は、要素は長期的な予後の状況を検討する上での客観的指標を提供する。就労にまつわる情報は重度精神障害者の予後を多面的に把握する上で重要な要素であり、本稿において焦点化した個別就労支援を始めとする就労支援等を活用しながら、適切な医療や就労サービス、適切な職場環境、そして当事者自身の主体的意思をもとに、良好な予後は築かれていくものと考えている。

文 献

- 1) 相澤欽一：現場で使える精神障害者雇用支援ハンドブック。金剛出版：42-50, 2007.
- 2) Becker DR, Drake RE: A working life for people with server mental illness. Oxford: Oxford University press, 15-16,2003. (大島巖・他監訳：精神障害をもつ人たちのワーキングライフ。金剛出版, 31-32, 2004)
- 3) Becker DR, Drake RE, Farabaugh A et al: Job preferences of clients with severe psychiatric disorders participating in supported employment programs. *Psychiatric Services*, 47:1223-1226, 1996.
- 4) Becker DR, Whitley R, Bailey EL et al: Long-term employment trajectories among participants with severe mental illness in supported employment. *Psychiatric Services*, 58: 922-928, 2007.
- 5) Bond GR, Becker DR, Drake RE et al: A fidelity scale for the individual placement and support model of supported employment. *Rehabilitation Counseling Bulletin*, 40: 265-284, 1997.
- 6) Bond GR, Dietzen LL, McGrew JH et al: Accelerating entry into supported employment for persons with severe psychiatric disabilities. *Rehabilitation Psychology*, 40: 75-94, 1995.
- 7) Bond GR, Drake RE, Becker DR: Generalizability of the Individual Placement and Support (IPS) model of supported employment outside the US. *World psychiatry*, 11: 32-39, 2012.
- 8) Bond GR, Drake RE, Becker DR: An update on randomized controlled trials of evidence-based supported employment. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, 31: 280-290, 2008.
- 9) Bond GR, Peterson AE, Becker DR et al: Validation of the revised individual placement and support fidelity scale (IPS-25) . *Psychiatric Services*, 63: 758-763, 2012.
- 10) Cook JA, Lehman AF, Drake R: Integration of psychiatric and vocational services: a multisite randomized, controlled trial of supported employment. *American Journal of Psychiatry*, 162: 1948-1956, 2005.
- 11) Crowther RE, Marshall M, Bond GR et al: Helping people with severe mental illness to obtain work: systematic review. *BMJ*, 322: 204-208, 2001.
- 12) Crowther RE, Marshall M, Bond GR et al: Vocational rehabilitation for people with severe mental illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, 2001.
- 13) Dartmouth Psychiatric Research Center: Practice principles of IPS supported employment. Dartmouth Psychiatric Research Center, 2011. Available from: <http://www.dartmouth.edu/~ips/page48/page79/files/ips-practice-principles-002880029.pdf>
- 14) Deegan P: Recovery: the lived experience of rehabilitation, *Psychosocial Rehabilitation Journal*, 11: 11-19, 1988.
- 15) Hatfield B, Huxley P, Mohamad H: Accommodation and employment: a survey into the circumstances and expressed needs of users of mental health services in a northern town. *British Journal Social Work*, 22: 60-73, 1992.
- 16) 片山（高原）優美子，山口創生，種田綾乃，

- 吉田光爾：精神障害者の援助付き雇用および個別職業紹介とサポートに関する効果についての長期的な追跡研究のシステマティック・レビュー。社会福祉学, 54 (1) : 28-41, 2013.
- 17) 加藤あけみ：精神障害者の就労に関する福祉情報の視点からの一試論：福祉情報の3つの概念を用いて。静岡福祉大学紀要, 6: 77-86, 2010.
- 18) Kilian R, Becker T: Macro-economic indicators and labour force participation of people with schizophrenia. *Journal of Mental Health*, 16: 211-222, 2007.
- 19) Kinoshita Y, Furukawa TA, Kinoshita K et al: Supported employment for adults with severe mental illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9, 2013.
- 20) 厚生労働省：職業安定局高齢・障害者雇用対策部障害者雇用対策課「身体障害者, 知的障害者及び精神障害者就業実態調査の調査結果について」。厚生労働省, 2008.
URL: <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/01/dl/h0118-2a.pdf>.2012.2.24
- 21) 香田真紀子, 久永文江, 小川ひかる 他: IPS普及のためのツールキット開発の取り組み。西尾雅明 (研究代表者): 厚生労働省科学研究補助金労働安全衛生総合研究事業 精神障害者の一般就労と職場適応を支援するためのモデルプログラム開発に関する研究 平成17-19年度総合研究報告書, 79-119, 2008.
- 22) Lehman AF: Vocational rehabilitation on schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 21: 645-656, 1995.
- 23) McCreadie RG: The Nithsdale schizophrenia surveys: an overview. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 27: 40-45, 1992.
- 24) McGurk SR, Mueser KT: Cognitive and clinical predictors of work outcomes in clients with schizophrenia receiving supported employment services: 4-year follow-up. *Administration & Policy in Mental Health*, 33: 598-606, 2006.
- 25) 大島巖, 梅原芳江, 久米和代他: 公設地域活動支援センターにおけるIPS援助付き雇用(個別職業紹介とサポートプログラム)導入とその評価(2)。西尾雅明(研究代表者): 平成19年度厚生労働科学研究補助金 精神障害者の一般就労と職場適応を支援するためのモデルプログラム開発に関する研究 分担研究報告書, 2000.
- 26) Porteous N, Waghorn G: Implementing evidence-based employment services in New Zealand for young adults with psychosis: progress during the first five years. *British Journal of Occupational Therapy*, 70 : 521-526, 2007.
- 27) Salyers MP, Becker DR, Drake RE et al: A ten-year follow-up of a supported employment program. *Psychiatric Services*, 55: 302-308, 2004.

医療観察法施行から8年間の研究の概観

Overview of studies on the Medical Treatment and Supervision Act
during eight years since its enforcement

河野稔明¹⁾、菊池安希子¹⁾、安藤久美子¹⁾、岡田幸之¹⁾

Toshiaki Kono, Akiko Kikuchi, Kumiko Ando, Takayuki Okada

1. はじめに

心神喪失等の状態で重大な他害行為を行った者の医療及び観察に関する法律（医療観察法、以下「本法」または「法」とする）は、心神喪失または心神耗弱の状態での重大な刑事事件を起こした者に対する専門的な治療と処遇について我が国で初めて法制化したものであり、2005年7月15日に施行された。本稿では、法の対象者が体験する通常の流れに沿って、本法に関してこの8年間になされた研究報告を概観する。

2. 申立て、審判、決定

法施行から2011年末までに、検察官が処遇の決定を申立てた対象者は2,406人である^{11,64)}。初期には対象行為から長期間経過した後の申立てや軽微な傷害事案での申立てが目立ち、対象者の医療や社会復帰をむしろ阻害する可能性も指摘された²⁷⁾。検察官の申立ての前提にある心神喪失・心神耗弱の法的判断、さらにその背景にある刑事責任能力鑑定をめぐる研究は数多く行われており、本法の根幹にかかわる課題であることは間違いないが、ここでは法の枠外の話とし、他稿に譲る。本節では、本法による審判で求められる医療の必要性の鑑定、およびそのための鑑定入院について詳述する。

当初審判での決定は2011年末までに2,322人に対して行われ、1,462人が入院処遇、386人が通院処遇、390人が不処遇となり、84人は申立てが却下されている^{11,64)}。

(1) 医療観察法鑑定入院

2012年末現在、275の精神科病院（精神病床を有する総合病院を含む、以下同じ）が鑑定入院医療機関として都道府県・指定都市から推薦されている⁴⁰⁾。

本法には、鑑定入院医療機関に求められる要件、鑑定入院中の対象者の処遇（行動制限を含む）、提供すべき医療の範囲等についての規定がない。この点について厚生労働省は、医療機関は都道府県立病院を優先的に推薦し、処遇および治療は精神保健福祉法に準拠することを主旨とする内容の見解を通知している³⁸⁾。また現場、専門家間では、ガイドライン等の作成が試みられてきた。司法精神医療等人材養成研修企画委員会が作成した「医療観察法鑑定入院における治療・処遇等ガイドライン」⁶⁵⁾は、精神保健福祉法に準拠することを基本としつつも、治療に対する対象者の同意を尊重した手続きを具体的に規定するなど、国が策定した「入院処遇ガイドライン」との一貫性に配慮している。平田らは、鑑定入院医療機関では規格や処遇に大きな格差があり、鑑定医の質にもばらつきがあるという実態調査⁹⁾の結果を踏まえ、医療機関の規格と対象者の処遇について満たすべき水準を、優先度に応じ3段階に分けて提案した¹⁰⁾。また五十嵐らは、学識経験のある精神科医の意見を集約して鑑定入院のあり方に関するエキスパートコンセンサスを作成し¹³⁾、先行研究も踏まえて施設基準や人員配置、対象者への処遇や医療について詳細なガイドラインを作成している¹⁴⁾。

(2) 医療観察法鑑定

本法の鑑定については、法施行前から平野らによって準備が進められ⁸⁾、「心神喪失者等医療観察法鑑定ガイドライン」³⁷⁾が作成されている。鑑定書に記載すべき事項が具体的に示されているほか、医療必要性の3要件（疾病性、治療反応性、社会復帰要因）⁶³⁾について詳細な説明があり、また各要

1) 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 司法精神医学研究部
Department of Forensic Psychiatry, National Institute of
Mental Health, National Center of Neurology and Psy-
chiatry

件は時間軸を加えて評価をするようにとの記載がある。入院処遇の推奨については、医療の継続性、治療の動機付け、専門治療の必要性、遠方での入院に伴う社会復帰の阻害などを視点に据え、入院治療適合性および入院処遇不可避性を勘案することの必要性が示されたが⁵⁵⁾、通院処遇については、その適切性が積極的に検討されることなく消去法的に選択されることを憂慮する指摘もある¹⁷⁾。

法が施行されると、鑑定の質を検証する研究が報告されるようになった。平田¹⁰⁾によると、指定入院医療機関は入院処遇事例の15%で鑑定書の内容に、16%で「入院処遇」の決定に疑義を抱いていた。村上⁴⁹⁾は、医療必要性判定の各要件における事実認定に多くの疑義があったと指摘している。治療反応性をめぐっては、治療抵抗性の対象者の増悪抑制については含めるという考え方が主流になってきたが⁷⁴⁾、パーソナリティ障害、知的障害、発達障害、物質使用障害等の副診断が主診断よりも対象行為に影響している場合の扱い⁴⁹⁾や、医療による根本的な改善が困難な認知症や発達障害⁵⁴⁾についてはコンセンサスの形成が求められている。また、治療反応性は対象者の要因だけでなく、医療機関や地域による医療手段、支援体制の格差にも制限を受けることが指摘されている²¹⁾。最高裁判所の見解では、医療必要性の3要件は、すべてが一定水準以上にある場合にありと判定するとされているが⁶³⁾、要件を要素と捉え、各要素の水準を掛け算で評価して総合的に判断するのが妥当という意見もある¹²⁾。

このように、本法による医療必要性鑑定をめぐっては刑事責任能力鑑定とは異なる様々な議論が巻き起こり、質の担保も課題とされたが、精神・神経科学振興財団による司法精神医療等人材養成研修や学会主催の刑事精神鑑定ワークショップ⁴⁴⁾が開催され、鑑定医の資質や鑑定の精度の向上が図られている。

3. 入院処遇

(1) 医療機関と対象者の数

2013年11月1日現在、30病院の計791床が指定入院医療機関として国から指定を受けている⁴⁰⁾。法施行から2011年7月15日までの6年間に入院処遇となった対象者は1,364人(再入院を含む)であり、そのうち766人が同日までに通院処遇移行ま

たは処遇終了となっている³³⁾。性別は男性79.0%、女性21.0%、処遇開始時年齢は30代29.9%、40代22.7%の順に多く、診断はICD-10分類でF2(統合失調症等)が79.7%であった。対象行為は殺人33.0%、傷害33.3%、放火24.6%、強盗4.0%、強姦・強制わいせつ5.0%であった(傷害以外は未遂を含む)³³⁾。

(2) 医療機関の整備

指定入院医療機関の整備は、現在では当初の目標をほぼ達成したが、初期には病床が不足し、国は2008年8月に、開始直後および終了直前の入院処遇を指定外の精神科病院で行うことを認めた(特定病床)³⁹⁾。また、近県に指定入院医療機関がないために地域ブロック外から入院した対象者の割合は、2006年3月に全国で65%に達したという⁷²⁾。現在でも北海道と四国には指定入院医療機関がない状況にある。

(3) 在院期間

在院期間は、通院処遇移行者の推定値で施行4年目は中央値603日、平均値620日だったのが、7年目は中央値748日、平均値897日と長期化しており⁴⁾、今後は対象者の5%程度が5年以上在院する可能性が指摘されている³³⁾。在院期間長期化の要因としては、入院処遇中の転院⁴⁾や、初回入院継続時の共通評価項目で「精神病症状」および「内省・洞察」が重症であること、診断が広汎性発達障害であること³⁴⁾などが報告されている。最近では特に、治療抵抗性の統合失調症に対して一部の医療機関でクロザピンが導入され、在院長期化防止への寄与が期待されているが⁵⁰⁾、同剤の使用可能施設がきわめて限られていることから通院医療への移行の調整の難しさという課題も同時にもっている⁴⁾。

(4) 治療プログラム

治療プログラムは医療機関や対象者の属性によっても異なるが、例として国立精神・神経センター武蔵病院(当時)では法施行まもない時期、心理教育、内省プログラム、認知行動療法入門、物質使用障害治療プログラム、人権擁護・関係法律講座、社会復帰講座などが行われているとの報告があった⁷⁾。

法施行以来、プログラムの開発や効果検証に関する研究が報告されてきた。心理教育に関するものでは、服薬プログラムによる発症時の対処、継続の必要性、再発の防止に関する理解の深化⁶⁸⁾、入院治療プロセスに応じた3段階の疾病教育・服薬心理

教育プログラムの有効性³⁶⁾などが報告されている。内省プログラムについては、対象者の病識が改善し、基本的信頼感および内的統制感が向上したと報告されている¹⁵⁾。上記の武蔵病院の認知行動療法入門は、入院処遇急性期の対象者に提供可能な統合失調症に対する認知行動療法導入プログラムとして開発されたものであり²⁹⁾、病識の獲得とうつ状態の軽減の効果が報告されている³⁰⁾。また、同じく物質使用障害プログラムはMatrix modelを用いて開発されたものであり⁴⁶⁾、アルコール依存症患者では病識が向上し、薬物依存症患者では依存への対処における自己効力感が向上したという¹⁶⁾。

このほか、包括的暴力防止プログラムの実践^{7,67)}、対象行為別プログラム導入前の基盤プログラムとして認知スキル向上を図る一般的他害防止プログラムの開発³²⁾、構造化された断薬で薬効の自覚を促す服薬中断プログラムの試み⁵³⁾、アンガーマネジメントを含む暴力防止プログラムの実践²³⁾、就労準備プログラムの臨床的有用性の検討⁵⁸⁾などが報告されている。また、菊池³¹⁾は有効な再他害防止プログラムのガイドラインを検討し、医療観察法病棟における心理的介入の整備方法として、個人療法、スキル獲得型集団療法、内省型集団療法の3軸構造を提唱した。

(5) アセスメント

治療計画の立案や見直しには対象者のアセスメントが必要であり、日常的な観察と共通評価項目や国際生活機能分類 (ICF) による定量的、継続的な評価が行われている。共通評価項目は鑑定から処遇終了まで一貫して使用される本法独自の尺度であり、評価者間信頼性⁶⁹⁾、治療ステージ間の比較による構成概念妥当性²⁴⁾、GAF および ICF との相関による収束妥当性²⁶⁾などが検討されているが、信頼性と妥当性の検証は完了しておらず、標準化が急がれる。暴力のアセスメントとしては、共通評価項目の参考にされたカナダ発祥の代表的な評価尺度 HCR-20 に関する報告⁷⁰⁾があり、一部の低位項目が急性期ステージの期間と相関したことから、司法精神医療への適用可能性が示唆された。また下里ら⁶⁶⁾は、看護師が使用する精神症状評価尺度 Brief Psychiatric Rating Scale Nursing Modification および Camberwell Assessment of Need Forensic Version の日本語版を作成し、一部項目が暴力と関連したことを報告した。

(6) 小括

入院処遇については、病床不足や法運用の未確立による初期の混乱は落ち着き、指定入院医療機関相互のピアレビュー⁵²⁾などの取り組みで均てん化も進んできている⁵⁶⁾。しかし、在院長期化、治療抵抗性対象者の問題が顕在化しており⁵⁾、その対応が検討されるようになってきた⁷³⁾。長期在院対象者による病床不足の回避や、地元での社会復帰訓練のため、指定入院医療機関をフル規格の中央型と小規模の地域型に機能分化させることも提案されており^{41,45)}、指定入院医療は新たな段階に入ったといえるだろう。

4. 通院処遇

(1) 医療機関と対象者の数

2013年9月末現在、415の病院と30の診療所が指定通院医療機関(薬局、政令1条に定める訪問看護を除く)として国から指定を受けている⁴⁰⁾。法施行から2012年7月15日までの7年間に通院処遇となった対象者のおよそ8割弱にあたる993例のデータを収集した安藤らの調査によると、累計で、直接に通院処遇の決定を受けたのは345人(35%)、入院処遇からの移行は648人(65%)であり、同日時点で通院処遇を受けていたのは477人(48%)であった³⁾。

(2) 医療機関の整備

指定通院医療機関は比較的早期から整備が進み、病院、診療所、薬局、政令1条に定める訪問看護の総数としては充足しているものの、地域によっては、特に医療機関の偏在がみられる^{19,22)}。対象者数に比して指定通院医療機関が少なく、郊外への偏在がある東京都の精神保健指定医への調査では、指定通院医療機関が増加しない理由として、住民の理解を得られないこと、指定を受けていない公立病院が多いこと、緊急時のバックベッドが決まらないことを大半が肯定した⁷¹⁾。

(3) 通院期間と問題行動

前述の安藤らの調査では、死亡および再入院以外で通院処遇が終了した者の通院期間は平均878日となっており、延長をしない場合の通院期間として法が定める3年(1095日)を下回っている⁴⁾。同日時点で通院処遇中の者を含めると、49.1%が通院処遇中に精神保健福祉法による入院を経験していた。

また同研究によれば、通院処遇中に報告された問題行動は、最多の医療不遵守が21.7%で、対人暴力は13.1%、対物暴力は3.9%であった⁴⁾。自殺は3.8%、本法による再入院は5.3%に発生しており、多くが通院処遇開始後1年以内に生じていることから⁴⁾、その時期はより注意深い観察と支援が必要と指摘されている³⁾。

生じやすい問題行動は、患者の属性によって異なっている。壁屋ら²⁵⁾は、共感性、非社会性といったパーソナリティ要因が身体的暴力、非身体的暴力、医療の不遵守、アルコール・薬物に関する問題と関連する可能性を指摘した。また安藤ら³⁾は、ICD-10分類でF7(精神遅滞)の診断を有する者では対人暴力行動、対物暴力行動が多く、F1(物質使用関連障害)の診断を有する者では通院の不遵守などの問題行動が多いことを示した。こうした知見が蓄積されることにより、リスクアセスメントの精度が向上し、より効果的なリスクマネジメントを可能とすることが期待される。

(4) 治療プログラム

治療プログラムについて、松原ら⁴²⁾はプログラム集を作成し、医療、法律および社会資源に関する講義、疾病教育、通院版認知行動療法、物質使用障害治療プログラム、内省プログラム、ならびに生活機能回復プログラムを紹介している。しかし、指定通院医療機関で提供されるプログラムの不足は繰り返し指摘されており^{12,17,47)}、プログラムの充実と効果的な実施を目指し、指定通院医療機関や地域の支援者のための「通院処遇ハンドブック」^{18,28)}や、対象者がプログラムで活用する「通院ワークブック」²⁰⁾が作成されている。最近では、ケアプランやクライシスプランの作成を目的とした心理教育プログラムが開発され⁵⁷⁾、またそれらを対象者が支援者とともに作成し、簡便に共有するための「毎日の生活を送るためのノート」³⁵⁾も作成されている。

(5) 小括

通院処遇では院内での治療プログラムや訪問看護などのアウトリーチなど、大きなマンパワーを必要とするが、配分医療費が乏しく、人員不足が続いている^{43,45,47,61,62)}。福田らが業務量をタイムスタディーで調査したところ、中期および後期には人件費に対して通院医学管理料が少なく、また状態の増悪時には人件費のみで収入を超過するのに加えて、通院処遇開始前にはほぼ完全に指定通院医療機関の持ち

出しで受け入れの準備が進められていた⁷¹⁾。また、既存の地域精神保健福祉体制に依拠する通院処遇では、社会資源や地域ケアを担う人材の不足が課題となっており^{1,12,41,43,61,62)}、処遇終了後の受け皿についても整備の必要性が指摘されている⁶⁾。

5. おわりに

本稿では、鑑定、入院、通院に関する運用状況や研究成果を中心に述べてきたが、これらのほかにも本法の運用に付随する研究が行われている。安藤ら²⁾は、他害行為を行った対象者のみならず、その家族にも支援の目を向けることにより、ひいては対象者の社会復帰に寄与することを示唆した。岡江ら⁶⁰⁾は、指定入院医療機関の開設にあたって地域への説明に用いる、住民向けのQ&A集を作成した。山本ら⁷⁴⁾は、触法行為の内容や治療反応性の関係で本法の対象とならない触法精神障害者についての課題を検討している。こうした研究は、本法の円滑な運用、触法精神障害者の医療の向上に寄与する重要な知見をもたらすと思われる。

多職種チームによる医療と地域の関係機関の連携によるわが国の司法精神医療は、一般精神保健医療福祉の水準向上のモデルとなることが期待されている。豊富なマンパワーと整備されたシステムなしにはその実現が難しいのは言うまでもないが、一般精神科病棟で実行可能な本法病棟の活動も少なくないという報告もある⁴⁸⁾。また、指定通院医療機関の院長への聞き取り調査⁷¹⁾によると、指定通院医療が地域医療の連携システムや従事者の相互理解のモデルになるという利点が挙げられた。わが国にこうした精神科医療のあり方が普及し、一般の精神障害者の生活が向上するためにも、本法に関する研究を着実に続けることが期待される。

本法が施行されて8年が経過し、全体的には安定的な運用がなされるようになってきた。しかし、本法の医療にも一般の精神科医療と同様の課題が現れてきている。通院処遇では人員の確保と医療内容の向上、地域精神保健福祉体制の充実が課題であり、また鑑定についても質の更なる向上が必要であろう。医療機関の整備と医療の均てん化が進んできた入院処遇については、在院期間が長期化しているようである。医療観察の効果を検証し、こうした課題の解決に取り組むには運用状況を分析することが重

要であり、現場や研究者の負担を最小限にしたモニタリング体制を確立することが必要である^{59,73)}。

引用文献

※ 厚生労働科学研究費補助金は「厚労科研」と省略、課題名に続く括弧内は主任研究者または研究代表者の氏名。

- 1) 赤田卓志朗：医療観察法の改正に向けて一地域ケアの立場から一般医療の向上を目指して。司法精神医学5：98-105, 2010.
- 2) 安藤久美子：指定通院医療機関モニタリング調査研究。厚労科研「医療観察法制度の鑑定入院と専門的医療の適正化と向上に関する研究」(五十嵐禎人)平成23年度総括・分担研究報告書, 97-125, 2012.
- 3) 安藤久美子：指定通院医療機関モニタリング調査研究。厚労科研「医療観察法制度の鑑定入院と専門的医療の適正化と向上に関する研究」(五十嵐禎人)平成24年度総括・分担研究報告書, 111-135, 2013.
- 4) Ando K, Nagata T, Hirabayashi N: Current status and challenges on the Medical Treatment and Supervision Act. Journal of JPHA 31: 36-41, 2012.
- 5) 林直樹, 大澤達哉, 崎川典子：一自治体立精神科病院からみた医療観察法。司法精神医学5：88-94, 2010.
- 6) 稗田雅洋：医療観察法による審判手続の運用の実情。司法精神医学6：66-71, 2011.
- 7) 平林直次, 津久江亮太郎：わが国における司法精神医療の進め方—指定入院医療機関から。司法精神医学1：26-33, 2006.
- 8) 平野誠：触法精神障害者の治療必要性の判定に関する研究。厚労科研「触法行為を行った精神障害者の精神医学的評価、治療、社会復帰等に関する研究」(松下正明)平成15年度総括・分担研究報告書, 89-249, 2004.
- 9) 平田豊明：鑑定入院における医療的観察に関する研究。厚労科研「医療観察法による医療提供のあり方に関する研究」(中島豊爾)平成18年度分担研究報告書, 39-74, 2007.
- 10) 平田豊明：鑑定入院における医療的観察に関する研究。厚労科研「医療観察法による医療提供のあり方に関する研究」(中島豊爾)平成19年度分担研究報告書, 35-76, 2008.
- 11) 法務省：平成24年版犯罪白書, 2012.
- 12) 五十嵐禎人：医療観察法の現状と今後の課題。司法精神医学4：40-50, 2009.
- 13) 五十嵐禎人：鑑定業務の教育研修に関する研究。厚労科研「医療観察法鑑定入院制度の適正化に関する研究」(五十嵐禎人)平成21年度総括・分担研究報告書, 105-120, 2010.
- 14) 五十嵐禎人：鑑定業務の教育研修に関する研究。厚労科研「医療観察法鑑定入院制度の適正化に関する研究」(五十嵐禎人)平成22年度総括・分担研究報告書, 149-206, 2011.
- 15) 今村扶美, 松本俊彦, 藤岡淳子：重大な他害行為に及んだ精神障害者に対する「内省プログラム」の開発と効果測定。司法精神医学5：2-15, 2010.
- 16) 今村扶美, 松本俊彦, 小林桜児他：国立精神・神経医療研究センター病院医療観察法病棟における物質使用障害治療プログラムの開発と効果測定。日本アルコール・薬物医学会雑誌45：452-463, 2010.
- 17) 岩成秀夫：公的病院からみた通院医療。司法精神医学3：113-120, 2008.
- 18) 岩成秀夫：他害行為を行った精神障害者に対する通院医療に関する研究。厚労科研「他害行為を行った精神障害者の診断、治療及び社会復帰支援に関する研究」(山上皓)平成20年度総括・分担研究報告書, 47-102, 2009.
- 19) 岩成秀夫：通院医療モデルの構築に関する研究。厚労科研「医療観察法における医療の質の向上に関する研究」(中島豊爾)平成21年度分担研究報告書, 207-255, 2010.
- 20) 岩成秀夫：通院医療モデルの構築に関する研究。厚労科研「医療観察法における医療の質の向上に関する研究」(中島豊爾)平成23年度分担研究報告書, 151-297, 2012.
- 21) 岩成秀夫：医療観察法における地域処遇からみた「治療反応性」について。司法精神医学7：86-91, 2012.
- 22) 岩尾俊一郎：指定通院医療機関からみた地域処遇の実情。精神神経学雑誌110：1150-1155, 2008.
- 23) 壁屋康洋：医療観察法病棟におけるアンガー

- マネージメントの適用. 司法精神医学 6: 21-28, 2011.
- 24) 壁屋康洋, 高橋昇: 共通評価項目の信頼性・妥当性に関する研究 (2) ~ 2010年7月15日現在の入院対象者の記述統計値. 厚労科研「医療観察法における医療の質の向上に関する研究」(中島豊爾) 平成 22 年度分担研究報告書, 107-180, 2011.
- 25) 壁屋康洋, 高橋昇: 共通評価項目の信頼性・妥当性に関する研究 (7) ~ 退院後の問題行動と共通評価項目との関連. 厚労科研「医療観察法における医療の質の向上に関する研究」(中島豊爾) 平成 23 年度分担研究報告書, 87-119, 2012.
- 26) 壁屋康洋, 高橋昇, 西村大樹他: 共通評価項目の信頼性と妥当性に関する研究 収束妥当性の検証. 司法精神医学 8: 20-29, 2013.
- 27) 加藤丈晴: 医療観察法の対象と検察官の申立権. 臨床精神医学 38: 539-543, 2009.
- 28) 川副泰成: 通院処遇における関係機関の連携体制の構築に関する研究. 厚労科研「医療観察法による医療提供のあり方に関する研究」(中島豊爾) 平成 20 年度分担研究報告書, 147-246, 2009.
- 29) 菊池安希子: 重度精神障害者に対する指定入院医療機関での治療効果判定に関する研究. 厚労科研「重度精神障害者の治療及び治療効果等のモニタリングに関する研究」(吉川和男) 平成 17 年度総括・分担研究報告書, 7-48, 2006.
- 30) 菊池安希子: 重度精神障害者に対する指定入院医療機関での治療効果判定に関する研究. 厚労科研「重度精神障害者の治療及び治療効果等のモニタリングに関する研究」(吉川和男) 平成 18 年度総括・分担研究報告書, 25-128, 2007.
- 31) 菊池安希子, 岩崎さやか, 朝波千尋: 統合失調症患者の再他害行為防止のための心理学的介入—医療観察法指定入院医療機関における介入構造. 臨床精神医学 36: 1107-1114, 2007.
- 32) 菊池安希子: 平成 21 ~ 23 年度科学研究費補助金成果報告書「触法精神障害者の再犯関連要因の調査と介入プログラムの開発」, 2012.
- 33) 菊池安希子: 指定入院医療機関モニタリング調査研究. 厚労科研「医療観察法制度の鑑定入院と専門的医療の適正化と向上に関する研究」(五十嵐禎人) 平成 24 年度総括・分担研究報告書, 95-108, 2013.
- 34) 来住由樹: 入院対象者の社会復帰促進に関する研究. 厚労科研「医療観察法における医療の質の向上に関する研究」(中島豊爾) 平成 23 年度分担研究報告書, 81-86, 2012.
- 35) 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所司法精神医学研究部: 毎日の生活を送るためのノート. (<http://www.ncnp.go.jp/nimh/shihou/DayToDayLifeNote01JP-20130801pageoff.pdf>, 2013年10月15日閲覧)
- 36) 小松容子, 生井淳子, 金子一恵他: 心理教育プログラムの作成とその効果. 厚労科研「重度精神障害者の治療及び治療効果等のモニタリングに関する研究」(吉川和男) 平成 17 年度総括・分担研究報告書, 64-72, 2006.
- 37) 厚生労働省: 全国精神保健福祉関係担当者会議資料 (心神喪失者等医療観察法関係) 平成 16 年 7 月 9 日, 2004.
- 38) 厚生労働省: 医療観察法に基づく鑑定入院医療機関の推薦依頼について (平成 17 年障精発第 0324001 号), 2005.
- 39) 厚生労働省: 心神喪失等の状態で重大な他害行為を行った者の医療及び観察等に関する法律に基づく指定医療機関等に関する省令の一部を改正する省令の施行について (平成 20 年厚生労働省令第 133 号), 2008.
- 40) 厚生労働省: 心神喪失者等医療観察法. (http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/shougaisahukushi/sinsin, 2014年2月5日閲覧)
- 41) 松原三郎: 医療観察法における通院医療・地域処遇の特徴と問題点. 精神神経学雑誌 108: 497-501, 2006.
- 42) 松原三郎: 強制通院制度と地域医療のあり方に関する研究. 厚労科研「司法精神医療の適正な実施と普及のあり方に関する研究」(小山司) 平成 19 年度総括・分担研究報告書, 51-59, 2008.
- 43) 松原三郎: 民間精神科病院からみた通院医療. 司法精神医学 3: 108-112, 2008.

- 44) 松原三郎：鑑定医の資質の向上に関する研究. 厚労科研「医療観察法鑑定入院制度の適正化に関する研究」(五十嵐禎人) 平成22年度総括・分担研究報告書, 59-74, 2011.
- 45) 松原三郎：医療観察法が一般精神科医療に与えた影響について. 司法精神医学6：81-86, 2011.
- 46) 松本俊彦：重度精神障害者に対する Matrix Model にもとづく物質使用障害治療プログラムの開発に関する研究. 厚労科研「重度精神障害者の治療及び治療効果等のモニタリングに関する研究」(吉川和男) 平成18年度総括・分担研究報告書, 129-145, 2007.
- 47) 美濃由紀子, 牧野貴樹, 宮本真巳：指定通院医療機関における触法精神障害者の治療・ケアの現状と課題—多職種チームスタッフの抱える困難感に焦点をあてて. 司法精神医学6：2-9, 2011.
- 48) 美濃由紀子, 高橋直美, 宮本真巳：既存の精神科病棟における多職種連携の可能性：司法精神医療を一般精神科医療へ還元するための試み. 日本精神科看護学術集会誌55(2)：316-320, 2012.
- 49) 村上優：鑑定ガイドラインの開発. 臨床精神医学38：557-561, 2009.
- 50) 村上優：医療観察法の存続は可能か：指定入院医療機関より. 精神神経学雑誌113：468-476, 2011.
- 51) 村上優：医療観察法入院処遇にみる治療反応性. 司法精神医学7：80-85, 2012.
- 52) 村上優：入院医療の質向上と標準化に関する研究. 厚労科研「医療観察法における医療の質の向上に関する研究」(中島豊爾) 平成23年度分担研究報告書, 5-52, 2012.
- 53) 村杉謙次：医療観察法病棟における服薬アドヒアランス向上に向けたアプローチ—服薬中断プログラムを用いて—. 精神科治療学26：789-98, 2011.
- 54) 長井秀典：法律家の立場からみた治療反応性. 司法精神医学7：92-96, 2012.
- 55) 中島豊爾：医療観察法の審判において精神保健判定医が留意すべき事項. 厚労科研「心神喪失者等医療観察法における対象者の病態と医療内容等に関する研究」平成17年度研究報告書, 2006.
- 56) 中島豊爾：医療観察法における医療の質の向上に関する研究. 厚労科研「医療観察法における医療の質の向上に関する研究」(中島豊爾) 平成23年度総括研究報告書, 5-15, 2012.
- 57) 野村照幸, 狩野俊介：セルフモニタリングシートとクライシスプランの作成を目的とした心理教育プログラムの開発とその有効性に関する研究—一般精神科医療における医療観察法に基づく医療の応用. 司法精神医学8：2-10, 2013.
- 58) 大橋秀行：社会復帰促進に資する医療の質の向上に関する研究—その2 医療観察法による入院対象者に対する就労準備プログラムの臨床的有用性. 厚労科研「重大な他害行為をおこした精神障害者の適切な処遇及び社会復帰の推進に関する研究」(平林直次) 平成23年度総括・分担研究報告書, 147-156, 2012.
- 59) 岡田幸之：医療観察法対象者のモニタリング体制の確立に関する研究. 厚労科研「医療観察法制度の鑑定入院と専門的医療の適正化と向上に関する研究」(五十嵐禎人) 平成23年度総括・分担研究報告書, 71-76, 2012.
- 60) 岡江晃：指定入院医療機関の安全管理体制に関する研究. 厚労科研「医療観察法による医療提供のあり方に関する研究」(中島豊爾) 平成19年度分担研究報告書, 79-108, 2008.
- 61) 岡崎伸郎：地域処遇の課題は「医療観察法」最大の隘路として残る. 司法精神医学3：126-130, 2008.
- 62) 大下顕：医療観察法指定通院医療機関における治療の現状と課題. 精神科治療学24：1057-1060, 2009.
- 63) 最高裁判所事務総局刑事局：刑事裁判資料第284号「心神喪失等の状態で重大な他害行為を行った者の医療及び観察等に関する法律」及び「心神喪失等の状態で重大な他害行為を行った者の医療及び観察等に関する法律による審判の手続等に関する規則」の解説, 2005.
- 64) 精神保健福祉白書編集委員会編：精神保健福祉白書2013年版, 中央法規出版, 東京, 2012.

- 65) 社団法人日本精神科病院協会, 財団法人精神・神経科学振興財団: 司法精神医療等人材養成研修会教材集. 社団法人日本精神科病院協会, 東京, 2007.
- 66) 下里誠二: 平成20~22年度科学研究費補助金成果報告書「精神障害者における暴力のリスク評価のための評価ツールに関する研究」, 2011.
- 67) 下里誠二: 安全・安心を保障する技術 暴力への対応 CVPPP. 精神科臨床サービス 11: 408-12, 2011.
- 68) 高木康介, 柳原由美, 江口留美: 医療観察法病棟における服薬プログラムの効果. 日本精神科看護学会誌 54 (2): 170-173, 2011.
- 69) 高橋昇, 壁屋康洋, 西村大樹: 共通評価項目の信頼性と妥当性に関する研究 (1) 評定者間一致度の検証. 司法精神医学 7: 23-31, 2012.
- 70) 樽矢敏広: 医療観察法の入院処遇者に対する構造化された専門家判断としての HCR-20 の適用可能性について. 犯罪学雑誌 74: 137-147, 2008.
- 71) 東京都福祉保健局: 医療観察法地域処遇体制基盤構築事業調査結果報告書, 2013.
- 72) 八木深, 山上皓: 指定入院医療機関におけるデータ収集とデータ項目の妥当性に関する研究. 医療観察法制度モニタリングの分析結果に対する精神医学的妥当性評価に関する研究. 厚労科研「心神喪失者等医療観察法制度における専門的医療の向上のためのモニタリングに関する研究」(吉川和男) 平成18年度総括・分担研究報告書, 147-163, 2007.
- 73) 八木深: 医療観察法平成22年再検討を見据えた意見集約. 医療 64: 209-212, 2010.
- 74) 山本輝之: 平成18~20年度科学研究費補助金成果報告書「心神喪失者等医療観察法—その運用と理念—」, 2009.

心理学的剖検研究と今後の方向

Psychological autopsy study and the future directions

松本俊彦¹⁾、小高真美¹⁾、山内貴史¹⁾、川野健治¹⁾、藤森麻衣子¹⁾、勝又陽太郎²⁾

赤澤正人³⁾、廣川聖子⁴⁾、亀山晶子⁵⁾、白川教人⁶⁾、竹島 正¹⁾

Toshihiko Matsumoto, Manami Kodaka, Takashi Yamauchi, Kenji Kawano, Maiko Fujimori, Yotaro Katsumata
Masato Akazawa, Seiko Hirokawa, Akiko Kameyama, Norito Shirakawa, Tadashi Takeshima

I. はじめに

心理学的剖検 psychological autopsy という研究手法が広く知られることとなった契機は、2007年6月に閣議決定された自殺総合対策大綱（以下、大綱）によってであろう。そこには、「社会的要因を含む自殺の原因・背景、自殺に至る経過、自殺直前の心理状態等を多角的に把握し、自殺予防のための介入のポイント等を明確化するため、いわゆる心理学的剖検の手法を用いた遺族等に対する面接調査等を継続的に実施する」と明記されている。同様の文言は、2012年8月に改正された同大綱にもある。実は、自殺の実態調査における一研究手法の名前にすぎないこの言葉がこうして行政文書のなかに明記されるというのは、きわめて異例なことである。

本稿では、心理学的剖検研究の歴史、ならびに、自殺の実態を解明するうえでの意義と課題を論じ、そのうえで、海外における心理学的剖検研究の動向、さらには、自殺予防総合対策センターにおける心理学的剖

検研究の進捗状況と今後の展望について概説したい。

II. 心理学的剖検とは？

1. 心理学的剖検の起源

心理学的剖検という概念は、1958年、ロサンゼルス自殺予防センターの共同創設者である Shneidman と Farberow が考え出したものである²³⁾。当初は、不審死の死因を明らかにするために行われた。たとえば、薬物の過量服薬による死亡した場合、事故死なのか自殺なのかにわかに判じがたい場合がある。そこで、検死官や監察医の依頼を受けた心理学者が、自殺者の遺族や職場の同僚、友人などから自殺前の言動を詳細に聴取し、故人の「意図」を検証することで、検死官や監察医による判断に貢献するのである。その意味では、「剖検」といういささか陰惨な印象の名前は、その起源における目的を反映したものであったわけである。

Shneidman²³⁾ は、この手法が自殺に至るプロセスと自殺直前の心理状態を理解するのに有用であることに気づいた。彼は、遺族や同僚、友人、主治医との対話をもとに自殺者の人生を多角的に検討するなかで、持続する「精神痛」と「心理的視野狭窄」によって、人が自殺に追い詰められていくプロセスを明らかにした。その具体的な方法は、彼の著作「Autopsy of A Suicidal Mind」²⁴⁾ で知ることができる。

2. 自殺の実態解明研究への応用

心理学的剖検は、さらに自殺の実態を解明するための研究手法として用いられるようになった。大規模な数の自殺者を対象として自殺の実態を明らかにするには、Shneidman のような卓越した臨床家個人の尽力では限界がある。とって、面接調査を行

-
- 1) 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 自殺予防総合対策センター
Center for Suicide Prevention, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry
 - 2) 新潟県立大学人間生活学部
Faculty of human life, University of Niigata Prefecture
 - 3) 兵庫県こころのケアセンター
Hyogo Institute for Traumatic Stress
 - 4) 埼玉県立大学保健医療福祉学部
Faculty of Health, Medicine, and Welfare, University of Saitama Prefecture
 - 5) 日本大学文理学部人文科学研究所
Institute of Humanities and Social Sciences, College of Humanities and Sciences, Nihon University
 - 6) 横浜市こころの健康相談センター
Yokohama-city Mental Health and Welfare Center

う者の技量によって得られる情報に差が出てしまうのもまた問題である。そこで、面接調査票を用いて、あらかじめ決められた質問を順次行っていくという構造化面接や半構造化面接が採用されるようになったわけである。

そのようにして多数例に対する心理学的剖検研究を最初に行ったのは、米国のRobinsら²¹である。彼らは、早くも1959年には構造化面接を用いて134例の自殺者を調査し、その90%が精神障害に罹患していたこと、60%近くが生前に自殺念慮を訴えていたことを明らかにした。これ以後、世界各国で心理学的剖検による研究が行われるようになったのである。

Ⅲ. なぜ心理学的剖検研究が必要なのか— 他の研究手法との比較

1. コホート研究の問題点

自殺既遂者の実態を解明するには、いくつかの方法がある。そのなかでも最もエビデンスレベルの高い研究手法はといえば、いうまでもなくコホート研究である。しかし、コホート研究の手法で自殺のような発生率の低い事象に関する危険因子を明らかにするには、かなり大規模な地域住民サンプルを長期間追跡していく必要がある。

このような調査を実現するには気が遠くなるほどの時間と相当なマンパワー、さらには莫大な予算が必要となる。もちろん、自殺対策に限らず、わが国の精神保健サービスをより科学的かつ効率的なものとするうえで、このような大規模コホート研究が望まれることは論を俟たないが、研究成果が出るまでの数年から十数年のあいだ、何らかの対策も講じないというのは現実的ではない。

2. 自殺未遂者研究の問題点

もう少し現実的な研究手法としては、自殺既遂者に近似するサンプルとして自殺未遂者を対象として、その背景要因や自殺に至るプロセスを分析するというものがある。この手法の長所は、対象にアクセスしやすく（救命救急センター）、対象者本人からの情報収集ができるという点である。

しかし、やはりこの手法にも問題がある。既遂者と未遂者とでは自らの身体を傷つけるのに用いた手段・方法に明らかな相違がある。また、致死性の高

い手段を用いながらも一命を取り留めたというような、相当に重症の自殺未遂者を対象として分析を行っても、既遂者とは性構成や背景にある精神障害の診断に相違が認められることが指摘されている。すなわち、未遂者は既遂者に比べて女性の割合が高く、若年であり、背景にある精神障害診断において気分障害の割合が高く、統合失調症の割合が低いのである²⁵。また、自殺者の遺書を対象とした研究においても、既遂者の遺書は未遂者のものに比べて自責感情が強く表出されているという指摘もある³。このような相違を考慮すると、未遂者から得られた知見をそのまま既遂者に適用することには慎重とならざるを得ない。

3. マクロ統計の問題点

さらに現実的で比較的容易な方法がある。それは、警察庁の「自殺の概要資料」や厚生労働省の人口動態統計を用いた分析手法である。この手法は、全数統計であるがゆえに対象の代表性という点で、他の手法の追随を許さない。

しかし、これらのマクロ統計が把握できる自殺既遂者の背景にある問題は限られている。たとえば、人口動態統計では、自殺死亡という「事実」を正確に把握することができるものの、自殺の「原因及び背景」について知ることはできない。その点では、警察庁の「自殺の概要資料」、職業や自殺の原因・動機に関する情報が含まれているという理由から、人口動態統計よりも優れている。しかし、その原因・動機とは、死因究明の結果、自殺と判断された場合に、事前に設定された「家庭問題」「健康問題」「経済・生活問題」「勤務問題」「男女問題」「学校問題」などの項目群から、警察官が判断し、選択したものであるという限界がある。

4. 心理学的剖検の限界

以上のことを踏まえると、心理学的剖検という手法が自殺の実態解明に一定の役割を足す意義が理解できるであろう。

もちろん、すでにPouliotとDe Leo²⁰が指摘しているように問題点は少なくない。すなわち、自殺既遂者遺族のうちこの調査への協力に同意する者は一部に限られており、対象の代表性に問題がある。また、家族のいない単身生活者の自殺に関しては、そもそもこの手法による解析の対象とはならないし、

既遂者自身からの供述が得られない以上、既遂者自身が家族にも告げていない情報について収集しようがない。さらに、遺族による想起に様々なバイアスが混入する余地もある。

こうした限界にもかかわらず、現状では、得られる情報の詳細さと実現可能性という点で、既存の他の研究手法にはない利点があり、世界各国で自殺の実態を解明する調査手法として広く実施されている。

Ⅲ. 海外における心理学的剖検研究の動向

心理学的剖検による自殺者の研究は、海外の多くの国において自殺の実態把握の目的から実施され、国家的対策を実行するうえで大きな寄与をしてきた²²。これらの研究は、その研究デザインから第1世代の研究と第2世代の研究に分類することができる。

1. 第1世代の心理学的剖検研究

第1世代の研究は、対照群をおかずに、自殺事例に関する遺族からの聞き取り調査を基にした記述的な研究を中心としたものであり、1950年代末のRobinsら²¹の研究から始まるが、なかでも有名なのはフィンランドにおける国家をあげての心理学的剖検である。

フィンランドでは、国立公衆衛生院を中心に、1,000人の共同研究者を擁する調査プロジェクトが発足され、1987～1988年の2年間に国内の全自殺者の96%にあたる1,397人の遺族、さらには自殺直前に自殺者と会った医療関係者に対する面接調査が行われた。その結果、自殺者の93%が最後の行動におよぶ前に何らかの精神障害に該当する状態にあり、なかでも、そのうちの8割がうつ病、アルコール依存症、もしくはその両者の合併であることが明らかにされた¹⁵。また、そのような精神障害に罹患した状態にあった者の大半が適切な精神科治療を受けていなかったことも明らかになった。これらの知見は、2002年までに自殺率を30%減少させることに成功したフィンランドの国家戦略の基礎となったばかりでなく、全ての自殺者遺族が協力するという驚異的状况のなかで、国民の問題意識が高まるという副次的効果も大きかったと指摘されている¹⁸。

2. 第2世代の心理学的剖検研究

1990年代以降になると、心理学的剖検は第2世

代といわれる、心理学的剖検による症例・対照研究が主流となった。年齢・性別を一致させた事故死事例や生存事例を対照群として自殺事例を検討する方法には、自殺の危険因子を疫学的に同定できるというメリットがある。

Arsenault-Lapierreら²、Scottら²²、Yoshimatsuら²⁶によれば、海外にはすでに24もの心理学的剖検による症例・対照研究が存在しており、ほとんどの研究が、自殺者の80～90%が行為前にはうつ病やアルコール・薬物依存症などの精神障害に罹患していたことを明らかにしているという。また同じ精神障害罹患者の比較では、対照群に比して精神障害の重症度に差はないにもかかわらず、自殺事例では精神科治療を受けていないことが多く、精神科治療が自殺予防につながる可能性が示唆されている¹。さらに、過去における自傷行為歴^{2,4}、家族内葛藤^{2,4}、経済的困難^{2,4}、犯罪歴⁴、身体疾患への罹患^{2,4}、近親者における自殺者の存在⁴、過去1年以内における非飲酒時の暴力行動⁴、社会的孤立^{2,4}、自殺2日前以内の対人葛藤¹⁹などが、自殺の危険因子として報告されている。

このように第2世代の研究では、実に多くの危険因子が同定されているが、重要なことは、多くの研究が自殺には複数要因が関与していることを明らかにしている点である。その最たるものは、「自殺事例の特徴は、個々の危険因子の有無以上に危険因子総数の多さにある」ことを明らかにした、Phillipsら¹⁹による大規模な症例・対照研究であろう。これらの知見は、自殺予防のためには、多方面に及ぶ危険因子に対して様々な角度——保健医療、福祉、教育、経済など——からの介入が必要であることを示唆している。

Ⅳ. わが国における心理学的剖検の現状

わが国における心理学的剖検研究はまだ黎明期にある。かつてわが国で試みされた心理学的剖検研究としては、1990年代前半に張⁵により実施されたものがあり、海外の先行研究と同様、自殺者の90%近くが行為前には精神障害に罹患していたことが明らかにされている。

このしかし、この調査の対象は、1救急医療機関に搬送された全自殺死亡者94例中の25事例に限定されたものであった。単一施設での調査であるとい

う限界もさることながら、救命救急センターで死亡が確認される自殺既遂者は、全自殺既遂者の一部にとどまることを考慮すれば、対象の代表性に大きな課題を抱えた調査であった。

そこで、国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所では、2005年より、将来における全国的な心理学的剖検の実施を目指して慎重な準備を進め、2007年より本格的な全国実施を行っている。以下に準備のプロセス、ならび、現在までの進捗状況と得られた成果の概要を述べる。

1. 全国実施に向けた準備

我々は、厚生労働科学研究「自殺の実態に基づく予防対策の推進に関する研究（主任研究者 北井暁子）」において方法論の整備を進めてきた。平成17年度、研究班は、「心理学的剖検に関するフィージビリティに関する研究」と題して、わが国における心理学的剖検——自殺者遺族に対する半構造化面接による調査——のフィージビリティ（実現可能性）を検討した¹³。具体的には、海外で実施された心理学的剖検を用いた先行研究を整理したうえで、北京自殺研究・予防センターで実施された心理学的剖検調査票をもとにして面接調査票を開発した。そして、2地域5事例の自殺者遺族に半構造化面接を実施し、心理学的剖検の実現可能性を確認した。

続く平成18年度「心理学的剖検のパイロットスタディに関する研究」¹⁴では、前年度よりも調査実施地域と対象とする自殺者事例を広げ、11地域28事例の自殺者遺族に対して調査を実施するとともに、年齢・性別・地域を一致させた生存者対照群を設定した数量的分析、さらには事例分析も行った。

ここでは、事例分析の結果のみ触れておく^{7,8}。事例について自殺に至るまでの継時的プロセスを整理したライフチャートを作成し、ストレスに曝露された自殺事例が、どのような対処行動やサポート希求行動をとったのかを検討したのである。その結果から見えてきたのは、やはり自殺の要因は単純ではないという事実であった⁷。たとえば、一見「借金問題」による自殺事例でも、実は数年以上前からギャンブルやアルコールなどの嗜癖問題を抱えており、ギャンブルが借金を増大させ、アルコールの酩酊が最終的な衝動的に自殺を促すというプロセスが認められることがあった。こうした事例では、借金に対する経済的支援に加えて、ギャンブルやアルコール

などの問題に対する精神保健的介入がなければ、自殺は回避し得ない可能性が示唆された⁸。

2. 本格的な全国実施に向けての課題

本格的な心理学的剖検研究の全国実施は、2007年12月より国立精神・神経医療研究センターに設置された自殺予防総合対策センター自殺実態分析室を中心として、「自殺予防と遺族支援のための基礎調査」として開始された。しかし、実施に際しては二つの重要な問題があった。

一つは、対象の代表性に関する問題であった。わが国の自殺の実態を解明するという趣旨からすれば、フィンランドで実施したような自殺者全数に対する調査、もしくは何らかの方で自殺者全体からランダムに対象を抽出するような科学的調査が求められるところである。しかし残念ながら、わが国の自殺に対する意識はまだそこまで成熟していない。実際、我々も人口動態統計死亡票を用いた対象抽出を検討した時期もあったが、倫理的問題からそのような疫学的手法は断念せざるを得なかった。

最終的に、我々が出した結論は、その遺族が相談や遺族の集いを通じて公的機関につながっている自殺者のうち、遺族ケアなどの提供を通じて調査に耐えられる心理状態にあると判断された遺族にのみ調査協力を依頼するというものである。現時点においては、疫学調査としての科学性よりも遺族ケアの視点を優先するというスタンスをとることにしたわけである。なお、対象の偏りに対する解決策としては、我々が収集しえた自殺既遂事例と、性別、年代、居住地域を一致させた生存事例を対照群として設定し（生存事例の家族から同じ面接票で情報収集する）、症例対照研究のデザインによって自殺の危険因子を明らかにする方法をとった（図1）。

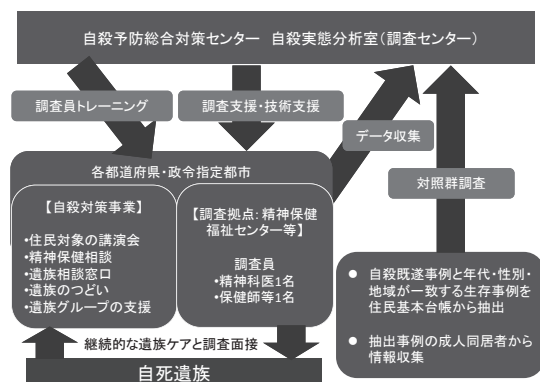


図1 「自殺予防と遺族支援のための基礎調査」

もう1つの問題は、守秘義務を含めた調査員の資格や技術、さらには各地域の公的機関における遺族ケアの体制に関するものである。この問題を解決するために、我々は調査員候補者の資格を厳密に定めるとともに、研究班が主催する調査員研修会への参加を条件としている。また我々は、各地の公的機関における遺族ケア体制の拡充を支援するために、自殺予防総合対策センター自殺実態分析室に「調査支援センター」を開設し、必要に応じて、各公的機関の遺族ケアに関する技術的援助を提供していくこととした。我々は、こうした活動こそが、大綱における「地方公共団体、民間団体等が実施する自殺の実態解明のための調査を支援する」という活動の一部に当たると考えている。これによって各地の公的機関において遺族ケア体制が広がっていけば、将来的には調査に協力する遺族は増え、結果として実態解明に資する対象の代表性を確保できる可能性もあるとも考えた。

3. 調査の進捗状況

全国的な心理学的剖検調査は2007年12月より開始し、本稿執筆時点(2013年9月30日現在)で99例の自殺既遂事例に関する情報収集を終了している。得られた情報については、これまで自殺既遂事例内における検討、ならびに症例対照研究の手法による検討を行っている。検討結果の概要については、次節に示す。

V. 我々の心理学剖検研究から現在までに明らかにされたこと

我々の心理学的剖検研究からは、すでに自殺予防に資すると思われる知見を学術論文のかたちで刊行しており、自殺予防の介入のポイントとして記者発

表1 自殺既遂事例の検討から見えてきたこと

	症例対照研究 オッズ比(95%信頼区間)	自殺既遂事例内での類型分析
精神医学的問題	<ul style="list-style-type: none"> ●うつ病性障害 6.20(3.54-10.86) ●アルコール使用障害 3.13(1.52-6.46) 	<ul style="list-style-type: none"> ●アルコール問題を呈した事例の特徴 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 中年男性、有職者 ➢ アルコール問題に対する治療・援助なし ●精神科受診事例の特徴 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 50%が精神科治療中 ➢ 自殺時に向精神薬を過量摂取 ➢ 若年者、統合失調症罹患者
社会・経済的問題	<ul style="list-style-type: none"> ●返済困難な借金 38.43(4.96-297.97) ●仕事上の悩み 4.19(1.34-13.04) 	<ul style="list-style-type: none"> ●借金を抱えた事例の特徴(非借金事例との比較) <ul style="list-style-type: none"> ➢ 自営業、離婚経験、睡眠時のアルコール使用、援助希求の乏しさ ●有職者と無職者との比較 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 有職者: 中年男性、アルコール問題、借金 ➢ 無職者: 若年女性、未婚
生活上の問題	<ul style="list-style-type: none"> ●幼少期の被虐待歴 5.34(1.59-17.93) ●学校でのいじめ被害 3.59(1.45-8.88) ●身近な人の自殺・自殺未遂歴 27.89(6.58-118.17) 	<ul style="list-style-type: none"> ●青少年事例の背景要因の分析 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 4~6割に不登校、いじめ被害 ➢ 親との離別、精神障害の家族歴 ➢ 過去の自殺関連行動経験 ➢ 不登校経験後75%が学校復帰

表などで公表している(表1)。現在投稿中の論文もいくつか存在し、調査ならびに解析は現在も進行中である。以下には、そのなかで主要な研究成果の概要を示したい。

1. 自殺既遂事例検討から明らかにされた知見

1) 精神科治療と自殺

最初に我々が行った分析は、自殺既遂事例のうち精神科受診行動がみられた一群の臨床的特徴について明らかにすることであった。我々が収集した自殺既遂者の半数が、死亡前1年以内に精神科治療を受けていた(精神科受診群)。精神科受診群は女性と若年者が多く、過去に自傷・自殺企図歴を持つ者が多かった。また、自殺時に治療目的で処方された向精神薬を過量摂取した状態で致死的行動におよんだ者が多く、酩酊による衝動性亢進が自殺行動を促進した可能性が示唆された¹¹⁾。

これらの結果から、今後の自殺対策では、精神科治療を行うにあたっては、治療薬の適正な使用を担保できるようなシステムや治療の確立が求められると考えられた。

2) アルコール問題と自殺

次に我々は、死亡1年前にアルコール関連問題を抱えた自殺事例の検討を行った。その結果、自殺既遂事例の21.1%にアルコール関連問題が認められ、そのような自殺既遂者の大半が40~50代の男性かつ有職者という特徴を持つことが確認された。その一群には、習慣的な多量飲酒、自殺時のアルコールの使用、事故傾性、死亡時点の返済困難な借金、高い離婚歴という特徴が認められ、81%の者でアルコール依存・乱用の診断が可能であった¹⁾。また、多くの者が精神科治療中であったが、その大半はうつ病に対する治療を受けるのみ、アルコール関連問題を標的とした治療・援助を受けていた者は皆無であった。

このことから、働き盛りの男性に対する自殺対策という観点からいえば、うつ病対策とともに、アルコール問題への対策が不可欠である可能性が示唆された。

3) 返済困難な借金と自殺

我々は、自殺既遂事例のなかで返済困難な負債を抱えた中高年男性を抽出し、その特徴についても検討を行っている。その結果、返済困難な借金を抱えた中高年男性では、借金問題のない中高年男性の自殺既遂事例と比べて、自営業者、離婚経験者、不眠

への対処としてアルコールを用いている者が多かった。また、借金問題を抱えてない自殺既遂事例と比べて死亡前1年間の年収や精神障害に罹患率に差はなかったものの、借金問題を抱える者では、死亡前1年間の援助希求行動、ならびに精神科受診をしていた者が有意に少なかった⁶。これらの結果から、借金問題を抱える者の自殺予防では、単に借金問題の解決だけでなく、並行して精神保健的支援が必要である可能性が示唆された。

4) 青少年の自殺既遂事例に見られる背景要因

我々は自殺既遂事例のうち、30歳未満の事例を抽出し、青少年の自殺の特徴と背景要因についての検討を行った。その結果、成人の9割には若干およばないものの、青少年の自殺既遂事例の8割に何らかの精神障害への罹患が認められ、若年世代においても精神障害への罹患が自殺の重要な危険因子となり得ることが示唆された。また、過去の自殺関連行動の経験、親との離別、精神障害の家族歴、不登校経験、いじめ被害経験に該当する者が4～6割も認められ、特に女性事例においてこうした危険因子の累積が顕著であった⁹。さらに、不登校経験者の75.0%は学校に復帰しており、目先の学校復帰もさることながら、学校教育現場における長期的な視点に立った精神保健的支援の必要性が示唆された。

2. 症例対照研究から明らかにされた知見

1) 全体的な自殺の危険因子

ランダムに抽出した、性別、年代、居住地域の市町村を一致させた生存事例を対照群とした統計学的検討では、様々な自殺の危険因子が明らかにされている¹⁰。

自殺のサインに関する項目では、「自殺について口にすること」「過去1ヶ月の身辺整理」「不注意や無謀な行動」「身だしなみを気にしなくなる」などの自殺の危険因子として同定された。また、過去の経験に関しては、「過去の自傷・自殺未遂の経験」「失踪や自殺以外の過去1年間における事故の経験」「親族や友人・知人の自殺および自殺未遂」も、自殺と強い関係がある要因であった。さらに、職業に関連する要因では、「配置転換」や「異動に関する悩み」も自殺の相対リスク因子であった。

一方、心理社会的要因では、「子ども時代の虐待やいじめのエピソード」「家族や地域との交流の少なさ」が自殺リスクと有意に関連していた。身体的

健康に関する要因では、「ADLの低下を伴う身体的問題」「睡眠障害の存在」も自殺の相対リスクが高い要因であった。また、「飲酒習慣の存在」、特に「眠るために飲酒していること」も相対リスクが高かった。精神保健に関する要因では、「大うつ病性障害」のほか、「アルコール乱用・依存」「精神病性障害」「不安障害」が自殺と有意に関連しており、これらは、社会経済的要因を考慮しても、高いオッズ比で自殺と関連していた¹²。

2) 精神科治療中の男性うつ病患者における自殺の危険因子

我々は、自殺直前まで「うつ病」という診断で精神科治療を受けていた、30～50歳代の男性自殺既遂者を抽出し、この群の対照群として、年齢をマッチさせた精神科治療中のうつ病患者で、最近1年以内は自殺念慮や自傷・自殺行動が認められない者を設定して、社会経済的要因や家族構成・生活様式、ならびに精神医学的特徴に関する変数を比較した¹⁶。

その結果、家族構成や就労・生活状況、あるいは、収入・借金といった経済的状況については、両群間で差は認められなかった。しかし、自殺既遂群では、「休職取得」や「自立支援医療制度（精神通院医療）の利用者」が有意に少なかった。この結果は、精神疾患に罹患していることに対する本人や家族の受容と理解、さらには、治療に対する職場の理解と協力が得られておらず、治療継続を容易にするための環境が整備されていないことが示唆された。また、自殺既遂群では、死亡1年前にアルコールに関連した様々なトラブルを起こしていた者が多く、1ヶ月の飲酒日数が10日以上であるといった特徴も認められた。このことは、治療経過中に飲酒がうつ病患者の自殺リスクを高めるといふ、先行知見を確認する結果と考えられた。

3) 初回自殺企図が既遂となった成人男性に関する自殺の危険因子

近い将来の自殺死亡の予測因子として、最も重要でオッズ比が高いのは、いうまでもなく自殺企図歴の存在であるが、たとえば警察庁統計によれば、わが国の男性自殺既遂者のなかで過去の自殺企図が確認されている者は全体の13.7%にすぎない。このことは、男性の自殺予防に関するかぎり、自殺企図歴という予測因子はほとんど実効的な意義を持たない可能性を示唆している。

そこで我々は、初回自殺企図が既遂となった男性の

データを抽出し、一方、既遂群と居住地と年代をマッチさせた、自殺企図歴のない生存者を対照群として設定し、両群間での比較を試みた¹⁷。その結果、男性における初回自殺企図が既遂となることを予測する要因として、うつ病などの気分障害への罹患とともに、返済困難な借金の存在と、アルコール乱用・依存への罹患という要因も高いオッズ比で抽出されたのである。このことから、成人男性の自殺予防のためには、うつ病診療に際してたえず患者の経済的状況と飲酒様態に目配りし、それぞれに対して必要な支援や治療を提供することが重要であることが示唆された。また、司法書士等と精神科医療機関とのあいだの連携や、一般精神科とアルコール依存専門医療機関との連携を構築する必要があると考えられた。

VI. おわりに

本稿では、心理学的剖検研究の歴史と海外における動向を概観し、わが国での実施状況として、現在のところ唯一の全国規模での心理学的剖検調査である、我々の研究の進捗状況、ならびにその主要な研究成果を示した。

わが国は、いまだに自殺に対する社会的偏見が強く、心理学的剖検研究を行うのは容易ではない。我々は、わが国において心理学的剖検研究が自殺の実態を継続的にモニタリングする方法論として定着させる必要があると考えており、その一環として、東京都23区内の異状死事例すべての検案を行っている東京都監察医務院と連携した調査を計画している。この方法論が実現すれば、法医学的知見も含めた、複数の情報源にもとづく心理学的剖検という、従来の心理学的剖検研究の限界を克服することができるかもしれない。

ともあれ、我々は、心理学的剖検研究には単に自殺の危険因子を明らかにする以上の意義があると考えている。実際に調査面接において遺族の語りに耳を傾けるなかで、我々は、自殺予防のために自分に何が求められ、何ができるのかを自問し、思いを新たにさせられるという体験を何度となくしてきた。実際、高橋も、Shneidmanの訳書²³のあとがきにおける自殺予防のあり方について論じたくだりで、「精神保健の領域に携わっている者は、まず先入観を抱かずに目の前にいる人の声に耳を傾けるように、そして、その人の心の痛みはどこから生じてい

るのかを探っていくこと、これがすべての第一歩だと教えられた。精神医学や心理学は統計学だけで答えが出るものではない。ある人が背負っている人生すべてが相手だ」というShneidmanの言葉を引用している。まったく同感である。自殺という重苦しく、我々を圧倒してやまない事象の直接的な感触なしに、血の通った自殺対策などあり得ない。そのことを最後に強調し、本稿の結びとしたい。

文 献

1. 赤澤正人, 松本俊彦, 勝又陽太郎, ほか: アルコール関連問題を抱えた自殺既遂者の心理社会的特徴: 心理学的剖検を用いた検討. 日本アルコール・薬物医学会雑誌 45: 104-118, 2010.
2. Arsenault-Lapierre, G., Kim, C., Turecki, G.: Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis. BMC Psychiatry, 4: 37, 2004.
3. Brevard, A., Lester, D., Yang, B.J.: A comparison of suicide notes written by suicide completers and suicide attempters. Crisis, 11: 7-11, 1990.
4. Cavanagh JTO, Carson AJ, Sharpe M, Lawrie SM: Psychological autopsy studies of suicide: a systematic review. Psychol. Med., 33: 395-405, 2003.
5. 張賢徳: 人はなぜ自殺するのか—心理学的剖検調査から見えるもの. 勉誠出版, 東京, 2006.
6. Kameyama, A., Matsumoto, T., Katsumata, Y., et al.: Psychosocial and psychiatric aspects of suicide completers with unmanageable debt: A psychological autopsy study. Psychiatry. Clin. Neurosci., 65: 592-595, 2011.
7. 勝又陽太郎, 松本俊彦, 高橋祥友, ほか: 自殺の背景要因に関する定性的研究—ライフチャートを用いた自殺に至るプロセスに関する予備的検討—. 日本社会精神医学会誌, 16: 275-288, 2008.
8. 勝又陽太郎, 松本俊彦, 高橋祥友, 川上憲人, 渡邊直樹, 平山正実, 木谷雅彦, 竹島正: 社会・経済的要因を抱えた自殺のハイリスク者に対する精神保健的支援の可能性—心理学的剖検研究における「借金自殺」事例の分析—. 精神医学, 51: 431-440, 2009.

9. Katsumata, Y., Matsumoto, T., Kitani, M., et al.: School problems and suicide in Japanese young people. *Psychiatry. Clin. Neurosci.*, 64: 214-215, 2010.
10. 川上憲人, 江口のぞみ, 土屋政雄, ほか: 心理学的剖検の症例対照研究. 平成21年度厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)「心理学的剖検データベースを活用した自殺の原因分析に関する研究(研究代表者:加我牧子)」総括・分担研究報告書, pp145-182, 2010.
11. Hirokawa, S., Matsumoto, T., Katsumata, Y., et al.: Psychosocial and psychiatric characteristics of suicide completers with psychiatric treatment before death: A psychological autopsy study of 76 cases. *Psychiatry. Clin. Neurosci.*, 66: 292-302, 2012.
12. Hirokawa, S., Kawakami, N., Matsumoto, T., et al.: Mental disorders and suicide in Japan: A nation-wide psychological autopsy case-control study. *J Affect. Disord.*, 140: 168-175, 2012.
13. 北井暁子: 厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業「自殺の実態に基づく予防対策の推進に関する研究」平成17年度総括・分担研究報告書, 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所, 2006.
14. 北井暁子: 厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業「自殺の実態に基づく予防対策の推進に関する研究」平成18年度総括・分担研究報告書, 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所, 2007.
15. Lönnqvist, J.K., Henriksson, M.M., Isometsä, E.T., et al.: Mental disorders and suicide prevention. *Psychiatry. Clin. Neurosci.*, 49: Suppl 1: S111-116, 1995.
16. 松本俊彦, 勝又陽太郎, 赤澤正人, ほか: 自殺既遂者の心理社会的特徴に関する研究—精神科受診歴のあるうつ病患者における自殺のリスク要因の検討—. 平成23年度厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業「自殺の原因分析に基づく効果的な自殺防止対策の確立に関する研究(研究代表者:加我牧子)」総括・分担研究報告書, pp25-35, 2012.
17. 松本俊彦, 勝又陽太郎, 赤澤正人, ほか: 自殺既遂者の心理社会的特徴に関する研究—過去に自殺企図歴のない成人男性における自殺の危険因子の検討—. 平成22年度~平成24年度厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業「自殺の原因分析に基づく効果的な自殺防止対策の確立に関する研究(研究代表者:加我牧子)」総合報告書, pp37-51, 2013.
18. 本橋豊, 中山健夫, 金子善博ほか: STOP! 自殺—世界と日本の取り組み. 海鳴社, 東京, 2006.
19. Phillips, M.R., Yang, G., Zhang, Y., et al.: Risk factors for suicide in China: a national case-control psychological autopsy. *Lancet*, 360: 1728-1736, 2002.
20. Pouliot, L., De Leo, D.: Critical issues in psychological autopsy studies. *Suicide. Life. Threat. Behav.* 36: 491-510, 2006.
21. Robins, E., Gassner, S., Kayes, J., et al.: The communication of suicidal intent: A study of 134 consecutive cases of successful (completed) suicide. *Am J Psychiatry*. 115: 724-733, 1959.
22. Scott, C.L., Swartz, E., Warburton, K.: The psychological autopsy: solving the mysteries of death. *Psychiatr. Clin. North. Am.* 29: 805-822, 2006.
23. Shneidman, E.S.: エドウィン・S・シュナイドマン著 高橋祥友訳「シュナイドマンの自殺学—自己破壊行動に対する臨床的アプローチ」, 金剛出版, 東京, 2005.
24. Shneidman, E.S.: *Autopsy of Suicidal Mind*. Oxford University Press, London, 2004 (エドウィン・S・シュナイドマン著 高橋祥友訳「アーサーはなぜ自殺したのか」, 誠信書房, 東京, 2005)
25. Suresh Kumar, P.N.: An analysis of suicide attempters versus completers in Kerala. *Indian J. Psychiatry*. 46: 144-149, 2004.
26. Yoshimasu, K., Kiyohara, C., Miyashita, K.: Suicidal risk factors and completed suicide: meta-analyses based on psychological autopsy studies. *Stress Research Group of the Japanese Society for Hygiene. Environ. Health. Prev. Med.*, 13: 243-256, 2008.

震災における脳画像研究

Brain imaging studies related to the earthquake

荒川亮介、金吉晴
Ryosuke Arakawa, Yoshiharu Kim

I. はじめに

心的外傷後ストレス障害 (post traumatic stress disorder : PTSD) については、モデル動物からヒトまで、遺伝子、ホルモン、認知機能等の様々な生物学的研究が行われている¹¹⁾。その中でも、核磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging : MRI) を始めとする様々な脳画像については、撮像技術や解析手法の急速な発展に伴い、数多くの研究が報告され、PTSD についての様々な知見が集積されている^{5, 11, 12)}。現時点では災害時こころの情報支援センターとして災害時におけるこのような研究は企画していないが、震災による被災者の状態を理解する上での重要な知見として、震災後の被災者の脳画像に関する研究を概説し、若干の考察を加える事とする。

II. 形態画像

まず、MRI による脳形態画像研究について述べる。Lui らは、四川大震災を経験した非 PTSD の被災者 44 名と対照群 38 名に対して、約 1 か月以内に MRI を施行した⁷⁾。その結果、対照群と比較して震災経験者では、両側の島皮質、海馬、左側の線条体で容積の低下、両側の眼窩前頭皮質、頭頂皮質の容積の増加が認められた。これらの所見は、慢性のストレス下における変化と同様の傾向であり、急性期からこの様な変化が生じていることが示唆された。Sekiguchi らは、東日本大震災を経験した非 PTSD の大学生 42 名に対して、震災前と震災 34 か月後に MRI を施行し、clinician-administrated

PTSD scale (CAPS) との相関を検討した¹³⁾。その結果、震災前の前部帯状回の容積と CAPS との逆相関、および、震災前後の眼窩前頭皮質の容積変化と CAPS との逆相関が認められた。これらの所見は、前部帯状回の容積はストレスに対する脆弱性を、また、眼窩前頭皮質の容積低下はストレスに対する反応を表していると考えられた。Mori らは、阪神・淡路大震災を経験したアルツハイマー型認知症患者 36 名に対して、6-10 週後に MRI を施行し、震災に関する記憶との関連を検討した¹⁰⁾。その結果、扁桃体の容積と情動記憶の点数に正の相関が認められたが、海馬の容積との相関は認められなかった。この研究は、震災に対する影響を直接評価したものであるが、強い情動に関連する出来事の記憶には、扁桃体の容積が影響する事を示唆している。

III. 拡散強調画像

拡散強調画像 (diffusion tensor imaging: DTI) では、容積を中心とする脳の形態変化ではとらえられない、微細構造を検討することができる。具体的には、水分子の拡散を測定することにより、神経線維の等方向性や白質の繊維連絡の程度を測定できる。Chen らは、四川大震災を経験した非 PTSD の被災者 44 名と対照群 32 名に対して、約 1 か月以内に DTI を施行した²⁾。その結果、対照群と比較して震災経験者では、右側の前頭前野、海馬傍回、両側の頭頂野、基底核で拡散異方性 (fractional anisotropy: FA) の低下が認められた。この結果は、急性ストレスによる皮質一辺縁系の機能低下は、神経繊維連絡の結合性の低下が一因であることを示唆している。

1) 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 災害時こころの情報支援センター
National Information Center of Disaster Mental Health,
National Institute of Mental Health, National Center of
Neurology and Psychiatry

IV. 機能的MRI (fMRI)

機能的MRI (functional MRI: fMRI) は、様々な課題を施行中の酸化ヘモグロビン濃度の変化を測定することで、その時の脳活動を計測する手法である。Weiらは、四川大震災を経験した非PTSDの被災者15名と対照群15名に対して、charitable donation task (様々な金額を寄付すると想定し、その時の満足度を評価) 時のfMRIを施行した¹⁴⁾。その結果、対照群と比較して震災経験者では、課題施行中の線条体の活動性が低下していた。さらに、高額な寄付の場合は島皮質の活動性の低下も認められた。このことは、急性のストレスを経験すると、報酬系の異常が引き起こされる事を示唆している。Mazzaらは、ラクイラ地震を経験したPTSD患者10名と非PTSD群10名に対して、不快情動刺激を提示中のfMRIを施行した⁹⁾。その結果、非PTSD群と比較してPTSD群では、島皮質で活動性の増加が、前頭皮質、頭頂皮質で活動性の低下が認められた。これは、PTSD患者におけるfMRIの先行研究の結果と一致していた。同じくMazzaらは、ラクイラ地震を経験したPTSD患者10名と非PTSD群10名に対して、affective priming task (先行する閾値下の情動刺激に後続する中性の提示刺激を評価) 中のfMRIを施行した⁸⁾。その結果、非PTSD群と比較してPTSD患者群では、左側の扁桃体、右側の島皮質で活動性の増加が、また、左側の舌状回では活動性の低下が認められ、それは否定的な情動刺激に対してより強固であった。この結果は、脳部位も含めPTSDでは否定的な情動に対する過敏性を有するという従来の報告と一致していた。Yangらは、台湾921大地震を経験した12-14歳のPTSD患者5名と非PTSD群6名に対して、平均14か月後に地震に関する画像を提示中のfMRIを施行した¹⁵⁾。その結果、非PTSD群と比較してPTSD患者群では両側の視覚野、海馬傍回で活動性の増加が、前部帯状回で活動性の低下が認められた。この結果は、成人のPTSDにおける所見と類似しており、思春期でも同様の神経機構の異常が存在することが示唆された。

V. 安静時機能的MRI (rs-fMRI)

安静時機能的MRI (resting state fMRI: rs-fMRI)

は、安静時にfMRIを施行し、課題非施行時、つまりは通常時の脳活性や脳部位間の関連性を検討する手法である。Luiらは、四川大震災を経験した非PTSDの被災者44名と対照群32名に対して、約1か月以内にrs-fMRIを施行した⁶⁾。その結果、対照群と比較して震災経験者では左側の前頭前野、中心前回、両側の島、線条体で、活動性の亢進が認められた。また、線条体、海馬、扁桃体、前帯状回を含むいわゆるdefault mode networkの関連性の低下が認められた。この結果は、従来のPTSD患者におけるrs-fMRI所見と類似していた。Yinらは、四川大震災を経験したPTSD患者54名と非PTSD群72名に対して、rs-fMRIを施行し視床とのconnectivityを検討した¹⁷⁾。その結果、非PTSD群と比較してPTSD患者群では、右側の内側前頭前野、左側の前部帯状回とのconnectivityの低下、両側の下前頭回、左側の頭頂皮質とのconnectivityの増加が認められた。この結果は、従来から指摘されているPTSD患者における視床の機能異常を表すものと考えられた。同じくYinらは、四川大震災を経験したPTSD患者54名と非PTSD群72名に対して、rs-fMRIを施行し、部位ごとの活動の同質性 (regional homogeneity) を測定し、その部位における脳活動の程度を検討した¹⁸⁾。その結果、非PTSD群と比較してPTSD患者群では、頭頂皮質や前頭皮質で脳活動の増加が、また、側頭皮質や舌状回で脳活動の低下が認められた。この結果は先行するPETやSPECTを用いた脳血流研究におけるPTSD患者の所見と類似していた。またYinらは、四川大震災を経験したPTSD患者54名と非PTSD群72名に対して、rs-fMRIを施行し脳活動の指標である低周波数変動を検討した¹⁶⁾。その結果、非PTSD群と比較してPTSD患者群では、舌状回、後頭皮質、島で活動性の低下が、前頭皮質で活動性の亢進が認められた。これらの所見は、先行研究でのPTSD患者における脳血流の所見と類似していた。Gongらは、四川大震災を経験したPTSD患者65名と非PTSD群56名に対して、rs-fMRIを施行しPTSD症状 (PTSD checklist: PCL) との関係を検討した⁴⁾。その結果、全脳、特に前頭皮質、頭頂皮質、帯状回の活動性から、PCLを精度よく予測できた。これは、PTSD症状を脳活動から推定できた初めての報告であると述べている。

VI. 考察

現時点では災害時こころの情報支援センターとして災害後の被災者の脳画像研究を実施はしていないが、震災が被災者に与える影響を脳科学的立場から推測する知見として、また被災地の研究者への情報提供の一環として先行研究を展望した。

これまでに紹介したMRIを用いた研究から、震災における脳形態もしくは脳機能に与える影響については、一部に相反する結果が認められるものの、従来報告されているPTSD患者もしくはトラウマ体験を有する群を対象とした研究と概ね一致した結果と考える事が出来る。つまりは、情動、記憶、認知を司る脳部位における活動性の変化やそれらの部位の関連性の変化である。一方で、PTSDにおける先行研究と類似していることから、震災特有の影響については不明であるとも言える。また、ほとんどの研究では、横断的な報告にとどまっており、継時的な脳への影響については検討できていない。さらに、この点と関連して治療の影響についての報告もなされていない。PTSDに関しては治療前後での脳機能を検討した研究が行われており^{1,3)}、震災を経験した被災者に対する治療の影響についても同様の研究報告が待たれる。さらに、今回の検討では、震災を経験したことによりPTSDを発症した群、震災を経験したがPTSDを発症しなかった群、震災を経験していない対照群の3群を比較した研究報告は見いだせなかった。この点についても、今後の更なる研究が期待される。

一方、震災の影響を検討することによる利点も考えられる。まず、ストレスの種類や質を揃えた検討が行えることが挙げられる。通常のPTSDあるいはストレス暴露に関する研究では、そのトラウマの種類は様々であり、その要因により結果にばらつきが生じる可能性がある。震災では、少なくともその対象となるトラウマは同一であり、一定程度の統制がとれた研究が施行できる。また、急性ストレスによる影響を検討できる点も挙げられる。多くのPTSD研究ではそのトラウマは個人的な体験によるものも多く、さらには実際に治療や研究に接するまでに長い時間がかかるものも少なくない。震災ではその事項の発生は比較的容易に認知する事が可能であり、その早期の影響を検討することも可能となる。さらに、震災の規模によっては多数の対象を検討す

ることが可能である。以上のことから、このような同時に多くの人が同種のストレスにさらされる状況である震災による脳への影響の検討から数多くの知見を得る事で、急性ストレスに対する脳の反応や、ひいてはPTSDの病態メカニズムに関する数多くの示唆が得られると考えられる。

最後に、これらの研究の今後の発展について述べる。震災を始めとする大規模災害では、ストレスにさらされる人が、同時に多数発生することになる。その際、すべての人に対して同様の介入を行うのではなく、どの対象者がPTSD発症のリスクが高いのかを比較的早期に判別し、その対象者に対してより重点的に予防的な介入を行う事が有効である。本稿で紹介したような研究が発展することで、そのような生物学的な視点から確認できるハイリスク群への優先的な介入が現実的になりうると考えられ、この領域の更なる研究成果の蓄積が期待される。

文 献

- 1) Aupperle RL, Allard CB, Simmons AN et al: Neural responses during emotional processing before and after cognitive trauma therapy for battered women. *Psychiatry Res* 214 (1) : 48-55, 2013.
- 2) Chen L, Lui S, Wu QZ et al: Impact of acute stress on human brain microstructure: An MR diffusion study of earthquake survivors. *Hum Brain Mapp* 34 (2) : 367-373, 2013.
- 3) Falconer E, Allen A, Felmingham KL et al: Inhibitory neural activity predicts response to cognitive-behavioral therapy for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 74 (9) : 895-901, 2013.
- 4) Gong Q, Li L, Du M et al: Quantitative Prediction of Individual Psychopathology in Trauma Survivors Using Resting-State fMRI. *Neuropsychopharmacology* [Epub ahead of print] 2013.
- 5) Hughes KC and Shin LM: Functional neuroimaging studies of post-traumatic stress disorder. *Expert Rev Neurother* 11 (2) : 275-85, 2011.
- 6) Lui S, Huang X, Chen L et al: High-field MRI

- reveals an acute impact on brain function in survivors of the magnitude 8.0 earthquake in China. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(36): 15412-15417, 2009.
- 7) Lui S, Chen L, Yao L et al: Brain structural plasticity in survivors of a major earthquake. *J Psychiatry Neurosci* [Epub ahead of print] 2013.
 - 8) Mazza M, Catalucci A, Mariano M et al: Neural correlates of automatic perceptual sensitivity to facial affect in posttraumatic stress disorder subjects who survived L'Aquila earthquake of April 6, 2009. *Brain Imaging Behav* 6 (3) : 374-386, 2012.
 - 9) Mazza M, Tempesta D, Pino MC et al: Regional cerebral changes and functional connectivity during the observation of negative emotional stimuli in subjects with post-traumatic stress disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 263 (7) : 575-583, 2013.
 - 10) Mori E, Ikeda M, Hirono N et al: Amygdalar volume and emotional memory in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 156 (2) : 216-222, 1999.
 - 11) Pitman RK, Rasmusson AM, Koenen KC et al: Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Neurosci* 13 (11) : 769-787, 2012.
 - 12) Robinson BL and Shergill SS: Imaging in posttraumatic stress disorder. *Curr Opin Psychiatry* 24 (1) : 29-33, 2011.
 - 13) Sekiguchi A, Sugiura M, Taki Y et al: Brain structural changes as vulnerability factors and acquired signs of post-earthquake stress. *Mol Psychiatry* 18 (5) : 618-623, 2013.
 - 14) Wei D, Wang K, Shen Y et al: Exposure to traumatic experiences is associated with abnormal neural mechanism during charitable donation. *Psychiatry Res* 214 (1) : 42-47, 2013.
 - 15) Yang P, Wu MT, Hsu CC et al: Evidence of early neurobiological alternations in adolescents with posttraumatic stress disorder: a functional MRI study. *Neurosci Lett* 370 (1) : 13-18, 2004.
 - 16) Yin Y, Li L, Jin C et al: Abnormal baseline brain activity in posttraumatic stress disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 498 (3) : 185-189, 2011.
 - 17) Yin Y, Jin C, Hu X et al: Altered resting-state functional connectivity of thalamus in earthquake-induced posttraumatic stress disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain Res* 1411: 98-107, 2011.
 - 18) Yin Y, Jin C, Eyler LT et al: Altered regional homogeneity in post-traumatic stress disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Bull* 28 (5) : 541-549, 2012.

投稿規定

1. 本誌は独立行政法人国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所の研究員に関連する他誌に未発表の原著論文、短報、総説、症例（事例）研究および資料、さらに研究所以外の研究者への依頼を含めた特集論文を掲載します。
2. ◇原著論文は、400字詰め原稿用紙で原則として50枚以内とします。（図表も各1枚を1頁と計算）。データ解析にもとづいた原著論文の構成は、原則として以下のようにして投稿して下さい。原稿の第1頁には、論文の和文および英文タイトル、全著者の和文および英文の氏名（学位は表示しない）、全著者の所属機関の和文および英文の名称および別刷請求者の連絡先を記入して下さい。第2頁には、200字以内の和文抄録と英文で5つ以内のKey words（Index Medicusのsubject headingsを参考として下さい）を記載して下さい。論文の本文は第3頁より記述を開始し、原則として、I. はじめに（または緒言）、II. 対象と方法、III. 結果、IV. 考察、文献さらに独立の1頁に200語以内の英文Abstract、（付録：必要があれば加え、研究に用いたスケールの部分的紹介などを入れて下さい。また、論文の性格によっては、読者の理解を容易とするためにセクションの分割を他の型式とすることも可能）および図表（図および表は各1点ずつ別紙に注釈などを含めて書く）の順に綴じて、計3通（正1、副2）を編集委員会あてに投稿して下さい（投稿先は下の8項参照）。症例（事例）記述にもとづいて書かれる原著論文および症例（事例）研究の構成は、原則として上記の[III. 結果]の節[III. 症例（事例）]などとし、他の部分は上記に準じて下さい。
◇短報は主として予備的な報告をあつかいますが、論文の性格上は原著論文なので、400字詰め原稿用紙で原則として15枚以内とし、体裁は原著論文のそれに従って下さい。
◇総説は400字詰め原稿用紙で原則として70枚を超えないものとし（図表も各1枚を1頁と計算する）、原著論文と同様に英文Abstract、和文抄録および英文Key words をつけますが、セクションの区分などの体裁は内容の理解が容易であるように適宜著者が工夫して下さい。
◇資料論文については、英文Abstract、和文抄録およびKey words は除きますが、その他は長さも含めて原著論文の体裁に準じて下さい。
◇特集論文は編集委員会の決定したテーマによる依頼原稿で構成し、400字詰め原稿用紙で原則として30枚以内（図表も各1枚を1頁と計算する）とします。論文のセクションの構成は総説に準じて著者の決めたものとなりますが、英文Abstract、和文抄録およびKey words はつけません。
3. 論文はワードプロセッサを用いて作成しプリントアウトしたものを提出して下さい（その際、頁のレイアウトは、1頁を400字の整数倍にし、それを第1頁の最下行に明示して下さい）。論文は受理後に電子媒体でも提出して頂きます。型式は別に指示します。
4. 外国人名、薬品名は原語を用いて下さい。専門用語は、わが国の学会などで公式の訳語が定められている場合はそれを用いて下さい。必要ある場合は訳語と（ ）内に原語を示して下さい。
5. 文献は本文中に引用されたもののみを以下の要領で記述して下さい。
 - A. 文献は筆頭著者の姓（family name）のアルファベット順に番号をつけ（同一著者の場合は発表順）、本文中にはその番号で引用して下さい。
 - B. 雑誌名はIndex Medicusの表示に準じ、省略のピリオドはつけません。
 - C. 著者名は3名以内の場合は全員、4名以上の場合は3人まで書き、あとは他（et al）と省略して下さい。
 - D. 文献の記載は、雑誌については、著者名：論文題名、雑誌名 巻：最初の頁—最後の頁、西暦年号の順とし、単行本全体の場合は、著者名：書名、発行所、発行地、西暦年号、とし、単行本の中の論文は、著者名：論文題名、著者（編者、監修者）名：書名、発行所、発行地、pp. 最初の頁—最後の頁、西暦年号、として下さい。訳本は原書を上記にしたがって記載し、（ ）内に訳本を上記に準じて記載して下さい。

記載例

- 1) American Psychiatric Association: Quick reference to the diagnostic criteria from DSM-III-R American Psychiatric Association, Washington, DC, 1987.（高橋三郎、花田耕一、藤縄昭訳：DSM-III-R、精神障害の分類と診断の手引改訂3版、医学書院、東京、1988.）
- 2) 藤縄昭：精神療法とエロス．弘文堂、東京、1987.
- 3) Ostuka T, Shimonaka Y, Maruyama S et al: A new screening test for dementia. Jpn J Psychiatr Neurol 42: 223-229, 1988.
- 4) 高橋徹、藍沢鎮雄、武内龍雄他：不安神経症の難治性経過について—初期病像ならびに性格特性とのかかわり．精神衛生研究 31: 25-40, 1984.
6. 依頼原稿以外の原稿は、編集委員会で複数の査読者を依頼しその結果により採否を決定します。その際、必要な修正を著者に求めることがあります。また投稿規定から著しく逸脱したり、判読の困難な原稿は査読せず著者に返却します。
7. すべての掲載論文は、別冊50部のみを作成し著者に無料進呈します。
8. 本誌に掲載された論文の著作権は独立行政法人国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所に帰属します。著者が、当該著作物の全部を他誌へ使用する場合には著作権者の許諾を得てください。
9. 論文投稿先：
〒187-8553 東京都小平市小川東町4-1-1
独立行政法人国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所内
「精神保健研究」編集委員会
(2014. 2. 18改訂)

精神保健研究編集委員会

編集委員長 福田 祐典

編集委員 伊藤 弘人 西 大輔 中島 聡美

編集後記

「精神保健研究」第27号（通巻60号）をお届けいたします。

本号では、平成25年6～7月の部長会での議論を踏まえ、独立行政法人国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所の各研究部・センターから、研究テーマのひとつを総説としてご寄稿いただきました。ご多用のところ執筆をご快諾いただいた先生方に、この場をお借りして厚く御礼を申し上げます。

同研究所は、1952年の発足当初は1課5部体制でしたが、社会の要請に応える形で現在は2つのセンターと11の研究部にまで発展し、取り組んでいるテーマは精神医学・精神保健全般の多岐にわたります。その全体像の一端が、本号の内容の多様性に表れているのではないかと思います。本誌に掲載されたテーマは、遺伝子レベルの精神疾患の病態解明や新規薬物の開発などの生物学的研究から、精神保健に関する実態研究、社会復帰・治療分野における研究、治療ガイドラインの開発など多様な領域に渡っているからです。当研究所が当初より目指してきた精神医学の新たな知見の創設と臨床現場・精神保健行政における課題の克服が、多次的に取り組まれてきたことを示しているのではないかと思います。それぞれのテーマがさらに深く掘り下げられていくことを願います。

本号が精神医学領域および精神保健領域の専門的意見交換の場となり、専門家だけでなく精神疾患に苦しむ皆さまのお役に立ちますことを願っています。

2014年3月 精神保健計画研究部 西 大輔
成人精神保健研究部 中島 聡美
社会精神保健研究部 伊藤 弘人

精神保健研究 第60号

(2014年3月31日発行)

(非売品)

編集責任者——福田 祐典
発行者——独立行政法人
国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所
〒187-8553 小平市小川東町4-1-1
Tel : 042-341-2711
Fax : 042-346-1944
<http://www.ncnp.go.jp/>

Journal of Mental Health

Number 60,2014

Official Journal of the National Institute of Mental Health, NCNP, Japan

CONTENTS

FOREWORD

Yusuke Fukuda Director General	1
Development and future directions of June 30th survey as a monitoring research on Japan's mental health and welfare	
Haruki Shimoda, Tadashi Takeshima, Hisateru Tachimori	3
Spread of law-evading drugs abuse and drug regulations	
Masahiko Funada, Kenichi Tomiyama, Osamu Uchiumi, Kiyoshi Wada	11
The present state and the prospects of genetic study of eating disorders	
Tetsuya Ando	17
Endophenotype of Autism research	
Hidetoshi Takahashi, Yoko Kamio	27
Memory function in PTSD and therapeutic importance	
Mariko Itoh, Yoshiharu Kim	35
Glutamate-modulating drugs as candidates for the novel anxiolytics	
Akiyoshi Saitoh, Mitsuhiko Yamada	41
Medication Adherence	
Takashi Ikeno, Hiroto Ito	49
Clinical guide line for proper usage and tapering of hypnotics	
Kazuo Mishima	55
Face recognition in children with autism spectrum disorders: a review and future prospects	
Atsuko Gunji, Yosuke Kita, Masumi Inagaki	63
Supported employment based on the individual placement and support model for people with severe mental illness	
Ayano Taneda, Sosei Yamaguchi, Sayaka Sato, Yumiko Katayama, Jun-ichiro Ito	73
Overview of studies on the Medical Treatment and Supervision Act during eight years since its enforcement	
Toshiaki Kono, Akiko Kikuchi, Kumiko Ando, Takayuki Okada	81
Psychological autopsy study and the future directions	
Toshihiko Matsumoto, Manami Kodaka, Takashi Yamauchi, Kenji Kawano, Maiko Fujimori Yotaro Katsumata, Masato Akazawa, Seiko Hirokawa, Akiko Kameyama, Norito Shirakawa Tadashi Takeshima	89
Brain imaging studies related to the earthquake	
Ryosuke Arakawa, Yoshiharu Kim	97
Instruction to Authors	101
Editorial Note	102