

京都大学	博士（医学）	氏名	横山 如人
論文題目	Additive Effect of Cigarette Smoking on Gray Matter Abnormalities in Schizophrenia (統合失調症における灰白質異常に対する喫煙の相加作用について)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>【背景】統合失調症の喫煙率は一般成人と比べて高いことが知られている。その理由のひとつとして self-medication 仮説が挙げられてきた。この仮説は統合失調症患者におけるニコチンの認知機能改善作用や神経保護作用の可能性を示唆するものであるが、タバコには様々な有害物質が含まれており、最近では self-medication に懐疑的な研究も散見される。喫煙の脳に与える影響は健常者で調べられてきたが、患者において喫煙の影響が健常者と同様か特異的なものがあるのか不明であった。そこで本研究は健常非喫煙群、健常喫煙群、統合失調症非喫煙群、統合失調症喫煙群の4群を対象に MRI を用いて喫煙と統合失調症の2つの要因がどのように脳灰白質に関わっているか検証することを目的とした。</p> <p>【方法】性別、年齢、利き手、病前予測 IQ をマッチさせた健常非喫煙群 20 名、健常喫煙群 20 名、統合失調症非喫煙群 30 名、統合失調症喫煙群 30 名の4群を被験者とした。喫煙群では1日何箱のタバコを何年吸い続けたかを問い、Pack years を求めた。また統合失調症群では症状の評価のため Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) を行った。脳画像解析は全群に対して3テスラ MRI を用いて T1 強調画像を撮像し、全脳を対象に灰白質の体積をボクセルごとに比較できる Voxel-Based Morphometry (VBM) 法を用い、喫煙、統合失調症の2要因の分散分析を行った。次いで、これら喫煙歴、統合失調症の諸症状、脳画像解析から得られた各パラメータについて相関解析を実施した。</p> <p>【結果】脳灰白質体積への効果において喫煙と統合失調症の交互作用は認めなかった。喫煙の主効果は左前頭前皮質でみられ、喫煙群では非喫煙群と比べて同部位で体積減少を認めた。一方、統合失調症の主効果は左前頭前皮質、左前帯状皮質、両側海馬、右島でみられ、統合失調症群では健常群と比べて同部位と右上側頭回で体積減少を認めた。左前頭前皮質は喫煙、統合失調症の双方の主効果がみられ、統合失調症喫煙群では他群と比べて相加的に体積減少が生じている可能性が考えられた。そこで統合失調症喫煙群の左前頭前皮質の体積を Region of Interest (ROI) 法を用いて抽出し、Pack years と PANSS との相関を調べた。その結果、統合失調症喫煙群の左前頭前皮質体積は Pack years と PANSS Positive 及び Negative と負の相関を認めた。よって統合失調症喫煙群の左前頭前皮質では、生涯喫煙量が多いほど体積減少が著しく、それに伴って諸症状の悪化とも関係している可能性が見出された。</p> <p>【考察】本研究は4群用いて統合失調症、喫煙の2つの要因の効果を検証し、交互作用が生じていないことを明らかにした。また左前頭前皮質体積、喫煙、統合失調症の陽性症状及び陰性症状の3つの要因についてその関連性を見出した。今回の結果だけでは self-medication の真偽は明らかにできないが、より統合失調症と喫煙の関係を解明するには、脳構造、喫煙、諸症状を縦断的に評価、検証していくことが必要と考えられた。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

統合失調症の喫煙率は一般成人と比べて高いことが知られているが、喫煙の脳構造への影響は未だ十分解明されていない。そこで本研究は健常非喫煙群、健常喫煙群、統合失調症非喫煙群、統合失調症喫煙群の4群を対象に MRI を用いて喫煙と統合失調症の2つの要因がどのように脳灰白質に関わっているか検証することを目的とした。喫煙群では Pack-years を求め、統合失調症群では Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) にて症状評価を行った。脳画像解析は全群に対して T1 強調画像を撮像し、全脳を対象に灰白質の体積比較ができる Voxel-Based Morphometry (VBM) 法を用い、喫煙、統合失調症の2要因の共分散分析を行った。脳灰白質体積への効果において喫煙と統合失調症の交互作用は認めなかった。左前頭前皮質では喫煙、統合失調症の双方の主効果がみられ、統合失調症喫煙群では他群と比べて相加的に体積減少が生じていた。またこの左前頭前皮質体積は Pack-years と PANSS Positive 及び Negative と負の相関を認めた。よって統合失調症喫煙群の左前頭前皮質では、生涯喫煙量が多いほど体積減少が著しく、諸症状の悪化と関係している可能性が見出された。本結果が疾病素因か喫煙の慢性的使用による影響か明確ではないため、縦断研究を用いた更なる検証の必要性が考えられた。

以上の研究は統合失調症患者の前頭前皮質体積、喫煙、諸症状の関係性の解明に貢献し、統合失調症の高い喫煙率の原因究明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成29年12月19日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降