

## 2 抗精神病薬内服症例における糖代謝異常およびメタボリックシンドロームについての検討

福井 直樹・鈴木雄太郎・渡邊 純蔵  
 須貝 拓朗・澤村 一司・小野 信  
 村田 繁雄\*・鈴木 雄二\*\*・染矢 俊幸  
 新潟大学大学院医歯学総合研究科  
 精神医学分野  
 飯塚病院\*  
 末広橋病院\*\*

【目的】統合失調症患者では、一般集団に比べ糖尿病の有病率が高く、さらに、治療に用いられる抗精神病薬には、糖代謝異常を惹起することも知られている。一般集団における糖尿病有病率が欧米より高い本邦においては、統合失調症患者の糖尿病合併に対してより注意する必要がある。抗精神病薬服用中の患者に対しての空腹時血糖モニタリングは一般的となっているが、内科領域においては、インスリン抵抗性や心血管死亡リスクと相関する糖負荷後2時間血糖値の異常などを早期発見することの重要性が認識されている。本研究では、抗精神病薬服用中の統合失調症患者を対象に75gOGTTを行い、糖代謝異常を詳細に検討することを目的とした。また、抗精神病薬の副作用として問題となる糖尿病、脂質代謝異常、肥満は、従来それぞれ独立した疾患概念として扱われてきたが、近年これらの疾患は密接に関連していることが判明し、同一個体に糖尿病、脂質代謝異常、肥満などが重複した状態をメタボリックシンドローム(MS)と診断するようになった。統合失調症患者におけるMSの有病率を調査することも目的とした。

【方法】精神科病院で入院治療を受けており、糖尿病の既往のない統合失調症患者63名を対象とした。対象の内訳は、男性39名、女性24名、平均年齢43±14歳。47名が抗精神病薬単剤、12名が抗精神病薬2剤、4名が抗精神病薬3剤による薬物治療を受けていた。主剤の内訳は、オランザピン23名、リスパリドン19名、クエチアピン9名、ペロスピロン6名、従来型抗精神病薬6名であった。全対象に対して、12時間の絶食後に空腹時血糖・インスリン、HbA1c、脂質代謝(総コレステ

ロール、TG、HDL、LDL)、BMI・ウエスト・血圧などの検査を行った。また、55名に対しては75gOGTTも行った。本研究は新潟大学医学部遺伝子倫理審査委員会にて承認を受けており、対象はあらかじめ本研究の目的について十分に説明を受け、書面で同意の得られた者のみとした。

【結果】MSの各診断基準の異常頻度は、腹腔内脂肪蓄積(ウエスト径;男性85cm以上、女性90cm以上)は男性23.1%、女性13.0%、高TG血症(150mg/dl以上)は19.0%、低HDL血症(40mg/dl未満)は17.5%、高血圧(収縮期130mmHg以上または/かつ拡張期85mmHg以上)は10%、空腹時高血糖(100mg/dl以上)は4.8%であった。MSの診断基準を満たしたのは2名(3.2%)であった。インスリン抵抗性の指標であるHOMA-IRの上昇(2以上)を34.9%、インスリン分泌指数の低下(0.4以下)を14.5%、2時間血糖異常(140mg/dl以上)も21.8%に認め、そのうち2名(4.9%)は糖尿病型を示した。

【結語】統合失調症群におけるMSの有病率を明らかにするためには、さらに対象症例を増やして検討する必要があると思われる。また、通常行われている空腹時血糖検査のみでは、糖代謝異常のごく一部しか検出されないことが示唆された。

## 3 サイトカイン・神経栄養因子の遺伝子多型と統合失調症との関連研究

布川 綾子\*・渡部雄一郎\*・村竹 辰之\*\*  
 福井 直樹\*\*\*・金子 尚史\*\*\*\*  
 小泉暢大\*・染矢 俊幸\*、\*\*\*  
 新潟大学医歯学総合病院精神科\*  
 古町心療クリニック\*\*  
 新潟大学医歯学総合研究科精神医学分野\*\*\*  
 県立小出病院精神神経科\*\*\*\*

【目的】脳由来神経栄養因子(BDNF)は中枢神経系神経細胞の生存や分化、長期増強や空間記憶に作用する成長因子である。一方、IL-1は炎症性サイトカインで、脳内にも発現し神経変性やシナプス可塑性に作用する。いずれも脳内で重要

な働きを示す物質であるが、近年の統合失調症患者の死後脳研究でその蛋白質や mRNA の発現が変化していることが明らかになった。更にこれらの物質の統合失調症患者における血中濃度変化との関連も報告されている。これらの結果は、BDNF や IL-1 が統合失調症の病因・病理と関連している可能性を示唆している。BDNF 遺伝子及び IL-1 遺伝子と統合失調症との関連研究は世界的に行われているが、その結果は必ずしも一致していない。そこで今回我々は日本人を対象として、3つの BDNF 遺伝子多型及び8つの IL-1 遺伝子多型と統合失調症との関連研究を行った。

【対象】患者 399 例および対照 440 例を対象として患者・対照研究を行った。統合失調症の診断は DSM-IV の基準に従って行った。

【方法】対象者の末梢血から抽出した DNA を鋳型とし、BDNF 遺伝子の 3 多型 (rs988748, C132T, rs6265) 及び IL-1 遺伝子クラスターの 8 多型 (rs2071376, rs2071373, rs1800587, rs1143634, rs16944, rs315952, rs2071459, rs3213448) について TaqMan 法により遺伝子型を判定した。

【結果】患者・対照研究では BDNF 遺伝子の 3 多型及び IL-1 遺伝子クラスターの 8 多型の遺伝子型およびアレル頻度に有意差はなく、両群間のハプロタイプ頻度にも有意な差を認めなかった。

【考察】今回の結果から、日本人では BDNF 遺伝子及び IL-1 遺伝子多型と統合失調症との関連は否定的であった。最近の研究で BDNF 遺伝子 Val66Met 多型の Met アレルがエピソード記憶の低下や海馬体積の減少、海馬機能異常に関連することが明らかになり、今後はエンドフェノタイプを導入した統合失調症との関連研究が検討される。本研究では (CA) 繰り返し配列多型について調査していないが、BDNF 転写活性に影響を及ぼすことや日本人の統合失調症患者との関連が報告されており、解析を重ねる必要があると思われる。C132T 多型は日本人の統合失調症発症に関連している可能性があるが、日本人ではこの多型自体が稀であるため、統合失調症発症への影響は少ないと推測される。IL-1 $\beta$  遺伝子のプロモーター領域の rs16944 多型の C アレルは統合失調症と

の関連が報告されているが、今回の研究も含めた他の研究結果はこれと一致しておらず、更なる研究が必要とされている。

今後は、これらの遺伝子と統合失調症の関連について、より大きなサンプルで様々な人種を対象とした研究が必要とされるだろう。

#### 4 Wernicke 脳症を疑われ MRI が診断に有用であった Marchiafave - Bignami 病の 1 例

小泉暢大栄・渡部雄一郎・石川 和宏\*  
鈴木雄太郎・佐藤 正久\*\*  
染矢 俊幸\*\*\*

新潟大学医歯学総合病院精神科  
同 放射線科\*  
済生会新潟第二病院神経内科\*\*  
新潟大学教育研究院医歯学系精神  
医学分野\*\*\*

【はじめに】Marchiafava - Bignami 病 (MBD) は、アルコール他飲者や栄養障害者にみられ、脳梁に局限した脱髄病変が生じる特異的な疾患であり、意識障害や失立失歩を始め多様な症状がみられる。従来は予後不良で稀な疾患とされていたが、近年 MRI の普及により早期診断が可能となってきている。治療は、断酒、十分な栄養補給に加えビタミン B<sub>1</sub> (VB<sub>1</sub>) 大量療法が有効といわれ、難治例に対してステロイドパルス療法が有効であったという報告も存在する。今回我々は、当初 Wernicke 脳症 (WE) を疑われたが、MRI にて MBD と診断された 1 症例を経験したので報告する。

症例は 33 歳、女性。22 歳から連日飲酒していた。X 年 5 月下旬に起立困難、脱力が出現し、A 病院脳外科で精査されるも肝機能障害以外に異常なく、B 病院内科および神経内科を受診した。意識障害は認めず、腱反射亢進のみがみられた。6 月に入りの外れな会話や歩行障害が出現し同院神経内科に入院した。WE を疑われたが検査上異常なく、夕方の幻視も出現し C 病院精神科へ転院した。入院時は歩行障害、軽度の意識障害を認め、幻視、手指振戦がみられた。脱力の指示に従えず