

- Q. 62 SSRI は低ナトリウム血症を惹起するか？
.....152
- Q. 63 SSRI は造血系に影響を及ぼすか？155
- Q. 64 SSRI で出血傾向が生じるか？157
- Q. 65 Paroxetine によって体重増加が生じるか？
.....160
- Q. 66 Paroxetine 投与で緑内障が発症するか？
.....162
- Q. 67 Fluvoxamine と多汗との関連はあるのか？
.....164
- Q. 68 Mianserin 投与によって不随意運動は惹起されるか？166
- Q. 69 Mianserin の副作用として関節痛が生じるか？168
- Q. 70 Trazodone はせん妄を惹起しやすいか？
Trazodone によってせん妄が起こった患者ではどのような抗うつ薬を投与すべきか？170
- Q. 71 多発性硬化症患者の抑うつ症状に対して三環系抗うつ薬は安全か？172
- Q. 72 甲状腺疾患のある患者に fluvoxamine などの SSRI を投与してよいか？174
- Q. 73 SSRI を妊婦に投与した場合の胎児への影響について177
- Q. 74 小児期や思春期に見られる精神疾患に対する SSRI の使用について180
- Q. 75 重篤な腎機能障害があった場合、SSRI を使用してよいか？183
- Q. 76 18歳未満の患者に fluvoxamine は安全か？
.....186
- Q. 77 電気けいれん療法の前に抗うつ薬を中止すべきか？188
- Q. 78 SSRI と他の抗うつ薬との併用は有効か？
.....190
- Q. 79 妊娠中の三環系抗うつ薬治療が胎児の神経発達に及ぼす影響にはどのようなものがあるか？
.....193
- Q. 80 SSRI の離脱症状について知りたい195
- Q. 81 SSRI 投与中の患者の授乳は可能か？198
- Q. 82 Clomipramine から fluvoxamine に変更する場合、wash out period は必要か？201

抗躁薬・抗てんかん薬

- Q. 83 双極性障害に対する valproate の効果、および lithium と併用した場合の効果や注意事項などについて教えてほしい207
- Q. 84 Valproate の血中濃度と抗躁効果との関係は？ また valproate は双極Ⅱ型障害や大うつ病性障害に対しても有効か？210
- Q. 85 Carbamazepine の双極性障害に対する臨床効果と血中濃度の間に有意な関係は認められるか？
.....212
- Q. 86 Sodium valproate や clonazepam によって prolactin 濃度が上昇し、無月経になることはあるのか？214
- Q. 87 Sodium valproate の内服によって、聴覚障害が起こりうるか？216
- Q. 88 バルプロ酸によって体重増加が生じるか？
.....218
- Q. 89 バルプロ酸ナトリウムは多嚢胞卵巣症候群を惹起しうるか？220
- Q. 90 Lithium は造血系に対してどのような影響を与えるか？223
- Q. 91 Lithium によって性機能障害が生じうるか？
.....225
- Q. 92 Lithium 内服の副作用として認知機能障害が生じるか？227
- Q. 93 急性 lithium 中毒により持続性の神経障害が生じるか？229

Q. 94 Carbamazepine 服用の副作用として甲状腺機能低下症が生じるか？ ……231

睡眠薬・抗不安薬など

Q. 95 重症の肝機能障害の患者にはどのような睡眠薬が推奨されるか？ ……235

Q. 96 ベンゾジアゼピン系薬物は乳汁分泌や女性化乳房、高プロラクチン血症をひきおこすか？ ……237

Q. 97 ベンゾジアゼピン誘導体を投与中の患者の授乳を許可してもよいか？ ……240

Q. 98 ベンゾジアゼピン系薬物依存の患者の離脱スケジュールはどのように立てたらよいか？ ……242

Q. 99 ベンゾジアゼピン系誘導体依存の離脱には何を使用することが適当か？ ……244

Q. 100 Zolpidem の副作用として攻撃性が生じる可能性はあるか？ ……247

Q. 101 Zolpidem の投与中に依存は生じるか？ ……249

Q. 102 不眠を訴える睡眠時無呼吸症候群の患者に zopiclone を投与してよいか？ ……251

Q. 103 Tansospirone 投与でセロトニン症候群が起こりうるか？ ……253

Q. 104 Tansospirone を投与している患者に電気けいれん療法を施行する場合、tansospirone の投与を中止するべきか？ ……255

Q. 105 Quazepam の医薬品添付文書中に「食後の服用を避けること」「食物との併用禁忌」との記載があるが、その根拠を知りたい ……257

向精神薬・その他

Q. 106 薬剤性肝障害を疑った場合、どのように対応すべきか？ ……261

Q. 107 薬物治療中の患者に薬疹が疑われた場合、どのように対応すべきか？ ……263

Q. 108 向精神薬の投与で吃音は生じるか？ ……265

Q. 109 Gilbert 症候群の患者が精神病症状を呈した場合、どのような向精神薬を用いるべきか？ ……267

Q. 110 多発性外傷の患者の精神運動興奮の鎮静について教えてほしい ……269

Q. 111 けいれん発作を起こしやすい向精神薬は？ ……272

Q. 112 インターフェロン α で生じたうつ状態をはじめとする精神症状に対する治療薬は？ ……274

Q. 113 ADHD にチックが合併した患者の治療にはどのような薬剤を用いるべきか？ ……277

Q. 114 Haloperidol やベンゾジアゼピン系薬剤を服用している場合、母乳による授乳を続けてもよいか？ また授乳した場合、乳児の薬物摂取量はどのくらいになるのか？ ……280

Q. 115 Sulpiride が消化性潰瘍、うつ病、統合失調症いずれにも有効な理由は？ またそれぞれに対して、使い分ける際の留意点は？ ……282

Q. 116 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) の効果を増強する併用薬としては、どのようなものがあるか？ ……285

Q. 117 Methylphenidate はてんかん発作の閾値を下げるか？ ……288

Q. 118 Methylphenidate 長期投与に伴う副作用には、どのようなものがあるか？ ……290

Q. 119 Methylphenidate は発がん性を有するか？ ……292

Q. 120 Biperiden に乱用の危険はあるか？ ……294

Q. 121 Disulfiram の副作用として精神病状態が生じるか？ ……296

Q. 122 不整脈・心伝導障害のある患者に donepezil の投与は安全か？ ……298

Q. 123 脳梗塞後の抑うつに対する脳循環改善薬の有効性は？ ……300

- Q.124** メラトニンは睡眠障害ないしは精神疾患に有効か？ ……302
- Q.125** Flumazenil はベンゾジアゼピン系薬物依存の症例の離脱症状の軽減に有効か？ ……304
- Q.126** 新生児に対して flumazenil は投与可能か？ ……306
- Q.127** うつ病の既往のある患者にβ遮断薬を投与してよいか？ ……308
- Q.128** カルシウムチャンネル拮抗薬の服用によって、うつ病が誘発されるか？ ……310
- Q.129** プロトンポンプ阻害薬の服用によって、うつ病が誘発されるか？ ……312
- Q.130** 痲瘖を有する患者に非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAID) を投与してよいか？ ……314
- Q.131** Propranolol によって精神病状態が誘発されることがあるか？ ……316
- Q.132** 睡眠障害とセントジョーンズワート (St. John's Wort) とは関連があるか？ ……318

相互作用・併用

- Q.133** コーヒー、茶、コーラなどの caffeine を含んだ飲料で抗精神病薬・抗うつ薬を服用した場合、相互作用を考慮すべきか？ ……323
- Q.134** Olanzapine と caffeine の相互作用について ……325
- Q.135** Olanzapine と carbamazepine との間に相互作用はありうるか？ ……327
- Q.136** 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) と haloperidol の相互作用は生じるか？ ……329
- Q.137** 「Fluvoxamine と lithium は併用注意」となっているが、その理由を知りたい ……332
- Q.138** Fluvoxamine の相互作用に注意した場合、どのベンゾジアゼピンを併用するのがよいか？ ……335

- Q.139** Paroxetine と alprazolam (または他のベンゾジアゼピン系誘導体) との間で相互作用が生ずる可能性はあるのか？ ……337
- Q.140** 強迫性障害の患者に対して、clomipramine に tandospirone (ないしは buspirone) を併用することでセロトニン症候群が惹起されるか？ ……339
- Q.141** Carbamazepine と選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) の間に薬物相互作用はあるか？ ……342
- Q.142** Carbamazepine 投与中の患者の衝動行為に対して quetiapine 投与を考慮している。相互作用は生じるか？ ……345
- Q.143** 従来の睡眠薬と比較して、quazepam, zolpidem はアルコールとの相互作用が少ないか？ ……347
- Q.144** 嫌酒薬である disulfiram と抗うつ薬は安全に併用できるか？ ……350
- Q.145** Cyclosporine A と valproic acid の間に相互作用の可能性はあるか？ ……352
- Q.146** Estradiol や progesterone などのホルモン製剤とベンゾジアゼピン誘導体ないしは選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) の間に相互作用はあるのか？ ……354
- Q.147** Theophylline 内服中の患者に抗うつ薬を投与してよいか？ ……356
- Q.148** Warfarin 使用中の患者に SSRI を投与してよいか？ ……358
- Q.149** セントジョーンズワート含有食品と医薬品の薬物相互作用について知りたい ……360
- Q.150** 非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAID) の併用によって、lithium 血漿中濃度は影響を受けるか？ また、比較的影響の少ない NSAID はあるか？ ……362
- はじめに …… iii
- 略語一覧 ……365
- 執筆者一覧 ……366

『精神分裂病の治療』

—臨床と基礎—

1. 精神分裂病の概念
2. 症候学と診断
- 2-1. 診断と分類

新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野 染矢俊幸、高橋 誠

文字数：9300

図表数：4

はじめに

精神疾患の国際的診断基準として現在広く受け入れられているのは、米国精神医学会 (APA) が発表した精神疾患の分類と診断の手引 (DSM-IV)、および世界保健機構 (WHO) による国際疾病分類第 10 改正 (ICD-10) である。本稿ではまず DSM-III 以降の診断分類の歴史的経緯を振り返り、精神分裂病の診断について DSM-IV と ICD-10 を中心に概説する。

診断分類の歴史的経緯

1980 年、APA 用語統計委員会より DSM-III が発表された。ここで世界の精神科診断学に画期的な影響を及ぼしたいくつかの方法論的改革が導入されている。すなわち、①明確な診断基準の設定、②多軸システム、③病因論に関して中立を貫こうとする記述的方法などである¹⁰⁾。その後、DSM-III を実施した経験から、このようなシステムでも多数の不一致や基準の不明確な箇所が指摘された。そこで APA は DSM-III 改訂のための実行委員会を任命し、多くの改訂や訂正が加えられて、1987 年に DSM-III-R¹¹⁾ が出版された。

WHO の ICD-10 に関する活動は、DSM-III の刺激を受けて 1980 年に再開された⁷⁾。ICD-10 が DSM と異なる最大の特徴は、各国における分類との整合性を重視している点で、「国によっては他の国にはない独自の下位分類をもっている場合もあるが、それらが翻訳可能であれば、国際的レベルにまでもちあげて取り込むよう努めた」とされ、その結果、さまざまな伝統的診断名が包含された構成となった^{6,7)}。

DSM-IV の作成にあたっては、以下の基本原則が採用された。すなわち、①専門家の合意ではなく、広範囲の文献資料や実地試行といった実証的データに基づくこと、②DSM-III-R をできるだけ踏襲すること、③ICD-10 との共通性をできるだけ高めること、である^{11,12)}。またその目的は、①治療に役立つ指針になること、②研究を促進し、臨床家や研究者間の意見交換を改善すること、③DSM-IV の使用により臨床情報の収集を促進し、精神病理の教育手段として役立つこと、と述べられている²⁾。実際、DSM-III 以降急速に積み重ねられた膨大な臨床データが検討され、一部のカテゴリーでは診断基準が変更されたものもある。しかし、こうした診断基準の細部にわたる変更以上に重要なことは、実証的データを丁寧

に検討してそれを集大成した点にある^{5,6)}。DSM-IVでは、診断的特徴、関連する検査所見、文化・年齢・性別に関する特徴、有病率、病型と経過、家族発現様式、鑑別診断などに関する豊富なデータが盛り込まれている。2000年にはその後のデータの蓄積をもとに修正されたDSM-IV-TR³⁾も出版されており、これまでの知識を集大成した教科書といった感を呈している。国際的疫学研究には、伝統的診断名を多く含合して過去との整合性を重視したICD-10を、一方、研究や臨床にはデータが豊富なDSM-IVをとられる所以である。

ICD-10 および DSM-IV における精神分裂病の位置づけ

精神分裂病は、ICD-10¹³⁾では「F2 精神分裂病、分裂病型障害および妄想性障害」の中に、DSM-IV²⁾では「第 5 章精神分裂病および他の精神病性障害」の中に分類されている。ICD-10では、精神分裂病の他に、分裂病型障害、持続性妄想性障害、急性一過性精神病性障害、感応性妄想性障害、分裂感情障害、DSM-IVでは分裂病様障害、妄想性障害、分裂感情障害、短期精神病性障害、共有妄想性障害というカテゴリーが含まれた。これらのカテゴリーに共通するものは、「精神病性」という用語でまとめられる特徴であり、ICD-10では「精神病性」の定義として、「精神力動的なメカニズムとはかかわりなく、単に幻覚や妄想あるいは明らかに異常な行動の中である限定された型が存在していることを示唆しているに過ぎない¹³⁾と述べている。DSM-IVでは「精神病性という用語は、精神分裂病、分裂病様障害、分裂感情障害、および短期精神病性障害では、妄想、何らかの顕著な幻覚、解体した会話、解体したまたは緊張病性の行動を示し、一般身体疾患による精神病性障害や物質誘発性精神病性障害では、妄想または洞察を伴わない幻覚のみを示している。また、妄想性障害や共有精神病性障害では精神病性とは妄想的であることと同義である²⁾と述べており、両システムとも症状記述的用語として使用していることがわかる。このような症状に基づいた定義とは異なり、機能障害の強さに焦点をあてた定義(例えば能力をひどく妨げるほどの障害を来した場合に精神病性とする、など)もあるが、そのような立場はここでは採用されていない。また、単に陰性症状だけでは精神病性と言えないことにも注意が必要である。

精神分裂病の診断基準

(1) 特徴的症状

DSM-IVでは基準Aとして5項目の特徴的症状が挙げられており、これらは陽性と陰性という2つの大きなカテゴリーに分けて概念化されている(表1)。また陽性症状には2つの異なる次元があって、「精神病性の次元」には妄想と幻覚が含まれ、「解体化の次元」には解体化した会話や行動が含まれる。陰性症状には感情表現の範囲や強度の制限(感情の平板化)、思考や会話の流暢性と生産性の制限(思考の貧困)、目的志向性の行動を開始することの制限(意欲の欠如)が含まれた。

基準Aとしては少なくとも1ヵ月間に5項目のうち少なくとも2つが同時に存在することが要求される。この期間は「活動期」と呼ばれ、活動期の症状が治療に反応して1ヶ月以内に寛解したという状況では、もし効果的な治療がなければ症状が1ヶ月間続いていたと臨床家が判断すれば、やはり基準Aは満たされていたと判断する。また、もし妄想が奇異

なものであったり、幻覚が“逐一説明する声”や“会話する声”であれば、1項目が存在するだけでよい。奇異な妄想とは、妄想が明らかに受け入れがたく、理解不能で、通常の日常体験からはかけはなれている場合で、Schneider の“一級症状”に含まれているような妄想は一般に奇異とされ、これには思考奪取、思考吹入、被支配妄想などがあると説明されている。

これに対し ICD-10 では(a)から(i)の9項目の症状が記載されている。診断のためには(a)から(d)の中から少なくとも1つのきわめて明らかな症状か、(e)から(i)の中から少なくとも2つの症状が必要とされる(表2)。活動期の症状持続期間は1ヵ月で DSM-IV と同じであるが、ICD-10 では「治療的関与にかかわらず」としており、若干厳しい基準となっている。また、特徴的症状の中身は、ICD-10の方が一級症状を重視しているかのように見える。しかし、DSM-IVの奇異な妄想は実際にはICD-10の(a)(b)(d)にほぼ相当し、注に記されている幻聴は(c)に相当するので、両システムで重視している症状の内容にはほとんど差がないといえる。ICD-10の(f)(g)(h)もそれぞれ DSM-IVの(3)(4)(5)に相当しており、実質的にはほとんど差のないことがわかる。しいて違いをあげるとすれば、(a)～(e)に合致しないような幻覚と妄想をもつ患者の場合、DSM-IVでは基準を満たすが、ICD-10では不十分ということになる。

(2) 全体的機能の変化

DSM-IVでは、基準Bとして社会的または職業的機能の低下が挙げられている。障害のはじまり以降、1つまたはより多くの領域(たとえば、対人関係、仕事や教育、身の回りの始末など)で機能不全のあることが必要である。ICD-10には、このような機能変化に関する規定がない。

(3) 持続期間

全体的な持続期間について DSM-IVでは、少なくとも連続した6ヵ月以上とされている(基準C)。この中には前駆期または残遺期を含むこともあり、その期間には陰性症状のみか、基準Aにあげられた症状の2つまたはそれ以上が弱められた形で存在する。これに対し ICD-10では、前駆期にさかのぼって発病の時点をきめることは困難であるとの理由から、診断には活動期の症状が1ヵ月持続すればよい。その結果、「分裂病にとって慢性というのが必須だという仮説を避け」るかたちとなっている¹³⁾。

以上より、全体的機能の変化と持続期間という点では DSM-IVの方が厳しい基準になっていることが分かる。

(4) DSM-IVとDSM-III-Rの比較

DSM-IVの本文には2000年に修正が加えられ、DSM-IV-TRとして出版された。精神分裂病の診断基準について、この修正に伴う変更はない。しかし DSM-III-Rが DSM-IVへ改訂される過程ではいくつかの変更が加えられているので、この点について確認しておきたい。

DSM-III-Rの精神分裂病の診断基準に関しては、多くの文献検討から、①最も狭義の診断基準の一つである、②活動期の症状持続期間が1週間と短いので疑陽性を増加させてしまう、③陰性症状に十分な注意が払われていない、④奇異な妄想や特定の幻聴を重視しすぎている、⑤症状基準のセットが煩雑、という問題点が提示されていた。これらの点を踏ま

えて作成された DSM-IV の主な変更点は、活動期の症状の必要とされる持続期間が 1 週間から 1 ヶ月に長くなったこと、基準 A の特徴的な症状の揭示が単純化されたことなどである。さらに、ICD-10 に追随して思考の貧困を復活させ、意欲欠如も新たに採用された。これは明らかに陰性症状を重視した結果である。一方、非気分性の著明な幻聴は、DSM-III および III-R では 1 項目だけでも A 基準を満たしていたが、DSM-IV では重点症状からはずされた。また、DSM-III で採用されていた「思考の貧困+感情平板化」という組み合わせだけは DSM-IV でも復活されなかった。これは単純型や破瓜型の一部に相当するものである。全体としては、思考の貧困と意欲欠如を加えた DSM-IV が特徴的な症状について最も広い基準であるが、それでも「陰性症状だけではだめ」という立場であって、Bleuler への回帰というには程遠い。依然一級症状とそれを含む奇異な妄想を重視した構成といえよう。DSM-III および III-R で使用されていた不適切な感情は、DSM-IV では基準には使用されなかったものの、解体した行動と感情の平板化の項でこの解釈が説明されており²⁾、ここでの適用が可能になっている。

精神分裂病の病型と経過に関する特定用語

DSM-IV では病型について以下のように説明している。「精神分裂病の病型は、評価時点での優勢な症状によって定義される。病型の特定診断は、最も最近の診察、または治療を開始するに至った臨床像に基づいてなされ、それ故経過中に変化することもある」。病型の選択は、次の方式による(表 3)。: 顕著な緊張病症状が存在する場合には(他の症状が存在することと関係なく)、緊張型とする。; 解体した会話や行動、平板化、たまには不適切な感情が顕著な場合は(ただし、緊張型ではない場合)、解体型とする。; 妄想へのとらわれや、頻繁な幻覚が顕著な場合は(ただし、緊張型や、解体型でない場合)、妄想型とする。鑑別不能型は、顕著な活動期の症状を示すが、緊張型、解体型、妄想型のいずれの基準をも満たさないような状態を記述するための残遺的なカテゴリーである。残遺型は、障害の持続的証拠があるが、活動期の症状の基準は、もはや満たさないものである。

ICD-10 との比較では、ICD-10 の破瓜型は DSM-IV の解体型に比べると、解体の次元が低く、陰性の次元が高いものも含まれており、こうした症例は DSM-IV では鑑別不能型に分類される。このいわゆる陰性型の取り扱いをめぐっては解体型に含めない DSM-IV と解体型と一緒にして破瓜型とする ICD-10 の間にかかなりの相違があり、将来的には、互いに陰性型(欠陥型)を独立させ、陽性型(妄想型)、陰性型(欠陥型)、解体型、緊張型、鑑別不能型という構成になる可能性がある。

さらに、ICD-10 の病型分類が DSM-IV と大きく異なるのは、「F20.4 分裂病後抑うつ」と「F20.6 単純型分裂病」を病型として採用した点である。これは DSM-IV では「精神分裂病の精神病後うつ病性障害」、「単純荒廃性障害」という名称で「付録 B 今後の研究のための基準案と軸」にあげられているものに相当するが、前者は、①症状、重症度、抑うつの期間、分裂病の残遺期症状や薬物の副作用との区別をどう定義するのが最良か、②分裂病あるいは分裂病様障害の活動期症状と抑うつとの時間的な関係をどう定義するのが最良か、③分裂感情障害との境界がどこにあるのか、などについて十分な資料がないこと、陰性症状と抑うつの鑑別困難のためにこのカテゴリーが誤用されて抗うつ薬の過剰投与が懸念されるこ

となどの理由から、採用が見送られた⁹⁾。また一つの病型というよりは、どの病型にも生じうる临床上留意すべき状態として特定されるべきであるという指摘もなされている⁴⁾。後者は、①分裂病の定義が膨らみすぎる、②どのように定義すべきか十分な実証的データが不足している、③慢性の物質常用障害や気分変調症あるいは分裂病型人格障害などとオーバーラップしている非特異的な診断の可能性がある、④社会から逸脱した人や貧困の結果にスティグマを押しするような重大な誤用・乱用の危険性がある、などの理由から採用が見送られた。この点については、ICD-10のガイドラインにおいても診断が困難なため慎重に使用するよう注意が明記されている。

経過に関する特定用語は、以下の通りである。これらの用語は、活動期の症状の始まりから少なくとも1年が経過した後、初めて適応できる。即ち最初の1年間は、経過を特定する用語は用いられない。

挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの
挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの
持続性
単一エピソード、部分寛解
単一エピソード、完全寛解
他のまたは特定不能の型

精神分裂病と他の精神病性障害

精神分裂病とそれ以外の精神病性障害の分類についても、ICD-10とDSM-IVでは若干の相違がみられる(表4)。まず注目されるのはICD-10の分裂病型障害であり、これはDSM-IVでは分裂病型人格障害に相当する。DSM-IVがより記述的立場を重視し、かつ「十分な理由がなければ変更すべきでない」と変更のための閾値を高く設定して、従来的人格障害という分類を引き継いだのに対し、ICD-10では遺伝学的所見を重視してこれを分裂病スペクトラムとして分類した⁴⁾。しかしガイドラインにも「この診断は単純型分裂病、分裂病質性あるいは妄想性的人格障害から、明確に区別しがたいので、一般的な使用は勧められない」¹³⁾と述べており、今後の検討の必要性が示唆されている。またDSM-IVでは、精神分裂病と診断するための持続期間の基準として6ヵ月を採用しているため(ICD-10では1ヵ月)、同様の症状で持続が1ヵ月以上6ヵ月未満の状態に対して、分裂病様障害というカテゴリーが用意されている。その他の疾患に関しては、使用されている用語や、基準の詳細で若干の相違はあるものの、カテゴリー的には同一の内容とあって差し支えない。各疾患のDSM-IVでの説明は以下の通りである。

分裂感情障害：気分エピソードと精神分裂病の活動期の症状が同時に生じ、それに先行または引き続いて、妄想または幻覚が顕著な気分症状なしに少なくとも2週間認められる障害である。

妄想性障害：少なくとも1ヵ月間、奇異でない妄想が存在するが、その他の精神分裂病のその他の活動期の症状が存在しないことで特徴づけられる。

短期精神病性障害：1日より長く持続するが1ヵ月未満で寛解する精神病性障害である。

共有精神病性障害：確立された妄想を持つ他者に影響され、それと同様の内容が個人に発展する障害である。

一般身体疾患による精神病性障害：精神病性の症状は一般身体疾患の直接的な生理学的結果であると判断される。

物質による精神病性障害：精神病性の症状は乱用薬物、投薬、毒物への曝露の直接的な生理学的結果であると判断される。

特定不能の精神病性障害：精神病性の症状が存在するが、本章のどの特定の精神病性障害の基準も満たさないもの、または精神病性の症状で情報が不十分もしくは矛盾しているものを分類するために設けられている。

診断方式の問題と今後の可能性

DSM-IV はカテゴリー的分類であって、精神疾患を、それを定義する特徴を記した基準の組合せに基づいて病型に分けている。このようなカテゴリーの命名法は情報を構成し伝達するための伝統的方法であり、医学の診断システムのすべてに用いられる基本的方法である。カテゴリー式分類法は、①ある一つの診断分類の全員が均質であるとき、②各分類間の境界が明確なとき、③他の分類とは相互背反的であるとき、最も有効である。しかし、精神疾患の各カテゴリーが完全に分かれた単位であって他の精神疾患から区別されるはつきりとした境界線が存在することは稀である。また、同じ精神疾患をもっていると記載されたすべての個体が、すべての主な面で類似しているわけでもない。したがって、こうしたカテゴリー的分類を使用する者は、①一つの診断が下される人達はその診断的特徴に関してさえも不均一でありがちであること、②境界的な症例は確率的方法以外のどんなやり方でも診断するのが困難であることを理解しなければならない。

DSM-IV では、カテゴリー方式よりもディメンジョン方式の採用が検討された²⁾。ディメンジョン方式は、臨床症状を各カテゴリーに割り付けるよりも各要素の数量化に基づいて分類するので、分散が連続的で明瞭な境界をもたない現象を記述するのに最も良い。精神分裂病では古典的な病型分類に限界があるとして、現在および生涯の症状を記述するための3因子次元モデル（精神病性、解体性、および陰性）が提案された。精神病性因子には、妄想と幻覚が含まれる。解体性の因子には、解体した会話、解体した行動、および不適切な感情が含まれる。陰性の因子には、種々の陰性症状が含まれる。これらの3因子のそれぞれに含まれる各症状の重症度は、横断的にも縦断的にも共に変化する傾向があるが、各因子間では各々の症状にその傾向はより少ないことが研究によって示唆されている。臨床場面では、この3つの次元の重症度が様々に合わさっており、他の両次元とも完全に存在しないで1つの次元だけが存在することは比較的まれである。DSM-IV の病型、経過に関する特定用語と、提案された次元記述案を含む例は以下の通りである。

295.30 精神分裂病、妄想型、持続型

現在：

精神病性の次元：重度

解体性の次元： 存在しない

陰性の次元： 中等度
生涯：
精神病性の次元：軽度
解体性の次元： 存在しない
陰性の次元： 軽度

ディメンジョン方式は信頼性が高くなり、より多くの臨床情報を伝達できるが、①使用するべき最良のディメンジョンについて合意が得られていないこと、②診断名に親しみが乏しくやや新奇に過ぎるなどの問題があり、採用は先送りとされた。しかしながら、今後ディメンジョン方式についての研究増加や慣れにより、臨床情報伝達手段として広く受け入れられるようになる可能性もあると思われる。

文献

- 1) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, third edition-revised. APA, Washington DC (1987) --高橋三郎(訳): DSM-III-R 精神障害の診断・統計マニュアル. 医学書院, 東京 (1988)
- 2) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition. APA, Washington DC (1994). --高橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸(訳): DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院, 東京 (1996)
- 3) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition-text revision. APA, Washington DC (2000) --高橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸(訳): DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院, 東京 (2001)
- 4) 藤原妙子, 岡崎祐士: 精神分裂病と妄想性障害の診断基準. 精神科 MOOK 高橋三郎ほか(編), 第 28 巻, 精神科診断基準, pp101-112, 金原出版, 東京 (1992)
- 5) 古川壽亮: DSM-IV における気分障害—evidence-based psychiatry への小さな一歩—. 精神科診断学 4: 411-425 (1993)
- 6) 大野裕: DSM-IV をめぐって—不安, 身体表現性, 解離, 人格, 性障害を中心に—. 臨床精神医学 25: 285-291 (1996)
- 7) Sartorius N: ICD-10 歴史, 特徴とその応用をめぐって. 精神医学 36: 452-457 (1994)
- 8) Sartorius N, Mezzich JE, 中根允文 他: 精神疾患の新しい診断分類 ICD-10 および DSM-IV. 精神医学 36: 487-497 (1994)
- 9) 高田浩一, 中根允文: DSM-IV の精神病性障害. 精神科診断学 4: 401-410 (1993)
- 10) 高橋三郎, 山根秀夫, 花田耕一 他: DSM-III 診断基準の適用とその問題点, その 1. DSM-II から DSM-III へ. 臨床精神医学 9: 1097-1105 (1980)
- 11) 高橋三郎, 染矢俊幸: DSM-IV 作成の基本原則. 精神医学 36: 471-478 (1994)
- 12) 高橋三郎, 染矢俊幸: DSM-III, DSM-III-R そして DSM-IV. 臨床精神医学 25: 269-273 (1996)
- 13) World Health Organization: The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. WHO, Geneva (1992) --融道男, 中根允文, 小見山実(監訳): ICD-10 精神および行動の障害 臨床記述と診断ガイドライン. 医学書院, 東京 (1993)

表 1 DSM-IV の精神分裂病診断基準

-
- A. 特徴的症狀：以下の 2 つ（またはそれ以上）、各々は、1 ヶ月の期間（治療が成功した場合はより短い）ほとんどいつも存在。
- (1) 妄想
 - (2) 幻覚
 - (3) 解体した会話（例：頻繁な脱線または滅裂）
 - (4) ひどく解体したまたは緊張病性の行動
 - (5) 陰性症状、すなわち感情の平板化、思考の貧困、または意欲の欠如
- 注：妄想が奇異なものであったり、幻聴がその者の行動や思考を逐一説明するものか、または 2 つ以上の声が互いに会話しているものである時には、基準 A の症状 1 つを満たすだけでよい。
- B. 社会的または職業的機能の低下：障害のはじまり以降の期間の大部分で、仕事、対人関係、自己管理等の面で 1 つ以上の能力が病前に獲得していた水準より著しく低下している。（または小児期や青年期の発症の場合、期待される対人的、学業的、職業的水準にまで達しない）
- C. 期間：障害の持続的な徴候が少なくとも 6 ヶ月存在する。この 6 ヶ月間には、基準 A を満たす各症状は少なくとも 1 ヶ月間（または治療が成功した場合はより短い）存在しなければならないが、前駆期または残遺期の症状の存在する期間を含んでもよい。これらの前駆期または残遺期の期間では、障害の特徴は陰性症状のみか、もしくは基準 A にあげられた症状の 2 つまたはそれ以上が弱められた形（例えば、風変わりな信念、異常な知覚体験）で表されることがある。
- D. 分裂感情障害と気分障害の除外：分裂感情障害と気分障害、精神病性の特徴を伴うものが、以下の理由で除外されていること。
- (1) 活動期の症状と同時に、大うつ病、躁病、または混合性のエピソードが、発症していない。
 - (2) 活動期の症状中に気分のエピソードが発症していた場合、その持続期間の合計は、活動期および残遺期の持続期間の合計に比べて短い。
- E. 物質や一般身体疾患の除外：障害は、物質（例：乱用薬物、投薬）または、一般身体疾患の直接的な生理学的作用によるものではない。
- F. 広汎性発達障害との関係：自閉性障害や他の広汎性発達障害の既往歴があれば、精神分裂病の追加診断は、顕著な幻覚や妄想が少なくとも 1 ヶ月（治療が成功した場合は、より短い）存在する場合にのみ与えられる。
-

表 2 ICD-10 の精神分裂病診断ガイドライン

(a)から(d)までにあげられた中のいずれか1つに属するもので、少なくとも1つのきわめて明らかな症状(十分明らかでなければ、ふつう2つ以上であること)、あるいは(e)から(h)にあげられた中から少なくとも2つからなる症状が、1ヵ月以上の期間、ほとんどいつも明らかに存在していなければならない。

- (a) 考想化声、考想吹入あるいは考想奪取、考想伝播。
- (b) 支配される、影響される、あるいは抵抗できないという妄想で、身体や四肢の運動や特定の思考、行動あるいは感覚に明らかに関連づけられているもの、および妄想知覚。
- (c) 患者の行動にたえず注釈を加えたり、仲間たちの間で患者のことを話題にしたりする幻声、あるいは身体のある部分から発せられるという他のタイプの幻声。
- (d) 宗教的あるいは政治的な身分、超人的な力や能力といった、文化的に不適切でまったく不可能な、他のタイプの持続的な妄想(たとえば、天候をコントロールできるとか別世界の宇宙人と交信しているといったもの)。
- (e) どのような種類であれ、持続的な幻覚が、明らかな感覚的内容を欠いた浮動性の妄想か部分的な妄想、あるいは持続的な支配観念をとまったり、あるいは数週間か数ヵ月間毎日継続的に生じているとき。
- (f) 思考の流れに途絶や挿入があり、その結果、まとまりのない、あるいは関連性を欠いた話し方をしたり、言語新作がみられたりするもの。
- (g) 興奮、常同姿勢あるいはろう屈症、拒絶症、緘黙、および昏迷などの緊張病性行動。
- (h) 著しい無気力、会話の貧困、および情動的反応の鈍麻あるいは不適切さのような、ふつうには社会的引きこもりや社会的能力の低下をもたらす、「陰性症状」。これらは抑うつや向精神薬の投与によるものでないことが明らかでなければならない。
- (i) 関心喪失、目的欠如、無為、自分のことだけに没頭した態度、および社会的引きこもりとして明らかになる、個人的行動のいくつかの局面の全般的な質にみられる、著明で一貫した変化。

(治療の有無とは関係なく)持続期間が1ヵ月に達していないものは、まず急性分裂病様精神病性障害(F23.2)と診断しておき、さらに症状が長く続くなれば分裂病と再分類すべきである。

(i)は単純型分裂病(F20.6)の診断にだけ該当させ、少なくとも1年間の持続が必要である。

1ヵ月の持続という基準は、上記の特定の症状にだけ適用し、いかなる非精神病的な前駆期にはどのようなものであっても適用しない。

著しい抑うつあるいは躁症状があり、分裂病性の症状が感情障害に先行したことが明らかでないような場合には、分裂病と診断すべきではない。

明らかな脳疾患が存在したり、薬物中毒あるいは薬物からの離脱状態にある場合も、分裂病と診断すべきではない。

表 3 DSM-IV の精神分裂病病型分類

■妄想型の診断基準

以下の各規準を満たす精神分裂病の一病型：

- A. 1つ、またはそれ以上の妄想、または頻繁に起こる幻聴にとらわれていること。
- B. 以下のどれも顕著ではない：解体した会話、解体したまたは緊張病性の行動、平板化したまたは不適切な感情。

■解体型の診断基準

以下の各規準を満たす精神分裂病の一病型：

- A. 以下のすべてが顕著にみられる：
 - (1) 解体した会話
 - (2) 解体した行動
 - (3) 平板化した、または不適切な感情
- B. 緊張型の基準を満たさない。

■緊張型の診断基準

以下の少なくとも2つの優勢である臨床像をもつ精神分裂病の一病型：

- (1) カタレプシー(ろう屈症を含む)または昏迷として示される無動症。
- (2) 過度の運動活動性(明らかに無目的で外的刺激に影響されないもの)。
- (3) 極度の拒絶症(あらゆる指示に対する明らかな動機のない抵抗、あるいは動かそうとする試みに対する硬直した姿勢の保持)あるいは無言症。
- (4) 姿勢(意図的に不適切なまたは奇異な姿勢をとること)、常同運動、顕著な術奇症、顕著なしかめ面などとして示される自発運動の奇妙さ。
- (5) 反響言語または反響動作

■鑑別不能型の診断基準

基準 A を満たす症状が存在するが、妄想型、解体型、緊張型の基準は満たさない精神分裂病の一病型。

■残遺型の診断基準

以下の規準を満たす精神分裂病の一病型：

- A. 顕著な妄想、幻覚、解体した会話、ひどく解体したまたは緊張病性行動などの欠如。
- B. 陰性症状の存在、または精神分裂病の基準 A の症状が2つ以上、弱められた形(例：風変わりな信念、普通でない知覚体験)で存在することによって示される障害の持続的証拠がある。

表4 ICD-10, DSM-IVにおける精神病性障害の分類

ICD-10 F2 精神分裂病、分裂病型障害および妄想性障害		DSM-IV 5章 精神分裂病および他の精神病性障害	
F20	精神分裂病	295. x	精神分裂病
F20.0	妄想型分裂病	295.30	妄想型
F20.1	破瓜型分裂病	295.10	解体型
F20.2	緊張型分裂病	295.20	緊張型
F20.3	鑑別不能型分裂病	295.90	鑑別不能型
F20.4	分裂病後抑うつ	295.60	残遺型
F20.5	残遺型分裂病	295.40	分裂病様障害
F20.6	単純型分裂病	295.70	分裂感情障害
F20.8	他の精神分裂病	297.1	妄想性障害
F20.9	精神分裂病、特定不能のもの	298.8	短期精神病性障害
F21	分裂病型障害	297.3	共有精神病性障害
F22	持続性妄想性障害	293. xx	一般身体疾患による精神病性障害
F23	急性一過性精神病性障害	29x. xx	物質誘発性精神病性障害
F24	感応性妄想性障害	298.9	特定不能の精神病性障害
F25	分裂感情障害		
F28	他の非器質性精神病性障害		
F29	特定不能の非器質性精神病		

はじめに

薬によって引き起こされる生体の反応（効果、副作用）は、作用部位での薬の濃度と、薬に対する感受性によって規定される。前者は薬物動態学的研究、後者は薬力学的研究の対象となる。近年、SNP（single nucleotide polymorphism; DNA 塩基配列の一塩基置換による多型）などを含めた遺伝子多型が、薬物動態や薬物感受性の個体差、人種差の一部を説明することが明らかとなってきた。それらについて概観する。

薬物動態と遺伝子多型

薬物動態は、吸収・体内分布・代謝・排泄といった四つの因子に規定される。このうち、代謝には薬物代謝酵素であるチトクローム P450 (CYP) が重要で、特に CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 といった分子種が重要な役割を演じている。CYP2C19、CYP2D6 は、一般人口の中で、その代謝活性が、代謝正常者（Extensive Metabolizer : EM）と代謝欠損者（Poor Metabolizer : PM）の二峰性分布を示すことが知られており、遺伝子型を調べることで個体の CYP 代謝能がある程度予測可能である。

CYP2D6 と遺伝子多型

CYP2D6 は、ハロペリドール（セレネース）、リスペリドン（リスパダール）を始めとした抗精神病薬、ノルトリプチリン（ノリトレン）、パロキセチン（パキシル）やフルボキサミン（ルボックス、デプロメール）などの抗うつ薬の代謝に関与し、精神科領域では特に重要な代謝酵素である。これまで 80 以上の変異遺伝子が報告されている。欧米人では、*3、*4、*5 の遺伝子多型が代謝欠損に関係し、これらの変異遺伝子をホモで持つ個体は PM、それ以外は EM となる。またこれら遺伝子をヘテロで持つ個体は、EM であっても代謝活性が低下する（中間代謝者 [Intermediate Metabolizer; IM]）。また*2 の遺伝子を複数持つ

個体は代謝活性が増加 (ultrarapid metabolizer; UM) する。東洋人では*3、*4 が殆ど見られず、このため PM は 1%以下である。しかし東洋人では、代謝低下に関係する*10 の頻度が高く (アレル頻度 0.381)、このため東洋人は西洋人より 2D6 の代謝活性が全体的に低い。日本人、欧米人の 2D6 のアレル頻度を表 1 に示す。これら遺伝子多型で区分して薬物動態をみたわが国の報告としては、ノルトリプチリン服用中の患者で、変異遺伝子を持たない群と比べて、*5、*10 の変異遺伝子のうち 1 つ持つ群は約 1.4 倍、2 つ持つ群は約 2.0 倍、ノルトリプチリンの定常血漿中濃度 (投与量・体重で補正) が高かったという報告³⁾ などがある。

また遺伝子型が EM であっても併用薬によって表現型が PM に変化する phenocopy 現象も知られており、EM の中でも代謝活性が低い IM では、相互作用が起こり易く注意が必要である。

CYP2C9 と遺伝子多型

CYP2C19 はイミプラミン (トフラニール)、アミトリプチリン (トリプタノール) などの三環系抗うつ薬の脱メチル化や、フェニトイン (アレビアチン)、ジアゼパム (セルシン、ホリゾン) などの代謝に関与する。東洋人では、2C19 の代謝欠損に関与する*2、*3 の頻度が高く、このため PM の頻度が高い (10-20%)。アミトリプチリン服用中の患者では、変異遺伝子を 2 つ持つ群は持たない群よりも、定常血漿中濃度 (投与量・体重で補正) が 1.8 倍高かったと報告されている⁴⁾。

薬力学と遺伝子多型

近年ドパミン²⁾やセロトニン受容体⁵⁾、セロトニントランスポーターなど薬が作用する部位の遺伝子多型と薬の効果・副作用との関連を示唆する報告が急増しつつあり、今後の臨床への応用が期待される。

おわりに

今後遺伝子多型の研究が進展することで、疾患の病態が解明され、新たな治療薬の開発に

つながることに加えて、遺伝子型の簡便な判定が日常臨床に応用されることによって、患者毎に有効な薬を選択し、副作用を回避するなど薬物療法の個別化（オーダーメイド化）が図られるものと考えられる。

参考文献

- 1) 川嶋義章, 染矢俊幸 : 薬物代謝と人種差. 臨床精神薬理 4 : 805-814, 2001.
- 2) Kondo T, Mihara K, Suzuki A, et al. : Combination of dopamine D2 receptor gene polymorphisms as a possible predictor of treatment-resistance to dopamine antagonists in schizophrenic patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 27:921-6, 2003.
- 3) Morita S, Shimoda K, Someya T et al. : Steady-state plasma levels of nortriptyline and its hydroxylated metabolites in Japanese patients: impact of CYP2D6 genotype on the hydroxylation of nortriptyline. J Clin Psychopharmacol, 20:141-9, 2000.
- 4) Shimoda K, Someya T, Yokono A et al. : The impact of CYP2C19 and CYP2D6 genotypes on metabolism of amitriptyline in Japanese psychiatric patients. J Clin Psychopharmacol. 22:371-8, 2002.
- 5) Suzuki Y, Sawamura K, Someya T. : The effects of a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism on the clinical response to fluvoxamine in depressed patients. Pharmacogenomics J. 4:283-6, 2004.

表 2D6, 2C19 の変異アレルとその頻度

2D6 変異アレル	遺伝子変異	酵素活性	アレル頻度	
			スウェーデン人	日本人
*1 または*2		正常	0.69	0.558
*2×N (N=2,3,4,5 または 13)		増加	0.01-0.02	0.005
*3	1 塩基欠損によるフレームシフト	欠損	0.02	0
*4	G1934A によるスプライシング異常	欠損	0.22	0.002
*5	2D6 遺伝子全体の欠損	欠損	0.04	0.045
*10	C188T による酵素の不安定化	低下	n.d.	0.381
2C19 変異アレル	遺伝子変異	酵素活性	アレル頻度	
			ヨーロッパ系 アメリカ人	日本人
*1			0.87	0.67
*2	G681A によるスプライシング異常	欠損	0.13	0.23
*3	G636A によるストップコドン	欠損	0	0.104

n.d. = not determined (Bertilsson L et al. 2002, Goldstein JA et al. 1997, Nishida Y et al. 2000 より)