

図1 症例における GLO1 の mRNA および蛋白発現

A: GLO1 の mRNA 発現。対照を 1.0 としたときの相対発現量を示す。TaqMan 法により定量。  
B: GLO1 の蛋白発現。対照を 1.0 としたときの相対発現量を示す。Western blot 法により  $\beta$ -actin を内部標準として定量。

Case; GLO1 にフレームシフトを持った発端症例, schizophrenia; GLO1 にフレームシフトを持たない統合失調症, control; 変異を GLO1 に持たない健常対照

トにより早期終始コドンが発生し、全長 184 アミノ酸の GLO1 が、症例では 42 アミノ酸しか合成されていない可能性が示唆された。そこで、症例のリンパ球を用いて GLO1 の発現を測定したところ、mRNA、蛋白量ともに健常者の 50% まで低下していた(図 1)。カルボニル化合物はメイラード反応を介して蛋白質などを修飾し、終末糖化産物 (advanced glycation end products; AGEs) を生成する。AGEs が蓄積する状態は「カルボニルストレス」と提唱され<sup>7)</sup>、糖尿病性網膜症や動脈硬化の発症、進展、増悪に関与し、心不全や冠動脈疾患による死亡率とも相関する。カルボニルストレス消去系には、GLO1 以外にビタミン B6 があり、カルボニル化合物と結合して AGEs の腎排泄を促進し、メイラード反応も抑制する。症例では GLO1 活性が 50% まで低下していることから、血中 AGEs (ペントシジン) 濃度の上昇、およびカルボニル消去に動員されることによるビタミン B6 の低下が予測された。そこで、症例の末梢血を解析したところ、AGEs 濃度は対照の 3.7 倍に増加し、ビタミン B6 は対照の 20% レベルまで低下していた。

## まれな症例から一般症例への敷衍

症例ではまれな新規のフレームシフト変異をへ

テロ接合に持つことにより、GLO1 活性が 50% 低下するという大きな機能変化がもたらされていた。一般症例では、より軽度な活性低下を伴った頻度の高い多型が存在するのではないかと考え、GLO1 遺伝子の関連研究を行った。統合失調症 202 例と年齢・性別の一致した対照 187 例を用いて、データベースに登録されている 9 か所の SNP の頻度を比較した。その結果、3 つのハプロタイプで有意な関連を認めた。ハプロタイプが重なりあう部分の Glu111Ala は、有意ではないが Ala のアレルが統合失調症で高い頻度で認められた(患者 8%, 対照 5%)。特に Ala111 ホモ接合体は 4 例同定されたが、すべて統合失調症だった。そこで、Glu111 型と Ala111 型の GLO1 の cDNA に GFP を融合したコンストラクトを COS-7 細胞へ導入し、強制発現させた GLO1 蛋白を GFP で免疫沈降して回収し活性を測定した。その結果、Glu111 型より Ala111 型の GLO1 で活性が低かった。次に、Ala ホモ接合体 3 例の赤血球を用いて酵素活性を測定したところ、Glu/Glu, Glu/Ala 型のヒトより有意に GLO1 活性が低下していた(16% 低下,  $P=0.0003$ )。

50% 活性低下を伴うフレームシフト変異のヘテロ接合体だけでなく、一般症例にも 16% 活性低下を伴う Ala1111 ホモ接合体が存在すること

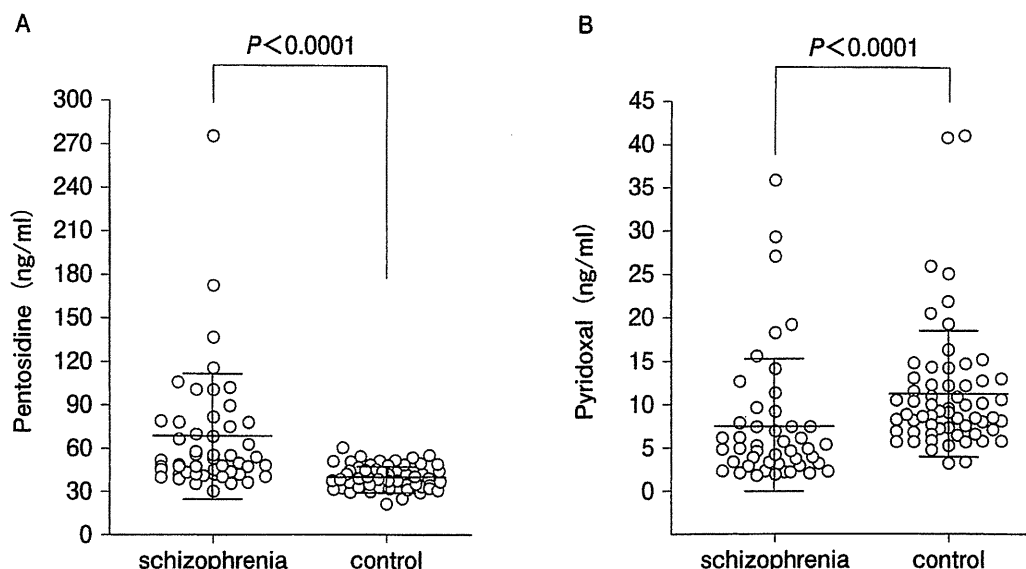


図2 統合失調症と対照の末梢血における AGEs とビタミン B6 濃度

DSM-IV で統合失調症と診断された患者 45 例と健常対照 61 例の末梢血を用い AGEs (ペントシジン) とビタミン B6 (ピリドキサル) を定量した。A : 血清ペントシジン濃度。B : 血清ビタミン B6 濃度。文献<sup>2)</sup>から一部改変して引用。

から、統合失調症には軽度に AGEs が蓄積している症例が広く存在する可能性があると考えた。そこで、AGEs の蓄積要因である糖尿病、腎障害、炎症性疾患を除外規定にして、45 例の統合失調症と 61 例の健常対照の末梢血を用いて AGEs とビタミン B6 を測定した。その結果、統合失調症では対照より有意に AGEs 濃度が上昇し ( $P < 0.001$ )、ビタミン B6 濃度が有意に低下していた ( $P < 0.001$ ) (図 2)<sup>2)</sup>。AGEs 蓄積の有無と患者・対照を  $\chi^2$  検定したところ、統合失調症は AGEs 蓄積と有意に関連した ( $\chi^2 = 28.69$ ,  $df = 1$ ,  $P < 0.0001$ , Odds 比 = 25.81, 95% 信頼区間 = 3.515~57.64)。ビタミン B6 低下の有無と患者・対照を  $\chi^2$  検定した結果、統合失調症はビタミン B6 低下と有意に関連した ( $\chi^2 = 25.90$ ,  $df = 1$ ,  $P < 0.0001$ , Odds 比 = 10.58, 95% 信頼区間 = 3.942~28.27)。

## 治療と予防

ビタミン B6 はピリドキサル、ピリドキシン、ピリドキサミンからなり、互いに平衡関係にある。生体内ではピリドキサルがほとんどを占め、今回計測したビタミン B6 もピリドキサル

である。カルボニル消去作用を持つのはピリドキサミンだけであり、市販のビタミン B6 (ピリドキサル) を服用しても、体内でピリドキサミンに移行する量は微量である。我々は、カルボニルストレスの改善効果を狙いピリドキサミンの第一相臨床試験を実施した。有害事象を認めず、Zucker fatty rat で AGEs 生成阻害に有効な 1 日暴露量 ( $AUC_{0-24}$ )  $46 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}^{1)}$  に達するピリドキサミン投与量も決定した。第二相試験を医師主導型試験として 2011 年 10 月 24 日に開始した。

また、遺伝子変異を持った症例については、カルボニルストレスが発症前から存在した可能性が考えられる。実際に、未服薬の ARMS (at risk mental state) 症例で、 $113.2 \text{ ng}/\text{ml}$  の AGEs を認めた (対照の平均 + 2SD ;  $55.2 \text{ ng}/\text{ml}$ )<sup>3)</sup>。こうした症例に顕在発症前からピリドキサミンの投与を行うことで、発症予防の可能性が期待できる。

## 考察

多発家系の発端者から、*GLO1* 遺伝子に新規のフレームシフト変異を同定し、この変異のヘテロ接合体では 50% の活性低下を認めた。症例では、カルボニル消去系に機能不全を招来し AGEs

が対照の 3.7 倍に増加し、カルボニルスカベンジャーであるビタミン B6 の枯渇を認めた。まれだが大きな活性低下をもたらす変異を持った症例において、顕著な AGEs 蓄積を同定し、これをプロトタイプとして一般症例に敷衍し 46.7% の患者で AGEs 蓄積を認めることができた (AGEs 蓄積あり >55.2 ng/ml; 対照の平均+2SD をカットオフ値)。強い効果の単一遺伝子が病態に関与することを予測し多発家系に注目したからこそ、顕著なカルボニルストレスを同定することができた。また、この症例をプロトタイプとしてとらえた結果、一般症例からもカルボニルストレスを見出せたと考える。発端第 1 症例が示したような 130 ng/ml を超える顕著な AGEs 蓄積と 3 ng を下回る顕著なビタミン B6 低下を併せ持つ症例は全体の 6% にすぎない。やみくもに検体を検討しても、カルボニルストレスを見逃した可能性が高かった。

対象から AGEs の増加要因である糖尿病、腎障害、炎症性疾患は除外してあるため、AGEs 蓄積を示した統合失調症は特発性のカルボニルストレスと考える。カルボニルストレスを認めた症例の一部は GLO1 の遺伝的活性低下が AGEs 蓄積に寄与したと考える ( $\chi^2=7.727$ ;  $df=1$ ;  $P=0.0054$ ; Odds 比=5.632)。しかし、フレームシフトや Ala111 ホモ接合体を認めた症例は一部であり、多くのカルボニルストレスの発生機序解明は不明である。GLO1 遺伝子に変異を持たない症例から、その後の解析で複数のカルボニル消去経路に異常を同定しており、統合失調症のカルボニルストレスにも異種性がある可能性が示唆された(未発表)。

統合失調症の死後脳解析や三次元 MRI での形態計測の結果、前頭葉—側頭葉ならびに視床の細胞構築や形態異常が知られている。カルボニルストレスとこれら脳病変との関連は、いまだに報告がない。Villarreal らは、培養神経細胞を用いた検討で、AGEs が受容体 (receptor for AGE; RAGE) を介して NF- $\kappa$ B シグナルを発生し、神経細胞死を惹起することを報告した<sup>11)</sup>。このこと

から、カルボニルストレスが NF- $\kappa$ B など炎症シグナルを介して神経毒性を生じている可能性が示唆される。RAGE は中枢神経系に広く発現しているため<sup>9)</sup>、AGEs による炎症シグナルは脳のどの部位でも発生し得ると考えられる。データベース<sup>9)</sup>によると、統合失調症で形態異常が報告された視床で RAGE の発現は高いが、特に視床とカルボニルストレスによる神経毒性の関連はまだ報告されていない。ただ、GLO1 のノックアウトマウスの脳を海馬、皮質、脳幹などに分けた予備的検討で、AGEs の蓄積に脳部位特異性が示唆された (Arai M, Dan T, et al. 未発表)。このことから、カルボニルストレスが発生しやすい脳局在が考えられるが、皮質をさらに分割した検討が今後の課題であると考えられる。

また、糖尿病がアルツハイマー型認知症の進行を早めることから<sup>10)</sup>、毒性 AGE 仮説 (toxic advanced glycation end products “TAGE” theory) としてカルボニルストレスと神経細胞死の関連が詳細に検討されている<sup>8)</sup>。しかし、これらは成人脳における AGEs の影響を検討したものである。GLO1 にフレームシフト変異を持つ症例や Ala111 のホモ接合体では、発症前かなり早期からカルボニルストレスを生じていた可能性が示唆される。こうした幼児期から AGEs シャワーを脳に浴び続けることによる神経発達への影響はまだ報告がなく、今後動物モデルを用いた検討が重要な課題となる。

#### 謝辞

本研究は、以下の先生方のご協力により実施されました。東京都立松沢病院の林直樹先生、黒田治先生、新里和弘先生、針間博彦先生、高柳陽一郎先生、大島健一先生、徳永太郎先生、石本佳代先生、五十嵐雅先生、東海大学医学部の湯澤公子先生、大阪大学の橋本亮太先生、福本素由乙先生、名古屋大学の尾崎紀夫先生、久島周先生、筑波大学の有波忠雄先生、岡山大学の氏家寛先生、理化学研究所の大西哲生先生、豊田倫子先生、千葉大学の伊豫雅臣先生、松澤大輔先生、橋本謙二先生、浜松医科大学の森則夫先生、中村和彦先生、土屋賢治先生、東北大学の段孝先生。

## 文献

- 1) Alderson NL, Chachich ME, Youssef NN, et al : The AGE inhibitor pyridoxamine inhibits lipemia and development of renal and vascular disease in Zucker obese rats. *Kidney Int* 63 : 2123-2133, 2003
- 2) Arai M, Yuzawa H, Nohara I, et al : Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 67 : 589-597, 2010
- 3) Arai M, Koike S, Oshima N, et al : Idiopathic carbonyl stress in a drug-naive case of at risk mental state *Psychiat Clin Neurosci* 65 : 606-607, 2011
- 4) Arolt V, Lencer R, Nolte A, et al : Eye tracking dysfunction is a putative phenotypic susceptibility marker of schizophrenia and maps to a locus on chromosome 6p in families with multiple occurrence of the disease. *Am J Med Genet* 67 : 564-579, 1996
- 5) Hovatta I, Tennant RS, Helton R, et al : Glyoxalase 1 and glutathione reductase 1 regulate anxiety in mice. *Nature* 438 : 662-666, 2005
- 6) Hwu HG, Lin MW, Lee PC, et al : Evaluation of linkage of markers on chromosome 6p with schizophrenia in Taiwanese families. *Am J Med Genet* 96 : 74-78, 2000
- 7) Miyata T, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa, et al : Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia : origin and significance of "carbonyl stress" in long-term uremic complications. *Kidney Int* 55 : 389-399, 1999
- 8) Sato T, Iwaki M, Shimogaito N, et al : TAGE (toxic AGEs) theory in diabetic complications. *Curr Mol Med* 6 : 351-358, 2006
- 9) Systems Biology and Medicine Database ([http://www.lsbm.org/site\\_e/database/](http://www.lsbm.org/site_e/database/))
- 10) Valente T, Gella A, Fernández-Busquets X, et al : Immunohistochemical analysis of human brain suggests pathological synergism of Alzheimer's disease and diabetes mellitus. *Neurobiol Dis* 37 : 67-76, 2010
- 11) Villarreal A, Aviles Reyes RX, Angelo MF, et al : S100B alters neuronal survival and dendrite extension via RAGE-mediated NF- $\kappa$ B signaling. *J Neurochem* 117 : 321-332, 2011
- 12) Wright P, Donaldson PT, Underhill JA, et al : Genetic association of the HLA DRB1 gene locus on chromosome 6p21.3 with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153 : 1530-1553, 1996



## 日本精神分析的精神医学会第 10 回大会

会 期 2012 年 3 月 16 日(金)~18 日(日)

会 場 アステールプラザ(☎ 730-0812 広島市中区加古町 4-17 ☎ 082-244-8000)

## プログラム

3 月 16 日(金) プレコングレス(症例検討会)

3 月 17 日(土) 教育研修セミナー, パネル「今後の学会の教育研修のあり方」

3 月 18 日(日) 学会長講演, 特別講演(森信繁: 広島大学精神科), シンポジウム「精神的パーソナリティ」など

会 長 衣笠隆幸(広島市精神保健福祉センター)

実行委員長 浅田 護(浅田病院)

学会本部 「日本精神分析的精神医学会第 10 回大会事務局」

☎ 730-0037 広島市中区中町 8-6 フジタビル 3F

広島精神療法精神医学研究会附属研究所内

Fax 082-541-1160 e-mail : jaappl0@yahoo.co.jp

(お問い合わせは Fax またはメールにてお願いいたします)

## Pyridoxamine; a new medication for psychiatric disorders

Masanari Itokawa<sup>1</sup>), Makoto Arai<sup>1</sup>), Toshio Miyata<sup>2</sup>)

<sup>1</sup> Tokyo Institute of Psychiatry, <sup>2</sup> Tohoku University

We reported that 17% of schizophrenia yielded carbonyl stress with high plasma pentosidine and low serum pyridoxal in spite of no physical complications such as diabetes mellitus and renal dysfunction<sup>1</sup>). Of those psychiatric patients with carbonyl stress, we found several schizophrenia having novel frameshift mutations in glyoxalase 1 (*GLO1*) gene with 50% reduction of enzymatic activity and homozygout of Ala allele of Glu111Ala in the gene concomitant with 16% less active *GLO1*. Carbonyl stress was suggested to be involved in pathophysiology of schizophrenia in those patients since cases carrying genetic *GLO1* deficit could suffer from the stress before onset of the disease. Clinical characteristics of schizophrenia with carbonyl stress suggested that improvement of the stress is a new therapeutic way of psychiatric disorders based upon the following three observations. 1) Plasma pentosidine level is significantly low in outpatients than that of hospitalized cases, 2) positive and negative syndrome scale (PANSS) is significantly correlated with plasma levels of pentosidine, 3) a longitudinal follow up study showed decrease of pentosidine levels accompanied with improvement of psychotic symptoms that are less sever PANSS after follow up compared to that of beginning of the observation. Depletion of vitamin B6 (pyridoxal) might reflect elevated carbonyl stress induced by *GLO1* defects and other unknown factors in these patients. Agents able to inhibit AGEs formation or entrap carbonyl compounds may also prove to be of therapeutic value, if carbonyl stress is directly linked to schizophrenic signs and symptoms. We regard pyridoxamine as a novel medicine for schizophrenia with carbonyl stress because it inhibits the formation of antigenic advanced glycation end-products<sup>2</sup>). We have done Phase I trial using pyridoxamine and detected sufficient AUC<sup>3</sup>) without any adverse events.

Current antipsychotic medicines can significantly improve positive symptoms such as delusion and hallucination but are less effective for negative symptoms including flattened affect and psychomotor retardation. Approximately 30% of patients are treatment resistant against neuroleptic medications. Almost all of the antipsychotic medicines work by altering the level of neurotransmitter of central nervous system. Carbonyl stress is a new target of medication for schizophrenia without neurotransmitter based concept of therapeutics and inhibiting the stress by pyridoxamine is expected to cure negative symptoms and treatment-registrant cases using conventional medications.

### References

1. Arai M, Yuzawa H, Nohara I, Ohnishi T, Obata N, Iwayama Y, Haga S, Toyota T, Ujike H, Arai M, Ichikawa T, Nishida A, Tanaka Y, Furukawa A, Aikawa Y, Kuroda O, Niizato K, Izawa R, Nakamura K, Mori N, Matsuzawa D, Hashimoto K, Iyo M, Sora I, Matsushita M, Okazaki Y, Yoshikawa T, Miyata T, Itokawa M, Enhanced Carbonyl Stress in a Subpopulation of Schizophrenia. Arch Gene Psychiatry 67:589-597 2010
2. Booth AA, Khalifah RG, Hudson BG. Thiamine pyrophosphate and pyridoxamine inhibit the formation of antigenic advanced glycation end-products: comparison

- with aminoguanidine. *Biochem Biophys Res Commun.* 220:113-119 1996
3. Alderson NL, Chachich ME, Youssef NN, Beattie RJ, Nachtigal M, Thorpe SR, Baynes JW. The AGE inhibitor pyridoxamine inhibits lipemia and development of renal and vascular disease in Zucker obese rats. *Kidney Int.* 63(6):2123-2133 2003

**Correspondence:**

Masanari Itokawa, MD, PhD,  
Project Leader, Project for Schizophrenia Research,  
Tokyo Institute of Psychiatry, 2-1-8 Kamikitazawa, Setagaya, Tokyo 156-8585, Japan  
Tel: +81-3-3304-5701 (ext. 527), Fax: +81-3-3329-8035, e-mail address: itokawa-  
ms@igakuken.or.jp

## 「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

太田 敏男<sup>1)</sup>, 吉田 寿美子<sup>2)</sup>, 綱島 宗介<sup>3)</sup>,  
戸塚 貴雄<sup>1)</sup>, 渡邊 貴文<sup>1)</sup>, 豊嶋 良一<sup>1)</sup>

Toshio Ota, Sumiko Yoshida, Sousuke Tsunashima, Takao Totsuka,  
Takafumi Watanabe, Ryoichi Toyoshima: Visual Presentation of Psychiatric Clinical  
Decision-making by "Graphic Assessment Sheet for Diagnoses and Treatments"

精神科診療において、外来初診時や入院初期などの場合、病歴や検査などの情報把握が時間的に間に合わない、病気が初期段階にあるため典型的症状が出揃っていない、などの理由で、情報の不完全な状況に遭遇することは多い。しかし、それでも医師は、その時点において、得られている情報を活用して何らかの合理的判断と対処をしなければならない。こうした不完全情報下での合理的判断と対処、すなわち意思決定を行うための枠組みは、昨今のわが国の精神科診療において、ますますその重要性を増している。その理由として、新臨床研修の開始によって経験や目的意識の異なる医師の併診の機会が格段に増え、精神科医療の不完全さが残存する中で理解の食い違いが生じやすくなっていること、昨今ますます患者や家族に対する正確な説明が求められるようになってきていること、などが挙げられる。筆者は、以前、不完全情報下での意思決定の枠組みとして、ベイズ統計学に基づく意思決定問題の枠組みについて述べた。今回は、上記のような背景から、この枠組みを「診療選択肢評価図」として可視化することにより不完全情報下での意思決定イメージを医師間で共有しやすくすることを試みた。具体的には、意思決定のための諸要因や変数を1枚の図に配置し、診断選択肢の確率や対処選択肢の利益・不利益の程度を視覚的に示せるように工夫した。本稿では、まず「診療選択肢評価図」について単純な仮想症例などで説明し、ついで急性期病棟の実症例における試行を提示した。最後に、本方法の有用性、限界、今後の課題などについても考察した。

<索引用語：精神科，不完全情報，臨床的意思決定，可視化，コミュニケーション>

### I. はじめに

精神医療において、個々の症例が類型化し切れない個別性を持つことは、しばしば指摘されることである。精神現象の表現形がさまざまな文化や個人の生活背景に依存することを考慮すれば、それは当然のことであろう。しかし、そうではあ

っても、診断という類型化の重要性は揺らぐものではない。多くの類型化の中でも、方向性決定という面で診断が最も重要であることは、言を待たない。

ところで、精神科の急性期病棟や初診外来などで仕事をしていると、特に患者との出会い初期に

著者所属：1) 埼玉医科大学神経精神科, Department of Neuropsychiatry, Saitama Medical School

2) 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院精神科, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry

3) 医療法人社団宗仁会武蔵野病院, Sojinkai Musashino Hospital

受理日：2011年4月2日

において、診断に関連して重要な問題に行き当たる。それは情報の不足や不確かさという問題である<sup>7)</sup>。その問題の由来として、第1に、病歴、症状、検査所見などの情報がまだ判明していないために量的にも質的にも限定されていることが挙げられる(「病態判明プロセス」<sup>8)</sup>)。これは situation variance, information variance<sup>9)</sup>などに相当することがらとも言える。第2に、より深刻なこととして、精神疾患が初期段階にあるために症状が展開し切っていない場合のあることが挙げられる(「疾患展開プロセス」<sup>8)</sup>)。これは subject variance<sup>9)</sup>に相当するとも解釈できる。例えば、統合失調症初期には、典型的な幻聴、興奮、錯乱などは存在せず、微妙な自他対立感や閉じ籠もりといった症状しか見られないことがある。うつ病でも、初期に特有な非特異的身体症状のみが先行する症例をとときどき見かける。

情報の限られたこうした段階では、「基準に基づいて診断を確定し、その診断に基づいて治療する」という枠組みは、必ずしも役に立たない。なぜなら、すでに指摘したように、そもそもこの段階では情報不足で診断は確定しえないのであるが、我々医師は、確定する前であってもその時点時点において、それまでの情報を最大限に生かしたうえで、可能な限り今後を予測し、本人や家族にその段階での見通しを説明し、看護師に必要な指示を出し、処方を書き、注射や緊急検査をオーダーしなければならないからである。

筆者は、今日の未熟な段階の精神医学において、診療は多かれ少なかれ不完全情報下<sup>5)</sup>で行われること<sup>6)</sup>、そして「分類問題の枠組み」よりもベイズ統計学<sup>5)</sup>の構造に準拠した「意思決定問題の枠組み」が重要であることを論じた<sup>7)</sup>。その際、単にその時点で対症療法や状態像治療を行うだけでは不十分であり、将来展開しえる複数の疾患を具体的に想定したうえで治療を組み立てることが重要であることを強調した。また、その議論の延長として、ひとつの病態に対して複数の疾患の確率数値セット、すなわちベクトルを与え、そのベクトルを診断とみなす「ベクトル診断」の考え方を

紹介した<sup>8)</sup>。

昨今、「意思決定問題の枠組み」や「ベクトル診断」のような考え方は、重要性を増していると感じる。そのひとつの要因として、数年前に始まった新臨床研修が挙げられる。これにより、経験の豊富な専門医、経験数年程度の中間的指導医、後期研修医、1~2ヶ月だけ回る初期研修医といった極端に経験・立場に差のある医師が、不完全情報下で同じ患者を診る機会が増えている。もうひとつの要因として、人々の権利意識の高まりとともに、受療者側との意思疎通の重要性が高まったことが挙げられる。たとえ不完全情報下であっても、医師は受療者側に対して説明をしなければならない。しかし、この状況で実態に合わない確定的な説明をすることは、時として危険を伴う。実態が不完全情報下であるときには、それを前提とした枠組みに準拠し、実態をそのまま説明するべきであろう。

そこで、筆者は、「意思決定問題の枠組み」<sup>7)</sup>や「ベクトル診断」<sup>8)</sup>を診療現場に容易かつ効果的に導入する工夫を試みた。具体的には、意思決定のための要因とその関連を視覚的に1枚の図に配置する方法を考えた。そして、急性期病棟症例で若干の試行を行った。本稿では、その方法を単純な仮想症例で提示し、次いで実症例での試行を述べ、最後に有用性、限界、今後の課題などについて考察してみたい。

なお、今回作成した図示法は、表構造の一部を図式化したものなので図と表の両側面を有しているが、ここでは図示という面を重視し、「診療選択肢評価図(略して単に「評価図」)」と呼ぶことにする。また、ベイズ統計学の真骨頂のひとつは、事前確率と追加情報からベイズ定理に基づいて事後確率を得る数値的プロセスであるが<sup>1,2,5,6)</sup>、これは図示法を提示するという本稿の主題からは外れるので、割愛する。



表1 診療状況の構造と意思決定問題の構造との対比

診療	ベイズ的意思決定
疾患	自然の状態
治療	行動
治療結果 改善, 治癒 悪化, 死亡, 副作用	価値 効用 損失
初期診断(または診断の出現頻度)	事前確率
経過観察や検査所見	追加情報
観察・検査後の診断	事後確率

## II. 診療選択肢配置図の構成要素, 配置, およびその応用

### (1) 診療状況の構造

まず, 診療状況を構成する部品(要素)を意思決定過程と対比して, 表1に示す(太田(2000)<sup>7)</sup>から引用)。

初期段階における診療選択肢評価図に必要な主要構成部品は, 表のうち, 上から4行, すなわち疾患, 治療, 治療結果〔効用(改善, 治癒など)と損失(悪化, 死亡, 副作用など)], および初期診断〔事前確率〕である。まず, 初期情報により想定される1病態ごとに可能性のある複数の疾患が列挙される。そのそれぞれの疾患の可能性の評価が初期診断であり, 確率論的表現<sup>5)</sup>を使えば, 事前確率である。治療も複数の選択肢がある。そして各治療選択肢の効用と損失がそれぞれの疾患ごとに事前に想定される。

これらの中で問題となるのは, 初期診断(事前確率)のデータも治療選択肢別・診断別の効用・損失のデータもほとんどないという現実である。これは医療だけの問題ではなく, 事業経営(特にベンチャー企業)のような場合でも, ベイズ統計学を応用する際に起こりえる問題である。ベイズ統計学<sup>5)</sup>では, このような場合, 個人的経験に基づく「主観的確率」<sup>3~5)</sup>を導入する。福井<sup>1)</sup>は, 診療状況について, 「“非常に高い確率で”とか, “おそらく”, “可能性あり”, などといったあいまいな言葉のかわりに, 何らかの検査を行う前の事

前確率は, 0.9, 0.75, 0.5, 0.25, 0.1程度の大まかな数値で考えるようにすれば, 定量的な事後確率の推測は十分可能となろう」と述べているが(p.72), これも一種の主観的確率である。もちろん, 疾患の事前確率は, 外来初診や入院時の疾患統計があればそれを用いることができるし, 治療の効用や危険も統計を蓄積することはできる。そうしたデータが利用可能であれば, 当然ながら, そちらを優先するべきである。

初期段階の事前確率は, 一定期間の診察・検査後に, その間の追加情報により, ベイズ定理に基づいてより事実に近い事後確率に修正される<sup>1,2,5,7,8)</sup>。これはそのさらにあとの診察・検査にとっては事前確率となり, さらに追加情報で修正を受けていく。

診療状況におけるこれらの部品の必要性について, 症例を挙げて説明する。

【症例1】47歳の女性。某年12月入院。

- 興奮および錯乱様状態にて当科外来から入院となった。一度精神科入院歴があり, 外来時診断は心因反応疑いで, きっかけは法事であった。今回も法事を契機として異常言動が出現した。泣き喚き, まとまりが悪い。本人はそうした言動を想起できないこともある。また, 若い頃に「霊が見える, 声が聞こえる」といったエピソードのあったことも判明している。
- 入院ごく初期の主治医団のミーティングで, 指導医が「入院後によく観察した結果, 興奮・錯乱は消褪しているのにまとまりがあまりに悪い。若いときに幻聴様の症状もあったし, 一応統合失調症も念頭に置いた方がいい」という意見を述べた。回診医(筆者)も治療的有用性という見地から賛同した。
- ミーティング直後の当科定例カンファランスで, 担当研修医は, 「心因反応ということでの入院でしたが, 統合失調症の妄想型だと考えています」と説明した。
- 外来担当医は, 「私は解離性障害の可能性の

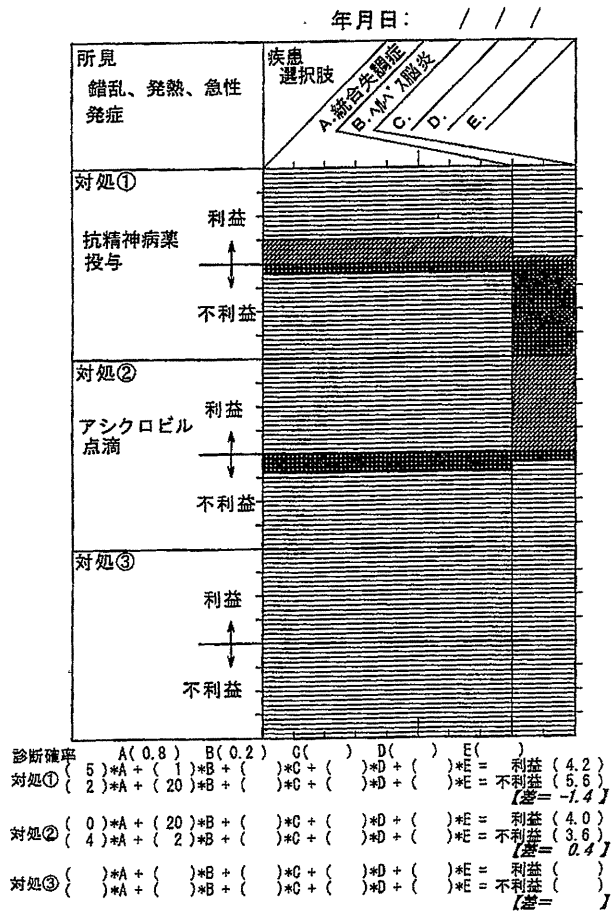


図1

方が強いと考えている。被暗示性も強い」とコメントした。

この議論を聞いて筆者は、研修医の受け取り方だけが大きく外れており、他の3者は、言葉は違うものの、考えていることは案外近いのではないかと感じた。

具体的には、筆者は下記のように推測した。

5. 外来医はその時点までの情報で診断を、反応性の解離性障害と結論づけていた（従来病名「心因反応」の範疇）。
6. 指導医は、思路障害がかなり目立つという自身の観察結果、若い頃から幻聴様体験があったという陳述、などを追加情報とし、統合失調症をも念頭に置く必要性を感じた。ただし、それはあくまでも、統合失調症を見逃すことによる損失を大きく見積もったことであって、統合失調症の可能性（数

学的確率）自体が非常に大きいと考えたわけではなかった。統合失調症を想定したいと発言したのは、指導的意味合いを込めたことであった。

7. 筆者（回診医）は、意思決定過程の枠組みを意識していたので<sup>7)</sup>、その見地から指導医の方針を支持する発言をした。
8. 研修医は、指導医や回診医の、疾患の数学的確率と対処の価値とを別に考えるという考え方が理解できていなかった。その結果、指導医の「統合失調症をも考えなければならない」という文言のみが頭に残った。そして、外来医の「解離性障害」という診断を指導医が「統合失調症」に変更したと曲解した。
9. 指導医自身も、疾患の数学的確率と対処の価値との分離を明確には意識していなかった。そのため、研修医の曲解は訂正されないうままになってしまった。

この例は、診断未確定の状況において精神科ベテラン医師は意識するか否かにかかわらず「意思決定問題の枠組み<sup>7)</sup>」で考えていること、研修医はそういう考え方に慣れていないこと、そして判断の枠組みの違いにより理解のすれ違いが起これることを示している。このことから、診療状況における判断の枠組みを関係者に見える形で提示することの重要性がうかがえる。

(2)診療選択肢評価図の構成：仮想症例による説明

診療選択肢評価図は、診療状況における判断の諸要素を1枚の図に配置し、判断の枠組みを視覚的に提示できるように工夫したものである。まず、この評価図の使い方を、単純な仮想症例を用いて説明する。

【仮想症例】発熱を伴う錯乱状態患者

この仮想症例は、筆者が以前<sup>7)</sup>述べたケースをそのまま用いたもので、「救急入院となった発熱を伴う急性錯乱状態患者」である。評価図を図1に示す。作成時点は入院当日とする。

1. 疾患選択肢はA. 統合失調症とB. ヘルペ

ス脳炎とする。

2. 疾患の確率はそれぞれ 0.8, 0.2 とする。
3. 対処選択肢は①抗精神病薬投与と②アシクロビル点滴とする。
4. 対処選択肢ごとの治療結果の見通し、すなわち利益と不利益は、以下のように想定する。説明のための例なので、ここでは数値の妥当性は議論しない。

①対処選択肢＝抗精神病薬投与

- A. 疾患が統合失調症だったとした場合  
利益：5 (症状改善が見込めるから)  
不利益：2 (薬の副作用があるから)
- B. 疾患がヘルペス脳炎だったとした場合  
利益：1 (多少の鎮静が得られる)  
不利益：20 (治療が手遅れになる)

②対処選択肢＝アシクロビル点滴

- A. 疾患が統合失調症だったとした場合  
利益：0 (効果はまったくない)  
不利益：4 (治療遅延, 経済的コスト)
- B. 疾患がヘルペス脳炎だったとした場合  
利益：20 (脳の非可逆的侵襲の回避)  
不利益：2 (経済的コスト)

ここで、利益と不利益の数値に単位はなく、相対的なものである。頭に描いた判断がイメージ化できていることが重要である。

さて、我々が決断すべきは、どちらの対処選択肢を選ぶかということである。その基準となるのは、図で、斜線部分 (薄く見える部分) すなわち利益の期待値が格子部分 (濃く見える部分) すなわち不利益の期待値よりどれくらい大きいかである。「利益－不利益」を「実質利益」と呼ぶことにして言い換えると、実質利益の期待値が最大となる対処選択肢を選ぶことである。疾患確率は統合失調症の方が高いが、斜線部分の優位性はヘルペス脳炎の治療である対処②の方が若干上のように見える。計算してみると、図の説明に示すように、①抗精神病薬投与の実質利益の期待値 (斜線の総面積－格子の総面積) は -1.4, ②アシクロビル点滴のそれは 0.4 となり、やはり②の方に軍配が上がる。

(3)応用例

次に、実際例に応用してみる。複数の医師が同じ時点で横断的に評価した場合と 1 人の医師が縦断的に 2 回評価した場合とを挙げる。

3-1. 横断的評価：同じ時点での複数人評価

【症例 2】52 歳の女性。某年 11 月某日入院。

入院時点までに得られた所見の要点は以下のようであった。

- ・30 歳代から他罰的言動があったが、詳細は不明。
- ・近年閉じこもりがち。近所の植木の枝に対して攻撃的な電話、親戚に対して被害的な言辭などが目立つ。
- ・4 月「電波で嫌がらせをされる」、精神科受診、糖尿病も発覚。
- ・10 月下旬異常言動のために近所から警察通報されたことあり。
- ・生活行動上、「電波、指令、妖怪」といった発言が目立つ。体調不良を被害的に解釈。作為体験、幻聴的行動、攻撃的、家事はやるが洗濯が異常に執拗。
- ・入院時、表情や態度は硬く、ラポールが悪い。しかし、礼節は保持され、思路障害は目立たない。病識はない。
- ・心因は不明。

この症例について、(後期)研修医と指導医に入院時点の評価や判断について、評価図に記入を求めた。筆者自身 (回診医) も記入した。図 2 に 3 者の評価図を示す。

指導医は図 2 a のように考えた。疾患選択肢は、A. 統合失調症、B. 血管性の脳器質性疾患、C. 糖尿病性の症状性疾患、D. 認知症、E. その他の 5 つで、各疾患の主観的確率は図のように 0.6, 0.1, 0.1, 0.1, 0.1 であった。また、対処選択肢として、①経過観察、②抗精神病薬、そして③全身状態改善最優先 (特に高血糖) を考え、利益と不利益の主観的評価は図に示すように想定した。図で斜線 (=利益の期待値) が格子 (不利益の期待値) を凌駕する度合いの大きいのは、②抗精神病薬投与らしいとわかる。計算でも、図の説明の

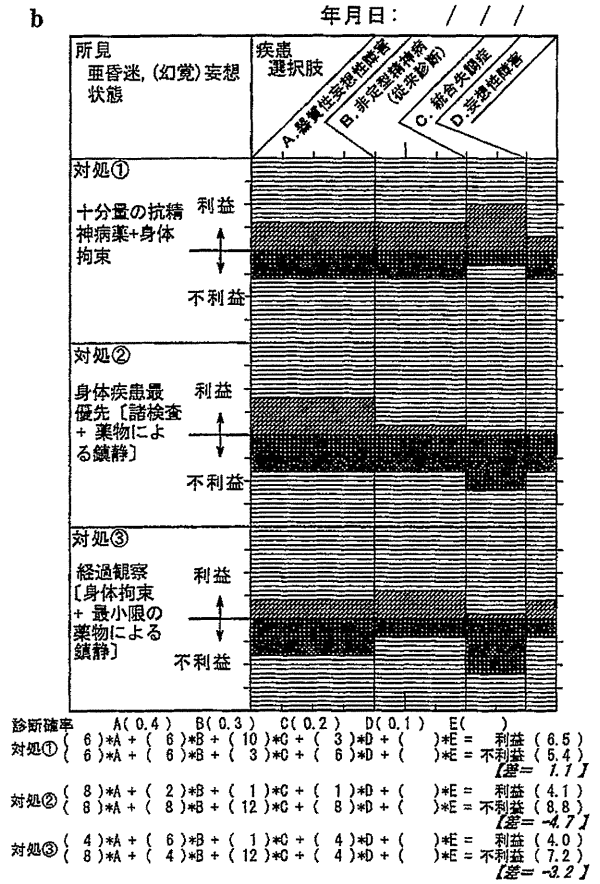
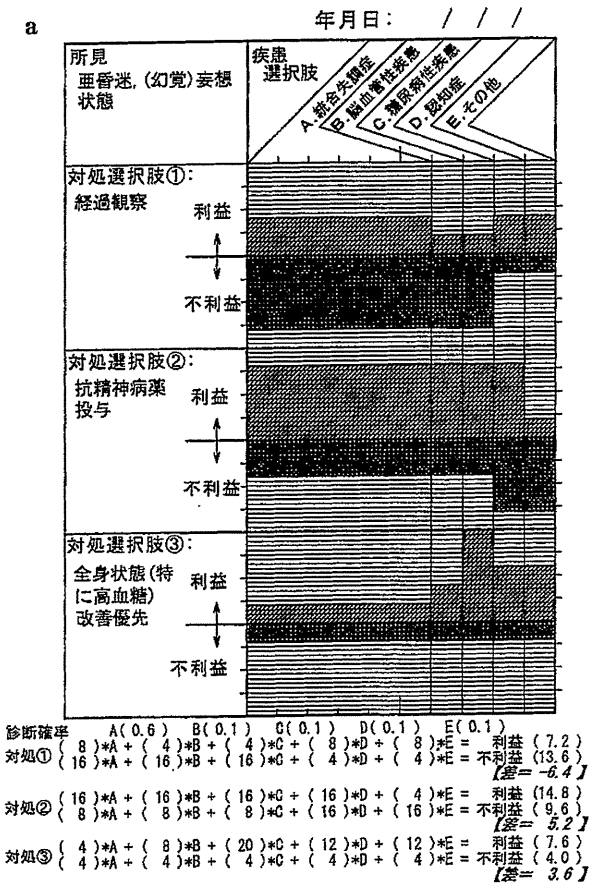
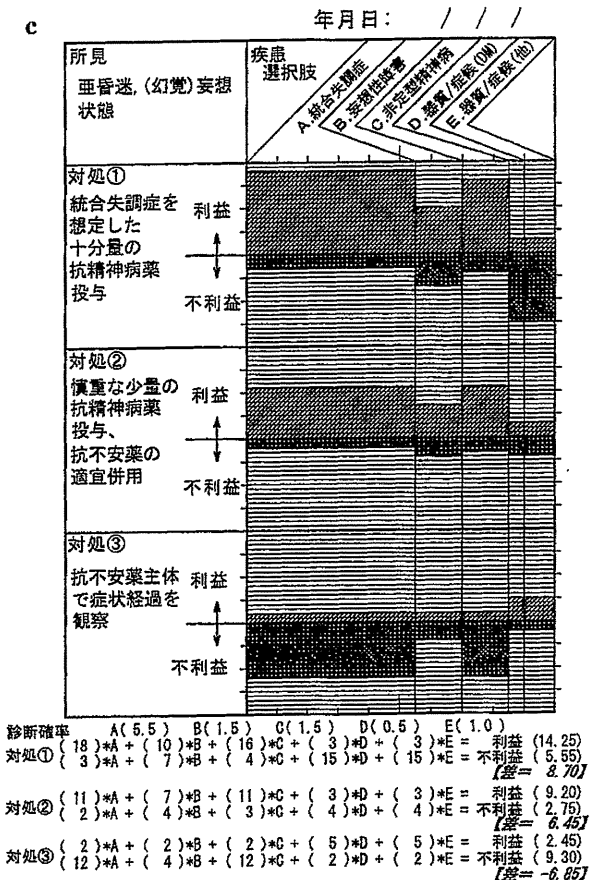


図 2



とおり、そのことが裏付けられる。

ただし指導医は、グループ内での討論において、統合失調症の可能性を大きく考えることは当然で既知のことと捉えていたようで、むしろ脳器質性・症状性疾患を見逃すことの重大性について強調して発言していた。

研修医の記入結果は指導医とかなり違っていた。疾患選択肢として、A. 器質性妄想性障害、B. 非定型精神病〔従来診断の〕、C. 統合失調症〔妄想型〕、D. 妄想性障害の4つを考え、主観的確率は、0.4、0.3、0.2、0.1とした。対処選択肢として、①十分量の抗精神病薬+隔離拘束、②身体疾患最優先〔諸検査+薬物による鎮静〕、③経過観察〔隔離拘束+最小限の薬物による鎮静〕を考え、その利益と不利益は図2bのように評価した。図から、選ぶべき選択肢は①と思われ、計算でもそのことが裏付けられる。

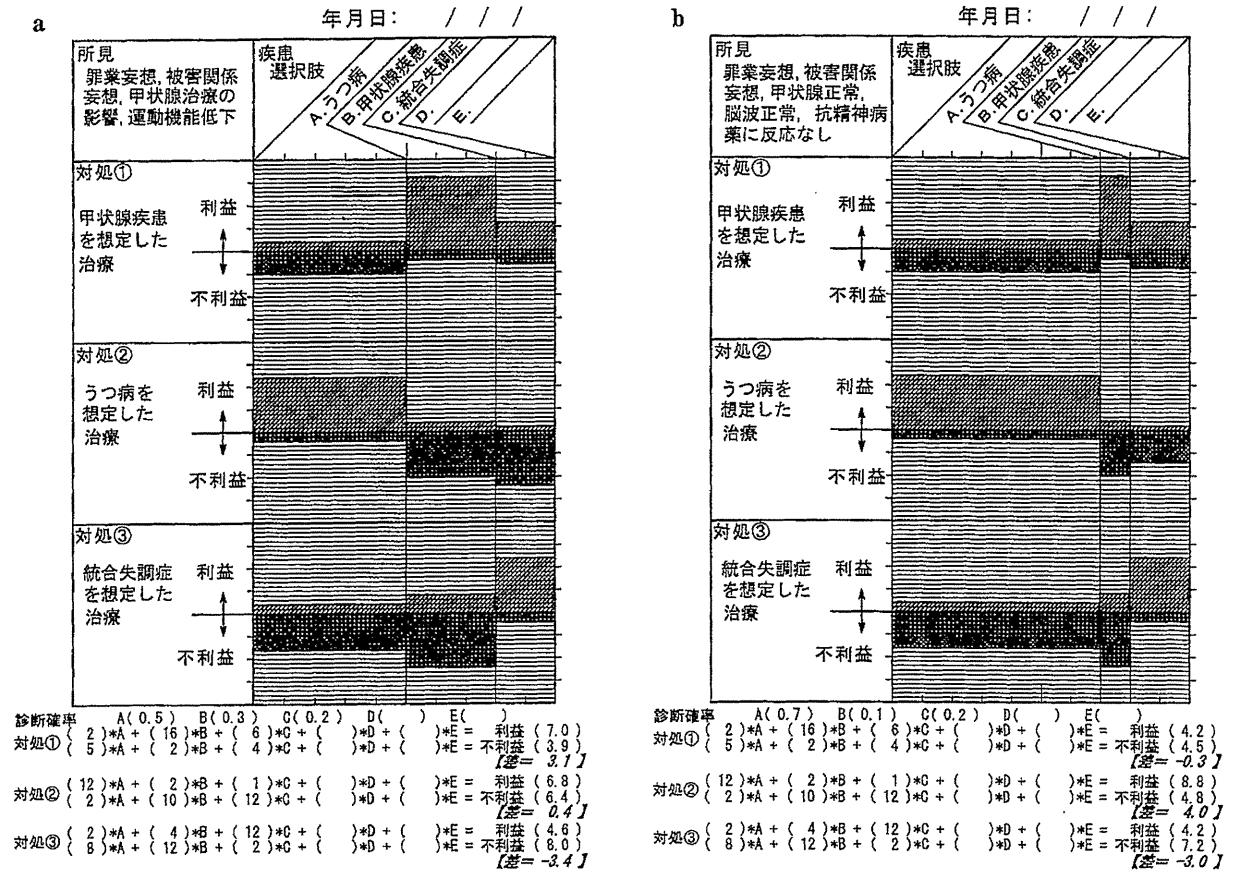


図 3

回診医の考えは、どちらかと言えば指導医に近かった。暫定的な疾患選択肢として、A. 統合失調症 [遅発性パラフレニアを含む], B. 妄想性障害, C. 非定型精神病 [従来診断の], D. 脳器質性・症候性疾患 [糖尿病関連], E. 脳器質性・症候性疾患 [糖尿病以外] の5つを考え、対処選択肢としては①統合失調症を想定した十分量の抗精神病薬, ②慎重な比較的少量の抗精神病薬 (場合により気分安定薬なども併用), ③抗不安薬主体で経過観察の3つを想定した。疾患と対処に関する評価は視覚的・直感的に紙上で検討し、図2cのようにした。選択する対処選択肢は図からも計算上も①十分量の抗精神病薬となる。

3-2. 縦断的評価: 1名による複数回評価

【症例3】48歳の女性。某年3月某日入院。

<入院当日>

本例の評価図を図3aに示す。

入院時の所見をまとめると、

- ・罪業妄想, 被害・関係妄想, 自殺念慮。病識なし。
- ・甲状腺疾患の治療後に精神科の服薬を中断, それに一致して悪化したらしい。
- ・半身の「運動機能低下」の訴えあり。
- ・体動の遅鈍化傾向。

主治医は、疾患選択肢として、A. うつ病, B. 甲状腺関連の症状精神病, そしてC. 統合失調症の3つを考え、対処選択肢として、①症状精神病を想定した対処 [=甲状腺を含めた症候性・器質性疾患の徹底した検査, 比較的少量の抗精神病薬], ②うつ病を想定した対処 [=抗うつ剤をしっかりと使用, 一般的レベルの身体的検査], そして③統合失調症を想定した対処 [=抗精神病薬をしっかりと使用, 一般的レベルの身体的検査] を考えた。各疾患選択肢および対処選択肢の主観

的確率は図のとおりである（根拠は省略）。

図から、利益が不利益を凌駕する度合いの最も高い対処選択肢、すなわち斜線が格子を凌駕する度合いが最も大きいのは「①症状精神病を想定した対処」らしいことがわかる。念のため面積を計算すると、①②③の実質利益期待値はそれぞれ3.1, 0.4, -3.4となり、そのことが裏付けられる。

〈5日後〉

5日後時点の評価図を図3bに示す。

若干の追加情報が得られた。

- ・バセドウ氏病だが、現在機能障害なし。
- ・脳波では異常なし。
- ・抗精神病薬数日使用で反応に乏しい。

これに基づいて、主治医は、症状精神病の確率を下げ、その分をうつ病に回し、主観的確率を0.7, 0.1, 0.2に変更した。

図から、利益が不利益を凌駕する度合いの最も高いのは、初回と違い、「②うつ病を想定した対処」となっている。計算でも、図の説明のように、①②③の実質利益期待値はそれぞれ-0.3, 4.0, -3.0となり、②の選択が妥当であることが裏付けられる。

### III. 考 察

以上、不完全情報下での診療状況の諸要因をわかりやすく提示する工夫について述べた。目的は、自身の診療上の意思決定、他医師とのコミュニケーション、患者や家族への説明などに役立てることであった。この評価図を使うに当たって最も重要なのは、何度も言及したように、頭の中の判断過程を視覚的に出力することである。数値計算用データがあればそれに越したことはないが、描き出して、それをもとに説明や議論といった活動に役立てることが第1の目的である。

本稿では方法の記述に重点を置いたため、試用者の感想などに関する記述は割愛した。今後まとまった数の施行を行って有用性を検討する必要がある。ここでは、今回取り上げた症例の担当医をはじめ、過去に試用を依頼した研修医や指導医

には概ね好評であったこと、意外にも理解困難を訴える者がいなかったこと、などを述べるに止めたい。

この方法は、十分な情報を集め、診断を確定し、エビデンスに基づいた治療を行うという一般的な方法を否定するものではない。むしろ著者の意図は、現在の精神医学の不完全性とそれに由来する不完全情報下での診療状況（特に入院初期や初診時）を直視し、一般的な方法が通用しない部分を補完しようというものである。このことは確認しておきたい。

ところで、我が国では昨今、診療報酬の包括支払い方式が次第に一般的となりつつある。精神科は従来その対象から外されていたが、今後は対象に含まれる可能性がある。その際、大きな問題になると思われるのは、診断と治療との対応の問題である。身体疾患では、「まず診断を確定し、その診断に対応する評価・治療セットを選択する」という行き方が有用であろう。しかし、病因の不明な疾患が大半を占める精神科においては、診断基準という約束事を持ち込むことで形式的には確定診断は得られるが、それはあくまでも約束事であって、自然現象そのものではない。つまり、確定診断とはいっても、それはいわば仮の確定診断である<sup>9)</sup>。したがって、上記のような身体疾患のモデルをそのまま持ち込むことは、肝心の治療効果の最適化を阻害する危険性がある。対応を若干緩く考えたうえで結果を観察しながら試行錯誤と微調整を行うという方針の方が、最適化に至る可能性は高いのである。経験のある精神科医は、このことを理解できる。しかし、他科の医師や医師以外の職種の人にはこうした精神科の特殊性は理解されにくい。本稿の図示法が、現段階の精神医学のこうした不確定性という側面を意識化する意味で、包括支払い方式に伴う精神科治療の画一化の防止にも役立つことを期待したい。

本稿で示した評価図には、いくつかの重大な限界がある。

最大の限界は、確率計算<sup>1,2,5,6)</sup>のためのデータベースが不足していることである。本稿では、個

人経験に基づく主観的な印象をそのまま図示する方法をとった。現段階で我々の日常的診療が、ある程度はデータに準拠しつつも、かなりの部分個人的経験を取り入れざるを得ないのが実態である以上、こうした方法には、十分に意味がある。実際、過去にも主観的確率を診療に取り入れるための方法は報告されている<sup>3,4)</sup>。しかし、客観的データベースが使えるのであれば、それに越したことはない。今後、各診断の出現率や各診断中の主な所見の出現率などの基本データの蓄積が望まれる。

もうひとつの限界は、疾患分類システムの問題である。すでに指摘したように、現在の疾患分類システムは概ねよく検討されたものであり、実際に広く使われている。しかし、意思決定の枠組みに用いるには不十分な点がある。意思決定のためには、各疾患の概念は治療反応性や経過などの時間縦断的特性をより十分に含む必要がある。また、経過を追ううちに他の診断に移行するような暫定的分類や煩雑な細分類は撤廃して診断単位をより大きくまとめ、それらは、DSM-IVの気分障害の“specifiers”のように、疾患内部のバリエーションとする方が実際的であろう<sup>7)</sup>。今後、臨床的意

の出現が望まれる。

#### 文 献

- 1) 福井次矢：臨床医の決断と心理。医学書院，東京，1988
- 2) 古川壽亮，神庭重信編：精神科診察診断学—エビデンスからナラティブへ—。医学書院，東京，2003
- 3) Giovanni, P.: Modeling in medical decision making: a Bayesian approach. John Wiley & Sons, Ltd, 2002
- 4) Gustafson, D.H., Sainfort, F., Johnson, S.W., et al.: Measuring quality of care in psychiatric emergencies: construction and evaluation of a Bayesian Index. Health Service Research, 28; 131-158, 1993
- 5) 森田優三：意思決定の統計学（講談社現代新書）。講談社，東京，1971
- 6) 太田敏男，山内俊雄：意思決定問題としてみた精神科診療の構造について。精神科診断学，6；45-46，1995
- 7) 太田敏男：精神科における「意思決定問題の枠組み」の重要性について。精神経誌，102；1015-1029，2000
- 8) 太田敏男：「ベクトル診断」の紹介—伝統的診断方法の定式化の観点から。精神医学，48；529-537，2006
- 9) Spitzer, R.L., Endicott, J., Robins, E.: Clinical criteria for psychiatric diagnosis and DSM-III. Am J Psychiatry, 132; 1187-1192, 1975

Visual Presentation of Psychiatric Clinical Decision-making  
by “Graphic Assessment Sheet for Diagnoses and Treatments”

Toshio OTA<sup>1)</sup>, Sumiko YOSHIDA<sup>2)</sup>, Sousuke TSUNASHIMA<sup>3)</sup>,  
Takao TOTSUKA<sup>1)</sup>, Takafumi WATANABE<sup>1)</sup>, Ryoichi TOYOSHIMA<sup>1)</sup>

1) *Department of Neuropsychiatry, Saitama Medical School*

2) *National Center Hospital of Neurology and Psychiatry*

3) *Sojinkai Musashino Hospital*

Psychiatrists often have to treat patients even when the clinical information is insufficient to make a definite diagnosis. This is the case especially when we are treating first-visit outpatients or inpatients who have just been admitted. One of the causes of information insufficiency is a delay in obtaining clinical information on the patient, and another is a lack of characteristic manifestations of the disease because of an immature developmental stage. Even in such situations, however, clinicians have to make reasonable judgements using the information that is available at that time. The framework for making judgements on such occasions, or “the framework of decision-making under imperfect-information conditions”, is becoming more and more important in psychiatric clinical practice in Japan for the following reasons. First, team members in charge of a patient became very heterogeneous in terms of their career and motivation after the start of the new post-graduate clinical training system in Japan several years ago, resulting in a higher risk of miscommunication. Secondly, the need for precise explanation to patients and their families has become crucial in recent years as the result of various social changes. Ota T, one of the authors, once put forward the framework of decision-making under imperfect-information conditions on the basis of Bayesian statistics. In the present paper, in consideration of the above background, we devised a sheet for visualizing the above framework so that relevant staff could share the clinical decision-making process. Specifically, we visually arranged on a sheet of paper the components and variables of the framework, so that the staff could communicate with each other explicitly and precisely about the estimated probability of each possible disease, merits and demerits of each treatment option, etc. We employed the sheet on treating patients in our acute psychiatric ward, 2 of whom are presented in the paper. Discussions were made on the usefulness, limitations, and remaining problems.

<Authors' abstract>

<Key words : psychiatry, imperfect-information condition, clinical decision-making, visualization, communication>



## カルボニルストレス

新井 誠<sup>1)</sup> 小池 進介<sup>2)</sup> 前川 素子<sup>3)</sup> 宮下 光弘<sup>1)</sup>  
市川 智恵<sup>1)</sup> 吉川 武男<sup>3)</sup> 笠井 清登<sup>2)</sup> 糸川 昌成<sup>1)</sup>

抄録：症例の注意深い観察と検討は、疾患の病因、病態解明のための鍵となりえる。筆者らは、統合失調症の多発家系の発端者から、GLO1に活性低下をもたらすフレームシフト変異を同定した。この症例では、カルボニル消去系の機能不全が生じ、ペントシジン蓄積とカルボニルスカベンジャーであるビタミンB6低下（カルボニルストレス）が認められた。この希少変異を持つ1症例の同定を機に、一般症例のおよそ2割にカルボニルストレスを敷衍した。従来の研究手法や仮説からは予測できない病態を同定したことで、これまでの抗精神病薬の作用機序とは異なる分子機序の発見と、治療抵抗性症例への新たな治療法の進展が期待される。

精神科治療学 26(12) ; 1589-1596, 2011

**Key words :** *schizophrenia, advanced glycation end products, pentosidine, pyridoxamine, translational research*

## I. はじめに

文部科学省科学技術政策研究所による第9回デルファイ調査報告書（2010年6月10日）によれば、2029年までに「孤発性のうつ病、統合失調症など精神疾患の発症を予測する技術が実用化する」とある。5年前の第8回報告では、2022年までに「統合失調症の原因が分子レベルで解明される」という予測がなされていた。2011年7月の厚生労働省の発表より、「精神疾患」は「がん、脳

卒中、心臓病、糖尿病」に加えて「5大疾病」となった今、我々は十数年後の予測に対して達成可能なレベルまでに精神疾患研究が進展しているのか検討の余地がある。本稿では、統合失調症の新たな診断と治療への展望について、これまでの我々の研究成果を踏まえつつ「カルボニルストレス（carbonyl stress）」研究<sup>3)</sup>から考察を加えた。

## II. 統合失調症の遺伝子研究

双生児研究、養子研究などから統合失調症に遺

Carbonyl stress.

<sup>1)</sup>東京都医学総合研究所精神行動医学研究分野統合失調症・うつ病プロジェクト

〔〒156-8506 東京都世田谷区上北沢2-1-6〕

Makoto Arai, Ph.D., Mitsuhiro Miyashita, M.D., Ph.D., Tomoe Ichikawa, Ph.D., Masanari Itokawa, M.D., Ph.D. : Project for Schizophrenia and Affective Disorders Research, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science. 2-1-6, Kamikitazawa, Setagaya-ku, Tokyo, 156-8506 Japan.

<sup>2)</sup>東京大学大学院医学系研究科精神医学分野

Shinsuke Koike, M.D., Ph.D., Kiyoto Kasai, M.D., Ph.D. : Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo.

<sup>3)</sup>理化学研究所脳科学総合研究センター分子精神科学研究チーム

Motoko Maekawa, M.D., Ph.D., Takeo Yoshikawa, M.D., Ph.D. : Laboratory for Molecular Psychiatry, RIKEN Brain Science Institute.

伝要因が関与することが報告されている。統合失調症の原因解明には感受性遺伝子の同定が有効な手段と考えられ、common disease-common variant (CDCV) 仮説のもと精力的に候補遺伝子研究が進められてきた。2011年9月現在、統合失調症の遺伝子研究成果を集積したSZGene (Schizophrenia Gene, URL : <http://www.szgene.org/>) データベースには、1,727件の関連研究、1,008遺伝子、8,788多型、287メタ解析の成果が登録されている。これまでに候補遺伝子研究によって catechol-O-methyl transferase (COMT) や dopamine D2 receptor (DRD2), 連鎖研究からは dysbindin (DTNBP1) や neuregulin 1 (NRG1) の同定、1q と 11q の均衡点座を伴うスコットランド大家系での細胞遺伝学的研究による disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1) の発見など、また多施設大規模検体による genome wide association study (GWAS) からもいくつかの関心領域が報告されているが、原因遺伝子がどこかに収斂し、どこかの染色体上に集約することがないのが現状である<sup>9)</sup>。大きなオッズ比を示す遺伝子の同定、疾患の病因・病態を把握可能なバイオマーカーの同定など、早期診断、治療、予防に有用な成果を得るには至っていない。統合失調症は、主観的症状と行動観察的に把握される徴候を診断根拠とした症候群であるため単一疾患である保証はない。そのため、遺伝子研究や生化学的研究で用いられる生理検体の非均一性、あるいは脳画像研究における被験者の異種性が論じられてきた。統合失調症の原因解明を難航させている要因のひとつには、この研究対象の異種性の問題があり、これを回避する方策を講じなくてはならないと思われる。

### Ⅲ. カルボニルストレスを呈する症例の同定

希少症例の同定をきっかけとした病態解明研究を以下に紹介する。症例は、3人同胞の第2子として出生した。3親等内に同胞全員を含め、5名の統合失調症罹患者がいる。高校入学ごろより同級生の女性を自分の双子であると訴える妄想が出現し、精神科に通院を始めた。間もなく、「マイクで自分の行動を探られている」「注射針が服に

隠し入れられた」といって服を破くなど精神運動興奮を呈したため入院した。入退院を繰り返していたが、24歳の時には「顔はそっくりだが父は入れ替わっている偽者」と語り家族を対象とした Capgras 症候群が認められた。同症候群による家族への傷害のため入院した。易怒的、易刺激的で連合弛緩が顕著であり、他患との交流はなく、無為自閉で好褥的である。独語・空笑も認められ、入院が長期に継続している。

筆者らは、従来の CDCV 仮説の視点ではなく、遺伝負因の強い家系を対象に、common disease-multiple rare variants (CDMRV) 仮説に基づいて検討することで、異種性のある統合失調症からメンデル型に近い遺伝効果を利用した比較的均一な病態の同定を試みた。「大きい効果の遺伝子変異を有する稀な症例」を同定し、希少変異と連動する生体代謝システムの破綻によって生じる「強調された病態生理」を見つけ出し、その病態を体系的に理解することで相互に影響を及ぼす代謝システムを明らかにすることを目的とした。

我々は、統合失調症の病態にグリオキサラーゼ (GLO1) 代謝が関与するという作業仮説を以下の3点から着想した<sup>3-5)</sup>。(1) 統合失調症との関連が報告されるグルタチオン、ホモシステイン、葉酸などの分子群と GLO1代謝が相互作用している、(2) GLO1代謝を操作した動物モデルを用いた研究からも酸化ストレスと情動、不安様行動との関連を示唆する先行研究がある、(3) 気分障害、自閉症、不安障害など複数の病態に GLO1代謝の機能不全を示唆する報告がある。その結果、上述の統合失調症多発家系の発端者から、反応性カルボニル化合物 (reactive carbonyl compounds : RCOs) を解毒する酵素である GLO1の遺伝子に希少変異を同定した。

RCOs は、蛋白質、脂質、核酸などとメイラード反応を生じる。この反応は、蛋白質のアミノ基と還元糖のカルボニル基が非酵素的に反応することによって開始され、その結果、可逆的なシッフ塩基の形成に引き続き、シッフ塩基がアマドリ転位によって安定なアマドリ化合物を形成する。さらに、アマドリ化合物に脱水・酸化・転位などの複数の反応過程を経て、不可逆的最終産物である

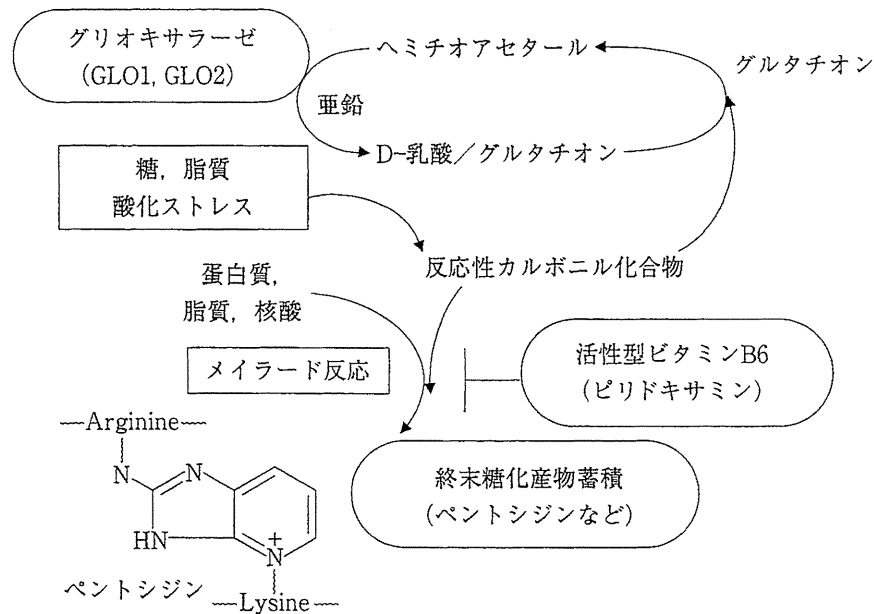


図1 グリオキサラーゼ代謝カスケード

グリオキサール、メチルグリオキサールなどに代表される反応性カルボニル化合物は、グリオキサラーゼ代謝により乳酸とグルタチオンへ解毒される。カルボニルスカベンジャーとしてのビタミン B6 (ピリドキサミン) は、カルボニル化合物の捕捉やメイラード反応を抑制することで終末糖化産物 (AGEs, ペントシジン：図左下構造) 形成の抑制に働く。カルボニルストレスとは、AGEs が体内に蓄積した状態をいう。

終末糖化産物 (advanced glycation end products : AGEs) 等が形成される<sup>6,7)</sup>。このような RCOs により蛋白質修飾反応が充進している状態 (AGEs が蓄積している状態) は、「カルボニルストレス (carbonyl stress)」と呼ばれる<sup>8)</sup>(図1)。主な AGEs 構造体としては、ペントシジン (pentosidine)、カルボキシエチルリジン (CEL)、カルボキシメチルリジン (CML) などが同定されており、その生成過程や各種疾患における体内動態とその生理的意義が内科疾患を中心に研究がなされている。ペントシジンは、加齢や糖尿病の発症に相関してヒトの皮膚に蓄積することが知られており、特に糖尿病の発症や末期の腎症において増加することが報告されている。血液中の蛋白質に含まれるペントシジンは、酸加水分解後にその蛍光性を指標として高速液体クロマトグラフィーで定量することがゴールドスタンダードである。ペントシジンに対するモノクローナル抗体を用いた免疫化学的な方法を用いた定量法も利用されている<sup>9)</sup>。

上述の症例では、統合失調症の連鎖座位である

染色体6p21にコードされている GLO1 のエクソン1 にアデニンが挿入されたためフレームシフト (c.79\_80insA, T27NfsX15) を生じていた (図2)。Real-time PCR により mRNA を定量し、Western blotting により蛋白質発現を検討したところ、野生型の50%まで低下していた。末梢血赤血球とリンパ球を用いて GLO1 の酵素活性を測定した結果、野生型のおよそ半分であった。症例に認められた顕著な活性低下は、AGEs 蓄積を引き起こしていることが推測され、AGEs のひとつであるペントシジンを測定したところ、健常者の3.5倍以上にまで増加していた。また、ペントシジンの生成阻害に動員されるビタミン B6 が顕著に低下していた。この多発家系では、酵素活性の半減という比較的大きい効果の遺伝子変異から生じたカルボニルストレスが統合失調症と関連している可能性が示唆された<sup>3)</sup>。

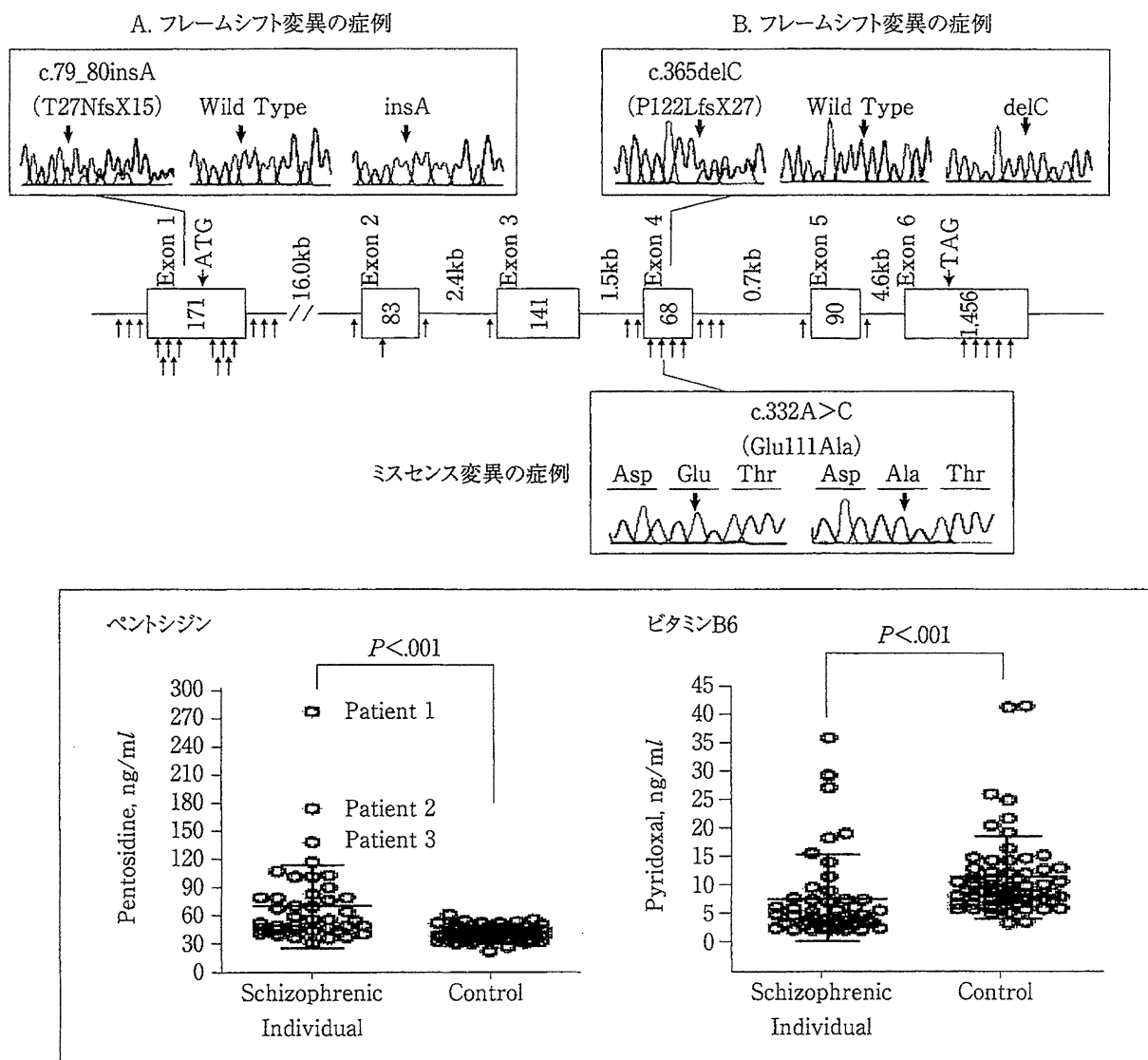


図2 希少変異を持つ症例の塩基配列およびペントシジン量とビタミン B6量の比較

上段：エクソン1に同定した c.79\_80insA (T27NfsX15) を有するヘテロ接合体のフレームシフト変異 (A)。エクソン4に同定した c.365delC (P122LfsX27) のヘテロ接合体由来のフレームシフト変異 (B) およびミスセンス変異 (c.332A>C, Glu111Ala) のホモ接合体の塩基配列 (C)。下段：統合失調症では、健常者比べて顕著なペントシジン蓄積とビタミン B6減少が認められる (Arai et al. : Arch. Gen. Psychiatry, 67 ; 589-597, 2010.<sup>3)</sup>より一部改変して引用)。

IV. プロトタイプ症例から一般症例への敷衍

症例の詳細な検討からプロトタイプを同定し、そこから一般症例へ敷衍して病因、病態を解明する試みが疾患研究として意義があると考えた。家族歴、病状経過、服薬内容などが詳細な臨床情報は、プロトタイプの病態理解に有用である。筆者らは、強い効果の単一遺伝子が病態に関与するこ

とを予測し、多発家系に注目した<sup>3)</sup>。カルボニルストレスを呈した上述の症例をプロトタイプと考え、一般症例とカルボニルストレスとの関連を確認するために、3,682名の被験者から提供されたDNAを用いて GLO1 についてリシーケンスを実施した。その結果、エクソン4の新たなフレームシフト変異 (c.365delC, P122LfsX27) を保有するヘテロ接合体と活性中心ドメイン近傍に位置するミスセンス変異 (c.332A>C, Glu111Ala) の Ala