

**■ PCN だより****PCN Volume 64, Number 3 の紹介 (その2)**

先月号では、2010年6月発行のPCN Vol. 64, No. 3に掲載されている海外からの論文について内容を紹介した。今回は、日本国内からの論文について、著者にお願ひして日本語抄録をいただき紹介する。

**PCN Frontier Review**

Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: Evidence from human studies and animal models

*Y. Watanabe, T. Someya, H. Nawa*

統合失調症のサイトカイン仮説：ヒト研究および動物モデルから得られたエビデンス

統合失調症の病因はいまだ完全には解明されていないものの、最近、遺伝子-環境相互作用が発症脆弱性に重要な役割を果たしていることがわかってきた。多くの環境要因の中でも免疫炎症反応は、統合失調症の病因や病態への関与が強く疑われている。免疫炎症反応の媒介因子であるサイトカインは、脳発達を調節していて、統合失調症の遺伝要因および環境要因となりうる。統合失調症の環境要因(母体感染、産科合併症、新生児酸素欠乏、脳損傷)はいずれもサイトカインを誘導し炎症反応を引き起こす。加えてサイトカイン(上皮成長因子、インターロイキン1、インターロイキン6、ニューレグリン1)の発現異常が、統合失調症患者の脳や末梢血で認められている。これらのことから、末梢のサイトカインは発達途上にある脳・血液関門を通過して未成熟な脳組織に到達し、構造的あるいは機能的な脳発達に障害を及ぼし、結果、統合失調症の発症を促すと考えられている。これまでの動物モデルを用いた研究もこの「統合失調症のサイトカイン仮説」を支持している。上記のサイトカインを胎仔期あるいは新生仔期に投与した動物は、性成熟後に統合失調症に類似した認知

行動異常を示す。また、その認知行動異常の一部は抗精神病薬により改善する。本総説では、「統合失調症のサイトカイン仮説」に基づき、その生物学的病態機序や抗精神病作用を有する新規候補薬物について概説し、その理解を深めたい。

**Regular Article**

1. Brief PANSS to assess and monitor the overall severity of schizophrenia

*N. Yamamoto, T. Inada, S. Shimodera, I. Morokuma, T. A. Furukawa*

統合失調症の全体的重症度を観察・評価できる Brief PANSS について

【目的】この研究の目的は、短時間、統合失調症の精神症状の変化を鋭敏に捉えられるように、PANSS (Positive and Negative Symptom Scale) から尺度(Brief PANSS)を作成することである。【方法】714名の統合失調症患者、治療前後においてPANSS、CGI-C (Clinical Global Impression-Change)を実施した。また、対象患者のうち30名に対しては、CGI-S (Clinical Global Impression-Severity)も実施した。Brief PANSSの項目は、1)短時間で施行可能で、2)抗精神病薬による治療の変化を鋭敏に捉え、3)統合失調症の症状全般を反映するように、PANSS項目から抽出した。【結果】妄想、猜疑心、情緒的引きこもり、受動性/意欲低下による社会的引きこもり、緊張、不自然な思考内容の6項目が抽出された。Brief PANSSとPANSSの相関係数は、治療前で0.86、治療後で0.92であった(双方とも $P < 0.001$ )。Brief PANSSとPANSSの変化割合の相関係数は0.93 ( $P < 0.001$ )、Brief PANSS変化割合とCGI-Cとの相関係数は0.73 ( $P < 0.001$ )であった。

【結論】Brief PANSS は、短時間で統合失調症の全体的特徴を捉えることが可能である。

## 2. Duration of untreated illness and antidepressant fluvoxamine response in major depressive disorder

A. Okuda, T. Suzuki, T. Kishi, Y. Yamanouchi, K. Umeda, H. Haitoh, S. Hashimoto, N. Ozaki, N. Iwata

うつ病の Fluvoxamine による治療反応性と未治療期間—うつ病の早期介入に向けて—

【目的】大うつ病性障害（以下うつ病）において、未治療期間とうつ病の反応・寛解の有無との関連性を解析し、早期治療の必要性を検討する。【対象と方法】対象は、初発うつ病と診断された外来患者133人（男103人：女102人、平均年齢=44±15）。方法として、治療主剤をFluvoxamine (FLV) 単剤とし、治療効果の判定はHamilton Depression Rating Scale 17項目 (HDS-R) の得点を用いた。そして、未治療期間および性、発症年齢、初診時HDS-Rの点数（重症度）と、反応・寛解の有無でロジスティック回帰を行った。さらに未治療期間を8週間毎に分類し、寛解の有無との関係を解析した。【結果】反応の有無 ( $P < 0.0001$ )、寛解の有無 ( $P < 0.0001$ ) 共に、未治療期間との間に強い有意差が認められた。そして、寛解の割合は未治療期間が長くなるほど低下していた。【結語】初回うつ病患者において、未治療期間が短いほど寛解する傾向にあった。このことから、早期受診が予後を改善する可能性が示唆された。

## 3. Validity of self-reported smoking in schizophrenia patients

T. Takeuchi, M. Nakao, Y. Shinozaki, E. Yano

統合失調患者の自己申告による喫煙状態の妥当性

【目的】統合失調症患者は喫煙率が高く喫煙状態の評価は重要である。しかし統合失調症患者の自己申告による喫煙状態の妥当性に関する研究は少ない。本研究の目的は統合失調症患者の自己申告による喫煙状態の妥当性を検証することである。【方法】158名の統合失調症患者の、自己申告による喫煙状態に

関する質問と呼気中の一酸化炭素濃度測定を行った。自己申告による喫煙状態と一酸化炭素濃度の関連性、さらにその関連性が罹病期間と教育歴に影響を受けるかどうかを相関分析、ROC分析（受信者動作特性曲線分析）で評価された。【結果】呼気中一酸化炭素濃度は自己申告による喫煙状態と有意な正の相関が認められた ( $p < 0.01$ )。罹病期間で層化した場合、この正の相関は罹病期間が長くなればなる程、弱まっていく傾向が認められた（トレンド検定  $p < 0.01$ )。一方、教育歴は一酸化炭素濃度と自己申告による喫煙状態の正の相関関係に影響を及ぼしていなかった。【結論】統合失調症患者において、自己申告による喫煙状態は有益な情報であるが、慢性患者では客観的な指標による再評価が必要である。

## 4. Correlations between Z-scores of VSRAD and regional cerebral blood flow of SPECT in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment

X. Li, S. Shimizu, I. Jibiki, K-i Watanabe, T. Kubota

アルツハイマー病や軽度認知障害患者におけるVSRADによる海馬傍回容積とSPECTによる局所脳血流の相関に関する研究

【目的】我々はアルツハイマー病 (AD) における形態と機能の相関を実証する目的で、ADや健忘性の軽度認知障害 (MCI) の患者で海馬傍回の萎縮と局所脳血流 (rCBF) の相関を調べた。【方法】対象はADと健忘性のMCI患者を併せて26例であった。Voxel-based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease (VSRAD) のZスコアが海馬傍回の萎縮の度合いを測定するのに、またSPECTと3DSRTがrCBFの絶対値を定量するのに用いられた。【結果】海馬傍回のZスコアは両側の海馬、視床、側頭葉のrCBFの絶対値と有意な負の相関を示した。また小脳（特に右側）のrCBFとの間にも負の相関がみられた。【結論】ADやMCIの患者で海馬傍回の萎縮は海馬、視床、側頭葉、小脳のrCBFの変化と明らかな機能的相関を示した。これはそれらの解剖学的・生理学的連結に起因する。

### 5. Frontal hypoperfusion in depressed patients with dementia of Alzheimer type demonstrated on 3DSRT

*K. Kataoka, H. Hashimoto, J. Kawabe, S. Higashiyama, H. Akiyama, A. Shimada, T. Kai, K. Inoue, S. Shiomi, N. Kiriuke*

うつ症状を伴うアルツハイマー型認知症患者における前頭葉血流低下について—3DSRT 解析を用いて—

【目的】アルツハイマー型認知症 (DAT) 患者においてうつ症状は出現頻度が高く、対応が困難になることが少なくない。近年の画像研究により、DAT のうつ症状が前頭前野や前部帯状回における血流低下に関連していることが示唆されている。今回、我々は脳血流 SPECT 画像全自動 ROI 解析プログラム (3DSRT) を用いて DAT 患者におけるうつ症状と局所脳血流 (rCBF) の関連性について検討した。【方法】DAT 患者 (n=35) に対し、Neuropsychiatric Inventory (NPI) および SPECT 検査を施行した。NPI の不快/うつ項目を用いて、うつ症状がある群 (D 群: n=17) とない群 (ND 群: n=18) に分類し、全患者の SPECT 画像を 3DSRT を用いて解析し、両側の脳梁辺縁, 中心前回, 中心, 頭頂, 角回, 側頭, 後大脳, 脳梁周囲, レンズ核, 視床, 海馬, 小脳半球の各部位における rCBF 値を自動的に算出した後, 小脳半球以外の rCBF を小脳半球の rCBF で除した比の値 (相対的局所脳血流値) を求め, この値を両群間で比較した。【結果】ND 群に比べ D 群では, 左側脳梁辺縁における相対的局所脳血流値が有意に低下していた ( $p<0.05$ )。【結論】DAT 患者における左側前頭葉の血流低下とうつ症状が関連していることが示唆された。

### 6. Factors influencing the processing of visual information from non-verbal communications

*K. Matsumoto, S. Shibata, S. Seiji, C. Mori, K. Shioe*

非言語的コミュニケーションに関連した視覚情報の取り込みに影響する要因に関する研究

【目的】人の表情や身振りなどの非言語的な情報を観察してその人の心理状態を推察することは, 患者の精神内界を推察し援助する精神医療では非常に重

要な技術である。そこで今回視覚情報に着目し, 身振りや他者との距離など多くの情報が含まれる図版を用いることにより, 日常生活での非言語的情報認知により密接に関連した処理過程を明らかにすることを目的とした。【研究方法】研究の趣旨を説明し同意が得られた大学生 111 名を対象に以下の実験を行った。倫理的配慮として実験施設の倫理委員会の承認を受けた。被験者は実験室にてモノクロスナップ写真でできた心理状況を探るテストを提示刺激として, 写真の人物の関係について最も適切な状況を選択肢から選ばせた。その間の眼球運動を測定し, 被験者の NEO-PI-R から得られた人格傾向と眼球運動ならびに人間関係の判定結果との関連を分析した。【結果】NEO-PI-R と眼球運動のデータが得られた対象者は, 刺激 1 が 99 名で刺激 2 が 100 名であった。刺激 1 (刺激 2) 内訳は男性 52 (51), 女性 47 (49) 名, 平均年齢は  $21.1\pm 3.4$  ( $21.0\pm 3.4$ ) 歳であった。人格傾向と心理状況を正確に判断すること, 又は眼球運動との関係, 回答を導き出すまでの時間と眼球運動の関係, さらに眼球運動が正答に与える影響について, 相互関係を表現するモデル (パス図) を設定した。2つの刺激に共通して眼球運動に影響を与えていた人格次元は開放性 (O) であった。【考察】開放性 (O) が眼球停留点数に影響し, 眼球停留点数は非常に弱い関係だが正答に影響している可能性が示唆された。今回の結果では因子毎の関係は弱かったが, 人格傾向と心理状況を推察するための眼球運動に関するモデルを提示することができた。

### 7. Posterior orbitofrontal sulcogyral pattern associated with orbitofrontal cortex volume reduction and anxiety trait in panic disorder

*T. Roppongi, M. Nakamura, T. Asami, F. Hayano, T. Otsuka, K. Uehara, A. Fujiwara, T. Saeki, S. Hayasaka, T. Yoshida, R. Shimizu, T. Inoue, Y. Hirayasu*

パニック障害における前頭葉眼窩面後部の脳溝脳回パターンと前頭葉眼窩面体積減少および不安特性との関連

【目的】前頭葉眼窩面 (OFC) の脳溝脳回パターンは, 神経発達期に形成され, OFC 後部は多様な感覚

入力を受ける。本研究は、パニック障害患者において、OFC後部の脳溝脳回パターンとOFC体積変化の関連を調査する目的で行われた。【方法】28人の患者群と年齢、性別の一致した健常対照群の脳MRI画像を得て、Posterior orbital sulcus (POS)の解剖学的パターンを、Absent-POS, Single-POS, Double-POSの3サブタイプに分類した。Optimized voxel-based morphometry (VBM)を行い、サブタイプ別にOFC体積の群間比較を行った。カテゴリカル回帰分析を行い、サブタイプとState-Trait Anxiety Inventoryおよび、Revised Neuroticism-Extraversion-Openness Personality Inventoryの得点との相関解析を行った。【結果】POSサブタイプの分布において、健常対照群と患者群間に有意差はなかった。しかし、VBMでは、Absent-POSサブタイプまたは、Single-POSサブタイプをもつパニック障害患者群において、OFCの右後部内側領域の体積減少を認めた。Single-POSサブタイプは特性不安と正の相関を認めた ( $\beta=0.446$ ,  $F=6.409$ ,  $P=0.020$ )。Absent-POSサブタイプは特性不安と負の相関を認め ( $\beta=-0.394$ ,  $F=5.341$ ,  $P=0.032$ )、神経症傾向性格特性と負の相関を認めた ( $\beta=-0.492$ ,  $F=6.989$ ,  $P=0.017$ )。【結論】パニック障害患者において、POSサブタイプは、OFCの体積減少と不安特性に関係する可能性がある。これらの所見は、パニック障害におけるOFCの体積減少が神経発達に関係する可能性を示唆する。

### Short Communication

#### 1. Administration of zonisamide in three cases of dementia with Lewy bodies

*T. Odawara, K. Shiozaki, T. Togo, Y. Hirayasu*

レビー小体型認知症3症例に対するゾニサミドの投与

レビー小体型認知症にみられるパーキンソン症状治療のため、ゾニサミドによる増強療法を行った。各症例に対し、抗パーキンソン病薬の投与量を最低4週間固定後、ゾニサミドを追加投与した。25mg/日の投与により、レボドパに対する反応がみられた2症例において、軽度～中等度のパーキンソン症状の改善が認められた。ゾニサミド投与中、認知機能および精神・心理学的徴候に影響はみられなかった。効果の認められた2症例において、介護者の介護負担感は低下していた。ゾニサミド50mg以上/日投与中、めまいや眠気などの有害事象が認められたが、25mg/日に減量後、症状は速やかに消失した。今回の結果は、ゾニサミドがレビー小体型認知症の運動障害の治療に有益である可能性を示唆する。

#### 2. Utility of the Japanese version of the Checklist for Autism in Toddlers for predicting pervasive developmental disorders at age 2

*T. Koyama, E. Inokuchi, N. Inada, M. Kuroda, A. Moriwaki, M. Katagiri, M. Noriuchi, Y. Kamio*

#### 2歳で広汎性発達障害を予測するための乳幼児期自閉症チェックリスト日本語版 (CHAT-J) の有用性

臨床現場で2歳児を対象に広汎性発達障害 (PDD) を予測するための、CHAT-Jの有用性を検討した。その後にPDDと診断された52人では、4項目 (他児への関心、要求の指さし、興味の指さし、共同注意) の通過率が、非PDD児48人と比べ有意に低かった。4項目中2項目以上で不通過だった場合、PDD診断の感度0.85、特異度0.73、陽性的中率0.77、陰性的中率0.81だった。この簡便なスクリーニングツールは、PDD診断の際に臨床家に貴重な情報を提供する。

(精神神経学雑誌編集委員会)