

## 【8】

氏 名	齋 藤 聡
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第707号
学位授与の日付	平成30年3月6日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (精神生物学)
学位論文題目	<b>Cognitive function, treatment response to lithium, and social functioning in Japanese patients with bipolar disorder</b> (双極性障害における認知機能、リチウム反応性、機能的転帰の関連性)
論文審査委員	(主査) 教授 平 田 幸 一 (副査) 教授 上 田 秀 一 教授 藤 田 朋 恵

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

双極性障害は躁病エピソードまたは抑うつエピソードと寛解状態を繰り返す慢性疾患である。従来、本疾患は寛解期には障害を残さない予後良好な疾患と捉えられてきた。しかし、最近の研究で本疾患患者は寛解期においてもしばしば認知機能障害を伴い、これが機能的転帰にも影響することが分かっている。

炭酸リチウムは双極性障害の治療薬として第一選択薬として用いられることが多く、約25%の患者に著効する。リチウム著効例は一般に社会的予後が良好であることが知られており、リチウムには神経保護作用があることが多くの基礎研究や臨床研究で示されている一方で、認知機能には若干の悪影響を及ぼすとする研究も存在する。さらに、双極性障害における認知機能障害や機能的転帰は同時に臨床経過や他の治療薬物などの様々な交絡因子の影響を受けることが知られており、実際に双極性障害においてリチウムが認知機能や転帰にどのような影響を及ぼしているかを評価することは難しい。

#### 【目 的】

炭酸リチウムにて治療を受けている双極性障害患者を対象に、他の交絡因子の影響下において、リチウムへの治療反応性が認知機能や機能的転帰にどのような影響を与えるかを調べた。

#### 【対象と方法】

本研究は獨協医科大学生命倫理委員会にて承認を得て行った。また、全ての研究参加者にインフォームドコンセントを行った後に同意を得ている。獨協医科大学及びその関連施設に通院または

入院中である96人の双極性障害患者と196人の健常者を対象とした。患者群は研究実施時においてリチウム内服治療を受けており、原則的に寛解期（ハミルトンうつ病評価尺度（Hamilton depression scale：HAM-D）、及びヤング躁病評価尺度（Young mania rating scale：YMRS）でそれぞれ10点以下）にある者とした。

方法：まず患者群と健常者群に統合失調症簡易認知機能評価尺度（brief assessment of cognition in schizophrenia：BACS）を施行した。これは言語性記憶、ワーキングメモリー、運動速度、言語流暢性、処理速度、遂行機能の6つの認知サブドメイン検査からなる神経認知機能バッテリーである。そして健常者群のデータをもとに患者群のBACS各ドメインのスコアをZスコアで表し、総合得点も算出した。さらに認知機能や機能的転帰に影響しうると考えられる交絡因子を独立変数、BACSの各Zスコア並びに社会機能評価尺度（social functioning scale：SFS）総合得点を従属変数とした重回帰分析を行った。交絡因子として、年齢、性別、教育年数、病前IQ（Japanese adult reading test：JARTによる）リチウム治療反応性（Aldaスケール）、現在の精神症状（うつ状態（HAM-D）、躁状態（YMRS）、陽性・陰性症状（陽性・陰性症状評価尺度（positive and negative syndrome scale：PANSS）におけるPANSS-P、PANSS-N）、気分エピソードの回数、精神病性の特徴、家族歴、併用薬（バルプロ酸、カルバマゼピン、第一世代抗精神病薬、第二世代抗精神病薬）を挙げた。Aldaスケールは後方視的にリチウムへの治療反応性を定量化して評価するスケールである。7点以上を反応良好群とする名義変数と、0～10点で連続変数としたものの2通りで解析を行った。

次に、重回帰分析で有意となった独立変数と認知機能（BACS総合得点）、機能的転帰（SFS総合得点）の相関性や関連性をパス解析にて調べた。Aldaスケールは今回の研究で重要な項目であり、重回帰分析で有意差が得られなくても解析に加えた。

## 【結 果】

BACSにおいて患者群の認知機能は、健常群に比してZスコアで-0.6～-1.24低下がみられた。重回帰分析では病前IQ、年齢、エピソード回数がBACS総合得点の予測因子となった。また、BACS総合得点、陰性症状、連続変数で表示したAldaスケールがそれぞれSFS総合得点の予測因子となった。パス解析においても同様の結果が得られ、さらにAldaスケールは、名義変数、連続変数のいずれにおいても陰性症状及びエピソード回数と有意な負の相関を認めた。

## 【考 察】

重回帰分析とパス解析の両方の結果から、エピソード回数が少ないほど認知機能の低下が少なく、陰性症状が軽度であるほど機能的転帰が良好な傾向にあると考えられた。そしてパス解析の結果から、リチウムへの治療反応性が良好であると陰性症状が軽度でエピソード回数が少ない傾向にあると考えられた。またAldaスケールを連続変数として解析した場合において、リチウム反応性が良好であるほど機能的転帰が良好な結果であった。これらのことから、リチウム反応性が良好であった場合、主にエピソード回数や陰性症状を介して間接的に認知機能や機能的転帰に良好な結果がもたらされ、さらに機能的転帰に直接的に良好な結果を及ぼすという可能性が示唆された。これは、リチウムが有効であった場合、その神経保護作用が得られやすいという可能性と、有効な治療結果が得られな

かった場合、躁うつエピソードをより多く繰り返すことになり、これが神経障害性に働くという可能性が推察された。さらに、リチウム反応性が直接機能的転帰に影響を及ぼしうることから、リチウム反応不良群は、より神経脆弱性が強く、一部の認知機能や社会機能がより低い傾向がある一群であることが示唆された。

いずれにせよ、炭酸リチウムは若干認知機能を低下させる可能性があるとした先行研究があるものの、同薬が有効な双極性障害患者には積極的に用いた方が良好な機能的転帰に繋がると考えられた。

また、先行研究ではリチウムの投与の有無を比較して認知機能を調べるという検査が多い中において、本研究ではリチウム投与例において、Aldaスケールで定量化したリチウムへの治療反応性により認知機能や機能的転帰にどのような影響が及ぼされるかということ調べ、さらにこれらの因子とその他の多くの交絡因子との相関性、関連性についてパス解析を用いて示したという点が本研究の新機軸であった。

### 【結 論】

双極性障害患者におけるリチウムへの反応が良好であることは、良好な機能的予後に繋がると考えられた。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

### 【論文概要】

96人の双極性障害患者を対象に、様々な臨床的交絡因子とリチウム反応性、認知機能が機能的転帰とどのように関わり、また影響を及ぼしているかを調べている。各項目は、Aldaスケール、統合失調症簡易認知機能評価尺度、社会機能評価尺度などの検査を行い定量化し、統計学的手法は重回帰分析やパス解析を用いて解析した。結果として、リチウムレスポンドはノンレスポンドと比較して、より急性期エピソード回数が少なく、陰性症状が軽度であることを介して認知機能や機能的転帰に良好な結果をもたらしていることを明らかにしている。また、同時にリチウムレスポンドであることが直接的に機能的転帰に良好な結果をもたらす得ることから、考察ではリチウムレスポンドの良好な予後はリチウムの神経保護作用や良好な臨床経過以外に患者の素因によるものの可能性があることを指摘している。

### 【研究方法の妥当性】

獨協医科大学及びその関連施設から豊富な症例を集めており、除外項目などを設けて適切に選別されている。交絡因子の選定や統計学的手法の選択も先行研究を参考にし、科学的な根拠に基づいて決められており、適切に選択また施行されていると考えられ、本研究方法は妥当なものである。

### 【研究結果の新奇性・独創性】

双極性障害における認知機能障害という近年注目されている分野において、Aldaスケールを用いてリチウム反応性を定量化し、これが認知機能や機能的転帰にどのように影響が及ぼされるかということ調べ、さらにこれらの因子とその他の多くの交絡因子との複雑な相関性、関連性についてパス解析を用いることで示した点において、本研究は新奇性・独創性に優れた研究であると評価できる。

### 【結論の妥当性】

申請論文では、多数の症例を適切な対象群の設定、十分な習熟のもと検査を行い、妥当な手法で統計学的解析を行っている。P値の設定、パス解析のフィット指標の設定も適切であり、得られた結果をもとに論理的に矛盾することのない結論を得ており、妥当なものである。

### 【当該分野における位置付け】

双極性障害患者においてリチウムに対する反応性は個人差がある。本研究では、リチウムが有効である双極性障害患者において、無効である患者と比較して認知機能や機能的転帰にどのような影響を及ぼすか、またその影響はどのような交絡因子と関わり、または単独で影響を及ぼしているかを調べており、リチウムの臨床的な神経保護作用の解明に一石を投じる研究である。

### 【申請者の研究能力】

申請者は当院精神神経医学講座において9年間の臨床精神医学の研鑽を積んでいる。また、精神生物学講座において臨床研究の基礎を学び、認知機能研究における豊富な経験を積んでいるスタッフからの指導・バックアップのもと作業仮説、研究計画を立て、本研究を適切に遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

### 【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって博士(医学)の学位授与に相応しいと判断した。

(主論文公表誌)

Bipolar Disorders

19 : 552-562, 2017