

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

伊万里市黒川町における老化に関する長期縦断疫学研究

(H16—長寿—一般—002)

平成 18 年度 総括研究報告書

主任研究者 山田 茂人

平成 19 (2007) 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
（総括・分担）研究報告書

伊万里市黒川町における老化に関する長期縦断疫学研究

（主任）研究者 山田 茂人 佐賀大学医学部精神医学講座 教授

研究要旨 来るべき超高齢化社会に向けて、老化に伴う脳の形態と機能の生理的变化に関する研究は認知症の治療や予防に資するばかりでなく、研究を支える住民の活動そのものが今後のわが国の社会機能の維持にとっても重要である。平成6～7年かけて伊万里市黒川町で230名に対して脳検診が行われた。今回我々はこのグループについて12年後の追跡調査を行い、107名についてMMSEの測定を行った。平成6～7年に撮像されたMRI脳画像の白質病変、ラクナ梗塞の程度及び皮質萎縮の有無は12年後のMMSEの低下をある程度予測できた。ラクナ梗塞が存在すると12年後の認知症の発症危険率は約2倍となった。また新たに240名の65歳以上の高齢者に対してMEI撮像を行い、VSRADを用いて海馬体積を求め、知的機能検査（MMSE, FAB）との相関をみると、海馬の萎縮の程度はMMSE, FABの評点と有意な負の相関が認められたが、全脳皮質の萎縮とは関連は認めず、VSRADの有用性が示唆された。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

（原岡一馬・久留米大学名誉教授）

目 次

I. 総括研究報告		
伊万里市黒川町における老化に関する長期縦断疫学研究	-----	1
山田茂人		
(資料) Clinical Dementia Rating の基準		
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	15
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	16

1、1 認知機能低下と頭部MRI画像の変化に関する縦断的研究

A. 研究目的

頭部MRI画像の病変が将来の知的機能低下に及ぼす影響を調べるために、65歳以上の地域在住の一般高齢者の頭部MRIを撮像し、その12年後のmini mental state examination (MMSE)を追跡調査した。

B. 研究方法

認知機能低下の進行と脳の形態変化の関連を調べるために、平成6年から平成8年 (Time A)にかけて、脳検診の希望者をつのり、応募してきた230名に対して頭部MRIの撮像とMMSEが施行された。その後、平成16年から平成18年 (Time B)にかけてこのグループに対してMMSE及び頭部MRI画像の追跡調査を行った。Time Aのリストを基に、個人毎に研究への協力依頼を電話で行い、可能であれば地元の病院へ来院してもらいMRI撮像と精神科医によるMMSE検査を施行した。来院ができない被験者は個別に自宅を訪問し、MMSE検査を施行した。Time AのMRI画像については3名の精神科医により、白質病変を4段階に、ラクナ梗塞を3段階に、皮質萎縮を2段階に分類した。使用した分類基準を表1に示す。

表1、MRI画像病変の評価基準

- 1、白質病変 (大脳白質にて、T2 ; 高信号 T1 : 等～低信号の病変の有無を確認。)

なし	0
点在	1
融合初期	2
巨大融合	3

- 2、ラクナ梗塞 (両側のラクナ領域にて、T2 ; 高信号 T1 ; 等～低信号

の病変の有無を確認。)

なし	0
片側性	1
両側性	2

- 3、皮質萎縮 (脳実質量の低下、脳室・脳溝の拡大、シルビウス裂の開大など総合的に評価。)

なし	1
有	2

統計解析はTime A, Time BのMMSEまたは、MMSEの変化 (Time B -Time A) を従属変数、白質病変、ラクナ梗塞の程度、萎縮の有無を独立変数として、分散分析を行った。またTime AのMMSEを23/24で健常群と認知症群に分けて従属変数とし、ラクナ梗塞の有無、白質病変の有無、皮質萎縮の有無を独立変数として、logistic回帰分析を行った。P値は0.05以下を有意とした。

表2 長期縦断研究の対象

	Time A	Time B
例数	230	107
年齢	73.9(5.5)	85.9±5.5
MMSE	26.3±2.8	22.9±7.2

C. 研究結果

白質病変は点在 (+) 55名、融合初期 (2+) 19名、巨大融合 (3+) 16名で、ラクナ梗塞は片側性 (+) 28名、両側性 (2+) 22名だった。灰白質の萎縮 (+) と判定されたのは 15 名、(-) と判定されたのは 90 名だった。これらの評価とTime A およびTime BにおけるMMSE得点との関連を調べた。分散分析の結果、ラクナ梗塞 (F(2, 97)=0.32, P=0.73)、皮質萎縮

($F(1, 98)=0.09, P=0.77$)、白質病変 ($F(3, 96)=1.91, P=0.13$) のいずれもTime AにおけるMMSE評点に有意差は認められなかった(表3)。

表3 Time AにおけるMRI病変とTime AおよびTime BのMMSEとの関連(分散分析、F値)

	MMSE	
	Time A	Time B
白質病変	1.91 (0.13)	1.66 (0.18)
ラクナ梗塞	0.32 (0.73)	5.55** (0.005)
皮質萎縮	0.09 (0.77)	5.01* (0.028)

()はP値

一方、Time BにおけるMMSE得点はTime Aのラクナ梗塞及び皮質萎縮の程度により有意差が認められた(ラクナ梗塞 $F=5.44, P=0.0057$; 皮質萎縮 $F=4.9, P=0.029$)。すなわちラクナ梗塞及び皮質萎縮の程度が強いほど12年後のMMSEが低値を示した。しかし白質病変にはこのような有意差は認められなかった($F=1.67, P=0.18$)。ただ、post-hocで白質病変一群と3+群間に有意差が認められた。また12年間のMMSEの変動を従属変数、ラクナ梗塞、皮質萎縮、白質病変を独立変数とすると、ラクナ梗塞、白質病変の強度とMMSEの減少に有意差が認められた(ラクナ梗塞 $F=5.57, P=0.0052$; 白質病変 $F=2.76, P=0.047$ 、図3、表4)。すなわちTime Aでラクナ梗塞及び白質病変の程度が強いほど12年間のMMSEの低下が著しいことが示された。MMSEの各課題毎に脳病変の程度との相関を表5に示す。ラクナ梗塞は殆どのMMSE課題との間に有意な負の相関が認められた。特に課題5番の遅延再生課題との相関が高

かった。皮質萎縮は課題1番、5番、9番と有意な負の相関が認められた。白質病変は課題7番のみ有意な負の相関が認められた。次に、ラクナ梗塞とTime BのMMSE評点23/24をカットオフポイントとして健常群と認知症群に分けて従属変数とし、ラクナ梗塞の有無、白質病変の有無、皮質萎縮の有無を独立変数として、logistic回帰分析を行うと、ラクナ梗塞の有無においてのみ係数1.89で有意な関連が認められた(表5)。

D 考察

以上の結果から、Time Aで認められたラクナ梗塞、皮質萎縮及び白質病変の程度はその時点でのMMSE得点とは何ら相関は認めないものの、12年後の時点のMMSEの低下を来たすことが示唆された。特にラクナ梗塞の存在は認知症の発症危険率を1.89倍に増加することが判明した。白質病変の認知機能に及ぼす影響については、肯定的な意見や否定的な意見があり統一的な見解に至っていないが(Piguet et al, 2003; Lazarus R, et al, 2005)、今回の研究からは弱いながら知的機能の低下の要因になりうると考えられた。

表4 Time AにおけるMRI病変とMMSEの経時変化との関連(分散分析、F値)

	MMSE の変化 (Time A - Time B)	
白質病変	2.76	(0.045)
ラクナ梗塞	5.79	(0.0042)
皮質萎縮	4.20	(0.043)

表5 MMSEの各課題毎に脳病変の程度との相関 (Spearman順位相関, Z値)

	白質病変 (P)	ラクナ梗塞 (P)	皮質萎縮 (P)
MMSE Total	-1.71 (.081)	-2.55 (.010)**	-2.34 (.019)*
M1	-1.41 (.157)	-2.66 (.008)**	-3.23 (.0013)**
M2	-.454 (.649)	-2.62 (.009)**	-2.48 (.0123)*
M3	-1.18 (.235)	-2.87 (.004)**	1.29 (.195)
M4	-1.72 (.086)	-.881 (.378)	-1.05 (.295)
M5	-2.45 (.014)	-3.69 (.0002)***	-3.29 (.001)**
M6	-1.57 (.117)	-2.69 (.007)**	1.04 (.297)
M7	-2.08 (.037)*	-2.82 (.005)**	-.343 (.731)
M8	-1.84 (.066)	-2.49 (.0126)*	-1.50 (.134)
M9	-1.67 (.095)	-2.42 (.0154)*	-3.03 (.0024)**
M10	-1.125 (.261)	-2.80 (.005)**	-.359 (.719)
M11	-1.36 (.173)	-2.56 (.0104)*	-1.69 (.0916)

表6 Time AにおけるMRI病変と12年後の認知症の有無との関連(logistic回帰分析)

	カイ2乗P値	P値	R	係数	95%下限	95%上限
年齢	4.38	0.036	0.139	1.09	1.01	1.20
白質病変	0.53	0.47	0.00	0.67	0.23	1.95
ラクナ梗塞	4.35	0.037	0.138	1.89	1.04	3.44
萎縮	3.03	0.082	0.091	3.17	0.86	11.64

Zhu L, Viitanen M, Guo Z, Winblad B, Fratiglioni L Blood pressure reduction, cardiovascular diseases, and cognitive decline in the mini-mental state examination in a community

population of normal very old people: a three-year follow-up. J Clin Epidemiol. 51:385-91, 1998.
Piguet O, Ridley L, Bennett HP, Creasey H, Broe GA. Are MRI white matter lesions clinically

significant in the 'old-old'? Evidence from the Sydney Older Persons Study Dement Geriatr Cogn Disord. 2003;15(3):143-50

Lazarus R, Prettyman R, Cherryman G. White matter lesions on magnetic resonance imaging and their relationship with vascular risk factors in memory clinic attenders. Int J Geriatr Psychiatry. 2005 Mar;20(3):274-9

1, 2 抗コリン薬の散瞳効果を指標としたアルツハイマー病の診断に関する縦断研究

A 目的: トロピカミド点眼後の瞳孔変化率を指標として12年後のMMSEの変化を観察し認知症発症の予測因子になるか検討する。

B 方法: 1994年Sintoらはアルツハイマー病患者(DAT)で通常は散瞳効果が現れない程度の100倍に薄めた抗コリン薬(トロピカミド)の点眼による散瞳効果が増強していることを見出し、早期診断の指標になる可能性を示唆した。すなわち、DATの初期にアセチルコリン(Ach)神経の脱落によりAch受容体の過感受性が生じ、抗コリン薬に対する散瞳効果が増強すると考えた。これは、DATの脳病理所見が30歳以上のダウン症患者の所見と類似しており、ダウン症患者では抗コリン性神経伝達物質に過敏に反応することに着目し、瞳孔反応をみることにより検証したものである。平成6年～8年(time A)の研究でSintoらの方法に準じて103名の一般高齢者と18名の施設入所中の認知症患者について、イリスコーダーによりトロピカミド点眼による30分後の瞳孔の変化率とMMSEとの関連について検討し、認知症群の瞳孔の変化率が一般高齢者に比べ有意に高

いことを見出した。(今村ら、平成9年度報告書、表7)。そこで、今回は(time B)研究に参加した一般高齢者について当時の瞳孔の変化率と現在のMMSEを調べ、抗コリン薬の散瞳効果が12年後の認知機能低下の指標となるかについて検討した。

表6 抗コリン薬(トロピカミド)の点眼による散瞳効果とMMSE

	一般高齢者	認知症患者	time B
例数	103	18	44
年齢	75.7(6.1)	83.6(3.7)*	86.6(5.3)
MMSE	26.8(2.4)	11.1(4.5)**	24.8(5.5)
瞳孔変化(%)	4.69(6.7)	13.2(9.8)**	6.00(5.9)

()は標準偏差

C 結果: time Aで調査した103名の一般高齢者のリストをもとに、地元の医療機関での聴取や個別訪問により、今回MMSEを追跡調査できたのは一般高齢者44例であった。表6に示すように12年前の一般高齢者のMMSE評点は 26.8 ± 2.4 、認知症患者のそれは 11.1 ± 4.5 であった。トロピカミド点眼後の瞳孔変化率は一般高齢者で $4.69 \pm 6.7\%$ 、認知症患者のそれは $13.2 \pm 9.9\%$ であり、認知症患者で有意な増加が認められた($t=20.3, P<0.0001$)。今回MMSEを調査できた44名のMMSE評点は 24.8 ± 5.5 であり、time Aより1.96点の有意な減少が認められた($t=2.24, P<0.05$)。Time BのMMSE評点を従属変数、time Aの瞳孔変化率を独立変数として共分散分析を行うと、 $F(1, 42)=.65, (P=.88)$ で有意差は認められなかった。またMMSEの変化を従属変数、time Aの瞳孔変化率を独立変数として共分散分析を行っても、 $F(1, 42)= 1.19, (P=.281)$ で有意差は認められなかった。

D 考察：Scintoらの報告と同様に、Time Aにおいて抗コリン薬に対する瞳孔変化率は健常者に比べ認知症患者群で有意に高かった。今回、12年後の知的機能低下とtime Aの抗コリン薬に対する瞳孔変化率の関連を検討したが両者の間に何ら関連は認められなかった。すなわち、知的機能の長期予後に関する限り、抗コリン薬に対する瞳孔変化率は12年後の知的機能を予見する指標とはならないことが示唆された。しかし、今回の結果は12年後の知的機能の変化であり、発症から経過の早いアルツハイマー病患者では既に死亡している可能性は否定できない。従って、抗コリン薬の点眼に対する瞳孔変化率を指標とした早期診断の有用性については、最初の瞳孔測定から遅くとも数年後の追跡調査が必要であると思われる。Scintoらの報告以来、数多くの追試がなされたが、DATの瞳孔変化率は健常者に比べ高いものの、感度、特異度ともに不十分であるとの報告が多い。今回の調査でも瞳孔変化率が13%以上の健常高齢者のMMSEの低下はなく、早期診断の有用性は否定的であるという結果となった。

2、平成17年より開始した新たなコホート研究

A、目的：1.5テスラーのMRI撮像装置を用いて、老化に伴う脳各部位の体積変化と知的機能低下を前方視的に調べ、認知機能低下の要因を検討する。

B、方法：平成17年より黒川町のA地区の65歳以上の住民400名に研究の参加を募集したところ、240名の応募があった。そこで、個別

に研究の趣旨を文書と口頭で説明し、文書で参加の同意をえた。平成17年度は応募者のうち100名についてMini Mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB), Clock Drawing Test (CDT), Clinical dementia Rating (CDR), うつ症状の評価として自己記入式のBeck Depression Inventory (BDI)を行い、家族数、教育歴、趣味、喫煙、アルコール摂取量、生活習慣病(高血圧、糖尿病)の有無、既往歴、を聴取した。MRI撮像は1.5テスラーの機材を使用し、1mm幅の前額断スライスでT1, T2強調画像を撮像した。平成18年度の120例については前額断スライスに加え、矢状断スライスを行い海馬体積の変化を求めた。また、認知症との関連が示唆されている長鎖不飽和脂肪酸(DHA, EPA)測定のため採血を行った。

2, 1 Voxel based morphometry (VBM)による海馬体積の測定と知的機能の関連に関する研究。

平成18年度に矢状断スライスを行った112名について松田らにより開発された海馬傍回の萎縮を計測するソフトであるVoxel-based Specific Regional analysis for Alzheimer's Disease (VSRAD)を用いて得られた、海馬傍回の萎縮度、全脳皮質萎縮度(%)、海馬傍回内萎縮度(%)、海馬傍回の萎縮度と全脳萎縮度比の4つの指標とMMSE, FABおよびBDI評点の関連についてSpearman順位相関を用いて検討した(表8)。また、特に関連が認められた海馬傍回内萎縮(%)とMMSE及びFABの各課題毎の相関をSpearman順位相関を用いて検定した(表9, 10)。更に海馬傍回萎縮度のZスコアが2.0以上を萎縮群、

2.0未満を正常群とし、MMSE 23以下を認知症群、24以上を健常群として分割分析を行った(表11)。更に生活状況と知的機能及び脳形態変化との関連を調べるために年齢、教育歴

表7 一般高齢者の知的機能と海馬萎縮

性別	男性	女性
N	38	62
年齢	73.9±5.0	74.9±5.2
教育暦	9.8±2.0	8.8±1.5*
MMSE	26.3±3.6	26.0±3.2
FAB	15.1±2.1	15.0±2.0
BDI	8.8±8.1	10.2±7.3
海馬傍回萎縮		
	1.75±1.96	1.22±1.69
全脳萎縮	10.2±4.85	9.3±6.2
海馬内萎縮(%)		
	22.9±26.7	15.1±27.9
海馬/全脳萎縮比(%)		
	2.1±2.9	1.45±2.7

表8 一般高齢者の知的機能と海馬萎縮との関連

	MMSE	FAB	BDI
海馬傍回萎縮	-.243**	-.241**	.223*
全脳萎縮	-.071	-.072	.160
海馬傍回萎縮(%)	-.380**	-.381**	.193*
海馬/全脳萎縮比(%)	-.270**	-.278**	.108

(年数)、高血圧、糖尿病、飲酒状況(習慣なし、機会飲酒、常用飲酒)、趣味の有無(テレビ鑑賞は趣味無しに分類)と海馬萎縮(%)と全脳萎縮の程度、MMSE、FABとの関連について分散分析を用いて検討した。

C、結果：VSRADで認められた4つの指標はいずれも男性の方が女性より萎縮が強い傾向があるが、有意差は認められなかった(表7)。海馬傍回の萎縮はMMSE ($r=-0.243$, $P=0.009$)

およびFAB ($r=-0.241$, $P=0.009$) と負の相関が認められた。他の3つの脳体積の指標に比べ海馬傍回内萎縮度(%)はMMSE($r=-0.380$, $P<0.001$)及びFAB ($r=-0.381$, $P=0.0045$)と高い負の相関が認められた。また海馬傍回の萎縮度と全脳萎縮度比はMMSE ($r=-.270$, $P=0.0034$), 及びFAB($r=-.278$, $P=0.0025$)と負の相関が認められた。BDIは海馬傍回萎縮($r=.223$, $P=0.017$)及び海馬傍回内萎縮(%)($r=.193$, $P=0.041$)と有意な正の相関が認められた(表8)。MMSEの各課題毎に海馬傍回内萎縮度の相関を調べると、課題1及び課題5に有意な相関が認められた(表9)。またFABの各課題と海馬傍回内萎縮度の相関を調べると、課題2との間に有意な相関が認められた(表10)。海馬傍回萎縮度のZスコアが2.0以上を萎縮群、2.0未満を正常群とし、MMSE 23以下を認知症群、24以上を健常群として分割分析を行った。認知機能正常群は112例中92名、海馬傍回正常群は90名であった。表11に示すように海馬傍回の萎縮による認知症の診断の感度は50.0%、特異度は47.6%となった。尚、脳血管性認知症の除外のためにラクナ梗塞2+群を除外すると、感度は71.5%となった(表11)。

知的機能評価の際に趣味の有無や同居家族の数、成人病の有無、喫煙、飲酒状況を調べ、Spearman順位相関を用いて知的機能(MMSE, FAB)や海馬傍回萎縮との関連を調べた(表12)。教育暦はMMSE, FABと高い正の相関が認められたが、海馬萎縮とは相関が無かった。飲酒習慣は全脳萎縮と正の相関が認められた。趣味の有無はMMSE, FABと正の相関が認められ、海馬萎縮や全脳萎縮と負の相関が認められた。

糖尿病や高血圧の有無は知的機能や脳形態の変化とは関連が認められなかった。MMSE24点以上を健常群、23点以下を認知症群に分けて従属変数とし、年齢、教育暦、海馬内萎縮、高血圧の有無を独立変数として、logistic 回帰分析を行うと、教育暦及び海馬内萎縮度に相関が認められた (表13)。

D, 考察:

1, 認知機能と海馬萎縮の指標との関連: 表8に示したように海馬の萎縮を示す指標はMMSE評点及びFAB評点と負の相関が認められた。MMSEの中では見当識を問う課題1と遅延再生を問う課題5が海馬内萎縮を示す指標と高い相関を認めた (表9)。一方FABでは言語流暢性を調べる課題2と高い相関が認められた (表10)。見当識、言語流暢性、遅延再生はいずれも海馬の機能と関連しているといわれており、VSRADにより示された病変部の程度はこれらの機能に密接に関連していることから、これ

らの結果はアルツハイマー病の診断に関するVSRADの有用性を示唆するものと考えられる。

2, 生活状況と知的機能及び脳形態変化との

関連: 表10で示すように教育暦はMMSE評点やFAB評点と高い相関が認められる一方で、海馬萎縮や全脳萎縮との相関は認められない。このことは知的機能に影響のある脳の萎縮と教育歴は互いに独立した因子であることを示唆している。将来認知症に移行する状態である mild cognitive impairment (MCI) の特定が認知症の予防に重要だといわれているが、MCIをどう規定するか様々な意見がある。表11の分割分析表で示したようにMMSE \geq 24かつVSRADの海馬萎縮度のZスコアが2.0以上である左下の区画に相当する 11 症例を

表9 一般高齢者の知的機能 (MMSE) と海馬内萎縮 (VSRAD)

		海馬内萎縮 (Z score)	P value	教育暦	P value	
MMSE	Total	-2.21*	.026	3.51**		.0004
	M1	-3.33**	.00009	1.50		.13
	M2	-1.17	.243	3.00**		.003
	M3	1.08	.278	-.198		.843
	M4	-1.052	.293	1.66		.097
	M5	-2.33*	.019	3.41**		.0006
	M6	-.475	.635	.99		.322
	M7	-1.77	.076	.468		.640
	M8	-.399	.690	-.198		.843
	M9	-1.35	.178	1.80		.072
	M10	-1.74	.082	2.30*		.021
	M11	-2.33*	.0196	2.06*		.039

表10 一般高齢者の知的機能(FAB)と海馬内萎縮 (VSRAD)

	海馬内萎縮 (Z score)	P value	教育暦	P value
FAB Total	-3.59**	.00003	3.48**	.0005
F1	-2.12	.34	1.39	.166
F2	-3.35**	.0008	2.90**	.0037
F3	-1.85	.064	2.34*	.019
F4	-.29	.771	1.53	.126
F5	-2.21*	.027	1.87	.061
F6	-.388	.697	1.04	.298

表11 MMSE23/24で認知症群、健常群とし、海馬萎縮の有無についてZスコア2.0をカットオフポイントとした場合の分割分析表

	MMSE ≥ 24	23 ≥ MMSE
萎縮度 2.0以下	81	10 (4)
萎縮度 2.0以上	11	10

特異度 47.6%、感度 50% カイ2乗値 13.2、P=0.0003、括弧はラクナ梗塞2+の被験者を除外した場合、感度71.4%

表12 生活状況と知的機能及び脳形態変化との関連

	MMSE	FAB	海馬萎縮 (%)	全脳萎縮
教育暦	3.59** (.0003)	3.48** (.0005)	-1.80 (.075)	-.092(.93)
飲酒	1.49 (.14)	1.28 (.200)	.35 (.72)	2.04*(.04)
高血圧	.168 (.87)	.173 (.86)	-2.32 (.021)	-.59 (.56)
趣味	2.48* (.013)	2.64** (.008)	-2.54** (.01)	-1.99* (.046)
糖尿病	.399 (.689)	.187 (.85)	-.25 (.80)	.745 (.456)

表13 健常群 (MMSE ≥ 24) と認知症群 (MMSE < 23) の生活背景と海馬形態の違い (logistic 回帰分析)

	カイ2乗	P値	R	係数	95%下限	95%上限
年齢	.107	.743	.00	.971	.817	1.15
教育暦	6.69**	.009	-.251	.341	.153	.772
趣味	.021	.885	.00	1.12	.222	5.72
海馬内萎縮	9.29**	.002	.313	1.043	1.015	1.072
高血圧	1.094	.295	.00	.414	.08	2.16

MCIと規定されるかもしれない。今後はこの群について認知機能の推移を検討していく予定である。海馬傍回の萎縮度とMMSEの間に認められた負の相関は重回帰分析の結果、質問5

の項目と高い負の相関が認められた。また全脳の萎縮度はMMSEとの相関は認められなかった。この結果はMMSEにより抽出される認知機能は海馬の萎縮と密接な関連があり、脳全体

の萎縮とは関連が無いことを示唆している。生理的な脳の萎縮の程度は大脳皮質で強く、海馬の萎縮の程度は比較的少ないが、Alzheimer病では大脳皮質に比べて海馬の萎縮が極端に進むといわれている。今回の結果は、MMSEが海馬の萎縮の程度に逆相関する一方で、大脳皮質の萎縮とは有意な相関が認められず、これまでの報告を支持するものである。知的機能に教育歴が密接に関連していることが示唆された。知的機能と教育歴の関連についてこれまで数多くの報告がある。これは、卒業後の職種や生活態度の違いなど教育歴の違いに派生する様々な要因が関係していると思われる。

飲酒習慣と全脳萎縮に正の相関が認められた。高齢でもあり、飲酒量はそれほど多くないにも関わらず、相関が認められたことは晩酌程度の飲酒でも、脳の萎縮が見られることを示唆している。趣味の有無と知的機能検査や海馬萎縮に関連が認められたが、どちらが原因でどちらが結果なのか現時点では判断できない。今後の追跡調査が必要である。

4, 2 一般高齢者の認知機能と血中長鎖不飽和脂肪酸の関連。

DHA (ドコサヘキサエン酸) やEPA (エイコサペンタエン酸) 等の血中長鎖不飽和脂肪酸は神経膜細胞膜成分であるにも係わらず、生体で産生されないことから、食餌から摂取する必要がある。これらの脂肪酸の不足と、感情障害を始めとする様々な精神疾患との関連が報告されている。2006年Schaeferらは、

フラミンガム研究の中で、900人規模の認知症に関する前向き研究において、血中のDHA濃度が高い方から1/4のグループはあとの3/4のグループに比べ認知症の発症危険率が47%少ないことを報告している。しかし、EPAや α -リノレン酸など、DHA以外の脂肪酸の血中濃度も測定したが、認知症との関係は認められなかった。

A 目的：今回の研究で、長鎖不飽和脂肪酸と認知機能の関連を調べるために、脳検診時に採血を行いGC-MSにて、DHA, EPA, α -リノレン酸の測定を行った。

B 方法：平成17年と18年に脳検診を受けた150名の採血を行い、0.1mlの血漿からTakemotoらの方法で長鎖不飽和脂肪酸を抽出し、塩酸-メタノールを加えメチルエステル化した後、GC-MSにて定量を行った。

C 結果：DHA濃度は 20.53 ± 8.81 、EPA濃度は 6.19 ± 3.89 であった。DHA濃度はMMSE、FAB、CDR、CDTとの有意な関連は認められなかった。一方、FAB評点の13点と14点をカットオフポイントとして認知症群と健常群に分け独立変数とし、EPA濃度を従属変数として分散分析を行うと、認知症群のEPA濃度は 4.16 ± 2.50 であり、健常群の 6.64 ± 3.67 より有意な低値を示した (表14)。

D 考察：タフツ大学のグループの研究では認知症発症に関連するのはDHAであり、EPAの低値とは関連を認めていない。一方、今回の結果ではDHAではなくEPAの低値が認知機能と関連していた。彼らの示した、認知症になりにくい上位1/4のグループのDHA濃度は我々の結果では中位に位置する程度である。魚の消費量からすれば、日本での消費が多いため、

血中DHAレベルからみれば日本でのDHA不足による認知機能障害は少ないのかもしれない。長鎖不飽和脂肪酸と認知機能の関連については今後の追跡調査が必要である。

Kyle DJ, Wilson PW, Wolf PA. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study Arch Neurol. 2006;63:1545-50.

Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamón-Fava S, Robins SJ, Au R, Tucker KL,

表 14	Total	Dementia group	Normal group
Compound	Mean± S.D.	(FAB≤13)	(FAB≥14)
OA(C18:1,n-9)	39.54±12.42	40.44±12.19	38.25±13.02
LA(C18:2,n-6)	54.30±18.07	60.99±26.60	53.11±15.96
AA(C20:4,n-6)	22.88±10.75	23.90±17.09	22.77±9.86
EPA(C20:5,n-3)	6.19±3.89	4.16±2.50*	6.64±3.67
DHA(C22:6,n-3)	20.53±8.81	21.19±9.25	19.15±8.06
n-6/n-3	3.28±2.07	3.30±2.61	3.25±2.11

PUFAs: Polyunsaturated fatty acids; OA: Oleic acid; LA: Linoleic acid; AA: Arachidonic acid; EPA: Eicosapentaenoic acid; DHA: Docosahexaenoic acid; n-6/n-3: AA+LA/EPA+DHA. The values were presented as µg/100µl of plasma. * p<0.01

Takemoto Y, Suzuki Y, Horibe R, Shimozawa N, Wanders RJ, Kondo N. Gas chromatography/mass spectrometry analysis of very long chain fatty acids, docosahexaenoic acid, phytanic acid and plasmalogen for the screening of peroxisomal disorders. *Brain Dev.* 2003; 25(7):481-487.

4, 3 唾液中3-methoxy-4-hydroxyphenyl glycole (MHPG)濃度と知的機能の関連

これまで、アルツハイマー病の中樞ノルアドレナリン神経系の異常が数多く報告されてい

る。すなわち、アルツハイマー病の脳脊髄液中のノルアドレナリン最終代謝産物であるMHPG濃度は高値を示す(Sheline et al, 1998; Tohgi et al, 1992; Martignoni et al, 1992; Liu et al, 1991; Brane et al, 1989)。また、MMSE評点と脳脊髄液中MHPG濃度やノルアドレナリン濃度に高い負の相関が報告されている。最近唾液中MHPG濃度は血中や脳脊髄液中のMHPG濃度を反映するという報告もある。しかし、一般健常高齢者のMMSEとMHPG濃度の関連について検討した報告は無い。

A 研究目的: 今回脳検診に参加した地域在住の高齢者の唾液中MHPGを測定し、種々の知

的機能検査との相関を調べ、唾液中MHPG濃度がDAT早期診断の指標としての妥当性を検討した。

B 研究方法：被験者の唾液を専用のスピッツを用いて採取し、内部標準物質として13C6-MHPG 10 ngを加え、酢酸エチルで抽出し、torifluoroacetate で誘導体化した後、GC-MSにて唾液中MHPG濃度の測定を行い、知的機能検査(MMSE, FAB, CDR, CDT, BDI)との関連を調べた。

C 研究結果：126例の高齢者(男性 年齢 78.4 ± 7.7 才, $n=30$; 女性 年齢 78.3 ± 6.8 才, $n=96$)の唾液中MHPG濃度は男性 12.2 ± 6.3 ng/ml、女性 15.9 ± 8.1 ng/mlであり(表15)、有意に女性が高く、年齢と正の相関が認められた(女性 $r=0.21$, $P=0.02$; 男性 $r=0.36$, $P=0.04$)。また女性において唾液中MHPG濃度はMMSEと高い正の相関が認められた($r=0.331$, $P=0.006$)が男性では相関は認められなかった。女性で認められた有意な正の相関はMHPGを年齢で補正しても認められた($r=0.258$, $P=0.016$)。女性のMMSEの24点と25点をカットオフポイントとして健常群、認知症群に分けると健常群の唾液中MHPGは 14.93 ± 6.04 ng/ml、認知症群の唾液中MHPGは 21.2 ± 12.8 ng/mlであり、両群間に優位差が認められた($t=-2.81$, $P=0.0061$ 表18)。一方、男性ではこの有意差は認められなかった($n=30$, $t=0.56$)。また、MMSEはFAB, CDR, CDT, BDI評点と有意な相関は認められなかった。

D 考察：唾液中MHPG濃度は年齢と正の相関があり、特に女性では年齢による増加を補正してもMMSE評点と有意な正の相関が認められた。このことはこれまで報告されていたアル

ツハイマー病において認められていたMHPG濃度の増加が一般高齢者においても認められることを示唆している。その機序として加齢に伴い脳の神経細胞が脱落することにより、それを補うためにノルアドレナリン神経系の代謝回転の亢進が進みMHPG濃度の増加が起こるといわれている。一方、男性では加齢によるMHPG濃度の増加は認められるものの、知的機能低下との相関は認められず、知的機能低下に伴うノルアドレナリン神経系の変化に性差があることが示唆された。今回の結果は男性の例数が少なく、今後例数を増やして更に検討する必要があるが、一般に高齢になるにつれて女性の知的機能低下は男性に比べ促進しやすいことが報告されている。すなわち加齢に伴う女性ホルモンの低下が神経保護作用の低下を招くと考えられている。女性の知的機能低下の要因として女性ホルモンの低下によるノルアドレナリン神経活性の脱抑制が関与している可能性が示唆される。更に、今回の指標に用いた唾液の分泌はAch神経の影響を受けており、アルツハイマー型認知症の場合Ach神経の脱落があることから、唾液分泌が抑制され、唾液量の減少のためMHPG濃度が相対的に増加し、MMSEとの逆相関が増強した可能性も考えられる。

今回の結果は少なくとも女性において唾液中MHPG濃度の測定が知的機能低下の予測因子として検討する価値があると思われる。またMMSE以外の知的機能評価(FAB, CDR, CDT)が唾液中MHPG濃度と関連が無かったことはMMSEがFAB等に比べより広い脳領域の機能を反映することと関連しているのかもしれない。またMHPG濃度の増加がアルツハイマー病で認められ、

脳血管性認知症で認められないという報告があり、唾液中MHPG濃度の測定は認知機能低下

を来たすアルツハイマー病以外の認知症性疾患の鑑別にも使用できる可能性もある。

表15. The demographics of this study

	Male	Female	Statistical significance
N	30	96	
Age	78.4(7.7)	78.3(6.8)	ns
sMHPG	12.2(6.3)	15.9(8.1)	t=2.22, P=0.028
MMSE	26.7(3.0)	26.5(3.8)	ns
CDT	8.7(1.1)	8.2(1.9)	ns
FAB	14.8(2.4)	14.9(2.1)	ns
BDI	8.5(10.0)	11.0(8.5)	ns

Parenthesis represents a standard deviation.

表16. The correlation between the performance of cognitive tests and BDI

	MMSE	CDT	FAB	BDI
MMSE		0.49**	0.44**	-0.17
CDT			0.364**	-0.12
FAB				-0.192*

表17. The correlation between sMHPG and the performance of cognitive tests.

	Male		Female	
	r value	P value	r value	P value
MMSE	0.116	0.561	-0.270*	0.0137
CDT	0.242	0.216	-0.049	0.666
FAB	-0.13	0.513	-0.153	0.171
BDI	-0.148	0.456	-0.154	0.168

MMSE: mini-mental state examination; CDT: clock drawing test; FAB: frontal assessment battery; BDI: Beck Depression Inventory. * P<0.05

表18 sMHPG (ng/ml) in subjects with or without cognitive deficit

	MMSE<24	MMSE>25	P
All subjects(126)	18.79±12.17	14.22±6.15*	0.0187
Male(30)	10.46±2.97	12.22±6.16	0.583
Female(96)	21.18±12.81	14.93±6.04**	0.0061

*P<0.05; **P<0.01

今後、3年後に同様の検査を行い、将来の認知症への進展に最も関係するパラメーターを特定することにより、より正確なMCIの診断が可能になることが期待される。

(倫理面への配慮)

以上、全ての研究において、被験者には研究への協力は任意であり、発表の際には個人を特定できる情報は一切出さないこと、研究へ不参加の場合にも何ら不利益は生じないことを口頭で説明し、文書で同意を得た。尚、本研究は佐賀大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

De Ronchi D, Berardi D, Menchetti M, Ferrari G, Serretti A, Dalmonte E, Fratiglioni L. Occurrence of cognitive impairment and dementia after the age of 60: a population-based study from Northern Italy. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;19(2-3):97-105.

Jobst KA, Smith AD, Szatmari M et al. Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography. *Lancet* 1992;340:1179-1183

G. 研究発表

1. 論文発表

Association between the scores on the general health questionnaire-28 and the saliva levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in normal volunteers. Li GY, Ueki H, Yamamoto Y, Yamada S. *Biol*

Psychol. 2006 Aug;73(2):209-11.

クエチアピンにより精神症状およびプレパルスインヒビションの減弱が改善した1症例、奥 栄作、山田茂人、三根禎行、吉本静志、中川龍治、*新薬と薬理*, 55(1):62-67, 2006.

在宅高齢者の「かなひろいテスト」成績の経時変化、渡辺 至、小島 直樹、岩谷 トモ子、川島 敏郎、國武 裕、菅高一博、原岡 一馬、立石 哲也、山田 茂人、九州神経精神医学雑誌 印刷中

Human health among students in information-oriented society; prevalence and psychological status in relation to internet addiction. Sato T., Nakashima K, Kidoh K, Yamada S, *Japanese Journal of General Hospital Psychiatry.*, 18, 131-138, 2006

Determination of paroxetine in human saliva by reversed-phase high performance liquid chromatography with UV detection Tsuruta T, Yang C, Ueki H, Li GY, Maekawa A, Kamikawa H, Oku E, Somehara T, Fujito H, Tatebayashi H, Yamada S. *Jpn. J. Neuropsychopharmacol.* 27, 9-12, 2007

2. 学会発表

一般高齢者の老化に関する長期縦断疫学研究
—海馬萎縮と知的機能の経時変化— 国武
裕、山田茂人、立石哲也、渡邊 至、第28回
日本生物学的精神医学会、名古屋

高齢者の知的機能とノルアドレナリン神経活性、渡邊
至、立石哲也、李光荣、国武裕、小島直樹、
川島敏朗、山田茂人、第28回日本生物学的精
神医学会、名古屋

Determination of paroxetine in a human
saliva by HPLC with a UV detection, Yamada
S., Tsuruta T, Yang C, Ueki H., Li GY,
Fujito H, Somehara T., 第36回日本神経精神
薬理学会、名古屋

うつ病患者の唾液中Fluvoxamine濃度測定
の有用性と妥当性：楊春燕、鶴田李典、上川英
樹、植木裕司、奥 栄作、李 光荣、江上 真
紀、藤戸 博、山田茂人、第16回日本臨床精
神神経薬理学会、北九州

うつ病患者の唾液中Paroxetine最適波長決定
による有用性と妥当性：鶴田李典、楊春燕、
上川英樹、植木裕司、松永みな子、奥 栄作、
李 光荣、立石哲也、藤戸 博、山田茂人、
第59回九州精神神経学会、沖縄

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山田茂人	代謝、内分泌、メタボリックシンドローム	日本臨床精神薬理学会 専門医制度委員会	臨床精神薬理学テキスト	星和書店	東京	2006	169-176

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
Li GY, Ueki H, Yamamoto Y, Yamada S.	Association between the scores on the general health questionnaire-28 and the saliva levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in normal volunteers.	Biol Psychol.	73	209-211	2006
渡辺至、小島直樹、岩谷トモ子、川島敏郎、國武裕、菅高一博、原岡一馬、立石哲也、山田茂人、	在宅高齢者の「かなひろいテスト」成績の経時変化	九州神経精神医学雑誌		印刷中	2007
Sato T., Nakashima K, Kidoh K, Yamada S,	Mental health among students in information-oriented society; prevalence and psychological status in relation to internet addiction.	Japanese Journal of General Hospital Psychiatry.	18	131-138	2006.
Tsuruta T, Yang C, Ueki H, Li GY, Maekawa A, Kamikawa H, Oku E, Somehara T, Fujito H, Tatebayashi H, Yamada S.	Determination of paroxetine in human saliva by reversed-phase high performance liquid chromatography with UV detection	Jpn. J. Neuropsychopharmacol.	27	9-12	2007

Brief report

Association between the scores on the general health questionnaire-28 and the saliva levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in normal volunteers

G.Y. Li, H. Ueki, Y. Yamamoto, S. Yamada*

Department of Neuropsychiatry, Faculty of Medicine, Saga University, 5-1-1 Nabeshima, Saga 849-8501, Japan

Received 2 September 2005; accepted 4 January 2006

Available online 10 February 2006

Abstract

To access the saliva level of 3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol (sMHPG) as an index of mental health in normal volunteers, we investigated the relationship between the sMHPG and the scores on the general health questionnaire-28 (GHQ-28). A total of 270 normal volunteers answered the GHQ-28 and the sMHPG levels were determined. The sMHPG levels in women and men were comparable. There was a significant negative correlation between the social dysfunction score on the GHQ-28 and sMHPG levels in women ($P = 0.0035$), but not in men. Moreover, the sMHPG levels also correlated with the total GHQ-28 score ($P = 0.0205$), the anxiety and the insomnia score ($P = 0.0306$) in women. These data indicate a high social dysfunction score on the GHQ-28 to be associated with a reduced noradrenergic neuronal tone thus possibly reflecting psychomotor retardation in women.

© 2006 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Saliva MHPG; GHQ-28; Normal volunteers

1. Introduction

The general health questionnaire (GHQ) was edited by Goldberg (1972), and the short version (GHQ-28) has been widely used for screening psychiatric patients in the general population (Goldberg and Hillier, 1979). However, biological associations with scores on the GHQ-28 remain unclear.

3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) is a major metabolite of noradrenaline in human brain, which readily diffuses into the cerebrospinal fluid or general circulation. The plasma level of MHPG is reported to reflect noradrenergic neuronal tone in humans (Leckman et al., 1980; Yang et al., 1997). It has recently been reported that the saliva level of MHPG (sMHPG) correlates significantly with plasma and cerebrospinal fluid levels of MHPG, and thus it may be a useful marker for detecting changes in the central and peripheral catecholamine metabolism (Drebing et al., 1989; Reuster et al., 2002). Patients with anxiety disorders tend to show high plasma (Roy et al., 1986; Pliszka et al., 1988; Sevy et al., 1989) or saliva levels of MHPG (Yamada et al., 2000). In contrast, low plasma and urinary

levels of MHPG have also been found in some patients with depression (Mussettola et al., 1984; Scatton et al., 1986; Carr et al., 1988; Azorin et al., 1990). We recently reported that the noradrenergic neuronal activity, as assessed by sMHPG, can predict the performance of continuous tasks requiring concentrated attention of male volunteers. A poor adaptive ability to the continuous tasks has been shown to be associated with a low level of sMHPG (Li et al., 2004). The plasma MHPG was correlated with state anxiety in healthy subjects exposed to the anticipatory stress of receiving electric shocks (Uhde et al., 1984). As a result, the MHPG levels in biological fluids may reflect some aspects of mental functioning in humans. To access the saliva level of MHPG as an index of mental health in normal volunteers, we investigated the relationship between the scores on the GHQ-28 and sMHPG levels in normal volunteers.

2. Methods

2.1. Participants

A total of 270 healthy staff members of five public offices who attend a mental health lecture were recruited. The participants included 162 men aged 45.7 ± 10.2 (range 19–67 years) and 108 women aged 41.8 ± 13.6 (range 22–59 years).

* Corresponding author. Tel.: +81 952 34 2304; fax: +81 952 34 2048.
E-mail address: yamadash@post.saga-med.ac.jp (S. Yamada).

Table 1
Correlation between each item of the GHQ-28 and MHPG saliva level in all subjects

GHQ-28 vs. sMHPG	Total (N = 270) z-Value (P-value)	Men (n = 162) z-Value (P-value)	Women (n = 108) z-Value (P-value)
Somatic symptoms score vs. MHPG	-1.14 (0.256)	-0.525 (0.599)	-0.925 (0.349)
Anxiety and insomnia score vs. MHPG	-1.66 (0.097)	-0.039 (0.969)	-2.16 (0.0306)*
Social dysfunction score vs. MHPG	-3.32 (0.0009)**	-1.49 (0.136)	-2.91 (0.0035)**
Severe depression score vs. MHPG	-1.99 (0.047)*	-0.56 (0.513)	-1.956 (0.0505)
Total score vs. MHPG	-1.95 (0.051)	-0.438 (0.663)	-2.30 (0.0205)*

* $P < 0.05$.

** $P < 0.01$.

2.2. Procedure

They answered GHQ-28, and thereafter saliva was collected between 13:00 and 14:00 h using a Salivette (Sarstedt, Netherlands). sMHPG was determined by gas chromatography–mass spectrometry and expressed as ng/ml as previously reported (Yamada et al., 2000). GHQ-28 consists of 28 questions about one's mental condition. Questions are rated on a four-point scale (e.g. from 'better than usual as code 1 to 'much worse than usual' as code 4). The GHQ-28 score was calculated using an original scoring method, such as codes 1 and 2 = 0, codes 3 and 4 = 1. Each question was distributed among the four items, namely, somatic symptoms, anxiety and insomnia, social dysfunction and severe depression. The data were represented for each item and the total score. This study was approved by the Institutional Review Board of Saga University Faculty of Medicine.

2.3. Data analysis

All data were analyzed using a commercially available statistical package (Stat View 4.5 Abacus Concepts Inc., USA). The gender difference of each item or the total scores of GHQ-28 was calculated by the Mann–Whitney U -test. The relationship between sMHPG, age and each item or total scores of GHQ-28 was examined using Spearman's rank order correlation after controlling for the effects of age. P values of less than 0.05 were considered to be statistically significant.

3. Results and discussion

3.1. Scores of GHQ-28 in normal volunteers

Each item score of GHQ-28 except the social dysfunction score in women was significantly higher than that in men (the somatic symptoms score, 2.17 ± 2.15 for men, 2.96 ± 2.21 for women, $P = 0.0023$; the anxiety and insomnia score, 1.74 ± 1.74 for men, 2.54 ± 2.21 for women, $P = 0.0012$; the social dysfunction score, 0.90 ± 1.36 for men, 1.19 ± 1.56 for women, not significant; the severe depression score, 0.38 ± 1.01 for men, 0.87 ± 1.56 for women, $P = 0.0054$; the total score, 5.17 ± 4.48 for men, 7.56 ± 5.74 for women, $P = 0.0004$) as observed in earlier studies (Goldberg and Hillier, 1979).

3.2. The saliva level of MHPG in normal volunteers

The sMHPG levels in women and men were comparable (11.0 ± 5.5 and 10.3 ± 5.5 ng/ml, respectively) as previously found (Yamada et al., 2000). sMHPG level was significantly correlated with age in men ($r = 0.266$, $P = 0.0008$) but not in women ($r = 0.101$, $P = 0.30$). This gender difference may be explained by a variation of MHPG with the menstrual phase in women (Odink et al., 1990).

3.3. A correlation between sMHPG and the scores of GHQ-28

As shown in Table 1, the sMHPG levels after controlling for the effects of age were significantly correlated with the social dysfunction score ($z = -2.91$, $P = 0.0035$), the total GHQ-28 score ($z = -2.30$, $P = 0.0205$) and the anxiety and insomnia score ($z = -2.16$, $P = 0.0306$) in women. On the other hand, there was no correlation between the sMHPG and any item of GHQ-28 in men (Table 1). The data indicated that a high score of social dysfunction on the GHQ-28 was associated with a reduced noradrenergic neuronal tone. The social dysfunction score of the GHQ-28 consists of seven questions, which measure a state of psychomotor retardation. This is the first report showing a significant correlation between scores on GHQ-28 and MHPG in the general female population.

As shown in Table 1, a negative association between sMHPG and scores on GHQ-28 was found in women, but not in men. The mechanism underlying the gender difference was unclear. A gender difference in stress-induced changes in noradrenaline levels and/or cortisol levels in biological fluids has been reported (Forsman and Lundberg, 1982). Estrogen has been shown to modulate both MHPG and mood in humans (Best et al., 1992; Del Rio et al., 1994). sMHPG levels in male psychiatric outpatients with anxiety disorders at their initial consultation were two times higher than those in male volunteers, but the sMHPG levels in young female patients with anxiety disorders has been reported to be the same as those in female volunteers (Yamada et al., 2000). These data indicate that estrogen was associated with a reduction of the noradrenergic neuronal activity in response to mental stress that may, at least partially, explain the gender difference regarding the correlation between the sMHPG level and the GHQ-28 score.

The present study revealed poor mental health as assessed by GHQ-28 to be associated with a low sMHPG in women. Overall, these data indicate that a high score on the GHQ-28, especially a high social dysfunction score, is thus associated with a reduced noradrenergic neuronal tone in women.

References

- Azorin, J.M., Raucoules, D., Valli, M., Levy, C., Lancon, C., Luccioni, J.M., Tissot, R., 1990. Plasma levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in depressed patients compared with normal controls. *Neuropsychobiology* 23, 18–24.