



Neural damage in the lenticular nucleus linked with tardive dyskinesia in schizophrenia: a preliminary study using proton magnetic resonance spectroscopy

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 安藤, 勝久 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1655

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 378号	学位授与年月日	平成15年12月26日
氏 名	安 藤 勝 久		
論文題目	Neural damage in the lenticular nucleus linked with tardive dyskinesia in schizophrenia: a preliminary study using proton magnetic resonance spectroscopy (統合失調症患者のレンズ核においてみられる遅発性ジスキネジアと関連する神経障害：プロトン MRS を用いた予備的研究)		

博士 (医学) 安藤 勝久

論文題目

Neural damage in the lenticular nucleus linked with tardive dyskinesia in schizophrenia: a preliminary study using proton magnetic resonance spectroscopy
(統合失調症患者のレンズ核においてみられる遅発性ジスキネジアと関連する神経障害: プロトンMRSを用いた予備的研究)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

抗精神病薬の服用により顔面、四肢、体幹に不随意運動が生じることがある。この不随意運動は遅発性ジスキネジア(TD)と呼ばれ、抗精神病薬による副作用の中でも、最も重篤なもののひとつである。TDの病態発生として線状体の機能障害が想定されているが、ヒトでは十分な情報が得られていない。

プロトンMRSを用いると、脳内の代謝物質を体外から直接計測することができる。計測できる代謝物質の主要なものは *N*-アセチルアスパラギン酸(NAA)とコリン(Cho)である。NAAは主に神経細胞内に存在し、その低下は神経細胞の変性や脱落を反映すると考えられている。Choは元来、細胞膜の代謝と関連した物質であり、その破壊あるいは合成の異常を反映する指標と考えられている。

本研究の目的は、プロトンMRSを用いてTDの生物学的背景を探ることである。

〔患者ならびに方法〕

対象はTDを伴う統合失調症患者(TD群)(*n*=7)、TDを伴わない統合失調症患者(非TD群)(*n*=7)ならびに健常者(健常群)(*n*=7)の3群である。統合失調症の診断はDSM-IVの診断基準に従った。各群の年齢と性別を一致させ、TD群と非TD群では、統合失調症の罹病期間、症状重症度、抗精神病薬服用量に差がないようにした。また、TD群については、異常不随意運動評価尺度(AIMS)を用いてTDの重症度を判定した。

左右レンズ核領域に1辺2cmの立方形の関心領域を設定し、プロトンMRS法を用いてその領域内の代謝産物のスペクトルを描き、NAA、Cho、クレアチン(Cr)のスペクトルのピーク値を測定した。Crは脳内に広く分布し、神経細胞の変化に影響されないため、それを基準値としてNAA/Cr値とCho/Cr値を計算し比較した。また、それらの値とAIMS値の相関について解析した。

〔結果〕

左レンズ核領域における3群間比較(Kruskal-Willis検定)では、Cho/Cr値に有意差($p < 0.006$)がみられた。同部位のCho/Cr値の2群間比較(Mann-Whitney U検定)では、TD群と健常群の間($p < 0.007$)、及び、非TD群と健常群の間($p < 0.006$)に有意差がみられた。しかし、TD群と非TD群の間には有意差はみられなかった。分散分析法を用いて直線性要素を解析したところ、左レンズ核のCho/Cr値は直線的に配列し($p < 0.005$)、健常群、非TD群、TD群の順で高くなった。また、TD群におけるAIMS値と左レンズ核領域のCho/Cr値は有意に強い正の相関を

示した (Spearman 順位相関; $r=0.94$, $p<0.005$)。

右レンズ核領域の Cho/Cr 値には変化がなかった。また、NAA/Cr 値は左右いずれのレンズ核領域においても変化は認められなかった。

〔考察〕

本研究は、プロトン MRS で TD と関連した代謝物質の変化を見た最初のものである。本研究では、Cho/Cr 値が、健常群、非TD群、TD群の順に上昇し、また、TDの重症度が増すにつれて、Cho/Cr 値も高くなることが示された。このような所見は、左レンズ核領域において認められたが、右レンズ核領域ではみられなかった。このことから、左レンズ核領域の神経細胞膜の代謝異常が TD の病態発生に関与していることが示唆される。また、左レンズ核領域の Cho/Cr 値は非 TD 群においても上昇していたことから、同部位における神経細胞膜の代謝異常は、統合失調症そのものの病態発生を反映している可能性が考えられる。

本研究では、左右いずれのレンズ核領域においても NAA/Cr 値に変化がみられなかった。このことから、抗精神病薬はレンズ核領域の神経細胞の変性や脱落を誘導しないこと、また、TD の病態発生には神経細胞の変性や脱落は関与していないことが示唆される。

〔まとめ〕

プロトンMRSを用いて、遅発性ジスキネジアの病態発生に関わる大脳基底核の機能異常について検討した。健常群、非TD群、TD群の3群で比較すると、統合失調症、遅発性ジスキネジアと要因が加わるにつれて、また、遅発性ジスキネジアの重症度が増すにつれて、左レンズ核での神経細胞膜の代謝異常を示す所見が強くみられた。このことから、遅発性ジスキネジアの病態発生には、左レンズ核領域における神経細胞の代謝異常が関与していると考えられる。その原因として、抗精神病薬使用による変化だけでなく、統合失調症の発症自体に伴う変化も関与していることが推察される。

論文審査の結果の要旨

抗精神病薬の服用により顔面、四肢、体幹に遅発性ジスキネジア (TD) と呼ばれる不随意運動が生じることがある。この不随意運動は、抗精神病薬による副作用の中でも、最も重篤なもののひとつであるが、TDの病態発生の原因はヒトでは十分な情報が得られていない。

一方、プロトンMRSを用いると、*N*-アセチルアスパラギン酸 (NAA) やコリン (Cho) などの脳内の代謝物質を体外から計測することができる。NAAは主に神経細胞内に存在し、その低下は神経細胞の変性や脱落を反映すると考えられており、Choは細胞膜の代謝と関連した物質であり、その破壊あるいは合成の異常を反映する指標と考えられている。

本研究は、TDの病態との関連が想定されている線状体の機能障害に着目し、プロトンMRSを用いてTDの生物学的背景について考察したものである。

対象はTDを伴う統合失調症患者 (TD群) ($n=7$)、TDを伴わない統合失調症患者 (非TD群) ($n=7$) ならびに健常者 (健常群) ($n=7$) の3群で、統合失調症の診断は診断基準 (DSM-IV) に従った。各群の年齢と性別を一致させ、TD群と非TD群では、統合失調症の罹病期間、症状重症度、抗精神病薬服用量に差がないように層別化した。また、TD群については、異常不随意運動評価尺度 (AIMS)

を用いてTDの重症度を判定した。

左右レンズ核領域に1辺2cmの立方形の関心領域を設定し、プロトンMRS法を用いてその領域内の代謝産物のスペクトルを描き、NAA、Cho、クレアチン(Cr)のスペクトルのピーク値を測定した。Crは脳内に広く分布し、神経細胞の変化に影響されないため、それを基準値としてNAA/Cr値とCho/Cr値を計算し比較した。

左レンズ核領域におけるCho/Cr値に3群間(健常群、非TD群、TD群)比較(Kruskal-Willis検定)で有意差($p < 0.006$)がみられ、2群間比較(Mann-Whitney U検定)では、TD群と健常群の間($p < 0.007$)、及び、非TD群と健常群の間($p < 0.006$)に有意差がみられた。しかし、TD群と非TD群の間には有意差はみられなかった。分散分析法による直線性要素の解析では、Cho/Cr値は直線的に配列し($p < 0.005$)、健常群、非TD群、TD群の順で高くなった。また、TD群におけるAIMS値と左レンズ核領域のCho/Cr値は有意に強い正の相関を示した(Spearman順位相関; $r = 0.94$, $p < 0.005$)。これに対して右レンズ核領域のCho/Cr値には変化がなく、NAA/Cr値は左右いずれのレンズ核領域においても変化は認められなかった。

申請者は、Cho/Cr値が、健常群、非TD群、TD群の順に上昇し、また、TDの重症度が増すにつれて、Cho/Cr値も高くなることを示し、しかもこの所見が、左レンズ核領域においてのみ認められることを示した。このように、統合失調症、遅発性ジスキネジアと要因が加わるにつれて、また、遅発性ジスキネジアの重症度が増すにつれて、左レンズ核での神経細胞膜の代謝異常を示す所見が強くみられたことから、申請者は遅発性ジスキネジアの病態発生には、左レンズ核領域における神経細胞の代謝異常が関与していると結論している。また、左レンズ核領域のCho/Cr値が非TD群においても上昇していたことから、同部位における神経細胞膜の代謝異常が、統合失調症そのものの病態発生を反映している可能性についても指摘している。また、左右いずれのレンズ核領域においてもNAA/Cr値に変化がみられなかったことから、TDの病態発生には神経細胞の変性や脱落は関与していないことも明らかにした。

審査委員会では、本研究がプロトンMRSという新しい方法で遅発性ジスキネジアの病態発生に関わる大脳基底核の代謝物質の変化を最初に明らかにした点と統合失調症の発症自体との関連をも示唆する結果を見いだした点を高く評価した。

審査の過程において、申請者に対して次のような質問がなされた。

- 1) 抗精神病薬の服用による2次性パーキンソン病とTDとの関係
- 2) TDの発症はどの種類の抗精神病薬の服用と関係があるのか
- 3) プロトンMRS法で測定したNAA低下が神経細胞の変性や脱落を反映する根拠
- 4) プロトンMRS法で測定したChoが細胞膜の破壊や合成異常を反映する根拠
- 5) プロトンMRS法で測定したChoはアセチルコリンの代謝は反映しないのか
- 6) プロトンMRS法でCr値が神経細胞の変化に影響されないという根拠
- 7) Spearman検定でoutsiderとしたものは分散分析でもoutsiderとはならないのか
- 8) 左右のレンズ核の機能的違いは何か
- 9) 統合失調症とCho/Cr値の関係は非投薬群で解析するべきではないか
- 10) 被験者が右利きであったことが結果に影響している可能性はないか
- 11) 未治療の統合失調症患者にみられる錐体外路症状とはどのようなものか
- 12) プロトンMRS法のアーチファクトはどのように考慮すべきか

- 13) 統合失調症の症状とTDの発症との関係はどうであったか
- 14) NAA, Cho, Crを測定した理由、またはなぜこれらしか測れないのか
- 15) 統合失調症の分類(サブタイプ)はなにであったか
- 16) 関心領域をレンズ核に設定した理由
- 17) 各症例でのCho/Cr値の左右差はどのようなであったか
- 18) 動物実験でも同様の結果は報告されているか

これらの質問の対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	福 田 敦 夫	
	副査	佐 藤 康 二	副査 宮 嶋 裕 明