

Psychotic Disorders (Review Article)

著者

Jeffrey A. Lieberman, M.D., Michael B. First, M.D.

コロンビア大学 Vagelos College of Physicians and Surgeons, 精神科, ニューヨーク

皆様！

当、西伊豆健育会病院の吉田英人医師が、今回本を出版いたしました。

「ポリファーマシーで困ったら一番はじめに読む本、じほう社、2018」です。

ポリファーマシーとは多数薬剤投与のことです。

当、西伊豆健育会病院では、患者さんに 5, 6 種以上の薬を出すのは
ほぼ犯罪であると思っております。

眠剤でなくとも内服薬が 4 種類を超えると転倒リスクが高くなります。

お年寄りが一旦、大腿骨近位部骨折を起こすと 1 年以内に 36% が死亡します！

www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/h30/conference-30_08.pdf

（大腿骨近位部骨折の急性期治療（総説） New Engl J Med, Nov23, 2017

西伊豆健育会病院 早朝カンファランス）

良かれと思って 4 種以上の薬を処方し、転倒して大腿骨近位部骨折を
起こすと、なんと 36% は 1 年以内に死亡するのです。

当、西伊豆健育会病院では出来る限りコア（core）の薬の処方のみと
しております。

今まで患者さんが他院で多数薬剤投与されている場合、その先生に
失礼だと思い、患者さんに指摘することはありませんでした。

しかしやはり患者さんの安全を最優先するべきだと小生考えを改めました。

最近は、「薬が多すぎますので、先生にお願いして減らして頂いたら
いかがでしょうか？」と忠告するようになりました。

「ポリファーマシーで困ったら一番はじめに読む本、じほう社、2018」、
良書です！！！！ 是非、お買い求め下さい！

精神科の先生方には大変失礼とは思いますが、精神科での polypharmacy は
日本の大きな問題だと小生は思っております。

New Engl J Med の July 19, 2018 に精神病 (Psychotic Disorders) の総説がありました。小生、今まで、向精神病薬や抗うつ薬の分類がどうもよくわかりませんでした。

セロトニン・ドパミン遮断薬だの MARTA(多元受容体作用抗精神病薬)、SSRI、SNRI 等の意味、作用機序がよく分からずに使用していましたので、今回まとめてみました。

NEJM「精神病」総説 最重要点は下記 12 点です。

- ・「統合失調症、双極性障害」の遺伝性は強い。
- ・統合失調、双極性障害、鬱は 10 代後半・20 代後半発症、妄想は中年。
- ・精神病者の自殺、薬物乱用、ホームレス化、暴力の頻度は多い。
- ・精神病は海馬、中脳、線条体、前頭前皮質が病変。
- ・統合失調、双極性障害はドパミン、グルタメート過剰。
- ・Glutamate は Ca^+ 、 Na^+ の細胞流入で興奮、GABA は Cl^- 流入で抑制。

- ・卵巣奇形腫が NMDA 受容体抗体脳炎を起こす。
- ・うつ病はセロトニン・ノルエピネフリン低下、SSRI・SNRI で増加する。
- ・幻覚剤 LSD、mescaline はセロトニン受容体の偏向刺激起こす。
- ・精神病診断に感度・特異度の高い検査はない。初診時、脳波・梅毒を調べよ。
- ・ドパミン受容体拮抗は陽性症状 (幻覚・妄想) 抑制、陰性症状 (感情鈍麻) 改善なし。
- ・セロトニン (5-HT₂) 受容体拮抗で陰性症状 (感情鈍麻) と錐体外路症状改善。

精神病は下記 3 つのカテゴリーに分けます。

- ・ Idiopathic psychoses (統合失調症、双極性障害、うつ病)
- ・ 内科疾患によるもの (神経変性疾患など)
- ・ 毒物によるもの。

精神病の定義は頻回に変わってきました。

1980 年の DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) では精神病は「精神の内的経験と環境の現実性との区別ができないこと」とされました。

1994 年の DSM-IV では精神病 (Psychosis) は、更に正確を期するため

- ・ 誤った信念 (fixed false beliefs) である妄想 (delusions) 、例えば隣人から壁を通して毒ガスを送られているなどの存在。
- ・ 幻覚、支離滅裂な思考、類音連想 (clang association, 親父ギャグのような rhymed words、韻) 、
- ・ 異常運動・行動、例えば、常同 (waxy flexibility 蠟屈症、同じ格好を長時間とる) などの存在が追加されました。

2013年のDSM-Vでは、精神病性障害は疾患というより症状としてとらえ時間軸が追加されています。

統合失調症 (schizophrenia) は症状持続6ヶ月以上、Brief psychotic disorder は1カ月未満です。

また統合失調症では多彩な症状がありますが妄想性障害 (delusional disorder) では妄想 (delusion) のみです。

また薬物 (phencyclidine, PCP: ケタミンに似た幻覚剤) や内科疾患 (てんかん、SLE、自己免疫疾患、腫瘍、認知症) などに伴うものもあります。

1. 統合失調症、双極性障害の遺伝性は強い。

今回、小生大変驚いたのは、特発性精神疾患、つまり統合失調や双極性障害では遺伝性が強く示唆されると言うのです。

一卵性双生児でこれら疾患の発現率 (concordance) は50%です。

また兄弟、両親では一般人口に比し罹患率は10-15倍とのこと。

福井大学名誉教授の寺澤秀一先生が

「話すことあり、聞くことあり (研修医当直御法度外伝) シービーアール社」という本を出版 (2018) されました。

その中に「口にしてはいけない病名」の章があります。

患者さんのアナムネをとる時、結核、癲癇、精神疾患は、決して他人に聞かれてはいけないのです。田舎では家族の誰かが結核等とわかると縁談は全て破談になると覚悟しなければなりません。

またこれらの疾患の既往歴は遠回しに聞けというのです。

結核は「肋膜炎」、癲癇は「時々発作が起きる病気」、

精神疾患は「心の病気」という具合です。

精神分裂病は現在、統合失調症と言うようになりましたが、英語では

Schizophrenia (スキゾフレニア、精神分裂病) のままなんですねえ。

今回、初めて気が付きました。

精神病の遺伝形式ははっきりしませんが2つの仮説があります。

① Common disease-common allele hypothesis (人口の10%以上の遺伝)

これは、遺伝子はあるふれていますが浸透率 (penetrance) が低い場合です。

他の似たような遺伝子と共に統合失調や躁病、うつ病を起こします。

異なる遺伝子座間の相互作用が一つの形質に影響することを epistasis と

いいます。Epistasis って epistaxis (鼻出血) と紛らわしいなあ。

② Common disease-rare allele hypothesis

その遺伝子は稀ですが（2.4%）、浸透度（penetrance）が強いものです。

一番有名なのは DiGeorge syndrome で 22 番染色体異常

（22q11.2 microdeletion syndrome、または velocardiofacial syndrome）

で 1/4000 出生例で起こります。

22 番染色体異常なので症状の頭文字と併せて CATCH22 と覚えます。

DiGeorge syndrome の 25% で統合失調症と区別のつかない症状を呈します。

DiGeorge syndrome は 22 番染色体部分欠損による第 3、第 4 鰓弓由来の臓器の異常、奇形があり CATCH の 5 つの症状があります。

- ① Cardiac defects (心血管異常)
- ② Abnormal facies (特有の顔貌)
- ③ Thymic hypoplasia (胸腺低形成)
- ④ Cleft palate (口蓋裂)
- ⑤ Hypocalcemia (低カルシウム血症)

1/4000 例の出生で起こるのでからそんなに稀な疾患ではなさそうです。
口蓋裂や低 Ca を見たら心した方がよさそうです。

キャッチ 22 という狂気の戦場での小説があります。

22 とは小説中の軍規 22 項から来ています。

これは「狂気に陥ったものは自ら請願すれば除隊できる。

しかし自分の狂気を意識できる程度ではまだ狂っているとは認められない」という軍規です。

これからジレンマ、パラドキシカルな状況を「キャッチ 22」という言いまわしがあるのだそうです。

「I'm in catch-22 situation. : お手上げ状態です。」のように使うようです。

2. 統合失調、双極性障害、鬱は 10 代後半・20 代後半発症、妄想は中年。

また精神病は好発年齢があります。

統合失調症、双極性障害、うつ病は 10 代後半から 20 代が好発年齢であり

妄想障害は中年、Alzheimer 等の神経変性疾患は老年で発症します。

一方、SLE、発熱、癲癇による精神病はどの年代でも起こります。

3. 精神病患者の自殺、薬物乱用、ホームレス化、暴力の頻度は多い。

また注意すべきは精神病性障害の合併症に下記のようなものがあり、その頻度が高いことです。

自殺の頻度は高く、またホームレスに少なからず精神病患者がいることは注意すべきと思います。

また暴力を振るったり、逆に暴力に巻き込まれることもあり、救急室で暴力沙汰の外傷を診る時は、常に注意する必要があると思いました。

【精神病の合併症】

- ・自殺企図（生涯リスク 34.5%）
- ・薬物乱用（生涯リスク 74%）
- ・ホームレス（年間 5%）
- ・他者による暴力（victimization by others, 3 年間で 38%）
- ・本人の暴力（一般人口に比し odds 49-68%）

先日、2016年の南アフリカの死亡統計を見ていて仰天しました。

南アフリカでは死亡の11.2%が外傷なのですが、このうち、襲撃（assault、対人暴力）によるものが14.8%、交通事故が12.5%だと言うのです。交通事故よりも襲撃による死亡の方が多いというのにはたまげました。つくづく日本に生まれて良かったと思いました。

そう言えば学生の時、友人と韓国を3週間旅行したのですが、3週の間に取り組み合いの喧嘩を市場などで3回目撃しました。

そのうち1回は、何と女性同士の取り組み合いでした。

小生、今まで日本でこんな喧嘩を目撃したことは一度もありません。

つくづく民族による mentality の違いってあるんだなあと思いました。

4. 精神病は海馬、中脳、線条体、前頭前皮質の glutamate、dopamine 過剰。

精神病は、次の4つの脳組織での dopamine、glutamate 経路の変化で起こります。これらの組織で dopamine、glutamate が過剰にあると精神症状を起こします。

【精神病病変は次の4つの脳組織】

- ・海馬
- ・中脳
- ・線条体
- ・前頭前皮質（prefrontal cortex：前頭葉の前方）

ほぼ全ての精神疾患は dopamine、glutamate 過剰により起こります。
例えば統合失調症、統合失調感情障害（統合失調＋うつ・躁、または両者）、
双極性障害、大うつ病、分娩後精神病、コカイン、大麻などです。

中脳黒質から線条体へのドパミンが減少する疾患がパーキンソン病ですが、
中脳腹側被蓋野からのドパミンが増加するのが統合失調、コカイン中毒です。
中脳腹側被蓋野（VTA、ventro tegmental area）からドパミンを介する
ニューロンは前頭前皮質、線条体側坐核、海馬へと繋がります。

またコカイン、アンフェタミンによりドパミンが上昇し幻覚、妄想が
起こります。ドパミンは喜び、快樂など報酬系の伝達物質です。
目標を達成すると満足、興奮を得られるのです。

学生の時、精神科で受け持ったのがアンフェタミン（覚醒剤）による妄想の
患者さんでした。常に警察に監視されていると言うのです。
だけど覚醒剤常習者なんだから、警察にマークされるのは当たり前で、
それって妄想なのかなあと今一つピンと来ませんでした。

そう言えば小生、警察署長から勧められて今年、警察友の会というのに
入会しました。内容を知らずに入会したのですが、警察の方に言われたのは
これはなかなか入会が難しく普通は世襲制で、会員はほとんどが地方の名士
なのだそうです。多彩な方々と付き合えてなかなか面白い会でした。
しかし警察官が月 1 回、警察だよりを原付に乗って届けに来るので
家内がいつも緊張しています。

病院で救急をやる以上、傷害や犯罪と無関係ではられません。
職員が患者から脅迫されたり、殴られることもあるわけで、その場合は
「No tolerance rule」と言って即座に警察に通報します。
これは職員を護るためです。
その為には病院は常に警察と良い関係でなければなりません。
普段から検視なども全面的に協力しています。

時々、警察に対し敵対的、或いは横柄な態度を見せる医師がありますが
これは全く間違っています。

ドパミンが多いのは中脳黒質と中脳腹側被蓋野の二カ所です。
ドパミンニューロンは興奮性ニューロンで次の経路があります。

- ・ 中脳腹側被蓋野→前頭前皮質
- ・ 中脳腹側被蓋野→線条体側坐核
- ・ 中脳腹側被蓋野→海馬

モルヒネやタバコは中脳腹側被蓋野→線条体側坐核のドパミン経路で幸福感を生じます。チャンピックスはこのドパミン受容体に付いてドパミンを減らします。

一方、dopamine neuron と同様、glutamate neuron も興奮性ニューロンです。興奮性ニューロンというのは例えば glutamate 受容体に glutamate が付くと受容体を通して Na⁺、Ca⁺が後シナプス細胞に流入し細胞内が (+) になることにより興奮性となります。

統合失調、感情障害（うつ、双極性障害）は海馬の CA1 領域のニューロンからの glutamate 放出過剰によります。脳のシナプスの半分は glutamate が伝達物質です。

そう言えば昔、味の素（monosodium glutamate）による中華料理店症候群が話題になったことがありました。

中華料理は味のコクを出すため味の素をどっさり使います。

1960 年代に米国で中華料理を食べた後、眠気、顔面紅潮、痒み、頭痛、体のシビレなどを訴え暫くすると消失するというもので、中華料理店症候群と名付けられました。しかし、ヒトでのスタディで結局、これは確認できず 1970 年代から報告がなくなりました。

20 年ほど前、我が家で米国からの短期ホームステイを受け入れたことがありその時、米国のエージェントから前もって質問票が届きました。

その中で、MSG（monosodium glutamate）にチェックが入っており

「家庭で出す料理に味の素を使用しないように」とあったのには驚きました。我が家では化学調味料は一切使用していませんでしたのでそのように返事をしました。

Glutamate のニューロンは、次の経路があります。

- ・海馬→線条体側坐核
- ・海馬→中脳腹側被蓋野
- ・前頭前皮質→中脳腹側被蓋野

海馬の CA1 領域からの glutamate 過剰により統合失調や躁、うつ病が起こるようです。

西伊豆の高校に ALT（assistant language teacher）として来られたカナダ人女性が 10 歳の息子さんと先日、18 年振りに西伊豆に遊びに来られました。

驚いたのはカナダでは大麻（マリファナ）が合法であることでした。

本人はやっていませんでしたが身の回りでは普通に使われていると
言うのです。

大麻（マリファナ）成分の **cannabinoid-1 receptor agonist** は幻覚を
起こします。神経シナプスで **dopamine** や **glutamate** に影響するのです。
Cannabinoid のカンナビとは元々スキタイ（現ウクライナ）語やトラキア
（現ブルガリア付近）語なのだそうです。

大麻により時間、色、空間の間隔が歪んで強調されるといった軽度の幻覚が
現れるようです。色はより鮮やかに、音は大きく、食欲は増進し
高揚感、興奮、内面的快樂（いわゆるハイな気分）となるそうです。

そう言えば小生、小学生の頃、「霧隠才蔵、きりがくれさいぞう」という
伊賀流忍者の本を読んだのですが、この中で庭に大麻を植えて
毎日その上を飛び越えるという修行がありました。
麻は毎日 3 cm 伸びて最大 3m になり修行の終わる頃には才蔵は
屋根に飛び上がれるようになったと言うのです。小生、心から自分も
この修行をやってみたいと思いました。
しかし本当にやっていたら警察のお世話になっていたでしょう。

5. **Glutamate** は Ca^+ 、 Na^+ の細胞流入で興奮、**GABA** は Cl^- 流入で抑制。

脳内伝達物質のほとんどが興奮性ニューロンで、一方唯一の
抑制性ニューロンが **GABA** ニューロンです。
GABA とは γ -aminobutyric acid (ガンマアミノ酪酸) です。

抑制性の **GABA** ニューロンは次のような経路があります。

- ・ 線条体側坐核 → 中脳腹側被蓋野
- ・ 中脳腹側被蓋野 → 線条体側坐核

GABA が受容体に付着すると受容体を通して Cl^- が後シナプス細胞に
流入し細胞内が (-) となるため抑制性となります。
一方 **Glutamate** が受容体に付くとそれを通して Ca^+ や Na^+ 流入が
起こり細胞内が (+) になるために興奮性となるのです。

海馬にある介在ニューロン (interneuron) の **GABA** が減少したり
介在ニューロン上の **N-methyl-D-aspartate glutamate receptors**
(**NMDARs**) の機能低下 (抗体など) により大脳海馬の錐体細胞からの
glutamate 放出が増え中脳腹側被蓋野と線条体を興奮させて
精神病を起こします。

6. 卵巣奇形腫が NMDA 受容体抗体脳炎を起こす。

2007 年頃明らかになった疾患で NMDA 受容体抗体脳炎というのがあります。若い女性で卵巣奇形腫があると、この神経成分中の NMDA 受容体に対する抗体が形成されこれが血管脳関門を通り抜けて海馬で脳炎を起こすというものです。女性発症ではたいてい卵巣奇形腫、男性では睾丸奇形腫や肺小細胞癌などのようです。

小生、研修医の時は産婦人科からローテートしました。自治医大出身だったので、部長が「君ら僻地に行くから」と手術はなんと全て執刀医（メッサー）としてやらせてくれました。初めての手術が卵巣奇形腫で御家族への説明の時、腫瘍を切り開いたら毛髪等が出て来たのにはギクッとしました。

研修中、分娩は 2 ヶ月で 18 例取り上げました。新米助産婦さんの分娩を横取りして申し訳ないので毎晩、分娩室を掃除して帰ったらひどく感激されました。数年前、静岡の看護協会で呼ばれて講演をしたのですが、協会幹部に元助産婦さんがいて、40 年近く前、たった 2 ヶ月しかいなかった一研修医の小生の名前を憶えてくれたのには驚きました。研修医で分娩室の掃除をしたのは小生だけだったと言うのです。

1973 年の映画でエクソシストという、それは恐ろしいホラー映画がありました。悪魔が憑依した（とりついた）少女と牧師が対決するというストーリーです。

客の前で尿失禁したりベッドが揺れるほどの癲癇（てんかん）発作を起こしたり首が 180 度反対を向いたりします。また突然ラテン語を話したりします。そう言えばハリーポッターの魔法の呪文にもラテン語風の言葉が使われていました。

Expecto patronum（守護霊よ来たれ！）とか Dissendium（降下！）などです。

NMDA 受容体抗体脳炎では不明瞭な外国語あるいは異常な訛りで話し出したり反響語（echolalia：他人の言ったことを繰り返す）等を示すことがあるそうです。

エクソシストの原作のモデルとなった少年は NMDA 受容体抗体脳炎だったのではないかとされています。

【NMDA 受容体抗体脳炎の 5 徴】

1. 統合失調様症状
2. 痙攣発作
3. 無反応・緊張病性昏迷状態
4. 中枢性低換気
5. 奇異な不随運動

また下記はやはり卵巣奇形腫により起こった NMDA 受容体抗体脳炎による岡山の女性の実話です。彼氏と会ったことが突然思い出せなくなりその 3 日後に心停止、CPR で蘇生しましたが意識が 1 年数ヶ月なかったのです。卵巣奇形腫摘出により次第に回復、結婚予定日から 8 年後に結婚し出産もしています。下記のビデオは実際の患者さんですが映画化もされたようです（主演：佐藤健、土屋太鳳）。

<https://www.youtube.com/watch?v=nKCw0aT0nGI>

（8 年越しの花嫁 奇跡の実話、ユーチューブ 5 分、NMDA 受容体抗体脳炎）

また「脳に住む魔物、スザンナ・キャハラン、角川マガジズ、2014」もニューヨーク・ポスト紙の女性記者に起こった NMDA 受容体抗体脳炎による多彩な幻覚、てんかん発作を著者自身の経験に基づき詳細に描いています。原題は「Brain on Fire: My Month of Madness」です。

著者は最初、左半身のシビレで発症しましたが MRI で何ともなく、やがてカメラのファインダーで見るように視野が狭まり壁が迫り天井が高く伸びたりします。また臨死体験のように体外離脱して上から自分を見下ろしたりもします。てんかん発作も始まりました。時計描画テストも異常でした。円の右半分に 1 から 12 までを書いてしまうのです。「お前は売女（ばいた）だ」と幻聴も聞こえます。

腰椎穿刺で白血球が 20/mm³ に増加していましたがそれ以外に異常なく免疫グロブリンの点滴を受けます。

2007 年 NMDA 受容体抗体脳炎を発表したダルマウ医師のもとに彼女の血清検体が送られ、そこで初めて抗体陽性であることが確認されましたが卵巣奇形腫は結局見つかりませんでした。

そこで免疫グロブリン、血漿交換、ステロイドが投与されようやく治癒に至ったのです。

この本の中で、著者が NMDA 受容体抗体脳炎に罹った時点で既に世界で数百例報告されているのに、主治医がこの病気を知らなかったということに呆れています。

小生なんか、世界でたった数百例なんだから医師が知らないのも無理はないと思うのですが、患者さんはそうは思わないようです。

医者は一生ひたすら勉強ですなあ。

よもや卵巣奇形腫で脳炎や癲癇がおこるなんて思いもよりませんから、この関連に気付いたダルマウ医師はたいしたもんだなあと思つづく思いました。Dermoid tissue epitopes (類皮組織抗原決定基)が海馬の NMDR 受容体と交差反応するという訳です。

また自己免疫疾患、特に SLE で精神症状（うつ、痙攣、失見当識、妄想）を起こすことがあります。

へーっと思ったのは、SLE の 30% で二重鎖 DNA 抗体がありこれは NMDAR の成分である glutamate NR2 subunit の抗原決定基 (epitope) と交差反応するために精神症状が出るのだそうです。

調べたところ国内では抗 NMDA 受容体抗体は BML 社で検査できるようです。SRL 社にはありませんでした。

7. うつ病はセロトニン・ノルエピネフリン低下、SSRI・SNRI で増加する。

また精神病を起こすその他の薬剤には、セロトニン受容体を刺激するセロトニン (5-HT_{2A} : 5-hydroxytryptamine subtype 2A) があります。

セロトニンは、もとはトリプトファン由来です。

セロトニンは中脳、橋部、延髄にある縫線核 (nucleus raphe) で合成されノルアドレナリンやアセチルコリン系と協同して特に覚醒に関与するようです。うつ病ではセロトニンが低下します。

SSRI (ジェイゾロフト、デプロメール、ルボックス、パキシル、レクサプロ) は選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) で、シナプス前細胞からシナプス間隙に放出されたセロトニンがまたシナプス前細胞に回収されるのをブロックして間隙のセロトニン濃度を増やして鬱状態を改善するというものです。

一方、SNRI（サインバルタ、トレドミン、イフェクサーSR）はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors）でシナプス間隙に放出されたセロトニンとノルエピネフリン両者のシナプス前細胞回収をブロックしてこの二つの伝達物質の間隙濃度を増やすものです。

鬱病ではセロトニンだけでなくノルアドレナリンが低下しておりSNRIはこれらを増加させます。
セロトニンは覚醒、ノルアドレナリンは興奮を起こします。

またSNRIは下降性疼痛抑制系を活性化させ鎮痛効果があります。
小生も、坐骨神経痛などに対してはサインバルタ（duloxetine）の出現でようやく武器を持てたと感じています。

リリカ（pregabalin）は2017年 New Engl J Med, March 23, 2017 のRCTで坐骨神経痛に対する効果が完全否定されてしまいました。
過去、坐骨神経痛に小生、メチコバルやPGE1なども処方していましたが何の効果もありませんでした。

今回やっとSSRI、SNRIの意味が分かりました。

ここで一旦、小まとめです。

- ・統合失調症、双極性障害はドパミン、グルタメート増加。
- ・うつ病はセロトニン、ノルアドレナリン低下。

8. 幻覚剤LSD、mescalineはセロトニン受容体の偏向刺激起こす。

幻覚剤であるlysergic acid diethylamide (LSD)、mescaline, psilocybin等は、セロトニン（5-HT_{2A}）receptorでの偏向刺激（biased stimulation）によりNoncanonical intracellular signaling pathwaysを活性化し幻覚を起こします。

LSDはライ麦などの麦角から作られ、古代ギリシャのエレフシスの秘儀で使われた小麦、ミント、水から作られたリュケオンという液は、LSDによる幻覚を起こしたのではと言われます。

小生、昔アテネに近い海岸端のエレフシスを訪れたことがありました。
エレフシスはギリシャ対ペルシャのサラミスの海戦があったサラミス島に面しています。操船に巧みであったギリシャ軍は、ペルシャ軍を湾に引き込み包囲してペルシャ軍を殲滅したのです。

またシベリアの北方民族では LSD を含むベニテングダケが神聖視されシャーマンの儀式に使われたようです。

1960 年代、小生が中学生の頃、LSD による幻覚から描かれた「サイケデリック絵画」が一世を風靡したことがありました。ネットですぐ出てきます。

これら幻覚剤の作用機序から、セロトニンとその受容体は精神病の病態生理に関与すると思われるのですが、幻覚剤による精神の攪乱は普通の精神疾患とは少し異なり、またアンフェタミンや、glutamate の活性化を起こす NMDA 拮抗剤とも異なるのだそうです。

9. 精神病診断に感度・特異度の高い検査はない。初診時、脳波・梅毒を調べよ。

精神疾患の診断に感度、特異度の高いものは存在しないのだそうです。統合失調や統合失調感情障害（統合失調＋うつ・躁）、双極性障害では MRI、PET で側頭葉、前頭葉、頭頂葉の局所容積減少や脳皮質厚減少が見られますが特異的ではありません。

統合失調では PET で腹側線条体（ventral striatum、前交連の前、臭球の近く）のドパミンレベルの増加、前頭葉皮質ではその減少が見られます。また MRI で前頭前野と側頭葉内側に glutamate 上昇がみられます。dopamine、glutamate により正常人との区別はできますが精神疾患に感度、特異度は高くはなく臨床的には使われません。

精神症状のある場合、癲癇、内科疾患、神経変性弛緩、薬物中毒などの否定の為に EEG が行われます。

また精神疾患では様々な感覚、運動、認知刺激による事象関連電位（ERP：event-related potentials）が異常であることがわかっています。これにより正常人との違いはわかりますが、感度・特異度は低いのです。

事象関連電位（ERP）とは脳に 100 回以上の刺激を繰り返しその反応波の加算平均を見るものです。

ERPs は 2 つの波があり、初期波は刺激 100ms 以内の波で sensory または exogenous ERPs と言われ刺激に対する感覚器の反応変数（parameter）です。一方、遅れて起こる波はヒトがその刺激に反応して起こるものなので cognitive あるいは endogenous ERPs と呼びます。

波は P が陽性波、N が陰性波で P50 とは陽性波で刺激から 50ms で出現するものを言います。

次のような波があります。

P50、N100(N1)、P200(P2)、N200(N2)、N300、P300、N400、P600。

アルコール依存症では常に N1P2 の減弱、N2 増強があります。

統合失調症は P300 が減弱し最も特徴的所見です。

双極性障害は P50 減弱、躁病では P300 減弱があります。

鬱病で特に自殺企図や重症鬱病で P300 減弱があります。

へーと思ったのは恐怖症 (phobia) の場合、特に蜘蛛、蛇恐怖症では P300 増強があると言うのです。

統合失調、双極性障害、うつ病では P300 減弱なのです。

小生も蛇恐怖症ですが、脳が他人と違った反応をするというのは興味深く思いました。サルも先天的に蛇恐怖症です。

精神病の最初のエピソードの時は、先進国では稀ではありますが梅毒検査を推奨です。

全身ウイルス疾患や精神病の好発年齢外で発症する場合は先に述べたように血液や髄液の NR1 subunit of NMDAR に対する IgG 抗体を調べます。日本では BML 社に提出します。

10. ドパミン受容体拮抗は陽性症状 (幻覚・妄想) 抑制、陰性症状 (感情鈍麻) 改善なし。

米国では現在 20 種の抗精神病薬が販売されていますが、全て主に中脳・辺縁経路のドパミン D2 受容体での dopamine の働きに拮抗、減弱させるものだそうです。

陽性症状 (幻覚、妄想) 改善に側坐核のドパミン D2 受容体拮抗作用が重要です。

一方、陰性症状 (感情鈍麻、引きこもり、自発性欠如) は改善しないそうです。

またドパミン D2 受容体拮抗薬は錐体外路系副作用 (EPS)、血中プロラクチン上昇 (乳汁分泌) が高頻度に生じます。

一方、線条体でのドパミン D2 受容体拮抗はパーキンソン様の錐体外路症状誘発に関連します。

古くから使用されてきた抗精神病薬を「定型抗精神病薬」と言い、ドパミンを抑制しますが次のようなものがあります。

【定型抗精神病薬】いずれもドパミンを抑制して妄想、幻覚抑制。

・フェノチアジン系：比較的鎮静作用強い。

chlorpromazine (ウインタミン、コントミン)

perphenazine (PZC、トリラホン)

prochlorperazine (ノバミン)

・ブチロフェノン系：抗幻覚妄想作用は強いが錐体外路症状多い。

haloperidol (セレネース)

・ベンザミド系：高プロラクチン血症（女性化乳房）、錐体外路症状起こす。

sulpiride (ドグマチール)

tiapride (グラマリール)

ノバミン、ドグマチール、グラマリールって実は定型抗精神病薬だったんですねえ。
安易に使われていますが知らなかったあ！

最近、パーキンソン症状で来られた患者さんがいて他院での sulpiride
(ドグマチール)による薬剤性パーキンソンでした。中止で全快しました。
ドグマチール、グラマリールによる女性化乳房もよく経験するところです。

研修医の時、腹部外科手術で鉤引きをしていたところ、外科部長が
手術室に入ってきて「おっ、gynecomastia (女性化乳房)があるな」と
言ったところナースが「先生、この人女性です！」と怒っていました。

1 1. セロトニン (5-HT₂) 受容体拮抗で陰性症状（感情鈍麻）と錐体外路症状改善。

ドパミン D₂ 受容体拮抗剤（コントミン、セレネース、ドグマチール等）

は陽性症状（幻覚、妄想）を改善します。

しかし陰性症状（また感情鈍麻、引きこもり、自発性欠如）は改善しません。

また錐体外路症状をよく起こします。

一方、セロトニン (5-HT₂) 受容体拮抗薬では陰性症状（感情鈍麻、引きこもり、
自発力欠如）と錐体外路症状（EPS）が改善します。

このため「D₂ 受容体」と「5-HT₂ 受容体」の両者を併せた

SDA (serotonin-dopamine antagonist) が開発されました。

SDA には risperidone(リスパダール)、paliperidone(インヴェガ、ゼプリオン)、perospirone(ルーラン)、blonanserin(ロナセン)等があります。

定型抗精神病薬以後に開発されたものを非定型抗精神病薬と言います。
現在、統合失調症の第 1 選択は非定型抗精神病薬になっています。

【非定型抗精神病薬】

陽性症状（幻覚・妄想）、陰性症状（陰性症状）に有効で錐体外路症状少ない。

・ SDA (serotonin-dopamine antagonist) : セロトニン・ドパミン遮断薬

risperidone(リスパダール)、
paliperidone(インヴェガ、ゼプリオン)、
perospirone(ルーラン)、
blonanserin(ロナセン)

・ MARTA (Multi-Acting Receptor-Targeted Antipsychotics)

多元受容体作用抗精神病薬は多くの受容体に作用するためこの名があります。
抗精神病作用だけでなく鬱、双極性障害の効果の他、鎮静作用があります。
ただし血糖上昇、脂質代謝異常を起こすことがあります。

olanzapine (ジプレキサ) : 体重増加、高血糖起こす。
quetiapine (セロクエル、ビプレッソ) : 体重増加、高血糖起こす。
asenapine (シクレスト) : 体重増加、高血糖起こす。
clozapine (クロザリル)

クロザリルは錐体外路症状少なく他の抗精神病薬が無効の場合に有効なことがあります。しかし 4%で痙攣、1%で心筋炎、0.8%で無顆粒球症を起こすため難治例に使われます。

・ DPA(dopamine partial agonist) : ドパミン受容体部分作動薬

aripiprazole (エビリファイ)

簡単に受容体別拮抗薬の作用をまとめると次の通りです。

- ・ ドパミン D 2 受容体拮抗薬 : 陽性症状（幻覚、妄想）に有効。
- ・ セロトニン 5-HT₂ 受容体拮抗薬 : 陰性症状（感情鈍麻）減弱、錐体外路副作用軽減
- ・ セロトニン 5-HT_{1A} 受容体拮抗薬 : 抗不安作用
- ・ アドレナリン α 1 受容体拮抗薬 : 鎮静作用

それでは NEJM 「精神病」 総説最重要点 12 の怒涛の反復です！

- ・ 「統合失調症、双極性障害」の遺伝性は強い。
 - ・ 統合失調、双極性障害、鬱は 10 代後半・20 代後半発症、妄想は中年。
 - ・ 精神病者の自殺、薬物乱用、ホームレス化、暴力の頻度は多い。
 - ・ 精神病は海馬、中脳、線条体、前頭前皮質が病変。
 - ・ 統合失調、双極性障害はドーパミン、グルタミン酸過剰。
 - ・ Glutamate は Ca^+ 、 Na^+ の細胞流入で興奮、GABA は Cl^- 流入で抑制。
-
- ・ 卵巣奇形腫が NMDA 受容体抗体脳炎を起こす。
 - ・ うつ病はセロトニン・ノルエピネフリン低下、SSRI・SNRI で増加する。
 - ・ 幻覚剤 LSD、mescaline はセロトニン受容体の偏向刺激起こす。
 - ・ 精神病診断に感度・特異度の高い検査はない。初診時、脳波・梅毒を調べよ。
 - ・ ドーパミン受容体拮抗は陽性症状（幻覚・妄想）抑制、陰性症状（感情鈍麻）改善なし。
 - ・ セロトニン（5-HT₂）受容体拮抗で陰性症状（感情鈍麻）と錐体外路症状改善。