

四肢の硬直、けいれんなど、次第に意識を回復)がほとんどで、欠神発作(意識喪失、行動停止など)、ミオクロニー発作(四肢や首にみられる急激な筋肉の収縮)がときにみられる。

(ii) ビデオゲームてんかん：ビデオゲームてんかんにも、ビデオゲーム中あるいは直後だけに発作が誘発される1次性ビデオゲームてんかん(特定の映像などによる発作)と、自発発作をもつ2次性のビデオゲームてんかん(特定の映像などに関係なく起こる発作)とがある。必ずしも光感受性や図形感受性が証明されないことがある。眼球運動、手指運動、注意集中、情動変化などの関与も推定されている。特定の場面で、ゲームに集中しているときにのみ、発作波が誘発される例もある。疲労や睡眠不足も間接的誘因となる。PSEとは異なり、男児に多い。男児が好んでビデオゲームを行うためと説明されている¹⁾。

b. 原因となる視覚刺激

(i) 視覚刺激の物理的性質：大きく分けると、閃光点滅刺激・図形明滅刺激に対する感受性がある。それぞれについて物理的性質と賦活効果を簡単に述べる^{1,3,4)}。

(1) 閃光点滅刺激の周波数：12~30 Hzで賦活効果が高く、中でも15~18 Hzで大きい。65 Hzまで感受性を示すことがある。

(2) 色：白色閃光よりも、赤色閃光の賦活効果が大きいとする報告が多いが⁵⁾、必ずしも研究者間での意見の一致をみていない。一方、青色は賦活効果が小さい。

(ii) 図形明滅刺激図形：密で単純な図形(縞模様、水玉模様、格子模様、渦巻き模様など)で賦活効果が大きい。特に格子模様で大きい。縞模様では、斜めの縞よりも、垂直の縞模様で誘発されやすい。

(1) コントラスト：コントラストの強さと賦活効果は比例する。

(2) 位置：画面中央の図形の賦活効果が大きい。

(3) 大きさ：視覚48度までの範囲では、刺激の大きさに比例して賦活効果が直線的に大きくなる。

(4) 空間周波数(cycles/deg, cpd)：縞模様や格子模様では、視覚1度に対して模様が2~4周期入る図形(2~4 cpd)の賦活効果が大きい。

(5) 光感受性との関連：閃光刺激に感受性を示す例は、30%が静止した縞模様に、70%が反転する縞模様感受性を示す。脳物質障害をもつ例を除いて、閃光刺激に感受性がなく図形感受性のみを示す例はきわめて少ない。

(iii) テレビによる視覚刺激：

(1) 輝度：脳波検査で用いられるストロボなどの閃光刺激の輝度(4000~5000 cd/m²)に比較すると、テレビ映像の輝度は低輝度(200 cd/m²)である。低輝度での光刺激を用いた研究によると、最も賦活効果の大きい光刺激は、赤色で2 cpdの幾何学図形の点滅(15 Hz)である。

(2) テレビによる図形明滅刺激：独立テレビ委員会(ITC)のガイドラインでは、通常の対角線が25インチのテレビを、2m離れて見る場合を想定し、幅0.4~2cmの縞模様(画面全体が縞模様の場合には10~40の縞模様=1~5 cpd)は避けるべきであるとしている。

(3) テレビ画面自体の明滅：暗い部屋でテレビから1~2m離れて見ているときに起こりやすい。走査線周波数が50 Hzの欧州で多く、周波数が60 Hzの北米では少ない。テレビから2m以上離れ、部屋を明るくするか、テレビに近づくときは片眼を手で覆うと誘発されにくくなる。

(4) 飛越走査による走査線の明滅：明るい部屋でテレビのごく近くで見ているときに誘発されやすい。テレビから離れるか、あるいは小さなスクリーンで、縞模様を判別できない場合には誘発されにくい。

c. ポケットモンスター発作事件

(i) ポケモン事件の概要：1997年12月16日午後6時30分より放映された人気テレビアニメ「ポケットモンスター」(以下、ポケモン)の視聴者の間で、気分不良、意識障害、けいれんなどの健康被害が全国的に発生し、総計685人が各地の救急医療機関を受診し、大騒ぎとなった。ポケモン発作例の中には光感受性てんかんに類する症例が含まれている可能性があるため、このアニメの視聴中に引き起こされた症状の発現機序を明らかにし、これを予防するのに必要な保健上の対策を検討するため厚生科学特別研究「光感受性発作に関する臨床研究」班が組織された。この研究班は実態調査班、症例検討班、基礎研究班の3班からなり、それぞれ検討を進めた⁶⁾。

(ii) 実態調査：小・中・高校生(年齢6~18歳)を対象として、アンケート調査を行った(有効回答数：9209)。当該アニメを視聴していた者は4026名で何らかの健康被害があったと回答したのは417名(10.4%)であった。健康被害の内容(複数回答)は「眼が痛くなった」(40.5%)、「気持ちが悪くなった」(33.3%)、「頭がボーとした」(29.5%)といったものが多かった。発作性症状のなかでは「まばたきを繰り返す、次第に強くなった」が8.9%、「手や足が震えたり、ひきつけたり、ケイレンした」が7.2%、「まわりのことがわからなくなった」が5.8%だった。また、明るい部屋で見ていた3757名

中 355 名(9.4%)に、暗い部屋で見ていた 177 名中 55 名(31.1%)に健康被害がみられた。さらにテレビを 1m 以内で見ていた人に健康被害が多い傾向もみられた。

(1) 専門医による症例検討：症例検討班の班員ならびに日本てんかん学会会員で協力に応じた専門家が、医療機関に搬送されたり、診察を受けた患者の 175 症例(男 76 名、女 99 名)について分析した。年齢は 2~30 歳(平均 11.5 歳)で、10~14 歳が最も多かった。この 175 人の既往歴を調べると 52 例(29.7%)が過去にてんかんの診断を受けていた。このうち 40 例は抗てんかん薬を服用中であった。幼少時の熱性けいれんの既往を有するが、自発性発作を経験していない者は 35 例(20.0%)であった。これまでまったく発作症状の既往のない者は 88 例(50.3%)であった。つまり「これまでにまったく発作性の症状の既往のない者」にもポケモン映像は賦活効果が強いいため、症状が顕在化したと考えられる。症状ではけいれん発作が最も多く 116 例(66.3%)に認められた。次いで、意識減損発作(12.0%)、視覚発作(6.3%)、吐き気(7.4%)、頭痛(3.5%)などであった。

(2) 神経生理学的検査結果：実施できた 61 例に対して、非光刺激時と光刺激時の脳波を記録した。安静閉眼時、過呼吸賦活、睡眠賦活など、非光刺激時に明らかな突発性脳波異常を呈した者(安静時脳波異常)は 31 例(50.8%)であった(表 7.6)。発作性症状の既往がなかった 32 例中 12 例(37.5%)に異常脳波が認められた。脳波異常の内容は多岐にわたり、局在性の棘波、多棘波、定型・非定型性の棘徐波複合などである。光刺激によって、PPR を呈したものは 39 例(63.9%)で、これまでに発作がなかった者の中にも 65.6% で PPR が認められたことは注目に値する(表 7.7)。けいれん症状を呈した

表 7.6 安静時(非光刺激)脳波所見と発作性症状の既往

発作症状の既往		一般脳波突発性異常
無熱時けいれん発作	(20 例)	14(70.0%)
熱性けいれんのみ	(9 例)	5(55.6%)
けいれん発作の既往なし	(32 例)	12(32.5%)
合計	(61 例)	31(50.8%)

表 7.7 光突発反応と発作性症状の既往

光突発反応		あり	なし
無熱時けいれん発作	(20 例)	13(65.0%)	7(35.0%) (服薬者)
熱性けいれんのみ	(9 例)	5(55.6%)	4(44.4%)
けいれん発作の既往なし	(32 例)	12(65.6%)	11(34.4%)
合計	(61 例)	39(63.9%)	22(36.1%)

45 例中 34 例(75.6%)に PPR が出現した。PPR の出現した症例では、大部分が 9~15 Hz の光点減刺激で突発性脳波異常がみられた。

(iii) 脳波所見と臨床症状との関連：ポケモン発作は以下の 4 群に分類できた。

A 群(24 例)：一般脳波で異常波を認め、PPR を認めたグループ。既往に無熱時のてんかん性の発作を有していた者が多く、当該映像によりけいれん発作あるいは意識減損、視覚性の発作を呈した。意識減損、視覚性発作を呈した者は抗てんかん薬を服用していた者に多くみられた。すなわち、抗てんかん薬服用により発作が軽かったことが示唆される。てんかん性の疾患で光感受性の高い、いわゆる PSE に相当するものである。

B 群(15 例)：一般脳波では異常波を認めなかったが、PPR がみられたグループ。症状としてはけいれん発作が主体で、比較的女性が多い。光感受性の高い群と考えられ、強い光刺激がない限り、発作性症状を呈さない可能性が高い。必ずしもてんかんに移行するとは限らず、年齢とともに光感受性が低下することが期待される、いわゆる光誘発発作群である。今回初めて発作症状を経験した人たちの中にはこのグループに属する人が存在する。

C 群(7 例)：一般脳波で異常波を認めたが、PPR がみられなかったグループ。4 例はてんかんの診断を受け抗てんかん薬の服薬中であり、そのために PPR の出現が認められなかった可能性がある。ほかの 3 例は発作症状の既往がない。今回のような強烈な青/赤反復刺激の刺激(後述)が与えられないために PPR の出現がみられなかったと考えると A 群に近い病態とみなされる。

D 群(15 例)：一般脳波、光刺激誘発脳波いずれにおいても突発性異常波を認めなかったグループ。頭痛、嘔吐、動揺感などの不定愁訴、あるいは自律神経系症状が比較的多く認められた。このグループに属する人たちはてんかんであるとは言い難く、青/赤反復刺激などにより、あるいは情動性の刺激により、自律神経性の症状や不快気分を呈した群と考えられる。

(iv) ポケモン発作の発症機序：基礎研究班は問題になった午後 6 時 50 分頃の映像を解析した。

(1) テレビ画像の解析：アニメの背景色の赤と青を 12 Hz で入れ替える手法(パカパカとよばれピカッと光る知覚を生じさせる)が多用されていることが判明した。イギリスの Harding⁷⁾ の検討でも、抗けいれん薬服用中の 6 例の PSE 患者のうち 5 例でこの画像により PPR が賦活されている。したがって、この青/赤反復刺激が発作を誘発した可能性が極めて高いと判断された。

(2) 神経生理学的検討：福岡地区の病院を受診したポケモン発作 20 例(男 11 例, 女 9 例)の中の 4 例(8~13 歳, 男児)とテレビゲームてんかん 2 例(11, 14 歳, 男児)で詳細な神経生理学的検討を行った^{8,9)}。光刺激, 過呼吸を含む覚醒脳波を記録した。さらに 1.3 m 前のビデオモニター画面に発作を誘発したアニメ画像を 1 秒間

呈示し, 脳波を記録した。このアニメ画像は青/赤反復 12 Hz 刺激なので, そのモノクロ版(灰/黒)も作成した。また, PPR に対する刺激頻度の影響を 2 例で検討した。その際, 刺激頻度は 3, 6, 8.6, 10, 12, 15 Hz とした。輝度は赤, 青, 灰, 黒がそれぞれ 120 cd/m², 160 cd/m², 160 cd/m², 20 cd/m² であった。

(3) アニメ画像の賦活効果：ポケモン発作 4 例では今までけいれん発作の既往はなかった。2 例はルーチンの脳波では異常がなかったが, 2 例ではてんかん性の発作波を認めた。アニメ画像(青/赤 12 Hz 刺激)を提示すると全例 PPR が頻発した。しかし, 灰/黒 12 Hz 刺激では PPR はまれであった(図 7.6)。一方, テレビゲームてんかん 2 例では, 当該画像や灰/黒 12 Hz 刺激では PPR の出現はなかった。刺激頻度の影響も明らかであった(図 7.7)。検査した 2 例では, 12 Hz のみならず 6 Hz ないし 10 Hz 刺激で PPR が出現したが, 灰/黒刺激では低頻度では PPR は出現しなかった。

d. ポケモン発作と PSE の関連

ポケモン発作例は光感受性を有し, 臨床的には PSE の範疇に入ると考えられる。しかし, ポケモン発作例はこれまでの PSE 例とは異なり, 単なる輝度変化より青/

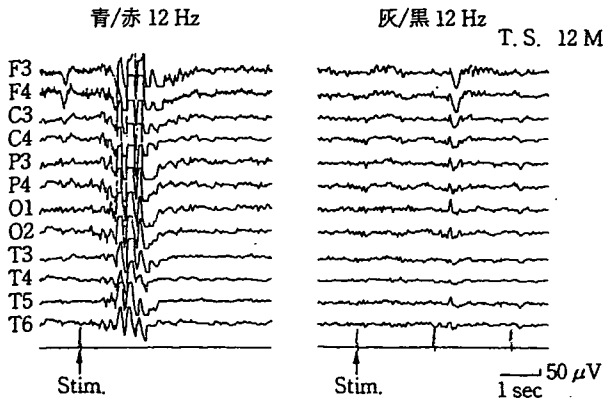


図 7.6 ポケモン発作例(12 歳, 男)の脳波所見
アニメ画像(青/赤 12 Hz 刺激)を提示すると 3 Hz の棘徐波結合(PPR)が全般性に出現するが(左), 灰/黒 12 Hz 刺激では PPR が誘発されない。

[飛松省三ほか, 臨床脳波, 41(11), 690-695(1999)より引用]

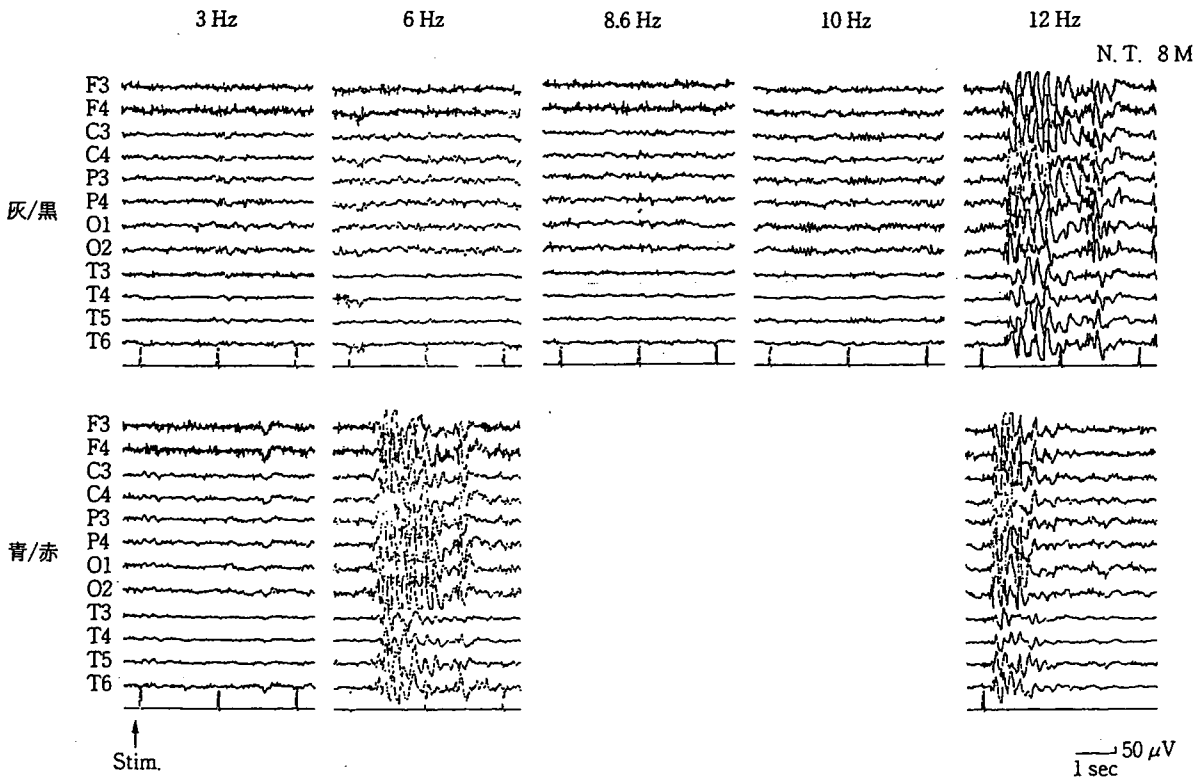


図 7.7 ポケモン発作例(12 歳, 男)の脳波所見
青/赤 12 Hz 刺激のみならず 6 Hz 刺激でも PPR が出現する。一方, 灰/黒刺激では 12 Hz 刺激のみしか PPR が出現しない。

[飛松省三ほか, 臨床脳波, 41(11), 690-695(1999)より引用]

赤反復刺激(波長)に感受性を有した。

(i) PSEの要因： 前述の如く、PSEには①光感受性、②図形感受性、③時間周波数感受性の3つの要素があるとされてきた。色に関しては、赤色点滅刺激(15 Hz)が発作波を誘発するとされてきたが、必ずしも研究者間での意見の一致をみていなかった。ポケモン発作症例の検討から、波長感受性も4番目の要因であることが判明した。

(ii) 色感受性： 青/赤刺激が灰/黒刺激に比べて発作波を誘発しやすいので、ポケモン発作は網膜視細胞の錐体経路の反応であると考えられる。特に赤錐体と青錐体の入力、大脳皮質レベルでは拮抗関係にないので、青/赤反復刺激は青あるいは赤単独刺激より視覚野に対して強い刺激効果があると考えられる⁹⁾。事実、健常人において機能的MRIで脳血流を調べると、青/赤刺激は灰/黒刺激より視覚野に高い賦活効果を示している⁶⁾。

(iii) 発作予防： 明るい部屋でテレビから1m以上離れて見ると発作を予防できると一部報道されていたが、患者の中にはこのような視聴環境で発作を起こしている⁶⁾、予防効果は疑わしい。このような画像を避けることが予防の第1であるが、光感受性、図形感受性、時間周波数感受性、波長感受性の4つのどの要素に鋭敏であるかにより、発作を誘発する視覚刺激が個体間で異なることが考えられる。そのためこのようなPSEの完全な予防法はむつかしいが、これらの4つの要素をなるべく少なくした映像を作成することが望ましいと思われる⁹⁾。ポケモン事件以降、テレビ映像などによる光感受性発作を抑制するために、日本ではNHKと民放連のガイドラインが制定された。イギリスではOffice of Communicationsのガイドライン、世界的には国際電気通信連合(ITU)勧告がある(7.4.1項参照)。

テレビ自体に、適応型時間フィルタ点滅自動低減装置を取り付けることによって抑止できることも確認されている¹⁰⁾。しかし、この方法は、あくまで従来の2次元映像にのみ効果的な方法であり、今後視聴環境が変化した場合に備えた研究が不可欠である。また、単眼刺激に比べ両眼刺激は数倍の賦活効果をもつので、テレビを単眼で視聴することも考え得るが、実際には困難である。発作を繰り返す場合はバルプロ酸の服用が必要となる。

[飛松省三]

引用文献(7.2.3項)

- 1) R. S. Fisher, G. Harding, G. Erba, G. L. Barkley, A. Wilkins, 'Photic- and pattern-induced seizures: a Review for the Epilepsy Foundation of America Working

- Group', *Epilepsia*, 46(9), 1426-1441 (2005).
- 2) 高橋幸利, 「光感受性てんかんの診断・治療ガイドライン」, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会(2005). <http://square.umin.ac.jp/jes/pdf/HIKARI.pdf>
- 3) 総務省, 「コンテンツの生体への影響に関する調査・研究報告書」, 2004年, http://www.soumu.go.jp/s-news/2004/pdf/040318_1_b1.pdf.
- 4) A. J. Wilkins, P. Bonanni, V. Porciati, R. Guerrini, 'Physiology of human photosensitivity', *Epilepsia*, 45(suppl. 1), 7-13 (2004).
- 5) T. Takahashi, Y. Tsukahara, 'Influence of color on the photoconvulsive response', *Electroenceph clin Neurophysiol*, 41(2), 124-136 (1976).
- 6) 「平成9年度 厚生科学特別研究 研究報告書」, 光感受性発作に関する臨床研究(1998).
- 7) G. F. A. Harding, 'TV can be bad for your health', *Nat Med*, 4(3), 265-267 (1998).
- 8) 飛松省三, 友田靖子, 張 有民, 満留昭久, 加藤元博, 「ポケモン視聴によるけいれん発作の発症機序」, *臨床脳波*, 41(11), 690-695(1999).
- 9) S. Tobimatsu, Y.-M. Zhang, Y. Tomoda, A. Mitsudome, M. Kato, 'Chromatic sensitive epilepsy: A variant of photosensitive epilepsy', *Ann. Neurol.*, 45(6), 790-793 (1999).
- 10) T. Takahashi, K. Kamijo, Y. Takaki, T. Yamazaki, 'Suppressive efficacies by adaptive temporal filtering system on photoparoxysmal response elicited by flickering pattern stimulation', *Epilepsia*, 43(5), 530-534 (2002).

7.2.4 映像酔い

映像酔いは、視覚的運動を観察することによって不快症状が発生する状態であり、一般にシーンの中を自由に動き回るようなダイナミックな動きを伴う映像や、手持ちのビデオカメラなどで撮影した手ぶれの多い映像などを、特に大きなディスプレイで視聴するような場合に起きやすいと考えられている。とりわけ最近の映像視聴環境の急速な発展によって、家庭で視聴するテレビやビデオ映像などの多様化と高品質化とが進む一方、視聴するディスプレイも大画面で高精細なものに代わりつつある中では、臨場感の高い映像を楽しむことができるようになる反面、映像酔いの不快症状を発症するリスクは高まっている可能性がある。

映像酔いの一般的な症状は、いわゆる乗り物酔いと同様に、初期症状として、めまい、倦怠感、ねむけ、顔面蒼白や、さらに冷や汗、唾液の増加、胃の不快感などがあり、そして最終的には吐き気や嘔吐などが生じる¹⁻³⁾。なお、映像酔いは多くの場合、比較的軽度の不快感であり、映像視聴の中止により一般的には数時間以内に症状が治まると考えられるが、人によっては耐え難い症状となって現れ、1日程度そうした症状が継続する可能性もある。またシミュレータ酔いの関連では、米国海軍にお

ings of SIGGRAPH '93 Computer Graphics Conference", ACM SIGGRAPH (1993), pp. 135-142.

- 4) 竹田 仰, 筒井良夫, 「力覚提示機能を持つボールのドリブル仮想環境の構築」, テレビジョン学会誌, 49(10), 1339-1346(1995).

参考文献(7.3.6項)

- 館 暉, 「バーチャルリアリティ入門」, ちくま新書(2002).
服部 桂, 「人工現実感の世界」, 工業調査会(1991).
廣瀬通孝, 「バーチャル・リアリティ」, 産業図書(1993).
藤本英雄, 「人工現実感の展開」, コロナ社(1994).
野村淳二, 澤田一哉, 「バーチャルリアリティ」, 朝倉書店(1997).

7.4 基準値・標準値

7.4.1 光感受性発作を起こさないための指針

a. テレビ画像の潜在的危険性

(i) 歴史的経緯: 50年以上前から, 閃光刺激(フラッシュ)や光点滅(フリッカー)のような刺激は光感受性をもつ人に片頭痛, けいれん発作などの症状を誘発することが知られていた。しかし, テレビ画像で同様な症状が誘発されることは十分に認識されていなかった。

(1) イギリスでの発端: 1993年4月に, イギリスで放送された“Pot Noodle”という食品のコマーシャル(CM)が視聴者にけいれん発作3件と25人にそのほかの症状を誘発したという苦情がイギリスの民間テレビ放送を規制・認可する「独立テレビ委員会」(ITC)に寄せられた¹⁾。そのCMは, 背景で多くの白黒パターンが急速に変化し画面を覆うというものであった。放送局はこのCM放送を中止した。

(2) ITCガイドラインの導入: ITCは光感受性でんかん(PSE)を専門とするHarding教授に調査を依頼した。PSE患者に症状を引き起こす刺激は主に明滅と規則的パターン(縞模様など)の2種類に属する。パターンより明滅に対する感受性をもつ人の方が数倍多いが, 組み合わせた刺激(明滅または反転したパターン)はさらに誘発しやすい。ITCのガイドラインは1秒間に3回(3Hz)を超えた明滅または背景画面の急速な変化と, 画面の相当な面積を占める高コントラストの規則的パターンを放送で使用禁止とした²⁾。3Hz以下のフリッカーに対する感受性をもつ人は少ないため, このガイドラインの導入により症状誘発の多くを防止できると考えられた。

(ii) ポケットモンスター発作事件の発生: 1997年12月16日18時30分から「ポケットモンスター」(ポケモン)第38話が北海道, 東京, 愛知, 大阪, 岡山,

表 7.13 ITCガイドライン:点滅映像あるいは反復パターンの使用に関して(1994年11月作成)

1. 光の明滅や断続的な光, 反復的視覚パターンのうちの一定のものについては, 光感受性視聴者に対して問題を起こすことがあり得る。放送事業者はITCとともに, 有害となり得る刺激に曝されるリスクの軽減を目的とするガイドラインを作成するために, この分野の医学の専門家から意見を聴取した。
2. テレビは, もともと明滅する媒体である(これは, 典型的な受像機の垂直走査周波数が50Hz(1秒間に50回)であり, また飛越走査の効果が25Hzであるため)。したがって, テレビが原因となって光感受性視聴者が発作を起こすリスクを完全に除去することはできないが, 不要なリスクを軽減する措置を講じることは可能である。テレビの広告や宣伝, また, さらに一般的には, 実行可能な番組においては, 下記の映像技巧は使うべきではない。
3. 3Hzを超える速度での光の点滅や急速変化・明滅画像は避けるべきである。たとえこの限度内であっても, この限度に近いケースでは, こうした画像が画面の中心にある場合や, 絵の部分の約10パーセント以上を占める場合, 輝度が著しく変化する場合を避けるべきである。単に色が変化する分には問題は無い。
4. 画面の大部分をきわだった一定のパターンの画像が占めることも避けるべきである。特に縞模様, 渦巻き模様, 「ターゲット」模様がそうである。このような規則的なパターンが動いたり, 明滅したりすることは, 特に有害である。
5. コンピュータで作成された画像は, 高度に精細な場合, テレビ画面の映像で, 25Hzのインターラインフリッカーを引き起こすことがあり, 注意が必要である。

香川, 福岡の6局で放送された。当番組を視聴した子どもの家族から, 子どもの具合が悪くなり発作などの症状があったことを訴える通報が多数あった。翌日17時までに, けいれん発作などとみられた症状で, 685人が入院した。

(1) 原因調査: ポケモン発作事件後, 厚生省(当時)は, 医学的な見地からポケモン発作例を解析し, 1998年3月に研究報告書をまとめた³⁾。同様に郵政省(当時), NHKと民間放送連盟(民放連)も調査を開始した。

表 7.14 アニメーション等の映像手法に関するガイドライン(1998年4月8日作成, 2006年4月1日一部改定)

1. 映像や光の点滅は, 原則として1秒間に3回を超える使用を避けるとともに, 次の点に留意する。
 - (1) 「鮮やかな赤色」の点滅は特に慎重に扱う。
 - (2) 避けるべき点滅映像を判断するにあたっては, 点滅が同時に起こる面積が画面の1/4を超え, かつ, 輝度変化が10パーセント以上の場合を基準とする。
 - (3) 前項(1)の条件を満たしたうえで, (2)に示した基準を超える場合には, 点滅は1秒間に5回を限度とし, かつ, 輝度変化を20パーセント以下に抑える。加えて, 連続して2秒を超える使用は行わない。
2. コントラストの強い画面の反転や, 画面の輝度変化が20パーセントを超える急激な場面転換は, 原則として1秒間に2回を超えて使用しない。
3. 規則的なパターン模様(縞模様, 渦巻き模様, 同心円模様など)が, 画面の大部分を占めることも避ける。

郵政省の調査グループは、テレビの映像表現手法について視聴覚的効果・生理的効果等を中心に検討を進め、1998年6月に最終報告を行った。同事件に最も関与したとみられる映像は約4秒間にわたって、画面の背景の相当な面積に純粋赤色と青色が1秒間に12回反転(12 Hz)したものであった³⁾。Harding教授は抗けいれん薬服用中のイギリスのPSE患者にポケモン映像の色をモノクロにした場合と通常の色で表示した場合の2条件で見せ、患者の脳波に光感受性の特徴的所見(光突発反応PPR)が出現するかどうかを調べた。モノクロ条件下ではPPRは出現しなかったが、通常の色で見せた場合にはPPRが強く発生した⁴⁾。

(2) 日本版ガイドラインの制定：NHKと民放連は、同様の事件を未然に防止するため日本の共通ガイドラインを導入することにした。Harding教授の臨床データを受け、1998年4月に発表された日本の新しいガイドラインは、ITCのそれに大まかに類似したものであったが、禁止範囲に純粋赤色の明滅を加えたものとなった⁵⁾。同年、純粋赤色の明滅がITCガイドラインの禁止範囲にも追加された²⁾。

(iii) 国際電気通信連合の動向：通信・放送分野の国際標準化機関である国際電気通信連合(ITU)において2005年2月にITU-R勧告BT.1702“Guidance for the reduction of photosensitive epileptic seizures caused by television”(テレビ映像による光感受性発作を抑えるための指針)が成立した⁶⁾。基本的な部分はITCガイドラインを踏襲している。それを受けてNHK、民放連は、ガイドラインを修正した⁷⁾。映像の危険性を判定する際の明滅の閾値や画面中に占める明滅部分の最小比率など、勧告案と日本の現行ガイドラインとではいくつかの点で異なっている。

b. ガイドライン制定の効果

(i) ガイドライン制定の目的：ITCのガイドラインによれば、テレビ自体は明滅により映像を表現する媒体であり光感受性を強く有するなどの人もいるため、テレビによる症状の誘発を完全に防止することは不可能であると考えている。映像表現の自由なども考慮してバランスをとって、なるべく件数を減少させることがガイドラインの目的である。導入以来、ITCはガイドラインを数回修正してきた。1998年修正版では純粋赤色のフリッカーを禁止範囲に追加し、最新版(2001-2002年修正版)では輝度フリッカーの定義と推奨測定方法を変更した。それを受けてNHK、民放連は、ガイドラインを修正した²⁾。現在、ITCはOffice of Communications(Ofcom)に吸収されたが、OfcomはITCガイドライン

を継続して採用している。

(ii) テレビ画像の評価法：日本で導入されたNHK・民放連の共通ガイドラインは比較的簡単に書いてあり、映像がガイドラインに準拠していることを確認するための測定方法などの詳細は各放送局に任せられている。通常のテレビ用の波形モニタを用いて測定することは可能であるが、例えば、明滅している領域は全画面の面積の何割を占めているか、どこに輝度の差分がガイドラインに指定された閾値を超えているかなどを判断することは場合によって困難である。イギリスでは自動映像測定機器“Harding FPA flash & pattern analyser”が開発され、ITCガイドラインに映像が準拠していることを確認できる¹⁾。解析は赤点滅、空間パターン、輝度点滅、長時間の基準値以下点滅の4項目について行うものである。日本でも類似の参考測定機が開発されている¹⁾。

(iii) ガイドライン制定の効果：ポケモン事件を契機に、日本でもイギリスITCと同様に放送映像のガイドラインがNHK・民放連を通じて制定され、急激かつ頻繁な明暗変化などによる刺激的な映像演出を慎むよう番組制作者に注意が喚起されてきた。また、近年ではテレビアニメの放映時には視聴者への注意喚起も行われてきた。実際、ポケモン事件以降、放送番組の視聴者が数十名以上同時に光感受性発作を引き起こした例は報告されておらず、少数の個別発症件数も図に示す国立療養所静岡神経医療センターで調査した患者数の推移のように、ガイドライン制定を境に3年後の2001年末には1/7以下に減少している⁸⁾。

c. テレビ番組以外の映像

テレビ映像に起因する光感受性発作の発症件数が減少している一方で、テレビ番組以外の映像視聴時の発症件数は増加傾向を示している。図7.69中にある事例の大半は、ビデオゲーム、パソコンディスプレイ、携帯型ゲーム機画面を視聴中に発症したものである。これら以外にもVRエンターテインメント、立体映画の体験中や、手持ちカメラによる手振れや意図的な回転などによって大きく動揺する映像の視聴中に多くの観客が気分を悪くして途中退出した事例が数多く報告されている。以下にマスコミに報じられた代表的な事例を2つ示す¹⁾。

(i) 映画：2002年のカンヌ国際映画祭の招待作品であり、東京国際ファンタスティック映画祭のクロージング作品ともなったフランス制作映画「アレックス(原題：Irreversible)」である。この作品は、画面の大きな揺れや回転を意図的に与えることによって観客の心理的動揺を誘発する映像演出手段が多用されており、各

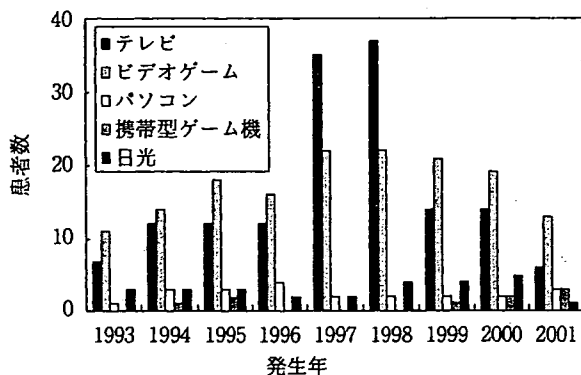


図 7.69 「ポケモン発作事件」を除いた光感受性発作発症患者数
 [テレビ東京プレスリリース、「アニメーション等の映像手法に関するガイドライン逸脱について」の図 2B を引用]

上映館において多数の観客が気分を悪くして途中退出したことが話題となった。

(ii) ビデオ上映： 2003年7月8日に松江市立第2中学校での語学授業中のビデオ上映時に多数の生徒が気分を悪くし、そのうち36人が病院に搬送された事件である。この授業では、同校以外の語学指導助手が手持ちカメラで撮影した映像が、プロジェクタを用いて大型スクリーン上へ映写されていた。問題の映像は手持ちカメラ撮影特有の不規則な大きな揺れが続くものであったが、事件以前に同じ内容の映像をテレビで上映した同市内の別の学校においては問題が生じていなかったため、画面(視野角)の大きさが影響した例と考えられる(詳しくは7.2.4項参照)。

d. まとめ

映像が視聴者に及ぼす影響をできるだけ少なくするためには、テレビの視聴方法も重要な役割を果たしていることが指摘されており、明るい部屋で受像機から離れて見るなど「テレビの見方」に関する適切な情報を視聴者に提供することは予防手段として有効である。それにもかかわらず、2006年3月22日に子ども向け英語教育番組「セサミストリート」では、数字を大きく映すシーンで、背景の画面が1秒間に12回点滅する映像が、計10秒間流れた。同じくバラエティー番組「ハロー！モーニング」では、白黒の渦巻き模様が画面の大部分を占める映像が、計1分間流れた⁹⁾。幸いなことに子どもが体調を崩すなどの健康被害は生じていない。ユビキタス社会の到来で、多様なメディアの拡がり、大画面化や近距離での個人視聴などの視聴環境の変化に伴い、この種の健康被害がますます増加することが懸念される。

[飛松省三]

引用文献(7.4.1項)

- 1) 総務省, 「コンテンツの生体への影響に関する調査・研究報告書」, 2004.
http://www.soumu.go.jp/s-news/2004/pdf/040318_1_b1.pdf.
- 2) Independent Television Commission in U. K. "Guidance Note for Licensees on Flashing Images and Regular Patterns in Television", 1994, 1998, 2001-2002.
http://www.ofcom.org.uk/consult/condocs/Broadcasting_code/broadcasting_code/annex8/#content.
- 3) 厚生科学特別研究 研究報告書, 「光感受性発作に関する臨床研究」, 1998.
- 4) G. F.A. Harding, 'TV can be bad for your health', *Nat Med.*, 4(3), 265-267 (1998).
- 5) 日本放送協会, 民間放送連盟, 「アニメーション等の映像手法に関するガイドライン」, 1998.
<http://www.nhk.or.jp/str/publica/dayori/dayori98-10/kaisetsu1-2-j.html>.
- 6) Recommendation ITU-R BT.1702, "Guidance for the reduction of photosensitive epileptic seizures caused by television", 2005.
- 7) NHK新放送ガイドライン, 「アニメーション等の映像手法に関するガイドライン」, 2006年3月.
- 8) Y. Takahashi, T. Fujiwara, 'Effectiveness of Broadcasting Guidelines for Photosensitive Seizure Prevention', *Neurology*, 62(6), 990-993 (2004).
- 9) テレビ東京プレスリリース, 「アニメーション等の映像手法に関するガイドライン逸脱について」
<http://www.cdirect.ne.jp/tvtokyo/jpn/press/pubfile/00000115.pdf>.

7.4.2 映像酔い・立体視覚疲労を防ぐために

映像情報メディア産業の急速な発展とディスプレイ開発技術の進展とにより、高精細・大画面のディスプレイで、より臨場性の高い映像を視聴することができるようになってきた。このような技術革新により、映像がより身近になり、誰もがいつでも好きなときに見たい映像を迫力ある環境で楽しめる状況になりつつある。このような映像の技術革新においては、人間の知覚的特性に十分に配慮したインターフェース技術の構築が必要不可欠であり、これを軽視すれば、映像による健康への好ましくない影響を誘発する可能性も否定できない。

映像による好ましくない生体影響のうち、光感受性発作については、放送業界を中心にガイドラインが制定され¹⁻³⁾、実際に運用されている(4.1節参照)。これに比較すると、映像酔いや立体映像による視覚疲労については、現状では、立ち遅れているといわざるを得ない。

映像酔いや立体映像による視覚疲労による不快症状は、集中力や思考力を低下させる恐れがあり、映像を利用した作業や、娯楽映像であってもその視聴後の作業などでは、こうした症状の発症は、状況により非常に危険

うつ病

織部直弥 川崎弘詔 神庭重信

解説

うつ病は、精神科系の専門領域外来のみならずプライマリケアの診療現場で頻りに遭遇する疾患の1つである。地域住民調査によると、わが国においては有病率が1.2~4%、生涯有病率が6.7~16%であり、欧米諸国に比べるとやや少ないものの、非常に頻度の高い疾患である。一般外来におけるうつ病の頻度も、報告にばらつきはあるものの、少なくとも5%はあると推測される。また、うつ病の初診診療科は、その約65%が内科系診療科であり、約10%しか精神科系専門外来に初診することはないという報告もなされている。

また、うつ病は基本的に治癒の可能性が高い疾患であるが、症状に自殺念慮や企図が含まれ、また難治例や遷延例も存在するため、初期治療の重要性は強調されてしかるべきであろう。

うつ病を含む精神疾患に対する治療アルゴリズムは、近年さまざまなものが考案され報告されているが、実際の臨床現場への導入は、それほど進んではいない。

本章ではプライマリケア領域でのうつ病の治療における留意点を紹介する。

定義・概念

近年の精神科臨床において用いられる、精神障害の一般的な診断基準であるICD-10やDSM-IV-TRにおいては、うつ病は気分障害の下位分類として定義されている。

気分障害とは、通常みられない程度の抑うつ的な、あるいは高揚した感情が体験され、そのうえさまざまな身体的な自律神経症状も加わることで、社会機能や生活機能のほとんどの領域に障害をもたらすという精神障害のカテゴリーである。気分障害はさらに細かく分類されるが、うつ病相のみが存在するものは大うつ病性障害や気分変調性障害、また躁病相（軽躁病相）が存在するものは双極性障害や気分変調症などと分類される。双極性障害においては、治療の第1選択薬もうつ病とは異なり、入院に至るケースもより多くなるため、躁病エピソードの既往が疑われる症例では、専門医に紹介することが望ましい。

以下では、気分障害のなかでも、うつ病相のみを持つ疾患、すなわちDSM-IV-TRにて大うつ病性障害と分類される症例を念頭に置き

ながら、プライマリケアで要求される水準の「うつ病」の診断・治療について概説する。

診断

1. うつ病を疑う愁訴・症状

うつ病の症状を整理するとき、以下のように感情障害、欲動障害、思考障害、身体症状の4つに分けて考えると理解しやすい。うつ病は、活動低下、元気がないというイメージで捉えられやすいが、基本的に気分障害であるということを念頭に置くことが肝要である。

(1) 感情障害

悲哀感、絶望感、抑うつ気分。「気がめいる」「気が沈む」「憂うつ」「うっとうしい」「つらい」「苦しい」「何も感情を感じない」などと表現される。症状は表情、動作、姿勢などにも表れ、表情表出の柔らかさは失われ、硬くなり、口調は単調、声も小さくなり、発語の数が少なくなって、しゃべるスピードも遅くなる。また、うつむきがちの姿勢になり、活動性も低下する。

これらの症状は、朝が悪く、夕方に改善するという日内変動を持つことが多い。こうし

た精神症状は、身体症状とは違い、患者自ら訴えることは少なく、医療側からの問いかけによってはじめて、訴えられることが多いことにも注意を要する。

(2) 欲動障害

意欲、行動の低下。食欲、性欲、睡眠欲も低下することが多い。「億劫」「やる気が出ない」「気力がわからない」などと表現される。具体的には、外界への関心の低下、興味の喪失(新聞・テレビが面白くない。今まで興味があったことが面白くなくなった)、食欲低下(味覚障害〈食べ物の味がしなくなった、おいしくなくなった〉)、おしゃれをする気がなくなった、異性に興味がなくなった、睡眠障害(熟眠感がない、早朝覚醒、中途覚醒、就眠困難)などが訴えられる。

(3) 思考障害

思考面では思考の過程と内容に変化が生じる。思考の過程で生じる症状は、思考が滑らかに進まなくなることである。思考が進まず患者自身は、頭が働かなくなったと自覚していることが多い。他覚的には発語が著しく遅くなり、言語的コミュニケーションが困難になる。同時に、行動も遅くなる。これらを専門用語で思考・行動抑制という。同時に物事を決断する能力も低下し、迷いやすく、小さなことでも決断ができなくなる。思考の内容は、ネガティブとなり、悲観的、自責的、自己卑下的な内容が多くなり、堂々巡りとなっていることが多い。

(4) 身体症状

うつ病でみられることの多い身体症状を、表1にまとめた。プライマリケアでは、身体症状が受診のきっかけになることが多く、前述のように精神症状に比べて訴えが多いため、身体症状のみにとらわれやすい。主として、身体的な自律神経系の不定愁訴が多いという特徴があるが、大病を契機にしてうつ病が発

症する場合も少なくない。表1のような身体症状があり、検査で異常がみつからない場合は、うつ病を鑑別診断として考えるべきであろう。また、虚血性心疾患、糖尿病などの生活習慣病、脳卒中後や癌患者にうつ病の併発率が高いとされており、これらの患者の精神面での評価は重要である。

2. 初診時に必要な検査

うつ病の診断確定のための検査はないが、器質的疾患の鑑別診断のために検査が必要である。一般血液検査、生化学検査、甲状腺機能などの内分泌検査に加え、頭部CTやMRIなどの脳画像検査、および意識障害の除外診断として脳機能検査(脳波)を施行することが望ましい。また、身体症状によって、循環器系、消化器系、呼吸器系、脊椎、頸椎などの検査も必要となる。

3. 鑑別診断

(1) 身体疾患に伴ううつ病

うつ病の原因となりやすい疾患として、以下のようなものがある。

内分泌代謝疾患：甲状腺機能障害(機能低下症)、副腎皮質機能障害、性腺機能障害、電解

表1 うつ病の身体症状

1	睡眠障害
2	疲労・倦怠感
3	食欲不振
4	頭重・頭痛
5	性欲減退
6	便秘・下痢
7	口渇
8	体重減少
9	めまい
10	月経異常
11	首、肩のこり

(更井, 1990より改変)

表2 大うつ病エピソードの診断基準 (DSM-IV-TR)

- A 以下の症状のうち5つ（またはそれ以上）が同じ2週間の間に存在し、病前の機能からの変化を起こしている。これらの症状のうち少なくとも1つは、(1) 抑うつ気分または (2) 興味または喜びの喪失である。
注：明らかに、一般身体疾患、または気分不一致しない妄想または幻覚による症状は含まない。
- (1) その人自身の言明（例：悲しみまたは、空虚感を感じる）か、他者の観察（例：涙を流しているように見える）によって示される、ほとんど1日中、ほとんど毎日の抑うつ気分。
 - (2) ほとんど1日中、ほとんど毎日の、すべて、またはほとんどすべての活動における興味、喜びの著しい減退（その人の言明、または他者の観察によって示される）。
 - (3) 食事療法をしていないのに、著しい体重減少、あるいは体重増加（例：1カ月で体重の5%以上の変化）、またはほとんど毎日の、食欲の減退または増加。
 - (4) ほとんど毎日の不眠または睡眠過多。
 - (5) ほとんど毎日の精神運動性の焦燥または制止（他者によって観察可能で、ただ単に落ち着きがないとか、のろくなったという主観的感覚ではないもの）。
 - (6) ほとんど毎日の易疲労性、または気力の減退。
 - (7) ほとんど毎日の無価値感、または過剰であるか不適切な罪責感（妄想的であることもある。単に自分をとがめたり、病気になったことに対する罪の意識ではない）。
 - (8) 思考力や集中力の減退、または決断困難がほとんど毎日認められる（その人自身の言明による、または、他者によって観察される）。
 - (9) 死についての反復思考（死の恐怖だけではない）、特別な計画はないが反復的な自殺念慮、自殺企図、または自殺するためのはっきりとした計画。
- B 症状は混合性エピソードの基準を満たさない。
- C 症状は、臨床的に著しい苦痛、または、社会的、職業的、または他の重要な領域における機能の障害を引き起こしている。
- D 症状は、物質（例：乱用薬物、投薬）の直接的な生理学的作用、または一般身体疾患（例：甲状腺機能低下症）によるものではない。
- E 症状は死別反応ではうまく説明されない。すなわち、愛するものを失った後、症状が2カ月を超えて続くか、または、著明な機能不全、無価値感への病的なとらわれ、自殺念慮、精神病性の症状、精神運動抑止があることで特徴づけられる。

(高橋ら訳, 2004より一部改変)

質異常（特に低ナトリウム血症）。

中枢神経疾患：パーキンソン病、多発梗塞性認知症、アルツハイマー型認知症、正常圧水

頭症、慢性硬膜下血腫、脳腫瘍、多発性硬化症、高次脳機能障害、脳外傷後遺症、脳炎後遺症。

その他：膠原病、悪性腫瘍、遺伝性疾患、感染性疾患、糖尿病、更年期障害。

これらの疾患が疑われる場合は、まずこれらに対する診断を確定させるべきである。

(2) 薬の副作用としてのうつ状態

抗精神病薬、ステロイド薬、免疫抑制薬、インターフェロンなどのサイトカイン系製剤、女性ホルモン製剤、その他の副腎皮質ホルモン製剤、レセルピン（アポプロロンなど）などの薬剤によっても、うつ状態を呈することがある。

(3) 他の精神疾患

統合失調症や認知症の初期にも、うつ状態を呈することがある。また、双極性障害のうつ病相との鑑別は重要であるため、気分高揚のエピソードがある、軽躁病あるいは躁病のエピソードがある（本人は自覚していないことが多い）、うつ病・双極性障害の家族歴がある、大うつ病エピソードを繰り返している、幻覚、妄想などの精神症状を伴う場合などは、専門医に相談することが望ましい。

4. 確定診断

うつ病の診断においては、客観的指標となるマーカーなどが存在しないため、症状の組み合わせによって判断することになる。現在広く用いられているDSM-IV-TRの診断基準を示す（表2）。

この診断基準に基づき、以下の点を基準にうつ病の診断が可能である。

- ①表2の症状のうち、少なくとも(1)抑うつ気分、もしくは(2)興味、喜びの喪失のいずれかを含む、5つ以上の症状がみられること
- ②それらの症状が2週間以上続いていること

- ③薬物の影響や、他の疾患が鑑別できること
- ④症状によって、社会機能・生活機能に障害がもたらされていること
- ⑤これらの症状は、愛するものを失ったことに起因するものではないこと

また、スクリーニングの方法としては、「二質問紙法」が簡便かつ有用である。これは、「抑うつ気分」と「興味や喜びの喪失」があるかないかを自己記入してもらう方法で、2つとも存在する場合には、うつ病の90%以上をスクリーニング可能とされている（表3）。

その他の簡単なうつ病のスクリーニング方法として、患者が自己記入することで点数を加算し、うつ病を評価できるツングの自己評価うつ病尺度（SDS）をもとにした日本版 SDS という心理テストがある。これは、保険点数が80点加算され、簡便な検査法として有用であると考えられる。

管理・治療

1. 管理・治療の目標

抑うつ症状が完全に消失して、病前の社会適応状態にまで回復することが、うつ病の治療目標となる。また、うつ病は自殺という手段で死に至る病気であるので、自殺念慮の有無には常に注意をしておく必要がある。

2. 治療

(1) 精神療法

まずは、治療関係を確立させることが非常

表3 二質問紙法によるうつ病スクリーニング

I) この1カ月間、気分が沈んだり、憂うつな気持ちになったりすることがよくありましたか？	○	×
II) この1カ月間、どうしても物事に対して興味がわかない、あるいは心から楽しめない感じがよくありましたか？	○	×

に重要である。治療に先立って、患者の訴えを十分に傾聴したうえで、病気の説明、治療方針の説明を行う。治療関係を確立するうえでは、笠原による小精神療法（表4）が参考になる。

(2) 薬物療法

a. 急性期治療

軽症、中等症のうつ病に対するアルゴリズムを図に示す。このアルゴリズムは、DSM-IV-TRの診断基準で、軽症から中等症と判断されるものを対象としている。重症例や、精神病性の特徴を伴う症例は、専門医に紹介することが望ましい。

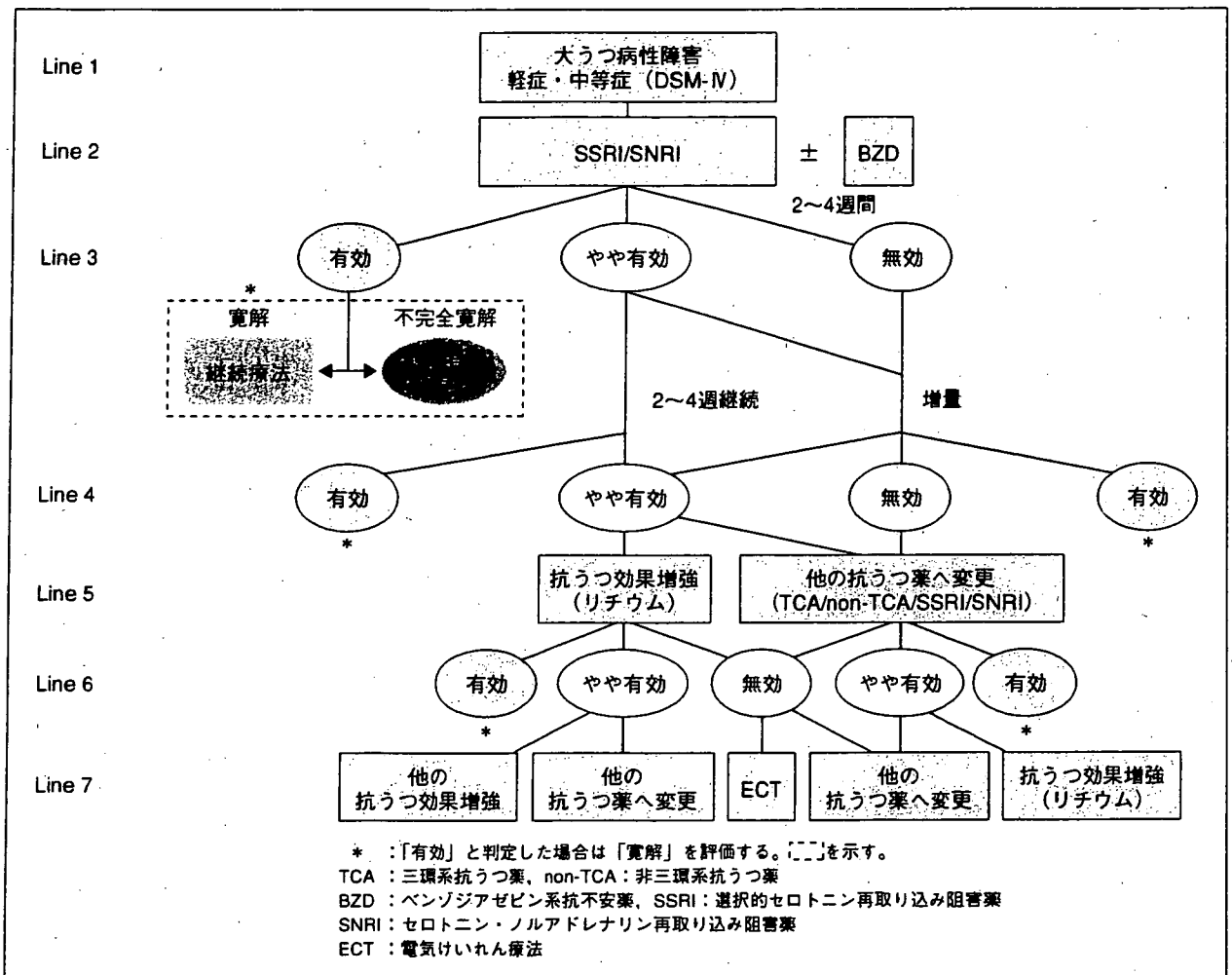
第1選択薬は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、もしくはセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）となる。三環系抗うつ薬は、副作用や忍容性の面から、第1選択からは外されている。現在、わが国で使用可能なSSRIには、パロキセチン塩酸塩水和物（パキシル®）、フルボキサミンマレイン酸塩（ルボックス®、デプロメール®）、

表4 うつ病の小精神療法

1) 感情障害という病気であって単なる怠けではないことを本人ならびに家人に告げる。
2) 急性期にはできる限り精神的休息をとるよう指示する。特に発病間もないとき、できるだけ早く休息に入るのが有効であることを告げる。
3) 薬物が治療上必要である理由を説明し、無断で服薬を中止しないよう求める。
4) 次第に精神的な苦痛は減っていくが、完治には少なくとも3カ月、ときには6カ月はかかることをあらかじめ告げる。
5) 治療中一進一退のあることを告げる。したがって、治療途中で悪化するようなことがあっても悲観しないように告げておく。また、特に終末期には理由のない短い気分動揺があることも告げておく。
6) 治療中、自殺などの自己破壊的行為をしないことを誓約させる。
7) 治療が終了するまで、人生上の重大な決断（例えば自信がないという理由で退職するなど）をしないように勧める。

（笠原，2002より改変）

図 大うつ病（軽症・中等症のアルゴリズム）



(塩江ら, 2003)

塩酸セルトラリン（ジェイゾロフト[®]）があり、SNRIにはミルナシブラン塩酸塩（トレドミン[®]）がある。このうち、塩酸セルトラリンについては、発売当初は専門医による処方推奨されていたが、現在はその注意書きは取れている。

基本的には抗うつ薬による単剤治療が望ましいが、抗うつ薬には即効性はなく、当座の不安の軽減のため、ベンゾジアゼピン系抗不安薬の併用は可能である。注意すべきことは、治療初期4週以降のベンゾジアゼピン系抗不安薬の併用による有用性は明らかでなく、むしろ依存などの問題を生じることも多いため、

投与2～4週後には、漸減、中止すべきであるとされている。

SSRI・SNRIは初期投与量から開始し、2～4週経過して効果が不十分である場合には、2～4週間、できれば6週間かけて維持量まで増量する（表5）。胃腸障害を認める場合は、胃腸薬も同時に処方する。第1選択薬を十分量、十分期間用いても改善を認めない場合は、他のSSRI・SNRIに変更する。それでも効果のない場合は、三環系抗うつ薬や、炭酸リチウム（リーマス[®]など）による増強療法の選択となるが、こういった難治例は専門医に紹介することが望ましい。

表5 SSRI・SNRIの投与量

	初期投与量	維持量
SSRI		
パキシル [®]	10~20mg/日、分1、夕食後	30~40mg/日、分1、夕食後
ルボックス [®] 、デプロメール [®]	50mg/日、分2、朝夕食後	150mg/日、分2、朝夕食後
SNRI		
トレドミン [®]	25~50mg/日、分2、朝夕食後	60~100mg/日、分2、朝夕食後

副作用としては、投与開始から1~2週間の初期に起こる嘔気、便秘、薬剤によっては下痢などの消化器症状や、一過性に不安、焦燥が強くなる中枢神経症状の頻度が高い。しかしいずれも、継続的に内服することで消失することが多い。

b. SSRI・SNRIの副作用について

SSRIは前述したように、比較的副作用が少なく安全な薬剤とされているが、投与初期と増量時および終了時のマネジメントが重要である。

賦活症候群 (Activation Syndrome) : 特に投与初期と、薬剤増量時に起こりやすいとされている。症状としては、不安、不眠、焦燥感などの比較的軽度のものから易刺激性、衝動性、敵意、パニック発作、アカシジア、軽躁、躁状態などの重篤な症状も報告されている。薬剤の減量あるいは中止が必要な場合もある。最も問題視されているものは、これらの症状から、衝動的に自傷行為、自殺行為が出現することであり、2004年に報告された米国の文献では、投与初期9日間まではその危険性が高まるとしている。米国の例にならない、わが国でも当初は18歳未満でのSSRIの投与は禁忌となっていたが、最近警告に段階が下がっている。比較的若年者に発現が多いとされており、投与の際は家族や本人に対しての十分な説明と注意が必要である。メカニズムとしては、投与初期に脳内セロトニン系の一時的な賦活が起こり、症状が出現すると考えられている。特に、不安焦燥が強い患者、自殺念慮

が認められる患者に対しては、SSRIは少量から徐々に増量する必要がある。

セロトニン症候群 (Serotonin Syndrome) : セロトニン作用薬との併用時にみられる。急激な脳内セロトニン濃度の上昇により数分~数時間の間に発現する。セロトニン再取り込み阻害を有する抗うつ薬の大量投与や、これらと相互作用を起こす薬剤との併用によって危険性が上昇する。頻度としては1%未満と非常にまれな副作用であるが、出現すると重篤となりやすいため注意が必要である。おもな臨床症状としては、精神症状の変化(錯乱、軽躁状態)、不安、焦燥、興奮、発汗、幻覚、反射亢進、ミオクローヌス、戦慄、頻脈、振戦、下痢、協調運動障害、発熱など(3つ以上)が現れる。異常が認められた場合には、投与を中止し、水分補給などの全身管理とともに適切な処置を行う。

対処法としては、原因薬剤の即時中断と補液投与、ベンゾジアゼピン系薬(クロナゼパム<リボトリール[®]など)、ジアゼパム<セルシン[®]など)、ロラゼパム<ワイパックス[®]など)、シプロヘプタジン塩酸塩水和物* (抗セロトニン作用:ペリアクチン[®]など)の投与を行う。24時間以内に改善することが多い。

断薬症候群 (Discontinuation Syndrome) : SSRI・SNRIの急激な中止に起因し、精神症状として、不安、焦燥感、イライラ、その他の不定愁訴が出現する。セロトニン症候群ほど重篤ではないが、一見、うつ病の悪化と見間違われやすい。進行すると、重篤になる場合

がある。1997年、Haddadらが提唱した。患者には、急激に中止をしないように注意を求め、また、中止する場合は、ゆっくり断薬することが必要である。血中半減期の早い薬物で発現が多いといわれている。

併用禁忌・併用注意：SSRIは肝代謝酵素阻害作用が強く、併用する薬剤の代謝に影響を及ぼし、その血中濃度を変化させる可能性があるため、注意が必要である。フルボキサミンマレイン酸塩は肝薬物代謝酵素CYP1A2、CYP3A4、CYP2D6、CYP2C19の阻害作用を有することが知られており、特にCYP1A2阻害活性は強いと考えられている。パロキセチン塩酸塩水和物はCYP2D6の阻害作用を持つ。表6に両薬剤の併用禁忌薬と併用注意薬をまとめた。

*保険適用注意

c. 維持療法

早期における抗うつ薬の減量・中止は、再燃の大きなリスクとなるため、副作用が管理できれば、寛解後6カ月以上は急性期と同用量で維持することが望ましい。寛解が6カ月以上続いた後、2～4週ごとに徐々に減量していくようにする。

3. 管理

うつ病患者の自殺率は、一般人口のそれよりも20倍も高いといわれている。したがって、プライマリケアにおけるうつ病治療の際にも、希死念慮、自殺企図には注意をしておく必要がある。特に、治療開始直後や回復期の初めには、慎重な観察をしなければならない。不安・焦燥感が強い場合には、一般的に自殺の注意が必要である。それらのときには専門医

表6 SSRIの併用禁忌・併用注意薬

	フルボキサミンマレイン酸塩	パロキセチン塩酸塩水和物
併用禁忌薬	セレギリン塩酸塩、チオリダジン塩酸塩、チザニジン塩酸塩	セレギリン塩酸塩、チオリダジン塩酸塩
併用注意薬	炭酸リチウム L-トリプトファンを含有する製剤 セロトニン作用薬、トリプタン系薬剤(スマトリプタンコハク酸塩など)、SSRI、トラマドール塩酸塩 抗てんかん薬(フェニトイン、カルバマゼピン) 三環系抗うつ薬(イミプラミン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩) ベンゾジアゼピン系薬剤(アルプラゾラム、プロマゼパム、ジアゼパムなど) オランザピン メキシレチン塩酸塩 β遮断薬(プロプラノロール塩酸塩) キサンチン系気管支拡張薬(テオフィリンなど) シクロスポリン クマリン系抗血液凝固薬(ワルファリンカリウム) 出血傾向が増強する薬剤(非定型抗精神病薬、フェノチアジン系抗精神病薬、三環系抗うつ薬、アスピリンなどの非ステロイド抗炎症薬、ワルファリンカリウムなど)	セロトニン作用薬(炭酸リチウム、SSRI、トリプタン系薬剤(スマトリプタンコハク酸塩など)、セロトニン前駆物質(L-トリプトファン、5-ヒドロキシトリプトファン)含有製剤または食品など、トラマドール塩酸塩、リネゾリド、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)含有食品など) フェノチアジン系抗精神病薬(ペルフェナジン、リスベリドン) 三環系抗うつ薬(アミトリプチリン塩酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩、イミプラミン塩酸塩) 抗不整脈薬(プロパフェノン塩酸塩、フレカイニド酢酸塩) メトプロロール酒石酸塩 キニジン硫酸塩水和物、シメチジン、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、リファンピシン ホスアンプレナビルカルシウム水和物とリトナビルの併用時 ワルファリンカリウム ジゴキシン 止血・血液凝固を阻害する薬剤(非ステロイド抗炎症薬、アスピリン、ワルファリンカリウムなど) 出血症状の報告のある薬剤(フェノチアジン系抗精神病薬、非定型抗精神病薬、三環系抗うつ薬など) アルコール

(添付文書より作成)

への紹介が望ましい。表7に自殺の危険因子となる項目を挙げた。自殺のリスクが高いと判断される症例は、入院施設のある専門機関へ紹介すべきである。紹介の際には、入院の必要性について、本人に適切な判断ができない状態である可能性もあるので、保護者となり得る者（後見人、配偶者、親権を行う者など）と一緒に受診させるようにする。

近年、わが国では自殺者が増加しており、1998年から持続的に年間3万人を超える事態となっている。WHOによる後方視的調査によると、自殺者の約98%がなんらかの精神疾患に罹患しており、約30%がうつ病であったとの報告がある。現在、わが国では自殺対策基本法が制定され、うつ病に対して、行政からプライマリ医療機関へのさまざまな啓発、教育などが計画され、実行に移されている。

経過・予後

うつ病の多くは睡眠障害、食欲不振などが

表7 自殺の危険を評価する項目

- | |
|--------------------|
| 1) 自殺念慮・企図、その計画 |
| 2) 自殺手段の入手 |
| 3) 自殺と関連する幻覚・妄想の存在 |
| 4) 過去の自殺未遂歴 |
| 5) 家族に自殺者 |

(日本医師会編, 2004より改変)

ら始まり、徐々に抑うつ気分、意欲の低下などの精神症状が出現し、大うつ病エピソードを満たすようになる。適切な治療を行えば、多くは3カ月程度で改善する。病相から回復すると、正常な状態に戻り、後遺症状も残さないことが特徴といわれていたが、一部の症例では完全に寛解せず、慢性化、遷延化するものもある。うつ病患者の15%は、社会復帰ができていないという報告もある。

また、うつ病は再発率が高く、50~60%が2度目のエピソードを持つといわれる。予後不良の指標としては、気分変調性障害の併存、エピソードの繰り返し、アルコールなど物質依存性障害や不安障害の存在などがある。

患者・家族への説明のポイント

①表4を参照。

②特に、うつ病は怠けではなく病気であること、休養が大事であること、治る病気であることなどはしっかりと説明しておく。

[参考文献]

- 更井啓介：躁うつ病の身体症状。躁うつ病の臨床と理論（大熊輝雄編）。p97, 医学書院, 東京, 1990.
- 笠原 巖：薬物療法を補完する小精神療法と社会復帰療法。気分障害の治療ガイドライン（「精神科治療学」編集委員会編）。p79, 星和書店, 東京, 2002.
- 鈴木竜世 他：職域のうつ病発見及び介入における質問紙法の有用性検討。精神医学 45：699, 2003.
- 塩江邦彦 他：大うつ病性障害の治療アルゴリズム。気分障害の薬物治療アルゴリズム（精神科薬物療法研究会）。p19, じほう, 東京, 2003.
- 高橋三郎 他 訳：DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル 新訂版。医学書院, 東京, 2004.
- 神庭重信：プライマリ・ケア医へのアドバイス。今日のうつ病（上島国利 他編）。アルタ出版, 東京, 2004.
- 日本医師会 編：自殺予防マニュアル 一般医療機関におけるうつ状態・うつ病の早期発見とその対応。明石書店, 東京, 2004.
- 川上憲人：世界のうつ病, 日本のうつ病-疫学研究の現在。医学のあゆみ 219：925, 2006.

うつ病

診断

■うつ病の代表的な症状：①ほとんど毎日の抑うつ気分、②興味、喜びの著しい減退、③著しい体重減少、あるいは体重増加、④睡眠障害、⑤精神運動性の焦燥または制止、⑥易疲労性、気力の減退、⑦無価値感、不適切な罪責感、⑧思考力や集中力の減退、⑨自殺念慮、自殺企図。

■上記①～⑨のうち5つ以上の症状が2週間以上存在（①または②のうち少なくとも1つは必須）している。

■これらの症状により、著しい苦痛、社会機能の損失が引き起こされている。

■これらの症状は、身体疾患や薬物によるものではない。

■これらの症状は、愛するものを失ったことに起因する反応ではない。

■以上を満たすとき、DSM-IV-TRでは大うつ病エピソードと診断される。

治療

※急性期治療は、寛解を目標として治療計画を立てる。

※可能な限り抗うつ薬の単剤療法が望ましい。

※薬物療法の失敗は「多すぎる初期用量と少なすぎる維持用量」および「短すぎる投与期間」によってもたらされる。

※最小治療用量から開始し、効果が得られるまで、承認された治療用量の上限まで十分に増量し、十分な期間用いる。

※第1選択薬は、SSRI（パロキセチン塩酸塩水和物〈パキシル[®]〉、フルボキサミンマレイン酸塩〈ルボックス[®]、デプロメール[®]〉、塩酸セルトラリン〈ジェイゾロフト[®]〉）、もしくはSNRI（ミルナシブラン塩酸塩〈トレドミン[®]〉）である。

※治療初期は、不安の軽減のために抗不安薬を併用することもあるが、最長4週間とする（あらかじめ説明しておくこと）。

※再燃・再発防止のため、寛解後も6カ月程度は、急性期と同じ量の抗うつ薬を継続することが望ましい。

※本人や家族に対し、病気の説明を十分に行い、休養できる環境がもたらされるように配慮する。

処方例

治療開始時

①（以下のいずれかを選択）

●パキシル錠（10mg） 1～2錠 分1 夕食後

●ルボックス錠 または デプロメール錠（25mg） 2錠 分2 朝 夕 食後

●トレドミン錠（25mg） 1～2錠 分2 朝 夕 食後

上記に加え、必要に応じて以下の②～④を処方

②不安、焦燥が強い場合（いずれかを選択）

- ワイパックス錠 (0.5mg) 3錠 分3 食後
- ソラナックス錠 (0.4mg) 3錠 分3 食後

③不眠が存在する場合（いずれかを選択）

- マイスリー錠 (5/10mg) 1錠 分1 就寝前
- レンドルミン錠 (0.25mg) 1錠 分1 就寝前

④胃腸障害の副作用が出現、もしくは予想される場合

- ガスモチン錠 (5mg) 3錠 分3 食後

上記投与量では十分な改善を認めない場合

①の抗うつ薬を下記の投与量を最大として、効果があるまで徐々に増量

投与開始後、2～4週間継続して薬剤の効果が不十分であるときには、2～4週間、できれば6週間かけて徐々に維持量まで増量。②③は4週間を目安に中止することが望ましい。

- バキシル錠 (20mg) 2錠 分1 夕食後
- ルボックス錠 または デプロメール錠 (50mg) 3錠 分2 朝 夕 食後
- トレドミン錠 (25mg) 4錠 分2 朝 夕 食後

維持療法

再燃、再発防止のため、急性期に用いた抗うつ薬と同量を6カ月以上投与する。減量の際には、離脱症状に注意しつつ、2～4週間ごとに総量の1/4程度ずつ減量する。

■高齢患者に対する投薬の注意点

- 高齢患者に対しては、SSRI、SNRIともに最小投与量から開始し、増量もゆっくりと行う。
- 抗不安薬、睡眠導入薬により、眠気、転倒、せん妄などが出現しやすいので、十分に注意しておく。

どのような場合に専門医に紹介すべきか

- 診断に迷った場合
- 脳の器質的障害が疑われる場合
- 第1選択の抗うつ薬で効果が認められない場合
- 重症のうつ病の場合
- 自殺の危険性がある場合
- アルコール依存症が疑われる場合
- 入院が必要だと考えられる場合
- 慢性化している場合
- 環境調整が困難な場合
- 躁症状が出現した場合

(神庭, 2004)

であると考えられている。

統合失調症の遺伝に関しては、現時点ではほぼ次のように考えられている。

①単一の遺伝子が病因となるのではなく、多数の遺伝子がかかわって発症脆弱性を形成する（多因子遺伝）。

②遺伝と環境の双方が発症に関与する。

②ハイリスク児研究

ある疾病に対する高い発症危険率を持つ人を対象として、その疾病の成因・病態研究を行い、最終的には予防に結び付ける研究をハイリスク者研究という。統合失調症の場合には、統合失調症患者

統合失調症関連遺伝子

1953年のワトソンとクリックのDNAの二重らせん構造の発見以来、DNA、RNA、蛋白質の相互の関連がしだいに解明され、20世紀後半の科学の分野、特に医科学の分野は大きく飛躍することになった。組換えDNA法が発見、その後洗練されていき、ゲノム分野のマーカーの発見手法などの発展も手伝って、メンデルの遺伝方式による単一遺伝疾患、および細胞遺伝学的に明らかになっていた転座等による白血病系の疾患、および癌抑制遺伝子の分野で1980年代から90年代は、病因遺伝子のクローニングがなされた時代であった。これらは、現在の医学の発展に大きく寄与し、現在治療法に大きく活用されている。

20世紀後半から21世紀にかけては、アメリカ主導のヒューマン・ゲノム・プロジェクト時代であり、21世紀初頭、ヒトのゲノムの全遺伝子配列が明らかになった。統合失調症、糖尿病、高血圧、脳梗塞、心疾患等の、メンデルの遺伝方式に従わない多因子遺伝疾患とされていた疾患の遺伝学的解明に重点が置かれるような時代になってきたといえるだろう。現在までの知見では、これらの疾患では疾患への影響が小さな遺伝子が多数かかわっていると推測されている。本項では、すべての統合失調症関連遺伝子群を網羅することはできないので、代表的なものだけを述べさせていただきます。

統合失調症関連遺伝子群

1) DISC 1 (disrupted in schizophrenia 1) :

DISC 1は、スコットランド家系の統合失調症、その他の精神疾患と表現形の連鎖がある1番染色体と、11番染色体の転座不均衡が発見され (Millar et al., 2000.)、そのbreak pointから、クローニングされた遺伝子である (Ma et al., 2002, Ozeki et al., 2003年)。DISC 1は、851アミノ酸からなる転写

因子である。その後もDISC 1のポリモルフィズムを含むハプロタイプが統合失調症に関連すること、および、DISC 1領域が他の家系でも連鎖することなどの報告が集積している。

2) ドパミン関連遺伝子 :

ドパミン受容体遺伝子 (D 1~5) およびドパミントランスポータ遺伝子等の遺伝子改変マウスが作製されている。ノースカロライナ大学のマーク・キャロンらが作製したドパミントランスポータ遺伝子のノックアウトマウスでは、飼っているケージのなかを異常な速さで走り回り続けるという異常な興奮状態が観察された。現在、ドパミン受容体分子については、ハプロタイプhaplotype解析や、他の関連あるアデノシン受容体等とのlinkage disequilibrium (LD) について調べられている。

3) カルシニューリン :

この遺伝子は、マサチューセッツ工科大学の利根川進先生の研究室で発表された研究結果であり、カルシニューリンのポリモルフィズムが統合失調症と有意な相関があると報告されたものである (Gerber et al., 2003)。さらに、遺伝子改変マウスを用いて、種々の行動学的解析により、統合失調症に類似する点を示唆している興味深い研究である。

4) VCFS (Velocardiofacial syndrome) :

22q微小欠失症候群として知られているものであるが、症状として、統合失調症、精神発達遅滞、顔貌の変化、口蓋裂、心奇形を呈するとされている。本疾患の報告は1981年にさかのぼるが、1990年代に同領域にあるCOMT (catechol-O-methyltransferase) 遺伝子が注目され、解析が行われた。さらに、他の領域でも遺伝子探索は継続して続けられている。

者の子どもをハイリスク児として対象とした研究が1960年代より行われてきた。

それらの研究によると、顕在発症以前に、小児期から思春期にかけて、神経運動機能、注意・認知機能に異常が認められ、また仲間となじめない、自己評価が低い、感情的交流に乏しいなどの特徴

がみられるとの報告がある。

④ ストレス—脆弱性モデル

ズビン Zubin, J. らが提唱したモデルで、先天性および獲得性の統合失調症の成因関連因子が組み合わさり脆弱性が形成され、そこにストレスなどの発病惹起因子が加わることにより、精神病エ

5) グルタミン酸受容体

ion channelおよびmetabotropic glutamate receptorに関して、統合失調症のグルタミン酸仮説に基づき、ドパミン受容体と同じく数多くの遺伝子研究が報告されている。いくつかのものは、非常に相関が高く、疾患感受性に影響するという仮説の下に研究が進められている。

6) ゲノムワイドスキャン:

遺伝子解析の経済効率と、タイピングの効率が非常に上昇し、以前に比較して、広範囲の濃密な連鎖解析が可能となっている。日本でも、三重大学の岡崎祐士教授(現・都立松沢病院院長)と筑波大学の有波忠雄教授らが組織し、統合失調症家系を収集し、JSSLG (Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group)と呼ばれるグループを全国的に組織している。2005年度には、第1回の連鎖解析の結果を日本から発表している。世界でも最も解析家数および人数が多いものとなっている(600人以上)。世界で報告された発表を総合すると、必ずしも連鎖する領域は一致していない。勿論、実験の精度の問題、研究対象群のかたよりの問題、人種の問題、診断の問題等が背後にあることが考えられる。

上記に述べたように、種々の遺伝子の解析が統合失調症にて行われているが、その病態生理を明確に解明できるような有力な分子は同定されていないといってもよいだろう。これには、さまざまな要因が絡まっている。たしかに、時代が進歩するにつれて、①遺伝子解析の経済性、効率性の向上は飛躍的に増大してきた。世界的なコラボレーション体制によって、より密度が高く効率のよいSNP(一塩基多型ポリモルフィズム)の正確な情報がデータベースから自由にとれるように

なっている。今後は、それらのマーカーのLDやハプロタイプ解析を行い、遺伝子の同定を行うことが一般的になっていくだろう。②Gene Chipの発達によって、統合失調症の死後脳や白血球サンプルを用いた遺伝子発現解析もさかんに行われている。この分野からも新しいデータがもたらされることだろう。③これは、次に述べる統計学的解析手法と密接な関連があるが、いわゆるサンプル・ポピュレーションをどのように収集するかという問題がある。現在のDSM-IVを用いて罹患群のサンプルの収集を行ったとしても、それが、遺伝的に均一性の高い罹患群のサンプルかどうかは収集時点では不明である(disease heterogeneity)。また、統計学的に処理をする場合、健常非罹患群の質が重要な問題となってくるが(本当に精神疾患に罹患していないのか、身体的疾患は罹患しているのか、など)、コントロール群の定義もまだなされていない状態である。これらは、今後解決されていかねばならない問題であろう。④統計学的解析手法の問題は、上記で述べた問題点を含み、さらに新しい手法の開発がなされていくだろう。ゲノム研究および多因子遺伝研究に特化した研究手法、たとえば分子進化とポリモルフィズムの関係をより明らかにするcladogramによる解析手法等が考えられる。⑤動物モデル: 遺伝子がたとえヒトで同定されたとしても、ノックアウトマウス等の遺伝子改変マウスでの動物行動学的解析が、統合失調症の表現形とどのように結びつくのかという点を明らかにしていかなければならない。これらの点が、統合失調症ならびに多因子遺伝疾患の解析を困難にする問題点だろうと考えられる。

(川崎弘詔)

STEP-BD

米国NIMH双極性障害の縦断的治療研究

● Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder

STEP-BD (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder) とは、米国 NIMH (National Institute of Mental Health) により 1998 年 9 月から 2005 年 9 月までおこなわれた、多施設共同による双極性障害を対象とした薬物療法および心理社会的治療を含む長期的治療効果の検証を目的とする研究の名称である。本研究のなかから、双極性障害の患者群を用いた種々のコホート研究、再発に関する前方視的研究、合併する他の精神医学的問題についての研究、長期的な薬物療法や社会的介入の効果についてなど、多面的かつ膨大なデータが現在までに報告されている。

STEP-BD の目的と方法

本治療研究では、米国での多施設において当初は 5,000 人の双極性障害患者群の抽出が目標とされたが、結果として総計 4,360 人の双極性障害患者を対象としておこなわれた。双極性障害の治療に用いられるすべての臨床的治療において最良の選択を評価する目的で、長期のフォローをおこない、どの治療法あるいは治療法の組み合わせが、患者のうつ病相・躁病相の治療や、再発予防に対して最も有効なのかについて検討された。評価の対象となった治療は、薬物療法から、認知行動療法、家族指向療法、社会リズム療法および心理教育などの心理社会的治療までと、多岐にわたっている。

これまでに得られた結果

STEP-BD においては、本来の研究目的である治療効果の研究結果に加えて、有用な数々の疫学

的、症候学的な知見も得られている。以下では、参加者がそれぞれ 500 人、1,000 人、2,000 人になった時点での、おもな結果を紹介する。

1) First 500 participants

Schneck CD らは、STEP-BD 参加者の最初の双極性障害 I 型および II 型の 500 人を対象に、ラピッド・サイクリング群とそうでない群の人口動勢、病歴、症候学的特徴を比較した。対象の 20% がラピッド・サイクラーであった。また、ラピッド・サイクリング群の特徴として、女性が多いこと、双極性障害 II 型よりも I 型群においてラピッド・サイクリング効果が増強しやすいこと、若年発症が多いこと、研究への参加時にうつ病相であった者が多いこと、参加前の 1 年間における全般的な機能の低下が多くみられること、ラピッド・サイクリング患者群は研究参加前の 1 年間に、有意に多くの回数の軽躁あるいは躁状態、うつ状態を経験していたことなどが観察された。双極性障害 I 型群は II 型にくらべてより精神病を経験しやすいとの結果が報告されているが、精神病の既往の有無によってラピッド・サイクリング群とそうでない群を区別することはできなかったと報告されている。

そのほかには、参加者における心理・社会的サービスの利用についての研究、双極性障害と不安障害の合併についての研究、参加者の lamotrigine の使用に関する横断的研究がある。以上、総計 4 編の論文が報告されている。

2) First 1,000 participants

参加者が 1,000 人になった時点での研究結果は、数多くまた多岐にわたっており、2004 年から現在まで、多数の論文として発表されている。

Perlis RH らは若年発症例において、予後の悪さに寄与する因子について調査をおこなった。その結果、若年発症の患者群は、不安障害や物質乱用の合併の頻度が多くなること、再発率の頻度の上昇、寛解期間がより短縮すること、自殺企図や