

血清及び脳脊髄液中のカルシウムが低下していることが言われ、生物学的なマーカーではないかという点で検討されてきた。Alexander ら (1978), Athanassenas ら (1983), Gerner ら (1984) では、精神分裂病で血清と脳脊髄液のカルシウムを計測し、コントロールと比較し、未服薬時に有意差を認めないが服薬を開始すると精神分裂病群で有意に低下したと報告している。またこのとき、投与する薬は違ひ構造のものでも同様の結果であり、性別、年齢とは関係がなかったとしている。最近の Khan ら (1990) は未服薬時で、血清カルシウムと他の精神疾患との比較や個々の risk factor (教育、職業、夫婦関係など) との相関を検討しているが病因と結びつく結果は得られていない。このように精神分裂病において血清カルシウム病因との関連は否定的である。しかし、服薬時のカルシウム低下のメカニズムについては明らかな結論が得られていない。今回、服薬時での血清カルシウム値と病気の背景因子の検討を計画し、検討したのでここに報告する。

#### 【方法】

3ヶ月以上の入院患者で DSMⅢ-R にて精神分裂病と診断された77人を対象に調査した。そのうち男性は24人、女性は47人、平均年齢は49.3歳であった。血清カルシウムは OCTC 法にて測定した。

また、抗精神病薬力価、発症年齢、罹病期間、今回の入院期間、病棟の種類について検討した。尚、力価の換算は融の表を用いハロペリドール換算で行った。コントロールとの比較では、年齢と性別をマッチングさせ検討した。

#### 【結果】

① 患者群と対象群との間で、血清カルシウムについて t 検定を行った。患者群47人とコントロール群47人で危険率1%水準で有意差を認めた。男性17人、女性29人をそれぞれで比較したところ危険率1%水準で有意差を認めた。

② 患者群の中で男女差の有無について検討したが、有意差を認めなかった。また患者群の中で男性と閉経後の女性の間で比較したが有意差を認めなかった。

③ 患者群の中で開放病棟と閉鎖病棟の間で血清カルシウムについて t 検定を行った。閉鎖病棟で低く、危険率5%水準で有意差を認めた。

次に、他の因子について血清カルシウムとの相関の有無について検討した。

④ 患者群全体で発症年齢と血清カルシウムでは危険率1%で正の相関をみた。

⑤ 力価、入院期間、罹病期間、発症年齢と血清カルシウムの関係を見たが相関はなかった。

#### 【考察】

今回の我々の結果は精神分裂病で服薬時に血清カルシウムが低下するという先の報告と同様のものであった。服薬時の血清カルシウム低下のメカニズムについて今後の検討を要すと考えられた。

#### 6) 精神分裂病の分子遺伝学的研究

|             |  |
|-------------|--|
| 田中 敏恒・福島 昇  | (新潟大学精神科)  |
| 高橋 誠・亀田 謙介  |  |
| 飯田 眞        |  |
| 五十嵐修一・三瓶 一弘 | (新潟大学脳研究所<br>神経内科)   |
| 田中 一・辻 省次   |  |
| 小野寺 理       | (Duke University<br>Medical Center, Division of Neurology) |
| 高橋 邦明       | (佐渡総合病院<br>精神科)  |
| 小林 慎一       | (松浜病院)   |

精神分裂病 (以下分裂病) の遺伝要因が関与することは、臨床遺伝学的研究から明らかである。しかしその原因遺伝子は現在のところ同定されておらず、遺伝形式も不明確である。昨年来、我々は主にドーパミン受容体遺伝子と分裂病の関連について検討してきた。今回は今迄の研究を総括し、今後の展望について述べてみたい。

#### (1) 分裂病とドーパミン D2 受容体遺伝子との関連

1994年 Arinami らによりドーパミン D2 受容体遺伝子の311番目のアミノ酸である Ser が Cys (Cys311) に置換する多型が発見され、分裂病との有意な関連が指摘された。我々の施設でも早速追試してみた。その結果 Cys311 の出現頻度は分裂病群106名で4.2%、対照群106名で3.8%と有意差は得られなかった。この結果の解離は、正常対照群のサンプリングに相違があるためであることを指摘した。

#### (2) ドーパミン D3 受容体遺伝子との関連

D3 受容体遺伝子は、1990年にクローン化され、第一エクソンに多型が存在することが確認された。この多型はN末端の細胞外領域に位置し、Ser が Gly に置換し、制限酵素 *Bal* I を用いた切断により認識される。この多型と分裂病との関連について、1991年、Crocq らは Ser/Ser または Gly/Gly のホモ接合体を持つ者が分裂病群に有意に多いことを報告した。その後いくつかの施設で追試されたが、いまだ一定の結論は得られていない。我々も本邦での入院患者を対象にした追試がみられないため、施行した。その結果 Ser/Ser (患者54名、

対照52名), Gly/Gly (患者8名, 対照5名) のホモ接合体と, Ser/Gly (患者38名, 対照43名) のヘテロ接合体が確認された. 各々の allele と genotype の出現頻度について, 分裂病群全体と対照群を比較したが有意な差は得られなかった. また, ホモ接合体を合わせた場合の出現頻度も同様であった. さらに発症年齢, 遺伝負因の有無, 抗精神病薬の反応性の良否などで患者群を2分し, それぞれ対照群と比較したが有意差は認められなかった. 以上の結果より, 分裂病と D3 受容体遺伝子との関連は否定的であった.

### (3) 今後の展望

神経薬理学的知見に基づいたドーパミン仮説から我々も含め多くの施設でドーパミン受容体遺伝子を候補遺伝子として研究が行われたが一定の知見は得られていない. 最近表現促進現象のみられるいくつかの神経疾患の原因遺伝子が同定され, 3塩基の繰り返し配列の延長であることがつきとめられた. 分裂病にも表現促進現象が認められるとの報告があり, 今後上述した神経疾患に対する戦略と同様の方法が, 分裂病の遺伝子究明に適用され得る可能性についてふれた.

## 7) クロナゼパムによって遷延性うつ病相から躁転した双極感情障害の1例

稲月 原 (小出本田病院)  
鈴木 邦人・茂野 良一  
伊藤 陽 (新潟大学精神科)  
稲月まどか (黒川病院)

今回我々は, 種々の抗うつ薬に対しては殆ど反応がみられなかったが, クロナゼパムの投与によって2年以上遷延していたうつ病相からの躁転がみられた双極感情障害の1例を経験した. これまでクロナゼパムによる躁転例の報告はないので, この貴重な症例を若干の考察を加えて報告した.

【症例】40歳の双極感情障害の女性である. 33歳時にうつ状態で発症し, 36歳時に躁状態のエピソードがある. 37歳時より再びうつ状態となり, 種々の抗うつ薬が十分な量, 投与されたにもかかわらず, うつ病相が約2年間続いていた. 抑うつ気分, 意欲低下, 食欲低下, 不眠などと同時に不安・焦燥感が強く, 背中のザワザワ感や「じっと座ってられない」「足がムズムズする」などの restless legs 症候群様症状も認められた. このため1994年5月にクロナゼパムを開始し5mg/日まで増量した. まもなく restless legs 症候群様症状や背中のザワザワ感が

消失するとともに, 不安・焦燥感や抑うつ症状が著明に改善し, 6月には完全寛解となった. ところが同年8月に入ると, 声高で多弁となり, 爽快気分, 活動性亢進, 金銭の浪費, 夫や姑に対する反抗的態度がみられ, 軽躁状態となった. この時の脳波は, 16~18c/s, 20~50 $\mu$ Vの不規則 $\beta$ 波が主体で, spike 類似の transient  $\beta$  が出現している不規則 $\beta$ 波パターンを呈していた. 抗うつ薬を中止すると同時に, 炭酸リチウム600mg/日の投与を開始した. クロナゼパムの血中濃度が89.98ng/mlとやや高値であったため, 4mg/日に減量したところ徐々に落ち着きを取り戻した. 1995年1月には完全寛解状態となり, この時のクロナゼパムの血中濃度は23.17ng/mlであった.

【考察】クロナゼパムは抗うつ効果の他に, restless legs 症候群に対しても有効性が指摘されている. 本例はうつ病相において強い不安・焦燥感, 不眠などの特徴的な臨床像を呈するとともに, restless legs 様の身体症状を呈しており, この点でクロナゼパムが奏効した可能性が考えられる. また本例は脳波上不規則 $\beta$ 波パターンを呈していたが, 不規則 $\beta$ 波パターンを有する精神疾患ではバルプロ酸が有効なことがある. クロナゼパムはバルプロ酸と同様に GABA 神経系を増強することによって奏効したのかもしれない.

本例のクロナゼパム投与後のうつ病相から軽躁病相への移行は連続的であり, またクロナゼパムを1日4mgに減量することで軽躁状態は軽快していることから, 軽躁病相はクロナゼパムによってもたらされた可能性が高い. クロナゼパムは抗うつ薬抵抗性うつ病に対して試みる価値のある薬剤と考えられるが, 躁転の危険性を考慮する必要があることが本例によって示唆された. クロナゼパムが奏効する抑うつ症例の臨床的特徴や, 躁転を未然に防ぐためのクロナゼパムの至適用量および適切な併用薬剤については, 今後の症例の積み重ねによる検討が必要である.

## 8) C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法中に抑うつ状態を来した1例

渡辺 亮・佐藤 純雄 (山形県立鶴岡病院)  
富田 晋吾

本邦では1992年1月にC型慢性肝炎に対するインターフェロンの使用が健康保健適応となり, それ以来各施設にて積極的に使用され, その成果が確認されつつある. しかし, その副作用として発熱, 関節痛, 頭痛などの身