

第 108 回日本精神神経学会学術総会

**教 育 講 演**

## 症状精神病

——故きを温ね、新しきを創る——

堀口 淳 (島根大学医学部精神医学講座)

症状精神病の研究は、心身相関の研究の中心課題でもある。およそ身体不全の安定なくして、「脳」や「こころ」は落ち着かないし、またその逆もしかりである。①物盗られ妄想は症状精神病である：高齢者の中には、変形性膝関節症や高血圧、緑内障などの身体疾患が契機となって、物盗られ妄想といった精神疾患へと発展してしまうケースが存在する。この患者群は症状精神病として位置づけられてもよいように思う。②統合失調症は症状精神病である：著者らは、統合失調症群の中には、肝不全によって体液（血液）中の生体物質（ビリルビン）が悪さをして発現する一群、すなわち症状精神病群の存在を考えている。“ごく軽度の核黄疸の表現系としての統合失調症群が存在する”という仮説である。研究のスタートは、間接（非抱合型）ビリルビンが高値となる Gilbert 症候群 (GS) を有し、精神症状が間接（非抱合型）ビリルビンの上昇とともに変動する統合失調症患者を経験したことに始まる。また統合失調症の患者で GS を合併する頻度は、他の精神疾患よりも遥かに高率であることも明らかにした。その後も我々は、この仮説の検証のために、様々な検討を実施しているのである。

<索引用語：症状精神病，物盗られ妄想，統合失調症，ビリルビン>

## はじめに

症状精神病の理解と対策研究は、リエゾン活動を王道に導く。心身相関の研究の中心課題でもあるし、我々精神科医が身体疾患を学ぶチャンスでもある。著者に与えられたテーマは、臨床精神医学の中心課題の 1 つであるとも言い得る。精神疾患や精神神経活動の病因や病態を検討するには、「脳」に拘泥しているだけでは歯が立たない。およそ身体不全の安定なくして、「脳」や「こころ」は落ち着かないし、またその逆も言及できることは、下記の先達たち、賢人たちが、古来から指摘してきたことである。

## I. 先達賢人たちの足跡や偉業など

## 1. かなりな故きを温ね——ヒポクラテスの体液説と島根大学——

紀元前 400～300 年ごろに古代ギリシャのヒポクラテスは、迷信や呪術から医学を経験科学へと発展させたことで知られ、「医学の父」とか「医聖」、あるいは「疫学の祖」などと呼ばれ称される。彼が現場重視の医師として臨床を重んじたことはつとに有名であるが、医師の倫理性と客観性との重要性を説き、それらは『誓い』と題した文章として集典に収められ、『ヒポクラテスの誓い』として現在まで継承されている。

第 108 回日本精神神経学会学術総会＝会期：2012 年 5 月 24～26 日，会場：札幌コンベンションセンター，札幌市産業振興センター

総会基本テーマ：新たな連携と統合——多様な精神医学・医療の展開を求めて——

教育講演 症状精神病——故きを温ね、新しきを創る—— 座長：久住 一郎 (北海道大学大学院医学研究科精神医学分野)

ヒポクラテスが、病気は4種類の体液の混合に変調が生じた結果生じるのであると唱えたが、これがヒポクラテスの四体液説である。著者がここでヒポクラテスの四体液説を論述した理由は、後述する著者らの教室の宮岡剛准教授を中心とした研究グループが、「統合失調症の異種性の1つに、肝臓が第一義的に不全であるために、ビリルビン異常が生じ、二次的に脳が傷害されて発現する統合失調症群が存在する」といった大胆な研究成果を披露するためでもある。すなわち「統合失調症は症状精神病である。肝不全によって体液（血液）中の生体物質（ビリルビン）が悪さをして発現すると考える、いわば体液説なのである」と論じたいためである。

## 2. 故きを温ね

### 1) Bonhoeffer の外因精神反応型 (exogene psychische Reaktionsformen)

症状精神病 (symptomatische Psychose) という呼称は、おもにドイツ語圏で使用されてきた用語であり、英語圏では症状精神病という用語は Mayer-Gross の教科書にみられる程度である。1912年、Bonhoeffer は外因性精神反応型〔のちに外因反応型 (exogene Reaktionstypen)、あるいは外因好発型 (exogene Prädilektionstypen)〕という概念を提唱した。この概念の最大の意義は、「身体的基礎疾患が原因で発現する精神病像は基礎疾患の種類とは無関係に共通性を有する」と述べたことにある。この画期的な考え方は、内因性精神病の発症機序にも大きく貢献している。

### 2) Schneider の「身体的基礎のある精神病 (Körperlich begründbare Psychose)」

その後、Schneider は脳外傷や感染あるいは中毒も外因であるので、「身体的基礎のある精神病」という用語を提唱し、外因反応型には脳器質性精神病も包含すべきであることを明言した。いわゆる「身体因性」である。急性期は意識障害が、また慢性期には知能障害などの認知機能や人格変化が中心病像となろう。

### 3) Wieck の通過症候群 (Durchgangs-Syndrom)

一方、Wieck は、急性型と慢性型との間には意識混濁や認知症、あるいは人格崩壊の概念ではとらえられない移行型が存在することを主張した。移行型の病像は、可逆的で回復可能であることが特徴的であり、臨床的には意識障害がないことを前提としたうえで、Wieck はこれを通過症候群と命名した。ヒトは毎日生理的な通過症候群を体験している。

## II. 新しいを創る

心身相関の概念からすれば、狭義の症状精神病は心身症と対を成す。そこには近年の精神神経免疫学 (psychoneuroimmunology) の発展が大きく貢献しているようである。しかしながら、ここにおいてもなお重要で難解な問題は、個体差の影響と、身体疾患が発症する前から脳の脆弱性を有していたのか否か、といった個体側の要因が、精神症状の発現メカニズムに大きく関与するであろうことである。

### 1. 脳波の見地から

健康な小児の安静覚醒閉眼時脳波には徐波成分が多く、これは中壮年期に一旦影を潜めるが、高齢化すると再び徐波成分の増加がみられる。病的な小児ではノンレム睡眠関連の夢中遊行や意識障害がらみのけいれん発作が、高齢者ではせん妄やレム睡眠関連の寝ぼけがみられやすい。徐波成分の多い年齢層の病的表出の特徴かもしれない。

### 2. 感覚遮断の影響

五感の感覚遮断や、拘禁などの感覚遮断が、元来の精神症状を修飾してしまう。

### 3. 発熱と意識障害

熱性せん妄はそうは単純でない。熱発前せん妄や解熱後せん妄はしばしば観察されるところである。



図1 恩師・柿本泰男愛媛大学名誉教授

### III. 外因による精神障害の2型 (私案)

著者は外因反応型を2つに分けて考えている。その理由は、質量共に同様の外因が、全く同様の状況であるヒトに負荷されたとすれば、そのヒトの「脳」が健康であった場合と、そうではなくて「外因に脆弱性（機能障害ないしは脳傷害、あるいは脳傷害による機能障害）を有する脳」であった場合とでは、おそらくその反応性が、両者で異なってくるはずである、と思うのである。ここでいう反応性とは、もちろん「全く反応なし」でもよいのであるが、反応した場合に発現する精神障害の性質や色彩や量的度合いなど、様々な違いを意味してはいる。しかし、それらの内容は上述した Bonhoeffer の外因精神反応型のいう「共通性」から逸脱はしていない範囲内であると考えている。

かような考えに至った持論の背景には、著者自身の学位論文<sup>2)</sup>の結論からの影響が大きい。すなわち、古くは著者が入局後、恩師・柿本泰男名誉教授（愛媛大学医学部神経精神医学講座）（図1）からいただいた研究テーマであった「パーキンソン病の精神症状」の研究体験が大根底に鎮座しているのである。著者の結論の1つである「パーキ

ンソン病では大脳の萎縮（脳傷害の量）と知能低下（脳傷害に起因するであろう機能障害）とは必ずしも相関しないが、L-DOPA などの抗パーキンソン病薬によって誘発されて発現するせん妄や幻覚症などの精神症状は、知能低下群（機能障害を有する群）ほど誘発されやすい」ということである。すなわち外因（L-DOPA などの抗パーキンソン病薬）によってせん妄や幻覚症などが産出されやすいのは知能低下群であるから、上述の著者の外因反応型私案の后者に相当するのである。

蛇足を記すれば、著者が学位論文に夢中に取り組んでいたちょうどその頃に、すでに小阪憲司名誉教授（横浜市立大学医学部精神医学講座）が、世界に先駆けて「レビー小体病」を発見・提唱され、次々と「パーキンソン病」の位置づけが議論されていたのであったにもかかわらず、著者はそのような重要な論争を全く知らず、不勉強、無知であったと言わざるを得ない。赤面である。そんな中で著者らのグループが学位論文とは別に発表した結論<sup>10)</sup>は、現在のレビー小体型認知症の提唱に外ならないように、今でこそ思うのである。

### IV. 物盗られ妄想は症状精神病である

表1, 2は著者が愛媛大学時代に往診活動をしていた際に、比較的高頻度に関与できた物盗られ妄想のケースの一部である。知的機能の面からは、ほぼ知的には保持されているケース群であり、妄想性障害水準の患者さんたちである。

表1, 2のように、物盗られ妄想の発現の比較的直前、多くは数ヵ月前頃から1年間程度であるが、大抵のケースでは高血圧症や変形性膝関節症などの身体疾患を発症し、例えば症例2ではそれまで通っていた公民館での三味線の稽古に行けなくなったり、症例3では毎朝の日課であったお墓参りに行けなくなった、といったような日常生活の変化がみられていた。この変化は表2に示したように、患者の行動範囲の縮小化や対人交流の狭小化を招来し、元来働き者で世話好きであった自分自身が思うように機能できないといった重大な変化なのである。結果的に患者は他者への迷惑心、

表1 患者の身体疾患と病前性格

症例（妄想症群）	身体疾患	病前性格
1	心臓障害	世話好き，働き者
2	高血圧症，変形性膝関節症	頑固，世話好き
3	高血圧症，変形性膝関節症	実直，世話好き，働き者
4	慢性気管支炎	働き者
5	緑内障	働き者，頑固

表2 物盗られ妄想の発現の状況因

身体疾患の発症や悪化
→行動範囲の縮小
→対人交流の狭小化
→働き者として機能できない自分
→迷惑心，罪業心，つらさ，悔しさ

罪業感，つらさ，悔しさなどに苛まれる。つまり高齢者の中には，変形性膝関節症や高血圧，緑内障などの身体疾患が契機となって，詰まるところ物盗られ妄想といった精神症状へと発展してしまうケースが存在するのである。この群は立派な症状精神病として位置づけられてもよいように思う。

V. 統合失調症は症状精神病である

著者の教室の宮岡剛准教授らを中心に，統合失調症の異種性の観点から検討を重ねている。この研究の端緒となったのが，図2のケースである。

図2のように，我々は日常臨床で，統合失調症の発症や再燃などの精神症状の悪化時に非抱合型高ビリルビン血症を認め，精神症状の改善と共に血清ビリルビン値が正常化する症例を少なからず経験した<sup>4)</sup>。図2は初発時および再発時に非抱合型ビリルビン血症の上昇を認め，寛解期には血清

ビリルビン値の正常化が認められた症例の経過を示したものである。精神症状（BPRS）と血清ビリルビン値の変動が一致していることが明らかである。

表3には，Gilbert 症候群（GS）について示した。GSは表3のとおりであり，体質性の黄疸である。黄疸といっても治療を要するような黄疸ではない。一般人口の2~7%も存在する，肝機能障害値がない黄疸である。図2で示した症例は，我々のGSを有し，精神症状が間接（非抱合型）ビリルビンの上昇とともに変動する統合失調症患者のファーストケースであったが，このケースを契機として，図3にはその後に検討した我々の研究を示した。

すなわち，図3に示したように統合失調症の患者でGSを合併する頻度について検討したところ，統合失調症患者におけるGSを合併する頻度

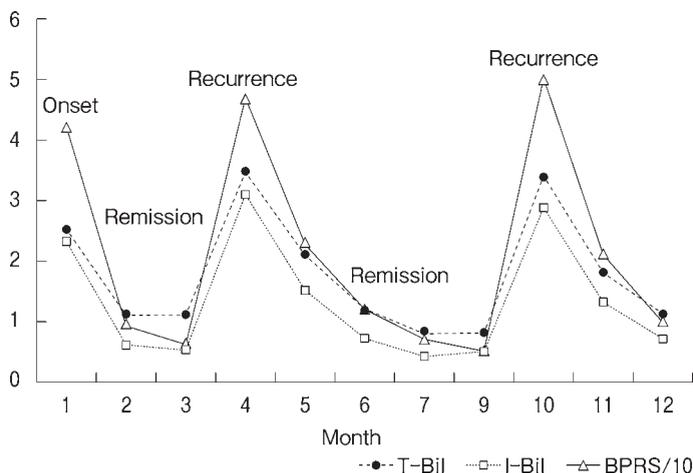


図2 統合失調症の不安定期にビリルビンが上昇した第1例<sup>4)</sup>

表3 Gilbert 症候群 (GS)

- 1) 間接 (非抱合型) ビリルビンが増加する体質性高ビリルビン血症
- 2) 肝臓でのビリルビンの摂取と抱合の障害
- 3) しばしば家族性 (常染色体優性と劣性とが混在)
- 4) 一般人口の 2~7%
- 5) 発症は 20~30 歳代
- 6) 肝機能検査ではビリルビン以外は全く正常
- 7) 肝臓の組織所見に特異的なものなし
- 8) 体質性黄疸であり, 治療の必要性なし

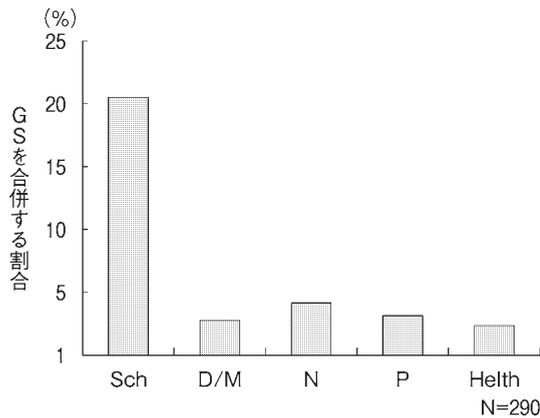


図3 統合失調症では高ビリルビン血症が多い<sup>5)</sup>  
Sch: 統合失調症, D/M: 感情病, N: 神経症,  
P: パーソナリティ障害

(20.6%) は他の精神疾患における頻度 (感情病 2.8%, 神経症/パーソナリティ障害 4.2%) に比較し, 有意に高いことが明らかとなった<sup>5)</sup>。

非抱合型高ビリルビンは容易に脳血液関門を通過し, 脳神経系に障害を来すことは, 小児科領域ではよく知られており, 例えば新生児期の核黄疸については頭部 MRI を用いた神経障害の評価に関する検討がある。その神経障害の機序にはいくつかの仮説が報告されているが, その中で最も有力な仮説として非抱合型ビリルビンによって脳神経細胞のアポトーシスが生じるという説が挙げられ, 基礎研究をはじめ様々な手法での研究報告がある。そこで我々は, “ごく軽度の核黄疸の表現系としての統合失調症が存在する” という仮説のもとで臨床研究を開始したのである。

表4 GSを合併する統合失調症とビリルビン

- 1) 統合失調症では高ビリルビン血症が多い<sup>5)</sup>
- 2) 精神症状 (陽性, 陰性) が悪い<sup>8)</sup>
- 3) EPS が出現しやすい<sup>8)</sup>
- 4) CT では前頭側頭葉や側脳室などの異常が多い<sup>6)</sup>
- 5) MRI では海馬や島などの異常が多い<sup>7,11)</sup>
- 6) 1H-MRS でも海馬や基底核の異常が多い<sup>9,12)</sup>
- 7) 動物モデルの可能性 (Gunn ラット)<sup>1)</sup>
- 8) Gunn ラットにおけるミクログリアの異常<sup>3)</sup>

表4の1)の研究内容は, 図3の説明で述べたとおりである。次に表4の2)の研究では急性期 (acute phase) においては, PANSS の陽性尺度と総合尺度ではGSを合併する統合失調症の患者で有意に高値を示したのに対し, 陰性症状では有意差を認めなかった。一方, 病状安定期 (stable phase) では, すべての尺度でGSを合併する統合失調症患者は有意に高値を示した<sup>8)</sup>。また, 抗精神病薬による錐体外路系副作用は用いたすべてのスケールでGSを合併する統合失調症の患者で有意に高値を示した<sup>8)</sup>。さらに表4の4)の研究で, GSを合併する統合失調症患者はGSを合併しない統合失調症患者や健常対照群に比較すると, CSF 間隙に拡大傾向があることを指摘した<sup>6)</sup>。

さらに表4の5)の研究では, GSを合併した統合失調症患者群では, 検討した部位のほとんどでMRIの信号強度の異常が観察された。特に, 海馬, 扁桃体, 前部帯状回, 島皮質でその傾向が強かった<sup>7,11)</sup>。また表4の6)の研究では, GSを合併する統合失調症群ではGSを合併しない統合失調症群や健常対照群に比較して, 海馬や基底核などのNAA/Cr, Cho/Crおよびml/Crのすべての指標で有意に低下を示すという異常所見を認めた。これらの結果からGSを合併する統合失調症群では脳代謝障害がより重度である統合失調症の一群を形成する可能性が示唆された<sup>9,12)</sup>。

そこで我々は, これまでに得られた臨床研究結果をもとに先天的に高ビリルビン血症を呈するラット (Gunn ラット) を用い, 行動学および組織学的検討を行った (現在, 投稿中)。その検討結果, Gunn ラットはプレパルスインヒビション

の障害など、いわゆる、統合失調症モデル動物の特徴を数多く有することが明らかになり、統合失調症の病因と病態へのビリルビン代謝障害の関与の可能性が裏づけられた。これが表4の7)の研究である<sup>1)</sup>。また表4の8)の研究は、Gunnラットの詳細な脳形態学的検討を免疫組織学的手法で行ったものであり、ミクログリアの異常活性を認めた<sup>3)</sup>。

これらの研究成果から、我々は今後、統合失調症の病因または病態におけるミクログリアの異常活性の関与についての詳細な検討が必要であると考えている。

### おわりに

以上、症状精神病に関する著者の見解などについて論述した。今後のこの方面の新たな展開が期待される。

### 文 献

- 1) Hayashida, M., Miyaoka, T., Tsuchie, K., et al.: Hyperbilirubinemia-related behavioral and neuropathological changes in rats: A possible schizophrenia animal model. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33; 581-588, 2009
- 2) 堀口 淳：特発性パーキンソン病患者にみられる認知障害と痴呆。愛媛医学, 4 (3); 24-35, 1985
- 3) Liaury, K., Miyaoka, T., Tsumori, T., et al.: Morphological features of microglial cells in the hippocampal dentate gyrus of Gunn rat: a possible schizophrenia animal model. *J Neuroinflammation*, 9; 56, 2012
- 4) Miyaoka, T., Seno H., Itoga, M., et al.: Schizophrenia-associated idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome): three case reports. *J Clin Psychiatry*, 61; 299-300, 2000
- 5) Miyaoka, T., Seno, H., Itoga, M., et al.: Schizophrenia-associated idiopathic unconjugated hyperbiliru-

binemia (Gilbert's syndrome). *J Clin Psychiatry*, 61; 868-871, 2000

- 6) Miyaoka, T., Seno, H., Itoga, M., et al.: Structural brain changes in schizophrenia associated with idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome): a planimetric CT study. *Schizophr Res*, 52; 291-293, 2001

- 7) Miyaoka, T., Yasukawa, R., Mihara, T., et al.: Fluid-attenuated inversion-recovery MR imaging in schizophrenia associated with idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). *Eur Psychiatry*, 20; 327-331, 2005

- 8) Miyaoka, T., Yasukawa, R., Mizuno, S., et al.: Clinical features of schizophrenia associated with idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's Syndrome). *Int J Psychiatr Clin Pract*, 7; 199-203, 2003

- 9) Miyaoka, T., Yasukawa, R., Mizuno, S., et al.: Proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) of hippocampus, basal ganglia, and vermis of cerebellum in schizophrenia associated with idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). *J Psychiat Res*, 39; 29-34, 2005

- 10) 西松央一, 堀口 淳, 稲見康司ほか：パーキンソン病患者の罹病期間と知的機能障害との関連からみたサブグループの提唱。臨床神経学, 19 (10); 1216-1220, 1989

- 11) Wake, R., Miyaoka, T., Tsuchie, K., et al.: Abnormalities in MRI signal intensity in schizophrenia associated with idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia. *Aust NZ J Psychiatry*, 43; 1057-1069, 2009

- 12) Yasukawa, R., Miyaoka, T., Mizuno, S., et al.: Proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) of anterior cingulate gyrus, insular and thalamus in schizophrenia associated with idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). *Journal Psychiatry & Neuroscience*, 30; 416-422, 2005

**Symptomatic Psychosis**  
— To Create New Things by Taking Lessons from the Past —

Jun HORIGUCHI

*Department of Psychiatry, Shimane University Faculty of Medicine*

Symptomatic psychosis is one of the central problems in research psychosomatic cor-relational research. My topic for this lecture is on the research of symptomatic psychosis, which could be called one of the central problems in the field of clinical psychiatry. It is true that if a person is not physically stable, their “brain” and/or “mind” will not be calm. The opposite is equally true.

1. Are delusions of theft symptomatic psychosis

In the elderly, there are some physical disease cases which developed into mental illness. For example, delusions of theft were triggered by physical diseases such as knee osteoarthritis, high blood pressure and glaucoma. I think it is possible to position these patients group as having symptomatic psychosis.

2. “Schizophrenia” is symptomatic psychosis

We are thinking that there is a group that the biological material (bilirubin) in body fluid by way of hepatic failure did play a role leading to the expression of schizophrenia. Therefore I propose the following hypothesis: “there is a schizophrenia group that is an expression of a very mild kernicterus”.

This research started from our experiences having patients who had Gilbert’s syndrome which has a high indirect (unconjugated) bilirubin. The patients also had schizophrenia. The psychological symptoms of schizophrenia fluctuated depending on the indirect (unconjugated) bilirubin levels. Also, we clarified that the frequency of patients with schizophrenia coexisting with GS is significantly higher than with other psychiatric disorders.

<Author’s abstract>

<**Key words**: symptomatic psychosis, delusions of theft, schizophrenia, bilirubin>

---