

201/22/09A

平成23年度厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

末梢血のAGEsを含む代謝産物をバイオマーカーとする  
統合失調症の早期診断法の確立

平成23年度  
総括・分担研究報告書

研究代表者 糸川 昌成

平成24（2012）年3月



平成23年度厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

末梢血の AGEs を含む代謝産物をバイオマーカーとする  
統合失調症の早期診断法の確立に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 糸川昌成（東京都医学総合研究所）

研究分担者 岡崎祐士（東京都立松沢病院）

吉田寿美子（国立精神・神経医療研究センター病院）

# 目 次

## I. 総括研究報告

末梢血の AGEs を含む代謝産物をバイオマーカーとする統合失調症の早期診断法の確立に関する研究 ----- 1

糸川 昌成 (東京都医学総合研究所)

## II. 分担研究報告

1. 末梢血の AGEs を含む代謝産物をバイオマーカーとする統合失調症の早期診断法の確立に関する研究 (検体収集と臨床情報解析) ----- 7

岡崎 祐士 (東京都立松沢病院)

2. 末梢血の AGEs を含む代謝産物をバイオマーカーとする統合失調症の早期診断法の確立に関する研究 (髄液を用いた検討) ----- 9

吉田寿美子 (国立精神・神経医療研究センター病院)

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 11

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 13



## I. 総括研究報告書

末梢血の AGEs を含む代謝産物をバイオマーカーとする  
統合失調症の早期診断法の確立に関する研究

研究代表者 糸川昌成

## 末梢血の AGEs を含む代謝産物をバイオマーカーとする 統合失調症の早期診断法の確立

研究代表者 糸川昌成 東京都医学総合研究所 プロジェクトリーダー

研究要旨：本研究の目的は、末梢血の終末糖化産物（AGEs；Advanced Glycation End-products）を含む代謝物質の異常を客観的指標として、統合失調症の早期診断法を確立することである。統合失調症106例、対照80例の末梢血を用いて、GLO1/ホモシステイン/葉酸代謝関連物質の測定を行った。初年度骨折歴のある統合失調症患者8例について評価及び検査を実施した。活性型ビタミンB6(pyridoxamine:国内未承認薬)を用いた精神科で初めてとなる医師主導治験を開始した（臨床試験登録UMIN000006398）。本研究は、東京都医学総合研究所、国立精神・神経医療研究センターおよび松沢病院倫理委員会の承認を得て行っている。末梢血のAGEsを含む代謝産物がバイオマーカーとして妥当である可能性が示唆される結果と考える。特に、臨床試験では、補充療法によるstageの低下を示唆し、将来的なテーラーメイド医療に向けてバイオマーカーとしての妥当性を示唆している。

研究分担者氏名 所属施設名及び職名  
岡崎 祐士 東京都立松沢病院 院長  
吉田寿美子 国立精神・神経医療研究センター病院  
臨床検査部 部長

### A. 研究目的

本研究の目的は、末梢血の終末糖化産物（AGEs；Advanced Glycation End-products）を含む代謝物質の異常を客観的指標として、統合失調症の早期診断法を確立することである。申請者は、カルボニル化合物の分解酵素 GLO1 に 50%活性低下をもたらすフレームシフト変異を持った家系を同定し、それをきっかけとして内科合併症を持たない統合失調症の 46.7%で末梢血に AGEs の蓄積を同定した(Arai *et al. Arch Gen Psychiatry* 2010、読売新聞 6月8日)(図1)。AGEs 濃度は陰性症状、および総合精神病理評価尺度との間に有意な正の相関が認められた。また、外来症例は入院症例より有意に AGEs 濃度が低

かった。縦断追跡が行われた5例でも全例が退院後に AGEs が低下し GLO1 活性が上昇していた(図2)(精神神経学会2010)。これらから、AGEs 濃度や GLO1 活性は、患者の重症度のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。また、GLO1 のフレームシフト変異の症例では、発症前から AGEs 蓄積が生じていた可能性が高く、早期診断に資する客観的指標として応用できると考える。

図 1

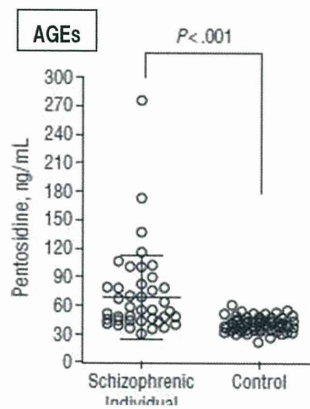
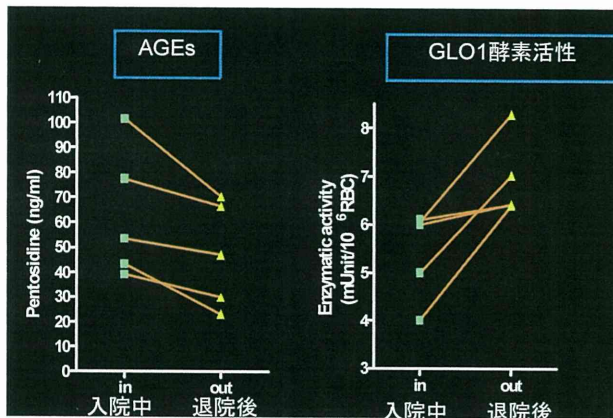


図 2



## B. 研究方法

統合失調症 106 例、対照 80 例の末梢血を用いて、GLO1/ホモシステイン/葉酸代謝関連物質の測定を行った。

初年度骨折歴のある統合失調症患者 8 例について評価及び検査を実施した。

既存保存髄液の実態を調査し、臨床研究に使用する為の倫理申請を行った。

活性型ビタミン B6(pyridoxamine:国内未承認薬)を用いた精神科で初めてとなる医師主導治験を開始した(臨床試験登録 UMIN000006398)。対象は、以下の基準を満たした 10 症例である。

### 【選択基準】

1. 同意取得時の年齢が 20 歳以上、65 歳未満の入院患者
2. 次のいずれにも該当する統合失調症患者
  - a. 同意取得時 1 年以上前から DSM-IV-TR の診

断基準を満たしている患者

- b. 血中ペントシジン濃度が 55.2ng/mL 以上の患者
3. 観察期 Day-14 及びベースライン時の PANSS 総スコアが 60 以上 120 以下の患者
  4. 患者本人または代諾者により文書による同意が得られている患者

### 【除外基準】

1. 腎機能障害を有する患者 (eGFR\* < 60 mL/min)
 

\* :  $eGFR(\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287}$  (女性は  $\times 0.739$ )
2. 糖尿病を有する患者 (HbA1c  $\geq 6.5\%$ )
3. 重度の肝疾患患者または AST, ALT が高値 (AST, ALT  $\geq 100$ ) の患者
4. 重度の心血管系障害, 呼吸器系障害, 神経系障害, 血液学的障害, 内分泌系障害, 免疫障害又はその他の全身性障害のある患者
5. 薬物アレルギー (アナフィラキシーショック, 薬疹) の既往または重篤な副作用の既往を有する患者
6. 治療期開始前 4 週間以内に下記の併用禁止薬を投与していた患者
  - ・ アミノフィリン, テオフィリン, コリンテオフィリン, レボドパ
7. 自殺又は他害行為の著しい危険性があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者
8. 同意取得時から 5 年以内に悪性腫瘍 (基底細胞癌を除く) の既往又は合併のある患者
9. 同意取得時に他の臨床試験に参加している患者, あるいは治験薬 (観察期用プラセボを除く) 投与が終了してから 16 週間未満の患者
10. 妊婦, 授乳婦又は試験期間中に妊娠を希望する患者
11. その他, 治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者

### 【投与量・投与方法】

治験薬を 1 日 3 回経口投与する。投与量は 1 回 400mg,

1日1200mgから開始する。治験薬投与7日目以降に、治験薬の効果が不十分と認められ、かつ被験者の安全性に問題がないと治験責任医師又は治験分担医師が判断する場合には、被験者の症状に応じて1800mg (600mg tid) に増量する。さらに同様に、2400mg (800mg tid) に増量する。増量後、減量が必要な場合には直ちに減量する。

### C. 研究結果

統合失調症において有意な葉酸の低下( $P<0.05$ )、ホモシステイン ( $P<0.001$ )、およびビタミン B6 の低下( $P<0.001$ )、Pentosidine の増加( $P<0.001$ )を認め、アミノ酸分析では統合失調症で有意なグルタミン酸の増加( $P<0.01$ )、システインの増加 ( $P<0.05$ ) を認めた。期間内に目標の成果を得たので、24年度計画を前倒してGL01の活性に影響する分子および、GL01以外でAGEsを解毒するシステムの解析に着手した。その結果、GL01の補酵素である亜鉛の有意な低下( $P<0.01$ )、グルタチオンの低下( $P<0.05$ )、GL01外解毒系であるesRAGEの低下を認めた( $P<0.01$ )。臨床症状との検討では、Pentosidine、ビタミンB6、esRAGEについて異常値の有無によってstageI~VIIIまでリスクの重みづけをした。その結果、健常者の77.5%はstageIにとどまり、stageVI以上のハイリスクから健常者は検出されなかった。一方、統合失調症は56.6%はstageIV以上に分類された。PANSSはstage分類が上がるほど重症化しており、バイオマーカーとして妥当性が示唆された。また、StageIとVIIIを比較したところ、StageVIIIで発症年齢の若年化、入院期間の長期化、投薬量の増加傾向が認められ、予後予測のバイオマーカーとしての妥当性も示唆された。平成23年10月24日から活性型ビタミンB6(pyridoxamine:国内未承認薬)を用いた精神科で初めてとなる医師主導治験を開始した(臨床試験登録UMIN000006398)。6ヶ月投与期間の1例名が終了したばかりだが、Pentosidineは順調に低下し臨床症状も改善傾向を認めている。

### D. 考察

末梢血のAGEsを含む代謝産物がバイオマーカー

一として妥当である可能性が示唆される結果と考える。特に、臨床試験では、補充療法によるstageの低下を示唆し、将来的なテーラーメイド医療に向けてバイオマーカーとしての妥当性を示唆している。

### E. 結論

末梢血のAGEsを含む代謝産物がバイオマーカーとして妥当である可能性が示唆される。

### F. 研究発表

#### 論文

1. Ikeda Y, Inagi R, Miyata T, Nagai R, Arai M, Miyashita M, Itokawa M, Fujita T, \*Nangaku M (2011) Glyoxalase I retards renal senescence. *Am J Pathol* 179(6):2810-2821
2. Arai M, Koike S, Oshima N, Takizawa R, Araki T, Miyashita M, Nishida A, Miyata T, Kasai K, \*Itokawa M (2011) Idiopathic carbonyl stress in a drug-naive case of at-risk mental state. *Psychiatry Clin Neurosci* 65:604-607
3. Toyosima M, Maekawa M, Toyota T, Iwayama Y, Arai M, Ichikawa T, Miyashita M, Arinami T, Itokawa M, \*Yoshikawa T (2011) Schizophrenia with the 22q11.2 deletion and additional genetic defects: case history. *The British Journal of Psychiatry* 199:245-246
4. \*糸川昌成, 新井誠, 小池進介, 滝沢龍, 市川智恵, 宮下光弘, 吉川武男, 宮田敏男, 笠井清登, 岡崎祐士 (2011) 脳科学研究から見えてきた統合失調症の病態および治療と予防の展開. *精神医学* 53(12):1195-1200
5. \*Itokawa M, Arai M, Mitaya T (2011) Pyridoxamine; a new medication for psychiatric disorders. *IMARS Highlight* 6(2):5-6
6. 新井誠, 小池進介, 前川素子, 宮下光弘, 市

川智恵, 吉川武男, 笠井清登, 糸川昌成 (2011) カルボニルストレス. 精神科治療学 26(12):1589-1596

7. \*糸川昌成 (2011) 新井誠, 市川智恵, 宮下光弘, 吉川武男, 岡崎祐士, 宮田敏男. 統合失調症の分子病態と思春期までの予防戦略. 精神神経学雑誌 113(7):672-678
8. 新井誠, \*糸川昌成 (2011) 特集: 統合失調症様症状をきたす脳神経疾患 ビタミン B 群欠乏症. Schizophrenia Frontier 12(1):26-31
9. \*糸川昌成 (2011) 新井誠, 市川智恵, 宮下光弘, 岡崎祐士. 稀な遺伝子変異を手がかりとする統合失調症の病態研究. BRAIN and NERVE 63(3):223-231

#### 学会報告

1. \*新井誠, 宮下光弘, 市川智恵, 豊田倫子, 大西哲生, 吉川武男, 有波忠雄, 岡崎祐士, 久島周, 尾崎紀夫, 福本素由乙, 橋本亮太, 武田雅俊, 小池進介, 滝沢龍, 笠井清登, 山本博, 渡邊琢夫, 宮田敏男, 糸川昌成. カルボニルストレスと早期診断・治療・予防. 第 15 階日本精神保健・予防学会学術集会. 2011.12.04, 東京
2. \*糸川昌成, 新井誠, 宮下光弘, 市川智恵, 岡崎祐士, 小池進介, 滝沢龍, 笠井清登, 山本博, 渡邊琢夫, 段孝, 宮田敏男. カルボニルストレス性統合失調症の病態解明と治療法の研究. 第 21 回日本メイラード学会年会. 2011.10.28, 東京
3. \*新井誠, 宮下光弘, 市川智恵, 豊田倫子, 大西哲生, 吉川武男, 有波忠雄, 岡崎祐士, 久島周, 尾崎紀夫, 福本素由乙, 橋本亮太, 武田雅俊, 小池進介, 滝沢龍, 笠井清登, 山本博, 渡邊琢夫, 宮田敏男, 糸川昌成. カルボニルストレス代謝制御の解明と統合失調症の診断・治療・予防法の創出. 第 44 回精神神経系薬物治療研究報告会. 2011.12.03, 豊中
4. \*宮下光弘, 新井誠, 市川智恵, 新井麻友美, 小幡菜々子, 野原泉, 岡崎祐士, 吉川武男, 糸川昌成. 統合失調症の病態生理に関連するカルボニルストレス. 第 31 回日本精神科診断学会. 2011.11.19, 長野
5. \*新井誠, 宮下光弘, 市川智恵, 岡崎祐士, 吉川武男, 橋本亮太, 尾崎紀夫, 笠井清登, 渡邊琢夫, 山本博, 宮田敏男, 糸川昌成. 統合失調症のカルボニルストレス回避に向けた研究. 第 21 回日本メイラード学会年会. 2011.10.28, 東京
6. \*新井誠, 宮下光弘, 市川智恵, 岡崎祐士, 糸川昌成. S37-1 カルボニルストレスと統合失調症. 第 107 回日本精神神経学会学術総会. 2011.10.27, 東京
7. Itokawa M. Arai M, Miyashita M, Ichikawa T, Okazaki Y. Pyridoxamine; a new medication for psychiatric disorders. The 32nd NAITO CONFERENCE ON Biological Basis of Mental Functions and Disorders Yatsugatake Royal Hotel. 2011.10.19, Japan
8. \*宮下光弘, 新井誠, 市川智恵, 新井麻友美, 小幡菜々子, 野原泉, 岡崎祐士, 吉川武男, 天野直二, 渡邊琢夫, 山本博, 糸川昌成. 統合失調症における AGER 遺伝子多型と esRAGE 血中濃度との関連. 第 84 回日本生化学会大会. 2011.09.22, 京都
9. \*新井誠, 宮下光弘, 市川智恵, 岡崎祐士, 吉川武男, 橋本亮太, 尾崎紀夫, 笠井清登, 宮田敏男, 糸川昌成. 統合失調症のカルボニルストレス病態回避に向けた研究. 第 84 回日本生化学会大会. 2011.09.22, 京都
10. 糸川昌成(Chairpersons), 新井誠, 宮下光弘, 市川智恵, 岡崎祐士, 宮田敏男. カルボニルストレス性統合失調症の病態解明. 第 34 回日本神経科学大会. 2011.09.17, 横浜
11. \*新井誠, 市川智恵, 宮下光弘, 新井麻友美, 小幡菜々子, 野原泉, 岡崎祐士, 吉川武男, 有波忠雄, 久島周, 尾崎紀夫, 福本素由乙, 橋本亮太, 小池進介, 滝沢龍, 笠井清登, 宮田敏男, 渡邊琢夫, 山本博, 糸川昌成. カルボニルストレス性統合失調症の病態に関する



る研究. 第 33 回 日本生物学的精神医学会.  
2011.05.22, 東京

- G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得 なし
  2. 実用新案登録 なし
  3. その他 なし

## II. 分担研究報告書

末梢血の AGEs を含む代謝産物をバイオマーカーとする統合失調症の早期診断法の確立  
検体収集と臨床情報解析

研究分担者

岡崎 祐士 東京都立松沢病院 院長

研究要旨：松沢病院において本研究対象症例を検索する過程で、統合失調症患者に骨折が多い可能性に気づいた。実際、文献的にも統合失調症患者は老年期の坐骨骨折リスクが健常対照者に比べて有意に高い(Howard L, 2007)。骨量減少も老年期統合失調症患者では有意に多い(Sugawara N, 2012)。これらの原因については、抗精神病薬やホルモンの影響が推定されているが、決定的知見はない。近年、老年期の骨折のリスクファクターとしてホモシステイン高値が報告された( McLean RRら:Homocysteine as a Predictive Factor for Hip Fracture in Older Persons N Engl J Med 350:2042-2049, 2004)。糸川らが見出したカルボニル化合物の分解酵素glyoxalase 1(GLO1)活性低下を有する統合失調症群は、ホモシステイン高値を示し末梢血の終末糖化産物(AGEs)が蓄積し、ビタミンB6や葉酸は低値を示す。これらの知見から、高齢統合失調症患者の骨折にホモシステイン高値(AGEs蓄積)、ビタミンB群低値がリスクファクターとして関与している可能性を考えた。そこで、骨折歴のある統合失調症患者群の患者一対照研究を開始した。本研究は、松沢病院倫理委員会の承認を得て行っている。

A. 研究目的

以下の仮説の検証を目的とする研究である。

1. ホモシステイン高値およびビタミン B 群(葉酸、B12、B6)低値が統合失調症患者における骨折のリスクファクターである。
2. そうであるならばビタミン B 群(葉酸、B12、B6)低値の統合失調症群においては、ビタミン B 群の補充は骨折リスクの軽減＝骨折の予防に役立つ。

倫理的手続き:文書による同意(同意能力のない場合、代諾者の同意)

対象数:統合失調症患者 20 人以上  
対照群 20 人以上

検査

対象の臨床評価

検査項目

静脈血採血

検査項目

ビタミン B 群(B6、B12、葉酸)

ビタミン D

ホモシステイン、AGEs

DM(BS、HbA1c)

腎機能(BUN、CRN )

尿検査

胸腹部 X 線検査

B. 研究方法

対象患者:松沢病院受診中で過去3年以内に骨折歴のある統合失調症患者

対照患者:年齢、性をマッチした骨折歴のない統合失調症患者および非統合失調症患者

除外基準:AGEs 高値を惹起する糖尿病および腎機能障害



## 骨密度検査

### C. 研究結果

初年度骨折歴のある統合失調症患者8例について評価及び検査を実施した。

### D. 考察

報告が間に合った3例について、仮説に支持的な方向の結果が得られつつある。

### E. 結論

統合失調症の老年期における骨折リスクの増大にホモシステイン高値、ビタミン B 群低値がリスクファクターとして関与していることが確かめられれば、ビタミン B 群投与等の予防介入も可能になると思われる。

### F. 研究発表

論文:なし

学会報告:なし

### G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

### 参考文献

LOUISE HOWARD, GRAHAM KIRKWOOD and MORVEN LEESE: Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia. *BJP* 2007, 190:129-134.

Norio Sugawara, Norio -Yasui, Furukori, Takashi Umeda et al: Effect of age and disease on bone mass in Japanese patients with schizophrenia *Annals of General Psychiatry* 2012, 11:5.

McLean RR, Jacques PF, Selhub J, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med* 2004; 350:2042-9.

### 研究協力者

新里和弘 (都立松沢病院精神科医長)

末梢血のAGEsを含む代謝産物をバイオマーカーとする  
統合失調症の早期診断法の確立に関する研究

研究分担者

吉田 寿美子 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部長

研究要旨：当院の既存保存髄液の実態を調査し、臨床研究に使用する為の倫理申請を行った。検体は2002年-2010年に採取されたもので、述べ件数は約1860体。検体の殆どが神経内科関連の疾患であったが、統合失調症の検体数は22、感情障害は9であった。

A. 研究目的

既存保存髄液を用いて統合失調症患者の髄液中の終末糖化産物（AGEs）を測定し、末梢血での異常が髄液でも同様に認められるか検証する。

B. 研究方法

当院に保存してある保存髄液の実態を調査し、倫理委員会で臨床研究への応用を諮った上でAGEsを測定する。

（倫理面への配慮）

研究代表者が属する施設の倫理審査後、当院倫理審査を申請、平成24年3月27日付で承認を得た。

C. 研究結果

既存保存髄液で再検査の必要がなく、廃棄予定であった2002年-2010年の検体延べ数1860検体のうち、90%以上が神経内科関連疾患または脳外疾患であった。

統合失調症は22検体、感情障害は9検体であった。

尚、AGEsは比較的安定で、長期保存した検体でも検討比較可能である事を研究代表者が検討している。

D. 考察

24年度以降、AGEs測定を行う予定であり、本格的な検討は今後に残されている。

しかしながら、貴重な検体である髄液を廃棄予定であったサンプルでも検討可能である事を明らかにし、倫理的問題もクリアした意義は大きい。

E. 結論

廃棄予定の保存髄液を臨床研究に応用できる体制を整えた。

統合失調症は22検体、感情障害は9検体であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

福田正人、吉田寿美子、他：光トポグラフィー検査（NIRS）による脳機能測定. 検査と技術, 40, 182-188, 2012, 3月

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表



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
吉田寿美子	精神疾患、自殺	山本玲子	衛生・公衆衛生学	アイ・ケイコーポレーション	東京	2011	100-104

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
Ikeda Y, Inagi R, Miyata T, Nagai R, Arai M, Miyashita M, Itokawa M, Fujita T, Nangaku M.	Glyoxalase I retards renal senescence.	Am J Pathol	179(6)	2810-2821	2011
Arai M, Koike S, Oshima N, Takizawa R, Araki T, Miyashita M, Nishida A, Miyata T, Kasai K, Itokawa M.	Idiopathic carbonyl stress in a drug-naive case of at-risk mental state.	Psychiatry Clin Neurosci	65	604-607.	2011
Toyosima M, Maekawa M, Toyota T, Iwayama Y, Arai M, Ichikawa T, Miyashita M, Arinami T, Itokawa M, Yoshikawa T	Schizophrenia with the 22q11.2 deletion and additional genetic defects: case history.	The British Journal of Psychiatry	199	245-246	2011

糸川昌成, 新井誠, 小池進介, 滝沢龍, 市川智恵, 宮下光弘, 吉川武男, 宮田敏男, 笠井清登, 岡崎祐士	脳科学研究から見えてきた統合失調症の病態および治療と予防の展開.	精神医学	53(12)	1195-1200	2011
Itokawa M, Arai M, Mitaya T	Pyridoxamine; a new medication for psychiatric disorders.	IMARS Highlight	6(2)	5-6	2011
太田敏男、吉田寿美子、他	「診療選択肢評価図」を用いた精神科臨床意思決定の可視化の試み.	精神神経学雑誌	113(7)	662-670	2011
新井誠, 小池進介, 前川素子, 宮下光弘, 市川智恵, 吉川武男, 笠井清登, 糸川昌成.	カルボニルストレス.	精神科治療学	26(12)	1589-1596.	2011
糸川昌成, 新井誠, 市川智恵, 宮下光弘, 吉川武男, 岡崎祐士, 宮田敏男.	統合失調症の分子病態と思春期までの予防戦略.	精神神経学雑誌	113(7)	672-678	2011
新井誠, 糸川昌成	特集: 統合失調症様症状をきたす脳神経疾患 ビタミンB群欠乏症.	Schizophrenia Frontier	12(1)	26-31	2011
糸川昌成, 新井誠, 市川智恵, 宮下光弘, 岡崎祐士.	稀な遺伝子変異を手がかりとする統合失調症の病態研究.	BRAIN and NERVE	63(3)	223-231	2011
福田正人、吉田寿美子、他	光トポグラフィー検査 (NIRS) による脳機能測定.	検査と技術	40	182-188	2012

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷



## 8 精神疾患

### 8-1 統合失調症(精神分裂病,

#### シゾフレニア(schizophrenia) ---

以前 schizophrenia は「精神分裂病」と和訳されていた。この診断名はまるで「精神が分裂している病で、何をするかわからない恐ろしい病気」といった暗いイメージを一般の人に与えていたため、実際は回復可能な病気にも関わらず、患者や家族は偏見に基づく苦痛を強いられていた。また、病名に悪いイメージがあるため精神科医も病名告知をためらいがちとなっていた。そのため患者は自分の病名を知らずに治療を継続する困難さを感じ、利用可能な福祉サービスにも無頓着となっていた。そこで、2002(平成14)年に、日本精神神経学会において、本疾患の日本語の呼称を「統合失調症」と変更することが決定された。現在では、厚生労働省の諸手続きもこの病名の使用が定着している。

わが国における一般人口中における出現頻度(発生率または罹患危険率)は0.7%前後と高く、精神病院入院患者の60~70%を占めている。この出現頻度は洋の東西を問わずほぼ一致している。発生率には性差がなく、10代後半~30歳代に発症することが多い。成因は不明であるが、病的素因、または中枢神経系の脆弱性があり、これが環境因(心因)を誘因として症状を形成する(脆弱性・ストレスモデル)との考え方が有力である。最近、症状は陽性症状、陰性症状、認知障害の3つに大別されている。

陽性症状は被害妄想や幻視、幻聴といった症状で、一般の人には基本的には体験できない。陰性症状は意欲の減退や喜怒哀楽の感情が乏しくなるなど、一般の人が本来もっている基本的な精神活動が減退するものである。認知の障害としては注意障害、記憶の障害、概念形成障害などが認められる。

現在では、特に薬物療法の進歩により、入院期間が短縮し、60%以上の患者が寛解、不完全寛解に至っている。しかしながら、服薬継続下の寛解であるため、服薬を中止すると社会的ストレスなどのために容易に再発する。このように退院と再発後の再入院を繰り返す現象は回転ドア現象とよばれ、薬物療法の効果への過信を戒めると共に、精神福祉の重要性を強調するものである。

### 8-2 気分障害(躁うつ病, うつ病性障害) ---

気分障害は統合失調症と並ぶ内因性精神病の1つとされていた。しかし、最近ではできるだけ症状に基づいた分類を行うという方針から、内因性等の区別無く診断されるようになった。近年のうつ病増加の原因の1つに診断基準の変化もあると考えられている。DSM-IV-TR(アメリカ精神医学会、精神科疾患の診断・統計マニュアル第4版TR)では気分障害を双極性障害とうつ病性障害(以下うつ病と略)に大別している。双極性障害は躁病(気分の高揚と活力および活動性の増加)とうつ病(気分の低下と活力および活動性の減少)のエピソードが反復するものである。生涯有病率は、日本では双極性障害0.4~1%、うつ病(非双極性)は双極性障害よりも多く1.3~17.8%と推定されている。うつ病は2:1の割合で女性に多く、年齢的には思春期、青年期に多い。具体

的な症状としては、抑うつ気分、気力の低下、興味・関心の喪失、注意・思考力の低下、易疲労感、不眠、食欲・性欲の減退を訴えることが多い。治療は患者に強い希死念慮(具体的な自殺方法を考えている)がある場合を除いて外来で行われることが多い。薬物療法と精神療法の1つである認知行動療法が効果的で、ほとんどの患者は完全寛解し、予後は一般に良好である。

うつ病で問題となっているのは、

- ① 地域社会にいるうつ病者のうち、医師を訪れるのはわずかで、その中でも専門の精神科医を訪れる患者はさらに少ない(冰山現象)こと。
- ② 子供には、うつ病はないとの思い込みから小・中学生のうつ病が見逃されていることである。最近の報告によると、100人のうち小学生は1~2人が、中学生は4~5人が「うつ病」の可能性があるという(傳田, 2002)。

うつ病は出現頻度がかなり高く、経過も長いので、これが人類の健康に及ぼす影響の大きさが注目されている。世界保健機関 WHO は疾病や傷害が世界人類の健康に及ぼす負担(the global burden of disease; GBD)を計算し、2020年には、うつ病性障害が虚血性心疾患に次いで負担になるだろうと予測している。日本では中高年の自殺が増加し、自殺の背景としても注目されている。

### 8-3 てんかん

種々の原因によって起こる慢性の脳障害で、脳の全体か一部における過剰な電気的活動によって引き起こされる。過剰な電気的活動の出現部位や広がり方によって、意識障害、けいれん、自動症、流涎などの自律神経症状その他のさまざまな発作を引き起こす。てんかんの出現率は0.3%程度で、総患者数は27.3万人[2005(平成17)年患者調査]と推定されている。てんかんはてんかん国際分類では、脳の障害部位により局在関連てんかんおよび症候群と全般てんかんおよび症候群に大別され、それぞれに特発性(素因以外に原因が明らかでないもの)と症候性(出産時の脳障害、頭部外傷など原因が明らかなもの)に分類されている。特殊なてんかんに点滅光、赤色光、コントラストの強い図形などで誘発される光過敏てんかんがある。テレビのアニメーション(たとえばポケットモンスター)でも引き起こされる危険性があり注意を要する。

てんかんは自然治癒率が2~10%といわれ、薬物療法や外科手術等でのけいれん発作の完全抑制率は60%程度と発作の予後は改善している。しかしながら、てんかんをもつ個人は、そのスティグマ(偏見に基づくいわれのない汚名)から結婚、就職、スポーツ、車の運転など通常の活動に参加する機会を奪われているという現状がある。

### 8-4 知的障害

知的障害とは、精神の発達停止、または発達不全の状態であり、認知、言語、運動および社会的能力など全体的な知能の障害が、発達期(18歳未満)に明らかになるものである。知的障害の全体的有病率は1%~3%と推定されている。知的障害の原因は原因が個体に働いた時期により先天性(出生前)と後天性(周産期・出生後)に分類さ

れ、いずれも脳に何らかの障害を引き起こすことが多い。WHO は知能指数 IQ により、軽度(50~69; 精神年齢 9~12 歳)、中等度(35~49; 精神年齢 6~9 歳)、重度(20~34; 精神年齢 3~6 歳)、最重度(0~19; 精神年齢 3 歳以下)と分類している。知的障害をもたらす代表的な疾患はダウン症候群である。ダウン症候群は染色体異常によって引き起こされ、21 トリソミー(21 番染色体が 3 個存在する)が最も多い。先天性代謝異常など適切な医学的処置によって予防できる知的障害もある。

## 8-5 精神作用薬物使用による精神および行動障害(薬物依存) =====

精神作用物質使用による精神障害および行動の障害には、アルコール、アヘン類、マリファナのような大麻類、鎮痛剤や催眠剤、コカインや他の覚せい剤、たばこや揮発性溶剤などの使用により起こる障害が含まれる。その状態は、中毒、有害な使用、依存症や精神病性障害を含んでいる。有害な使用とは、身体あるいは精神面の健康に害を及ぼすときに使用される。依存は「薬物の使用による快楽を得るため、あるいは離脱による不快を避けるために、有害であることを知りながらその薬物を続けて使用せずにはいられなくなった状態」をさし、薬物の反復摂取は報酬系(刺激により快感を生じる脳の回路)を中心とした脳の機能変化を引き起こすと考えられている。

世界的に最も広く使用されている精神作用薬物は、たばことアルコールであるが、これらについては他項(第 5 章 5, 6; 喫煙・飲酒, p.71~74)を参照されたい。わが国では、覚せい剤と有機溶剤の乱用が多く、特に覚せい剤は 1995 年から第 3 次乱用期に入っている。これは、一部外国人による密売の増加、乱用の低年齢化、インターネットなど新しい通信技術の悪用などの特徴をもち、対策が困難となっている。また、覚せい剤は単に依存を形成するだけでなく、統合失調症に近似した症状をもつ覚せい剤精神病を引き起こす危険性があるので、特に注意が必要である。精神作用薬物は覚せい剤取締法などの法律によって厳しい規制が行われているが、最近は“合法ドラッグ(法の規制を受けていない薬物; マジックマッシュルームなど)”が簡単に入手でき、若者を中心に乱用が増加し、社会問題となりつつある。

## 8-6 心的外傷後ストレス障害 (post-traumatic stress disorder; PTSD) =====

自然災害、大事故、テロ等の例外的に著しく脅威的あるいは破壊的な性質をもったストレスが心的外傷となり、遅延または遷延した反応として現れる。日本では、阪神・淡路大震災でその存在を注目されてから、一般的となった。典型的な症状は無感覚と感情鈍化、外傷を思い出させる状況を避けているのに、ストレスとなった場面が無意識に思い出されるフラッシュバック、夢の中で繰り返される外傷の再体験である。時に強い恐怖感、パニック、攻撃性が急激に生じることがある。強い驚愕反応、不眠、不安、抑うつを伴い自殺念慮を伴うこともある。