

## 精神神経免疫学的機能からみた SST の効果

島田 栄子\*

近年、精神疾患の病態について精神神経免疫学 (Psychoneuroimmunology) 的観点から「精神疾患は慢性炎症である」という研究が盛んに行われてきている。

免疫関連物質であるサイトカインは、脳内ミクログリア (小膠細胞) の悪性の活性化により産生され、神経細胞障害や神経新生抑制など炎症や障害を引き起こしている。血中のサイトカインを調べた研究において、うつ病では、IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , CRP などの炎症マーカーが高値で、うつ症状の改善と並行して正常化する。また、統合失調症では、IL-1 $\beta$  および IL-6 が健常群よりも高値であることが報告されている。

ところで、SST (Social Skills Training) は、心理社会的な治療法である。この効果機序については、「脆弱性—ストレス仮説」における、脆弱性つまり疾患への罹患しやすさを変化させ、ストレスを減弱させうると考えることができる。これまで SST の効果評価を精神神経免疫学的機能からみた研究は、ほとんどみられてない。

今回、デイケア通院中の統合失調症患者 (7 例) において、6 ヶ月間 SST を施行しその効果をみるため、精神症状・心理学的評価を、PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale), QLS (Quality of Life Scale), SSS (Social Skills training Scale) で評価し、同時に免疫機能として血中 IL-6 濃度を測定した。PANSS, QLS, SSS において改善傾向がみられ、同時に、IL-6 濃度は減少する傾向がみられた。精神疾患の治療の効果判定に、精神神経免疫学的観点からも IL-6 を測定することは、有意義であることが示唆された。

**Key words** : 精神神経免疫学, IL-6, SST, 統合失調症

### はじめに

精神疾患の病態については、様々な報告があり、発病までに疾患の根底に生物学的な変化が持続しているといわれる。胎生期および幼少期の神経発達異常や、神経伝達物質であるモノアミン (ドパミン, ノルアドレナリン, セロトニン) の機能異常, NMDA (N-methyl-D-aspartic acid) 受容体

の機能異常があげられる。これらには、脳の炎症が関与し、発病以前より認知機能障害や社会機能不全などの症状を呈していくという。(Kahn and Sommer, 2014)。現在では、神経伝達物質の機能異常については、抗精神病薬や抗うつ薬にて効果が期待されるが、NMDA 受容体や炎症に対して治療的に介入できるものはまだはっきりしていない。

このような病態の研究のなかでも、近年、精神

\*人間学部心理学科

神経免疫学 (Psychoneuroimmunology) 的観点から「精神疾患は慢性炎症である」といった研究は盛んに行われてきている。

免疫に関連した物質であるサイトカインは、脳内では、神経伝達物質の代謝に影響を与えることが示されている。脳内ミクログリア (小膠細胞) の悪性の活性化によってサイトカインやフリーラジカルが産生され、神経細胞障害や神経新生抑制など炎症や障害を引き起こしているといわれている (加藤・神庭, 2014)。

このサイトカインは、インターロイキン Interleukin (IL-1, IL-2, IL-6 など) や TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor alpha) などをさし、免疫担当細胞から分泌される。血中のサイトカインを調べた研究において、うつ病では、IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , CRP などの炎症マーカーが高値であり、うつ症状の改善と並行して正常化することがあるという (門司, 2017)。そして統合失調症では、IL-1 $\beta$  および IL-6 が健常群よりも高値であることが報告されている (Schmitt, A., Bertsch, T., Tost, H., Bergmann, A., Henning U., Klimke, A. and Falkai, P., 2005)。

ところで、統合失調症の再発については、「脆弱性—ストレス仮説」によって臨床的にも解釈される。脆弱性つまり疾患への罹患しやすさは、遺伝素因や胎生期の感染などの先天的要因だけでなく、特に、出生時外傷や幼少期などの後天的なストレスなども関与する。再発を減らすためには、脆弱性を変化させストレスを減弱させることが必要である。SST (Social Skills Training) は、精神疾患に対する脆弱性やストレスに変化を及ぼす可能性のある心理社会的な治療法であり、代表的な認知行動療法かつリハビリテーションのひとつである。

この SST の効果および影響をみた研究のうち、漠然とした「ストレス」への作用を、脳内の分子レベルからみた精神神経免疫学的な観点の研究は、ほとんどないようである。

今回、我々は外来にて薬物治療中の統合失調症患者において、グループ SST を施行し、その後で精神症状の変化等に併せ、免疫関連物質を測定したのでここに報告し、精神心理学および精

神神経免疫学的に SST の効果を考察してみる。

## 対象と方法

対象は、A 病院の外来かつデイケア通所患者のうち統合失調症 (ICD-10) と診断されたもので、X 年 Y 月から X+1 年 Y+6 月の間に施行された SST の参加者 7 名 (男性 : 女性 = 6 : 1) である。年齢は  $28.7 \pm 2.8$  歳、罹病期間は  $7.0 \pm 2.4$  年であった。全員、研究の内容、個人情報保護と参加しなくても不利益にならないことにつき説明し同意を得ている。

方法については、SST の研修を受け十分に経験のあるデイケアスタッフ (心理士 2 名、看護師 1 名) によって、基本訓練モデルを中心にした SST が毎週 1 回施行された。SST 施行前、施行後 3 ヶ月、6 ヶ月において、前方視的に対象者の次の評価項目を測定した。

### 1) 精神症状及び心理学的評価 :

#### ① 陽性陰性評価尺度 (Positive And Negative Syndrome Scale: 以下 PANSS)

統合失調症の精神状態を全般的に把握することを目的とし、Kay, Opler と Fiszbein が作成し、日本語に翻訳したものを使用。陽性および陰性症状尺度は、7 段階の 30 項目からなり、各項目とも点数が高いほどその程度が著しい。陽性尺度 Positive (P)、陰性尺度 Negative (N) が各々 7 項目で、得点は 7 ~ 49 点、構成尺度 P-N は陽性尺度得点から陰性尺度得点を引いた得点で、-42 ~ +42 点の範囲であり、陽性、陰性どちらの症状が優勢かを示す。総合病理尺度 General (G) は 16 項目であり、得点は 16 ~ 112 点である。

各項目の内容についてはつぎのとおりである。P の項目は 1. 妄想 (Delusion), 2. 概念の統合障害 (Conceptual disorganization), 3. 幻覚による行動 (Hallucinatory behavior), 4. 興奮 (Excitement), 5. 誇大性 (Grandiosity), 6. 猜疑心 (Suspiciousness), 7. 敵意 (Hostility) であり、N の項目は、1. 情動の平板化 (Blunted affect), 2. 情動的ひきこもり (Emotional withdrawal), 3. 疎通性の障害 (Poor rapport), 4. 受動性 / 意欲低下による社会的ひきこ

もり (Passive Apathetic social withdrawal), 5. 抽象的思考の困難 (Difficulty in abstract thinking), 6. 会話の自発性と流暢さの欠如 (Luck of spontaneity and flow of conversation), 7. 常同的思考 (Stereotyped thinking) である。G の項目は、1. 心気症 (Somatic concern), 2. 不安 (Anxiety), 3. 罪責感 (Guilt feeling), 4. 緊張 (Tension), 5. 佻奇症と不自然な姿勢 (Mannerisms and posturing), 6. 抑うつ (Depression), 7. 運動減退 (Motor retardation), 8. 非協調性 (Uncooperativeness), 9. 不自然な思考内容 (Unusual thought content), 10. 失見当識 (Disorientation), 11. 注意の障害 (Poor attention), 12. 判断力と病識の欠如 (Luck of judgement and insight), 13. 意志の障害 (Disturbance of volition), 14. 衝動性の調節障害 (Poor impulse control), 15. 没入性 (Preoccupation), 16. 自主的な社会回避 (Active social avoidance) から構成される。PANSS の改善は得点の減少, 悪化は得点の増加で示される (山田・増井・菊本, 1991)。

施行前と施行後 6 ヶ月に医師が評価した。

## ②クオリティ・オブ・ライフ評価尺度 (Quality of Life Scale : 以下 QLS)

Heinrichs, Hanlon と Carpenter が作成し、日本語に翻訳したものを使用。21 項目からなり、各項目 0～6 点で点数化する。高得点 (5～6 点) は、正常領域あるいは機能障害のないこと、低得点 (0～1 点) は著しい機能障害があることを示す。4 つの因子からなる。I. 対人関係と社会的ネットワーク (8 項目 = ①家族, ②友人, ③知人, ④社会的活動, ⑤社会的ネットワーク, ⑥社会的イニシアティブ, ⑦社会的引きこもり, ⑧性的関係) は 0～51 点, II. 仕事, 学校, 家事などの役割遂行 (4 項目 = ⑨程度, ⑩達成度, ⑪能力活用不足, ⑫満足度) は 0～27 点, III. 精神内界の基礎 (7 項目 = ⑭目的意識, ⑮意欲, ⑯好奇心, ⑰快感消失, ⑱共感, ⑲感情的交流) は 0～42 点, IV. 一般所持品と活動 (2 項目 = ⑳一般的所持品, ㉑一般的活動) は 0～12 点であり、総得点は 0～132 点となる。採点については、「対人関係と社会的ネットワーク」の①「家族」についての関わり項目において、一人暮らしや、ごく近い家族

が近所にいない場合には 9 点にする。因子得点や総得点を出す場合には、②から⑨までの平均点を割り当てる (宮田・藤井, 2001)。

施行前と施行後 3 ヶ月, 6 ヶ月に医師が評価した。

## ③生活技能訓練アンケート Social Skills training Scale : 以下 SSS)

16 項目からなり、各項目 4 段階で評価する。様々なコミュニケーション場面につき「・・についてできる」等の 16 項目の質問からなり、東大デイケアにて使用していたもの (宮内ら, 1995) である。“できる”から“できない”まで 4 点から 1 点まで、4 段階で評価する (16～64 点)。数値が高いほど自己効力感が高い。

施行前と施行後 3 ヶ月, 6 ヶ月に参加者が自己評価する。

## 2) 生物化学的評価

### 血中 Interleukin (IL-6) 濃度測定

IL-6 は、サイトカインのひとつで、わが国の研究者より発見された。免疫担当細胞から産生される液性因子 (糖蛋白) で局所および全身の炎症反応を制御する重要な働きをもつ。ストレス負荷時に産生され血中に増加し、ノルアドレナリンやアドレナリンが分泌される。最近では、多彩な生理活性を有することから一層注目を集め IL-6 と各種疾患の病態との関連、種々の炎症性疾患や自己免疫疾患への関与も示唆されている。脂肪細胞からも分泌され、脂質代謝に関与するアディポカインでもある。IL-6 の異常高値は、心房粘液腫、細菌感染症などの急性炎症性疾患、関節リウマチや尋常性乾癬などの慢性炎症性疾患などで認められる。(有馬, 村上, 2012) また、抗 IL-6 作用をもつ薬剤が、慢性関節リウマチ治療剤薬としても使用されているという (緒方, 2015)。

統合失調症患者の末梢血、脳脊髄液などにおいて、健常者と比較して IL-6 濃度が増加している報告 (Sasayama, D., Hattori, K. Wakabayashi, C., Teraishi, T., Hori, H., Ota M. Yoshida, S., Arima, K., Higuchi, T., Amano, N. and Kunugi, H., 2013) が

いくつかあるため、これを測定することとした。

SST 施行前、施行後3ヶ月、6ヶ月に採血し、外部検査会社に測定を依頼した。健常値は個体差があるが2.41pg/ml 以下とされている。

結果

1.SST の実施について

デイケアの SST は、毎週金曜日、午前中に約一時間半行われた。内容は、①対人関係技能に関する課題を自ら選択、②メンバー間でロールプレイ、③支持的に正の強化を与える、④課題の実践と結果の報告、⑤反復練習を行った。6ヶ月間で参加回数は、20.6±1.5回（19～24回）であった。

2. 精神症状および心理的評価の変化

1) 客観的評価について（図1・表1、図2・表2）

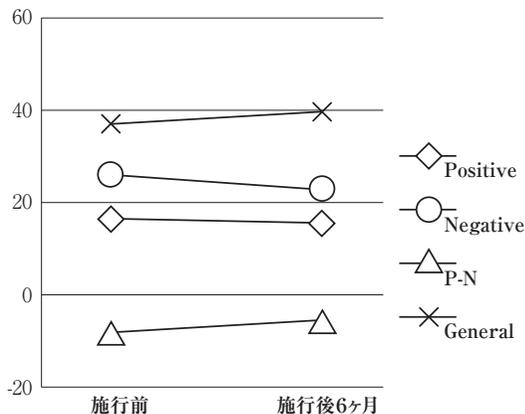


図1 PANSS の変化

PANSS は、全症例では SST 施行前、施行後6ヶ月の順に、P（陽性尺度）は、16.6±1.5, 16.0±1.9 であり、N（陰性尺度）は、25.0±5.0, 22.7±4.7, G（総合病理尺度）は、37.7±5.9, 39.6±5.2 であった。また、P-N（構成尺度）は、-8.4±5.2, -6.7±4.4 と変化した。つまり、P と N は、SST 施行前に比し施行後6ヶ月では得点が減少し、P-N

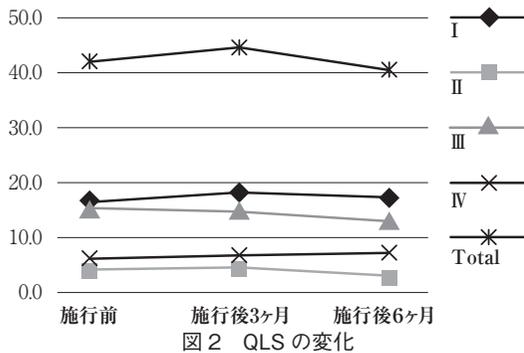
表1 症例別の PANSS の変化

症例	P		N		P-N		G	
	施行前	施行後6ヶ月	施行前	施行後6ヶ月	施行前	施行後6ヶ月	施行前	施行後6ヶ月
1	16	14	20	17	-4	-3	35	36
2	15	14	26	22	-11	-8	26	37
3	15	15	28	20	-13	-5	40	34
4	16	16	19	21	-3	-5	45	40
5	18	16	32	32	-14	-16	39	50
6	17	19	29	23	-12	-4	39	39
7	19	18	21	24	-2	-6	40	41

表2 症例別の QLS の変化

症例	I. 対人関係と社会的ネットワーク			II. 仕事、学校、家事などの役割遂行			III. 精神内界の基礎			IV. 一般的所持品と一般的活動			TOTAL		
	施行前	3ヶ月後	6ヶ月後	施行前	3ヶ月後	6ヶ月後	施行前	3ヶ月後	6ヶ月後	施行前	3ヶ月後	6ヶ月後	施行前	3ヶ月後	6ヶ月後
1	21.0	20.0	18.0	2.7	1.3	1.3	16.0	11.0	13.0	8.0	8.0	8.0	47.7	40.3	40.3
2	13.0	16.0	17.0	4.0	5.3	2.7	16.0	11.0	7.0	7.0	7.0	8.0	40.0	39.3	34.7
3	20.0	21.0	19.0	6.7	6.7	2.7	16.0	21.0	18.0	6.0	7.0	6.0	48.7	55.7	45.7
4	17.0	24.0	19.0	4.0	8.0	53.0	19.0	23.0	20.0	5.0	8.0	10.0	45.0	63.0	54.3
5	9.0	11.0	10.0	4.0	1.3	1.3	13.0	11.0	12.0	6.0	6.0	6.0	32.0	29.3	29.3
6	9.0	10.0	11.0	4.0	6.7	2.7	10.0	10.0	9.0	5.0	4.0	6.0	28.0	30.7	28.7
7	26.0	25.0	26.0	2.7	2.7	2.7	18.0	17.0	13.0	7.0	8.0	8.0	53.7	52.7	49.7

については絶対値が減少していた。



症例別にみると、P（陽性尺度）の得点が減少したものは、症例1（-2点）、症例2（-1点）、症例5（-2点）、症例7（-1点）であり、増加したものは、症例6（+2点）、不変のものは症例3、症例4であった。また、N（陰性尺度）の得点が減少したものは、症例1（-3点）、症例2（-4点）、症例3（-8点）、症例6（-6点）、増加したものは、症例4（+2点）、症例7（+3点）、不変のものは症例5であった。P-Nでは、全症例で陰性症状が優勢であったが、5～6点から1～2点の得点の減少がみられた。G（総合病理尺度）の得点が減少したものは、症例3（-6点）、症例4（-5点）であり、増加したものは、症例1（+1点）、症例2（+11点）、症例5（+11点）、症例7（+1点）であり、不変であったものは、症例6であった。

QLSについては、全症例ではSST施行前、施行3ヶ月、6ヶ月の順に、Total（総合得点）では、 $42.2 \pm 9.3$ ,  $44.4 \pm 12.9$ ,  $40.4 \pm 10.8$ であった。各因子について、I「対人関係と社会的ネットワーク」は、 $16.4 \pm 6.4$ ,  $18.1 \pm 6.0$ ,  $17.1 \pm 5.4$ であり、II「仕事、学校、家事などの役割遂行」は、 $4.0 \pm 1.3$ ,  $4.6 \pm 2.8$ ,  $2.7 \pm 1.3$ 、III「精神内界の基礎」は、 $15.4 \pm 3.0$ ,  $14.9 \pm 5.4$ ,  $13.1 \pm 4.6$ 、IV、「一般的所持品と一般的活動」は、 $6.3 \pm 1.1$ ,  $6.9 \pm 1.5$ ,  $7.4 \pm 2.5$ であった。IVの「一般所持品と活動」については、若干の得点の増加がみられた。

症例別にみると、施行前に比しSST施行後6ヶ月の得点が増加していた症例数が多かった因子は、Iの「対人関係と社会的ネットワーク」であ

り4例であった。次に多かったのは、IVの「一般所持品と一般的活動」で3例であった。特に、症例4は、QLSのI、II、III、IV全ての項目で得点が増加していた。

2) 主観的評価について（図3、表3）

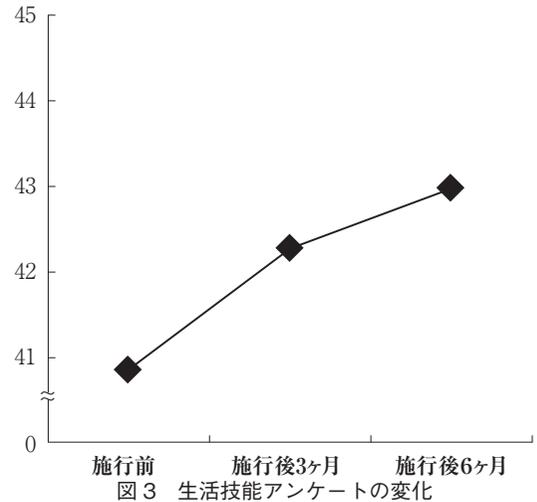


表3 症例別の生活技能訓練スケール（総合点）

症例	施行前	施行後3ヶ月	施行後6ヶ月
1	45	44	43
2	48	46	43
3	30	34	37
4	40	41	40
5	42	46	50
6	41	41	45
7	40	44	43

SSSは、全症例では、SST施行前、施行後3ヶ月、6ヶ月の経過とともに $40.9 \pm 5.6$ ,  $42.3 \pm 4.2$ ,  $43.0 \pm 4.0$ と評価点は高くなっていった。

症例別にみると、得点が減少していたものは、症例1, 2、不変は症例4であったが、それ以外の症例3（+7点）、症例5（+8点）、症例6（+4点）、症例7（+3点）では得点が増加していた。

3. 免疫関連物質の変化（図4、表4）

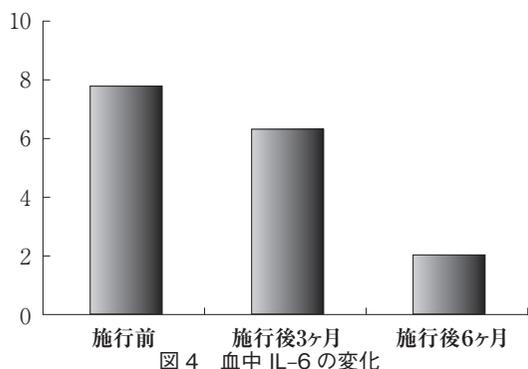


表 4 IL-6 (pg/ml) の変化

症例	施行前	施行後3ヶ月	施行後6ヶ月
1	2.80	1.60	3.10
2	1.10	2.80	2.90
3	1.10	2.00	0.80
4	39.10	30.20	1.90
5	4.80	1.50	1.10
6	3.40	4.00	2.40
7	4.70	2.90	—

IL-6 については、SST 施行前、施行後3ヶ月、6ヶ月の順に、 $7.8 \pm 13.9$ 、 $6.3 \pm 10.6$ 、 $2.0 \pm 0.9$  と継続的に、値が減少していた。

症例別にみると SST 施行前に健常範囲（ $2.4 \text{ pg/ml}$ ）以上のものは症例 1, 4, 5, 6 であったが、症例 4 は、このなかでは著しく高く 39.1 であった。経過するにつれて、3ヶ月後で一旦値が上昇したものは、症例 2, 3, 5 であったが、6ヶ月後には、7例中、未測定1例を除いて4例が減少していた。特に症例 4 は、施行前 IL-6 が  $39.0 \text{ pg/ml}$  から6ヶ月後は  $1.9 \text{ pg/ml}$  へと大幅にと減少していた。

## 考察

### 1. 精神症状・心理的評価からみた SST の効果

本研究参加者は、年齢が平均 28.7 歳と比較的若いのが、罹病期間は平均 7.0 年と慢性期状態にある患者であり、発症の時期からも修学、就職歴などに影響し、社会適応の悪さがみられた。

SST 施行前の精神症状は、PANSS の各得点が全症例において、主に、陽性症状に比して、陰性症状のほうが悪く、陰性症状の程度も中程度であったことから、慢性期状態にあり活動的とは

いえない程度の群であったことが想定される。また、様々な対人場面のコミュニケーションを自己評価する SSS では、総得点の平均は 40.9 と、“ややできない”から“ややできる”という平均的な値であった。しかし、他者評価の QLS の特に I「対人関係と社会的ネットワーク」や II「仕事、学校、家事などの役割遂行」では、機能障害が著しい得点であった。このような自己評価と他者評価のギャップは、認知機能障害や現実検討能力が十分でないことも反映しているかもしれないと考える。PANSS や QLS の得点が示すようにある程度の生活障害があった群であり、それゆえ SST の適応される群であったと考えられる。

6ヶ月間の SST 施行後の結果では、PANSS による陽性症状への改善は、7例中4例にはみられるも1~2点程度の改善であり、陰性症状への改善は、4例にみられ3点~8点までの幅広い程度の改善をしていた。このことから陰性症状への効果のほうが期待できたといえるだろう。また、病理尺度 G の改善についても7例中2例ではあるが、5~6点の幅で大きな改善がみられたことは注目し値する。つまり、G の項目には、「不自然な思考内容、失見当識、注意の障害、没入性」など、認知機能障害に関与するものが含まれることから SST の認知機能への効果が期待できることを示唆するからである。このように、PANSS において、陰性症状も陽性症状も、6ヶ月後には改善に向かっていたと考える。

また、QLS においては、全症例で IV「一般所持品と活動」は改善傾向であった。また、SST 施行前に比し SST 施行6ヶ月後に改善した症例数が多かったのが、特に I「対人関係と社会的ネットワーク」や IV「一般所持品と一般的活動」であった。また、症例 4 は、6ヶ月後に QLS の各因子全ての項目で改善していた。

これらから、PANSS の改善の結果や QLS の改善、特に QLS の I、IV の項目の改善からも、SST そのものによるスキルの向上や SST のグループ内やデイケア内外の交流や活動が増し、直接的にも間接的にもよい効果をもたらしたと考える。しかし、PANSS の G の評価での2例の悪化（+11点）があったことや QLS の I「対人関係と社会

的ネットワーク」やⅢ「精神内界の基礎」やⅣ「仕事、学校、家事などの役割遂行」が、経過中に多少悪化するなど変動があったのも、SST以外の生活上の変化や評価時の症状など様々な要因が関与していると考ええる。

特にSSSでは、全体として施行前、施行後3ヶ月、6ヶ月の経過とともに平均得点は高くなった。7例中4例が、得点の増加がみられたことから、自己効力感の向上を実感していたのであろう。これも、SSTの一定の効果を示すものと考ええる。PANSSやQLS同様、SSSは、6ヶ月後の得点が減少した症例もあった。これはSST施行すると経過中に、よりコミュニケーションをスキルが客観的になり、あるいは集団の他者との比較ができ、かえって自己評価が低くなることも臨床経験することもあり、そのようなことが示されたと考える。

統合失調症の治療導入や経過予後については、統合失調症の早期介入の流れの中で、精神病未治療期間 DUP (Duration of Untreated Psychosis)、つまり発病から治療介入までの時間という概念が注目されている。DUP短縮へ向ける工夫や早期治療の開始、発症予防として発症危険状態 (At-Risk Mental State: ARMS) の前駆期における介入も述べられ、DUPの要因や転帰との関連や早期介入、発症リスクの高い若年層についても報告されている(内野・山口・根本, 2016)。身体疾患もそうであろうが、DUPが長いほど予後は悪いといわれる。しかしながら、実臨床では、症状が典型的でない場合や、早期の発症は早期になればなるほど前駆症状かどうかの見極めは難しい。以前より、発病が早いほど、年齢が若いほど、予後はよくないことも教科書的に言われている。

しかし、平均年齢41.3歳、平均入院回数5.0回、平均在院日数1544.6日という超慢性期にある統合失調症12例を対象に、主に就労に特化して退院のツールとしてSSTを導入した臨床研究では、1年半後の全例が、生活技能訓練アンケートSSSにてコミュニケーションの改善を認め、簡易精神症状評価状尺度(BPRS)も改善したという報告(島田, 2016)もある。このように、発病が早く、DUPが長くても驚くほどリカバリー(回復)

に近づいている症例を経験するのも事実である。

今回、SST導入が、すでに慢性期にはいつて行われたが、いくつかの評価にて改善をみたところから、予後に関する条件がよくない状態であっても、介入以降の治療内容やサポートによっては、当事者のもつリカバリー力を高められるであろう。実際、SSTの導入は、主に慢性期から行われている。急性期の適正な薬物治療にてある程度症状が落ち着いて、早期に導入していくことで、PANSS、QLSやSSSの改善ももっと期待できるであろう。

### SSTの効果とストレス脆弱性仮説

さらに、SSTがどのような機序で効果があったかを考えてみる。現在、統合失調症の治療は、薬物療法が中心である。動物モデルや覚せい剤精神病の類似、画像研究から、主にドパミンの機能異常が存在するというドパミン仮説にもとづき、ドパミン調整の薬理作用を示す各種抗精神病薬が治療薬として使用される。一方、心理社会的治療は、薬物療法に併用されることが推奨される。適切な抗精神病薬を中心とした薬物療法に加え代表的な心理社会的治療であるSSTを相補的に導入した治療効果は、Shimada, Anzai, Ikebuchi, Niwa and Nishizono (2013)が、非定型抗精神病薬(risperidon)のみの治療群と、SSTとの併用群によるRCTを施行した報告がある。そこでも併用群において特に認知機能検査の一部について改善を示している。

このSSTの効果機序を説明するものとして、「脆弱性—ストレス仮説」がある。佐藤(2011)は、次のように述べている。「Zubin & Springは、生物学(遺伝、学習、神経生理)および環境(発達、内部環境、エコロジー)領域の6つの成因が何等か関与し、単一では、発病の十分条件を満たさない。病前にそれらの相互作用で精神病エピソードへの獲得脆弱性が形成されると考えた。このモデルの特徴は、①統合失調症エピソードそのものが統合失調症で、その基盤には永続発達過程における生物学的な因子と心理社会的な諸因子の相互作用によって脆弱性が形成される。③脆弱性を持つ人に特別な因子が加わると精神病が起り、時間

節約性、挿間性に経過する。④統合失調症性の特徴は、慢性化でなく、再発しやすさにある。⑤発病と再発、転帰は生物・心理社会的な諸因子（病前パーソナリティー、順応性、社会環境など）によって調節されており。⑥ストレスが脆弱性をもつ人のコーピング閾値を超えると平衡状態が破綻し、制御不可能な精神病エピソードが発症する。」

つまり、ここでいう脆弱性は、精神疾患への発症及び再発しやすさであり、それは様々な生物学のおよび心理社会的なもの、つまり遺伝的および環境的要因が関与し変化もする。この脆弱性に、様々なストレスが負荷となり発症および回復しても再発するという。よって脆弱性には個体差があり、その個体にとってストレス強度が個人個人の閾値に達すると発症する。あるものにとってストレスとなるものが、あるものにとってはストレスにはならない。このストレス、特に生活または対人関係のストレスを軽減する、あるいは、脆弱性にまで影響を及ぼす可能性があるのが SST であると考えられる。（図5）

## 2. 免疫機能からみた SST の効果

精神疾患とストレスに関する研究は、以前からみられるが、最近では、免疫機能の観点からの研究が、改めて注目されている。ストレスと免疫機

能を考えるうえで、HPA系と炎症性サイトカインについて知る必要がある。

HPA（Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: 視床下部-下垂体-副腎）系については、体内のホメオスタシス（恒常性）を保つため、心身のストレスに曝られると、視床下部からコルチコトロピン遊離促進ホルモン（Corticotropin Releasing Hormone: CRH）が放出され、下垂体前葉のCRH受容体に結合し、副腎皮質刺激ホルモン（コルチコトロピン = ACTH: Adrenocorticotropic hormone）の分泌が促進され、副腎皮質からコルチゾールが放出される。コルチゾールは、下垂体、視床下部さらには海馬のコルチゾール受容体を介して、ACTHとCRHの放出が抑制されて負のフィードバックをかける。正常なフィードバック機構が作動すれば、ストレスに反応して生じたHPA系の機能亢進は、短時間で元の状態に戻る（図6）。

急性期のストレスには、副腎髄質からアドレナリンが分泌され、免疫機能が強まり、一時的に活動性や攻撃性を高めるが、ストレスが持続的に曝されると副腎皮質からコルチゾールが分泌され、免疫機能を弱める。そして感染性や癌のリスクが高まるなどといわれる。

炎症性サイトカインについては、“脳における慢性炎症”という考え方で注目されている。この

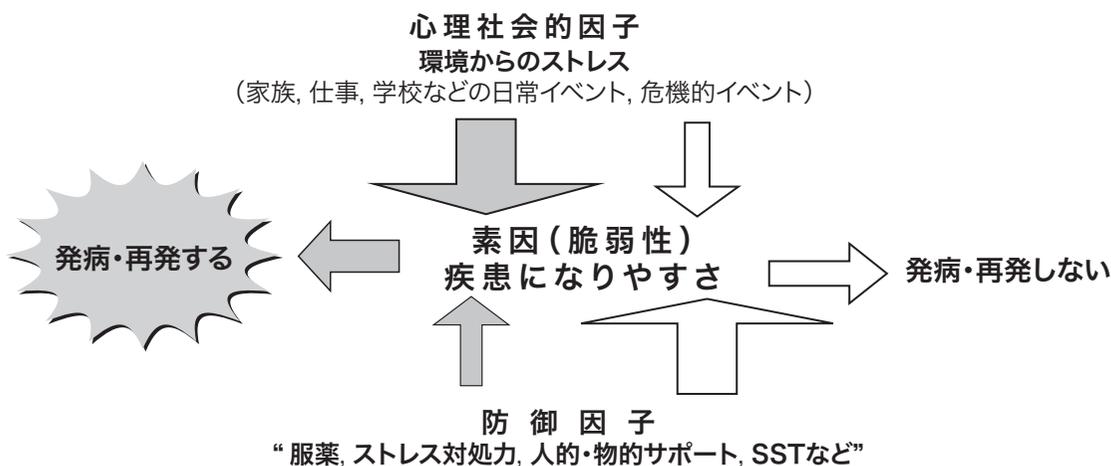


図5 脆弱性ストレス仮説と SST

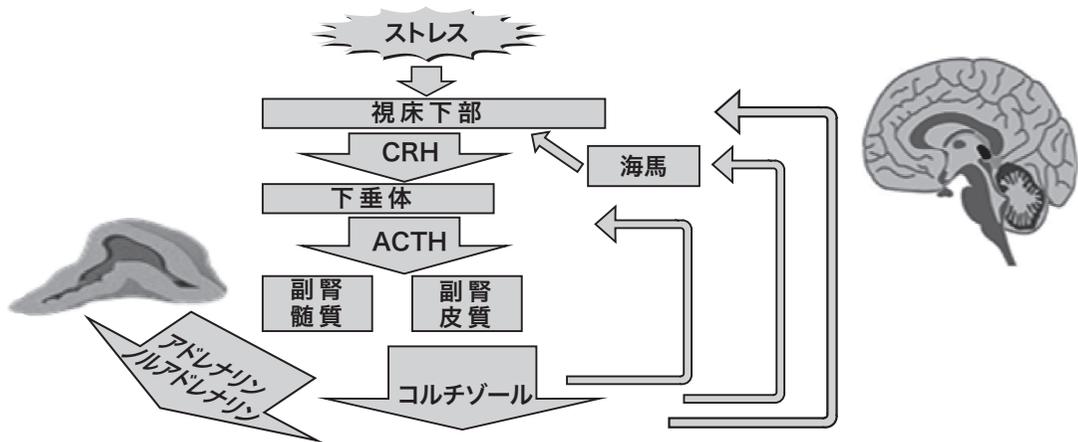


図6 HPA系のフィードバック

炎症とは病原菌以外の破壊組織由来の産物や食物や薬剤などによる非感染性炎症も含み、急性炎症にみられるような発赤・発熱・腫脹・疼痛を必ずしも示さず、組織構築に影響を及ぼす。脳の炎症は、身体の炎症である高血糖症（糖尿病）や心血管障害などメタボリック症候群にも関与するという。脳内のミクログリア（小膠細胞）からサイトカインおよびフリーラジカルなどが産生されると、脳由来神経成長因子（Brain-derived Neurotrophic Factor：BDNF）などの神経栄養因子や多彩な細胞間情報伝達に影響し、過剰に産生されると神経組織障害をもたらす。この炎症性サイトカインの増加が極度であると、ショック状態～個体死を引き起こし、中等度～軽度では慢性関節リウマチや潰瘍性大腸炎などの炎症性疾患を、軽度では抑うつ、疼痛あるいは食欲不振のようなうつ病によく認められる症状を惹起する（門司，2012）。

#### 精神疾患と免疫機能

うつ病では、ストレスにより HPA 系が障害されると、気分障害に関する脆弱性を形成するといわれている。つまり、うつ病はコルチゾールの分泌亢進、副腎皮質の肥大、デキサメサゾン（合成コルチゾール）投与時に ACTH とコルチゾール分泌抑制が生じないのでコルチゾールが大量に分泌され、それが中枢神経、特に海馬や前頭葉に毒

性を示す。また、幼弱なマウスを母から引き離して育てる（母子分離）と海馬のコルチゾール受容体の発現が低下することが報告され、養育体験の関与（心理的ストレス）も報告されている（山脇，2010）。その他、うつ病患者で、前頭前野、前部帯状回などのミクログリア活性化が亢進し、HPA 系も亢進するため、海馬神経の新生抑制だけでなく、酵素活性に作用しトリプトファンからセロトニンへの生合成を阻害し、モノアミントランスポーターにも作用しシナプス間隙のモノアミンを減少させる。また、NMDA 受容体刺激作用を持つ神経細胞を障害する物質産生が亢進し、衝動性の亢進や自殺関連行動、最終的には神経細胞死が促進されるとの報告がある（門司，2012）。

統合失調症においても、身体の慢性炎症といえる糖尿病と統合失調症との疫学的な接点が報告されている。統合失調症の死後脳や生体脳 PET 研究でも脳内にあるミクログリア悪性の活性化状態が示唆されている。ミクログリアは胎生期・幼少期において、母体感染や身体ストレス、心理的ストレスにより活性化されるという。（加藤・関・堀川・扇谷・佐方・佐藤・山内・早川・下川・神庭，2014，加藤・神庭，2014）（図7）。

統合失調症とうつ病の両方に、血中サイトカインと脳脊髄液中サイトカインを同時に測定した研究で、Sasayama, Hattori, Wakabayashi, Teraishi, Hori, Ota, Yoshida, Arima, Higuchi, Amano and

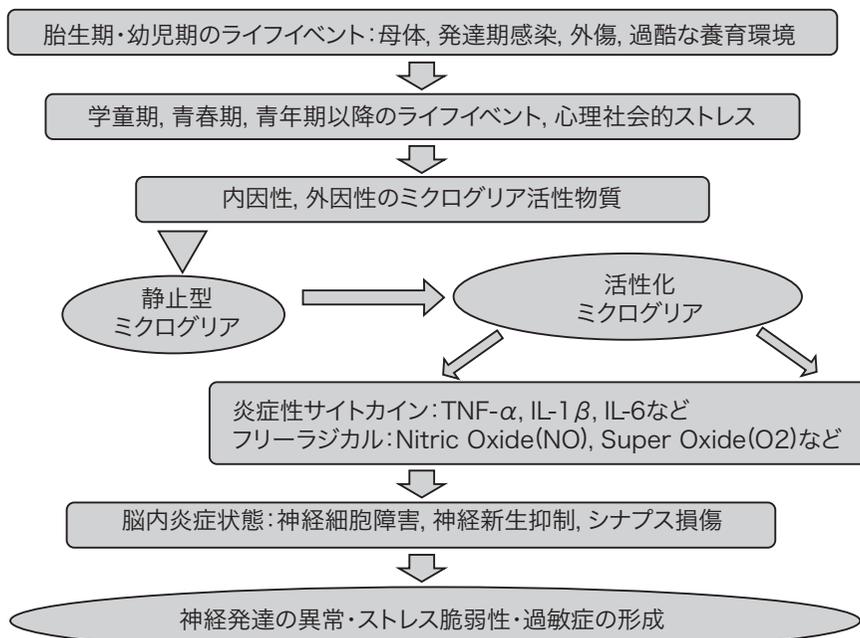


図7 ミクログリアを介した神経免疫異常仮説（加藤ら（2014）をもとに作成）

Kunugi (2013) は、次のように報告している。「統合失調症 (N=32), 大うつ病性障害 (N=30), 健常対照者 (N=35) の脳脊髄液と血液中のインターロイキン-6 (IL-6) 濃度を測定したところ, 患者群は健常群に比し脳脊髄液中 IL-6 濃度が有意に高かった (統合失調症:  $P = 0.0027$ , 大うつ病性障害:  $P = 0.012$ ). また, 髄液中 IL-6 濃度は血清中 IL-6 濃度より有意に高かった. これらから, 統合失調症と大うつ病性障害の病態には中枢性の IL-6 が関与し, 中枢神経系の軽度の炎症が関与する可能性が示唆された. また, ラットにおいて, 思春期前後の高脂肪食餌により, IL-6 が増加しており, このラットは驚愕刺激の直前に微弱な刺激が先行することにより驚愕反応が大幅に抑制 (プレパルス抑制: 感覚運動ゲーティングの指標となる) される. これは, 統合失調症に感覚運動ゲーティングに障害があるため, 不必要な信号が大脳皮質に過剰に伝達され, 思考障害の症状を起こす一因となっていると考えられる. そしてこの現象が, トウレット症候群, 強迫性障害などでもみられる). このように IL-6 と炎症と精神疾患が関与することから, 既存の抗うつ薬や抗精神病薬

などで抗炎症調整作用 (ミクログリア活性抑制作用) をもつかどうかの検証や, その作用をもつ新薬の開発が期待されると思われる.

今回, 免疫関連物質としてインターロイキンのうち, 血中 IL-6 を測定したが, 全症例でみると, SST 施行前では, 健常値 (2.4 pg/ml 以下) より高く, 平均 7.8pg/ml であった. SST 施行後 6 ヶ月に平均 2.0pg/ml と減少したことは注目に値する. 脳の炎症が軽快したと考えることもできる.

さらに, 興味深いのは症例 4 である. SST 施行前と 3 ヶ月後が, IL-6 は, 著しく高値であった. この時の PANSS, 特に G の精神病理尺度が, 他の症例に比して得点が高く, 精神病性や認知機能面の症状がよくない状態にあったことと併せて考えてみると, 症状の程度と IL-6 値も関連があるかもしれない. SSS で 6 ヶ月後には, 統合得点が 45 点から 40 点と最も大きく減少 (改善) していることや, QLS の統合点が, 施行前 45 点から 54.3 点と大きく増加 (改善) していること, SSS では特に改善したという自己評価はないが, 特に QLS の IV の「一般的所持品と一般的活動」も SST 施行前, 施行後 3 ヶ月, 6 ヶ月の順に, 5 点,

8点, 10点と増加(改善)している。これらと SST 施行前 IL-6 が 30.2pg/ml, 1.9pg/ml と変化したことと関係はあるのだろうか。SST によって、重症度が改善し、活動が広がったことでこの症例のストレスは、結果に示されるように軽減したのであろう。このようなデータは統合失調症における何らかのストレス反応、脳内炎症の所見をとらえたものと考えることができる。

以上のことから、SST によってストレスによる影響を示し、それを免疫学的に評価できる可能性が示唆された。そして、治療経過において、臨床的には大幅な改善が認められなくても、脳内の炎症所見としてストレス軽減を示した場合などのように随伴的な効果を反映したものとして測定する意義はあるだろう。

#### まとめ

デイケア通所中の外来加療中の統合失調症 7 例において、6ヶ月間 SST を施行し、その効果をみるために、精神症状・心理学的評価について、PANSS, QLS, SSS で評価し、同時に免疫機能として IL-6 濃度を測定した。その結果、PANSS, QLS, SSS において改善傾向がみられ、同時に、IL-6 血中濃度は減少する傾向がみられた。

SST は、DUP の長い患者にも効果はある程度認められたことから慢性期の患者群に対しても、まだ薬物治療の介入はできないような ARMS の前駆期にある群に対しても、脆弱性の改善や、青年期の精神保健的観点からレジリアンスの向上を目的に、予防的な心理社会的介入ができるであろう。その効果を慢性炎症の軽快といった観点から免疫学的に測定できると考える。

以上、精神科治療的介入を精神症状・心理学的評価のみならず、IL-6 等の測定免疫学的機能から測定することで、生物学的にはストレスに影響していることを測定する意義のある可能性を示唆した。

本研究は、探索的なものであったが、今後は、対象群をもうけ症例を増やし、SST の施行期間もより長期的に行い、コルチゾールの測定なども併せて行うなど、複数の免疫関連のマーカーも合

わせて測定していき、SST の効果を精神心理学的だけでなく、潜在的な生物学的な変化を調査していきたい。また、幼少期や母体などの感染、外傷など身体的ストレスやその後の被養育環境、心理的ストレス要因などを調査し、発病からの経過を、精神症状と合わせて症例を蓄積し、SST の効果との関連をみるなど発展させていきたい。

#### 引用文献

- 有馬康伸, 村上晃 (2012). インターロイキン 6 による神経系と免疫系の融合領域融合レビュー (<http://leading.lifescience.jp/1-c006>) (2017 年 10 月現在).
- Becking, K., Boschloo, L. Vogelzangs, N. Haarman, BCM, Riemersma-van der Lek, R., Penninx, BWJH. & Schoevers, RA. (2013). The association between immune activation and manic symptoms in patients with a depressive disorder. *Translational psychiatry*, 3, 1-9.
- 橋詰美里, 大杉義征 (2014). IL6 の多様な作用 自己免疫性疾患および炎症性疾患における IL-6 の意義, 日本薬理学雑誌, 144, 172-177.
- Kahn, R. S. & Sommer, I. E. (2015). The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *MOLECULAR PSYCHIATRY*, 20, 84-97.
- 加藤隆弘, 神庭重信 (2014). ミクログリアと精神疾患 生体の科学, 65, 37-42.
- 加藤隆弘, 関善弘, 堀川英喜, 扇谷昌宏, 佐方功明, 佐藤美那, 山内佑充, 早川宏平, 下川憲広, 神庭重信 (2014). 慢性炎症と統合失調症—脳内免疫細胞ミクログリアの観点から, 分子精神医学, 14, 15-22.
- Kivimäki, M., Shipley, M. J., Batty, G. D., Hamer, M. TN., Akbaraly, T. N., Kumari, T. M., Jokela, M., Virtanen, M., Lowe, G., D., Ebmeier, KP., Brunner, E. J. & Singh-Manoux, A. (2014). Long-term inflammation increases risk of common mental disorder: a cohort study. *Molecular Psychiatry*, 19, 149-150.
- Kurtz, M. M., Muser, K. T. (2008). A Meta-Analysis of Research on Social Skills Training for schizophrenia *Journal of Clinical Psychiatry*, 776, 491-504.
- 宮田量治, 藤井康男 (訳) (2001). クオリティ・オブ・ライフ評価尺度 増補改訂, 東京: 星和書店.

- 門司晃 (2012). 精神疾患の神経炎症仮説 精神神経学雑誌, 114(2), 124-133.
- 緒方篤 (2015). 臨床リウマチ医のための基礎講座 関節リウマチにおける IL-6 阻害治療 臨床リウマチ, 27, 228-23.
- 佐藤光源 (2011). 疾患概念と精神医療と福祉—発症機序を中心に—精神神経学雑誌, 113, 102-110.
- Sasayama, D., Hattori, K., Wakabayashi, C., Teraishi, T., Hori, H., Ota, M., Yoshida, S., Arima, K., Higuchi, T., Amano, N., Kunugi, H. (2013). Increased cerebrospinal fluid interleukin-6 levels in patients with schizophrenia and those with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 47, 401-406.
- Schmitt, A., Bertsch, T., Tost, H., Bergmann, A., Henning,., Klimke, A. & Falkai, P. (2005). Increased seruminterleukin-1 $\beta$  and interleukin-6 in elderly, chronic schizophrenic patients on stable antipsychotic medication. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 171-177.
- Shimada, E., Anzai, N., Ikebuchi, E., Niwa, S. and Nishizono, M. (2013). Effects of combination pharmacotherapy and social skills training for schizophrenia: A randomized controlled trial. *Open journal of Psychiatry*, 3, 273-282.
- 島田栄子 (2016). リカバリーを支援する SST—「SST—就労ステップ」の効果について サイコセラピー学会誌, 17, 1-11.
- 東大生活能訓練研究会 (代表 宮内勝) 編 (1995). わかりやすい生活技能訓練, 金剛出版.
- 内野 敬, 山口 大樹, 根本 隆洋 (2016). 統合失調症の早期介入, 科学評論社, 29, 280-284.
- 山田寛, 増井寛治, 菊本弘次 (訳) (1991). 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) マニュアル, 東京: 星和書店.
- 山脇成人 (2010). 求められる精神医学の将来のビジョン: うつ病の教育. 診療・研究を通して考える, 精神神経学雑誌, 112, 1146-1155.

(2017. 9. 27 受稿, 2017. 11. 6 受理)