

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 18 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791221

研究課題名(和文) 精神疾患患者における自律神経活動動態の解明と分子生物学的研究

研究課題名(英文) Research of autonomic nervous system activity in psychiatric patients

研究代表者

岸田 郁子 (KISHIDA, IKUKO)

横浜市立大学・附属病院・講師

研究者番号：60464533

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、統合失調症患者の自律神経活動動態を包括的に評価し、メタボリックシンドロームとの関連を検討した。統合失調症患者211名と健常成人44名の比較では、患者群で、交感神経活動、副交感神経活動ともに有意に低下していた。また、患者群の抗精神病薬の高用量群では、低・中用量群より自律神経活動の有意な低下がみられた。一方、患者群のアドレナリン β 3受容体Trp64Arg遺伝子多型と自律神経活動には関連はみられず、メタボリックシンドロームとの関連もみられなかった。本研究から、統合失調症者では自律神経系の機能が低下しており、抗精神病薬が用量依存性に影響していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to assess autonomic nervous system (ANS) activity among patients with schizophrenia in Japan, and the influence on metabolic syndrome (MS). We assessed ANS activity in 211 schizophrenia and 44 healthy controls by means of heart-rate variability power spectral analysis. We found significantly lower ANS activity in schizophrenic patients than controls. Next, the patient group was categorized into three subgroups according to daily dose of antipsychotic drug. The high-dose group showed a significantly lower ANS activity than the medium-dose group and an even lower ANS activity than the low-dose group. On the other hand, no association was found between β 3 adrenergic receptor Trp64Arg gene polymorphisms and ANS activity. There was not significant difference in ANS activity between patients with and without MS. These results suggest that antipsychotic drugs exert a significant dose-dependent effect on the extent of decline in ANS activity.

研究分野：臨床精神薬理、薬理遺伝学

キーワード：統合失調症 自律神経活動 メタボリックシンドローム 薬理遺伝学

1. 研究開始当初の背景

(1) 統合失調症患者ではメタボリックシンドローム (Metabolic Syndrome: MS) 頻度が高いこと (Sugawara ら, 2010) 心血管疾患による死亡率が高いこと (Gof ら, 2005) が問題となってきた。健常者では、自律神経機能の低下が心疾患や肥満と密接に関連することが報告されており (Ue ら, 2000)、統合失調症患者でも、自律神経系の機能異常を疑わせる症状は多いが、同疾患における自律神経機能の詳細は未だ未解明である。

(2) 一方、抗精神病薬による薬物の応答性(薬物の影響の受けやすさ)には個人差が大きく、精神疾患患者における自律神経活動動態には、抗精神病薬の影響の他にも、疾患自体の脳内神経伝達物質のバランス異常や陰性症状に伴う活動性低下など多岐にわたる影響が推測される。

そこで、精神疾患患者における自律神経活動動態を調査するとともに、精神医学的臨床データの解析や、薬理遺伝学的な検討を加えて、精神疾患患者の自律神経活動動態を包括的に評価する研究を想起するに至った。

2. 研究の目的

(1) 抗精神病薬を服用中の精神疾患患者と、健常対照群における自律神経機能を測定し、比較を行う。精神疾患患者における自律神経活動動態の特徴を明らかにし、あわせて、疾患重症度、生活活動量、MS にかかわる身体データなどを調査し、対象者の自律神経活動動態を包括的に評価することを目的とする。さらに薬物応答性に関する遺伝子多型を検索し、薬理遺伝学的な検討を加えて、自律神経活動動態に関わる因子の解明を目指す。

(2) 同時に MS 群と非 MS 群の自律神経機能を比較することで、MS 発症への自律神経活動動態の影響を検討し、MS の発症危険因子研究に援用する。

3. 研究の方法

(1) 対象: 抗精神病薬を服用中の統合失調症患者 211 名と、対照群として健常成人 44 名を対象とした。

(2) 方法: 全対象の精神医学的診断、薬物療歴、身体測定 (身長・体重・血圧・腹囲) 一般血液検査により、精神医学的評価、MS 評価を行った。

安静時心電図を測定し、心拍変動パワースペクトル解析により自律神経活動を定量化した。全患者群を、抗精神病薬総投与量に従って、高用量群 (クロルプロマジン (以下、CP) 換

算で 1001 mg 以上) 中等度用量群 (CP 換算で 501 mg ~ 1000 mg) 低用量群 (CP 換算で 500 mg 以下) に下位分類し、各群の自律神経活動を比較した。

PCR-RFLP 法で対象者のアドレナリン 3 受容体の機能的遺伝子型 (Trp64Arg) を同定し、各遺伝子型での自律神経活動を比較した。

(3) 解析: 疾患重症度、使用中の抗精神病薬などの精神医学的臨床データの自律神経活動への影響を解析するとともに、MS 群、非 MS 群での自律神経活動の比較、遺伝子型との相関を解析した。統計解析には SPSS (統計解析ソフトウェア) を用いた。

4. 研究成果

(1) 精神疾患患者における自律神経活動調査と抗精神病薬の影響:

統合失調症患者群では対照群と比較して、交感神経活動 (Low Frequency Power; LF; $p < 0.0001$)、副交感神経活動 (High Frequency Power; HF; $p < 0.0001$) ともに有意に低下していた。

次に、全患者群を、抗精神病薬総投与量に従って、高用量群、中等度用量群、低用量群に下位分類し、各群の自律神経活動を比較した。その結果、交感神経活動、副交感神経活動とも、高用量群において中等度用量群よりも有意な低下を示し (LF: $p = 0.004$; HF: $p = 0.01$) 低用量群よりもさらに顕著な低下を示した (LF: $p < 0.001$; HF: $p < 0.001$) (図 1)

さらに、重回帰分析をおこなったところ、交感神経活動 (LF: $p = 0.048$) 副交感神経活動 (HF: $p = 0.011$) とともに、抗精神病薬投与量とは有意に相関する一方、抗パーキンソン病薬投与量、抗不安薬投与量、年齢、性別、BMI、GAF スコア、罹病期間といったすべての患者属性も自律神経活動とは相関を示さなかった。さらに、リスペリドン、アリピプラゾール、オランザピン、クエチアピン、定型抗精神病薬を、それぞれ単剤で服用中の患者、および 2 種類以上の抗精神病薬を内服している患者 60 名を抽出し、薬剤ごとに自律神経活動を比較した。2 種類以上の抗精神病薬を内服している群ではリスペリドン単剤群と比較し、交感神経活動が有意に低下していた ($p = 0.018$)。多剤併用群では、交感神経活動、副交感神経活動のいずれも他の群よりも低下していたが、統計学的に有意な差ではなかった。単剤で内服している群同士での比較では、有意差を認めなかった。

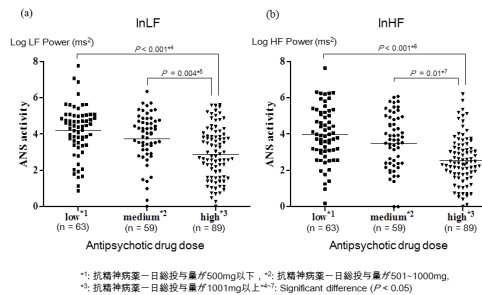


図 1. 統合失調症における抗精神病薬投与量と自律神経活動の比較

(2) 精神疾患患者における生活習慣病罹患率と自律神経機能との関連：
 統合失調症患者 211 名のうち、外来患者群の平均 BMI 値は「肥満度 1」の基準を満たす 25 以上であり、入院患者群よりも有意に高かった（外来患者群: 25.4 ± 4.6 ; 入院患者群: 22.7 ± 3.6 ; $p = 0.017$ ）。また、外来患者群は入院患者群と比較して、高血糖、脂質代謝異常の頻度が有意に高かった。高血圧・高血糖・脂質代謝異常・腹囲異常のいずれかの異常を有する頻度は外来患者群で 85.7%、入院患者群で 22.9% を占め、外来患者群で有意に高かった ($p < 0.0001$)。さらに、上記のうち、MS の診断基準を満たすものは、16 名であった。MS 群と非 MS 群の自律神経活動動態は、交感神経活動、副交感神経活動ともに有意差はみられなかった。

(3) 自律神経機能の薬理遺伝学的検討：
 統合失調症患者 200 名のアドレナリン β 3 受容体の機能的遺伝子型 (Trp64Arg) を同定し、各遺伝子型での自律神経活動を比較した。その結果、Arg アレルを持つ多型キャリアと Trp/Trp (野生型) の 2 群間で、交感神経活動、副交感神経活動ともに有意差はなかった。

(4) 精神疾患患者における身体活動両調査：
 患者群における身体活動の低下や運動不足の実態を解明するべく、長期慢性統合失調症患者の体力・身体活動の調査を実施した。慢性期統合失調症患者 43 名、対照群として地域在宅高齢者 25 名を対象とし、全対象者の 1 日身体活動量を、身体活動量計を用いて測定した。その結果、患者群では、1 日身体活動量、特に生活活動による活動量が、高齢者と比較して低下していた。また、入院患者では、1 日歩数は多いものの、低い運動強度で歩行していることが推測された。

本研究から、統合失調症者では自律神経系の

機能が低下しており、抗精神病薬が用量依存性に影響していることが示唆された。一方で、MS と自律神経機能との関連や薬理遺伝学的な影響は明らかとはならなかった。統合失調症患者の薬物療法では、有害事象発現リスクを減少させるためには、抗精神病薬投与量の最適化が重要であると考えられた。

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 5 件)

石井千恵、岸田郁子、茅沼弓子、和田隆三、西川敏子、帆刈希美、武井寛道、金子友希乃、白石洋子、宮内雅利、藤林真美、赤松裕訓、辻田那月、森谷敏夫、石井紀夫、慢性統合失調症患者に対する身体能力改善のための運動指導の取り組み、スポーツ精神医学、査読有、2015 印刷中

岸田郁子、河西千秋、悪性症候群の原因と診断・治療、臨床麻酔、査読無、37 巻 9 号、2013、pp1338-1344

石井紀夫、岸田郁子、石井千恵、茅沼弓子、和田隆三、遠藤詩郎、藤林真美、白石洋子、森谷敏夫、精神疾患患者におけるメタボリックシンドロームの病態調査と予防・対策に関する研究、日本精神神経診療所協会ジャーナル、査読無、39 巻 5 号、2013、pp28-34

Iwamoto Y, Kawanishi C, Kishida I, Furuno T, Fujibayashi M, Ishii C, Ishii N, Moritani T, Hirayasu Y, Dose-dependent effect of antipsychotic drugs on autonomic nervous system activity in schizophrenia, BMC psychiatry, 査読有、14;12、2012、pp199-204、<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-244X-12-199.pdf>

岸田郁子、岩本洋子、藤林真美、河西千秋、石井千恵、石井紀夫、森谷敏夫、平安良雄、復職支援ダイケア通所中の気分障害患者における自律神経活動動態調査、精神神経学雑誌 特別号、査読無、2012、pp473

〔学会発表〕(計 20 件)

宮内雅利、岸田郁子、須田 顕、藤林真美、白石洋子、石井千恵、石井紀夫、森谷敏夫、河西千秋、平安良雄、統合失調症患者における自律神経活動動態とこれ

に影響を及ぼす臨床的・遺伝的要因の検討、第24回日本臨床精神神経薬理学会、2014/11/20-22、名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）

石井千恵、岸田郁子、茅沼弓子、西川敏子、和田隆三、帆刈希美、藤林真美、赤松裕訓、辻田那月、武井寛道、金子友希乃、白石洋子、宮内雅利、森谷敏夫、石井紀夫、統合失調症患者の身体活動の特徴についての考察、第69回日本体力医学会大会、2014/9/19-21、長崎大学（長崎県長崎市）

藤林真美、赤松裕訓、岸田郁子、石井千恵、石井紀夫、森谷敏夫、統合失調症における骨格筋電気刺激が糖代謝に及ぼす影響、第69回日本体力医学会大会、2014/9/19-21、長崎大学（長崎県長崎市）

石井千恵、岸田郁子、茅沼弓子、和田隆三、西川敏子、帆刈希美、武井寛道、金子友希乃、白石洋子、宮内雅利、藤林真美、赤松裕訓、辻田那月、森谷敏夫、石井紀夫、慢性統合失調症患者の運動継続についての一考察、第12回スポーツ精神医学会、2014/08/29-31、鹿児島県医師会館（鹿児島県鹿児島市）

宮内雅利、岸田郁子、石井千恵、茅沼弓子、白石洋子、須田顕、河西千秋、石井紀夫、平安良雄、地域運動教室に通う高齢者の認知機能と抑うつ評価と生活運動、第12回スポーツ精神医学会、2014/08/29-31、鹿児島県医師会館（鹿児島県鹿児島市）

石井千恵、岸田郁子、茅沼弓子、西川敏子、和田隆三、帆刈希美、藤林真美、赤松裕訓、辻田那月、武井寛道、金子友希乃、白石洋子、宮内雅利、森谷敏夫、石井紀夫、精神疾患患者におけるメタボリックシンドロームの病態調査と予防対策のための健康プログラムの開発、公益社団法人日本精神神経科診療所協会第20回学術研究会、2014/6/14-15、つくば国際会議場（茨城県つくば市）

Fujibayashi M、Kishida I、Ishii C、Endo S、Ishii N、Moritani T、Effect of percutaneous electrical muscle stimulation on fasting glucose level in patient with both type 2 diabetes and schizophrenia、The 16th World Congress of Gynecological Endocrinology、2014/3/5-8、Firenze（Italy）

須田顕、白石洋子、岸田郁子、藤林真美、河西千秋、古野拓、石井千恵、石井紀夫、宮内雅利、森谷敏夫、平安良雄、抗精神病薬が自律神経活動に及ぼす

影響の検討 薬剤間比較第2報、第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会合同年会、2013/10/24-26、沖縄コンベンションセンター（沖縄県宜野湾市）

白石洋子、岸田郁子、藤林真美、須田顕、河西千秋、宮内雅利、古野拓、石井千恵、石井紀夫、森谷敏夫、平安良雄、統合失調症患者における抗精神病薬が用量依存性に自律神経活動に及ぼす影響の検討、第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会合同年会、2013/10/24-26、沖縄コンベンションセンター（沖縄県宜野湾市）

宮内雅利、岸田郁子、須田顕、白石洋子、加藤大慈、勝瀬大海、河西千秋、平安良雄、気分障害患者における抗うつ処方調査、第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会合同年会、2013/10/24-26、沖縄コンベンションセンター（沖縄県宜野湾市）

石井千恵、岸田郁子、茅沼弓子、和田隆三、帆刈希美、武井寛道、金子友希乃、藤林真美、白石洋子、森谷敏夫、石井紀夫、長期慢性統合失調症患者の体力についての考察、第68回日本体力医学会、2013/9/21-23、日本教育会館学術総合センター共立講堂（東京都千代田区）

石井千恵、岸田郁子、茅沼弓子、和田隆三、帆刈希美、武井寛道、金子友希乃、白石洋子、宮内雅利、藤林真美、赤松裕訓、森谷敏夫、石井紀夫、長期入院の慢性統合失調症患者の身体能力について 第一報、第12回スポーツ精神医学会、2013/8/29、犬山国際観光センター（愛知県犬山市）

石井紀夫、岸田郁子、石井千恵、茅沼弓子、和田隆三、遠藤詩郎、藤林真美、白石洋子、森谷敏夫：精神疾患患者におけるメタボリックシンドロームの病態調査と予防・対策に関する研究、公益社団法人日本精神神経科診療所協会第19回学術研究会、2013/6/29-30、札幌コンベンションセンター（北海道札幌市）

Kishida I、Fujibayashi M、Shiraishi Y、Kawanishi C、Suda A、Miyachi M、Ishii C、Ishii N、Moritani T、Hirayasu Y、The association of autonomic nervous system activity with return to work after sick leave due to mood disorder、11th World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)、2013/6/24-26、京都国際会館（京都府京都市）

Suda A、Kishida I、Fujibayashi M、Kawanishi C、Shiraishi Y、Furuno T、

Miyauchi M、Ishii C、Ishii N、Sugiyama N、Moritani T、Hirayasu Y、Effects of risperidone on autonomic nervous system activity in schizophrenia、11th World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)、2013/6/24-26、京都国際会館 (京都府京都市)

岩本洋子、岸田郁子、藤林真美、河西千秋、古野拓、石井千恵、石井紀夫、森谷敏夫、平安良雄、心拍変動パワースペクトル分析による抗精神病薬が統合失調症患者の自律神経活動に及ぼす影響の検討：用量依存性の検討と薬剤間比較 pilot study、第22回日本臨床精神神経薬理学会・第42回日本神経精神薬理学会合同年会、2012/10/18-20、栃木県総合文化センター (栃木県宇都宮市)

Fujibayashi M、Kishida I、Ishii C、Ishii N、Moritani T、Anti-obesity and psychotropic effects on Electrical Muscle Stimulation in Schizophrenia、15th Asian College of Psychosomatic Medicine Congress、2012/8/24-26、Ulaanbaatar (Mongolia)

Suda A、Kishida I、Fujibayashi M、Kawanishi C、Iwamoto Y、Furuno T、Ishii C、Ishii N、Sugiyama N、Moritani T、Hirayasu Y、Effects of aripiprazole on autonomic nervous system activity in schizophrenia、28th The international college of neuro-psychopharmacology (CINP)、2012/6/3-7、Stockholm (Sweden)

岸田郁子、岩本洋子、藤林真美、河西千秋、石井千恵、石井紀夫、森谷敏夫、平安良雄、復職支援デイケア通所中の気分障害患者における自律神経活動動態調査。第108回日本精神神経学会、2012/5/18-20、札幌コンベンションセンター (北海道札幌市)

岩本洋子、岸田郁子、河西千秋、古野拓、藤林真美、石井千恵、石井紀夫、森谷敏夫、平安良雄、心拍変動パワースペクトル解析を用いた抗精神病薬が統合失調症患者の自律神経活動に及ぼす影響の検討：オランザピンとリスペリドンの比較、第108回日本精神神経学会、2012/5/18-20、札幌コンベンションセンター (北海道札幌市)

〔図書〕(計2件)

岸田郁子、河西千秋、寺本民生(監修)、日本臨床社、医師・薬剤師のための医薬品副作用ハンドブック、VI. 副作用各論-重要な副作用-9.精神 (4) 悪性症候群、

2013、pp489-492

岸田郁子、古野拓、河西千秋、日本臨床社、医薬品副作用学(第2版) III 副作用各論-重大な副作用-精神 悪性症候群、2012、pp612-615

6. 研究組織

(1)研究代表者

岸田 郁子 (KISHIDA, Ikuko)

横浜市立大学・附属病院・講師

研究者番号：60464533