

統合失調症に対するオキシトシン点鼻投与の効果

太田深秀¹⁾，吉田寿美子²⁾，刃刀 浩¹⁾

1) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第三部

2) 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部

【研究の背景】

オキシトシンとは視床下部の室傍核と視索上核の神経分泌細胞で合成され、下垂体後葉から分泌されるホルモンであり、子宮平滑筋収縮作用や乳汁分泌促進作用といった末梢組織における働きは古くからよく知られている。近年、男女を問わず脳内にも多くのオキシトシン受容体が分布していることが明らかになり、中枢神経系への効果として他者と信頼関係を築きやすくする効果や社会認知機能の改善効果など、対人関係能力に関する効果が報告されるようになった。経口からの投与ではオキシトシンは消化管で分解されてしまい、また点滴による血中への投与ではオキシトシンは脳血流関門を通過できないことが知られていたが、オキシトシンを経鼻的に投与することにより脳脊髄液中のオキシトシン濃度が増加することが明らかになった(Striepens N et al., 2013)。このことから自閉症患者を対象とした臨床研究が行われるようになった。その後、自閉症症状を呈しうる統合失調症を対象とした研究も行われるようになり、社会認知機能が改善する他、陽性症状や陰性症状といった臨床症状にも軽快がみられることが報告されている(Feifel D et al., 2010; Modabbernia A et al., 2013; Pedersen CA et al., 2011)。

【目 的】

本研究では、統合失調症患者を対象としてオキシトシンの経鼻投与による 3 ヶ月間のオープン臨床研究を行い、統合失調症の臨床症状の改善効果や社会機能障害の改善作用などを検討した。またオキシトシン投与前の T1 強調画像と、オキシトシンによる治療反応性との関連を検討した。

【方 法】

研究には 19 名の慢性期統合失調症患者が参加した。統合失調症患者に対して現在の薬物療法にアドオンする形でオキシトシン 24IU の点鼻投与を 3 ヶ月間行い、対人応答性や認知機能、統合失調症の臨床症状の評価を行いオキシトシンによる変化を検討した。頭部画像は Siemens 社製 3T Magnetom Trio を用い 3 次元 T1 強調画像を撮影した。Freesurfer を用い局所脳容積を測定し、オキシトシンによる臨床症状の改善との関連を検討した。対象者には検査に関する説明を行い文書にて同意を得た。なお、本研究は国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会の承認を得て実施した。

【結 果】

19 名中 16 名(男性 7 名女性 9 名、平均年齢 40.5 ± 12.8 歳)が 3 ヶ月間の点鼻投与を完遂した。オキシトシン投与により PANSS のスコアは陰性症状を中心に有意な改善が認められた。なお PANSS 陰性症状の改善は右下前頭前野や帯状回の局所脳容積と相関が認められた。

【考 察】

今回のオキシトシンによる臨床症状の改善効果、特に陰性症状を中心とした改善効果についての結果は、我々が過去に

報告した、脳脊髄液中のオキシトシン濃度と統合失調症の PANSS-Negative 得点との間に負の相関が認められたという結果と合致した(Sasayama D et al., 2012)。オキシトシンによる陰性症状の改善効果と、島や帯状回領域の局所皮質容量との間に正の相関が認められた。オキシトシン受容体は扁桃体や帯状回、視床下部などに多く存在することが知られている。Functional connectivity の研究から扁桃体は島との connectivity が高いことがすでに知られており、オキシトシンの作用が扁桃体-島回路と関連したものと推測された。言語流暢性は下外側前頭前野や島、左側頭葉、視床、帯状回などの機能が反映されると考えられており、オキシトシンとの関連が認められた下外側前頭前野や島、帯状回の機能変化に伴い言語流暢性が改善されたものと推測された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

統合失調症患者に対するオキシトシン投与は陰性症状を中心とした臨床症状の改善効果を持つことが明らかとなった。統合失調症の陰性症状は非定型抗精神病薬が多数開発された今でも薬剤への反応性に乏しく、改善は困難であった。副作用もなく統合失調症の陰性症状の改善効果が認められたオキシトシンは、統合失調症の治療薬、特に陰性症状の改善薬として非常に有用であると考えられる。

【参考・引用文献】

- Feifel D, Macdonald K, Nguyen A, Cobb P, Warlan H, Galangue B, Minassian A, Becker O, Cooper J, Perry W, Lefebvre M, Gonzales J, Hadley A. Adjunctive intranasal oxytocin reduces symptoms in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 678-680.
- Modabbernia A, Rezaei F, Salehi B, Jafarinia M, Ashrafi M, Tabrizi M, Hosseini SM, Tajdini M, Ghaleiha A, Akhondzadeh S. Intranasal oxytocin as an adjunct to risperidone in patients with schizophrenia : an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *CNS Drugs* 2013; 27: 57-65.
- Pedersen CA, Gibson CM, Rau SW, Salimi K, Smedley KL, Casey RL, Leserman J, Jarskog LF, Penn DL. Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves Theory of Mind and social perception in schizophrenia. *Schizophr Res* 2011; 132: 50-53.
- Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Hori H, Ota M, Yoshida S, Arima K, Higuchi T, Amano N, Kunugi H. Negative correlation between cerebrospinal fluid oxytocin levels and negative symptoms of male patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2012; 139: 201-206.
- Striepens N, Kendrick KM, Hanking V, Landgraf R, Wüllner U, Maier W, Hurlmann R. Elevated cerebrospinal fluid and blood concentrations of oxytocin following its intranasal administration in humans. *Sci Rep* 2013; 3: 3440.