

# 無投薬精神分裂病患者におけるアルギニン バゾプレッシン (AVP) の分泌動態

奈良県立医科大学精神医学教室

嶋 吉 徳 人

## ARGININE-VASOPRESSIN (AVP) SECRETION IN NON-MEDICATED SCHIZOPHRENIC PATIENTS

NORITO SHIMAYOSHI

Department of Psychiatry, Nara Medical University

Received June 28, 1993

*Abstract*: We designed this study to elucidate the manner of arginine-vasopressin (AVP) secretion in non-medicated schizophrenic patients. Plasma AVP level and osmolality (OSM) were measured before and after oral water loading in 14 normal volunteers, 20 non-medicated and 27 medicated schizophrenic patients with psychotropic drugs. Water loading test was performed twice, before and during medication, in the same 13 schizophrenic patients.

1. Simple regression analysis did not show significant differences in AVP secretion manner between the control and non-medicated groups. The sensitivity of AVP secretion response to osmolality in the medicated group was lower than that in the normal control group, suggesting that the psychotropic drug was a major factor in the change of AVP secretion manner.

2. In the medicated patients the basal levels of plasma AVP and  $\Delta$ AVP/ $\Delta$ OSM were lower than those in the same and non-medicated patients.

3. Multiple regression analysis in the non-medicated patients revealed associations of the Brief Psychiatric Rating Scale scores to their basal levels of AVP. AVP levels were related positively to acute symptoms and negatively to conceptual disorders in the patients.

### Index Terms

schizophrenia, arginine-vasopressin, non-medicated, water intoxication, SIADH

### 緒 言

精神疾患患者においてしばしば多量の飲水をする患者が見受けられる。この多飲により、時として嘔吐などの消化器症状に始まり、痙攣発作や意識障害といった重篤な症状にまで至る水中毒を呈することは今日ではよく知られているところである。精神科入院患者の約10%<sup>1)</sup>は多量の飲水を行い、その約30~40%<sup>2)</sup>は水中毒を患うなどその頻度は高く臨床上見逃せない問題になっている。

水中毒の本態は血清ナトリウムの急速な低下がもたらす脳圧亢進、あるいは脳浮腫であるとされ、acute hyponatremic encephalopathy ともいわれている。

ところが、ここで見られる強迫的多飲の仕組みや、多量に飲水したときになぜ水分が体内に貯留されて急激な低ナトリウム血症に至るのかについては十分な解明がなされていない。

水分が体内に貯留するには、一時的な貯留であっても毎分20 ml以上体内に吸収されねばならない。さらに水

中毒のベースにあるような慢性的な低ナトリウム血症を呈するには、水分バランス調節機能が正常であるならば一日に約 29 l の水を飲まねばならず<sup>9)</sup>、現実にはこういった水分貯留は生じにくいと考えられる。そのため何等かの身体的な基盤が想定されてきたわけである。

Hobson & English<sup>4)</sup>は抗利尿ホルモン分泌不適合症候群 syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) が水中毒の基盤にあることを想定し、Vieweg et al.<sup>5),6)</sup>らはそれを確認したわけであるが、SIADH のどのタイプが生じているかについては議論の分かれるところであった。Ragavan et al.<sup>7)</sup> Hari-prasad et al.<sup>8)</sup>は浸透圧変化に対する AVP 分泌反応は保たれたまま、その分泌始動閾値が低浸透圧域に再設定されるという reset osmostat という形態の AVP 分泌パターンを呈していると報告している。

一方、我々は水負荷試験前後での血漿浸透圧と血漿 AVP の同時測定を中心とした手法により、水中毒の発生機序について一連の研究を行ってきた。その結果、向精神薬服用中の精神分裂病患者においては、270 m Osm/kg H<sub>2</sub>O 以下の低血漿浸透圧でありながら少量の抗利尿ホルモンが分泌され、水分が十分に排泄し得ず貯留され続け、更に浸透圧が上昇しても十分に AVP を分泌し得ないという SIADH の Zerbe 分類<sup>9)</sup>の type D がみられるという知見を得た<sup>10)</sup>。

ところが、これまでになされてきた報告は、動物実験において飲水量を抑制し<sup>11)</sup>、AVP 分泌を抑制するドーパミンアンタゴニストとしての働きが主である抗精神病薬や同様の作用を持つ抗コリン薬である抗パーキンソン剤や GABA 伝達系を介して飲水量を増やす<sup>12)</sup>と考えられている抗不安薬などの影響が免れないものであった。

向精神薬を服用していない精神分裂病患者における水中毒の検討は SIADH が精神症状の悪化時に発生し、改善時には消失したとする Dubovsky et al.<sup>13)</sup> の症例報告等があるのみである。また抗精神病薬により水中毒が生じたという報告<sup>14),15),16)</sup>も時間的な関係から推察されたものであり、SIADH が主として何により生じるのか判断するには不十分なものであった。更に無投薬時の AVP の分泌動態とそれに及ぼす向精神薬と精神症状との関連にふれた研究は極めて少ないのが現状である。

今回は向精神薬を服用していない精神分裂病患者について抗利尿ホルモンである AVP の分泌動態を調べ、健常群及び分裂病服薬群と比較検討することにより、AVP の分泌動態の変化は精神分裂病の疾患自体あるいは精神症状によるものか、薬物の影響によるものかを検討した。また、患者の精神分裂病としてのサブタイプも含めた

個体差を除くために、可能なケースでは同一患者において薬物服用中にも同様の検査を行いその前後での比較を行った。

さらに、無投薬時に精神症状が急性に悪化した時には血清 AVP が上昇するという臨床的な観察の報告が Raskind et al.<sup>17)</sup> によりなされているものの、精神症状は AVP 分泌動態にどのような影響を与えるかを定量化した報告は見られないので検討した。

## 対 象

対象は平均年齢 27.3 歳の健常ボランティア 14 名と奈良県立医科大学付属病院精神科および関連 2 施設に入院あるいは通院中で主治医により DSM-III-R に基づいて精神分裂病と診断された患者 34 名である。患者のうち 7 名は向精神薬を投与されていない時のみ、13 名は投与の前と投与中、14 名は投与中のみ研究に参加した。患者の臨床的背景は Table 1 に示した。なお、起立性低血圧、および、心・腎・肝・内分泌系に疾患の認められる患者は対象から除外した。対象者には研究の趣旨を十分に説明し同意を得た。

## 方 法

### 1. 飲水と採血

被検者は前日より禁酒とし、さらに試験開始 90 分前から禁煙とした。30 分以上の安静を仰臥位にて保った後、体重 1 kg あたり 20 ml の飲水を 15 分かけて行った。飲水前と飲水終了後 30 分に採血を行った。なお採血時刻を午後 5 時と午後 5 時 45 分とした。採血後直ちに、血液の一部(約 10 ml)を氷冷した EDTA-2 Na を含む遠沈管に移し、4 °C、3000 rpm で 20 分間遠心分離した。得られた血漿は血漿浸透圧 (pOSM)、血漿 AVP (pAVP) の測定に用いた。一方、残りの血液(約 5 ml)をヘマトクリット (HCT) と血清 Na (sNa) の測定に用いた。また採血時に自動血圧計 (OMRON-413C) を用いて血圧と

Table 1. Clinical data on the normal controls, non-medicated and medicated patients

	Control (N=14)	Non-medicated (N=20)	Medicated (N=27)
Age(years)	27.3±3.6	30.4±9.1	34.6±12.2
Sex(M/F)	14/0	9/11	16/11
Dose of neuroleptics (mg haloperidol equivalents per day)	0	0	24.0±22.8
Duration of illness (months)	0	70.3±94.5	125.6±124.2

脈拍数を測定した。

## 2. AVP 抽出, pOSM 測定

AVP は血漿から Waters Sep-Pak C<sub>18</sub> カートリッジで抽出された後、三菱油化製のラジオイムノアッセイキット (感度: 最低 0.2 pg/ml まで検出可能) を用いて測定された。また、pOSM は Fiske オズモメーター OS 型を用いて氷点降下法で測定され、sNa 濃度は日立蛍光光度計 205 型を用いて蛍光光度法にて測定された。

pOSM 測定は採血後直ちに行った。なお、sNa, AVP 用の検体は -80 度で保存され、測定は採血後 4 週間以内になされた。

## 3. 精神症状の評価

採血時の精神症状は、Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) を用いて評価された。

## 4. 統計処理

以上の結果を Apple 社 Macintosh II Ci に主に Abacus Concept 社 Stat-View II を用いて集計し、t-検定、一回帰分析、因子分析、重回帰分析にて解析した。

## 結 果

1. Table 2 に示すように、健常群では飲水の前後で HCT は有意な変化を示さなかった。無投薬患者群では有意に上昇、投薬患者群では有意に低下した。平均動脈圧は健常群において有意な低下を認めた。患者群では共に有意に上昇した。sNa は全ての群で有意に低下した。pOSM も全ての群で有意な低下がみられた。pAVP は全ての群で負荷後有意な低下を示した。

## 2. pOSM と sNa 濃度の関係

Fig. 1 に無投薬患者での pOSM と sNa 濃度の関係を示す。pOSM とその主たる決定因子である sNa 濃度との間には、無投薬患者群でも有意な正の相関が認められ、無投薬の精神分裂病患者群においても pOSM は sNa によって規定されていることが確認された。図には示していないが健常群、投薬患者群においても同様の所見が得られた。

## 3. pAVP と pOSM との関係

Fig. 2 は健常者、無投薬の精神分裂病患者そして投薬中の精神分裂病患者における pAVP と pOSM の関係を散布図で示したものである。pOSM と pAVP との間には有意な直線的な相関があり、pOSM が低下すれば pAVP 値も低下した。pAVP は pOSM によって制御されていることがわかる。

前例<sup>1)</sup>に従い一回帰式の X 切片で示される pOSM より AVP の分泌が始まると考え、これを AVP 分泌始動浸透圧閾値と呼ぶ。さらに一回帰直線の傾きは中枢の浸透圧受容器の pOSM の変化に対する感度を示すと考え、AVP 分泌感度と呼ぶこととする。ここでは健常群、無投薬群、投薬群全てにおいて pAVP と pOSM との間に有意な正の相関があったが、健常群と無投薬群との間に AVP 分泌浸透圧閾値・AVP 分泌感度に有意な差は認めなかった。無投薬群と投薬群の間にも、AVP 分泌開始閾値・AVP 分泌感度に関して有意な差は認めなかった。しかし、投薬群では分泌閾値、分泌感度が共に低下する傾向が認められた。

投薬群において投薬量 (ハロペリドール換算の一日量) と pAVP 基礎値との間には有意な相関はなかった。

Table 2. Effect of water loading in the normal controls, non-medicated and medicated patients

	Control time(min)		Non-medicated time(min)		Medicated time(min)	
	0,	30	0,	30	0,	30
Hematocrit (%)	44.4±2.7,	44.0±2.8	42.4±3.6,	42.5±3.4**	41.1±3.8,	41.0±4.3**
Mean blood pressure (mmHg)	100±7,	96±6*	108±14,	111±17**	97±12,	104±13**
Serum sodium(mEq/l)	142±2,	136±4**	142±4,	137±4**	137±7,	134±7**
Plasma osmolality (mOsm/kg)	286±4,	280±5**	290±7,	282±8**	283±14,	277±112**
Plasma AVP (pg/ml)	1.50±0.51,	0.87±0.35**	2.06±1.97,	1.92±2.12	0.75±0.81,	0.62±0.63**

All values are expressed as mean ± SD

\*p<0.05 and \*\*p<0.01 vs the basal values before water loading.

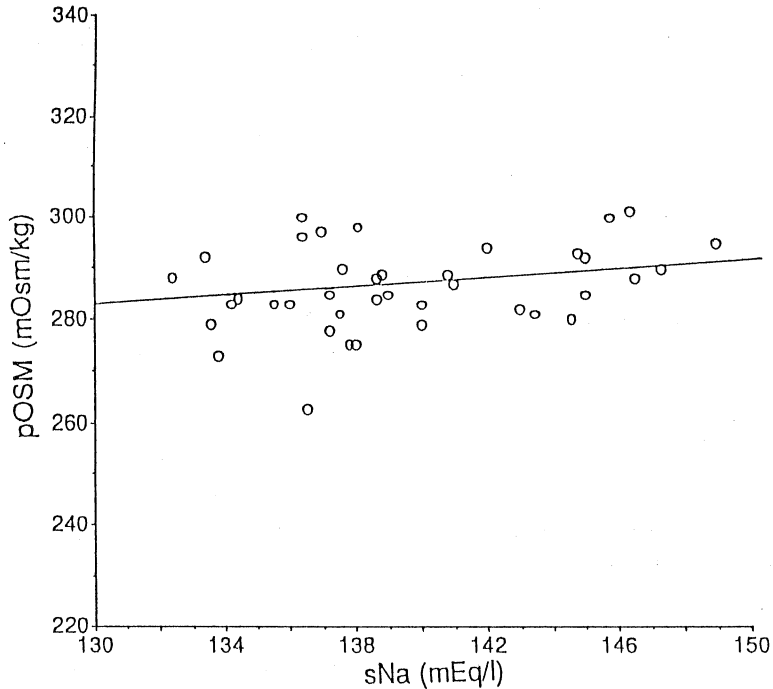


Fig. 1. The relationship of plasma osmolality (Y) to serum sodium (X) in the non-medicated patients.

Regression line ( $Y=0.60 X+202$ ,  $r=0.33$ ,  $p<0.05$ ) was drawn.

無投薬群において罹病期間と pAVP 基礎値との間には有意な負の相関があった。患者群においては無投薬時・投薬時共に pOSM と pAVP 値のとくに有意な相関はあるものの、ばらつきが大きかった。

#### 4. 同一個体において薬物投与が及ぼす影響の検討

同一個体における薬物投与前後での AVP 分泌動態の変化を検討するため、患者 13 名において投薬前と投薬中の 2 回測定を行った。対象患者の臨床的背景を Table 3 に示す。測定結果のうち、水負荷前後の pAVP を健常群 (control)、無投薬患者群 (non-med.), 投薬患者群 (med.) 間で比較したのが Fig. 3 である。図 A は水負荷前であるが、無投薬群が投薬群と比較して有意に高値を示している。同一個体における検討であるので、投薬により pAVP が低下したと解釈できる。水負荷後 (図 B) にも無投薬群が高値を示す傾向にあったが有意差は認められなかった。

pOSM と pAVP との関係を散布図で示したのが Fig. 4 である。図 A には一回帰の結果を付記してある。無投薬時、pOSM と pAVP との間に有意な正の相関を認められたが、投薬時には有意な相関を示さなかった。

Fig. 4B に示すように水負荷の前後を直線で結び、そ

Table 3. Clinical data on the patients who had water loading test twice

N=13	Non-medicated	Medicated
Age(years)	30.8±10.0	31.0±10.1
Sex(M/F)	6/7	6/7
Dose of neuroleptics (mg haloperidol equivalents per day)	0	8.8±6.1
Duraion of illness (months)	79.1±109	79.3±107
BPRS total score	44.4±11.4	33.0±9.0**

\*\* $p<0.01$  vs non-medicated patients

の直線の傾きすなわち  $\Delta AVP / \Delta OSM$  を算出した。pAVP の基礎値と、 $\Delta AVP / \Delta OSM$  を三群間で比較したのが Table 4 である。投薬の前後で差の検定を行ったところ pAVP 基礎値、 $\Delta AVP / \Delta OSM$  が共に無投薬群で高値を示すことが明らかになった。健常群と無投薬群との間には有意な差異は見られなかった。

#### 5. 精神症状の与える影響

Fig. 2 の図 B.C に見られるように患者群に見られる pAVP 値のばらつきは単に個体差というだけでなく、精神分裂病の精神症状あるいはサブタイプの差を反映して

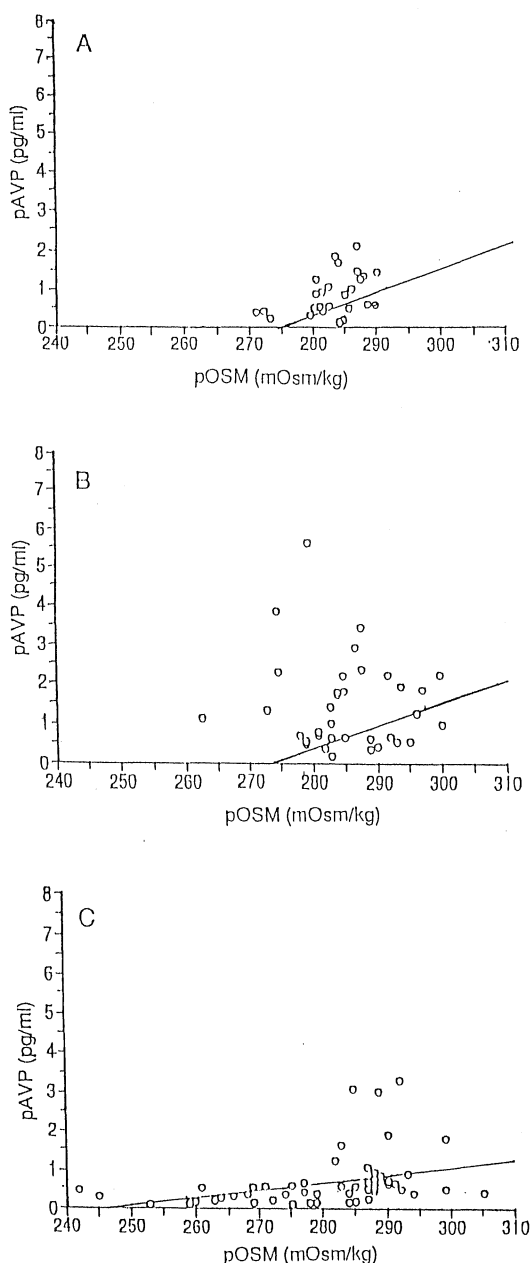


Fig. 2. The relationship of plasma AVP to plasma osmolality.

(A) Normal controls:  $Y=0.05(X-277)$ ,  $r=0.49$ ,  $p<0.01$

(B) Non-medicated patients:  $Y=0.06(X-273)$ ,  $r=0.35$ ,  $p<0.05$

(C) Medicated patients:  $Y=0.02(X-250)$ ,  $r=0.32$ ,  $p<0.01$

いるという可能性がある。そこで pAVP 基礎値を決定する未知の因子を想定し、BPRS の各項目の得点に関して因子分析を行った。その結果から 5 つの因子を見出した。第 1 因子から第 5 因子を各々便宜的に急性期症状、攻撃性、抑鬱、思考障害、エネルギーの減弱と名付けた。各々の因子に含まれる項目は Table 5 に示した。累積寄与率は 82.2% となった。

さらに各因子に含まれる項目の合計点を独立変数とし、pAVP の基礎値を従属変数とする重回帰分析を行った結果を Table 6 に示す。無投薬時には 5 つの因子と pAVP の基礎値との間には有意な相関があり、各因子毎に見ると急性期症状が 0.70 と高い正の相関を示した。一方、思考障害が  $-0.51$  と有意な負の相関を示した。しかしながら、投薬中には BPRS の 5 つの因子は pAVP の基礎値と有意な相関を持たなかった。また、 $\Delta AVP / \Delta OSM$  と精神症状との相関についても同様の解析を行ったが、有意な結果は得られなかった。

## 考 察

この研究は当教室の主たる研究テーマの一つである水中毒の研究の一環として行われた。水中毒は主に慢性の精神病患者において多く見られ、強迫的多飲と水分バランスの調整機能の障害がその根底にある。強迫的多飲の原因については向精神薬の影響<sup>19),20)</sup>、幻覚・妄想・常同行為等の精神症状の関与、薬物治療抵抗性の精神分裂病そのものによる脳の構造的<sup>21),22)</sup>、機能的変化などの諸説が

Table 4. Change of AVP secretion by medication

Variables	Control	Non-medicated	Medicated
AVP basal level (pg/ml)	$1.50 \pm 0.51$	$1.96 \pm 2.14^{**}$	$0.70 \pm 0.50$
$\Delta AVP / \Delta OSM$	$0.04 \pm 0.25$	$0.05 \pm 0.19^{**}$	$-0.02 \pm 0.07$

\*\* $p<0.01$  vs medicated patients

Table 5. Factors of the BPRS by factor analysis

1st factor (acute symptoms)
anxiety, tension, suspiciousness, hallucination, unusual thought content
2nd factor (aggressiveness)
hostility, uncooperativeness, excitement
3rd factor (depression)
somatic concern, guilt feelings, depressive mood
4th factor (thought disturbance)
conceptual disorganization, grandiosity
5th factor (anergia)
emotional withdrawal, motor retardation, blunted affect

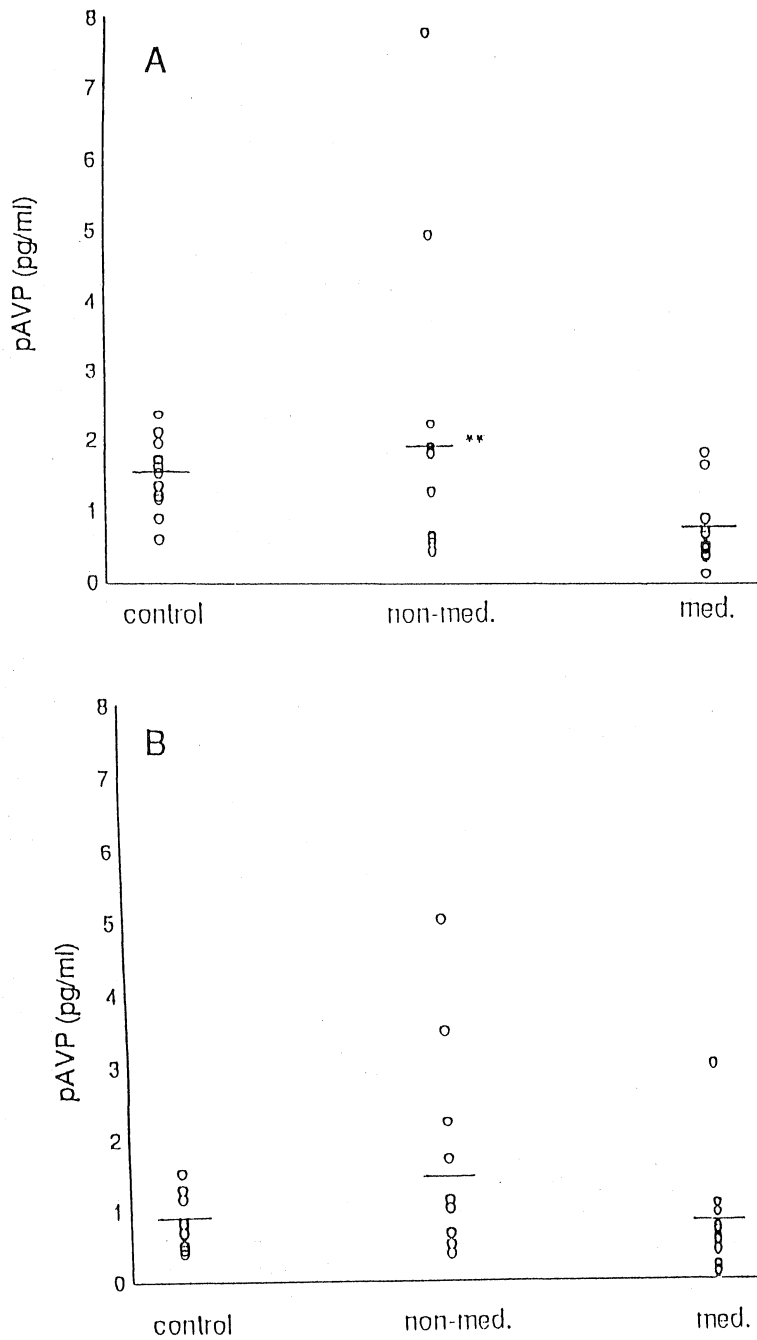


Fig. 3. Comparison of plasma AVP levels in the normal controls, non-medicated and medicated state in the same patients before (A) and after (B) water loading. The horizontal bar represents the mean of each group.

\*\*p<0.01 compared with the medicated state (paired Wilcoxon test)

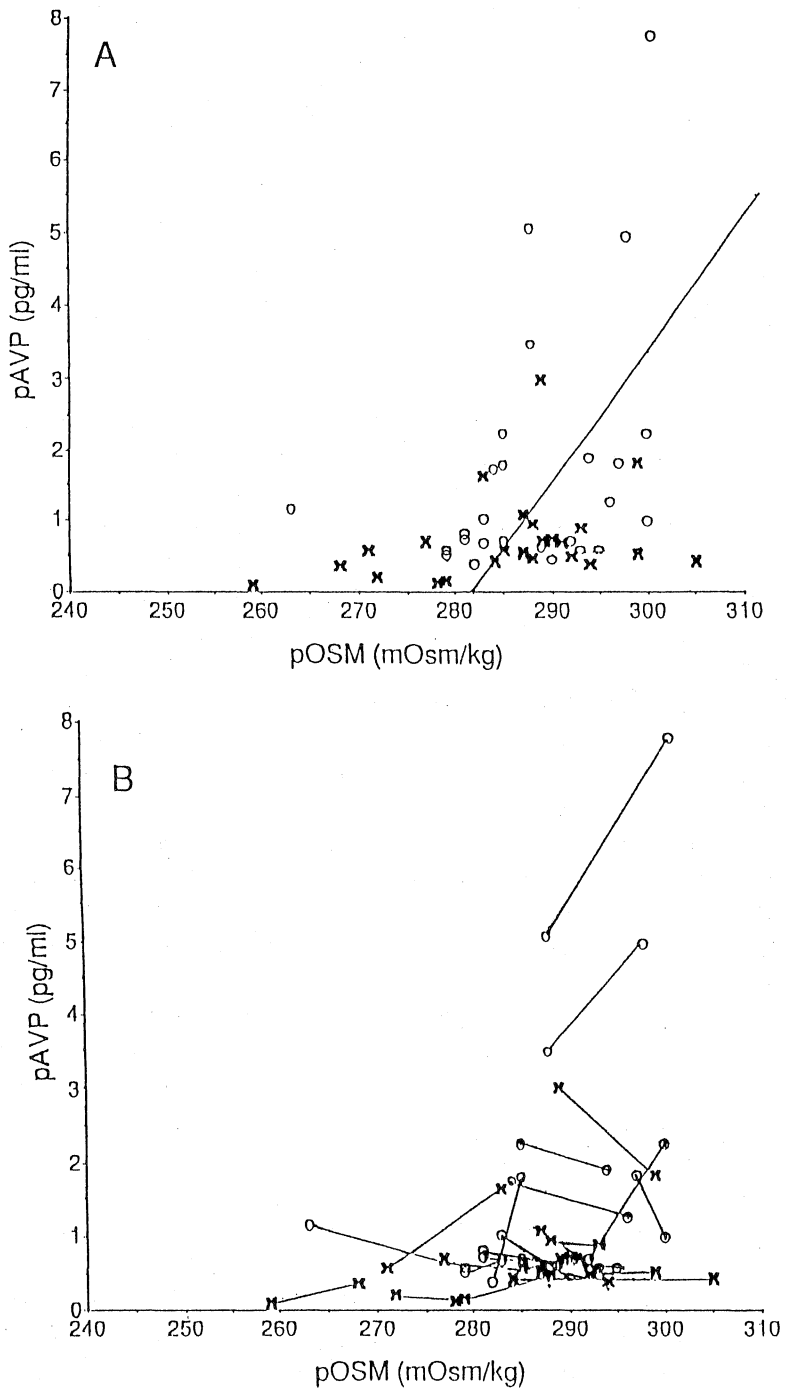


Fig. 4. Change of AVP secretion by medication in the same patients.

○ : non-medicated, x : medicated

(A) Regression line before medication :  $Y = 0.19(X - 282)$ ,  $r = 0.59$ ,  $p < 0.05$

(B) Lines link the points before and after water loading in the same patients

Table 6. Multiple regression analysis with dependent variable of the plasma concentration of AVP and the independent scores in the 5 factors of the BPRS

Factor	F-value (probability)		Partial correlation coefficient	
	Non-med.	Med.	Non-med.	Med.
1. acute symptoms	13.60(0.002)	0.33(0.585)	0.70	0.21
2. aggressiveness	0.13(0.726)	1.27(0.297)	-0.10	-0.39
3. depression	1.08(0.315)	0.03(0.879)	0.27	-0.06
4. thought disturbance	4.86(0.044)	0.03(0.866)	-0.51	-0.07
5. anergia	0.19(0.669)	3.27(0.113)	-0.12	-0.56

あるが十分な根拠のある解答はいまだ得られていない。

今回は水分バランスの調整機能の障害という観点から、投薬中の精神分裂病患者でみられた SIADH が無投薬の精神分裂病患者でも生じるのか、生じているとすればどのタイプなのか、さらには、それが向精神薬の投与によりどのように変化するか、加えて精神症状は AVP 分泌動態にいかに関与するか、を検討したものである。

我々の従来の研究結果より次のようなことが考えられる。投薬中の精神分裂病患者においては視床下部血管終板器官付近にあるとされる浸透圧受容体の一次的な低感受性と、おそらく慢性的な低レベルの AVP 刺激による二次的な腎集合尿管 AVP レセプターの感受性の亢進が想定される。そのために 270 m Osm/kg H<sub>2</sub>O 以下の低 pOSM 域でも低レベルの AVP が分泌され続ける。それにより抗利尿作用が持続し、“hypovasopressinemic antidiuresis”; SIADH の Zerbe 分類 type D が生じて、低 pOSM が更に進行する。加えて心房性ナトリウム利尿ペプチド Atrial Natriuretic Peptide (ANP) が不適切に分泌されて<sup>23),24)</sup>低ナトリウム血症に拍車をかけるため水中毒が発生するというものである。

要約すれば、なんらかの原因で多飲が生じ、pOSM が低下しても AVP 分泌が抑制されず、pOSM は更に低下し続ける。そして、ある一定の値を越えると ANP が分泌されて一気に低ナトリウム血症が進んで水中毒に至るといふ仮説である。

今回の無投薬患者群の検討によると、Fig. 2B からわかるように 270 m Osm/kg H<sub>2</sub>O 以下の低浸透圧のケースは無投薬群では一例しかなく、SIADH の診断基準<sup>25)</sup>の一つである、低浸透圧を伴ったナトリウム血症という基準には十分には当てはまらない。理由としては 1) 対象の中に偶然に低浸透圧を呈する群が含まれなかった。2) 過去に低浸透圧が生じたことがあるが、その病態は今も存在しない。3) 今回の条件設定では低浸透圧は再現し

えなかったなどが考えられるが、無投薬群、つまり精神分裂病の病態そのものでは SIADH は生じないとも考えられる所見である。

ただし、Table 2 を見ると無投薬患者群の pAVP 基礎値は健常群と比較して高値をとる傾向にある。また、同一患者の比較である Table 4 からは無投薬患者群の  $\Delta AVP / \Delta OSM$  が健常者と比較して有意差がない。これらのことから浸透圧変化に対する AVP 分泌反応は保たれたまま全体に値が大きくなって、AVP-浸透圧曲線の X 切片すなわち AVP 分泌始動浸透圧閾値が見かけ上左方移動する。それにより reset osmostat という形態の SIADH が生じていると解釈される可能性もある。

投薬中の AVP 分泌動態を見ると Fig. 2 から Fig. 4 から SIADH の Zerbe 分類の Type D が生じていると考えられる。特に Fig. 4 は同一患者 13 名による検討であるので、その変化は向精神薬投与のみによる影響とみられる。

以上から、水中毒の原因のうち水分の貯留を引き起こすと考えられる AVP 分泌感度の低下と 270 mOsm/kg H<sub>2</sub>O 以下での AVP 分泌に関しては抗精神病薬あるいは併用薬剤による影響が少なくないという可能性が示唆された。

しかし、向精神薬が開発される以前<sup>26)</sup>や無投薬の患者においても水中毒の発生が報告されている<sup>27)</sup>。また、それが精神症状により軽快、増悪するという例がある<sup>13)</sup>。

今回も精神症状により AVP の分泌動態が変動すると言う結果が得られており、投薬中の結果も向精神薬の投与により精神症状が変動しているため純粋に薬物の影響のみとは言い切れない。

以上のことを考え合わせると、SIADH の発症には向精神薬の影響だけではなく、大脳辺縁系、視床下部の機能不全といった分裂病の病態そのものも関与している可能性は依然、否定しきれない。



今回得られた精神症状と AVP 基礎値との関連から AVP 基礎値は不安、幻覚といった急性期症状とは正に相関し、思考障害とは負に相関した。一般に急性期症状の盛んなときにはドーパミン系が過活動の状態にあり、そのため AVP の基礎値が高くなる。このことは精神症状の急性増悪時に SIADH が生ずるとした Dubovsky et al.<sup>13)</sup> の指摘や血漿 ADH が健常群や不安状態にある非精神病患者におけるよりも急性期の精神病患者において高値を示すとした Raskind et al.<sup>28)</sup> の研究結果とも矛盾せず理解し易い。

しかしながら大うつ病の脳脊髄液中の AVP が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤投与によりうつ症状の改善と平行して低下したという報告もある<sup>29)</sup>。また、精神分裂病の慢性期に血中セロトニンが高値を示すという報告<sup>30)</sup>も見られる。今回得られた思考障害が pAVP の基礎値に負に相関するという結果も思考障害がセロトニン系の過活動を反映しているとも考えられる。水中毒がむしろ慢性期に発生することを考慮すれば、セロトニン系と水中毒との関連も今後は注目されるべきであると考えられる。

投薬時においては多飲に由来すると考えられる低ナトリウム血症の既往の有無によって AVP の分泌動態は変化しないと報告されている。今回の研究では、無投薬時の多飲と AVP 分泌動態の関連について検討していない。無投薬時の精神分裂病患者の ANP 分泌動態の検討、向精神薬のうちどれがどの程度 SIADH の成立に関与しているかについての検討、疾患による AVP 分泌動態の相違の観察などを含めて今後の課題としたい。

近年、AVP 分泌と limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal (LHPA) axis との関連が注目されている。デキサメサゾン抑制試験の非抑制など精神分裂病に見られる各種の LHPA axis の異常と水分バランス調節機能の障害が共通して AVP の分泌動態の障害に関連し、そこには精神分裂病においてしばしば合併する海馬の異常が関与するというものである<sup>31)</sup>。

また、向精神薬の服用中に高熱・発汗・筋強剛・高 CPK 血症等を呈し、時として不良な予後をたどる悪性症候群と水中毒との関連にも注目されている<sup>32),33)</sup>。

多飲や水分貯留、さらには水中毒などの現象が精神分裂病の病態生理の本質にせまる手がかりとなりうるかもしれず、さらなる研究が望まれるものである。

## 結 語

1. 無投薬患者では AVP 分泌感度、分泌開始値に関して健常群と有意な差が見られなかった。投薬患者においては健常群と比して AVP 分泌感度、分泌開始値と

も低下する傾向がみられた。このことから、向精神薬の作用により AVP 分泌感度が低下し、分泌開始値も低下する可能性が高いと考えられた。

2. 精神分裂病患者においては、向精神薬の投与中に AVP の基礎値、 $\Delta AVP / \Delta OSM$  が共に低下することが明らかになった。

3. 向精神薬を服用していない分裂病患者において pAVP の基礎値は不安・緊張・被害妄想・幻覚といった急性症状とは正に相関し、思考解体・誇大性といった思考障害の症状とは負に相関することが示され、精神症状や精神分裂病の病態そのものも AVP 分泌に影響を及ぼす可能性が示唆された。

## 謝 辞

御指導、御校閲の労を取っていただきました奈良県立医科大学精神医学教室井川玄朗教授、第2生理学教室榎泰義教授、薬理学教室中嶋敏勝教授に深く感謝致します。また、共に実験・研究し指導いただいた秋津鴻池病院院長平井基陽前助教授、岸本年史講師ならびに協力を惜しまれなかった教室の諸兄姉、患者諸氏にお礼を申し上げます。

## 文 献

- 1) Ohsawa, H., Kishimoto, T., Hirai, M., Shimayoshi, N., Matsumura, K., Oribe, H., Hirao, F., Ikawa, G., Nakai, T., Miyake, M. and Kurata, S. : Jpn. J. Psychiatr. Neurol. 46: 883, 1992.
- 2) Jose, C. J. and Perez-Cruet, J. : Am. J. Psychiat. 136: 221, 1979.
- 3) Vieweg, W. V. R., David, J. J. and Rowe, W. T. : Biol. Psychiat. 20: 1308, 1985.
- 4) Hobson, J. A. and English, J. J. : Ann. Intern. Med. 58: 324, 1963.
- 5) Vieweg, V., Rowe, W., David, J. J. and Spradlin, W. : Am. J. Psychiat. 141: 1258, 1984.
- 6) Vieweg, W. V. R., Rowe, W. T., David, J. J., Curnow, R. T. and Spradlin, W. W. : Psychiatric Medicine 4: 277, 1987.
- 7) Ragavan, V., Verbalis, M., Wood, M., Randels, P., French, G. and Robinson, A. : Excerpta Medica 652: 1182, 1980.
- 8) Hariprasad, M. K., Eisinger, R. P., Nadler, I. M., Padmanabhan, C. S. and Nidus, B. D. :

- Arch. Intern. Med. : 140 : 1639, 1980.
- 9) **Zerbe, R., Stropes, L. and Robertson, G.** : Ann. Rev. Med. 31 : 315, 1980.
- 10) 岸本年史 : 奈医誌. 40 : 377, 1989.
- 11) **Morley, J. E.** : in Psychopharmacology The Third Generation of Progress (Meltzer, H. Y., ed.). Raven Press, New York, p1267, 1987.
- 12) **Cooper, S. J.** : Neuropharmacology 21 : 775, 1982.
- 13) **Dubovsky, S. L., Grabon, S., Berl, T. and Schrier, R. W.** : Ann. Intern. Med. 79 : 551, 1973.
- 14) 吉田秀夫, 池崎 明, 高橋 良 : 精神医学 25 : 511, 1983.
- 15) 田辺辰二, 木下 潤 : 臨床精神医学 16 : 1047, 1987.
- 16) **Matuk, F. M. and Kalyanaraman, K.** : Arch. Neurol. 34 : 374, 1977.
- 17) **Raskind, M. A., Orenstein, H. and Christopher, G.** : Am. J. Psychiat. 132 : 907, 1975.
- 18) **Kishimoto, T., Hirai, M., Ohsawa, H., Terada, M., Matsuoka, I. and Ikawa, G.** : Jpn. J. Psychiat. Neurol. 43 : 161, 1989.
- 19) **Rao, K. J., Miller, M. and Moses, A.** : Ann. Intern. Med. 82 : 61, 1975.
- 20) **Smith, W. D. and Clark, M. L.** : Am. J. Psychiat. 137 : 1055, 1980.
- 21) **Kirch, D. G., Bigelow, L. B., Weinberger, D. R., Lawson, W. B. and Wyatt, R. J.** : J. Clin. Psychiat. 46 : 179, 1985.
- 22) **Peterson, D. T. and Marshall, W. H.** : Ann. Intern. Med. 83 : 675, 1975.
- 23) 大澤弘吉 : 奈医誌. 43 : 171, 1992.
- 24) **Ohsawa, H., Kishimoto, T., Shimayoshi, N., Matsumura, K., Tahara, K., Kitera, K., Higashiura, N., Noriyama, Y., Matsumoto, H., Hirai, M. and Ikawa, G.** : Acta Psychiatr. Scand. 88 : 130, 1993.
- 25) 上田英雄, 武内重五郎, 杉本恒明編 : 内科学. 第5版, 朝倉書店, 東京, p287, 1991.
- 26) **Rowntree, L. G.** : Arch. Intern. Med. 32 : 157, 1923.
- 27) **Chinn, T. A.** : J. Nerv. Ment. Dis. 158 : 78, 1974.
- 28) **Raskind, M. A., Weitzman, R. E., Orenstein, H., Fisher, D. A. and Courtney, N.** : Biol. Psychiat. 13 : 385, 1978.
- 29) 原田俊樹 : 神経精神薬理 11 : 677, 1989.
- 30) **De Bellis, M. D., Gold, P. W., Geraciotti, J. T. D., Listwak, S. J. and Kling, M. A.** : Am. J. Psychiat. 150 : 656, 1993.
- 31) **Goldman, M. B., Blake, L., Marks, R. C., Hedeker, D. and Lukins, D. J.** : Am. J. Psychiat. 150 : 653, 1993.
- 32) 山下元基 : 岐阜大医紀. 35 : 1152, 1987.
- 33) 山下元基 : 岐阜大医紀. 35 : 1171, 1987.