

論文審査の要旨

報告番号	総研第	403号	学位申請者	吉牟田 泰史
審査委員	主査	吉浦 敬	学位	博士 (医学・歯学・学術)
	副査	有田 和徳	副査	乾 明夫
	副査	武田 泰生	副査	浅川 明弘

The effects of olanzapine treatment on brain regional glucose metabolism in neuroleptic-naive first-episode schizophrenic patients

(未治療初発統合失調症患者における脳糖代謝のオランザピン治療効果)

統合失調症は、幻聴や被害妄想などの陽性症状，社会的引きこもりや感情鈍麻などの陰性症状，作業効率の低下や注意集中困難などの作業能力の障害が出現する精神疾患である。近年の脳機能や形態画像の研究報告の中でも，症状との相関研究において，横断的画像研究が多く，治療前後の縦断的な画像変化と症状変化の相関をとった報告は少ない。また，未治療かつ典型的で活発な症状を呈する初発統合失調症患者を用いた報告も殆どない。我々の研究グループは，未治療かつ典型的で活発な症状を呈する初発統合失調症患者で，[18F]fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (FDG-PET)を用いて，非定型抗精神病薬であるオランザピンの治療効果に相関する脳糖代謝変化領域の同定と，未治療の状態からのオランザピン治療により有意に変化した脳糖代謝と症状変化との相関を縦断的に調べた。その結果，以下の知見が明らかにされた。

1. 治療前の健常者との比較：治療反応群と健常者の比較では，治療反応群において両側上側頭回と両側小脳に有意に脳糖代謝が増加した領域を認め，左下頭頂小葉，右楔前部，右中心前回に有意に糖代謝が低下した領域を認めた。治療抵抗群と健常者との比較では，右小脳に有意に脳糖代謝が増加した領域を認めた。
2. 治療後の健常者との比較：治療反応群と健常者の比較では，治療反応群において右被殻と左楔前部に有意に脳糖代謝が増加した領域を認め，治療抵抗群と健常者との比較では，左被殻に有意に脳糖代謝が増加した領域を認めた。
3. 治療反応群と治療抵抗群の治療前の比較において，有意な違いは認めなかった。同様に，治療後の比較においても，有意な違いは認められなかった。
4. 治療反応群のオランザピン治療前後の脳糖代謝変化解析では，有意な糖代謝増加を，左中心前回，左中心後回，左中心傍小葉に認めた。有意な脳糖代謝低下を，左視床下部に認めた。
5. 治療反応群における，オランザピン治療による脳糖代謝変化と症状変化の相関において，PANSS の項目「猜疑心/迫害」(P6)の項目と右上前頭回の糖代謝変化に正の相関を認めた。

未治療患者の健常者との比較では，後の治療反応群は，両側上側頭回と両側小脳に有意な糖代謝増加を認め，治療抵抗群では，有意な糖代謝増加域は右小脳のみであった。このことから，治療前検査でこれら領域の糖代謝パターンが，オランザピン治療開始の指標となる可能性が示唆された。

オランザピン治療前後の脳糖代謝変化において，治療反応群では，有意な脳糖代謝変化が見られ，これらは，オランザピン治療の影響であることが示唆された。その中でも，視床下部は，オランザピン治療で有意に糖代謝が低下しており，オランザピン治療が視床下部の機能異常を改善させる可能性が示唆された。また小脳に関して，統合失調症の治療反応群において，治療前の小脳の糖代謝は，健常者と比べて有意に増加していた。オランザピン治療により小脳の糖代謝は有意に低下しており，正常化していた。このことから，オランザピンが小脳の機能異常を改善させた可能性が示唆された。

今回の研究で，「猜疑心/迫害」の項目と右上前頭回(BA9：背外側前頭前野)の治療前後の糖代謝変化が正の相関を示していた。さらに，統合失調症の病初期に増加していた右上前頭回の糖代謝は，オランザピン治療により健常者レベルまで低下することを明らかにした。

今回の研究結果は，症状が顕著な未治療初発統合失調症のオランザピン治療効果と関連する脳領域を示唆するものである。今後の統合失調症の実臨床への応用が期待される研究であり，学位論文として十分な価値を有するものと判定した。