

のことを考えあわせると本症例の症状はうつ病的側面を認め、睡眠時無呼吸症候群の側面が重なり合って病像や経過が形成されている可能性があります。本症例はイミプラミンによって抑うつ症状は軽快している。しかし、他の抗うつ剤、気分安定剤には反応せず、入院時にはげしいびきを観察されるようになってからはベンゾジアゼピン系睡眠剤を中止したところいびき、睡眠時無呼吸、傾眠症状を認めなかった。また、睡眠時無呼吸症候群に用いられる三環系抗うつ剤は、無呼吸数、平均無呼吸時間、途中覚醒数に変化を与えないが、REM 睡眠時間の割合が減少した結果低酸素血症の程度、傾眠症状を改善させること、non-REM 睡眠における無呼吸の減少、低呼吸の増加を観察して、上気道の緊張に影響を与える事が知られています。本症例は、大うつ病にしては三環系抗うつ剤が少量かつ短期間で奏効し、ベンゾジアゼピン系薬剤は筋緊張を低下させて気道を閉塞し、これが経過における抑うつ以外の症状を間欠的に出現させていた可能性があった。

#### 6) 思春期初発の予後良好な側頭葉てんかんの検討

金子 雅彦・小穴 康功  
新井 千秋・大島 久智  
椿 雅志・斉藤 佳代 (東京医科大学)  
清水 宗夫 (精神医学教室)

側頭葉てんかんは難治性のものが多いと言われているが、治療を進める上で治癒していくものもあり、その過程を検討することは臨床研究を進める上で、大切な視点と思われる。

今回、思春期に初発し、抗てんかん剤によく反応した予後良好な側頭葉てんかん3症例を経験したのでその治療過程に的を絞って報告した。

〔症例1〕は17歳男性で周生期障害、発育歴に特記事項なく、現在高校生、4人家族で両親と同胞弟1人は健康。

現病歴は、平成3年(14歳時)、気分が悪くなり、嘔気、フーとした感じになり、母から声をかけられることがあった。内科受診するも異常なしといわれた。平成4年(15歳時)、10月より再び同様の症状出現、1～2分の意識減損発作が連日出現し日に数回出現することもあった。近医から当科紹介され平成4年10月受診し脳波を記録、右側側頭部スパイクの頻発を認め側頭葉てんかんと診断された。CBZ 600 mg, PHT 200 mg 投与し、発作は消失、傾眠傾向出現したため、ZNS 200 mg, PHT

200 mg に変更し改善された。平成5年1月以降断薬しているが、平成6年8月の脳波は正常に近く、現在まで発作を訴えていない。

〔症例2〕は16歳女性で周生期障害は特記事項なく、既往歴は8歳時ベランダから転落、頭部打撲するが、意識障害は認めなかった。

現病歴は、13歳時初夏の頃、胸がしめつけられる感じがし、頭の中が空になり、ボーッとした感じを自覚した。それが時折、数分間出現したが放置していた。約1カ月後強直間代発作が出現したため近医受診、脳波上スパイク、ファーストウェーブが頻発、側頭葉てんかんと診断された。CBZ 600 mg 投与された。その後2年以上無発作であり脳波も改善されている。

〔症例3〕は31歳女性、周生期障害、発育歴は特記事項なし、現在看護婦、家族歴として妹がてんかん。

現病歴は、10歳時、不快感、動悸、既視感とともに言語の認知障害が発生、意識消失する CPS が月1～2回出現した。以後、入浴中や生理前に CPS が出現した。昭和58年3月10日東京医大神経科受診し側頭葉てんかんと診断され、CBZ 600 mg, Hyd. F 4錠服用し経過観察しているが、発作頻度は年毎に減少している。

以上3症例は治療への過程はそれぞれ異なっているが、比較検討することは、今後の側頭葉てんかんの治療予後に有効と思われる。

#### 7) Lithium (Li), Carbamazepine (CBZ), Valproic Acid (VPA) 長期投与時のラット海馬における Indoleamine (IA) 系物質の濃度変化

—気分安定薬の作用機序に関する研究—

池田 良一・包 海 巖  
高橋 丈夫・錦織 靖  
引場 智・近藤 雅則 (東京医科大学)  
池内 憲夫・清水 宗夫 (精神神経科学教室)

#### 【目的・方法】

気分安定薬の作用機序を解明しようとする研究の中で、脳内 monoamine 代謝の観点からこれを探る実験的研究は、Li 以外は充分ではなく、各薬物間の比較研究は絶無である。今回我々は、既報の Li, CBZ および VPA 長期投与時のラット全脳中の monoamine 関連物質濃度を測定した研究(参考文献)に続いて、これら3薬物を4週間投与した時の海馬における IA 系物質について検討した。各薬物は各群(n=10)に混飼投与されマイクロウェーブ頭部照射後海馬が取り出され、Tryptophan

(TRP), 5-HT, 5-HIAA, Kynurenine (KYN) の濃度が測定され対象群 (n=10) と比較された。また、この屠殺時に採血がなされ各薬物の血中濃度が測定された。これら濃度測定などの実験手法については上記文献と同様であるため参照されたい。

【結果】

1. 薬物血中濃度 (平均濃度±標準偏差)  
Li: 0.597±0.097 mEq/l, CBZ: 5.15±2.79 µg/ml, VPA: 57.61±42.40 µg/ml
2. 海馬における IA 系物質の濃度 (平均濃度±標準偏差)

	Tryptophan	5-HT	5-HIAA	Kynurenine
Intact	5058±1533	393.1±180	202.8±57.7	108.4±36.6
Li	5558±1402	512.1±114	336.0±41.4**	171.0±41.9**
CBZ	5393±1565	513.5±240	316.8±110.5**	152.2±51.5*
VPA	5137±1125	501.5±108	460.3±77.4**	203.7±36.5**

単位: ng/g wet tissue  
\*: P<0.05, \*\*: P<0.01 with Student's t-test (intact 群と各薬物群との検定)

【考察】

既報の全脳を用いた実験時には3薬物群とも TRP, 5-HT, 5-HIAA が対照群に比べて増加していると考えられた。今回の海馬における実験では、3薬物群とも5-HT, 5-HIAA の増加が示唆されたが、TRP 濃度の上昇は明確でなかった。これは5-HT ニューロンの起始核が海馬に存在しないことから説明されるかもしれない。すなわち TRP の脳内取り込みは増加していても、ニューロン終末部に移動するなかで5-HT に代謝され、終末部では TRP の増加所見がなくなるのではないかと考えられる。また今回の海馬での実験でも5-HT, 5-HIAA 濃度の上昇が示唆されたことは、終末部で5-HT の貯蔵が増加し、放出が亢進している所見と思われる。こうした3薬物に共通する所見がそのまま気分安定作用と結びつくとのは確証はない。しかしながら、気分や不安などと密接に関係していると考えられている5-HT 系神経伝達に関わる物質が、それぞれ性格の異なる3薬物間できわめて類似する変化を示すことは、興味深い所見と思われる。

【参考文献】

池田良一, 気分安定薬の作用機序に関する研究—Li, CBZ および VPA 慢性投与時のラット脳内 MA 濃度の変化—, 薬物・精神・行動 13: 295~307 (1993)

8) 精神分裂病におけるドーパミン D2 受容体遺伝子の解析

福島 昇 (新潟南病院内科)  
田中 敏恒・高橋 誠 (新潟大学精神科)  
亀田 謙介・飯田 眞 (新潟大学精神科)  
五十嵐修一・田中 一 (新潟大学神経内科)  
辻 省次 (白根健生病院 神経内科)  
小野寺 理 (白根健生病院 神経内科)

【はじめに】精神分裂病の原因のひとつに遺伝因が存在することは臨床遺伝学的研究から明らかとされている。また分裂病の成因論においてドーパミン系の異常は最も注目されてきた仮説のひとつである。ドーパミン D2 受容体遺伝子は第11番染色体の長腕に位置し、7つの intron と8つの exon からなっている。1993年東京医科歯科大の融(とおる)らのグループによりこの D2 受容体の翻訳領域である第7 exon に多型が存在することが発見された。この部分は細胞内第3ループに相当する部分であり、311番目のアミノ酸であるセリン (Ser 311) がシステイン (Cys 311) に変異するとのことである。そしてこの Cys 311 と分裂病の有意な関連を報告した。今回我々はこの報告を追試することを目的に Cys 311 と分裂病との関連について検討を加えた。

【対象と方法】患者は DSM-III-R で精神分裂病と診断された15から70歳までの106名と22から43歳までの正常対照群87名である。

また患者に対しては書面で研究の主旨を説明した後、同意を得られた者に限って今回の研究対象とした。

静脈より全血を採取し、フェノール法により DNA を抽出し、PCR 法を用いて関心領域を増幅した後、制限酵素 Cfr13I により PCR 産物を切断し、ドーパミン D2 受容体の Ser 311 から Cys 311 への変異を検出した。

【結果と考察】D2 受容体多型における、遺伝子型の出現頻度について、Cys 311 の出現頻度は分裂病群全体でも、また25歳未満の発症、遺伝負因の有無などで患者群を2分してもとくに有意な関連は認められなかった。また精神分裂病の症状評価尺度である Manchester scale を用いて各々の評価項目を遺伝子型間で比較しても有意差には到らなかった。しかし、調査時点で外来患者と入院患者に2分して Cys 311 の出現頻度を比較してみると、外来患者群で有意に Cys 311 の出現頻度が高いことがわかった。

患者—対照研究では、無行為抽出が原則であるが、完全には不可能なため分裂病のように heterogeneity が