

“分裂病モデル”

Joseph, M. H. ら：

分裂病におけるドーパミンと認知障害
—— 精神生物学的モデル ——

Joseph, M. H., Frith, C. D.,
and Waddington, J. L.

Dopaminergic Mechanisms and Cognitive
Deficit in Schizophrenia-A
Neurobiological Model.

[Psychopharmacology 63 : 273-280, 1979]

訳：油井 邦雄（浪岡町立病院精神科）

ここに紹介した精神分裂病モデルは最近の情報処理理論にもとづく精神分裂病の幻聴や妄想の発生機序論にとって、有益な基盤を与え得るものであろう。1979年にすでにこのようなモデルが提唱されていたことは驚異に値すると思われる。今後、精神分裂病のドーパミン過剰仮説がかかるモデル理論をとり込んで、さらに発展することを期待したい。（油井邦雄）

注意機能の欠陥としての精神分裂病

精神分裂病は思考障害、妄想、幻覚、情動障害、緊張病症状および意志欠如などの症状によって特徴づけられるが、一部の症例ではこれらの症状の断片が認められる(Hamilton, 1976年)。明確な診断のために最も重要な症状は多分、幻覚と妄想であろう(Wing ら, 1974年; Feighner ら, 1972年)。これらの症状は患者の内的体験のみにもとづくので、検索が極めて難しい。したがって、精神分裂病の心理学的理論は症状それ自体の研究よりは、実験的環境下での患者の行動障害に基礎をおいている。実験的研究の多くが精神分裂病の基本的障害として、注意機能の調節を挙げている(McGhie, 1977年, Neale と Cromwell, 1977年)。とくに、精神分裂病患者は状況の適切な側面に選択的に対応し得ず、不関刺激に影響されやすい事が指摘されている。このような行動は“フィルター機能の欠陥 (deficit filter)”によると考えられている(Cromwell, 1968年; Payne ら, 1978年)。Frith (1979年)はこのような欠陥をさらに詳しく研究し、精神分裂病の臨床症状と結びつけようとした。一部の研究者(Turvey, 1974年, Erdelyi, 1974年)は選択的注意を含む二種の情報処理過程レベルを区分した。このうちの一つのタイプは自覚なしに起こるものである。このレベルでは情報処理過程は自動的なもので、多くの作業を同時に遂行できる。他方、処理過程のほかのタイプの特徴は意識的なもので、一つの作業に

のみ向うものである。これは効率的な実行システムにとって必要な要素である。すなわち、まず行動の決定にはその場の状況に対する明確な解釈が提示されなければならない。次には不適切な事態に圧倒されないとすれば、選択された行動はためらいや偏見なしに遂行されなければならない。このような処理過程にとって最も必要な事は、一つの解釈、一つの行動がいかなる時にもその処理過程の中で優位であることを保証する機構である。Frith (1979年) は精神分裂病の基本的欠陥として、このような選択機構の破綻を挙げた。患者はそのために刺激に対して多様な解釈を行うようになり、多くの遂行可能な行動が等価になるが故に、いかなる行動をも遂行し得なくなってしまう。このような欠陥は精神分裂病の多くの症状に認められている。たとえば、幻覚は可能性があるにしても、現実の解釈としては不適切なものである。このような解釈はだれにでも起こり得るが、通常は意識化される前に抑圧されるものである。

注意機能の神経モデル

情報処理過程の神経モデルへの一つの接近としては、脊椎動物の神経系に最初に適応された側副抑制系 (lateral inhibition) の概念がある (Ratliff ら、1958年)。同様のモデルは神経系のさまざまな部分についても提唱されている (von Bekesy、1967)。私達のモデルは Shallice (1972年)、Walley と Weiden (1972年) によって提唱された注意機能のモデルと共通するものであり、チャンネルの系列から成り立ち、入力系は注意を奪い合うものである。出力系は行動の系列を調節する。もし、それぞれのチャンネルが互いに抑制し合うものであれば、原則として最強の入力にもとづく出力は他のすべてのチャンネルの出力を抑制してしまうことになる (図1)。この出力の優越性は他の入力の刺激にもかかわらず保持されるし、これらが十分に強

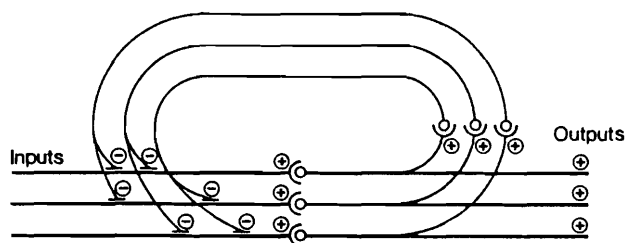


図1 各入力と各出力の対から成る抑制にもとづく選択システム

力なものであれば出力系を占拠して注意を一方向に向けてしまう。適度の抑制機能にもとづいて、このようなシステムは他のチャンネルからの出力を抑制してしまい、結果として最強の入力を形成する。それによって生じた主要なチャンネルの抑制効果の消失は関連するチャンネルを増幅してしまう。入力刺激が低いレベルの場合にはチャンネル間の切り換えは容易であり、注意の調節は容易に行い得る。入力刺激が高いレベルの場合には、システムは強直性を増してチャンネルの競争をさかんに行って注意を占拠し、その結果、高い覚醒レベルにおいて“注意の結実 (coning of attention)”が生じる (Walley と Weiden、1973年)。私達はこのようなシステムがいかにして破綻をきたすか考えてみたい。

入力刺激の強度が上昇するにつれて、相互的な抑制系への負荷も増加する。本来の能力にもとづく閾値を越えて負荷が加わると、このシステムは破綻をきたし、チャンネルの切り換えが不適切となり、さらに極端になると一つ以上のチャンネルからの出力が共存してしまう。これがさらに抑制系を刺激することになる。この段階では破綻は可逆的であり、受容器への刺激が弱まれば抑制系の破綻は修復され得る。しかし、抑制系の過剰活動が続けば酵素や蛋白質などの成分、あるいは細胞質など緩徐に合成されて作用部位に運ばれる成分の枯渇をもたらす。このような段階では受容器への刺激の減少は必要ではあるが、抑制系の機能の修復にとっては不十分になってしまう。修復はこれらの成分の補充に必要な時間を経た後に行われる。

アミン系と行動

とくに動物において生体アミンの研究が盛んであり、これらのアミン系が行動の調節に関与していることが明らかにされている。実際、行動観察の多くは行動の選択における役割を指摘している。生体アミンは脳幹の各部位に起始細胞を有し、その上行性投射線維は大脳皮質、線条体、視床下部などの広い範囲に分布している。カテコールアミン系（黒質からのドーパミン系、青斑核からのノルアドレナリン系）の行動選択における役割については、これらの系の細胞への電極の植込みが自己刺激を補強することを呈示した多くの実験によって明らかにされている（Crow、1976年）。薬物によるドーパミン受容体の刺激はさまざまな常同行動を惹起する（Randrup と Mankvad、1974年）。この系の損傷（lesion）は感覚の欠落と無動効果を動物に惹き起こす（Ungerstedt と Ljungberg、1974年；Ljungberg と Ungerstedt、1976年）。人間ではパーキンソン病のようなドーパミン神経細胞の変性疾患において普遍的に出現する運動と精神運動の退化が認められる（Hornykiewicz、1973年）。縫線核の神経毒性あるいは電極による損傷、またはセロトニン系の機能を妨害する薬物は感受性の亢進や攪乱の範疇に属するような行動様式を動物に惹き起こすことを呈示した多種の実験において、縫線核から発するセロトニン系も行動に関与するとされている（Ferguson ら、1970年；Geyer ら、1976年；Tye ら、1977年）。

精神分裂病におけるアミン学説

精神疾患の最近の理論の多くは生体アミンの異常にもとづいている。とくに、これらの理論はアミンと構造的に類似し、直接的または間接的にアミン受容体に作用する各種の薬物による精神病モデル、および精神疾患の治療に有効な治療薬、とりわけ1950年以降使用されている新しい製薬がさまざまなルートにおいてアミン系と関連を有しているという知見から導出されたものである（Snyder ら、1974年）。多くの研究が精神分裂病患者と対照群の間で伝達物質の代謝に差異があることを明らかにしている（Meltzer と Stahl、1976年）。近年、精神分裂病のアミン学説は二つの理由からドーパミン系に一次的に方向づけられている。それは、有効な抗精神分裂病薬が通常、脳幹のドーパミン受容体遮断作用を有していること、例外はあるにしても臨床効果とこのような薬理作用の力価とは平行することによって説明されている（Greese ら、1976年、Seeman ら、1976年）。2つめには、アンフェタミンは慢性中毒者においても、急性大量使用の健常者においても臨床、精神分裂病、とりわけ妄想型分裂病と酷似した症状をもたらす

(Connell, 1958年; Angrist ら, 1974年)。アンフェタミンの主要な作用の一つは脳内ドーパミン分泌の刺激である。精神病を惹起し得る嗜癖性薬物のコカイン (Post, 1975年) もまたドーパミン系の活動を強める。これらの事から、向精神薬の作用におけるドーパミン受容体遮断説、および関連する学説として精神分裂病におけるドーパミン系の過剰活動の存在が導き出された (Stevens, 1973年; Snyder ら, 1974年; Crow ら, 1976年; Meltzer と Stahl, 1976年, Matthysse, 1977年; Carlsson, 1977年)。

向精神薬のドーパミン受容体遮断理論は多くのテストに耐え得るものである。重要なテストとして、ドーパミン受容体遮断剤である flupenthixol の α 誘導体の臨床上の有効性がこのような薬理作用のない β 誘導体の有効性の欠落と対照的に提示されている (Johnstone ら, 1978年)。しかし、この理論の問題点はドーパミン代謝の増加や血清プロラクチンの増加において広く認められているように、ドーパミン系の遮断作用は向精神薬投与後非常に速やかに行われるのに対して、特定の治療効果は少なくとも2週間後でなければ明らかにならないことである (Johnstone ら, 1978年; Meltzer ら, 1974年)。

ドーパミン代謝回転の増加とプロラクチンの減少というドーパミン遮断薬の効果は、未治療の精神分裂病患者におけるドーパミン代謝回転の増加を明らかにするような2つの研究法を示唆している。HVA や DOPAC のような脳内ドーパミン代謝産物は死後脳において直接的に、そして生存者の CSF において間接的に研究されてきた。しかし、死後脳 (Owen ら, 1978年) と精神分裂病患者の CSF (Bowers, 1974年; Post ら, 1975年; Van Praag, 1977年) での HVA の上昇は見い出されなかった。同様にプロラクチンも精神分裂病患者の血清では低値ではなかった (Meltzer ら, 1974年; Johnstone ら, 1977年)。精神分裂病患者においてドーパミン代謝回転の増加を観察できなかったことについては、さまざまに説明し得る。たとえば、ドーパミン神経系では GABA (Fuxe ら, 1975年; Roberts, 1976年) のように相互的な抑制系の作用との関連において相対的な過剰活動が存在する、あるいは過剰活動はドーパミン系のある部位 [たとえば大脳皮質 DA 系など (Hokfelt ら, 1974年)] に局在し、そのために CSF の HVA と血清プロラクチンは影響を受けないといった事が示唆される。ほかにもドーパミンの伝達の増加は前シナプスの活動性の増加よりは、むしろ後シナプス受容体の過感受性にもとづく可能性がある (Owen ら, 1978年)。

精神分裂病のドーパミン仮説の他種の問題点としては、一般に認められているように、精神分裂病の特徴的な症状の説明よりは、躁病やうつ病の場合の説明に向いているということである。神経心理学的考察ではこの事は当然のごとくに認められている (Stevens, 1973年, Hartmann, 1976年)。精神分裂病の発端がドーパミン神経系を中心とする注意選択システムに生じるとすれば、精神分裂病の心理学的側面において前述のような矛盾したり説明し得ないような知見を説明できるし、ドーパミン系の過剰活動と精神分裂病とを単純な方程式で調和させ得るであろう。

ドーパミンと精神分裂病症状

図1に示した中枢性シナプスがドーパミン系であるとするれば、入力系の刺激 (たとえば過覚醒など)、あるいは薬理学的作用 (アンフェタミンなどのように刺激レベルにおけるドーパミン出力の増強) を介するドーパミン分泌刺激薬物は抑制系の刺激をも増強する。後者 (抑制系一

訳者注解)が破綻をきたせば、チャンネルのスイッチング (switching) が起こり、その結果意識が多様に占拠され[注1]、精神分裂病症状が生じてくるであろう。受容体への刺激の減少は抑制系に対して直ちに調節の修復をさせるであろう (アンフェタミン精神病の向精神薬に対する迅速な反応のように。Angrist ら、1974年)。しかし、過剰な刺激がその強度、あるいは抑制系の元来の脆弱さゆえに、緩慢に合成される成分の欠如をもたらすならば、たとえ受容体への刺激が正常レベルまで減じたとしても、なお出力パターンは乱されたままであり、精神病理像が出現し続けるであろう。かくして、精神分裂病は持続的にドーパミン代謝の増加を伴う必要

.....

注1：反対にドーパミン系の注意選択システムの低活動は、方向づけられた活動の起始と保持の問題に関連し、これがパーキンソン病のようなドーパミン欠乏疾患における運動と精神運動領域の徴候となる。

.....

はなくなる。さらに、精神分裂病の発症における遺伝的要因 (抑制系の能力) と環境要因 (入力刺激) の関係をもみることできる。ストレス状況のもとでは、アミン代謝は増強されること、強いストレスは精神病エピソードの発現因子となることが知られている (Brown ら、1972年)。これらの事は衆知のようなドーパミン遮断薬の速効的鎮静作用にもかかわらず、臨床上の改善は抑制系の回復にもとづくゆったりとした過程であることを示唆している。受容体の遮断によるドーパミン代謝の増加はフィードバック的な抑制による他のチャンネルからの分泌にもとづくものであり、フィードバック機構はむしろ、ドーパミン神経が活動レベルの恒常性を保つように作動している。しかし、抑制系の機能が回復すれば、ドーパミン代謝の増加は減弱してくる。このような機序は向精神薬による長期の治療を受けている精神病患者において記述されている (Post と Goodwin、1975年；van Praag、1977年；Wode-Helgodd ら、1977年)。

注意調節神経機構における伝達物質

数理的にはあるノイロンによる対のノイロンへの特定の抑制は一つのノイロンがすべてのノイロンを包含することによって、全汎的な抑制と等価となり、特定の自己興奮機構、あるいは正のフィードバックと拮抗する(図2)。このような系は特定の結合様式がチャンネル数を多く

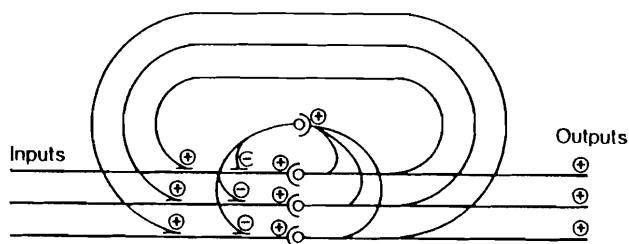


図2 選択的再興奮を伴う全般的抑制にもとづく均一選択システム

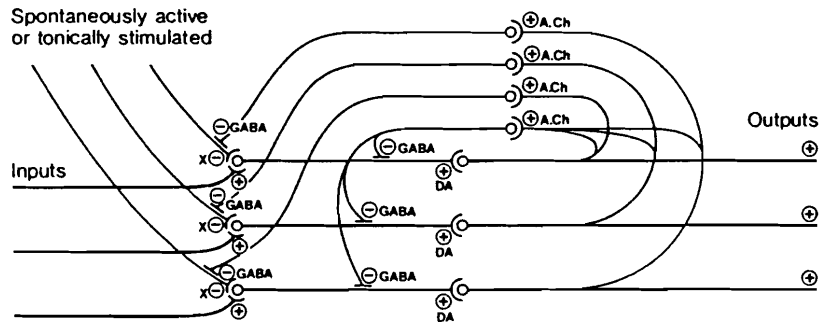


図3 興奮性ドーパミン受容体を想定した際の図2のシステムでの伝達物質の可能的役割 (Xは抑制的伝達物質、たとえば5HT、ノルアドレナリン、グリシン)。

するよりはむしろ減少させるので、構造的にはより単一化された体系である。この系がドーパミン系にどの程度応用し得るか調べるために、黒質一線条体路を広く研究してみたが、このような系は大脳皮質一辺縁系 DA 系 (cortico-limbic DA system) に存在していることが推定された (Waddington と Cross, 1978年; Wolf ら, 1978年)。ドーパミン系の黒質一線条体路では線条体から黒質に至る GABA 系投射路があり、ドーパミン系とは相互的に関連 (抑制系としてドーパミン系に作用する一訳者注解) していることが明らかにされている (Dray と Straughan, 1976年)。

図3は全汎性抑制フィードバック機構と特定の再興奮フィードバック機構が GABA 系黒質一線条体投射路やコリン系、および GABA 系介在ニューロンを介していかに構成されているかを示している。正のフィードバックはドーパミン神経を抑制する GABA 抑制機構によって構成されている。幸いなことに再興奮はそれ自体限界を有し、決して暴走的に興奮することはない。ドーパミン系を抑制する抑制機構としては、黒質へ投射されるセロトニン系神経投射路 (Dray ら, 1976年)、あるいは DA 系の活動を調整する黒質グリシン系が推測されている (Cheramy ら, 1978年)。図3はドーパミン神経の興奮的役割にもとづいている。近年の電気生理学的研究 (Cools と van Rossum, 1976年; Norcross と Spehlmann, 1977年) によって実証されているが、従来の研究は黒質 DA 系神経が線条体のコリン介在神経に対して抑制的作用を有することを示唆していた (Stadler ら, 1973年; Groves ら, 1975年)。図4では GABA 系神経はコリン系神経によって作動され、黒質へ投射している抑制系 (コリン作動系一訳者注解) の機能の抑制は負のフィードバックにもとづいている (図4 a)。正のフィードバックは GABA 系介在神経による抑制を介して構成されている (図4 b)。他の相互的抑制機構としては、ドーパミン神経細胞のゾマ (soma、軸索とシナプス終末) に存在する "自己受容体" が考えられている (Geffen ら, 1976年; Groves, 1977年)。これはこのモデル体系の理論の中では "他の受容体" に該当するもので、その機構として各ノイロン、あるいは機能チャンネルを構成するノイロン体系からのドーパミン分泌が各ノイロンあるいは各ノイロン体系を抑制している (図4 b)。側副抑制系としては、脳幹から投射されるノイロン中のノルアドレナリン系が注目されている (Aghajanian ら, 1977年) し、同様の可能性はセロトニン系 (Haigler と Aghajanian, 1977年) とドーパミン系 (Korf ら, 1977年) でも記述されている。

もちろん、抑制シナプスでの伝達物質の分泌刺激は行動において純粋な抑制効果を示す必要はない。ドーパミン分泌の増加は行動の減少よりもむしろ増加を伴うことは明らかである。本論述からすると、線条体からの出力は行動チャンネルの体系でのチェック機能とみなせる（図4d）。このようなタイプのモデルにおいては、私達が精神分裂病症状について取り挙げた破綻は相互的な抑制系に発生し、多数のチャンネルに注意を不当に占拠させるか、あるいは正のフィードバック機構において抑制を優勢とさせるが、他方ではチャンネルの切り換えも安易になると考えられる。この事は陽性VS陰性症状といった精神分裂病の臨床的な病型分類とも関連してくる。

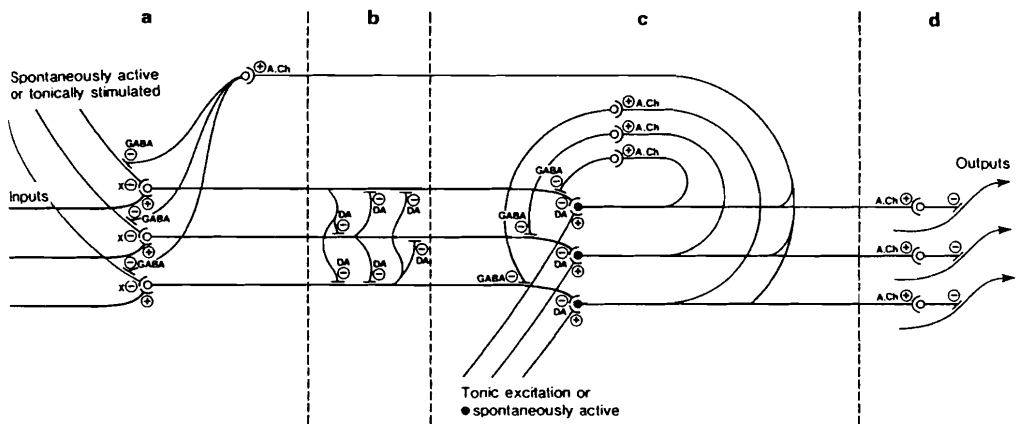


図 4a—d 抑制的ドーパミン受容体を想定した際の図2のシステムでの伝達物質の可能的役割。

- a : すべての出力からの全般的な負のフィードバック（Xは図3における抑制的伝達物質）。
- b : ‘他の受容体’による相互的抑制。
- c : 各出力からの特殊な正のフィードバック。
- d : 行動チャンネルのチェック体系における出力ノイロン。

精神分裂病における神経化学的变化についての考察

この見解は精神分裂病の神経薬理的、心理学的理論と注意機能論をつなぐ重要な橋渡しである。“他に対する抑制”の原理の確立のために必要な神経解剖学的構造は哺乳類のCNSで提示されている。その正確な接続図式はこのような体系における神経薬理的な内部連関に関する近年の諸研究によってかなり明らかにされている。概論的なレベルでのモデルではあるが、各種の構造における伝達物質の同定に応用し得るような予想を立てることは可能である。

概略を述べると精神分裂病症状の潜行期にはドーパミン伝達の増強が先行し、抑制系と関連した伝達物質の代謝もそれに伴って増加する。破綻期にはドーパミン伝達の増加と抑制系の伝達物質の代謝の急激な減少がみられる。その後ドーパミン伝達が減少しても抑制系の伝達物質

の代謝が増加しない限り、臨床上の改善は起こらない。Post ら (1975年) は精神分裂病から回復しつつある患者においては、5 HIAA 含有量の増加を伴う CSF の probenecid 惹起性 HVA の減少を観察した。向精神薬治療の通例として、ドーパミン代謝の急激な増加とそれに続いて、抑制系の伝達物質代謝の緩慢な増加を伴うドーパミン代謝の〔訳者注解〕緩慢な減少が認められている。私達はこのような予見を確認し発達させるために数理的モデルを使用している。

このような過程を人間で観察し得る可能性は極めて限定されている。CSF での測定がドーパミン (HVA を介する) と 5 HT (5 HIAA を介する) の場合には、脳内伝達物質の代謝の変化の観察に最も適している。GABA の測定も CSF で可能であるが (Lichshtein ら、1978年)、それらが脳の代謝とどのように相関しているのかははっきりしない。ノルアドレナリン系は尿中の MHPG の排泄によってかなり研究されている。しかし、一人の患者の経時的観察にとって必要な腰椎穿刺の反復は現時点では倫理上好ましいものではなく、動物実験が人間のデータを解釈するうえで必要になってくる。このような観点からすると、最良の研究方法は哺乳類 (sub-human primate) における慢性的な CSF 挿管が考えられる。このような装置ではアンフェタミン慢性投与とそれの向精神薬による治療の場合のように、精神病モデルの発達に伴う神経化学の変化を追跡することが可能となる。このようにして、ドーパミンの中樞性の役割が明らかになり、また、関連する抑制系の暫定的な同定も可能になるであろう。

総括すると、脳における特定のドーパミン系の重要な役割は特定の対象に対する行動の恒常化、知覚の恒常化に必要なフィルター機能を果すということである。この機能は相互的抑制にもとづいている。脆弱な個体がこの体系に重圧を受けると、相互的抑制における抑制に不全が生じて精神分裂病症状が発生してくる。このような体系への刺激の減少は必要ではあるが、脆弱な機構の回復やそれに続く臨床上の回復にとっては不十分なものである。

結 論

精神分裂病の生化学病態と行動異常、および認知障害を結ぶ見解についての生化学的モデルは驚く程欠落していた。ここに提示したモデルは注意機能の調節機構を介して行動と生化学とを直接結びつけるものである。かなり単純化された機構においてさえも CSF の伝達物質体系の相互関係は非常に複雑なことが示された。この事は精神分裂病と関連する生化学的変化は一つの伝達物質体系に限定されるものではなく、また、いつも同じ状態ではないことを示している。

生化学的病態と精神分裂病症状の関連についての見解は、精神分裂病モデルの発展の試みにとって最も有益であろう。精神分裂病の主症状 (妄想、幻覚、そして思考障害) は内的体験であり、また言語を介するものであることから、動物においては十分に研究されていなかった。動物において観察すべき行動や遂行課題の抽出には、精神分裂病患者に存在する基本的な心理学的欠陥に関する提言が必要である。ここに記載した注意調節モデルは動物での生化学と行動の研究を橋渡しするものであり、人間にも適用し得るものである。現在の知識レベルでは、ここに提唱されたモデルは精神分裂病の生化学的病態について確定的な見解を示し得るものではない。しかしながら私達は現時点においてこのようなモデルを提唱することを有益と考えている。このようなモデルは断片的な研究を統合する枠を形成し、諸研究をつなぐ新しい体系を提出し、そして研究を暗々裡に導く見解を明らかにする。

精神病理

この教室の初代教授丸井清泰先生、第2代教授山村道雄先生は、ともに、精神分析学者として、斯界によくその名を知られている。

このように、教室の創成期を優れた精神分析学者によって導かれた教室であったが、山村教授退官後は、精神病理学研究は長く息をひそめる形となった。

ところが、佐藤教授着任後間もなく、市川潤先生が西独 Munster の Pauleikhoff の許に学ぶ機会を得て帰国するや、市川先生を中心に精神病理学研究会が形成され、活発な活動を始めるようになった。そして、迎豊先生も Munster に留学し、ドイツ精神病理学を教室に紹介した。

ところで、佐藤教授は、児童・思春期精神病学の分野にも関心を寄せ、この方面での若手研究者の育成に努められたが、荒谷雅子、藤岡邦子、本間博彰の諸先生が、この方面で診療研究に業績を挙げている。

さらに、この間、小泉明先生が前後2回にわたって、フランスに留学し、妄想研究にあたり、教室に独自の研究分野を招いた。

さて、最後になったが、佐藤五十男君は当教室での研修の後、精神分析学研究の強い希望をもって、独り、教室を離れ、東海大学精神科に学び、現在、診療所を開設して精神科診療にあたっている。その努力と強い意志は敬服に値する。

(福島 裕)