

## 言語性幻聴の日内変動と時間治療学的アプローチ

辻丸秀策・恵紙英昭\*・福山裕夫\*・内村尚直\*

### Clinical Study on Diurnal Variation of Hallucinations and Chronotherapy in Schizophrenics

Shusaku TSUJIMARU, Hideaki EGAMI\*, Hiroo FUKUYAMA\*  
and Naohisa UCHIMURA\*

【抄録】 分裂病の一級症状 (Schneider, K.) である言語性幻聴 (会話調の幻聴) の日内変動について臨床研究を行った。その結果、男子分裂病患者75名中、明らかに言語性幻聴が6ヵ月以上続いて存在する12名の患者において、言語性幻聴は朝方は少なく、昼から夕方、さらに夜にかけて多くなるという日内変動が存在した。また同一個人においては言語性幻聴の日内変動が比較的固定されていた。次に、明らかに言語性幻聴が朝方に少ないかあるいは、夕方から夜にかけて出現頻度が高かった8名の分裂病患者に同意を得たのち、日内変動に応じた薬物治療により、症状の改善がみられるかどうか時間治療学的アプローチを試みた。その結果、6名の患者において言語性幻聴 (Hallucinatory Behavior) の改善を認めた。また、BPRSの評価項目のうち、Anxietyについても改善を認めた。

【Key words】 diurnal variation, hallucinations, chronotherapy, schizophrenics

#### はじめに

内因性うつ病では、抑うつ気分が日内変動を示すことがよく知られている<sup>1)</sup>。一方、精神分裂病においてもその発症や症状の増悪・寛解に季節的・周期的変動が認められることから、分裂病の精神症状にも時間に依存した何らかのリズム性が存在しうと思われる<sup>2,7)</sup>。また、もし分裂病の精神症状に一定の日内変動が存在するならば、症状のリズム変動に応じてより適切な薬物治療が可能になると思われる<sup>11)</sup>。

そこで今回、分裂病の精神症状のうち、患者自身の訴えにより数量化されやすい言語性幻聴 (会話調の幻聴) に注目し、言語性幻聴に日内変動が存在するかどうか検討を行った。次いで、言語性幻聴のリズム変動に応じた時間治療学的アプローチを試み、若干の知見を得ることができたので報告する。

#### 対象と方法

対象は、久留米大学の教育関連病院に入院中の男性精神分裂病患者75名のうち、明らかに言語性幻聴が6ヵ月以上続いて存在し、研究の目的や任意の研究への参加であることを説明し、同意の得られた12名である。分裂病の診断はDSM-IVの診断基準に従った<sup>9)</sup>。陽性症状 (幻覚) の中でも患者自身の訴えにより数量化されやすい言語性幻聴 (会話調の幻聴) に注目し、言語性幻聴に日内変動が存在するかどうか検討を行った。患者は朝6時半起床、夜9時就寝という環境で、服薬時間は午前7時半、正午半、午後5時半に固定されている。言語性幻聴の日内変動の数量化は、まず朝の服薬から昼の服薬まで (period 1)、昼の服薬から夕方の服薬まで (period 2)、夕方の服薬から就寝まで (period 3) の3つの期間に分け (表1)、患者自身に言語性幻聴の

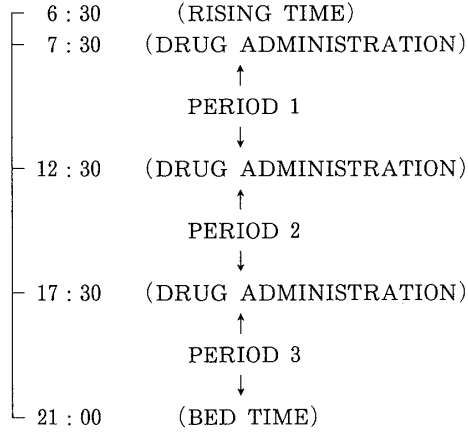
久留米大学文学部社会福祉学科

\*同医学部精神神経科

Department of Social Welfare, Kurume University School of Literature.

\*Department of Neuropsychiatry, Kurume University School of Medicine.

表1 Time schedule of drug administration and period 1, 2 and 3.



出現頻度の高い順に period 1~3 を抽出してもらい、それに基づいて出現頻度の高い順にそれぞれ3点、2点、1点と得点を与え数量化した。そしてこの操作を3回(一週間に一度)繰り返し、その平均値を解析に用いた。

次に、明らかに言語性幻聴が朝方に少ないかあるいは、夕方から夜にかけて出現頻度が高かった9名の分裂病患者のうち、文書で研究の目的、副作用や任意の研究への参加であることを説明し、同意が得られた8名に対して、言語性幻聴の日内変動に応じた薬物治療により、症状の改善がみられるかどうかについてさらに時間治療学的アプローチを試みた。具体的には、一日の総抗精神病薬服薬量は変更せず、服薬する時間や服薬時間毎の服薬量の変更(朝の服薬分を昼に1/3量、夕方に残り2/3量の上乗せ)を行った。症状の評価にはBrief Psychiatric Rating Scale (BPRS)を用い、抗精神病薬の服薬変更前と、服薬変更後4週後に面接し、臨床症状の評価を行った。

統計的検定は、分散分析(ANOVA)を用い、その後の群間比較はDunnett t-testもしくはWilcoxon signed-rank testを用いた。

結 果

1. 言語性幻聴の日内変動

入院中の男性精神分裂病患者75名のうち、明らかに言語性幻聴が6ヵ月以上続いて存在していたのは

表2 Subjects of schizophrenics with auditory hallucination

CASE	AGE	DSM-VI	MEDICATION
			CHLORPROMAZINE EQUIVALENT DOSE mg/day
1	33	DISORGANIZED	800
2	36	CATATONIC	450
3	44	PARANIOD	1800
4	46	DISORGANIZED	350
5	60	DISORGANIZED	600
6	43	PARANIOD	1500
7	46	DISORGANIZED	1200
8	33	CATATONIC	750
9	54	DISORGANIZED	300
10	32	DISORGANIZED	750
11	49	DISORGANIZED	450
12	29	DISORGANIZED	300

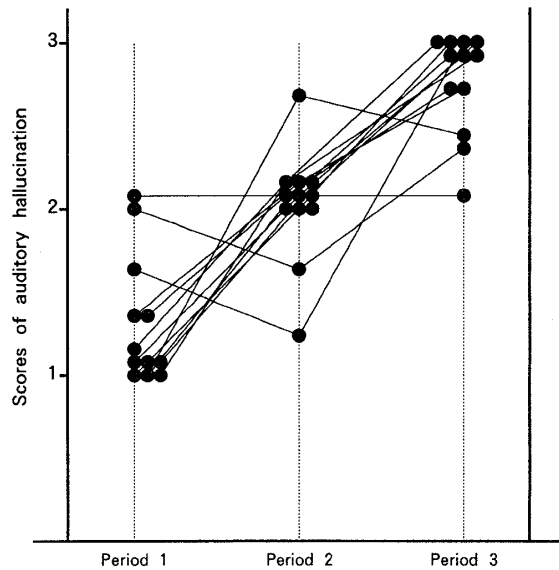


図1 Correlation of time and appearance's rate of auditory hallucination in schizophrenics.

12名であった。患者背景(表2)のうち、DSM-IVによる病型分類は解体型8名、緊張型2名、妄想型2名であった。この病型の比率は、対象になった75名の診断分類の比率とほぼ同じであった。そしてperiod 1~3の全体を通して言語性幻聴の出現頻度をみた場合、時間の経過と出現頻度の間に有意な相関がみられた(図1; period 1 vs period 2;  $p < 0.05$  or less, period 2 vs period 3;  $p < 0.05$ )

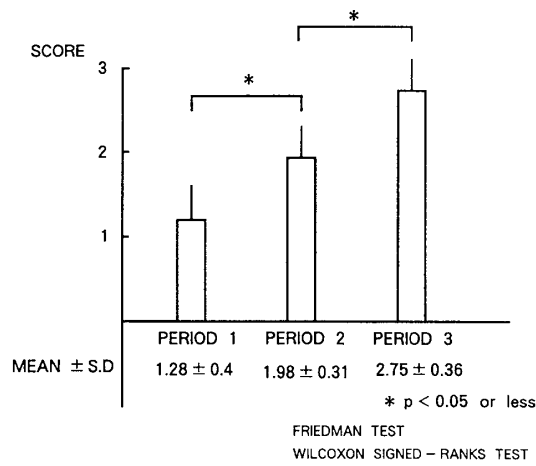


図2 Diurnal variation of auditory hallucination in schizophrenics.

表3 Subjects of schizophrenics with diurnal variation of auditory hallucination and chronopharmacotherapy

CASE	SCORE OF PERIOD 1	SCORE OF PERIOD 2	SCORE OF PERIOD 3
1	1.7	1.3	3
2	1	2	3
3	2	1.7	2.3
4	1	2.7	2.3
5	1	2	3
6	2	2	2
7	1.3	2	2.7
8	1.3	2	2.7
9	1	2	3
10	1	2	3
11	1	2	3
12	1	2	3

表4 Effects of chronopharmacotherapy of anti-psychotic drugs on auditory hallucination in schizophrenics.

CASE	MAIN ANTI-PSYCHOTIC DRUGS	DOSES (CHLORPROMAZINE EQUIVALENT DOSE)	ADMINISTRATION (7:30, 12:30, 17:30)
2	HALOPERIDOL	9mg/day (450)	(0, 1/3, 2/3)
5	HALOPERIDOL	6mg/day (600)	(0, 1/3, 2/3)
7	HALOPERIDOL	6mg/day (1200)	(0, 1/3, 2/3)
8	CHLORPROMAZINE	300mg/day (750)	(0, 1/3, 2/3)
9	HALOPERIDOL	6mg/day (300)	(0, 1/3, 2/3)
10	HALOPERIDOL	9mg/day (750)	(0, 1/3, 2/3)
11	HALOPERIDOL	9mg/day (450)	(0, 1/3, 2/3)
12	HALOPERIDOL	6mg/day (300)	(0, 1/3, 2/3)

表5

CASE	2	5	7	8	9	10	11	12
	(±)	(+)	(+)	(++)	(+)	(++)	(+)	(±)
	± (不変), + (改善), ++ (著明改善)						(+) : DECREASE	

or less). 次に, period 1, 2, 3 をそれぞれ個別に比較してみると period 1 に比べ period 2 の方が, period 2 に比べ period 3 の方が有意に言語性幻聴の出現頻度が高かった (図2). また同一個人においては言語性幻聴の日内変動が比較的固定されていた (再現性が高かった) (表3).

## 2. 時間治療学的アプローチ

次に, 言語性幻聴が朝方に少ないかあるいは, 夕方から夜にかけて出現頻度が高かった 8 名の分裂病患者のうち, 時間治療学的アプローチを試みた (表4). その結果, 6 名の患者において言語性幻聴の改善を認めた (表5). また, BPRS の評価項目のうち, Anxiety についても改善を認めた (図3).

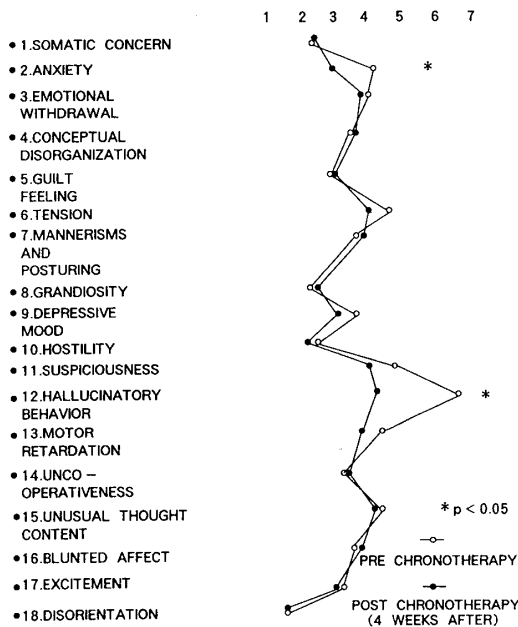


図3 Changes in BPRS scores in schizophrenics.

## 考 察

本研究は、二つの研究からなっている。一つは、分裂病の精神症状のうち、患者自身の訴えにより数量化されやすい言語性幻聴（会話調の幻聴）に注目し、言語性幻聴に日内変動が存在するかどうかの検討であり、もう一つは、言語性幻聴の日内変動に応じた薬物治療により、症状の改善がみられるかどうかについてさらに時間治療学的アプローチを試みたものである。

そこで、二つの研究について順をおって考察をすすめてみたい。

### 1. 言語性幻聴の日内変動

生体の活動性にはさまざまなリズムがみられるが、その中で約24時間の周期をもつものをサーカディアンリズム（概日リズム）という。この生体リズムは、外界の昼夜変化により影響を受けているようにみえるものがあるが、実際は生体内に備わっている時計機構によつて駆動され、外界の変化に対応し、同調する内因性リズムである。

精神医学の分野でもこの生体リズムが注目され、精神疾患と内因性リズムの異常の関連性が検討されている<sup>18)</sup>。精神分裂病に対する時間生物学的研究によって、これまでに下垂体-副腎皮質系の内分泌リ

ズム、深部体温リズム、睡眠覚醒リズムなどに異常が存在することが明らかにされている<sup>2,7)</sup>。また時間薬理学的立場から、分裂病の治療薬である抗精神病薬の効果および副作用の日内変動についても報告されている<sup>11)</sup>。しかし分裂病の精神症状自体に焦点をあて、分裂病の精神症状に時間に依存した一定の日内変動が存在するかどうかについてはこれまで検討されていない。そこで本研究では、まず、分裂病の陽性症状（幻覚）の中でも患者自身の訴えにより数量化されやすい言語性幻聴（会話調の幻聴）に注目し、言語性幻聴に日内変動が存在するかどうか検討を行った。その結果、男子分裂病患者75名中、明らかに言語性幻聴が6ヵ月以上続いて存在する12名の患者において、言語性幻聴は朝方は少なく、昼から夕方、さらに夜にかけて多くなるという日内変動が存在した。また同一個人においては言語性幻聴の日内変動が比較的固定されていた。このことは、分裂病の精神症状自体に時間に依存した一定の日内変動が存在することを示している。また同一個人においては言語性幻聴の日内変動が比較的固定されていたと言うことは、同一個人では、精神症状が出現しやすい時間帯が存在し、その再現性が高いことを示していると思われる。Glatzel, J.<sup>3)</sup>や大森<sup>14)</sup>は、分裂病者の幻聴とその消失過程について考察しているが、今回の研究では、言語性幻聴は朝方から消失し始め、次に昼間、そして夕方の順で消失する傾向（言語性幻聴を有する患者の約半数）があるという興味ある事実が認められた（データ未提示）。これらのことは、朝から昼間における作業療法などの外的刺激因子が関与している可能性、夕方から夜にかけての患者自身の内省時間が多いことによる可能性や、後述するように、分裂病患者の脳内の各種モノアミン系の神経活動性リズム（レセプターの日内変動）<sup>9, 10, 13)</sup>などが関与している可能性などが推察される。

ところで、Bleuler, E. 以来、分裂病の精神症状がいわゆる「4つのA」で示されるように、Associative disturbance, Autism, Affective incongruity および Ambivalence が基本症状とされ、言語性幻聴などは副症状とされてきた。また、言語性幻聴（幻覚）の研究は、1950年代に注目を集め、Bres, N.<sup>1)</sup>の「慢性幻聴症」、G. Huber, G.<sup>5)</sup>

の「体感性分裂病」, Winkler, Th.<sup>23)</sup>の「自我退縮」, また Zutt, J.<sup>24)</sup>の「まなざしと声」を一つの頂点としている。しかし, 1960年代以降は, West, L.J.<sup>21)</sup>の「幻覚」, Keup, W.<sup>6)</sup>の「幻覚の起源と機制」などが著されるが, 幻聴そのものに関する新たな知見は必ずしも多くなく, 社会派の台頭とともに次第に関心がもたれなくなり, 幻聴だけを個別に取り上げて検討した研究は数えるほどしかない<sup>14, 19)</sup>。今回の結果から, 分裂病の言語性幻聴に日内変動が存在することが明らかにされたが, 著者らが知る限りでは, この知見はこれまでの研究では知られていない。かつて幻覚のなかでも幻視が, 大脳感覚野の異常興奮を基盤とし, 情報処理過程の障害であるとする仮説<sup>4)</sup>が提唱されたように, 今回の知見は, 分裂病の言語性幻聴(幻覚)の研究に一つの契機を与え, 幻聴の生物学的(あるいは時間生物学的)研究の一助となるものと思われる。

## 2. 時間治療学的アプローチ

内因性うつ病にたいする時間治療学的アプローチについては Philipp ら<sup>17)</sup>や永山ら<sup>12)</sup>の研究がある。しかし, 分裂病に対する時間治療学的アプローチについては, 著者らが知る限りでは国内外において未だ検討されていないようである。本研究では, 明らかに言語性幻聴が朝方に少ないかあるいは, 夕方から夜にかけて出現頻度が高かった8名に対して, 言語性幻聴の日内変動に応じた薬物治療により, 症状の改善がみられるかどうかについて時間治療学的アプローチを試みた。その結果, 6名の患者において言語性幻聴の改善を認めた。また, BPRSの評価項目のうち, Anxietyについても改善を認めた。このことから, 言語性幻聴に日内変動を有する分裂病患者において時間治療学的アプローチが一部有効である可能性が示唆された。

次に, いかなる機序で言語性幻聴や不安の改善を認めたのであろうか, その可能性について述べてみたい。

まず, 本研究では, 一日の総抗精神病薬服薬量は変更せず, 服薬する時間や服薬時間毎の服薬量の変更(朝の服薬分を昼に1/3量, 夕方に残り2/3量の上乗せ)を行った。つまり, 服薬回数を一日3回から一日2回に変更した。内村<sup>20)</sup>は, 分裂病患者の服薬について, 一般に行われている一日3回の与薬法

は, 科学的根拠があるわけではなく, chlorpromazineの血中濃度の推移の検討<sup>16)</sup>から, 一日2回の与薬で充分であり, 臨床的研究<sup>15)</sup>でも与薬回数削減の利点として, 副作用の改善(眠気や倦怠感), 精神症状(幻聴)の改善, 減量可能性などを挙げている。これらの事実から, 服薬回数を一日3回から一日2回に変更したこと自体が, 副作用の改善などを伴って精神症状を改善させた可能性があるものと思われる。

次に, 分裂病の治療薬である抗精神病薬のうち臨床で多用されている, chlorpromazine および haloperidol の効果および副作用(毒性)の日内変動についての基礎的研究<sup>9-11)</sup>から, これらの薬物は投与時間によってその効果や副作用が時刻依存性に变化することが明らかにされている。また, 血清中または脳内の薬物濃度には投与時刻による差がみられないことから, この現象が末梢性の吸収・代謝・排泄・分布のレベルの何らかのリズム現象に基づくものではなく, 薬物の作用点である脳内の薬物感受性のリズムに基づくものと考えられている<sup>11)</sup>。つまり, 言語性幻聴や不安の改善を認めた生物学的背景として, 抗精神病薬の脳内ドーパミンレセプターのプロック率における概日変動に由来する可能性があるものと思われ, 実際に, 同レセプターの日内変動が証明されている<sup>10)</sup>。これらのことから, 明らかに言語性幻聴が朝方に少ないかあるいは, 夕方から夜にかけて出現頻度が高かった8名の分裂病患者では, ドーパミンレセプターの感受性リズムが内因性に变化し, 夕方から夜にかけて亢進しているのかもしれない。

いずれにしても, 分裂病の治療において抗精神病薬は長期かつ大量に投与されることが多く, 副作用も多いことを考えると分裂病の時間生物学的研究や時間治療学的アプローチの確立は臨床において分裂病患者に多大な利益をもたらすものと思われる。

今後の課題として, 分裂病の各種精神症状自体に焦点をあて, 分裂病の精神症状に時間に依存した一定の日内変動が存在するかどうか明にし, さらに分裂病のそれぞれの精神症状のリズム変動に応じた時間治療学的アプローチの確立により, より少量の薬物で最大の効果と副作用をより少なくし, 患者のQOLを高めることが期待される。

## 文 献

- 1) Bers, N. u. Conrad, K.: Die chronische taktile halluzinose. Fortshr. Neurol. Psychiat., 22 : 254-270, 1954.
- 2) Gil-Ad, I., Amdursky, S. and Laron, Z.: Diurnal rhythm of plasma beta endorphin, cortisol and growth hormone in schizophrenics as compared to control subjects. Psychopharmacology, 88 : 496-499, 1986.
- 3) Glatzel, J.: Uber akustische sinnestauschungen bei chronisch schizophrenen. Nervenarzt, 42 : 17-26, 1971.
- 4) Horowitz, M.J.: Hallucinations: An information-processing approach. In R.K. Siegel and West L.J. (ed.): Hallucinations. Behavior, experience, and theory. Pp163-195, John Wiley and Sons, New York, 1975.
- 5) Huber, G.: Die coenasthetische schizophrenie. Fortshr. Neurol. Psychiat., 25 : 491-501, 1957.
- 6) Keup, W. (ed.): Origin and mechanisms of hallucinations. Plenum Press, New York, 1970.
- 7) Morgan, R. and Cheadle, A.J.: Circadian body temperature in chronic schizophrenia. Br. J. Psychiat., 129 : 350-354, 1976.
- 8) McGlashan, T.H. and Fenton, W.S.: Classical subtypes for schizophrenia: Literature Review for DSM-IV. Schizophrenia Bulletin, 17 : 609-623, 1993.
- 9) Nagayama, H., Takagi, A., Nakamura, E. et al.: Chronopharmacological study of neuroleptics. Psychopharmacology, 58 : 49-53, 1978.
- 10) Nagayama, H., Takagi, A., Nishiwaki, K. et al.: Circadian susceptibility rhythm to neuroleptics. In: Neuropsychopharmacology (Saletu, B. ed.) pp647-651, Pergamon Press, Oxford, 1979.
- 11) 永山治男: 時間薬理学と治療. 朝倉書店, 1985.
- 12) 永山治男, 長野浩志, 池崎 明他: うつ病治療への時間薬理学的方法の導入—clomipramineによるダブルブラインドスタディー. 精神経誌, 91 : 642-647, 1989.
- 13) Naber, D., Wirz-Justice, A., Kafka, M.S. et al.: Dopamine receptor binding rhythm in rat striatum: Ultradian rhythm and its modification by chronic imipramine. Psychopharmacology, 68 : 1-5, 1980.
- 14) 大森健一: 分裂性幻聴—その消失過程を通しての一考察—. 精神医学, 12 : 679-687, 1970.
- 15) 大塚宜夫, 八木剛平, 開沢茂雄他: 抗精神病薬の一日量一回投与の試み. 臨床精神医学, 5 : 783-791, 1976.
- 16) 尾崎古志郎, 阿座上寿, 奥平昌一他: 血中濃度の推移よりみたクロールプロマジン1日量1回与薬の可能性. 精神医学, 20 : 373-381, 1978.
- 17) Philipp, M. and Marneros, A.: Chronobiology and its implications for pharmacotherapy of endogenous depression. Pharmacopsychiat., 11 : 235-240, 1979.
- 18) 高橋清久: 躁うつ病に対する時間生物学的接近. 臨床精神医学, 12 : 1619-1631, 1981.
- 19) 堤 重年: 内因性精神症にみられる幻臭の臨床統計的研究. 精神経誌, 67 : 456-479, 1965.
- 20) 内村英幸: 慢性分裂病の臨床, 抗精神病薬長期与薬の2, 3の問題, pp205-219, 1983.
- 21) West, L. J. (ed.): Hallucinations. Grune and Stratton, New York, 1962.
- 22) Wehr, T.A. and Goodwin, F.K.: Biological rhythms and psychiatry, In: American Handbook of Psychiatry, Vol. 7, (Arieti, S. ed.), pp46-74, Basic Books, New York, 1981.
- 23) Winkler, Th. u. Hafner, H.: Zum begriff der ich-anachorese beim schizophrenen. Erleben. Arch. F. Psychiat., 192 : 234-251, 1954.

- 24) Zutt, J.: Binck und Stimme. Nervenarzt,  
28 : 350-355, 1957.