

平成 22 年 5 月 25 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2009

課題番号：20790856

研究課題名 統合失調症と漢方 - 認知機能障害の治療と客観的神経生理指標の確立

研究課題名 Herbal medicine and biological indicator for treatment of cognitive dysfunction in schizophrenia

研究代表者

正山 勝 (Shoyama Masaru)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：70364081

研究成果の概要：本研究の目的は統合失調症の認知機能障害の治療を漢方製剤と生物学指標によって行うことである。最初に経頭蓋磁気刺激手法を応用した short latency afferent inhibition (SAI) を統合失調症患者群と健常対照群で測定した。SAI は患者群で有意な低下を認めた。次に漢方製剤の抑肝散により、精神症状や認知機能の改善を認めた統合失調症、妄想性障害、皮質下認知症での症例を検討した。統合失調症の認知機能障害の治療において、漢方製剤や中枢性のコリン系伝達の評価が有用であることを示唆するものと考えられた。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to determine the effectiveness of traditional Japanese herbal medicine and a biological indicator for treatment of cognitive dysfunction in schizophrenia. First, we examined short latency afferent inhibition (SAI) after applying transcranial magnetic stimulation in schizophrenia patients and found that SAI was reduced in the patients as compared with control subjects. Next, we investigated the use of the traditional Japanese herbal medicine Yi-Gan San for treatment of psychological symptoms and cognitive dysfunction in patients with schizophrenia, delusional disorder, and dementia. Together, our findings indicate clinical improvements by use of herbal medicine and measurement of central cholinergic activity for treatment of cognitive dysfunction in patients with schizophrenia.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	600,000	180,000	780,000
2009 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,200,000	360,000	1,560,000

研究分野：精神医学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：統合失調症、認知機能障害、漢方、経頭蓋磁気刺激

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、統合失調症の認知機能障害は、就労、対人関係などの社会的予後を左右する中核的症候として陽性・陰性症候とともに注目されている。期待された非定型抗精神病薬の効果は不十分で、様々な脳内神経伝達系を介した治療薬研究が模索されている。統合失調症の認知機能障害に関してアセチルコリン系の機能異常も死後脳研究などから提示されている。経頭蓋磁気刺激法 (TMS) を応用した short latency afferent inhibition (SAI) は、正中神経の求心性の抑制効果であり、アセチルコリン系神経伝達を非浸襲的に評価しうる指標と考えられている。

(2) 漢方の認知症治療でのエビデンスや基礎実験による知見が蓄積されつつあり、統合失調症への漢方の適応は、抗精神病薬の副作用の軽減などで報告されている。さらに近年、精神症状や認知機能障害の改善効果も期待されている。

## 2. 研究の目的

(1) 統合失調症の神経伝達系異常と認知機能障害の関係を神経生理指標、脳血流評価で明らかにする。

(2) 統合失調症などの精神疾患への漢方薬での効果を明らかにする。

## 3. 研究の方法

(1) \*TMS 指標 (short latency afferent inhibition (SAI) 測定) によるアセチルコリン系機能の評価

対象：統合失調患者 (N=5、男性 2 名、女性 3 名、 $37.2 \pm 16.5$  歳) 健常対照 (N=5、男性 3 名、女性 2 名、 $28.6 \pm 5.3$  歳) 患者群は、過去 12 ヶ月以内に米国精神医学会精神疾患の診断統計マニュアル第 4 版にて、統合失調症と診断された患者を対象とする。第二世代抗精神病薬 (オランザピン、リスペリドン、クエチアピン、アリピプラゾール、ペロスピロン) による治療が 6 ヶ月以上続けられた患者で、認知機能障害による社会機能低下をきたした患者を対象とした。

SAI 測定：Magsim 社製磁気刺激装置とニューロパック筋電図計を使用する。磁気刺激は、8 の字型刺激コイルを頭表に正接させ、左側運動領野の至摘部位で行った。対側の第一背側骨間筋で運動誘発電位 (MEP) を安静状態で記録した。条件刺激として運動閾値下で手関節にて正中神経に電気刺激を行った。各被験者ごとに体性感覚誘発電位の潜時 N20 (ms) を求め、条件刺激と磁気刺激の刺激間隔を N20+2ms ~ 7ms まで 1ms 毎に設定した。各刺激間隔において 5 ~ 8 回の MEP を測定、各刺激

間隔での求心性の抑制効果を、< MEP の振幅の平均 / 磁気刺激単独での MEP 振幅の平均 > で計算し、抑制率 (SAI) とした。

(2) 妄想性障害 (70 歳男性) の症例で、精神症状改善目的で抑肝散の投与を行い、治療前後で治療前後で認知機能の変化を測定した。症例は 60 歳時より被害妄想で発症し、risperidone 2mg、aripiprazole 6mg、quetiapine 100mg、olanzapine 10mg などの抗精神病薬が処方されたが、不全型悪性症候群を呈し入院。妄想、不穏焦燥などの精神症状改善目的で抑肝散 7.5g/日 を処方した。

Neuropsychiatric Inventory (NPI) による精神症状の評価、99mTc-ECD SPECT による脳血流評価、Frontal Assessment Battery (FAB)、Wisconsin Card Sorting Test (WCST) による認知機能の評価を行った。

## 4. 研究成果

(1) 患者群の SAI の平均値は 0.846 (標準偏差 0.19)、健常群 0.508 (標準偏差 0.15) で有意に患者群での抑制率の低下を認めた ( $p=0.039$ ) (図 1)。

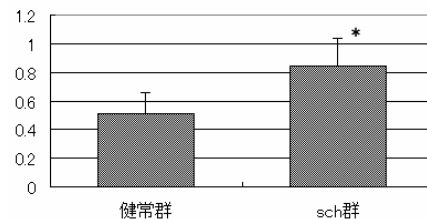


図 1 : SAI の平均値の比較 (\*  $p=0.039$ )

刺激間隔別の抑制率をみると、患者群は N20+2、N20+5、N20+6、N20+7ms において有意に抑制率が低下していた (図 2)。

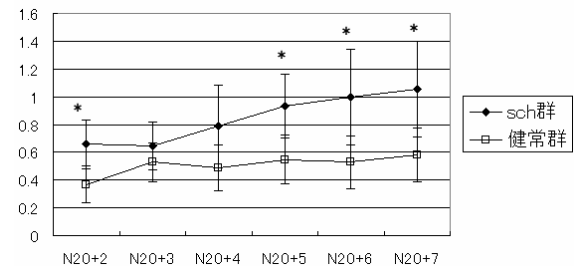


図 2 : 各刺激間隔での SAI (\*  $p<0.05$ )

SAI は、正中神経の求心性の抑制効果であり、アルツハイマー型認知症での検討などから、アセチルコリン系神経伝達を反映した指標と考えられている。統合失調症群での SAI の低下は、アセチルコリン系神経伝達の機能異常を反映し、同疾患の認知機能障害や薬剤に

よる中枢性抗コリン作用を評価する指標となりうると考えられた。

(2)【症例の精神症状の変化】精神症状(不機嫌、易怒性、妄想)は抑肝散開始後に速やかに改善し、中止後も悪化していなかった。Neuropsychiatric Inventory(NPI)による精神症状の評価でも治療開始12週後で全般的な項目の改善を認めた。認知症患者の周辺症状に対する効果を示した報告(Iwasaki 2005, Shinno 2007)に一致した結果であった。精神症状の改善は抑肝散の効果であると考えられる。

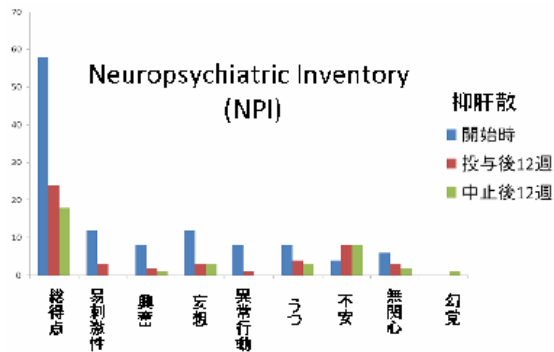


図3：抑肝散投与後の精神症状の変化

【脳血流の変化】：抑肝散による治療開始後、99mTc-ECD SPECT による脳血流は著明な改善を認め、抑肝散での脳血流増加をはじめて報告する結果となった。脳血流低下については、悪性症候群の影響も考慮する必要があるが(Nishijima 1993)、構成生薬の釣藤鈎でラクナ梗塞の血流の改善(後藤 1997)や、当帰で軽度認知機能障害の患者の脳血流と認知機能(MMSE)の改善を認めた報告がある(Kitabayashi 2007)。

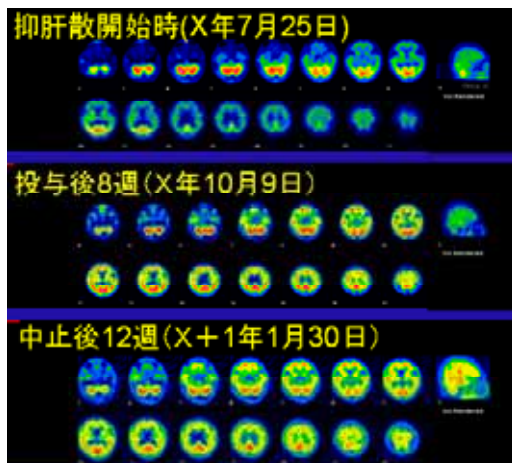


図4：抑肝散投与後の脳血流変化(99mTc-ECD)

【認知機能の変化】

症例では、精神症状、脳血流の改善に加えて、認知機能の改善を認めた。Frontal

Assessment Battery(FAB)、Wisconsin Card Sorting Test(WCST)による前頭葉機能の変化を示す(図5,6)。

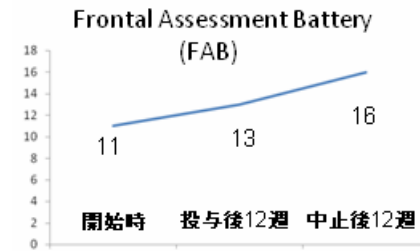


図5：FABによる前頭葉機能評価

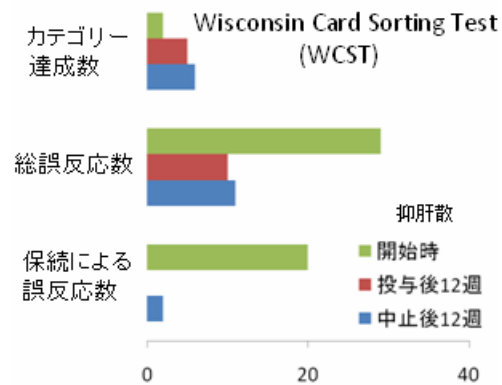


図6：WCST下位項目の変化

WCST下位項目、FABともに前頭葉機能の改善を認めた。脳血流の改善と合わせて、抑肝散による前頭葉機能改善を示唆する結果と考えられた。これまでに抑肝散で前頭葉機能の改善を示した報告はなされていないが、統合失調症の自験例でも精神症状の改善とともに認知の改善を認める症例が蓄積されつつある。これらの症例で前頭葉機能バッテリー、脳血流を用いた検討を行い、経頭蓋磁気刺激などによる神経伝達系の評価による作用機序の解明を行うことが今後の課題である。経頭蓋磁気刺激法によるSAIは中枢性コリン系活動を反映する生物学的指標になりうる考えられており、今回の結果は統合失調症のアセチルコリン系障害を示唆するものとなった。前頭前野へのアセチルコリン神経伝達の投射との関連から、認知機能改善に伴う前頭葉機能の変化とSAIの変化には関連が見出されるものと考えている。アセチルコリン系を賦活するコリンエステラーゼ阻害剤、漢方製剤による治療前後の認知機能の変化とSAIなどの生物学的指標との関連を明らかにすることが今後の課題である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計9件)

Shoyama M, Ukai S, Kitabata Y, Yamamoto M, Okumura M, Kose A, Tsuji T, Shinosaki K. Evaluation of regional cerebral blood flow in a patient with musical hallucinations. Neurocase. 査読有16(1), 2010, pp1-6

正山勝、高次脳機能障害とうつ、Brain Nursing, 査読無、26巻1号 2010, pp100-104  
正山勝、鵜飼聡、辻富基美、篠崎和弘、精神疾患と神経生理学最近の動き 認知症における short latency afferent inhibition(SAI)の障害、臨床脳波、査読無、51巻12号 2009、pp.767-772

正山勝、梶本賀義、高橋隼、山本眞弘、辻富基美、鵜飼聡、篠崎和弘、抑肝散により精神症状の改善を認めた進行性核上麻痺の1例、精神医学、査読有、51巻8号、2009、pp801-802

小瀬朝海、山本眞弘、正山勝、奥村匡敏、上山栄子、辻富基美、木本吉紀、鵜飼聡、篠崎和弘、和歌山県での最初の修正型電気けいれん療法実施について、査読有、和歌山医学、60巻2号、2009、pp61-64

小瀬朝海、正山勝、辻富基美、篠崎和弘、経頭蓋磁気刺激による統合失調症の GABA機能の検討、査読無、臨床脳波、50巻12号、2008、pp731-735

奥村匡敏、岩谷潤、山本眞弘、正山勝、上山栄子、小瀬朝海、辻富基美、鵜飼聡、篠崎和弘、統合失調症のminor physical anomalies(MPAs)と家族歴の有無の検討、査読無、精神医学、50巻9号、2008、pp873-876

Shoyama M, Yamamoto M, Iwatani J, Tsuji T, Ukai S, Shinosaki K, Increased libido during fluvoxamine treatment, Psychogeriatrics 査読有 Vol18, 2008, pp98-100

正山勝、山本眞弘、小瀬朝海、辻富基美、松本直起、鵜飼聡、篠崎和弘、Flunitrazepamにより奇異反応を呈したアルコール依存患者の2連発経頭蓋磁気刺激による検討、査読無、臨床脳波、49巻12号、2007、pp792-796

[学会発表](計13件)

山田信一、正山勝、統合失調症におけるプレパルス抑制と脳血流変化の検討、第5回統合失調症学会、2010年3月27日、福岡  
高橋隼、辻富基美、小瀬朝海、奥村匡敏、正山勝、山本眞弘、鵜飼聡、篠崎和弘、磁気刺激療法が奏効した難治性大うつ病患者の脳血流変化の検討、第105回近畿精神神経学会、2009年7月18日、大阪市  
正山勝、山本眞弘、奥村匡敏、小瀬朝海、

上山栄子、辻富基美、鵜飼聡、篠崎和弘、近赤外分光法(NIRS)の精神疾患への臨床応用、和歌山医学会、第77回和歌山医学会総会、2009年7月4日、和歌山市

辻富基美、山本眞弘、奥村匡敏、高橋隼、正山勝、小瀬朝海、鵜飼聡、篠崎和弘、うつ症状に対し反復経頭蓋磁気刺激を行った2症例について、第77回和歌山医学会総会、2009年7月4日、和歌山市

奥村匡敏、岩谷潤、山本眞弘、正山勝、上山栄子、小瀬朝海、辻富基美、鵜飼聡、篠崎和弘、左前頭前野・高頻度rTMSによる対側の血流変化のNIRSを用いた検討、第77回和歌山医学会総会、2009年7月4日、和歌山市

小瀬朝海、山本眞弘、正山勝、奥村匡敏、上山栄子、辻富基美、鵜飼聡、篠崎和弘、和歌山県における最初の修正型電気けいれん療法実施について、第77回和歌山医学会総会、2009年7月4日、和歌山市

正山勝、経頭蓋磁気刺激法によるアセチルコリン神経伝達の評価、第10回和歌山認知症研究会、2009年5月30日、和歌山市  
高橋隼、辻富基美、正山勝、村田顕也、鵜飼聡、篠崎和弘、抑肝散投与後に精神症状、前頭葉機能の改善と脳血流の増加が認められた皮質下認知症の一例、第104回近畿精神神経学会、2009年2月14日、大阪

正山勝、山本眞弘、小瀬朝海、辻富基美、鵜飼聡、篠崎和弘、統合失調症の認知機能のNIRSによる検討、日本臨床神経生理学学会、2008年11月13日、神戸市

高橋秀行、鵜飼聡、正山勝、中川法一、篠崎和弘、空間イメージと接触イメージを用いた運動イメージ時の前頭領域における脳賦活の差異NIRSによる検討、日本臨床神経生理学学会、2008年11月13日、神戸市

正山勝、三輪英人、大川真沙江、梶本賀義、山本眞弘、辻富基美、鵜飼聡、篠崎和弘、中脳エコーで黒質輝度の異常を認めた睡眠時随伴症の一例、The 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP、2008年9月11日、富山

正山勝、山本眞弘、辻富基美、鵜飼聡、篠崎和弘、Ganser症候群を呈したアルツハイマー型認知症の1例、日本老年精神医学会、2008年6月28日、神戸市

正山勝、山本眞弘、辻富基美、鵜飼聡、篠崎和弘、時計描画課題と統合失調症の認知機能障害：近赤外線分光法を用いた検討、第10回ヒト脳機能マッピング学会、2008年6月6日、山形

6. 研究組織

(1) 研究代表者

正山勝 (SHOYAMA MASARU)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：70364081