



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1680号
学位記番号	第1197号
氏名	今井 理紗
授与年月日	平成 31年 3月 25日
学位論文の題名	Inflammatory markers and their possible effects on cognitive function in women with posttraumatic stress disorder (心的外傷後ストレス障害の女性患者における炎症マーカーおよび認知機能との関連) Journal of Psychiatric Research 2018; 102: 192-200
論文審査担当者	主査： 松川 則之 副査： 早野 順一郎, 明智 龍男

論文内容の要旨

心的外傷後ストレス障害 (Posttraumatic stress disorder: PTSD) とは、心的外傷的出来事の後に生じる精神疾患である。PTSD の患者には炎症の亢進がみられる。一方で、すべての患者で炎症が亢進するわけではなく、病態との関連は解明されていない。PTSD 患者にはうつ病の併存が多く、また、被虐待歴があると PTSD になりやすいことがわかっている。うつ病や被虐待歴は炎症との関連が指摘されているため、これらの病態が炎症に関与している可能性があるが、PTSD におけるうつ病併存と炎症との関連は一貫した結果が出ておらず、PTSD における被虐待歴と炎症との関連については我々の知る限り報告がない。PTSD のもう一つの重要な特徴として、認知機能の低下がある。認知機能の低下を認める疾患において、炎症反応の亢進と認知機能低下との関連が指摘されているが、PTSD 患者を対象に調査した研究はない。この研究の目的は、成人女性の PTSD 患者と健常者の血液中の炎症マーカーを比較すること、また、炎症との関連が指摘されているうつ病の併存や小児期の虐待体験の影響について検討すること、そして、炎症と認知機能との関連について探索することである。

名古屋市立大学、国立精神・神経医療研究センター、東京女子医科大学の3施設にて、各施設の倫理審査委員会により承認された上で施行した。各施設及びその付属の医療機関にて40人の女性 PTSD 患者 (うつ病あり 25 人/うつ病なし 15 人) を、国立精神・神経医療研究センターにて65人の女性健常者を登録した。精神疾患簡易構造化面接法と外傷後ストレス診断尺度を用いて Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV によって診断した。虐待体験の評価には Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) を用いた。認知機能の評価には、Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) を用い、即時記憶、視空間・構成能力、言語能力、注意力、遅延記憶を測定し、総指標得点を算出した。炎症マーカーの評価には、血液中のインターロイキン6 (interleukin-6: IL-6)、可溶性 IL-6 受容体、インターロイキン-1 β 、高感度腫瘍壊死因子 α 、高感度 C 反応性蛋白を測定した。炎症マーカーの2群間の比較には Mann-Whitney の U 検定を用いた。炎症マーカーと認知機能の相関には Spearman の順位相関係数を用いた。全ての解析は、両側検定で $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

IL-6 濃度の中央値 (25-75 パーセンタイル) は、PTSD 患者は 0.95 (0.70-1.38) pg/ml であり、健常者の 0.80 (0.60-0.95) pg/ml と比較して有意に高かった ($p = 0.009$)。PTSD 患者は健常者と比較して、RBANS の全ての下位項目と総指標得点が有意に低かった (全て $p < 0.01$)。PTSD 患者において、IL-6 濃度はうつ病併存の有無や CTQ 得点とは関連がみられなかった (全て $p > 0.1$)。PTSD 患者において、IL-6 濃度は RBANS の視空間・構成能力 ($\rho = -0.32, p = 0.046$)、言語能力 ($\rho = -0.41, p = 0.008$)、注意力 ($\rho = -0.33, p = 0.036$)、総指標得点 ($\rho = -0.41, p = 0.008$) と有意な負の相関を示した。

先行研究と同様に PTSD では IL-6 濃度の上昇がみられた。PTSD における炎症と併存するうつ病との関連については、先行研究でも一貫した結果ではないが、本研究においても有意な関連は認められなかった。PTSD における炎症と被虐待歴との関連についても有意な関連は認められなかったが、本研究の PTSD 患者では全体的に CTQ 得点が高く、天井効果の可能性もある。PTSD において炎症の亢進と認知機能低下が関連したが、この結果は統合失調症や脳血管障害などの認知機能が低下する疾患を対象にした先行研究と同様であった。本研究は横断研究であり因果関係を考察できないため、今後は因果関係を調べる縦断的な研究が必要である。

論文審査の結果の要旨

【背景】心的外傷後ストレス障害（Posttraumatic stress disorder: PTSD）とは、心的外傷的出来事の後には生じる精神疾患である。PTSD の患者には炎症の亢進がみられる。PTSD 患者にはうつ病の併存が多く、また、被虐待歴があると PTSD になりやすい。うつ病や被虐待歴は炎症との関連が指摘されているが、PTSD におけるうつ病併存と炎症との関連は一貫した結果が出ておらず、PTSD における被虐待歴と炎症との関連については我々の知る限り報告がない。PTSD のもう一つの重要な特徴として、認知機能の低下がある。認知機能の低下を認める疾患において、炎症反応の亢進と認知機能低下との関連が指摘されているが、PTSD 患者を対象に調査した研究はない。

【目的】成人女性の PTSD 患者と健常者の血液中の炎症マーカーを比較すること、また、炎症との関連が指摘されているうつ病の併存や小児期の被虐待体験の影響について検討すること、そして、炎症と認知機能との関連について探索することである。

【方法】40 人の女性 PTSD 患者（うつ病あり 25 人/うつ病なし 15 人）と 65 人の女性健常者を対象とした。虐待体験の評価には Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) を用いた。認知機能の評価には、Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) を用い、即時記憶、視空間・構成能力、言語能力、注意力、遅延記憶を測定し、総指標得点を算出した。炎症マーカーの評価には、血液中のインターロイキン 6 (interleukin-6: IL-6)、可溶性 IL-6 受容体、インターロイキン-1 β 、高感度腫瘍壊死因子 α 、高感度 C 反応性蛋白を測定した。炎症マーカーの 2 群間の比較には Mann-Whitney の U 検定を用いた。炎症マーカーと認知機能の相関には Spearman の順位相関係数を用いた。

【結果】IL-6 濃度の中央値は、PTSD 患者は健常者と比較して有意に高かった。PTSD 患者は健常者と比較して、RBANS の全ての下位項目と総指標得点が有意に低かった。PTSD 患者において、IL-6 濃度はうつ病併存の有無や CTQ 得点とは関連がみられなかった。PTSD 患者において、IL-6 濃度は RBANS の視空間・構成能力、言語能力、注意力、総指標得点と有意な負の相関を示した。

【考察】先行研究と同様に PTSD では IL-6 濃度の上昇がみられた。PTSD における炎症と併存するうつ病との関連については、先行研究でも一貫した結果ではないが、本研究においても有意な関連は認められなかった。PTSD における炎症と被虐待歴との関連についても有意な関連は認められなかったが、本研究の PTSD 患者では全体的に CTQ 得点が高く、天井効果の可能性もある。PTSD において炎症の亢進と認知機能低下が関連したが、この結果は統合失調症や脳血管障害などの認知機能が低下する疾患を対象にした先行研究と同様であった。

【審査結果】約 30 分間のプレゼンテーションの後に、主査の松川からは、PTSD に関して、生物学的病態はどこまでわかっているのか、認知機能低下の特徴および低下の原因となる責任病巣、観察された IL-6 の差は臨床的に有用なものか、測定した抹消の炎症マーカーの中核における意義、今回の研究結果を今後どのように発展させていくのか、など 9 項目の質問を行った。また第一副査の早野教授からは、PTSD と炎症マーカーに着目した理由、炎症マーカーが上昇する本質的なメカニズムについて、今回のようなテーマのものはアロスタシスやストレス疾患という大きな視点で研究を行うべきではないか、など 5 つの質問がなされた。第二副査の明智教授からは、専攻領域に関して、パニック障害の疫学、病態および最新の治療法について、また双極性障害とパニック障害が合併した際の治療法、中でも薬物療法のストラテジーについての質問がなされた。全般的には概ね満足のいく回答が得られ、学位論文の主旨を十分理解していると判断した。本研究は、心的外傷後ストレス障害の女性患者における炎症マーカーおよび認知機能との関連を示したはじめての研究であり、意義の高い研究である。以上をもって本論文の著者には、博士（医学）の称号を与えるに相応しいと判断した。

論文審査担当者 主査 松川 則之 副査 早野 順一郎 明智 龍男