

C. 研究結果

HFPDD 群は、Location では W が有意に少なく、Dd が有意に高かった。発達水準では、DQ+ が有意に低く、DQv が有意に高かった。発達の特徴を捉えるためにさらなるカテゴリーを設けたところ、Meili-Dworetzki(1956)の Syncretic や Klofer(1956)の D→W に該当するものが有意に多かった。

D. 考察

このように HFPDD のロールシャッハ反応の特徴として、把握の発達の未熟さが明らかとなった。DQ で捉えられなかった発達の未熟さに対して新たにカテゴリーを細分化することによって、HFPDD のロールシャッハ反応を診断面だけでなく、解釈面においても有効であると考えられる。HFPDD 青年のロールシャッハ反応における把握型はいずれも Table5 で示したスコアに該当する。HFPDD の情報処理のあり方が、Syncretic のように「濃淡と空白に基づいた曖昧な全体反応」や「プロットの輪郭を用いるが非常に単純で図式的な全体反応」のような大まかな捉え方のものから、DW、D→W のような「プロットの一部が中核となり、それに引っ張られて反応全体の整合性を問われないうまま反応してしまう全体反応」や Fabulized combination のように「部分、部分の認知は比較的適切であ

りながら、全体反応として結合するのに適切かどうか問われずに反応してしまう全体反応」まで、子どもの概念発達ラインのスコアに多く分布する。このように反応形成を詳細に検討すると概念形成の発達自体に問題があることがあげられる。

このように HFPDD のロールシャッハ上の表れを、新たにカテゴリーを導入し、細分化することによって、HFPDD のロールシャッハ反応を診断面だけでなく、解釈面においても有効であると考えられる。

E. 結論

HFPDD のロールシャッハ反応の特徴として、把握の発達の未熟さが明らかとなった。DQ で捉えられなかった発達の未熟さに対して新たにカテゴリーを細分化することによって、HFPDD のロールシャッハ反応を診断面だけでなく、解釈面においても有効であると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

Table1 把握型と発達水準における HFPDD 群と大学生群の比較

| | HFPDD 群 N=34 | | | 大学生群 N=21 | | | U-test |
|-------|--------------|------|----|-----------|------|----|---------|
| | Mean | SD | Me | Mean | SD | Me | |
| W | 8.24 | 5.98 | 7 | 10.52 | 5.02 | 10 | 183.5 * |
| D | 10.9 | 7.95 | 10 | 8.9 | 8.09 | 7 | |
| D d | 4.34 | 2.72 | 4 | 2.61 | 3.87 | 1 | 166 ** |
| Dd99 | 3.24 | 2.34 | 3 | 2.38 | 3.38 | 1 | 200 * |
| S | 1.59 | 1.4 | 1 | 1.9 | 2.19 | 1 | |
| DQ+ | 2.66 | 3.53 | 1 | 4.52 | 3.98 | 4 | 180 ** |
| DQ o | 16.48 | 7.78 | 14 | 14.8 | 9.73 | 11 | |
| DQv/+ | 0.17 | 0.75 | 0 | 0.19 | 2.2 | 0 | |
| DQ v | 4.24 | 2.87 | 4 | 2.52 | 2.2 | 2 | 195 * |

*p<0.05 **p<0.01

Table2 子どもの把握型における HFPDD 群と大学生群の比較

| 把握型 | HFPDD group N=34 | | | University student group N=21 | | | x ² -test |
|-------------|-----------------------|------------------------|------|----------------------------------|------------------------|----|----------------------|
| | Number of score | Number of people | % | Number of score | Number of people | % | |
| 1 DW | 3 | 2 | 5.9 | 0 | 0 | 0 | |
| 2 D→W | 29 | 19 | 55.9 | 4 | 4 | 19 | 7.239 ** |
| 3 Dd→D | 18 | 11 | 32.4 | 1 | 1 | 5 | 5.794 * |
| 4 Syncretic | 17 | 12 | 35.3 | 0 | 0 | 0 | 9.480 * |

*p<0.05 **p<0.01

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

アスペルガー症候群児の母親の抑うつについて

分担研究者： 野邑健二 名古屋大学医学部附属病院 親と子どもの心療部助手
辻井正次 中京大学社会学部助教授

研究要旨

養育に困難のあるアスペルガー症候群児の家族の中には気分障害の発症が多く認められるとの報告がいくつかなされている。また、臨床経験の中でも広汎性発達障害の家族（特に母親）が抑うつ状態となり、併せて治療が必要となるケースも稀ではない。今回、アスペルガー症候群の母親の抑うつ状態とその関連する因子を評価するため、アスペ・エルデの会所属の母親に自己記入式質問紙の記入を依頼した。61名より回答があった。その結果、アスペルガー症候群児の母親には抑うつ状態を呈する方が多く、家族機能の低下と生育環境における親からのケアに関連があるとの結果を得た。

A. 研究目的

アスペルガー症候群のこどもたちは、集団不適應、対人関係障害、こだわりなどに起因する様々な行動上の問題を呈する。学校生活でのトラブル、日常生活での関わりの難しさがあることが多く、その養育には通常の場合とは違った困難さを有する。

これまで、海外の文献では、アスペルガー症候群などの広汎性発達障害の家族で、気分障害の発症が多く認められるとの報告がいくつかなされている。

また、我々の臨床経験の中でも、広汎性発達障害のこどもたちの診療をしている中で、その家族（特に母親）が抑うつ状態となったり、実際に家族に対して気分障害の治療が必要になるケースも稀ではない。

アスペルガー症候群児への援助を考える上で、その最も主要な援助者のひとりである母親の精神的健康について評価し、その対応を考えることは大変重要なことであると考えられる。

そこで、今回、アスペルガー症候群の母親の精神的健康（今回は抑うつ状態）について、自己記入式質問紙を用いて下記のことを明らかにすることを目的とする。

- 1、アスペルガー症候群の母親には抑うつ状態の方が多いのか
- 2、その抑うつ状態には、何が関与しているのか

B. 研究方法

対象は、アスペ・エルデの会に所属するア

スペルガー症候群の母親のうち、調査への協力の得られた61名である。

下記の質問紙への記入を依頼した。

1、Beck Depression Inventory second Edition 日本語版（日本版 BDI-II）

（抑うつ重症度の評価）

2、Family Assessment Device (FAD) 日本語版（家族機能の評価）

3、Parental Bonding Instrument (PBI) 日本語版（母親自身の受けた養育行動・愛着の評価）

4、Temperament and Character Inventory (TCI) 日本語版（気質と性格）

また、BDI-IIについては、昨年の本研究で行った一般小中学生の母親への調査の結果を対照群とした。

C. 研究結果

日本版 BDI-II は抑うつ重症度のための自己記入式質問紙で 21 項目からなる。（小嶋、古川により出版）

BDI-II の結果では、抑うつ得点は、平均 13.5 (SD10.5) であった。これは、昨年の本研究で行なった一般の学童の母親での調査の平均 8.9 (SD6.8) と比べて有意に高い得点であった。アスペルガー症候群の母親では、健常域は 59.0% であり、41% が抑うつ圏を示した。このうち、軽度抑うつ域は 16.4%、中等度抑うつ域は 14.8%、重度抑うつ域は 9.8% であった。対して、一般学童の母親では、80.6% が健常域であり、軽度抑うつ域は 10.2%、中等度以上の抑うつ域は 9.2% であった。（図 1）

以後、BDI-II 得点を抑うつ指標として、

他の調査結果との相関を求めた。

Family Assessment Device (FAD) 日本語版による家族機能の評価との相関を見たのが、表 2 である。FAD 日本語版は、家族の機能が十分に働いているかについて評価する質問紙で、60 項目からなり、7 つの下位尺度に分けて評価されている。（1997 佐伯ら）

7 つの下位尺度のうち 6 つで抑うつの強さと家族機能の低下が中等度の相関を示した。

（表 1）

Parental Bonding Instrument (PBI) 日本語版による母親自身の養育状況との相関を見たのが、表 3 である。

PBI は、回答者の 16 歳以前の両親から受けた養育態度を答えてもらう自己記入式質問紙で 25 項目からなる。（竹内ら、1989）これを母親に、母親自身の父母についての回答を依頼した。

その結果、抑うつの強さと父からの低いケアおよび母からの低いケアにそれぞれ中等度の相関を示した。（表 2）

Temperament and Character Inventory (TCI) 日本語版による気質・性格との相関を見た。TCI は、パーソナリティーの評価をする自己記入式質問紙で、パーソナリティーを気質（4 項目）と性格（3 項目）とに分けている。今回は 125 項目版を用いた。（1996、木島ら）

抑うつは、損害回避（HA）に正の強い相関を、自己志向（SD）に負の強い相関を、協調性（C）に負の中等度の相関を示した。（表 3）

D. 考察

1、アスペルガー症候群児の母親の抑うつについて

広汎性発達障害の家族にうつ病の罹患が多く見られるとの研究はこれまでも見られており、本研究でもその傾向がはっきり認められた。これまでの研究では、養育負担に原因を求める考えと何らかの脆弱性を示唆するものがあるが、今回の結果からはそれについては大きな示唆は得られなかった。

発達障害児の臨床をする中で、療育相談と家族サポートは大きな部分を占める。障害受容、様々な問題行動への対応、節目での決断などに際して、家族は強い不安や動揺を示すことがあることは自然なことであり、了解可能であると考えられる。了解可能であるがゆえに、正常の心理的反応として了解され、家族自身の精神状態についての評価が見落とされがちであると思われる。

今回の結果では、アスペルガー症候群児の母親は、約4割が抑うつ域に入っていた。重症抑うつ域とされたのも約1割見られた。これは一般の母親と比べて極めて高かった。

アスペルガー症候群児の家族(母親)には、かなりの割合で抑うつ状態になっているケースがあるということを念頭において、その可能性を常に考えながら、関わっていくことが必要である。

2、抑うつと気質・性格との関係

抑うつの強さと、TCIにおける損害回避に正の相関を、自己志向と協調性に負の相関を示した。

損害回避は、予後懸念・悲観、不確実性に対する恐れ、人見知り、易疲労性・無力症からなる。自己志向は自己責任、目的指向性、

臨機応変、自己受容、啓発された第二の天性の下位項目からなる。協調性は社会受容性、共感、協力、同情心、純粋な良心からなる。

これは、一般的な大うつ病患者の傾向と一致する。また、治療により反応するとこの傾向は変動すると言われている。

今回の結果は、抑うつに気質・性格が関連したと考えるよりは、抑うつの強い状態の時に記入された回答にその影響が出たという状況依存的な結果であると考えられるべきであろう。

3、抑うつと養育状況

抑うつの強さと、父母それぞれのケア(愛情)得点の低さに中等度の相関が見られた。

低いケアに特徴される不適切な養育はうつ病の危険因子であることはいくつかの研究で指摘されている。また、PBIの得点は、そのときの精神状態の影響を受ける可能性は少ないことも指摘されている。

抑うつへのなりやすさが母親自身の養育状況に影響を受けている可能性があると考えられた。

4、抑うつと家族機能

家族機能を評価するFADにおいて、全般性機能を含む7項目中6項目で、抑うつの強さと家族機能の低下が相関した。

この結果からは、「機能が低下した家族では、母親に育児負担が集中しやすく、その結果抑うつが強くなる」のか、「母親の抑うつが強いと養育や家族の安定に支障が生じやすく、結果として家族機能が低下する」のかははっきりしない。

しかし、いずれにしても、母親の精神状態を考えるとときには、その個人だけでなく、家

族全体の状況を考慮し、他の家族からの理解・援助を得ることが必要であると考えられた。

E. 結論

アスペルガー症候群児の母親には抑うつ状態を呈している方が非常に多く見られた。(軽度も含めて40%、重度は約10%)。

養育における父母からのケアの乏しさが、抑うつ発症に関与していることが示唆された。また、家族機能の乏しさが、抑うつと関連していた。

これらのことから、発達臨床に関わるものは、アスペルガー症候群児・者の家族(母親)に抑うつが起こりやすいことを認識して、関わる必要がある。

加えて、他の家族の理解・援助を得ることと、心理社会的なサポートを行うことが、家族の精神的健康において、有効であると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 金子一史、本城秀次、村瀬聡美、野邑健二：母親から子どもへの愛着形成—心理社会的検討—。小児科臨床, 57 増; 1273-1279, 2004.

2. 本城秀次、村瀬聡美、金子一史、荒井紫織、橋本大彦、野邑健二：乳幼児期からの家族支援。精神神経学雑誌, 106(5); 602-607, 2004.

2. 学会発表

1. Kaneko H, Honjo S, Ujiie T, Murase S, Nomura K: Maternal attachment in Japanese women during pregnancy and one month after delivery. 16th World congress of the IACAPAP, Aug.2004, Berlin.

2. 萩野聡子、伊藤里実、梅村祐子、北川朋子、山口栄、本城秀次、氏家達也、村瀬聡美、金子一史、荒井紫織、佐々木靖子、石原美智恵、板倉敦夫、野邑健二：妊娠期の妻を持つ夫の抑うつと愛着、第45回日本児童青年精神医学会総会、2004

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

図1 BDI得点 (抑うつ)の強さ)

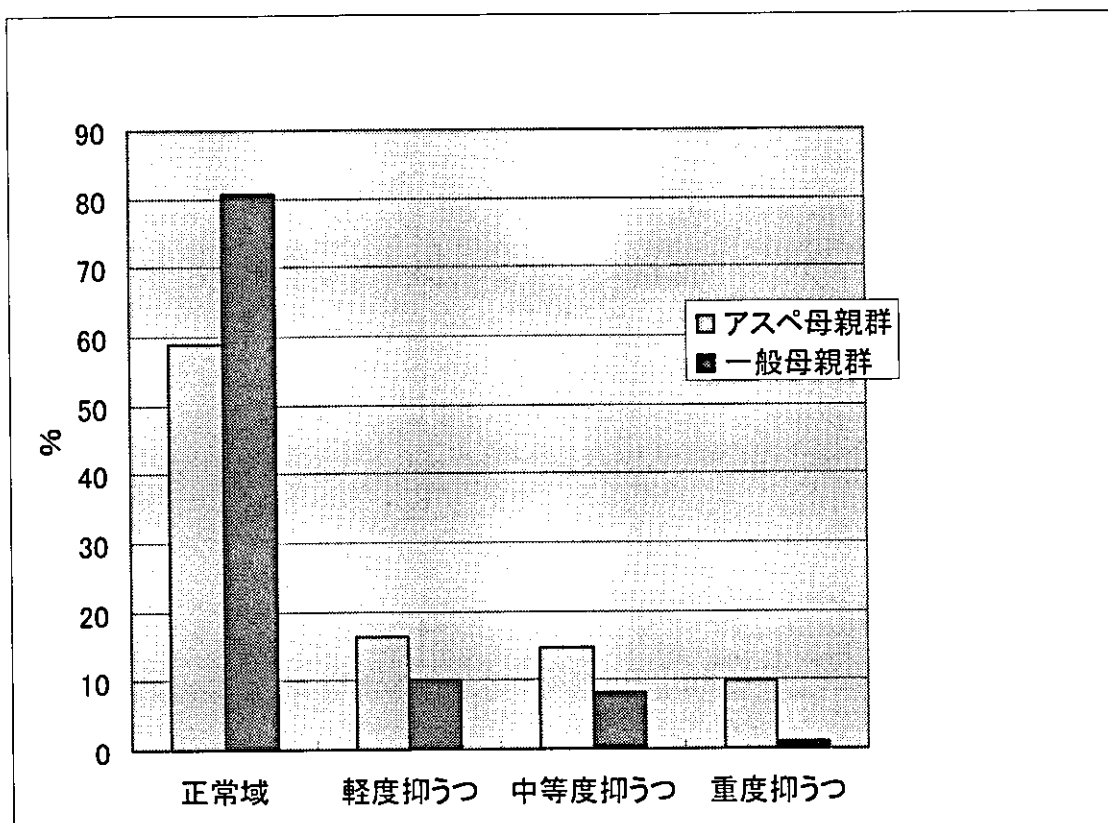


表1 抑うつと家族機能

| | 相関係数 | 有意確率 (両側) |
|-------|-------|-----------|
| 問題解決 | 0.403 | 1 %水準 |
| 意思疎通 | 0.223 | |
| 役割 | 0.335 | 1 %水準 |
| 情緒的反応 | 0.31 | 5 %水準 |
| 情緒的関与 | 0.433 | 1 %水準 |
| 行動統制 | 0.39 | 1 %水準 |
| 全般的機能 | 0.456 | 1 %水準 |

表2 抑うつと養育状況

| | 相関係数 | 有意確率 (両側) |
|---------|--------|-----------|
| 父親からのケア | -0.404 | 1 %水準 |
| 父親からの干渉 | 0.206 | |
| 母親からのケア | -0.37 | 1 %水準 |
| 母親からの干渉 | 0.188 | |

表3 抑うつと気質・性格

| | 相関係数 | 有意確率 (両側) |
|-------|--------|-----------|
| 新奇性追求 | 0.197 | |
| 損害回避 | 0.51 | 1 %水準 |
| 報酬依存 | -0.197 | |
| 固執 | -0.14 | |
| 自己志向 | -0.578 | 1 %水準 |
| 協調性 | -0.303 | 5 %水準 |
| 自己超越性 | 0.204 | |

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

ヒスチジン血症における広汎性発達障害児の発生頻度についての研究

分担研究者：鷲見 聡 名古屋市西部療育センター 所長
研究協力者：宮地 泰士 名古屋市児童福祉センター 医務係長

研究要旨

ヒスチジン血症は、言語発達遅滞、学習障害、学校不適應などの軽度の発達障害を示す先天代謝異常症である。この疾患について知能検査を中心とした調査はあるが、広汎性発達障害についての検討は皆無だった。今回調査した70名のヒスチジン血症では、自閉性障害が5名、アスペルガー障害が4名、特定不能の広汎性発達障害（PDD-NOS）1名、学習障害4名、注意欠陥多動症候群（ADHD）2名、境界域知能発達5名で、残りの49名が正常発達を示した。広汎性発達障害（PDD）全体（自閉性障害＋アスペルガー障害＋PDD-NOS）をあわせると、ヒスチジン血症70名の中で10名（14.3%）がPDDと診断された。従って、ヒスチジン血症における広汎性発達障害の発生頻度が、一般集団に比べて著しく高いことが明らかになった。

A. 研究目的

ヒスチジン血症はヒスチダーゼ活性の先天の欠損によっておきる疾患で、比較的頻度の高い（約8千人にひとり）先天代謝異常症である。1960年代に、言語発達遅滞や学習障害をきたす疾患として報告され、その後、学校不適應や自閉性障害を示す例も、報告された。1977年より、我が国では新生児マススクリーニングの対象疾患となり、その追跡調査では、患者の一部では自閉性障害、学習障害を示すとの報告が出されたが、大部分は無治療でも知能障害をきたさなかった。そして、①ヒスチジン血症と一般集団との知能検査（IQ）の比較では統計学的有意差が認められない②食事療法の知能発達への有効性が証明できない③多数を占める正常発達の患者・家族にも

負担を強いるなどの理由によって、1992年にマススクリーニングは中止となるに至った。一方、自閉症の概念は、以前は極めてまれな重度の発達障害と考えられていたが、1990年代以降、広い裾野をもつ稀ではない発達障害であると考えられるようになってきた。すなわち、コミュニケーション等の障害の軽微な例までを含む「自閉症スペクトラム」の概念が確立された。そして、自閉症スペクトラムを示す診断分類名としては、広汎性発達障害（PDD）などの名称が定着してきた。しかしながら、ヒスチジン血症のフォローアップ研究の大部分は知能検査の結果を中心としたもので、広汎性発達障害についての検討は皆無である。そこで、ヒスチジン血症に関しては、現在の自閉症の概念と最新の診断基準（DSM-IV）を用いて、再検討を行う必要がある

と思われる。今回我々は、既にヒスチジン血症と診断されている児の集団における、PDDの児の発生頻度を明らかにすることを目的として研究を行った。

B.研究方法

新生児マススクリーニングにおいて発見されて、名古屋市立大学病院小児科においてフォローアップされていたヒスチジン血症の患者を対象とした。化学診断の方法は、新生児マススクリーニングで陽性（ガスリー法でヒスチジン値6 mg/dl以上）で、その後のアミノ酸分析（SRLラボラトリーに委託）において、最高値8 mg/dl以上の値を示した児をヒスチジン血症と診断し、マススクリーニング陽性であってもその後ヒスチジン値が低下した例は除外した。発達に関しては、新生児期より、5年間以上の期間をフォローアップし、5回以上の診察を受けた児70例について、後方視的に検討を行った。それらの症例は古典的な自閉性障害の概念に基づいて既に診断名が付けられていたが、今回、①診察記録、②知能テスト時の記録、③実際に診察を行った医師の意見、④乳幼児期に関するアンケート調査、⑤療育場面の記録などを総合的に再検討した。現在の広汎性発達障害の診断基準（DSM-IV）を用いて、検討を行った。

（倫理面への配慮）

ヒスチジン血症患者グループに対して、今回の研究のための新たな検査は行っていない。以前得られた臨床データを新しい診断基準を用いて再検討した。臨床経過に関してはグループ全体の集計にとどめ、個々患者についての検討は行わなかった。

C.研究結果

表1に示したように、70名のヒスチジン血症のうち、自閉性障害が5名、アスペルガー障害が4名、特定不能の広汎性発達障害（PDD-NOS）1名、学習障害4名、注意欠陥多動症候群（ADHD）2名、境界域知能発達5名で、残りの49名が正常発達を示した。なお自閉性障害の児の内、知能指数（IQ）が70以下は1名で、4名は高機能自閉性障害だった。広汎性発達障害（PDD）全体（自閉性障害+アスペルガー障害+PDD-NOS）をあわせると、ヒスチジン血症70名の中で10名（14.3%）がPDDと診断された。以上の患者全体で、IQが70以下だったのは自閉性障害も示した1例のみで、IQに関してはほとんどの例が正常範囲であった。血中のヒスチジン濃度に関しては、PDDの児と正常発達の児と有意差は認められなかった。

D.考察

ヒスチジン血症は、1960年代に、言語発達遅滞、学習障害をきたす疾患として報告された。その後、学校不適応や自閉性障害を示す症例も報告され、ヒスチジン血症は軽度の発達障害を示す先天代謝異常症と考えられた。1977年より、我が国では新生児マススクリーニングの対象疾患となり、多数のヒスチジン血症が発見された。その追跡調査で大部分の患者が正常の知能発能（IQが正常範囲）だったため、ヒスチジン血症は無害な疾患と考えられるようになった。また、一部のヒスチジン血症に対し、食事療法（ヒスチジン制限食）が行われたが、食事療法を行った例と行わな

かった例を比較してIQには差がみとめられなかった。食事療法も効果がないと考えられた。しかしながら、分担研究者らのグループは自閉症状を示した症例を経験しており (Ishikawa M., Acta Pediatr Jpn 1987, 29,444-448)、また、別の報告では、ヒスチジン血症の児の約20%が「問題行動」を起こすと指摘されていた (武貞昌志ら、厚生省心身障害児研究マス・スクリーニングに関する研究班、平成3年度報告書、33-37)。一方、以前には極めてまれな発達障害と考えられていた自閉症は、最近では広い裾野をもつ稀ではない発達障害 (自閉症スペクトラム) と考えられるようになってきた。そして、知能障害がなくても (正常IQ) 社会生活に困難を生ずる「高機能自閉症」や「アスペルガー症候群」などの軽度発達障害も重要視されるようになってきた。従って、ヒスチジン血症に関しても知能障害がないからといって無害な疾患と結論づけることはできないと思われる。

今回の我々の研究では、70名のヒスチジン血症の中で、10名がPDD (自閉性障害5名、アスペルガー障害4名、1名が特定不能のPDD) と診断された。また、学習障害4名、注意欠陥・多動性障害2名、知的境界域が5名、49名が正常発達と診断された。以上の患者の中で、IQが70以下だったのは自閉性障害の1名のみであった。従って、知能発達 (IQ) に関しては、従来の報告と同様に、ヒスチジン血症は一般集団と変わらないと推測される。しかしながら、PDDの頻度は14.3%に達し一般集団と比較して桁外れに高い値であった。また、LDなどの発達障害とPDDを合わせると、ヒスチジン血症の患者の30%が何らかの発達障害をもって

いたことになる。以上の結果より、ヒスチジン血症は知的障害をきたす疾患ではないが、高機能自閉症・アスペルガー症候群を含む軽度発達障害をおこしやすい先天性の代謝疾患と考えられる。新生児マススクリーニングの追跡研究は主に知能発達 (IQ) に焦点をあてて検討されたが、ヒスチジン血症の場合には、アスペルガー症候群などの軽度発達障害に焦点をあてて再検討を行う必要があると思われる。一方、今回の研究で約70%のヒスチジン血症では正常発達であることも確認した。無症状から自閉性障害まで種々の臨床状を示すメカニズムとしては、①ヒスチジン血症自体に遺伝的異質性 (無症状～症状) が存在する、②他の遺伝的要因がヒスチジン血症に加わると症状がでる、③他の生物学的要因 (例えば周産期の要因) が加わった場合ヒスチジン血症では症状がでやすい、④環境要因が加わると症状が出る、など様々な可能性があり、今後検討が必要である。出生した児全員を対象とする新生児マススクリーニングに関しては、ヒスチジン血症のスクリーニングは1992年に既に中止されており、今後マススクリーニングによって新たなヒスチジン血症が発見されることはありえない。我々は、今後、アスペルガー症候群などの軽度発達障害の患者について、ヒスチジン血症かどうか検査を行っていく予定で、検査法について検討を進めている。ヒスチジン血症の診断法には、①血中ヒスチジン分析 ②ヒスチダーゼ遺伝子解析 ③ヒスチダーゼ酵素活性測定 ④尿中ヒスチジン分析 という方法がある。血中ヒスチジンの測定が最も一般的な方法で、一般病院で検査可能 (アミノ酸分析を検査会社へ委託) である。ヒスチダーゼの遺伝子解析

は手間・コストがかかる方法であるが、ヒスチジン血症の遺伝的異質性の検討には欠かせない。以前の研究において分担研究者らは、ヒスチダーゼ遺伝子の解析を行っている (Kawai Y et al. Molecular characterization of histidinemia: identification of four missense mutations in the histidase gene. Hum Genet, in press)。しかし、現時点までの解析結果では、遺伝子変異部位と発達障害との関連は明らかではない。また、ヒスチダーゼ酵素活性測定は、手間がかかる上、分析過程の誤差が他の方法よりも大きい。尿中ヒスチジンについては、ヒスチジン血症患者で増加することは既に知られている。しかし、血中濃度に比べると、尿中ヒスチジン濃度は種々の要因で変動しやすいため、今まではヒスチジン血症の診断方法としては用いらなかった。しかし、療育機関に通所している幼児などを検査する場合には、採血を行うことが困難な場合もある。尿中ヒスチジン分析によってヒスチジン血症の診断を可能にするには、

数多くの尿中ヒスチジンのデータを集めて基準値を作成する必要がある。今後、尿中ヒスチジンの基準値の作成と、軽度発達障害の患者の尿中ヒスチジン分析を行う予定である。

E. 結論

ヒスチジン血症70名のうち、自閉性障害が5名、アスペルガー障害が4名、特定不能の広汎性発達障害 (PDD-NOS) 1名診断され、一般集団に比べると PDD の発生頻度は著しく高かった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

(現在欧文雑誌に1編投稿中)

H. 知的財産権の出願・登録状況

出願、登録ともになし

表1 ヒスチジン血症における軽度発達障害

| 診断 | 数 | 頻度(%) | IQ(mean ± S.D.) | 血中ヒスチジン(mg/dl) |
|----------|----|-------|-----------------|----------------|
| PDD | 10 | 14.3 | | |
| 自閉性障害* | 5 | 7.1 | 89.8 ± 31.2 | 13.0 ± 1.6 |
| アスペルガー障害 | 4 | 5.7 | 104.2 ± 7.29 | 12.4 ± 1.09 |
| PDDNOS | 1 | 1.4 | 107 | 12 |
| その他の発達障害 | 11 | 15.7 | | |
| 学習障害 | 4 | 5.7 | 88.3 ± 7.8 | 12.6 ± 3.0 |
| ADHD | 2 | 2.8 | 95.5 ± 2.5 | 14.1 ± 3.12 |
| 知的境界域 | 5 | 7.1 | 79.4 ± 4.2 | 12.4 ± 2.0 |
| 正常発達 | 49 | 70 | 106.7 ± 12.7 | 12.7 ± 2.6 |
| 計 | 70 | 100 | 101.8 ± 16.4 | 12.6 ± 2.6 |

* 自閉性障害のうち、IQ70以下は1名

Ⅲ.研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|-------------------------|----|-----------|------|
| Yamamoto S, Ouchi Y, Onoe H, Yoshikawa E, Tsukada H, Takahashi H, Iwase M, Yamaguti K, Kuratsune H, Watanabe Y | Reduction of serotonin transporters of patients with chronic fatigue syndrome | Neuroreport | 15 | 2571-2574 | 2004 |
| Ouchi Y, Yoshikawa E, Kanno T, Futatsubashi M, Sekine Y, Okada H, Torizuka T, Tanaka K | Orthostatic posture affects brain hemodynamics and metabolism in cerebrovascular disease patients with and without coronary artery disease: a positron emission tomography study | Neuroimage | 24 | 70-81 | 2004 |
| Ouchi Y, Yoshikawa E, Sekine Y, Futatsubashi M, Kanno T, Ogusu T, Torizuka T | Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease | Ann Neurol | 57 | 168-175 | 2005 |
| Takebayashi K, Sekine Y, Takei N, Minabe Y, Isoda H, Nishimura K, Nakamura K, Suzuki K, Iwata Y, Sakahara H, Mori N | Metabolite alterations in basal ganglia associated with psychiatric symptoms of abstinent toluene users: a proton MRS study | Neuropsychopharmacology | 29 | 1019-1026 | 2004 |
| 辻井正次、古橋由香 | 「アスペ・エルデの会」：当事者を主体とした高機能広汎性発達障害の地域発達支援システム | 精神科 | 5 | 29-33 | 2004 |
| 辻井正次、竹嶋陽子 | 軽度発達障害をもつ子どもたちへの発達支援と治療教育：発達臨床心理学の視点から | 学校保健研究 | 46 | 456-463 | 2004 |

| | | | | | |
|--------------------------------|--|---------------------------------|----|-----------|------|
| 浅井朋子、杉山登志郎、小石誠二、東 誠、並木典子、海野千畝子 | 軽度発達障害児が同朋に及ぼす影響の検討 | Jpn. J. Child Adolesc.Psychiatr | 45 | 360-371 | 2004 |
| 杉山登志郎、河邊眞千子 | 高機能広汎性発達障害青年の適応を決める要因 | 精神科治療学 | 19 | 1093-1100 | 2004 |
| 竹林和子・別府哲・宮本正一 | 教師は軽度発達障害児の問題行動をどのようにとらえているか-軽度発達障害についての理解と意識に関する質問紙調査 | 岐阜大学教育学部研究報告(人文科学) | 53 | 239-248 | 2004 |
| 金子一史、本城秀次、村瀬聡美、野邑健二 | 母親から子どもへの愛着形成-心理社会的検討- | 小児科臨床 | 57 | 1273-1279 | 2004 |

Reduction of serotonin transporters of patients with chronic fatigue syndrome

Shigeyuki Yamamoto, Yasuomi Ouchi,¹ Hirotaka Onoe,² Etsuji Yoshikawa,³ Hideo Tsukada,³ Hidetoshi Takahashi,⁴ Masao Iwase,⁴ Kouzi Yamaguti,⁵ Hirohiko Kuratsune^{5,6} and Yasuyoshi Watanabe^{CA}

Department of Physiology, Osaka City University Graduate School of Medicine, 1-4-3 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545-8585; ¹Positron Medical Center, Hamamatsu Medical Center, 5000 Hirakuchi, Hamakita, Shizuoka 434-0041; ²Department of Psychology, Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience, 2-6 Musashidai Fuchu, Tokyo 183-8526; ³Central Research Laboratory, Hamamatsu Photonics KK, 5000 Hirakuchi, Hamakita, Shizuoka 434-8601; ⁴Psychiatry, Department of Clinical Neuroscience; ⁵Department of Hematology and Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita 565-0871; ⁶Department of Health Sciences, Faculty of Health Sciences for Welfare, Kansai University of Welfare Sciences, 3-11-1 Asahigaoka, Kashiwara 582-0026, Japan

^{CA}Corresponding Author: ywata@med.osaka-cu.ac.jp

Received 10 September 2004; accepted 6 October 2004

To assess the involvement of serotonin in the symptoms of chronic fatigue syndrome, we investigated the serotonergic neurotransmitter system of chronic fatigue syndrome patients by the positron emission tomography (PET). Here we show that the density of serotonin transporters (5-HTTs) in the brain, as determined by using a radiotracer, [¹¹C](+)-McN5652, was significantly reduced in the rostral subdivision of the anterior cingulate as compared with that

in normal volunteers. This subdivision is different from that in the dorsal anterior cingulate in which binding potential values of individual patient showed a weak negative correlation with self-reported pain score of the patients. Therefore, an alteration of serotonergic system in the rostral anterior cingulate plays a key role in pathophysiology of chronic fatigue syndrome. *NeuroReport* 15:2571-2574 © 2004 Lippincott Williams & Wilkins.

Key words: Anterior cingulate; Chronic fatigue syndrome; Fatigue; Positron emission tomography (PET); Serotonin transporter

INTRODUCTION

Chronic fatigue syndrome is a disorder characterized by profound disabling fatigue that persists for at least 6 months without relief, being unsatisfied by ordinary rest [1]. Musculoskeletal pain or nonpsychotic depression often accompanies chronic fatigue syndrome. Although no effective somatic treatment for chronic fatigue syndrome has been established yet, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have often been prescribed and have been reported to be effective in non-depressed patients as well as or better than in depressed patients though this effect was not confirmed when one of SSRIs, fluoxetine, was tried [2]. Our recent treatment study with fluvoxamine demonstrated the improvement in 36% of patients [3]. Serotonergic abnormalities have also been reported from endocrinological studies that showed a high sensitivity of serotonin (5-HT) neurotransmission in chronic fatigue syndrome patients [4,5]. In addition, a study on polymorphism of the promoter region of the 5-HT transporter (5-HTT) gene revealed a difference in genotype distribution between chronic fatigue syndrome patients and controls [6]. The role of the serotonergic system in chronic pain has been highlighted [7], especially, in the patients with fibromyalgia, a disease closely related to chronic fatigue syndrome in which pain is more centered than in chronic fatigue syndrome.

A PET study with [¹⁸F]-FDG PET reported that chronic fatigue syndrome patients showed a significant hypometabolism in right mediofrontal cortex and brain stem in comparison with the healthy controls [8]. Siessmeier *et al.* [9] also demonstrated by PET that 12 of 26 patients examined

showed hypometabolism bilaterally in the cingulate gyrus and the adjacent mesial cortical areas. Our previous PET studies on patients showed that hypoperfusion and decrease in uptake of the acetyl moiety of acetyl-L-carnitine as measured with [2-¹¹C]acetyl-L-carnitine (an indicator of glutamate biosynthesis) occurred in several regions of the brains of the patient group, namely, in the prefrontal (Brodmann's area 9/46d) and temporal (Brodmann's area 21 and 41) cortices, anterior cingulate (Brodmann's area 24 and 33), and cerebellum [10].

These lines of evidence led us to investigate the 5-HT neurotransmission in the brain of chronic fatigue syndrome patients. Here, we measured the density of 5-HTTs by using PET with [¹¹C](+)-McN5652, which binds specifically to the 5-HTT molecule and is widely used to study 5-HTTs in the brains of Ecstasy abusers [11] and patients with obsessive-compulsive disorder [12].

MATERIALS AND METHODS

Subjects: Ten patients with chronic fatigue syndrome (six women and four men, 35.7±8.0 years old) determined by the clinical diagnostic criteria [1] and 10 age-matched healthy controls (five women and five men, 36.9±10.1 years old) participated in this study. Patients with a major depressive disorder determined by diagnostic and statistical manual (DSM-IV) of mental disorders and taking drugs affecting 5-HT neurons within 1 month before the start of the study were excluded. Eight of the patients were naive for SSRIs; and the other two, who had been prescribed

paroxetine, had not been medicated within 1 month before the experimental day. The study was approved by the Ethics Committee of Hamamatsu Medical Center. All participants agreed to the present study with their written informed consent. Patients filled out a questionnaire about their extent of fatigue [expressed by the visual analogue scale], pain scales of headache, sore throat, myalgia, and arthralgia (pain scale: 0, none; 1, mild; 2, moderate; and 3, severe), attention score calculated by thinking difficulty, inability to concentration, impairment in memory, and absence of alertness (each scale: 0, none; 1, mild; 2, moderate; and 3, severe), and duration of disease. The total sum of the pain scale values and attention scores with four items was used as the pain and attention score for each group, respectively. Depression scale was assessed using the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17) [13].

MRI and PET experiments: MRI acquired by a 0.3T scanner (MRP7000AD, Hitachi, Tokyo, Japan) of each subject revealed no apparent morphological abnormalities. The specific radioactivity ranged from 46.6 to 88.2 GBq/ μ mol. After a bolus injection of [11 C](+)-McN5652 (390.7 \pm 71.9 MBq), PET scan was performed with a duration of 92 min (4 \times 30 s, 20 \times 1 min, and 14 \times 5 min), using a SHR12000 (Hamamatsu Photonics KK, Hamamatsu, Japan) scanner in 3D.

PET data analysis: We generated parametric images of the binding potential (BP) by a simplified reference tissue model based on pixel-wise kinetic modelling [14] using a time-activity curve of bilateral white matter as an input function. We normalized the images spatially within the standard Montreal Neurological Institute (MNI) brain space by using SPM99. The resultant images were smoothed using a Gaussian filter of 8.0 mm FWHM. We performed two-tailed *t*-tests between patients and controls, and conducted correlation analysis between the BP value and the clinical symptomatic scores of the patients. We gave the threshold of significance as voxels that had the peak height corrected, $p < 0.05$ for the two-tailed *t*-tests. For the correlation analysis, we also searched the brain regions which shows tendency of significance by a threshold of $p < 0.001$.

RESULTS

As shown in Table 1, fatigue scores, as indexed by visual analogue scale, were in a narrow range both in patients and controls (7.3 \pm 1.6 vs 2.7 \pm 1.0, respectively). In contrast, the pain scores for the chronic fatigue syndrome group were scattered (from 2 to 11, 5.8 \pm 3.0), and those for the controls were almost 0 or 1 (0.3 \pm 0.5). The attention score showing less attentive feature was 6.7 \pm 1.7 and 2.5 \pm 2.5 in the patients and controls, respectively. Fatigue, pain, and attention scores were significantly higher for the chronic fatigue syndrome patients than for the controls ($p < 0.0001$, $p < 0.0005$, and $p < 0.0005$, respectively). The depression score (HDRS-17) was ranged from 5 to 22 in the patient group (11.5 \pm 5.3). Although the score was rather high in chronic fatigue syndrome patients, the main source of higher scores was derived mostly from higher scores on work and activities, and the somatic items such as somatic symptoms general, anxiety somatic, and hypochondriasis (date not shown). However, there were no significant correlation among visual analogue scale and other three clinical scores (pain, attention, and depression).

The PET results of the two-tailed *t*-test showed a significant reduction of the BP in the rostral subdivision of anterior cingulate (BA24/32) in chronic fatigue syndrome patients (Fig. 1a-c). The BP in the rostral anterior cingulate was decreased by 26.5% in the chronic fatigue syndrome patients, with its mean values for controls and patients being 0.82 \pm 0.04 and 0.61 \pm 0.08, respectively (Fig. 1d).

Correlation analysis using various clinical scores in chronic fatigue syndrome patients showed that no correlation was significant at the corrected level of $p < 0.05$. If the tendency was followed by lowering the statistical threshold to uncorrected $p < 0.001$, pain score showed a negative correlation with the BP in anterior cingulate (Fig. 2a,c) and other areas related to pain sensation, including cuneus/precuneus (BA18, $Z=4.8$), orbitofrontal cortex (BA11/47, $Z=3.76$), posterior cingulate (BA31, $Z=3.64$), and insular cortex, $Z=3.32$; Fig. 2a,b). The locus in the anterior cingulate was however in the dorsal subdivision (Fig. 2a,b), an apparently different region from the rostral subdivision. All the other scores and values of clinical symptoms such as depression, attention, and duration of disease showed no

Table 1. Summary of demographic data in 10 patients with chronic fatigue syndrome (CFS) and normal controls.

| Group | Patient no. | Age | Sex | EP | DD | Comorbidity | Antidepressant | HDRS-17 | VAS | Attention score ² | Pain score ³ |
|--------|-------------|------|-----|------|-----|-------------|----------------|---------|-----|------------------------------|-------------------------|
| CFS | 1 | 45 | M | 18 | 6 | CD | - | 5 | 6.1 | 8 | 3 |
| | 2 | 46 | M | 16 | 5 | None | + ¹ | 17 | 7.8 | 8 | 8 |
| | 3 | 30 | M | 12 | 3 | None | - | 7 | 9.6 | 7 | 3 |
| | 4 | 27 | M | 16 | 3 | None | - | 13 | 6.4 | 6 | 5 |
| | 5 | 46 | F | 16 | 15 | usd | - | 9 | 6.4 | 8 | 10 |
| | 6 | 27 | F | 16 | 8 | usd | - | 14 | 9 | 3 | 4 |
| | 7 | 37 | F | 14 | 0.5 | None | - | 9 | 4.8 | 5 | 2 |
| | 8 | 27 | F | 12 | 13 | usd | + ¹ | 22 | 5.6 | 8 | 11 |
| | 9 | 39 | F | 16 | 11 | None | - | 13 | 7.8 | 8 | 6 |
| | 10 | 33 | F | 18 | 4 | None | - | 6 | 9.1 | 6 | 6 |
| | Mean | 35.7 | | 15.4 | 6.9 | | | 11.5 | 7.3 | 6.7 | 5.8 |
| | SD | 8 | | 2.1 | 4.8 | | | 5.3 | 1.6 | 1.7 | 3 |
| Normal | Mean | 36.9 | 5M | 15.6 | | | | | 2.7 | 2.5 | 0.3 |
| | SD | 10.1 | 5F | 2.1 | | | | | 1 | 2.5 | 0.5 |

EP, education period (years); DD, disease duration (years); HDRS-17, the 17-item hamilton depression rating scale; VAS, visual analogue scale; CD, conversion disorder; usd, undifferentiated somatoform disorder.

¹Patient no.2 was medicated by SSRIs, fluvoxamine and paroxetine for 12 months and 15 months, respectively. Patient no. 8 was medicated by paroxetine for 13 months.

²Thinking difficulty, inability to concentrate, impairment in memory, and absence of alertness scales (0, none; 1, mild; 2, moderate; and 3, severe) were summed up as the attention score.

³Headache, sore throat, myalgia, and arthralgia scales (0, none; 1, mild; 2, moderate; and 3, severe) were summed up as the pain score.

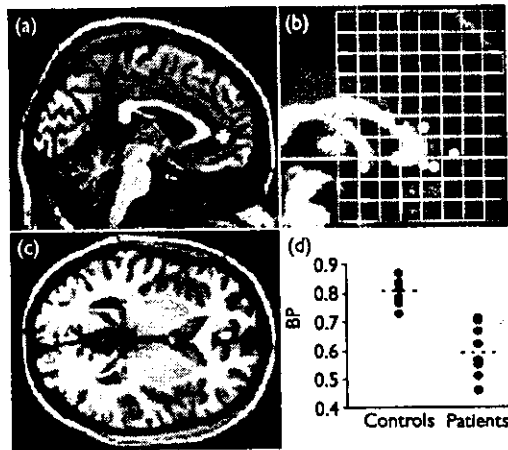


Fig. 1. The region showing a significant reduction in the BP of 5-HTT in chronic fatigue syndrome patients. (a) Sagittal and (b) horizontal views of statistical parametric maps superimposed on a normalized brain MRI. BP of the rostral subdivision of anterior cingulate (BA24/32) was significantly reduced (corrected $p=0.008$, $Z=4.95$) in chronic fatigue syndrome patients. The cluster consisted of 39 voxels extending from the MNI brain space coordinates ($x=-2$, $y=46$, $z=2$). (c) The coordinates of the cluster observed in the present study (green circle) is compared with those of previous PET studies demonstrating a reduction in the rCBF shown by blue circles [10], regional standard uptake value of [$2\text{-}^{11}\text{C}$]acetyl-L-carnitine shown by purple circles [10], and regional glucose metabolism shown by a yellow circle [9]. (d) Plots of BP in the rostral anterior cingulate of controls and chronic fatigue syndrome patients.

significant correlation at any brain regions including anterior cingulate, even under lowered statistical threshold.

DISCUSSION

Alteration of 5-HTT density occurred selectively in the rostral subdivision of anterior cingulate in patients with chronic fatigue syndrome. Previous histological examination showed dense serotonergic projections from the dorsal raphe nucleus to the anterior cingulate [15]. Lower than normal 5-HTT density was also detected by single-photon emission-computed tomography (SPECT) in the brain of patients with major depression [16] and in postmortem studies [17,18], mostly related to the suicide; but the affected regions were dominantly the prefrontal cortex and midbrain including the dorsal raphe nucleus. The reduction of 5-HTT specifically in the discrete region of anterior cingulate might be linked to the pathophysiology of non-depressed chronic fatigue syndrome patients in this study.

BP (k_3/k_4) of [^{11}C](+)-McN5652 calculated by compartment model is considered to be related with the B_{max}/K_d to the 5-HTT molecule. Therefore, reduction of BP observed in the anterior cingulate might be associated with decrement of density of 5-HTT and/or affinity. A possible interpretation of the data is that the reduction in BP is due to the increase in 5-HT in the synaptic cleft, as shown in the case of [^{11}C]raclopride for increase in endogenous dopamine release [19]. In a study of Ecstasy abusers, McCann *et al.* [11] reported the reduction of density of 5-HTT in the nerve terminals. The other interpretation is the degeneration of the nerve terminals themselves. To solve this question, the PET study using [^{11}C]5-HTP in chronic fatigue syndrome patients is currently under progress in our laboratory.

Concerning expression of 5-HTT in diseases, even in the case of major depressive disorder, the results from the PET

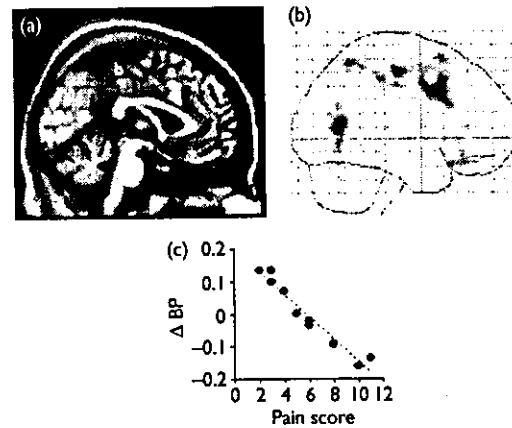


Fig. 2. The region showing a negative correlation between the BP of 5-HTT and the pain score. (a) Sagittal view of statistical parametric maps superimposed on a normalized brain MRI, and (b) sagittal view of standard SPM-glass brain. BP in the dorsal subdivision of anterior cingulate (BA24) was negatively correlated (uncorrected $p < 0.0001$, $Z=4.71$) with the pain score. The cluster consisted of 1058 voxels extending from the MNI brain space coordinates ($x=4$, $y=16$, $z=42$). (a) Dorsal anterior cingulate (BA24/32); (b) posterior cingulate cortex (BA31); (c) cuneus/precuneus (BA18). (c) Scatter plots showing the negative correlation between the BP and the pain score in the dorsal anterior cingulate.

imaging studies and those from the biochemical studies on postmortem brain tissues from patients [20], mostly suicidal ones, are still controversial. Recently, our colleagues [6] found a difference between chronic fatigue syndrome patients and controls in the distribution of polymorphism of the 5-HTT gene promoter. Association between polymorphism of the 5-HTT gene promoter and the expression of 5-HTT protein in the brain is unclear yet [21]. It is of very importance to further study on the association between genotype and phenotype in chronic fatigue syndrome patients.

The anterior cingulate consists of functionally heterogeneous regions, and the rostral subdivision is thought to be involved in the processing of emotional information [22]. The rostral anterior cingulate, in which BP values of 5-HTT were significantly reduced in chronic fatigue syndrome patients, is distinct from the dorsal anterior cingulate associated with the cognitive information processing. Comorbidities of chronic fatigue syndrome which are closely related to emotional aspects might be associated with the loss of modulatory function of 5-HT released possibly from 5-HT nerve-terminals in the rostral subdivision. The locus in the dorsal subdivision that was not significantly but by lower threshold correlated negatively with the pain score of chronic fatigue syndrome patients is close to the locus of pain processing found in the previous PET studies [23,24]. Concerning other brain regions, although none of the brain regions reached to the statistically significant level at $p < 0.05$ (corrected), most of the regions negatively correlated with the pain score at lower threshold ($p < 0.001$, uncorrected; Fig. 2) were consistent with those which were suggested to be involved in several aspects of pain information processing by recent fMRI and PET experiments [24], indicating the role of 5-HT neurotransmission of these regions in pain-related features of chronic fatigue syndrome patients. Therefore, reduced 5-HTT in the rostral anterior cingulate of the chronic fatigue syndrome patients might be related to the pathogenesis of the disease, not to the non-specific symptom of pain, although we should be careful about the discrimination of

chronic fatigue syndrome patients from the patients who are suffering mostly with stronger pain, fibromyalgia.

Figure 1c shows loci of anterior cingulate observed in this study and previous PET studies on chronic fatigue syndrome. These loci associated with chronic fatigue syndrome totally converged in the anterior cingulate. Apart from the dorsal subdivision, the hypoactivity, hypometabolism, and dysfunction of 5-HT neurotransmission concomitantly occurred in the rostral subdivision. Therefore, these findings strongly suggest that an abnormality of 5-HT neurotransmission, especially the reduction in the density of presynaptic terminals of the serotonergic system in the projection area of the anterior cingulate, might be closely associated with the pathophysiology of chronic fatigue syndrome.

Although regional cerebral blood flow (rCBF) of chronic fatigue syndrome patients was not measured in the present study, the decreased BP value of 5-HTT may be partly affected by the hyperperfusion in anterior cingulate reported in the previous PET study [10]. However, decreases in rCBF were also significant in several regions such as middle occipital gyrus, putamen, insula, and so on, while a significant decrease in BP value of 5-HTT in the present study was only observed in the rostral part of anterior cingulate. Therefore, the decrease in BP value might be more likely due to the decrease in density and/or affinity of 5-HTT.

As described in the Introduction, the results of clinical treatment of chronic fatigue syndrome patients with SSRIs are still controversial. Several detrimental effects, such as nausea, headache, and nervousness often disturb and mask the beneficial effects of SSRIs at the beginning of a clinical trial. In addition, increment of risk of suicide by use of SSRIs has been issued recently as a considerable public warning, especially in teenager patients. Therefore, quantitative PET imaging analysis for measuring the brain 5-HTT density with a specific radiotracer, such as [¹¹C]McN5652 used in this study, is feasible for both judging and monitoring the medication of individual chronic fatigue syndrome patients.

CONCLUSION

The density of 5-HTTs was significantly reduced in the rostral subdivision of anterior cingulate in chronic fatigue syndrome patients. An alteration of the 5-HTergic system in the rostral anterior cingulate plays a key role in pathophysiology of the chronic fatigue syndrome.

REFERENCES

- Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG and Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994; 121:953-959.
- Vercoulen JH, Swanink CM, Zitman FG, Vreden SG, Hoofs MP, Fennis JF et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1996; 347:858-861.
- Kuratsune H. The current treatment for patients with chronic fatigue syndrome: fluvoxamine, amantadine and herbal medicine. *J Chronic Fatigue Syndr*, in press.
- Bakheit AM, Behan PO, Dinan TG, Gray CE and O'Keane V. Possible upregulation of hypothalamic 5-hydroxytryptamine receptors in patients with postviral fatigue syndrome. *Br Med J* 1992; 304:1010-1012.
- Cleare AJ, Bearn J, Allain T, McGregor A, Wessely S, Murray RM et al. Contrasting neuroendocrine responses in depression and chronic fatigue syndrome. *J Affect Disord* 1995; 35:283-289.
- Narita M, Nishigami N, Narita N, Yamaguti K, Okado N, Watanabe Y et al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 311:264-266.
- Grothe DR, Scheckener B and Albano D. Treatment of pain syndromes with venlafaxine. *Pharmacotherapy* 2004; 24:621-629.
- Tirelli U, Chierichetti F, Tavio M, Simonelli C, Bianchin G, Zanco P et al. Brain positron emission tomography (PET) in chronic fatigue syndrome: preliminary data. *Am J Med* 1998; 105:54S-58S.
- Siessmeier T, Nix WA, Hardt J, Schreckenberger M, Egle UT and Bartenstein P. Observer independent analysis of cerebral glucose metabolism in patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psych* 2003; 74:922-928.
- Kuratsune H, Yamaguti K, Lindh G, Evengård B, Hagberg G, Matsumura K et al. Brain regions involved in fatigue sensation: reduced acetyl carnitine uptake into the brain. *Neuroimage* 2002; 17:1256-1265.
- McCann UD, Szabo Z, Scheffel U, Dannals RF and Ricaurte GA. Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("Ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet* 1998; 352:1433-1437.
- Simpson HB, Lombardo I, Slifstein M, Huang HY, Hwang DR, Abi-Dargham A et al. Serotonin transporters in obsessive-compulsive disorder: a positron emission tomography study with [¹¹C]McN 5652. *Biol Psychiatry* 2003; 54:1414-1421.
- Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:742-747.
- Buck A, Gucker PM, Schönbachler RD, Arigoni M, Kneifel S, Vollenweider FX et al. Evaluation of serotonergic transporters using PET and [¹¹C](+)-McN-5652: assessment of methods. *J Cerebr Blood Flow Metab* 2000; 20:253-262.
- Wilson MA and Molliver ME. The organization of serotonergic projections to cerebral cortex in primates: regional distribution of axon terminals. *Neuroscience* 1991; 44:537-553.
- Malison RT, Price LH, Berman R, van Dyck CH, Pelton GH, Carpenter L et al. Reduced brain serotonin transporter availability in major depression as measured by [¹²³I]2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)tropane and single photon emission computed tomography. *Biol Psychiatry* 1998; 44:1090-1098.
- Arango V, Underwood MD, Gubbi AV and Mann JJ. Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims. *Brain Res* 1995; 7:121-133.
- Mann JJ, Huang YY, Underwood MD, Kassir SA, Oppenheim S, Kelly TM et al. A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:729-738.
- M. Imaging synaptic neurotransmission with *in vivo* binding competition techniques: a critical review. *J Cerebr Blood Flow Metab* 2000; 20:423-51.
- Stockmeier CA. Involvement of serotonin in depression: evidence from post-mortem and imaging studies of serotonin receptors and the serotonin transporter. *J Psych Res* 2003; 37:357-373.
- Collier DA, Stober G, Li T, Heils A, Catalano M, Di Bella D et al. A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry* 1996; 1:453-460.
- Shioe K, Ichimiya T, Suhara T, Takano A, Sudo Y, Yasuno F et al. No association between genotype of the promoter region of serotonin transporter gene and serotonin transporter binding in human brain measured by PET. *Synapse* 2003; 48:184-188.
- Bush G, Luu P and Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 2000; 4:215-222.
- Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B and Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997; 277:968-971.
- Peyron R, Laurent B and Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin* 2000; 30:263-288.

Acknowledgements: This study was performed through Special Coordination Funds for Promoting Science and Technology from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of the Japanese Government.

Orthostatic posture affects brain hemodynamics and metabolism in cerebrovascular disease patients with and without coronary artery disease: a positron emission tomography study

Yasuomi Ouchi,^{a,b,*} Etsuji Yoshikawa,^c Toshihiko Kanno,^a Masami Futatsubashi,^c
Yoshimoto Sekine,^{a,c} Hiroyuki Okada,^c Tatsuo Torizuka,^a and Keisei Tanaka^d

^aPositron Medical Center, Hamamatsu Medical Center, Hamakita, Japan

^bDepartment of Neurology, Hamamatsu Medical Center, Hamamatsu, Japan

^cCentral Research Laboratory, Hamamatsu Photonics K.K., Hamakita, Japan

^dDepartment of Neurosurgery, Hamamatsu Medical Center, Hamamatsu, Japan

Received 27 January 2004; revised 8 July 2004; accepted 12 July 2004

To investigate whether a physiological change in the orthostatic condition is associated with a deterioration of cerebrovascular and metabolic homeostasis in patients with neurocardiovascular compromises, we examined 10 patients with unilateral carotid artery occlusive disease (CVD), 6 CVD patients with coronary artery disease (CVDC), and 10 healthy subjects scanned twice under supine and sitting conditions by positron emission tomography (PET). Repeated measures analysis of variance showed significant reductions in regional cerebral blood flow (rCBF) and cerebral oxygen metabolism (rCMRO₂) and tendency of increase in oxygen extraction fraction (OEF) in the affected-side parietal cortex during assuming of upright posture in the CVDC group, and there was a significant OEF increase to maintain rCMRO₂ constant during sitting in the CVD counterpart. In this ischemic region, there were negative correlations between changes in OEF and rCBF in the CVD ($P < 0.05$) and CVDC groups ($P < 0.01$). Postural reductions in rCBF and CMRO₂ in the parietal region were significantly greater in the CVDC group than those in the CVD group. While rCBF remained constant with mean arterial blood pressure (MABP) in healthy subjects, an rCBF reduction was found in the affected parietal cortex in proportion to the upright posture-induced MABP decrease in the CVDC group. These results indicate that patients suffering from both cerebral and coronary artery diseases may be at greater risk of deterioration of local perfusion pressure and metabolic regulation in the hemodynamically susceptible brain region during upright posture.

© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Cerebral artery occlusion; Upright posture; Cerebral oxygen metabolism; Cerebral blood flow; Positron emission tomography

Introduction

It is widely accepted that a sudden reduction in blood pressure can affect cerebral blood flow (CBF) and render an elderly subject vulnerable to orthostatic symptoms such as dizziness, falls, or syncope (Graafmans et al., 1996; Lipsitz, 1989). A prolonged upright posture could trigger syncope even in healthy subjects, due chiefly to neurally mediated (vasovagal) fainting (Kapoor, 2000), and in patients with coronary artery disease, due to impairments in blood pressure regulation (Pitzalis et al., 2002). Therapeutically, it has been reported that in healthy subjects, drinking a substantial amount of water helps prevent deterioration of CBF regulation during the head-up tilt condition (Schroeder et al., 2002). These findings suggest that an orthostatic physiological change during head-up posture would be more dangerous to stroke patients, because their ischemic brain regions are likely susceptible to local hypoperfusion changes during sitting (Ouchi et al., 2001a). Thus, it is expected that not only CBF, but also metabolic regulation, would vary dynamically while human subjects are in an upright posture, especially those patients with hemodynamically compromised cerebrocardiovascular circulation, for example, major cerebral artery occlusion with coronary artery stenosis.

Many investigators have so far reported reductions in large vessel flow velocity (Levine et al., 1994; Schondorf et al., 1997) and CBF in the distal part of the internal carotid artery domain (Hayashida et al., 1993; Ouchi et al., 2001a; Warkentin et al., 1992), occasionally along with a reduction in oxygen supply to the region (Mehagnoul-Schippier et al., 2000) during assumption of an upright posture. An orthostatic change of blood pressure may be a major contributor to cerebral ischemic stroke, because the magnitude of postural hypotension could be an index for cerebrovascular mortality rates (Raiha et al., 1995), and because reduced circadian blood pressure could trigger

* Corresponding author. Positron Medical Center, Hamamatsu Medical Center, 5000 Hirakuchi, Hamakita 434-0041, Japan. Fax: +81 53 585 0367.

E-mail address: ouchi@pmc.hmedc.or.jp (Y. Ouchi).

Available online on ScienceDirect (www.sciencedirect.com.)

further ischemic insults in poststroke patients (Lakka et al., 1999; Strandgaard and Paulson, 1989). Animal experiments have shown that when the systemic blood pressure decreases below the lower limit of cerebral autoregulation, multiple ischemic loci are generated (Hamar et al., 1979), and a reduction in the cerebral arteriolar pressure in the ischemic region distal to an arterial occlusion occurs (Paulson, 1970; Symon et al., 1976). The same theory could be applied to patients with internal carotid artery occlusive disease (ICAO), because there is a gradual decrease in regional cerebral blood flow (rCBF) together with an elevation in the oxygen extraction fraction (OEF) in an axial-direction fashion on the occlusion side (Yamauchi et al., 1990).

The purpose of the present study was to investigate, using positron emission tomography (PET), absolute changes in rCBF and oxygen metabolism in cerebrovascular patients with and without coronary artery disease during assumption of an upright posture in order to elucidate the orthostatic deterioration in hemodynamic and metabolic regulations in the hemodynamically vulnerable brain region.

Subjects and methods

Patients

The patient groups consisted of only patients with an occlusion or 99% stenosis in the unilateral ICA. Sixteen patients (11 men and 5 women) with cerebrovascular disease and 10 healthy volunteers (5 men and 5 women, 58.7 ± 6.7 years) participated. The patients were divided into two groups according to the comorbidity of clinically stable coronary artery disease (occlusion or stenosis); a group without cardiac problems (carotid artery occlusive disease (CVD) group; $n = 10$, 6 men and 4 women, mean \pm SD, 65.1 ± 7.3 years) and a group with cardiac ischemia (coronary artery disease (CVDC) group; $n = 6$, 5 men and 1 woman, 64.2 ± 9.5 year). The third group (normal group) consisted of the 10 healthy volunteers. No significant difference was found in age among the three groups (t test, $P > 0.05$). The clinical characteristics of each patient are summarized in Table 1. Electrocardiogram showed a typical ST-segment depression in all CVDC patients and a small change of ST segment and T wave in

Table 1
Patient characteristics

| No | Age | Sex | Diagnosis | Side | DD | Symptoms | Complications | HIAs on T2-MRI | AG | ECG | Medication |
|-------------|-----|-----|--------------|------|-----|---------------------------|---------------|-------------------------|--------|--------|-----------------------------|
| <i>CVD</i> | | | | | | | | | | | |
| 1 | 53 | M | ICAS | R | 0.2 | NS, Sensory disturbance | DM | subCx WM | BZ | normal | anti-DM |
| 2 | 71 | M | ICAO | L | 0.5 | R hemiparesis | None | L basal ganglia | BZ | normal | None |
| 3 | 68 | M | ICAS | R, L | 0.4 | L hemiparesis | HT | LR hemispheric subCx WM | PC | normal | anti-HT, anti-coag |
| 4 | 57 | M | ICAS | L, R | 1.5 | Tinnitus, TIA | HT | L frontal subCx WM | BZ | normal | anti-HT, anti-HMG |
| 5 | 71 | M | ICAO | R | 0.3 | Dysphagia, Dysphasia | None | LR hemispheric subCx WM | BZ | normal | anti-coag |
| 6 | 72 | M | ICAO | R | 0.2 | L weakness, impaired gait | None | R watershed subCx WM | BZ | normal | anti-coag |
| 7 | 71 | F | ICAO, ICAS | L, R | 0.8 | TIA (R motor weakness) | HT | L hemispheric subCx WM | PC | ST | anti-HT, anti-coag |
| 8 | 69 | F | ICAS | L | 1.5 | Mild apraxia | HT | R, L basal ganglia | CC, BZ | normal | anti-HT, anti-coag |
| 9 | 56 | F | ICAO | R | 0.2 | TIA (L motor weakness) | None | subCx WM | BZ | normal | anti-coag |
| 10 | 63 | F | ICAO | L | 1.2 | Tinnitus | None | subCx WM | BZ | normal | None |
| <i>CVDC</i> | | | | | | | | | | | |
| 1 | 60 | M | ICAOc | L | 1.1 | TIA (R motor weakness), | HT, HU, AP, | subCx WM | PC | ST | anti-HT, anti-AP, anti-HU |
| 2 | 76 | M | ICASc | L | 0.4 | Faintness, collapse, | MI, Ar | L hemispheric subCx WM | BZ | ST | anti-coag, anti-AP |
| 3 | 53 | M | ICASc | R | 0.5 | TIA (L motor weakness) | DM, AP | subCx WM | BZ | ST | anti-DM, anti-AP |
| 4 | 55 | F | ICAOc | L | 0.3 | Aphasia, TIA | HC, AP, Ar | L hemispheric subCx WM | PC | ST | anti-coag, anti-HC, anti-AP |
| 5 | 72 | M | ICAOc, ICASc | L, R | 1.0 | R, L hemiparesis | HT, AP | R, L subCx WM | BZ | ST | anti-HT, anti-AP |
| 6 | 69 | M | ICAOc | R | 0.2 | Dysarthria, Paraparesis | HT, AP | R, L subCx WM, pons | CC, BZ | ST | anti-HT, anti-AP |

ICAO, internal carotid artery occlusion; ICAS, internal carotid artery stenosis; ICAOc, internal carotid artery occlusion with coronary artery disease; DD, disease duration from onset to PET measurement (years); TIA, transient ischemic attack; HIAs, high intensity areas; ECG, electrocardiogram; ST, ST-segment depression and T wave changes; Cx, cortex; subCx, subcortex; WM, white matter; AG, angiography; BZ, border zone shift; CC, cross circulation; PC, pial collateralization to the insula level; HT, hypertension; DM, diabetes mellitus; HU, hyperuricemia; AP, angina pectoris; MI, myocardial infarction; HC, hypercholesterolemia; Ar, arrhythmia; R, right; L, left; anti-HT, anti-hypertensive drug; anti-HMG, 3-hydroxy-3methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor for treatment of hypercholesterolemia; anti-DM, oral drug for Diabetes mellitus; anti-coag, anticoagulant drug.