

## Primary cerebral and cerebellar astrocytes display differential sensitivity to extracellular sodium with significant effects on apoptosis

Tomohiko Takeda, Manabu Makinodan\*, Shin-ichi Fukami, Michihiro Toritsuka, Daisuke Ikawa, Yasunori Yamashita and Toshifumi Kishimoto

Department of Psychiatry, Nara Medical University, Kashihara Nara, Japan

Central pontine myelinolysis is one of the idiopathic or iatrogenic brain dysfunction, and the most common cause is excessively rapid correction of chronic hyponatraemia. While myelin disruption is the main pathology, as the diagnostic name indicates, a previous study has reported that astrocyte death precedes the destruction of the myelin sheath after the rapid correction of chronic low  $\text{Na}^+$  levels, and interestingly, certain brain regions (cerebral cortex, hippocampus, etc.) are specifically damaged but not cerebellum. Here, using primary astrocyte cultures derived from rat cerebral cortex and cerebellum, we examined how extracellular  $\text{Na}^+$  alterations affect astrocyte death and whether the response is different between the two populations of astrocytes. Twice the amount of extracellular  $[\text{Na}^+]$  and voltage-gated  $\text{Na}^+$  channel opening induced substantial apoptosis in both populations of astrocytes, while, in contrast, one half  $[\text{Na}^+]$  prevented apoptosis in cerebellar astrocytes, in which the  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$  exchanger, NCX2, was highly expressed but not in cerebral astrocytes. Strikingly, the rapid correction of chronic one half  $[\text{Na}^+]$  exposure significantly increased apoptosis in cerebellar astrocytes but not in cerebral astrocytes. These results indicate that extracellular  $[\text{Na}^+]$  affects astrocyte apoptosis, and the response to alterations in  $[\text{Na}^+]$  is dependent on the brain region from which the astrocyte is derived. Copyright © 2014 John Wiley & Sons, Ltd.

KEY WORDS—astrocyte; sodium ion; apoptosis; hyponatraemia; central pontine myelinolysis; schizophrenia

### INTRODUCTION

Central pontine myelinolysis (CPM) has routinely been viewed as a symptom associated with alcoholism or malnutrition,<sup>1,2</sup> however, it is now widely recognized that CPM is an iatrogenic disorder that most probably develops in patients suffering from chronic hyponatraemia that is followed by an overly rapid correction of the serum sodium ion concentration.<sup>3</sup> CPM is also recognized as one of the more devastating pathologies that can occur in the clinical psychiatric field because patients with schizophrenia tend to suffer from polydipsia and chronic hyponatraemia.<sup>4–6</sup> Although myelin disruption in the pons is the main pathologic finding of CPM, a recent study revealed that rapid correction of  $\text{Na}^+$  concentration after chronic hyponatraemia induces astrocyte apoptosis prior to myelin disruption *in vivo*,<sup>7</sup> suggesting that astrocytes could be more vulnerable to alterations in the extracellular  $\text{Na}^+$  concentration than oligodendrocytes. In light of these findings, a primary question arises as to whether altered  $\text{Na}^+$  concentrations could be a trigger for cell death. Early studies have revealed that a critical trigger in apoptosis is the release of cytochrome c from the mitochondria and

calcium ions ( $\text{Ca}^{2+}$ ) from the endoplasmic reticulum.<sup>8,9</sup> However, recent investigations of brain hypoxia or ischaemia have shown that an increase in intracellular sodium ( $\text{Na}^+$ ) may also induce neuronal apoptosis<sup>10–12</sup> indicating the possibility that  $[\text{Na}^+]$  itself could be a trigger for apoptosis of neurons and that, surprisingly, astrocyte death can occur after  $\text{Na}^+$  overload.<sup>13</sup> Although astrocytes have traditionally been considered more resistant to 'excitotoxic' stimuli than neurons,<sup>14</sup> it has recently been shown that astrocyte death precedes neuronal death following ischaemic insults.<sup>15,16</sup> Because  $\text{Na}^+$  influx in neurons occurs earlier following ischaemia than  $\text{Ca}^{2+}$  and can be followed by neuronal death, we hypothesized that the astrocyte death that occurs prior to neuronal death following ischaemia could be a result of  $\text{Na}^+$  overload, indicating a potentially critical role for  $[\text{Na}^+]$  changes in the onset of astrocyte death.

Because there have been a limited number of studies on the response of astrocytes to alterations in extracellular  $\text{Na}^+$  concentration, we investigated the impact of alterations in extracellular  $\text{Na}^+$  concentration on primary astrocyte cultures *in vitro*. Furthermore, we also sought to determine whether there is a brain region-specificity in the response of astrocytes to alterations in extracellular  $\text{Na}^+$  concentration because clinical findings suggest that astrocyte apoptosis ensues only in selected parts of brains such as the cerebral cortex and hippocampus but not in the cerebellum.<sup>7</sup>

\*Correspondence to: Manabu Makinodan, Department of Psychiatry, Nara Medical University, 840 Shijo-cho Kashihara Nara, 634-8522, Japan. E-mail: mmm@naramed-u.ac.jp

## MATERIALS AND METHODS

### *Astrocyte culture*

Primary astrocyte cultures were prepared from rats on embryonic day 18. Foetuses were removed from deeply anaesthetized Wistar rats on day 18 of gestation by laparotomy under sterile conditions. The cortex and cerebellum of embryos were removed and immediately placed in cold Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) (Sigma) followed by removal of associated meninges, followed by mechanical disruption by trituration using a Pasteur pipette. Cell suspensions were diluted with DMEM/F12 (Sigma) supplemented with 10% heat-inactivated foetal bovine serum (Gibco), 100 U ml<sup>-1</sup> penicillin and 100 µg ml<sup>-1</sup> streptomycin. After filtration through a 70-µm pore size cell strainer (Falcon), the cell suspension was centrifuged at 100 g for 5 min. Cells were seeded into 75-cm<sup>2</sup> flasks at a concentration of 1 × 10<sup>7</sup> cells in 20 ml of medium. Astrocytes were cultured to confluence (10 days) in an incubator with 5% CO<sub>2</sub> at 37 °C. The media were changed every 2–3 days. Upon reaching confluence, cells were detached using 0.05% trypsin per 0.02% EDTA. The dissociated cells were then washed and collected by centrifugation (100 g, 5 min) and suspended in growth medium, and plated at 2 × 10<sup>5</sup> cells/plate in tissue culture plates pre-treated with poly-L-lysine and cultured to confluency over approximately 7 days. Cells were then trypsinized and reseeded at 5 × 10<sup>4</sup> cells in 35-mm tissue culture dishes pre-treated with poly-L-lysine and cultured in growth medium for 2 days. Growth medium was aspirated and replaced with experimental media (one half Na<sup>+</sup>; 76 mM, normal Na<sup>+</sup>; 153 mM, twice the amount of Na<sup>+</sup>; 306 mM), and the cells incubated for 60 h. Following the exposure to varied [Na<sup>+</sup>], the medium was replaced with normal Na<sup>+</sup> medium, and the cells cultured for an additional 24 h.

### *Immunocytochemistry*

Cells were fixed with 4% paraformaldehyde in PBS for 1 h and then incubated in a blocking buffer containing 0.1% Triton X-100 and 5% bovine serum albumin in PBS for 1 h at room temperature. Cells were incubated with primary antibodies, anti-glia acidic fibrillary protein (GFAP) (1:1000, Calbiochem) and anti-cleaved caspase-3 (1:1000, Cell Signaling Technology), overnight at 4 °C. After washing, the cells were incubated with the secondary antibodies, Alexa Fluor 488 goat anti-mouse IgG (H+L) (1:1500, Life Technologies) and Alexa Fluor 546 goat anti-rabbit IgG (H+L) (1:1500, Life Technologies), for 40 min at room temperature followed by counterstaining with 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) in VECTASHIELD (Vector Laboratories).

### *Counting of astrocyte death*

Cells were examined at 200× magnification using an epifluorescence microscope (Leica Microsystems). For quantification, six random fields were captured from each dish, and labelled cells were manually counted by a researcher

blinded to the treatments. The rate of astrocyte apoptosis was calculated as the ratio of caspase-3-positive cells to the total number of GFAP+/DAPI+ cells.

### *Quantitative reverse-transcription PCR*

RNA was isolated using QIAzol (Qiagen) following the manufacturer's protocol. RNA quantity was determined by absorbance at 260 nm. First-strand complementary DNA was synthesized from 500 ng of RNA using an iScript kit (Bio-Rad Laboratories). Real time PCR was performed using SYBR Green in reactions run on real time PCR system (Applied Biosystems).

### *Statistics*

Samples were analysed for statistical significance by either the Student's *t*-test or by one-way analysis of variance followed by Newman–Keuls multiple comparison test.

## RESULTS

### *Differential effects of extracellular Na<sup>+</sup> concentration on apoptosis rate in cultured cerebral and cerebellar astrocytes in vitro*

After 60-h incubation in twice the amount of Na<sup>+</sup> media, the number of cleaved caspase-3-positive cortical and cerebellar astrocytes (GFAP+, cleaved caspase-3+ and DAPI+) was significantly higher than in normal Na<sup>+</sup> media (Figure 1A, B). A previous study had indicated that Na<sup>+</sup>-dependent neuronal death is through voltage-gated Na<sup>+</sup> channel;<sup>17</sup> therefore, we examined whether high Na<sup>+</sup>-induced astrocyte apoptosis is through voltage-gated Na<sup>+</sup> channels by treating cultures with the voltage-gated Na<sup>+</sup> channel blocker (tetrodotoxin, TTX). While TTX treatment prevented high Na<sup>+</sup>-induced apoptosis in cerebral astrocytes, cerebellar astrocytes were not affected (Figure 1A, B), suggesting that high Na<sup>+</sup>-induced apoptosis in cerebral, but not cerebellar, astrocytes occurs, at least partially, through the activity of the voltage-gated Na<sup>+</sup> channel. To further investigate the function of voltage-gated Na<sup>+</sup> channels in astrocyte apoptosis, we applied the voltage-gated Na<sup>+</sup> channel activator, veratridine, to cultured astrocytes in normal media. Veratridine application significantly increased the apoptosis rate of both cortical and cerebellar astrocytes (Figure 1C, D). Next, we also hypothesized that blocking of voltage-gated Na<sup>+</sup> channel would prevent apoptosis vice versa. However, the voltage-gated Na<sup>+</sup> channel blocker, TTX, failed to decrease the apoptosis rate of both cortical and cerebellar astrocytes in normal media (Figure 1C, D). To confirm that low Na<sup>+</sup> concentration in astrocytes does not affect apoptosis, astrocytes were grown in DMEM with one half Na<sup>+</sup> for 60 h and observed. Interestingly, low Na<sup>+</sup> concentration significantly suppressed apoptosis compared with normal Na<sup>+</sup> in cerebellar astrocytes (Figure 1E), but cerebral astrocyte apoptosis was comparable between one half Na<sup>+</sup> and normal Na<sup>+</sup> (Figure 1F).

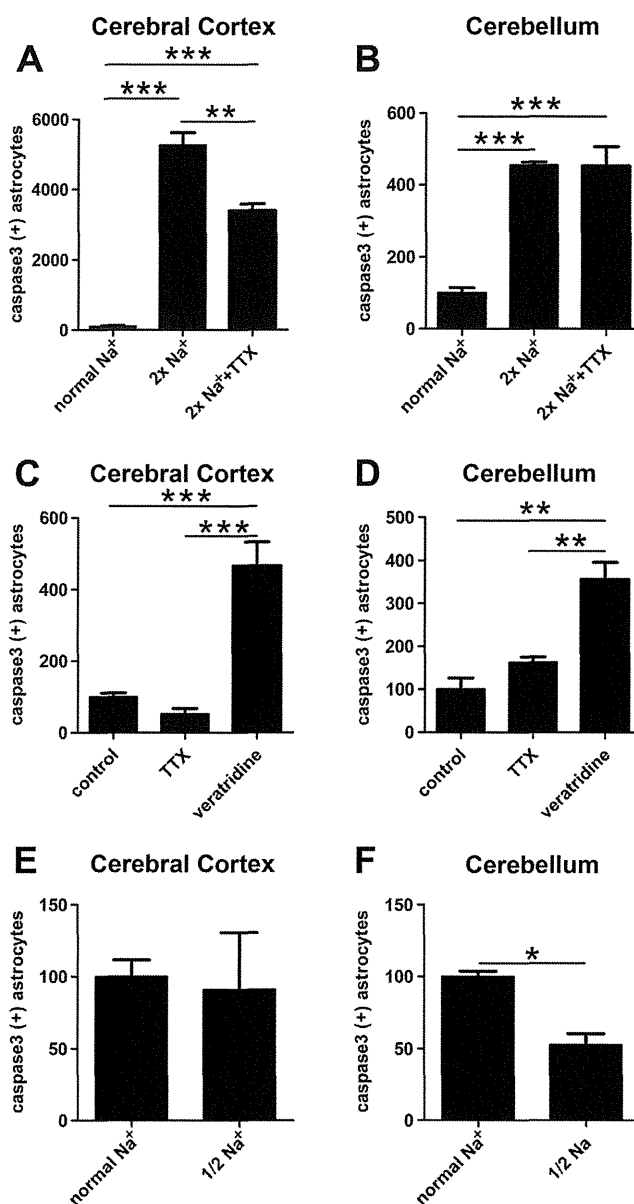


Figure 1. Extracellular two times Na<sup>+</sup> exposure for 60 h markedly increased the number of caspase3+/GFAP+/DAPI+ cells in cerebral and cerebellar astrocytes compared with normal Na<sup>+</sup> (A, B). Two times Na<sup>+</sup>-dependent apoptosis was partially blocked by TTX in cerebral astrocytes but not in cerebellar astrocytes (A, B). TTX application for 60 h in itself had no effect on apoptosis in either cerebral or cerebellar astrocytes in normal media (C, D). Veratridine application for 60 h substantially increased astrocyte apoptosis in cerebral and cerebellar astrocytes in normal media (C, D). Extracellular one half Na<sup>+</sup> exposure for 60 h reduced astrocyte apoptosis in cerebellar astrocytes but not in cerebral astrocytes (E, F). \*, *p* < 0.05; \*\*, *p* < 0.01; \*\*\*, *p* < 0.001

*Exposure to low extracellular Na<sup>+</sup> increases Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger expression in cerebellar but not in cerebral astrocytes*

In light of the differences observed previously, we wished to define potential cellular means by which the difference in response between cerebral and cerebellar astrocytes to low extracellular Na<sup>+</sup> occurred. Given the absence of an effect of TTX on astrocyte apoptosis (Figure 1C, D), we hypothesized that Na<sup>+</sup>-dependent glutamate transporter (GLAST and GLT1) and/or Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger (NCX1, NCX2

and NCX3) would be involved in the prevention of low extracellular Na<sup>+</sup>-induced apoptosis in cerebellar astrocytes, in part, because of earlier work reporting a contribution of the Na<sup>+</sup>-dependent glutamate transporter and Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger function in astrocyte death after mechanical injury.<sup>13</sup> First, we measured mRNA expression of GLAST, GLT1, NCX1, NCX2 and NCX3 in both cerebral and cerebellar astrocytes cultured in normal media. Interestingly, GLAST and GLT1 expression levels were much lower in cerebellar astrocytes as compared with those in cerebral astrocytes (Figure 2A, B). In contrast, NCX2 expression

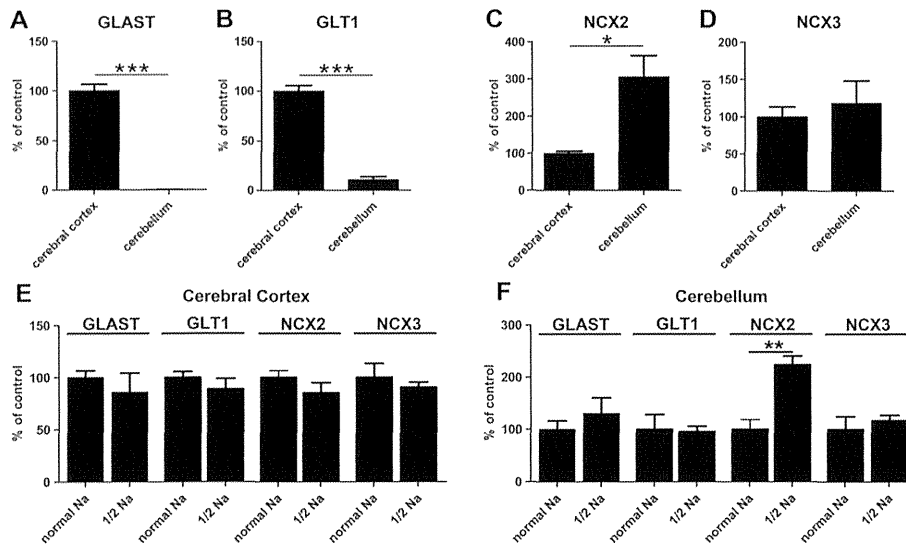


Figure 2. GLAST and GLT1 expression was much higher in cerebral astrocytes than in cerebellar astrocytes (A, B). In contrast, NCX2 expression in cerebellar astrocytes was three times as high as in cerebral astrocytes (C). NCX3 expression was comparable between cerebral and cerebellar astrocytes (D). In these experiments, astrocytes were cultured in normal media (A–D). While one half Na<sup>+</sup> exposure for 60 h had no effect on the expression of GLAST, GLT1, NCX2 and NCX3 in cerebral astrocytes (E); only NCX2 was significantly increased in cerebellar astrocytes but not GLAST, GLT1 or NCX3 (F). \*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ ; \*\*\*,  $p < 0.001$

was higher in cerebellar astrocytes than in cerebral astrocytes (Figure 2C), while NCX3 expression showed no difference between the two kinds of astrocytes (Figure 2D), and NCX1 could not be detected in either. Next, we examined the effects of one half Na<sup>+</sup> exposure on the expression of GLAST, GLT1, NCX2 and NCX3 in both cerebral and cerebellar astrocytes. While reduced extracellular Na<sup>+</sup> caused a significant increase in NCX2 expression in cerebellar astrocytes but not in cerebral cortical astrocytes (Figure 2F), GLAST, GLT1 and NCX3 expression was not different between the two conditions (Figure 2E, F).

#### Rapid Na<sup>+</sup> correction after low extracellular Na<sup>+</sup> exposure induces apoptosis of cerebellar, not cerebral, astrocytes *in vitro*

With CPM occurring, in many cases, because of overaggressive correction of hyponatraemia leading to astrocyte apoptosis followed by myelinolysis,<sup>7</sup> we examined whether Na<sup>+</sup>-correction to normal levels would lead to astrocyte apoptosis *in vitro* as well as *in vivo*. As expected, rapid correction of one half Na<sup>+</sup> to normal Na<sup>+</sup> levels significantly increased the apoptosis rate in cultured cerebellar astrocytes (Figure 3B) but unexpectedly showed no such effect in cultured cerebral astrocytes (Figure 3A). In addition, TTX application failed to suppress the apoptosis of cerebellar astrocytes (Figure 3A, B).

## DISCUSSION

In the current study, we provide the first evidence that extracellular Na<sup>+</sup> level can be a critical factor in the induction of astrocyte apoptosis. Both exposure to high extracellular [Na<sup>+</sup>] and voltage-gated Na<sup>+</sup> channel opening caused

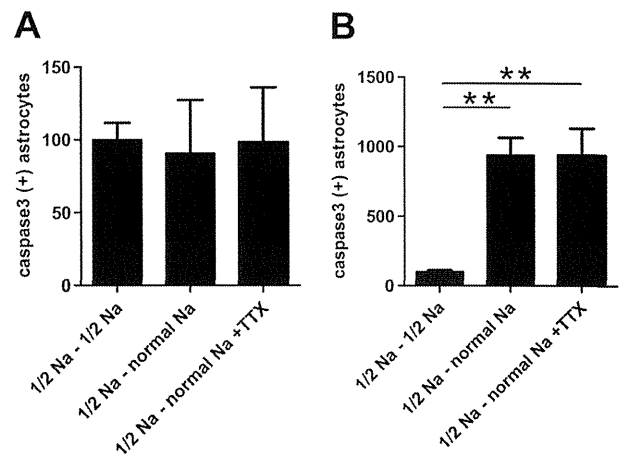


Figure 3. Rapid correction of one half Na<sup>+</sup> exposure for 60 h (one half Na<sup>+</sup> to normal Na<sup>+</sup>) had no effect on the number of caspase3+/GFAP+/DAPI+ cells in cerebral astrocytes (A). The number of caspase3+/GFAP+/DAPI+ cells in cerebellar astrocytes was remarkably increased after rapid correction of one half Na<sup>+</sup> exposure for 60 h (B). TTX application had no effect on the rapid correction-induced apoptosis in either cerebral or cerebellar astrocytes (A, B). \*\*,  $p < 0.01$

apoptosis in both cerebral and cerebellar astrocytes, while pharmacologic blockade of voltage-gated Na<sup>+</sup> channels prevented enhanced apoptosis with high extracellular Na<sup>+</sup> in cerebral astrocytes only. These findings suggest that high intracellular Na<sup>+</sup> can play a role in the induction of astrocyte apoptosis and that activation of the voltage-gated Na<sup>+</sup> channel, at least partially, may be a critical participant in this pathway. In contrast, low extracellular Na<sup>+</sup> reduced apoptosis in cultured cerebellar astrocytes, without affecting cerebrum-derived cells, and interestingly, TTX application did not diminish apoptosis in either cerebral or cerebellar

astrocytes. These results suggest that TTX-sensitive voltage-gated Na<sup>+</sup> channel function is not involved in the causal steps associated with low extracellular Na<sup>+</sup>-dependent prevention of cerebellar astrocyte apoptosis, implying the contribution of TTX-resistant voltage-gated Na<sup>+</sup> channels such as Nav1.5, Nav1.8 and Nav1.9.<sup>18–20</sup> Alternatively, because it has been shown that the Na<sup>+</sup>-dependent glutamate transporters, GLAST and GLT1, are differentially expressed in cerebral and cerebellar astrocytes,<sup>21</sup> we hypothesized that different responses of GLAST and GLT1 to low extracellular Na<sup>+</sup> would lead to variant consequences in apoptosis. However, neither GLAST nor GLT1 expression was altered after exposure to low extracellular Na<sup>+</sup>. On the other hand, the expression of NCX2, but not NCX3, was increased after low extracellular Na<sup>+</sup> exposure. Because GLAST and GLT1 expression is much lower and NCX2 expression is higher in cerebellar astrocytes than in cerebral astrocytes (Figure 2A, B, C), the Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger might play a more pronounced role in Na<sup>+</sup>-dependent astrocyte apoptosis rather than the Na<sup>+</sup>-dependent glutamate transporter in cerebellar astrocytes, particularly, in view of the increased expression of NCX2 in cerebellar astrocytes after one half Na<sup>+</sup> exposure. Mechanistically, increased expression of NCX2 in cerebellar astrocytes might exclude more Ca<sup>2+</sup> in media with one half Na<sup>+</sup> than in cerebral astrocytes, which might suppress astrocyte apoptosis.

Central pontine myelinolysis is known as a fatal condition of myelin impairment ensuing after overly rapid serum Na<sup>+</sup> correction, whereas myelination in other brain regions such as the cerebral cortex and hippocampus, even including the cerebellum, can also be damaged in additional similar conditions in humans, referred to as extrapontine myelinolysis.<sup>22–25</sup> Clinically, there appears to be region-specific differences in myelinolytic susceptibility in each human case.<sup>25</sup> In a published rat model, there was also brain region-specificity in both astrocyte and myelin disturbances, the cerebral cortex and hippocampus being damaged but not the cerebellum, implying that cerebellar astrocytes and myelin are relatively resistant to extracellular Na<sup>+</sup> alteration *in vivo*. In contrast, our findings suggest that cerebellar astrocytes are more susceptible to extracellular Na<sup>+</sup> alteration than cerebral astrocytes *in vitro*. This controversy might be because of differential expression of Na<sup>+</sup>-related channels or transporters when astrocytes are cultured. In fact, GLT1 is predominantly expressed in the cerebral cortex and hippocampus, and GLAST is expressed in the cerebellum *in vivo*,<sup>21</sup> whereas our current study revealed much lower expression of both transporters in cerebellar astrocytes than in cerebral ones *in vitro*. Although the mechanism of differential astrocyte apoptosis *in vivo* needs to be studied, it is clear that cerebral and cerebellar astrocytes display differential sensitivity to extracellular Na<sup>+</sup> alteration. Here, we have found that chronic one half Na<sup>+</sup> exposure increases NCX2 expression only in cerebellar astrocytes already intrinsically expressing relatively high NCX2, which suggests that further potentiated NCX2 function might lead to low one half Na<sup>+</sup>-induced apoptosis prevention and might also be involved in the marked astrocyte death that occurs after

rapid Na<sup>+</sup> correction of chronic hyponatraemia *in vitro* and possibly *in vivo*. The mechanism in which even normal [Na<sup>+</sup>] increases the apoptosis rate of cerebellar astrocytes remains elusive. Because the direction of the Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger (forward; Na<sub>out</sub><sup>+</sup>-Ca<sub>in</sub><sup>2+</sup>, reverse; Na<sub>in</sub><sup>+</sup>-Ca<sub>out</sub><sup>2+</sup>) can be reversed by Na<sup>+</sup> influx,<sup>26</sup> rapid correction of [Na<sup>+</sup>] even to a normal level might reverse the Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger direction (Na<sub>out</sub><sup>+</sup>-Ca<sub>in</sub><sup>2+</sup> to Na<sub>in</sub><sup>+</sup>-Ca<sub>out</sub><sup>2+</sup>) leading to Ca<sup>2+</sup> influx and the subsequent apoptosis together with elevated expression of NCX2. Although further studies are needed, these findings could shed light on important approaches for the prevention or mitigation of CPM.

### CONFLICT OF INTEREST

The authors have declared that there is no conflict of interest.

### REFERENCES

1. Feuerlein W. Neuropsychiatric disorders of alcoholism. *Nutr Metabol* 1977; **21**(1–3): 163–174.
2. Cole M, Richardson EP, Jr, Segarra JM. Central Pontine Myelinolysis. Further Evidence Relating the Lesion to Malnutrition. *Neurology* 1964; **14**: 165–170.
3. Norenberg MD. Central pontine myelinolysis: historical and mechanistic considerations. *Metab Brain Dis* 2010; **25**(1): 97–106.
4. Brown WD. Osmotic demyelination disorders: central pontine and extrapontine myelinolysis. *Curr Opin Neurol* 2000; **13**(6): 691–697.
5. Hirayama T, Kita T, Ogawa Y, et al. Effect of chronic treatment with haloperidol on vasopressin release and behavioral changes by osmotic stimulation of the supraoptic nucleus. *Life sci* 2001; **69**(18): 2147–2156.
6. Nagashima T, Inoue M, Kitamura S, et al. Brain structural changes and neuropsychological impairments in male polydipsic schizophrenia. *BMC Psychiatr* 2012; **12**: 210.
7. Gankam Kengne F, Nicaise C, Soupard A, et al. Astrocytes are an early target in osmotic demyelination syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2011; **22**(10): 1834–1845.
8. Bernardi P, Rasola A. Calcium and cell death: the mitochondrial connection. *Sub Cell Biochem* 2007; **45**: 481–506.
9. Cali T, Ottolini D, Brini M. Mitochondrial Ca(2+) and neurodegeneration. *Cell calcium* 2012; **52**(1): 73–85.
10. Friedman JE, Haddad GG. Anoxia induces an increase in intracellular sodium in rat central neurons *in vitro*. *Brain Res* 1994; **663**(2): 329–334.
11. Gleitz J, Tosch C, Beile A, Peters T. The protective action of tetrodotoxin and (+/-)-kavain on anaerobic glycolysis, ATP content and intracellular Na+ and Ca2+ of anoxic brain vesicles. *Neuropharmacology* 1996; **35**(12): 1743–1752.
12. Chidekel AS, Friedman JE, Haddad GG. Anoxia-induced neuronal injury: role of Na+ entry and Na+ -dependent transport. *Exp Neurol* 1997; **146**(2): 403–413.
13. Floyd CL, Gorin FA, Lyeth BG. Mechanical strain injury increases intracellular sodium and reverses Na+/Ca2+ exchange in cortical astrocytes. *Glia* 2005; **51**(1): 35–46.
14. Goldberg MP, Choi DW. Combined oxygen and glucose deprivation in cortical cell culture: calcium-dependent and calcium-independent mechanisms of neuronal injury. *J Neurosci* 1993; **13**(8): 3510–3524.
15. Liu D, Smith CL, Barone FC, Ellison JA, Lysko PG, Li K, Simpson IA. Astrocytic demise precedes delayed neuronal death in focal ischemic rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 1999; **68**(1–2): 29–41.
16. Martin LJ, Brambrink AM, Lehmann C, et al. Hypoxia-ischemia causes abnormalities in glutamate transporters and death of astroglia and neurons in newborn striatum. *Ann Neurol* 1997; **42**(3): 335–348.

17. Banasiak KJ, Burenkova O, Haddad GG. Activation of voltage-sensitive sodium channels during oxygen deprivation leads to apoptotic neuronal death. *Neuroscience* 2004; **126**(1): 31–44.
18. Vickery RG, Amagasa SM, Chang R, *et al.* Comparison of the pharmacological properties of rat Na(V)1.8 with rat Na(V)1.2a and human Na(V)1.5 voltage-gated sodium channel subtypes using a membrane potential sensitive dye and FLIPR. *Receptors & channels* 2004; **10**(1): 11–23.
19. Liang J, Liu X, Zheng J, Yu S. Effect of amitriptyline on tetrodotoxin-resistant Nav1.9 currents in nociceptive trigeminal neurons. *Molecular pain* 2013; **9**: 31.
20. Herold KF, Nau C, Ouyang W, Hemmings HC, Jr. Isoflurane inhibits the tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel Nav1.8. *Anesthesiology* 2009; **111**(3): 591–599.
21. Lehre KP, Levy LM, Ottersen OP, Storm-Mathisen J, Danbolt NC. Differential expression of two glial glutamate transporters in the rat brain: quantitative and immunocytochemical observations. *J Neurosci* 1995; **15**(3 Pt 1): 1835–1853.
22. Tanasescu R, Ticmeanu M, Cojocaru IM, Luca D, Nicolau A, Hristea A, Baicus C. Central pontine and extrapontine myelinolysis. *Rom J Intern Med* 2008; **46**(3): 199–205.
23. Brown WD, Caruso JM. Extrapontine myelinolysis with involvement of the hippocampus in three children with severe hypernatremia. *J Child Neurol* 1999; **14**(7): 428–433.
24. Lohr JW. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia: association with hypokalemia. *Am J Med Genet* 1994; **96**(5): 408–413.
25. Fukuda A, Deshpande SB, Shimano Y, Nishino H. Astrocytes are more vulnerable than neurons to cellular Ca<sup>2+</sup> overload induced by a mitochondrial toxin, 3-nitropropionic acid. *Neuroscience* 1998; **87**(2): 497–507.
26. Wolf JA, Stys PK, Lusardi T, Meaney D, Smith DH. Traumatic axonal injury induces calcium influx modulated by tetrodotoxin-sensitive sodium channels. *J Neurosci* 2001; **21**(6): 1923–1930.

# Profiling Psychiatric Inpatient Suicide Attempts in Japan

Katsumi Ikeshita<sup>1</sup>, Shigero Shimoda<sup>1</sup>, Kazunobu Norimoto<sup>2</sup>, Keisuke Arita<sup>1</sup>, Takuya Shimamoto<sup>4</sup>, Kiyoshi Murata<sup>3</sup>, Manabu Makinodan<sup>1\*</sup>, Toshifumi Kishimoto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Nara Medical University, Japan

<sup>2</sup>Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nara Medical University, Japan

<sup>3</sup>Preventive Health Division, Nara Prefecture Office, Japan

<sup>4</sup>Osaka Psychiatric Medical Center, Japan

**ABSTRACT:** *Suicide is an adverse event that can occur even when patient are hospitalized in psychiatric facilities. This study delineates the demographic characteristics of suicide attempts in mental hospitals and psychiatric wards of general hospitals in Japan, a country where the suicide rate is remarkably high. Analyses of incident reports on serious suicide attempts in psychiatric inpatients were performed using prefectural incident records between April 1, 2001, and December 31, 2012. Suicide reports were included for 35 incidents that occurred over 11 years, and demonstrated that 83% of patients (n=29) committed suicide and 17% (n=6) survived their attempt with serious aftereffects, such as cognitive impairment or persistent vegetative state. The male/female ratio of inpatient suicide was 1.5:1. The mean age of the attempters was 50.5 years (SD = 18.2). The most common psychiatric diagnoses for those with suicide incident reports were schizophrenia spectrum disorders (51.4%) and affective disorders (40%). Hanging (60%) was the most common method of suicide attempt, followed by jumping in front of moving objects (14.3%) and jumping from height (11.4%). Fifty-four percent of suicides (n=19) occurred within hospital sites and the remainder (46%; n=16) occurred outside hospital sites (e.g., on medical leave or elopement) while they were still inpatients.*

**Key words:** *Inpatient, suicide, Psychiatry, Japan*

## INTRODUCTION

Suicide is a worldwide public health issue. According to a World Health Organization (WHO) report, one million people per year commit suicide throughout the world (WHO, 2013). It is noteworthy that in Japan, more than 30,000 suicide incidents have occurred per year for 14 consecutive years since 1998 (Cabinet Office, Government of Japan, 2013). Although the number of suicides has slightly decreased in the last two years, the suicide rate is still remarkably high at approximately 22 per 100,000 persons (WHO, 2013). In the Nara prefecture of Japan, approximately 250 people (roughly 18 per 100,000 persons) commit suicide every year (National Police Agency, 2013). Compared with other countries the rate of suicide in Japan is higher than the rate in the United States (11 per 100,000 in 2002) (Mann et al., 2005) and the average world rate (14.5 per 100,000) (Hawton & Heeringan, 2009).

There is a strong association between suicide and psychiatric disorders, and studies show that more than 90% of all completed suicides fulfill the criteria for at least one psychiatric diagnosis (Conwell et al., 1996; Foster, Gillespie & McClelland, 1997; Isometsa et al., 1995). Psychiatric inpatients are known to be at high risk for suicide (Appleby, 1992) with a prevalence rate of 13.7 per 10,000 admissions (0.137%) (Powell, Geddes, Deeks, et al., 2000). While suicide is the second most common adverse event in hospitals, following wrong-site surgery (The Joint Commission, 2013), there are few studies which have examined hospital suicide incidents in detail. In this report, we define the demographic characteristics of suicide attempts that occur in inpatient psychiatric settings in Nara Japan.

## MATERIALS AND METHODS

### Participants

The study participants were inpatients who attempted suicide

during hospitalization between April 1, 2001 and December 31, 2012. We obtained personal data from incident reports provided by the Nara Preventive Health Division of the Nara Prefecture Office. The incident reports were submitted from nine mental hospitals and one psychiatric ward of a general hospital in Nara, for a total of 2,700 psychiatric inpatient beds.

## PROCEDURES

Incident reports were submitted to the prefecture office from mental health hospitals when a serious incident occurred. We retrospectively investigated and analyzed the data regarding serious suicide attempts in psychiatric inpatients using these reports. We collected clinical data and demographic characteristics: age, sex, diagnosis, method of suicide attempt, time and location of incident, and outcome. Psychiatric diagnoses from medical records were based on the International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10).

## RESULTS

Thirty-five incidents of attempted suicide were reported over the eleven-year period. The inpatient and suicide attempt characteristics are summarized in Table 1. The number of suicide attempts was higher in males (60%; n=21) than females (40%; n=14), and the mean age of the attempters was 50.5 years (SD=18.2) (males, 51.6 years, SD=17.8; females, 48.8 years, SD=19.3). The age ranges in which the highest number of suicide attempts took place was 40–49 and 60–69 years. The most common psychiatric diagnoses were schizophrenia spectrum disorders (51.4%; n=18) and affective disorders (40%; n=14). With regard to when suicides took place, 31% (n=11) occurred during the night (20:00–8:00) and 66% (n=23) occurred during the day (8:00–20:00). Fifty-eight percent (n=11) and 42% (n=8) of the incidents which took place within hospital sites occurred during the day (8:00–20:00) and night (20:00–8:00), respectively. There were also 16 suicide attempts that occurred outside hospital sites.

Eleven of 16 attempts occurred while patients were on a

Correspondence regarding this article should be directed to: mmm@naramed-u.ac.jp

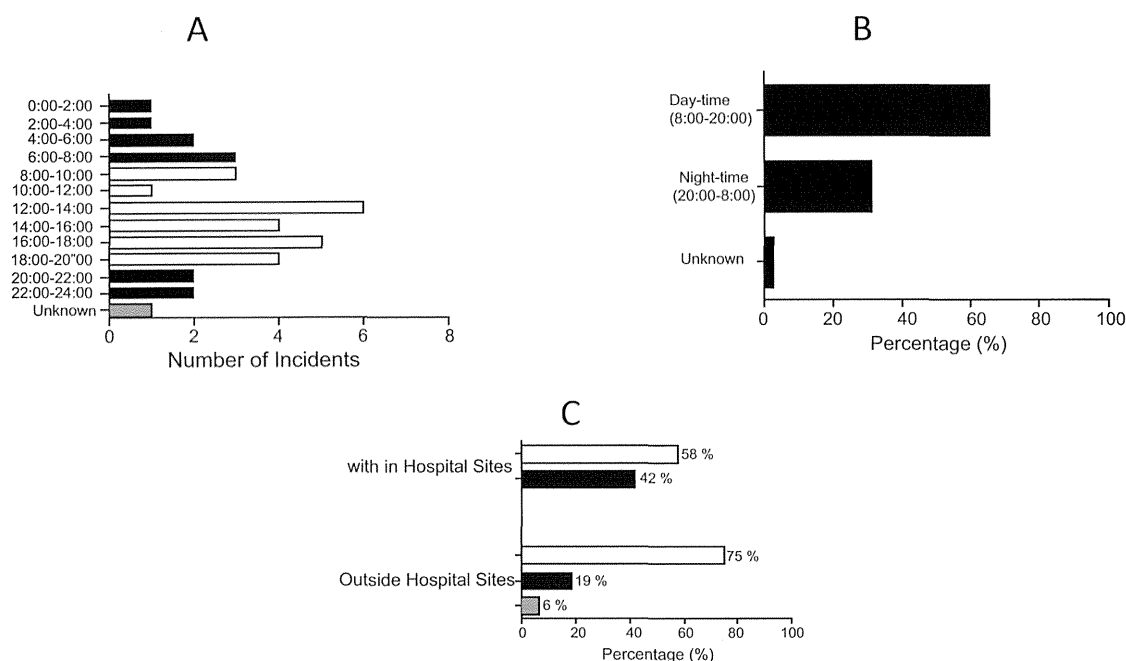


Figure 1. The time of suicide attempt. (A) The number of incidents every two hours. (B) In total, 66% and 33% of incidents occurred during the day and night, respectively, and 3% were unknown. (C) Within hospital sites, 58% and 42% of suicide attempts occurred during the day and night, respectively. Outside hospital sites, 75% and 19% of incidents took place during the day and night, respectively, and 6% were unknown.

**Table 1**  
Characteristics of psychiatric inpatients and methods of suicide attempt

	Male n=21 (%)	Female n=14 (%)	All n=35 (%)
<b>Mean Age (S.D.)</b>	51.6 (17.8)	48.8 (19.3)	50.5 (18.2)
<b>Age</b>			
10-19	0 (0)	1 (7)	1 (3)
20-29	3 (14.2)	1 (7)	4 (11)
30-39	3 (14.2)	2 (14)	5 (14)
40-49	3 (14.2)	4 (29)	7 (20)
50-59	3 (14.2)	3 (22)	6 (17)
60-69	5 (24)	2 (14)	7 (20)
70-79	3 (14.2)	0 (0)	3 (9)
80-89	1 (5)	1 (7)	2 (6)
<b>Diagnosis (ICD-10)</b>			
F1	1 (5)	0 (0)	1 (3)
F2	10 (47)	8 (57)	18 (51)
F3	9 (43)	5 (36)	14 (40)
F4	1 (5)	0 (0)	1 (3)
F5	0 (0)	1 (7)	1 (3)
<b>Suicide Method</b>			
Hanging	10 (47)	11 (79)	21 (60)
Jumping in front of a moving vehicle	4 (19)	1 (7)	5 (14)
Jumping from height	3 (14)	1 (7)	4 (11)
Head injury	1 (5)	0 (0)	1 (3)
Cutting	1 (5)	0 (0)	1 (3)
Drowning	1 (5)	0 (0)	1 (3)
Gas-poisoning	1 (5)	0 (0)	1 (3)
Suffocation	0 (0)	1 (7)	1 (3)
<b>Suicide Location</b>			
Within hospital site	8 (38)	11 (79)	19 (54)
Outside hospital site	13 (62)	3 (21)	16 (46)

F1: Mental and behavioural disorders due to psychoactive substance use

F2: Schizophrenia, schizotypal and delusional disorders

F3: Mood disorders

F4: Neurotic, stress-related and somatoform disorders

F5: Behavioural syndromes associated with physiological disturbances and physical factors



medical leave from the hospital and the other five occurred after patients eloped. Suicide attempts outside hospital sites occurred predominantly during the day (75%;  $n=12$ ) versus the night (19%;  $n=3$ ), with one occurring at an unknown time (Figure 1). Hanging (60%;  $n=21$ ) was the most common method of suicide attempt followed by jumping in front of moving objects (14.3%;  $n=5$ ), and jumping from height (11.4%;  $n=4$ ) (Table 1). The relation between suicide locations and methods is shown in Table 2. Fifty-four percent ( $n=19$ ) of these suicide attempts occurred within hospital sites, 79% ( $n=15$ ) of which were completed by hanging. Of the 46% ( $n=16$ ) of suicides that occurred outside hospital sites, 37.5% ( $n=6$ ), 31.3% ( $n=5$ ), and 18.8% ( $n=3$ ) were completed by hanging, jumping in front of moving objects, and jumping from height, respectively. Hanging with a towel or belt on a doorknob or a bedside rail was the most common method of suicide in hospital rooms (data not shown). With regard to outcome, 80% of the incidents ( $n=28$ ) resulted in completed suicide and 17% ( $n=6$ ) survived with serious aftereffects such as cognitive impairment and persistent vegetative state; one case was unknown (Figure 2).

## DISCUSSION

While suicide attempts in hospitals seem rare (Crammer, 1984), the prevalence rate in hospitalized patients is three times higher than that in the general population (Dhossche, 2001). As noted, completed suicide is the second most common adverse event in hospitals (Dhossche, 2001), and incidents typically result in the medical staff feeling guilty (Bowers, Banda & Nijman, 2010). Because previous studies have reported that psychiatric inpatients are at high risk for suicide (Appleby, 1992; Powell, 2000), and since there have been no studies on suicide attempts in psychiatric inpatients in Japan where the prevalence rate is very high, we retrospectively investigated the clinical characteristics of suicide attempts in psychiatric inpatients in the Nara prefecture over eleven years.

The results of our study are very similar to those from other

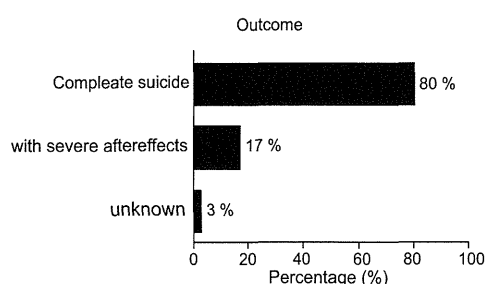


Figure 2. Suicide attempt outcomes. In total, 80% and 17% of incidents resulted in complete suicide and survival with severe aftereffects, respectively. The outcome of 3% was unknown.

countries (Elizabeth, David, Julia, et al., 2001; Proulx, Lesage & Grunberg, 1997). The male/female ratio was 1.5:1 in our study, which is similar to those in most previous studies (Elizabeth et al., 2001, Proulx et al., 1997). The most common psychiatric diagnoses were schizophrenia spectrum disorders (51.4%) followed by affective disorders (40%), which is also similar to those in previous reports (Proulx et al., 1997). These studies, including ours, suggest that clinicians should give more attention to suicide risk in patients with schizophrenia spectrum disorders and affective disorders.

With regard to the method used for suicide attempts, hanging was the most frequent means in nearly all reports, including ours (Elizabeth et al., 2001; Proulx et al., 1997), and seems to be a typical means of inpatient suicide. Similar to a previous report (Proulx et al., 1997), the rate of hanging in our study was much higher in hospital sites (79%) than outside of them (37.5%), indicating that hangings in hospital sites could possibly be prevented by removing likely means. Whereas one study suggests that the time during which the risk for suicide is the greatest is between the hours of 15:00–18:00 (Vollen, et al., 1975), another study shows that 08:00–12:00 is the riskiest period (Powell et al., 2000).

We had expected the risk of suicide attempts would increase during the night when fewer staff were working. However, our study revealed that only 31% ( $n=11$ ) of all incidents occurred during the night (20:00–8:00) and more than double (66%;  $n=23$ ), during the day (8:00–20:00). In addition, our investigation on the time and location of the incidents showed that suicide attempts occurred more frequently during the day than the night, regardless of whether they took place inside or outside hospital sites. These results suggest that even during the day when many staff can observe and care for inpatients, it is necessary to pay attention to the risk of suicide attempts. As for the tools used for hanging, towels and belts on doorknobs and bedside rails were the most common, seemingly due to their ease of access, even in locked wards. Therefore, removing towels and belts as much as possible, particularly within hospital sites, and refurbishing hospital rooms without doorknobs or bedside rails could possibly reduce the number of suicides among psychiatric inpatients.

Despite the compelling results from this study, there were some limitations that should be noted. First, this study relies on a small amount of data retrospectively collected through incident reports. Second, we were unable to assess some key information, for example length of stay and noted stressors. Finally, although we used data from several sites, our results cannot be generalized to all Japanese facilities. Therefore, an increased number of prospective samples in larger areas is needed to better delineate the characterization of suicide attempts in psychiatric inpatients. Although the ability to predict suicide accurately is limited, we may be able to prevent some fatal outcomes by understanding more characteristics of psychiatric inpatient suicide attempts.

**Table 2**  
Relationship between Location and Methods

	Within hospital site <i>n=19 (54 %)</i>	Outside hospital site <i>n=16 (46 %)</i>
<b>Hanging</b>	15 (78.9 %)	6 (37.5 %)
<b>Jumping in front of a moving vehicle</b>	0 (0 %)	5 (31.3 %)
<b>Jumping from height</b>	1 (5.3 %)	3 (18.8 %)
<b>Head injury</b>	1 (5.3 %)	0 (0 %)
<b>Cutting</b>	1 (5.3 %)	0 (0 %)
<b>Drowning</b>	0 (0 %)	1 (6.3 %)
<b>Gas-poisoning</b>	0 (0 %)	1 (6.3 %)
<b>Suffocation</b>	1 (5.3 %)	0 (0 %)

*Bold number: percentage of total incidents*

*Italic number: percentage of incidents either within hospital site or outside hospital site*

## Acknowledgement

We thank Mr. Kiyoshi Nishikawa for collecting data.

## REFERENCES

- Appleby, L. (1992). Suicide in psychiatric patients: Risk and prevention. *British Journal of Psychiatry*, *161*, 749-758. doi:10.1192/bjp.161.6.749.
- Bowers, L., Banda, T., & Nijman, H. (2010). Suicide inside: A systematic review of inpatient suicides. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *198*, 315-328. doi: 10.1097/NMD.0b013e3181da47e2.
- Cabinet Office, Government of Japan (2013). Retrieved April 26, 2014, from <http://www8.cao.go.jp/jisatsutaisaku/toukei/h25.html>
- Conwell, Y., Duberstein, P. R., Cox, C., Herrmann, J. H., Forbes, N. T., & Caine, E.D. (1996). Relationships of age and Axis I diagnoses in victims of completed suicide: a psychological autopsy study. *American Journal of Psychiatry*, *153*, 1001-1008.
- Crammer, J. (1984). The special characteristics of suicide in hospital in-patients. *British Journal of Psychiatry*, *145*, 460-463. doi:10.1192/bjp.145.5.460.
- Dhossche, D., Ulusarac, A., & Syed, W. (2001). A retrospective study of general hospital patients who commit suicide shortly after being discharged from the hospital. *Archives of Internal Medicine*, *161*, 991-994. doi:10.1001/archinte.161.7.991.
- Elizabeth, A., David, S., Julia, M., & Campbell, M. (2001). The Wessex recent in-patient suicide study, 2. case-control study of 59 in-patient suicides. *British Journal of Psychiatry*, *178*, 537-542. doi:10.1192/bjp.178.6.537.
- Foster, T., Gillespie, K., & McClland, R. (1997). Mental disorders and suicide in Northern Ireland. *British Journal of Psychiatry*, *170*, 447-452. doi:10.1192/bjp.170.5.447.
- Hawton, K., & Heeringen, K. (2009). Suicide. *Lancet*, *373*, 1372-1381. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60372-X.
- Isometsa, E., Henriksson, M., Marttunen, M., Heikkinen, M., Aro, H., Kuoppasalmi, K., et al. (1995). Mental disorders in young and middle aged men who commit suicide. *British Medical Journal*, *310*, 1366-1367. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.310.6991.1366>.
- Mann, J. J., Apter, A., Bertolote, J., Beautrais, A., Currier, D., Haas, A., et al. (2005). Suicide prevention strategies: A systematic review. *The Journal of the American medical Association*, *26*, 2064-2074. doi:10.1001/jama.294.16.2064.
- National Police Agency. (2013). Retrieved April 26, 2014, from <http://www.npa.go.jp/toukei/index.htm>
- Powell, J., Geddes, J., Deeks, J., Goldacre, M., & Hawton, K. (2000). Suicide in psychiatric hospital in-patients: Risk factors and their predictive power. *British Journal of Psychiatry*, *176*, 266-272. doi:10.1192/bjp.176.3.266.
- Proulx, F., Lesage, A., & Grunberg, F. (1997). One hundred in-patient suicides. *British Journal of Psychiatry*, *171*, 247-250. doi:10.1192/bjp.171.3.247.
- The Joint Commission. (2013). Sentinel event statistics. Retrieved April 26, 2014, from <http://www.jointcommission.org/SentinelEvents/Statistics/>
- Vollen, K.H., & Watson, G. (1975). Suicide in relation to time of day and day of week? *American Journal of Nursing*, *75*, 263.
- World Health Organization (2013). Suicide prevention (SUPRE). Retrieved April 26, 2014, from [http://www.who.int/mental\\_health/prevention/suicideprevent/en/](http://www.who.int/mental_health/prevention/suicideprevent/en/)



医療 up-to-date

## 能登地域における高齢社会のヘルスケアシステム構築 —金沢医科大学の試み—

金沢医科大学 精神神経科学 川崎 康弘

### 【はじめに】

平成23年7月に厚生労働省は4大疾患に精神疾患を加え、5大疾患5事業として新たな医療政策を打ち出しました。精神疾患の追加は患者数において4疾患を大きく上回っているため、ことに認知症とうつ病の患者数増加が目をはびきます。日本は世界一の高齢社会であり、今後も日本人の平均寿命は延び続けると予想されています。高齢社会における深刻な問題の1つに認知症の増加があります。統計によると65歳以上では年齢が5歳上がるごとに患者数は倍増しますので、高齢化が進むにつれて認知症患者がますます増えることとなります。厚生労働省が2013年に公表した「認知症有病率等の調査」によると65歳以上の高齢者のうち15%の人が認知症であり、2012年の時点で約439万人に及ぶとされました。認知症になる可能性がある軽度認知障害の高齢者も約400万人いると推計されており、65歳以上の4人に1人が認知症とその予備軍となる計算です。

この、誰も経験したことのない超高齢者社会に日本が取り組む指針として、平成24年9月に高齢社会対策大綱が定められました。その中では「健康・介護・医療等分野に係る基本的施策」として、「少子高齢化や疾病構造の変化が進む中で、生活習慣及び社会環境の改善を通じて、全ての国民が共に支え合いながら希望や生き甲斐を持ち、高齢期に至っても、健やかで心豊かに生活できる活力ある社会を実現し、長寿を全うできるよう、生涯にわたる健康づくりを総合的に推進する」とされています。注目すべきは、高齢期に至っても健康でありつづける高齢者を増やすという考え方でしょう。前述の統計を「15%が認知症となるので認知症医療や福祉の充実が必要」と捉えるべきか「85%が認知症にならないので、認知症問題を減らす医療や福祉が必要」と考えるべきでしょうか。大綱の指針に従うなら後者を基本方針とする時代が到来したと考えるべきでしょう。

大綱には「今後も高齢化の進展等で医療費の増加が見込まれる中、人口構造の変化に対応できる持続可能な医療保険制度を構築する」とされていますが、重篤化した認知症患者や身体疾患高齢者を対象とする医療・福祉体制を充実させ患者が訪れるのを待つという、従来型を想定するのは誤りと言えましょう。さらに「高齢者が可能な限り住み慣れた地域でその有する能力に応じ自立した日常生活を営むことができるようするため、医療、介護、予防、住まい、生活支援サービスが一体的に提供される『地域包括ケアシステム』の確立を目指す。加えて認知症を有する人が地域において自立した生活を継続できるよう支援体制の整備を更に推進する」と述べられていることも、地域の中で医療が演じるべき役割を考えよと述べているのではないのでしょうか。

### 【金沢医科大学の高齢者医療研究】

平成24年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（文部科学省）の「研究拠点を形成する研究」に金沢医科

大学が申請したプロジェクト「高齢化の進む過疎地域におけるライフ・イノベーション創出」が採択されました。この事業は申請した大学の特色を生かした研究拠点を形成することを国が支援する事業です。採択されたプロジェクトの事業費は約1億6千万円で、事業実施期間は5年間(平成24年度～28年度)、臨床研究「へき地高齢化社会における心の健康医療システム構築に関する研究」と基礎研究「発生工学的手法による認知症・うつ病モデルマウス群の網羅的開発」の2つの研究テーマからなっています。

プロジェクトの中核となる臨床研究は、金沢医科大学病院のある内灘地区および金沢医科大学氷見市民病院のある氷見地区を研究対象としています。そして、地域医療福祉の向上に貢献するため以下の3つの臨床研究をおこないます。①対象地区の住民を対象とした心の健康の啓発普及活動の企画と実行し、効果を評価する。②認知症とうつ病に関連する精神的諸問題の実態把握のために対象地区の高齢者に戸別訪問調査をおこなう。③調査にて抽出された問題(事象、事例、症例)の解決のために医療や地域資源との連携体制を構築し、その効果を評価する。以下にその詳細について述べます。

#### ① 住民を対象とした心の健康の啓発普及活動の企画と実行、効果の評価。

厚生労働省主導による認知症の啓蒙活動として2005年より稼働している「キャラバンメイト」(<http://www.caravanmate.com/index.html>)による認知症サポーター養成キャンペーンを展開し、住民を対象とした心の健康の啓発普及活動の企画と実行、効果の評価をおこないます。対象地域の一般市民の認知症理解を深めさせることを目的として、金沢医科大学と内灘町ないし氷見市が協催して「認知症サポーター養成講座」を開催します。スタッフとしては金沢医科大学の医学部、看護学部の学生や職員からボランティアを募集し、今春の開催に向けて準備中です。研究としては、参加者の知識習得や理解度をイベント前後で比較することで効果を評価します。またイベント情報を周知する手段として効果のあるものを参加者のアンケート等で見いだします。研究は限定された地域での予備的研究の後に対象地域を広げておこなう予定です。

#### ② 精神的諸問題の実態把握のための戸別訪問調査

対象地区の高齢者を対象に、全数調査を目標に後述のツールを用いて戸別訪問調査をおこないます。調査内容は認知症とうつ病に関連した精神的諸問題の実態把握で、調査員として金沢医科大学の医学部、看護学部の学生や職員からボランティアを募ります。使用する評価ツールは、認知症の評価として「認知症・生活支援アンケート」と「脳機能評価バッテリー」、うつ状態等の精神状態評価として日本語版 POMS (Profile of Mood States) を用います。また認知症やうつ病の生理機能検査としてカード式嗅覚検査も用います。

「認知症・生活支援アンケート」と「脳機能評価バッテリー」は、厚生労働省の主導で2005年から開始された「認知症を知り地域をつくる10ヵ年」構想で推奨されている評価法であり、認知症の早期発見・早期対応を推進するために開発され、中心開発者は金沢医科大学出身の玉井顕博士(敦賀温泉病院院長)で、日本神経心理学会の協力も得ています。医療・介護従事者、本人・家族が、認知症にかかわる課題を共有し、問題をともに解決するために、地域医療・福祉の入口となる相談や初診の場で、認知症状の程度や家族の介護負担を推定する手段として用いることができます。調査のためには研修プログラムである「キャラバンメイト・スキルアップ研修」を受講する必要があり、受講後に研修終了の公式認定を得る事ができます。

日本語版 POMS は質問紙法による検査で、うつ病や不安障害などのスクリーニング、治療や介入効果の評価などの目的で、医療者だけでなく看護、福祉、教育、産業保健など健康にかかわる人々に使用されています。カード式嗅覚検査(嗅覚同定能力研究用カードキット:オープンエッセンス)は日本人になじみの深い香料を嗅ぎわせる簡便な検査ですが、認知症患者では認知機能低下よりも先行して嗅覚障害が認められることが知られており、認知症のスクリーニング検査になることが期待されています。

平成25年度は8月10日と11日に、氷見市民病院の巡回診療ルートにある氷見市の平沢、長坂、戸津宮地区に

において、65歳以上の高齢者がいる約130世帯を対象にボランティアが個別訪問し現地調査をおこないました。研修医、医学部学生、看護学部学生、医学部大学院生などからなる21名で、事前に調査法に習熟するための研修を受けたのち調査に参加しました。



氷見市での現地調査風景



調査を終えたスタッフの集合写真

### ③ 問題解決のための地域医療体制の整備と評価

戸別訪問調査の結果と各検査基準値を比較して、医療機関の介入、社会・医療福祉資源の利用、経過観察の3レベルに分け、認知症の疑いのある例は本人の同意を得て、金沢医科大学病院ないし氷見市民病院にて診断確定のための諸検査や診察をおこないます。「認知症・生活支援アンケート」の結果をもとに、医療機関と地域(福祉・行政)の連携とネットワーク構築をはかり、地域ヘルスケアシステムを構築することが目標です。

研究の一端を担う診療連携活動として、金沢医科大学病院では神経科精神科と高齢診療科にておこなっている認知症診断を地域の医療機関からの依頼を受けておこない、その後の診療に役立てていただけるような診断や診療を提供するシステムを開始しました。このシステム(<http://www.kanazawa-med.ac.jp/~hospital/medical/docs/tiren3.pdf>)は地域医療連携事務課が医療機関からの電話紹介をうけて、1日の外来受診のみでおこなえるものです。認知症診断のための脳画像検査は2つに分けられます。形態画像による診断では磁気共鳴画像(MRI)を用い「早期アルツハイマー型認知症診断支援システム(VSRAD)」にて評価します。VSRADは前駆期を含む早期アルツハイマー型認知症に見られる海馬傍回萎縮の程度を読み取るためのMRI画像処理・統計解析ソフトで、健常高齢者との鑑別では80%以上の正診率となることが確認されています。機能画像としてはSPECTを用い画像統計解析手法(eZIS)にて評価します。eZISは前駆期を含む早期アルツハイマー型認知症に見られる後部帯状回や楔前部の血流低下の程度を読み取るためのSPECT画像処理・統計解析ソフトで、軽度認知障害の時点でも80%を超えるアルツハイマー病の正診率が得られています。さらに、前述の「認知症・生活支援アンケート」、「脳機能評価バッテリー」、日本語版POMS、カード式嗅覚検査を使用して総合的な評価をおこないます。

#### 【おわりに】

日本では医療制度や医療政策などと呼ばれていますが、英語では「メディカルシステム」とは呼ばず「ヘルスケアシステム」と言います。医療とは病気になった人に対するメディカルな行為のことを指すわけですから、高齢者社会における国民のヘルスを考える際に「メディカルシステム」を念頭に置くのは正しいこととは言えず、大きな誤解を生じさせているように思えます。

認知症は個人や家族レベルだけでなく、生活圏内のすべて、すなわち地域社会レベルで対処していかなければならない疾病です。金沢医科大学の高齢者医療研究のプロジェクトを通してひとりでも多くの人が認知症を理解し、患者本人とその家族を地域社会全体で支え合っていく試みは、高齢社会のみならず誰にとっても住み良い社会を創るために、非常に有意義な取り組みと言えるでしょう。

## Near-infrared spectroscopy を用いた双極性障害の家族集積性の研究

木 原 弘 晶

**要 約 :** (目的) 近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) を応用した光トポグラフィー検査は、前頭部の酸素化ヘモグロビン濃度変化のパターンからうつ症状の鑑別診断補助 (以下、NIRS 診断) に用いられているが、その臨床的意義は必ずしも確立していない。双極性障害患者におけるNIRS所見の意義を解析するため、家族集積性の有無で比較検討した。(方法) 対象は、双極性障害の臨床診断とNIRS診断が一致した32名。被験者を家族集積性の有無で分け、NIRSの積分値、重心値を前頭・側頭部の各チャンネルで比較した。さらに、各チャンネルの積分値、重心値と罹病期間との相関を調べた。(結果) 一致率は62.5%で、家族集積性あり10名 (以下、集積群)、家族集積性なし10名 (以下、非集積群) であった。集積群は非集積群に比較して、右側頭極・右下前頭回眼窩部に対応するチャンネルの積分値が小さく、有意な群間差が認められた。非集積群では、右側頭極の積分値と罹病期間で有意な負の相関が認められた。(結論) 双極性障害では家族集積性の有無で生物学的背景要因が異なる可能性が示された。光トポグラフィー検査は気分障害患者の脳機能障害を検知するのに有用な手段である。

**キーワード :** NIRS, 側頭極, 双極性障害, 家族集積性, 罹病期間

## はじめに

うつ症状は精神科領域では頻度の高い症状であり、さまざまな神経精神疾患がその原因となり得る。多くの場合、うつ症状の原因疾患の診断は難しくはないが、うつ症状を呈する疾患の代表である気分障害つまり大うつ病性障害と双極性障害の両者の鑑別は困難なことがある。どちらも初回の症状としてはうつ症状を呈することが多く、横断面の症状評価だけでは診断に不十分であり、縦断面つまり経過の観察が重要となってくるためである。双極性障害は躁状態を呈して初めて診断に至ることが多く、発症から診断に至るまで平均9.6年の長期に及ぶといわれている (1)。

2009年4月にうつ症状の鑑別補助検査として、近赤外線スペクトロスコピー (Near-infrared spectroscopy; NIRS) を用いた光トポグラフィー検査が厚生労働省に先進医療として認可された。NIRSは近赤外光を用いて脳表面の機能を測定する技術で、脳表の酸素化ヘモグロビン濃度 ([oxy-Hb]) の変化量を測定し、間接的に脳血流量を測定できるとされている (2)。光トポグラフィー検査では、NIRSを用いて言語流暢性課題 (Verbal fluency

test; VFT) 中の大脳皮質の [oxy-Hb] 変化量を測定し、「神経活動の賦活反応量」を示すとされる積分値と、「神経活動の賦活反応性」を示すとされる重心値という2つのパラメーターを算出し、得られた前頭部の平均波形から、福田らの多施設共同研究による鑑別アルゴリズムにもとづき、積分値が大き (114以上) 重心値が中盤 (54以下) である健常パターン、積分値が中程度 (54以上, 114未満) で重心値が終盤 (54より大) である双極性障害パターン、積分値が小さく (-13以上, 54未満) 重心値が中盤 (54以下) である大うつ病パターン、積分値が小さく (-13以上, 54未満) 重心値が終盤 (54より大) である統合失調症パターン、いずれにもあてはまらない非典型パターンの5つに大別する事で、うつ症状の鑑別診断補助 (以下、NIRS 診断) ができるとされている (3-6)。つまり双極性障害においては、躁状態の出現に先立って確定診断ができる可能性が出てきたと言える。しかし、福田らの鑑別アルゴリズムは主に前頭部での反応に依拠しており、側頭部での反応についての検討は少ない。VFT中の側頭部の反応は、健常者と大うつ病性障害、双極性障害、統合失調症などの精神疾患患者全体との比較では、疾患特異性はないものの、積分値 (賦活反応量) で有意差が認められ、側頭部の [oxy-Hb] 変化量が精神疾患患者のスクリーニング検査に有用と考えられており (7)、VFTと側頭部の所見が関連することが示されている。

一方で、気分障害は遺伝的要因の関与が指摘されており、中でも双極性障害は家系的に気分障害が出現する家族集積性が高

金沢医科大学大学院医学研究科精神神経科学  
石川県河北郡内灘町大学1-1  
平成26年1月31日受理

いとされている(8-12)。家族集積性のある双極性障害患者は、家族集積性のない双極性障害患者に比較して発症が早く、自殺率、精神病症状発症率が高いなど症状が重篤な傾向があることが指摘されており(13-15)、同じ双極性障害でも家族集積性の有無で生物学的背景要因が異なる可能性がある。

さらに、近年では統合失調症などの機能的な精神神経疾患でさまざまな認知機能障害が指摘されているが、双極性障害でも、大うつ病、混合性、躁病、軽躁病エピソードのいずれにおいても有意な認知機能障害がみられ、そのうちのいくつかは気分が安定してもなお持続するとされている(16)。こうした双極性障害の認知機能障害は初回から存在し(17)、エピソードを繰り返すにつれて悪化すると報告もあるが(18)、必ずしも一定しておらず、家族集積性などの遺伝的要因の影響が考えられている。

そのため、双極性障害の研究には正確な診断が不可欠であり、NIRS診断はこの一助になると考えられている。今回われわれは、双極性障害が家族集積性の有無で生物学的背景要因に差があるかどうかを明らかにすることを目的として、生物学的な指標として光トポグラフィ検査所見との関連を検討した。すなわち、臨床診断とNIRS診断が一致した患者群を家族集積性の有無で2群に分けて、光トポグラフィ検査で得られる側頭部を中心とした積分値(賦活反応量)、重心値(賦活反応性)を比較検討した。併せて年齢や罹病期間などの背景因子、臨床症状との関連も検討した。

## 実験方法

### 1. 対象

被験者はDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th edition (DSM-IV)で双極性障害の臨床診断を得た32名(男:14名,女:18名,平均:39.7±11.4歳)とした。年齢は20歳~59歳の範囲とした。全例右利きの黄色人種で日本語を母国語としていた。

光トポグラフィ検査の前頭部波形が、福田らの多施設共同研究で提唱されている「54≤積分値<114, 54<重心値」を満たし(6)。さらに、視察法で典型的な山型の双極性障害パターンを示す被験者を対象とした。Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder (SCID-I)を用いて患者群より家族歴を聴取し、DSM-IVで診断された精神疾患の既往歴や家族歴を得た。第1度親族あるいは第2度親族に、大うつ病性障害、双極性障害の診断を得た親族が1人以上いる場合を家族集積性ありとし、家族集積性がある群(以下、家族集積群)と家族集積性がない群(以下、非集積群)に分けた。臨床症状評価には、うつ病評価尺度としてStructured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale (SIGH-D)、全般的精神機能評価尺度としてGlobal Assessment of functioning (GAF)、簡易認知機能評価尺度としてJapanese Adult Reading Test (JART)を用いた。除外項目は、脳器質性疾患、神経疾患、心的外傷、電気治療の既往、アルコールや薬物の乱用歴、精神遅滞、検査当日

の体温が37.0度以上とした。被験者は全例金沢医科大学病院通院中で、抗うつ薬あるいは気分安定薬による加療をうけていた。抗精神病薬内服例はクロロプロマジン換算(CP換算)を行った。罹病期間は初発の気分エピソードから光トポグラフィ検査までの期間とした。

### 2. 賦活課題

賦活課題はSutoら(19)の方法にならないVFTを用いた。VFTは意味記憶、方略的な語彙の検索力、情報処理、遂行機能など多くの認知機能が関与すると考えられている。VFTを用いた報告は前頭葉に関連する報告が多く、側頭葉に関連する報告は少ないが、語音頭によるVFTは、意味に従って語彙を検索するという普段の言語使用方法を抑制しながら、語音頭から語を検索するという認知的柔軟性を求める課題であり、前頭葉・側頭葉の機能を反映するとされる(20)。本研究は、先進医療で用いられている20秒毎に頭文字が変わるVFTタスクを用い、30秒間のプレベースライン・60秒間のVFT課題区間・70秒間のポストベースラインでの[oxy-Hb]の変化量をIntegral modeで測定した。ベースライン測定では、統制課題として「あ、い、う、え、お」を繰り返し唱えるよう指示した。60秒間の課題区間では、語流暢性課題として20秒ごとに1文字目「あ、と、な」、2文字目「き、せ、い」、3文字目「は、お、た」からランダムで1文字ずつ選び、3つの主な音節ではじまる言葉を答えるよう指示した。さらに、タスク実行中の正確な言葉の数を記録した。

### 3. NIRS解析

52チャンネルのNIRS装置(ETG-4000, 日立メディコ社製, 東京, 日本)を用い、修正Beer-Lambertlawの近赤外光の2つの波長(695nm・830nm)で[oxy-Hb]を測定した。プローブは国際10-20法のT3-Fpz-T4のラインに最下端が左右対象に並ぶよう固定し、前頭部・側頭部に全52チャンネルが当たるように設置した。プローブ距離はチャンネル間で3cmであった。静かな部屋で専属技師により測定を行った。被験者の頭部や眼球の動きを少なくするため、被験者前方のモニターに十字マークを提示し、首をまっすぐにした上で注視を促し、最低限の動きを指示した。測定ポイントはチャンネル1から52まで右上から左下に順に並べられた(図1, 図2)。国際10-20法に基づいた配置した場合、チャンネルの各部位はMontreal Neurological Institute (MNI)座標の三次元定位座標との対応表から、大脳皮質と解剖学的対応があるとされている(図3)(21)。また、各チャンネルはNIRS装置により前頭部と側頭部に分けられた[oxy-Hb]は0.1秒毎に計測され、移動平均は5秒を適用した。計測後、[oxy-Hb]変化量が計算され、課題区間における[oxy-Hb]の累積値である積分値(賦活反応量)と、課題開始前から課題終了後の区間における[oxy-Hb]変化量の時間軸上の中心位置である重心値(賦活反応性)が、VFTレポートとして自動で算出された。得られたデータのうち、アーチファクト混入が多いとされるチャンネル1から21の上段2段を除外し、前頭部11チャンネル、右側頭部10チャンネル、左側頭部10チャンネルの全31チャンネルで検討



した(図1)。アーチファクトの除去にはTakizawaらが開発した自動アーチファクト除去アルゴリズムを用い(22), 前頭部・右側頭部・左側頭部のそれぞれで有効チャンネル数が6以上のデータを採用した。

#### 4. 解析手順

最初に, 臨床診断とNIRS診断の一致率を調べた。次に, 集積群と非集積群に分け, Multiple data analysisを用いて家族集積群と非集積群の[oxy-Hb]平均波形を作成し(図4), 0.1秒毎に記録された[oxy-Hb]変化量のt値のグラフを作成し(図5), 部位別に有意傾向を調べた。さらに, 集積群と非集積群で前頭部・側頭部の全31チャンネルの積分値(賦活反応量), 重心値(賦活反応性)を比較し, 家族集積性に関連する部位を調べた。また, 集積群と非集積群の各チャンネルの積分値(賦活反応量), 重心値(賦活反応性)と罹病期間の相関を調べ, 罹病期間の影響を調べた。

#### 5. 統計解析

集積群と非集積群の年齢, 罹病期間, 教育年数, VFT平均想起語数の比較に対応のないt検定を用いた。集積群と非集積群の男女比率, 抗精神病薬内服比率の比較に $\chi^2$ 乗検定を用いた。また, 集積群と非集積群の[oxy-Hb]変化量, 積分値(賦活反応量), 重心値(賦活反応性)の比較に対応のないt検定を用いた。関連事項として, 集積群と非集積群のSIGH-D得点, GAF得点, JARTで得られるEstimated Full Scale Intelligence Quotient(推定FIQ)にMann-WhitneyU検定を用いた。集積群と非集積群の積分値(賦活反応量), 重心値(賦活反応性)と罹病期間との相関にPearson相関係数を用いた。全ての統計解析は $p < 0.05$ を有意とした。統計解析はWindowsソフトウェアのStatcel3を用いて行った。t値グラフの作成はETG-4000のmultiple data analysisを用いた。

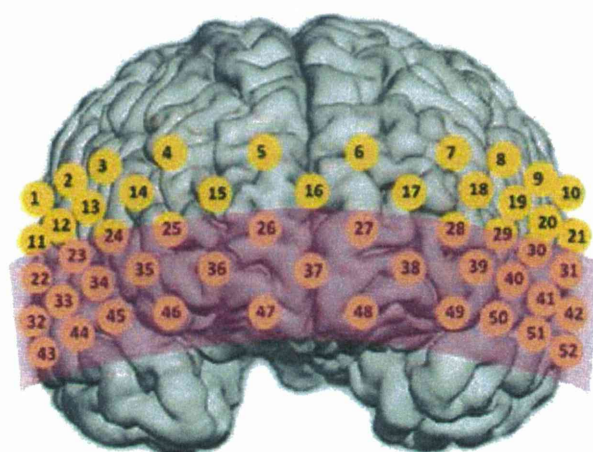


図1. 大脳皮質と対応するチャンネルの模式図  
チャンネル1から52と大脳皮質上の対応位置の模式図。チャンネル22から52の全31チャンネルを測定に用いた。

#### 6. 倫理的配慮

研究に先立ち, 被験者に研究の主旨を十分説明した上で文書による同意を得て行った。また, 本研究は金沢医科大学内の倫理審査委員会にて承認されており, 被験者の人権とプライバシーの擁護に配慮し, 倫理的側面に十分配慮して行った。

### 結 果

#### 1. 一致率と患者背景

対象32名のうち臨床診断とNIRS診断の一致は20名で, 一致率は62.5%であった。解析の際, 自動アーチファクト除去アルゴリズムの適用で除外されたチャンネルはなかった。家族集積性の有無で2群に分けたところ, 集積群10名(男:3名, 女:7名, 平均:35.3±11.3歳), 非集積群10名(男:4名, 女:6名, 平均:40.7±11.8歳)であった。11例が抗うつ薬, 16例が気分安定薬, 6例が抗精神病薬, その他, 睡眠薬や抗不安薬などを内服していた。集積群の家族歴は, 第1度親族8名, 第2度親族2名で, この10名の疾患は大うつ病性障害6名, 双極性障害4名であった。

両群の患者背景を表に示した(表1)。集積群と非集積群で, 年齢, 罹病期間, 教育年数, VFT平均想起語数, 男女比率, 抗精神病薬内服比率, SIGH-D得点, GAF得点, JARTで得られた推定FIQに有意差は認められなかった。



図2. 各チャンネルと酸素化ヘモグロビン濃度変化波形の対応図  
前頭部(中央)と両側側頭部(左右)の合計31チャンネルから記録した, 言語流暢性課題(VFT)遂行中の酸素化ヘモグロビン濃度変化の推移(赤線)を示す。各チャンネルのグラフは, 時間(横軸)と酸素化ヘモグロビン濃度変化量(縦軸)の関連を示し, 2本の縦線(緑線)の間が言語流暢性課題(VFT)の期間に相当す。

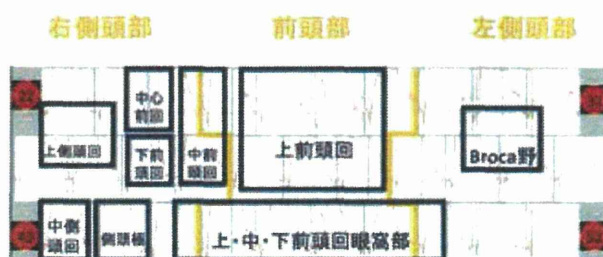


図3. 各チャンネルと脳表の解剖学的対応部位  
Montreal Neurological Institute (MNI)座標との対応からみた各チャンネルと大脳皮質の解剖学的対応部位を示す。



2. 群間比較

集積群と非集積群で、前頭部・側頭部の全31チャンネルで積分値(賦活反応量)、重心値(賦活反応性)を算出し、2群で比較検討した(図5)。集積群は、非集積群に比較して右側頭極に対応するチャンネル44 ( $p=0.009$ )と右下前頭回眼窩部に対応する

チャンネル45 ( $p=0.032$ )で積分値(賦活反応量)が小さく、有意な群間差が認められた。その他のチャンネルでは、群間で積分値(賦活反応量)に有意差は認められなかった。また、2群の比較では、全てのチャンネルで重心値(賦活反応性)に有意差は認められなかった。

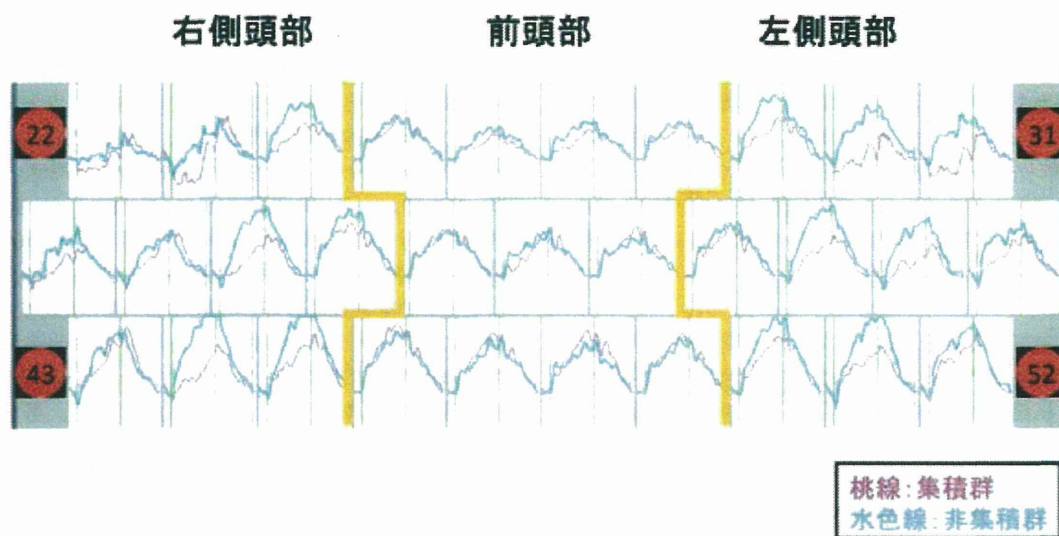


図4. 集積群と非集積群の酸素化ヘモグロビン濃度変化の平均波形

ETG-4000の multiple data analysis を用い、集積群と非集積群の各チャンネルの平均波形を作成した。各チャンネルのグラフは、時間(横軸)と酸素化ヘモグロビン濃度変化量(縦軸)の関連を示し、2本の縦線(緑線)の間が言語流暢性課題(VFT)の期間に相当す。各チャンネルのグラフで、集積群の平均波形(桃色)、非集積群の平均波形(水色)を示す。

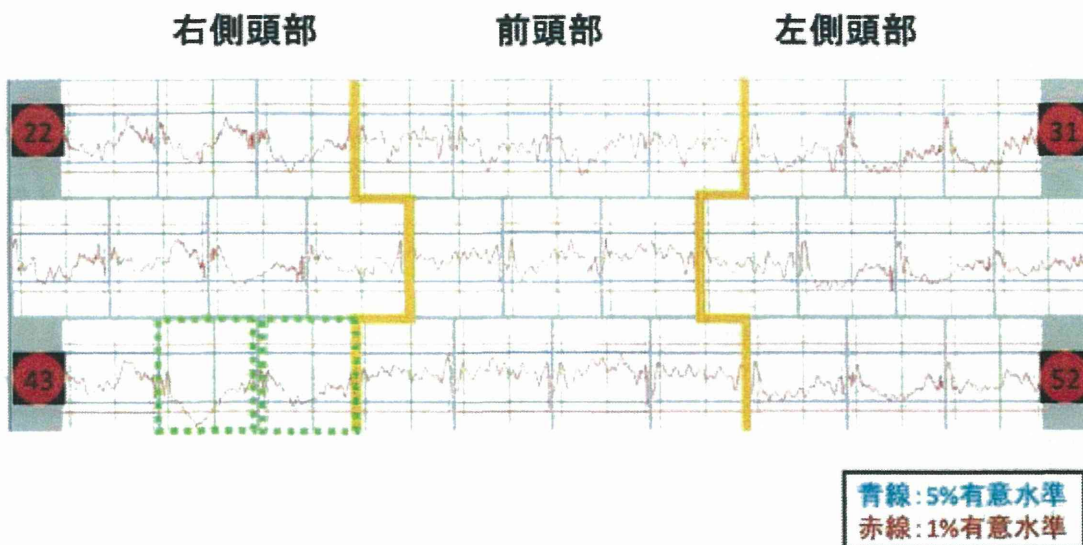


図5. 集積群と非集積群のt値グラフ

ETG-4000の multiple data analysis を用い、集積群と非集積群を0.1秒ごとに対応のないt検定を行い、言語流暢性課題(VFT)中の有意傾向が強い部位を調べた。集積群においてチャンネル44(右側頭極)、チャンネル45(右下前頭回眼窩部)の積分値が有意に小さかった(緑点線)。青線が5%有意水準、赤線が1%有意水準。

### 3. 罹病期間と光トポグラフィー検査の所見

集積群と非集積群の全てのチャンネルで積分値(賦活反応量)、重心値(賦活反応性)と罹病期間の相関を調べた。集積群は、非集積群で見見が認められたチャンネル44を含め、全てのチャンネルで積分値(賦活反応量)、重心値(賦活反応性)と罹病期間に有意な相関は認められなかった。一方、非集積群では、右側頭極に対応するチャンネル44でのみ積分値(賦活反応量)と罹病期間に負の相関が認められた( $p = 0.001$ ,  $r = -0.860$ ) (図6)。また、非集積群は、全てのチャンネルで重心値(賦活反応量)と罹病期間に有意な相関は認められなかった。

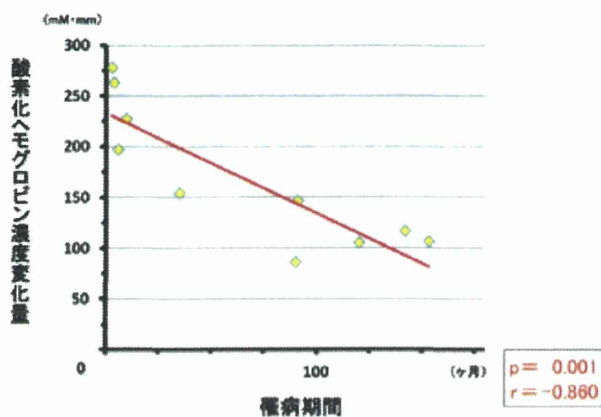


図6. 非集積群におけるチャンネル44の積分値と罹病期間の相関  
罹病期間(横軸)と酸素化ヘモグロビン濃度変化量(縦軸)の関連を示す。積分値と罹病期間に有意な負の相関を認めた。

表1. 集積群と非集積群のプロフィール

	集積群	非集積群
人数(人)	10	10
男女比(男:女)	3:7	4:6
平均年齢(歳)	35.3±11.3	40.7±11.8
罹病期間(ヶ月)	78.7±98.6	65.4±60.5
教育年数(年)	15.5±1.1	14.2±2.0
抗精神病薬内服(あり:なし)	1:9	6:4
抗精神病薬服用量(CP換算)	平均150mg±0mg	平均116.5mg±76.7mg
GAF得点	62.0±16.2	56.0±12.7
SIGH-D得点	15.2±5.1	18.1±7.8
推定FIQ(JARTによる)	105.3±7.1	106.3±7.9
VFT平均想起語数(個)	15.0±3.9	16.2±4.9

集積群と非集積群で患者背景に有意差は認められなかった。CP; chlorpromazine, SIHG-D; Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale, GAF; Global Assessment of functioning, JART; Japanese Adult Reading Test.

## 考 察

### 1. 一致率および背景因子

臨床診断と光トポグラフィー検査の前頭部波形の一致は、双極性障害で約81%と報告されている(23)が、本研究の一致率は62.5%と低かった。これは前頭部波形が明らかな双極性障害パターンを呈した場合のみに限定し、さらに数値基準を厳密に行って対象を選定したためと考えられる。従来の研究では視覚的な評価による部分も大きく、本研究のように厳密な数値基準の運用による検討は現在までない。

また、年齢、罹病期間、教育年数、男女比率、抗精神病薬内服比率、SIGH-D得点、GAF得点、JARTによる推定FIQに有意差はなかった。こうした背景因子は、本研究の結果には大きな影響を与えていないと考えられる。

### 2. 群間比較

双極性障害を集積群と非集積群の2群に分けて、光トポグラフィー検査での側頭部の積分値(賦活反応量)と重心値(賦活反応性)を比較した結果では、集積群で右側頭極と右下前頭回の積分値(賦活反応量)が小さく、有意な群間差が認められたが、重心値(賦活反応性)では有意差は認められなかった。重心値(賦活反応性)は、課題遂行に伴う脳血流増大のタイミングを示しており、積分値(賦活反応量)は課題遂行に伴う脳血流増大の量を示す。つまり、集積群の患者は、課題遂行時の脳血流の増大が右側頭極と右下前頭回で非集積群の患者よりも低いと言える。一方で、VFTの遂行時の脳血流の増大のタイミングに差はなく、VFTの成績にも有意差は認められなかった。

双極性障害においては、右側頭極の皮質の厚さとワーキングメモリーに負の相関がみられた(24)など、双極性障害と右側頭極との関連を示唆する報告がみられている。また、器質性病変や脳卒中に関連する二次的な情動障害の研究では、右半球の病変は躁症状に関与する(25-26)ことから、双極性障害と右半球の関連が示唆されているが、本研究の結果の一部も双極性障害と右半球の関連を示している。

過去の双極性障害の研究では、集積性のある患者群は家族集積性のない患者群に比較し、Magnetic resonance imaging (MRI)で右下前頭回の体積が大きいとされている(27)。これは機能低下に伴う代償性の体積変化であると考えられており、本研究の結果はこの仮説を支持する。

また、VFTを用いた本研究では、劣位半球である右半球側で有意差が認められた。通常、言語処理に関しては、右半球より左半球が優勢であるが、双極性障害患者ではVFT中の左半球の優勢さが低下しているとされ(28)、相対的な右半球の関与が示唆されており、本研究の結果の一部と合致している。光トポグラフィー検査を用いた失語症回復過程の研究では、経過によっては右半球での言語活動がみられ、右半球による言語機能の代償が示されている(29)。この点を考慮すると、家族集積群の患者では、その代償過程が非集積群よりも不十分であると言える。

さらに、代償の程度は個体差が大きいと、家族集積群と非集積群とを比較した場合、VFTの結果の差としては明瞭に現れなかった可能性がある。

### 3. 罹病期間と光トポグラフィー検査の所見

集積群ではいずれのチャンネルでも積分値(賦活反応量)、重心値(賦活反応性)と罹病期間に有意な相関は認められなかった。非集積群では右側頭極に対応するチャンネル44でのみ積分値(賦活反応量)と罹病期間に負の相関が認められた。これは、家族集積性のない双極性障害では、罹病期間が長くなるにつれて右側頭極の賦活反応量が小さくなる事を示しており、進行性の変化と捉えることができる。

双極性障害は、寛解期を含む全ての段階で、持続注意、記憶、遂行機能など広範な認知機能障害が指摘されており(30)、気分エピソードの再発や罹病期間とともに言語記憶や作業記憶などの認知機能障害が悪化するとの報告がある(25)。一方では、こうした疾患の進行による認知機能への影響は明らかではないとの報告もある(31)。

このように、双極性障害の罹病期間による認知機能への影響について一定の見解はない。VFTを用いた本研究では、集積群と非集積群で罹病期間の影響が異なっており、過去の研究で双極性障害の認知機能が一定しなかった原因として遺伝的背景の関与が考えられる。本研究の結果をふまえると、今後の研究では罹病期間と認知機能の関係は家族集積性の有無で分けて解析することが不可欠と言える。

また、これまでに家族集積性の有無で双極性障害の大脳皮質機能を検討した報告はない。今回、光トポグラフィー検査を用いて大脳皮質機能を測定したが、光トポグラフィー検査は脳表の血流変化から大脳皮質機能を測定するため脳構造が関与する。本研究では、家族集積性の有無で大脳皮質機能と罹病期間との関係に差異が認められたが、過去のMRI研究では家族集積性の有無で右膝下前頭野の体積に有意差が認められ、家族集積性の有無で脳構造が異なることが指摘されており(32)、本研究の結果からも、同じ双極性障害でも家族集積性の有無で生物学的背景要因が異なる可能性がある。今後はより空間分解能に優れたfMRIなどの手法を光トポグラフィー検査に併用し、双極性障害の生物学的背景要因を明らかにしていく必要がある。

### 4. まとめ

本研究では、臨床診断とNIRS診断が一致した双極性障害の患者を家族集積性の有無で2群に分け、光トポグラフィー検査の前頭部・側頭部所見を検討した。集積群は罹病期間に関わりなく右側頭極と右下前頭回眼窩部の積分値(賦活反応量)が小さく、非集積群は右側頭極の積分値(賦活反応量)と罹病期間で負の相関が認められた。これらの結果から、同じ双極性障害でも家族集積性の有無で、脳構造だけでなく、その機能も異なる可能性が示唆された。また、本研究の結果からは、一般的には双極性障害と分類される中にも異種性が認められ、それを客観的に分類できたと言える。

本研究の制約としては、方法論的な問題として、NIRS装置の[oxy-Hb]は絶対値ではなく、ベースライン課題遂行時からの相対値であり解釈の際に注意が必要である。また、比較的軽症のうつ状態の患者が多く、重度のうつ状態の患者で測定した所見が同様となるかは、今後の検討が必要である。他にも家族集積性の定義が若干曖昧なことや、向精神薬の影響が無視できない点が本研究の限界だが、今後の双極性障害の研究では、家族集積性ないし遺伝的要因を考慮した研究デザインが必要である。

## 結 語

光トポグラフィー検査を用いて双極性障害の家族集積性について調べた。集積群は、罹病期間に関わりなく右下前頭回眼窩部・右側頭極の積分値(賦活反応量)が有意に小さかった。非集積群では、右側頭極の積分値(賦活反応量)と罹病期間に有意な負の相関を認めた。本研究の結果から、双極性障害は家族集積性の有無で生物学的背景要因が異なる可能性が示唆された。

## 利益相反の開示

本論文に関する著者の利益相反はない。

稿を終えるにあたり、御指導および御校閲いただきました本学精神神経科学教室の川崎康弘教授に深謝いたします。また、研究の遂行および論文作成に際して直接御指導をいただきました精神神経科学教室の渡辺健一郎講師に御礼申し上げます。また、御教授いただきました精神神経科学教室各位に謝意を表します。最後に、本研究に協力して下さった被験者の皆様に心より感謝します。本研究の一部は平成24年度公益信託 松原三郎記念精神医学育成基金 研究奨励金「松原記念奨励賞」の援助を受けたものです。

## 文 献

- Drancourt N, Etain B, Lajnef M et al: Duration of untreated bipolar disorder : missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2013; **127**: 136-44.
- 福田正人, 須田真史, 亀山正樹ほか: 精神疾患におけるNIRSの意義. 福田正人(編), 精神疾患とNIRS-光トポグラフィー検査による脳機能イメージング, 東京, 中山書店, 2009; 40-51.
- 心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会, 福田正人, 三國雅彦: NIRS検査法の標準化の試み. 福田正人(編), 精神疾患とNIRS-光トポグラフィー検査による脳機能イメージング, 東京, 中山書店, 2009; 222-31.
- 滝沢龍, 福田正人, 心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会: 多数データ・個別データの解析. 福田正人(編), 精神疾患とNIRS-光トポグラフィー検査による脳機能イメージング, 東京, 中山書店, 2009; 232-47.
- 福田正人, 心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会: NIRS(光トポグラフィー検査). *臨床精神医学* 2010; **39**: 738-44.
- 福田正人: 評価の書き方. 福田正人(監), NIRS波形の臨床判読-先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」ガイドブック, 東京, 中山書店 2011; 64-6.
- 滝沢龍, 福田正人, 心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会: 精神疾患の臨床検査としての光トポグラフィー検査(NIRS)-先進医療「うつ症状の鑑別診断補助」-. *MEDIX* 2010; **53**: 30-5.
- Brotman MA, Kassem L, Reising MM et al: Parental diagnosis in youth with narrow phenotype bipolar disorder or severe mood dysregulation. *Am J Psychiatry* 2007; **164**: 1238-41.
- Wozniak J, Faraone SV, Martelon M et al: Further evidence for robus

- familiality of pediatric bipolar I disorder : results from a very large controlled family study of pediatric bipolar I disorder and a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012; **73**: 1328-34.
10. Strober M, Morrell W, Burroughs J et al: A family study of bipolar I disorder in adolescence. Early onset of symptoms linked to increased familial loading and lithium resistance. *J Affect Disord* 1988; **15**: 255-68.
  11. Klimes-Dougan B, Desjardins CD, James MG et al: The development of thought problems: a longitudinal family risk study of offspring of bipolar, unipolar, and well parents. *Dev Psychopathol* 2013; **25**: 1079-91.
  12. Ferreira GS, Moreira CR, Kleinman A et al: Dysfunctional family environment in affected versus unaffected offspring of parents with bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2013; **47**: 1051-7.
  13. Baldessarini RJ, Tondo L, Vazquez GH et al: Age at onset versus family history and clinical outcomes in 1,665 international bipolar-I disorder patients. *World Psychiatry* 2012; **11**: 40-6.
  14. Lin PI, McInnis MG, Potash JB et al: Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2006; **163**: 240-6.
  15. Potash JB, Chiu YF, MacKinnon DF et al: Familial aggregation of psychotic symptoms in a replication set of 69 bipolar disorder pedigrees. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; **116B**: 90-7.
  16. Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D et al: Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord* 2007; **9**: 114-25.
  17. Zanelli J, Reichenberg A, Morgan K et al: Specific and generalized neuropsychological deficits: a comparison of patients with various first-episode psychosis presentations. *Am J Psychiatry* 2010; **167**: 78-85.
  18. Robinson LJ, Ferrier IN: Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord* 2006; **8**: 103-16.
  19. Suto T, Fukuda M, Ito M et al: Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study. *Biol Psychiatry* 2004; **55**: 501-11.
  20. Dieler AC, Tupak SV, Fallgatter AJ: Functional near-infrared spectroscopy for the assessment of speech related tasks. *Brain Lang* 2012; **121**: 90-109.
  21. 心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会, 福田正人, 三國雅彦: NIRSデータ解析法. 福田正人(編), 精神疾患とNIRS-光トポグラフィー検査による脳機能イメージング, 東京, 中山書店, 2009; 229-30.
  22. Takizawa R, Kasai K, Kawakubo Y et al: Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res* 2008; **99**: 250-62.
  23. 福田正人: 多施設共同研究データによる鑑別アルゴリズム. 福田正人(監), NIRS波形の臨床判読-先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」ガイドブック, 東京, 中山書店, 2011; 59-63.
  24. Hartberg CB, Sundet K, Rimol LM et al: Brain cortical thickness and surface area correlates of neurocognitive performance in patients with schizophrenia, bipolar disorder, and healthy adults. *J Int Neuropsychol Soc* 2011; **17**: 1080-93.
  25. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD: The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 2001; **3**: 106-50.
  26. Robinson RG, Boston JD, Starkstein SE et al: Comparison of mania and depression after brain injury: causal factors. *Am J Psychiatry* 1988; **145**: 172-8.
  27. Hajek T, Cullis J, Novak T et al: Brain structural signature of familial predisposition for bipolar disorder: replicable evidence for involvement of the right inferior frontal gyrus. *Biol Psychiatry* 2013; **73**: 144-52.
  28. Sommer IE, Vd Veer AJ, Wijkstra J et al: Comparing language lateralization in psychotic mania and psychotic depression to schizophrenia; a functional MRI study. *Schizophr Res* 2007; **89**: 364-5.
  29. 小黒恵司, 横田英典, 渡辺英寿: 光トポグラフィーによる非侵襲的言語機能の計測. *臨床脳波* 2008; **50**: 110-7.
  30. Latalova K, Prasko J, Diveky T et al: Cognitive impairment in bipolar disorder. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2011; **155**: 19-26.
  31. Godard J, Grondin S, Baruch P et al: Psychosocial and neurocognitive profiles in depressed patients with major depressive disorder and bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2011; **190**: 244-52.
  32. Sharma V, Menon R, Carr TJ et al: An MRI study of subgenual prefrontal cortex in patients with familial and non-familial bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2003; **77**: 167-71.