厚生労働科学研究費補助金（障害者政策総合研究事業（精神障害分野））
こころの健康づくりを推進する地域連携のリモデリングとその効果に関する政策研究
平成 28 年度~30 年度　分担研究総合報告書

PTSD の客観的診断指標開発に関する研究

分担研究者　井野敬子　名古屋市立大学精神・認知・行動医学分野
研究協力者　堀　弘明　国立精神・神経医療研究センター　精神保健研究所
行動医学研究部

研究要旨　本研究は、心的外傷後ストレス障害（PTSD）の診断や予後予測に役立つ客観的指標を開発することを目的として実施した。PTSD の生物学的特徴として、炎症の亢進が注目されている。本研究では、PTSD 患者における炎症系および炎症系と認知機能の関連を調べた。40 名の PTSD 女性患者と 65 名の健常対照女性において、5 つの炎症マーカーの血中濃度を測定し、記憶や注意などを含む認知機能検査を実施した。健常対照者に比べ、PTSD 患者では interleukin-6 濃度が有意に高く、広汎な認知機能障害が認められた。患者群において、interleukin-6 濃度と認知機能得点は有意な負の相関が認められ、PTSD の認知機能障害の少なくとも一部は炎症に起因する可能性が示唆された。さらなる研究の進展により、血液中の炎症マーカーの簡便な測定によって PTSD の補助診断や亜型分類が可能となることが期待される。

A.研究目的

心的外傷後ストレス障害（posttraumatic stress disorder: PTSD）は、著しく強い恐怖を伴うトラウマ体験を経験した者のうち一部に発症する精神疾患である。わが国における PTSD の推定生涯有病率は約 1.3%と推定されており（Kawakami et al., 2014）、比較的ありふれた疾患であるといえる。

近年、PTSD 患者では、糖尿病や肥満、メタボリック症候群をはじめとする身体疾患が高率に認められるというエビデンスで増加している。加えて、PTSD 患者では心血管疾患や自己免疫疾患などの深刻な身体疾患の合併リスクが上昇することが複数の大規模疫学研究によって示されている。これらの疾患には免疫・炎症系の異常が密接に関与することから、PTSD と炎症系の関連が指摘されている。これを支持する知見として、PTSD 患者では、健常対照者と比較して血液中の interleukin-1β（IL-1β）や interleukin-6（IL-6）、tumor necrosis factor-α（TNF-α）などの炎症性サイトカインや C-reactive protein（CRP）のような急性期タンパク質が上昇していることを示す研究結果が相次いで報告されている。しかし、日本人 PTSD 患者を対象として炎症系を検討した研究は存在せず、また炎症系と PTSD の認知機能の関連について

の検討は乏しい。

そこで本研究では、日本人 PTSD 女性患者において血液中の炎症マーカー濃度を調べ、認知機能との関連を検討した。

B.研究対象と方法

本研究は、主幹研究機関である国立精神・神経医療研究センターならびに共同研究機関である名古屋市立大学、東京女子医科大学においてリクルートした 40 名の PTSD 女性患者と 65 名の健常対照女性を対象とした。これらの被験者において、心理臨床的評価、炎症マーカーの血中濃度測定、認知機能検査を実施した。患者の大部分は対人関係暴力により PTSD を発症し、40 名中 25 名が大うつ病性障害を合併していた。

炎症マーカーについては、IL-6, soluble IL-6 receptor (sIL-6R), IL-1β, high sensitivity TNF-α (hsTNF-α), high sensitivity CRP (hsCRP) の 5 物質の血清中濃度を測定した。

認知機能は、標準化された神経心理学的検査バッテリーである Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status（RBANS）を用い、即時記憶、視空間/構成、言語、注意、遅延記憶の 5 領域の得点とともに、総得点を算出した。

C.結果

健常対照群に比べ、PTSD 患者群は IL-6 濃度が有意に高く（$p = 0.009$; Mann-Whitney U 検定による; 図 1)、すべての認知機能領域の得点が有意に低かった（$p < 0.01$; t 検定による)。患者群において、IL-6 濃度と RBANS の視空間/構成($p = 0.046$)、言語 ($p = 0.008$)、注意 ($p = 0.036$)、総得点 ($p = 0.008$)の間に有意な負の相関が認められた（Spearman の順位相関係数による)。さらに、健常対照群における IL-6 濃度の 75 パーセンタイル値（＝1.0 pg/mL）を用い、患者を IL-6 正常群 (n = 22) と IL-6 高値群 (n = 18) に分類したところ、IL-6 高値群は IL-6 正常群に比べ、言語、注意、総得点において有意に得点が低いことが明らかになった（t 検定による; 図 2)。

D.考察

上述の結果から、少なくとも一部の PTSD 患者では顕著な認知機能障害と炎症系亢進が存在すること、さらに、そのような認知機能障害は炎症系の亢進に起因する可能性が示唆された。

E.結論

さらなる研究の進展により、血液中の炎症マーカーの簡便な測定によって、PTSD の補助診断や亜型分類が行えるようになるものと期待される。

F.研究発表

論文発表

1. Imai R, Hori H, Itoh M, Lin M, Niwa M, Ino K, Ogawa S, Ishida M, Sekiguchi A, Matsui M, Kunugi H, Akechi T, Kamo T, Kim Y. Inflammatory markers and their possible effects on cognitive function in women with posttraumatic stress disorder. J Psychiatr Res. 2018; 102: 192-200.
2. Narita-Ohtaki R, Hori H, Itoh M, Lin M, Niwa M, Ino K, Imai R, Ogawa S, Sekiguchi A, Matsui M, Kunugi H, Kamo T, Kim Y. Cognitive function in Japanese

women with posttraumatic stress disorder: Association with exercise habits. J Affect Disord. 2018; 236: 306-312.

3. Itoh M, Hori H, Lin M, Niwa M, Ino K, Imai R, Ogawa S, Matsui M, Kamo T, Kim Y. Memory bias and its association with memory function in women with posttraumatic stress disorder. J Affect Disord. 2019; 245: 461-467.

学会発表

1. Hori H, Itoh M, Lin M, Niwa M, Ino K, Imai R, Ogawa S, Sekiguchi A, Kunugi H, Kamo T, Kim Y: Inflammatory markers in adult women with Post-traumatic Stress Disorder (PTSD). 13th World Congress of Biological Psychiatry, Copenhagen, 2017.6.18-22.
2. Narita-Ohtaki R, Hori H, Itoh M, Lin M, Niwa M, Ino K, Imai R, Ogawa S, Sekiguchi A, Matsui M, Kunugi H, Kamo T, Kim Y. Cognitive function in Japanese women with posttraumatic stress disorder: association with exercise habits. 7th World Congress of Asian Psychiatry, Sydney, 2019.2.21-24.

G.知的財産権の出願・登録状況

なし

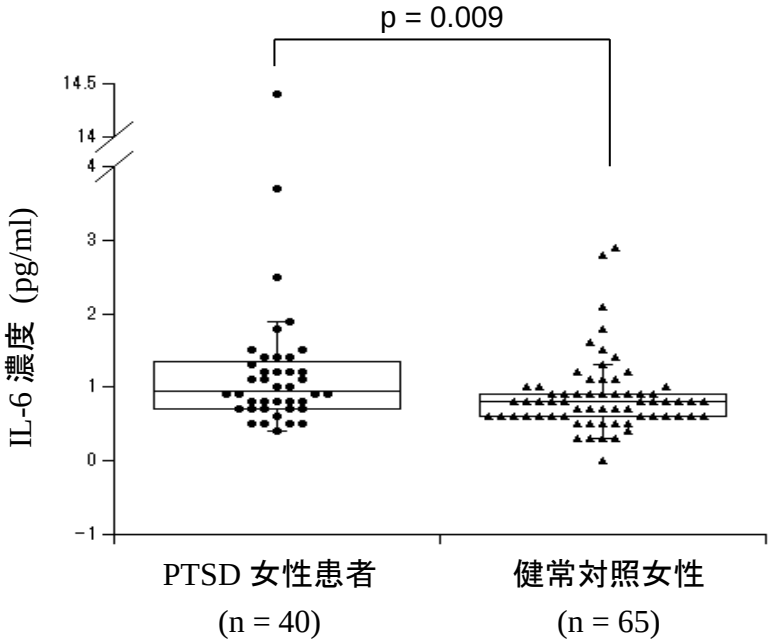

図 1　PTSD 女性患者と健常対照女性における血中 interleukin-6（IL-6）濃度

Note.　群間比較は Mann-Whitney U 検定による.

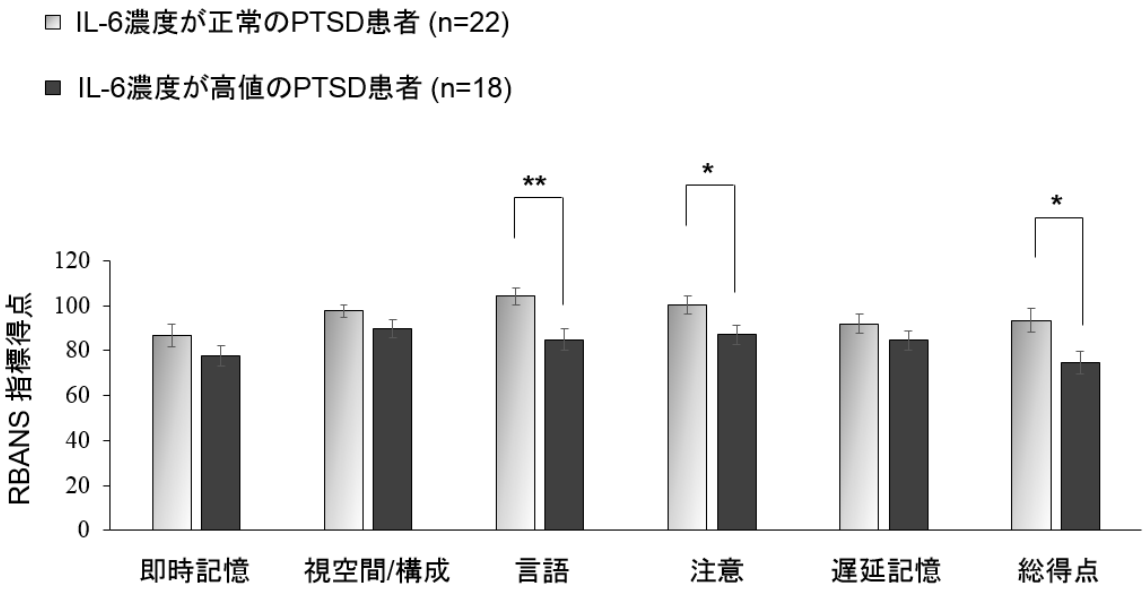

図 2　PTSD 女性患者における血中 interleukin-6（IL-6）濃度と認知機能の関連

Note.　エラーバーは標準誤差を示す.　*: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$（t 検定による）.