

特集 統合失調症の社会復帰—— QOL の向上を目指したバイオ・ソーシャルな取り組み——

統合失調症の異種性からみた QOL の改善
—— ビリルビン代謝異常の影響 ——

宮岡 剛

「統合失調症の異種性」をキーワードとして、体質性黄疸である特発性非抱合型高ビリルビン血症（Gilbert 症候群；以下，GS）と統合失調症との関係，また GS を合併する統合失調症の臨床的特徴についての我々の研究結果のいくつかを示した。それらの研究結果からは，GS を合併する統合失調症は精神症状が重度であり，抗精神病薬による錐体外路系の副作用を生じ易いことが示された。さらに脳画像学的検討により，GS を合併する統合失調症患者は，CT 上では脳室拡大や大脳皮質の萎縮，FLAIR MRI 上では異常信号を高頻度に認め，MRS では脳代謝異常を広汎に認めるなど，より重度の神経発達障害が存在する可能性を示す結果が得られた。また先天的に高ビリルビン血症を呈するラット（Gunn ラット）の行動学および組織化学的検討において，Gunn ラットが統合失調症のモデル動物となりうるという知見を得た。これらのことから，血清中の非抱合型ビリルビンは「統合失調症の異種性」という観点において，臨床症状や QOL 低下が比較的重度である統合失調症の生物学的マーカーの一つとして，重要な意味を持つと推察された。

1. はじめに

近年の生物学的精神医学分野における分子生物学的研究の進歩は目覚ましいが，統合失調症の病因は未だに不明である。これまでの統合失調症の病因研究の成果としては，「統合失調症のドーパミン仮説」「神経発達障害仮説」「ストレス脆弱性モデル」などいくつかのキーワードがもたらされた。また，他のキーワードの一つとして，「統合失調症の異種性」も挙げられる。この「統合失調症の異種性」の指標として様々な生物学的マーカーが提唱されているが，現在のところ一定の結論には至っていない。

ところで，我々は激しい精神運動興奮や緊張病性昏迷などの緊張型統合失調症に罹患した患者では，時折，血中の非抱合型ビリルビンが高値を示す体質性黄疸を合併しており，内科専門医より特発性非抱合型高ビリルビン血症（Gilbert 症候群；以下，GS）と診断されたという症例を少な

からず経験した¹³⁾。

GS は一般人口の約 3~7% に認められる体質性黄疸の一つであり，明らかな溶血や肝機能障害を認めず，血清中の非抱合型ビリルビンのみが高値を示す良性の疾患である²³⁾。本邦での一般健常人を対象とした疫学調査では，約 2.4%（男性：3.3%，女性：1.6%）の発生頻度と報告されている¹⁾。本症候群は 1901 年に初めて報告されて以来⁸⁾，現在までに生化学，分子生物学的など多方面からの研究がなされている。近年，病因の一つとしてビリルビンの抱合酵素である UDP ビリルビングルクロニル転移酵素遺伝子の変異による酵素活性の低下が想定されている⁷⁾。

ところで，1990 年，Muller らは統合失調症患者に Gilbert 症候群（GS）を合併する頻度が高いと報告し，統合失調症の病因や病態に対する非抱合型ビリルビンの関与について考察した²¹⁾。また Dalman らは大規模な疫学研究から，重度の

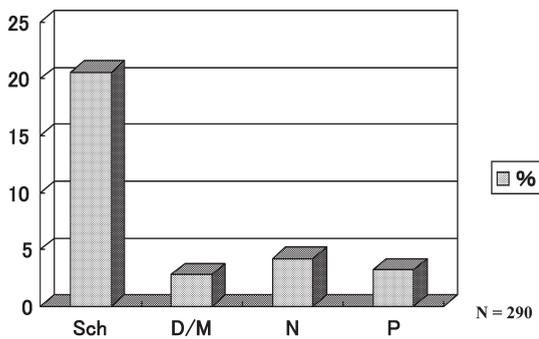


図1 精神疾患と Gilbert 症候群の合併頻度

Sch: schizophrenia, D/M: depression and mania, N: neurosis, P: personality disorder.

新生児黄疸が統合失調症をはじめとする精神疾患のリスクファクターの一つであると報告し、統合失調症の発症メカニズムに非抱合型ビリルビンが関与する可能性を考察している⁶⁾。我々はその後も精神症状の悪化と高ビリルビン血症の推移とが一致する統合失調症の症例を経験し、GS と統合失調症の病因や病態の関連について検討していくつかの知見を得た^{14-20,26)}。それらの知見をもとに、「統合失調症の異種性」の観点から体質性黄疸である GS を合併する統合失調症の特徴と QOL の改善に関する考察を加えたい。

2. 統合失調症と GS の合併

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¹³⁾。その後、統合失調症の患者に GS を合併する頻度について検討したが、統合失調症患者における GS を合併する頻度 (20.6%) は他の精神疾患における頻度 (感情病: 2.8%, 神経症/人格障害: 4.2%) に比較し、有意に高いことが明らかとなった (図1)¹⁴⁾。この結果は、Muller らの報告とほぼ一致する結果であった²¹⁾。さらに GS を合併する統合失調症患者の入院時の精神症状の特徴について PANSS スケールを用いて検討したが、

GS を合併する統合失調症患者は合併しない患者に比較すると、陽性症状スコア (40.6 vs. 29.0) および総合精神症状スコア (77.6 vs. 58.6) が有意に高く、陰性症状スコア (29.3 vs. 27.7) では有意差は認めなかった¹⁴⁾。これらの研究結果を総合して考えると、統合失調症患者が健常対照群や他の精神疾患に比較して高頻度に GS を合併することから、統合失調症と GS との間に何らかの共通する病因がある可能性が示唆される。また GS を合併し、陽性症状が強い経過を示す、主に緊張型統合失調症の一群が存在する可能性が推察された。

3. GS を合併する統合失調症の臨床特徴

GS を合併する統合失調症患者の臨床特徴をさらに詳細に明らかにする目的で、性比や年齢をマッチさせた GS を合併する統合失調症患者と GS を合併しない統合失調症患者を対象に臨床症状評価スケールを用いた検討を行った¹⁶⁾。評価スケールとして、Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Chouinard Extrapyrarnidal Symptom Rating Scale (ESRS), Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), Drug-Induced Extra-Pyramidal Symptom Scale (DIEPSS), Prince Henry Hospital Symptom Scale (PHAS) を用いた。結果としては、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 (図2)。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 (図3)。以上の結果から、GS を合併する統合失調症患者の臨床特徴として、急性期および病状安定期でも臨床症状は重度であり、抗精神病薬誘発性の錐体外路症状が出現しやすいことが明らかとなった。

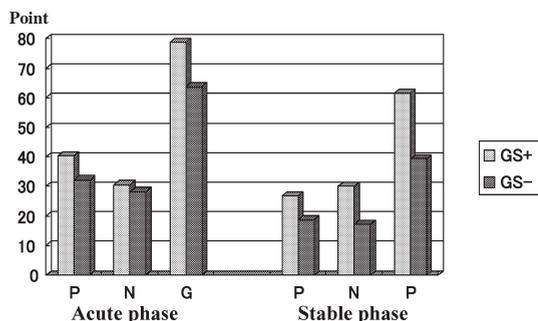


図2 Gilbert 症候群を合併する統合失調症の臨床特徴
P: Positive symptom, N: Negative symptom, G: General syndrome.

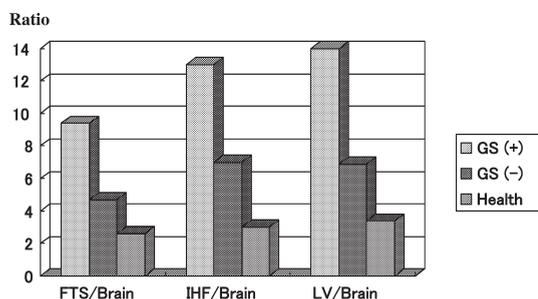


図4 Gilbert 症候群を合併する統合失調症の CT 画像の特徴
FTS: fronto-temporal sulci, IHF: inter-hemispheric fissure, LV: lateral ventricle.

4. GS を合併する統合失調症の 頭部 CT 画像の特徴

統合失調症患者の頭部 CT 画像を用いた研究成果は古くから報告されているが、その概略を要約すると、脳室拡大と大脳皮質の萎縮が最も共通した所見である²⁾。これらの CT 研究から、統合失調症の病因の一つの有力な仮説として「神経発達障害仮説」が提唱された³⁾。そこで我々は GS を合併する統合失調症患者の脳が CT 画像上どのような特徴を持つのかを検討した¹⁵⁾。その方法としては、性比や年齢をマッチさせた GS を合併する統合失調症患者と GS を合併しない統合失調症患者、さらに健常対照群を対象に CT 画像上の特徴を検討した。前頭頭葉脳溝 (FTS)、大脳縦裂

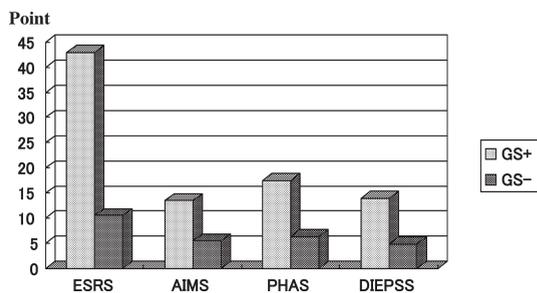


図3 Gilbert 症候群を合併する統合失調症の 錐体外路症状の特徴

ESRS: Chouinard Extrapyrarnidal Symptom Rating Scale, AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale, DIEPSS: Drug - Induced Extra - Pyramidal Symptom Scale, PHAS: Prince Henry Hospital Symptom Scale.

(IHF)、側脳室 (LV) の面積を測定し比較検討した。その結果、図4に示すように、FTS、IHF および LV の全脳に対する比は統合失調症患者において健常対照群と比較すると拡大傾向にあることが明らかになり、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と比較して、FTS、IHF、LV のいずれの面積も有意に拡大していることが明らかになった。つまり、本検討では 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と比較すると、CSF 間隙に拡大傾向があることがわかった。このことは、GS を合併する統合失調症患者の神経発達障害がより重度である可能性を示唆している。

5. GS を合併する統合失調症の 頭部 MRI の特徴

非抱合型高ビリルビン血症は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²⁷⁾。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あげられ、基礎研究をはじめ

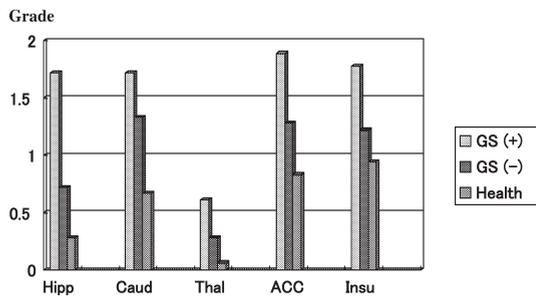


図5 Gilbert 症候群を合併する統合失調症の FLAIR MRI 画像の特徴

Hipp: hippocampus, Caud: caudate, Thal: thalamus, ACC: anterior cingulate gyrus, Insu: insular.

様々な手法での研究報告がある⁹⁾。しかし現在のところ一定の見解に至っていない。我々は、fluid-attenuated inversion-recovery magnetic resonance images (FLAIR MRI) を用いて GS を合併する統合失調症患者の脳が FLAIR MRI でどのような特徴を示すのかを検討した²⁶⁾。その方法としては、性比や年齢をマッチさせた GS を合併する統合失調症患者と GS を合併しない統合失調症患者、さらに健常対照群を対象に FLAIR MRI 上の特徴を検討した。検討した対照部位は、海馬、扁桃体、尾状核、被殻、視床、帯状回前部、島皮質であり、各部位の信号強度を定性的に評価した (図 5)。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信号強度の上昇が観察された。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。FLAIR MRI の高信号強度は多発性硬化症などの様々な脳神経の病変で認められるが、最近では神経発達障害の重度の指標になりうることも報告されている²²⁾。したがって、この検討の結果は CT での検討と同様に GS を合併する統合失調症患者の神経発達障害が、より重度である可能性を示唆するものと考えられた。なお、この MRI 研究については、その後詳細な定量的方法を用いて報告した²⁵⁾。

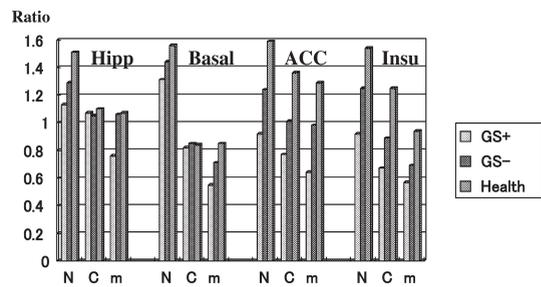


図6 Gilbert 症候群を合併する統合失調症の 1H-MRS の特徴

Hipp: hippocampus, Basal: basal ganglia, ACC: anterior cingulate gyrus, Insu: insular, N: NAA, C: choline, m: ml.

6. GS を合併する統合失調症の 頭部 MRS の特徴

Proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) は代謝物質を検出しそれをスペクトルや濃度分布の画像として表現する方法である。FLAIR MRI での研究結果では海馬、扁桃体、前部帯状回、島皮質での信号強度変化を強く認めたが、その部位における代謝状態に特徴的变化を認めるかどうかを検討するために 1H-MRS を用いた検討をした^{19,26)}。その結果、いずれの部位においても 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、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 (図 6)。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。

7. 先天性高ビリルビン血症ラット (Gunn ラット) を用いた動物実験

我々は、これまでに得られた臨床研究結果をもとに先天性の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¹⁰⁾。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 (図 7)、いわゆる、統合失調症モデル動物の特徴を数多く持つことが明らかになり、統合失調症の病因と病

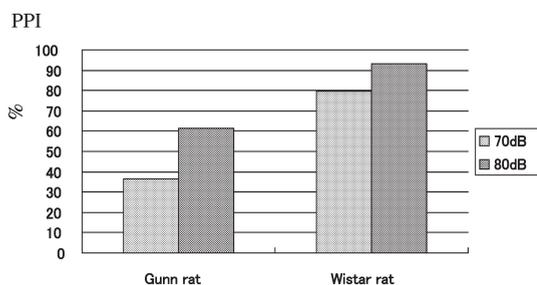


図7 高ビリルビン血症ラット (Gunn rat) の Prepulse inhibition (PPI) の特徴

態へのビリルビン代謝障害の関与の可能性が裏付けられた。今後は薬物反応性などの詳細な検討を計画している。

8. 今後の展望

「統合失調症の異種性」をキーワードに、体質性黄疸であるGSと統合失調症の関係、またGSを合併する統合失調症の臨床学的特徴についての我々の研究結果の一部を示した。その結果、急性期および安定期のいずれにおいても精神症状が重度であり、抗精神病薬による錐体外路系の副作用を呈し易いことが示された。さらに、CTやMRIを用いた脳画像学的検討では、GSを合併する統合失調症患者は、より重度の神経発達障害が存在する可能性を示す結果が得られた。これらのことから、非抱合型ビリルビンは「統合失調症の異種性」についての生物学的マーカーの一つとして、重要な意味を持つことが考えられた。海外でも精神症状が血清非抱合型ビリルビン濃度と相関したとする症例報告や臨床研究も散見されるようになった^{4,11)}。今後の研究課題として、GSを合併する統合失調症の臨床特徴をふまえた有効な治療法に関する検討、さらに詳細な臨床症状に関する研究や脳画像学的研究を進める必要性とともに、これまでに得られた研究結果をもとにした動物行動実験などの基礎的研究の必要性が挙げられる。その研究方法の一つとして、先天的に非抱合型ビリルビン血症を示すラット (Gunn ラット) を用いた研究を計画している。これまでのGunn

ラットの脳の組織形態学的研究では、大脳皮質、海馬、小脳皮質に発達障害が認められることが知られており、これは非抱合型ビリルビンの脳神経に対する細胞毒性の結果であると考えられている^{5,24)}。また、この神経細胞毒性の機序にグルタミン酸レセプターが関与することも報告されている¹²⁾。これらの所見は統合失調症死後脳の組織化学的所見に共通する点もあり、Gunn ラットが統合失調症の病因と病態研究のツールの1つとなる可能性があると思われる。

文 献

- 1) Adachi, Y., Nanno, T., Yamamoto, T.: Japanese clinical statistical data of patients with constitutional jaundice (in Japanese). *Nippon Rinsho*, 50; 677-685, 1998
- 2) Andreasen, N.C., Swayze, V.W., Flaum, M., et al.: Ventricular enlargement in schizophrenia evaluated with computed tomographic scanning. *Arch Gen Psychiatry*, 47; 1008-1015, 1990
- 3) Andreasen, N.C., Ehrhardt, J.C., Swayze, V.W., et al.: Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 47; 35-44, 1990
- 4) Bocchetta, A.: Psychotic mania in glucose-6-phosphate-dehydrogenase-deficient subjects. *Ann Gen Hosp Psychiatry*, 2, 2003 (<http://www.general-hospital-psychiatry.com/content/2/1/6>.)
- 5) Conlee, J.W., Shapiro, S.M., Churn, S.B.: Expression of the a and b subunits of Ca²⁺/calmodulin kinase II in the cerebellum of jaundiced Gunn rats during development: a quantitative light microscopic analysis. *Acta Neuropathol*, 99; 393-401, 2000
- 6) Dalman, C., Cullberg, J.: Neonatal hyperbilirubinemia—a vulnerability factor for mental disorder? *Acta Psychiatr Scand*, 1000; 469-471, 1999
- 7) Fevery, J.: Pathogenesis of Gilbert's syndrome. *Eur J Clin Invest*, 11; 417-418, 1981
- 8) Gilbert, A., Lereboullet, P.: La cholémie simple familiale. *Semaine Med*, 21; 241-245, 1901
- 9) Grojean, S., Koziel, P.V., Daval, J.L.: Bilirubin induces apoptosis via activation of NMDA receptors in developing rat brain neurons. *Exp Neurol*, 166; 334-341, 2000

- 10) 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
- 11) Martin - Escudero, J.C., Duenas - Laita, A., Perez-Castrillon, L., et al.: Olanzapine toxicity in unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). *Br J Psychiatry*, 182; 267, 2003
- 12) McDonald, J.W., Shapiro, S.M., Silverstein, F. S., et al.: Role of glutamate receptor-mediated excitotoxicity in bilirubin-induced brain injury in the Gunn rat model. *Exp Neurol*, 150; 21-29, 1998
- 13) 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
- 14) Miyaoka, T., Seno, H., Itoga, M., et al.: Schizophrenia-associated idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). *J Clin Psychiatry*, 61; 868-871, 2000
- 15) 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. *Schizphr Res*, 52; 291-293, 2001
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) Miyaoka, T., Horiguchi, J.: Schizophrenia and idiopathic hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). *Current Psychiatry Reviews*, 1; 133-138, 2005
- 20) Miyaoka, T.: Schizophrenia and idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). *Journal of Brain Science*, 31; 22-27, 2005
- 21) Muller, N., Schiller, P., Ackenheil, M.: Coincidence of schizophrenia and hyperbilirubinemia. *Pharmacopsychiatry*, 24; 225-228, 1991
- 22) Okuda, T., Korogi, Y., Shigematsu, Y., et al.: Brain lesions: when should fluid-attenuated inversion-recovery sequences be used in MR evaluation? *Radiology*, 22; 793-798, 1999
- 23) Owens, D., Evans, J.: Population studies of Gilbert's syndrome. *J Med Genet*, 12; 152-156, 1998
- 24) Sawasaki, Y., Yamada, N., Nakajima, H.: Developmental features of cerebellar hypoplasia and brain bilirubin levels in a mutant (Gunn) rat with hereditary hyperbilirubinemia. *J Neurochem*, 27; 577-583, 1976
- 25) 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
- 26) 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
- 27) Yilmaz, Y., Alper, G., Kilioqlu, C., et al.: Magnetic resonance imaging findings in patients with severe neonatal indirect hyperbilirubinemia. *J Child Neurol*, 16; 452-455, 2001
-

Schizophrenia and Idiopathic Unconjugated Hyperbilirubinemia (Gilbert's Syndrome)

Tsuyoshi MIYAOKA

Department of Psychiatry, Shimane University School of Medicine

Idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome, or GS) is a relatively common congenital hyperbilirubinemia occurring in 3-7% of the world's population. It has been recognized as a benign familial condition in which hyperbilirubinemia occurs in the absence of structural liver disease or hemolysis, and the plasma concentration of conjugated bilirubin is normal. Recently, it has been reported that unconjugated bilirubin exhibited neurotoxicity in the developing nervous system. The 'neurodevelopmental hypothesis' of schizophrenia proposes that an as-yet-unidentified event occurs in utero or during early postnatal life. We have observed that patients suffering from schizophrenia frequently present with an increased unconjugated bilirubin plasma concentration when admitted to the hospital. As a result, we noticed a relationship between unconjugated bilirubin and the etiology of, and vulnerability to, schizophrenia. Our reported findings suggest that there are significant biological and clinical character differences between schizophrenic patients with and without GS. From the viewpoint of the heterogeneity of schizophrenia, there may be a poor outcome for the subtype of schizophrenia with GS.

<Author's abstract>

<**Key words**: schizophrenia, bilirubin, Gilbert's syndrome, heterogeneity, CT, MRI, MRS, Gunn rat>
