

令和元年6月14日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10205

研究課題名(和文)統合失調症と精神病発症リスク状態に対する 3不飽和脂肪酸の効果と予後に及ぼす影響

研究課題名(英文) Effects of Omega-3 fatty acids for schizophrenia and at-risk mental state

研究代表者

樋口 悠子 (Higuchi, Yuko)

富山大学・附属病院・講師

研究者番号：60401840

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：診断基準を満たした精神病発症リスク状態あるいは統合失調症患者を、omega-3不飽和脂肪酸投与群、非投与群に分け、脳波、認知機能を縦断的に測定した。その結果、投与群においてPANSSで測定される陰性症状、総合精神病理尺度改善が認められた(各々 $p=0.003$, $p=0.01$)。認知機能(BACS要約得点で測定)は -0.32 ± 0.85 であったのが1年後には 0.16 ± 0.85 ($p=0.0005$)に改善した。事象関連電位(P300)をLORETA法にて解析したところ、前頭葉を中心に有意な発生源電流密度の上昇が認められ($p=0.042$)、機能・症状改善のメカニズムであることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症などの精神病は早期発見・支援が重要である。精神病発症リスク状態からの治療も検討されているが、確定診断に至らない患者には抗精神病薬による治療は推奨されていない。また標準的な治療を行っても症状が残る統合失調症患者は多くいる。今回、統合失調症およびARMSに 3不飽和脂肪酸を用いて介入研究を行ったところ投与前後で症状や認知機能の改善が認められ、生物学的にも脳波所見として前頭葉機能の改善が見出された。未だ予備的な検討ではあるものの、ARMSを含む精神病状態の患者に対する新たな介入の可能性となり得る方法が見出されたことは患者の社会的予後を改善することに繋がり、意義深い。

研究成果の概要(英文)：Subjects are patients with schizophrenia or at-risk mental state (ARMS). We divided them into omega-3 unsaturated fatty acid (PUFAs) administration group and non-administration group, and performed longitudinal measurement of electroencephalogram, cognitive function and so on.

As the result, in the administrated group, the improvements of negative symptom and general psychopathology measured by PANSS were found ($p=0.003$, $p=0.01$, respectively). The cognitive functions measured by brief assessment of cognition in schizophrenia (BACS) also improved [-0.32 ± 0.85 0.16 ± 0.85 ($p=0.0005$)]. Event related potential (P300) were analyzed by LORETA. Significant improvement in current source density was found mainly on frontal lobe ($p=0.042$), and it was suggested to be a mechanism of enhancement on cognitive functions and clinical symptoms.

研究分野：精神医学

キーワード：精神病発症予防 精神薬理学 認知神経科学 神経生理学

1. 研究開始当初の背景

PUFAs は医薬品としてのみならず、近年はサプリメント商品としても広く用いられている。神経細胞膜の多価不飽和脂肪酸の含有率は、細胞膜の流動性を規定し、受容体タンパクの環境や G タンパクを介したシグナル伝達の効率を上昇させ、神経細胞の活動を活性化する。その他、細胞膜の反応性の調整、遺伝子発現の調整、抗炎症作用も報告されている。このことより生体の PUFAs 含有量、摂取量、投与と神経精神疾患の関連が着目され、認知症、うつ病・統合失調症患者などを対象とし、これまで様々な研究が行われている。

統合失調症では、PUFAs である Eicosapentaenoic acid(EPA), Docosahexaenoic acid(DHA), Linoleic acid(LA) および Arachidonic acid(AA) などが低下していることが報告されている (van der Kemp ら, 2012; Sumiyoshi ら, 2001)。また、統合失調症では、認知機能が健常者と比べ 1-2 標準偏差ほど低下している。それは患者の生活の質や主観的満足度の低下を招き、社会機能を含む予後不良との関連が深いため、統合失調症患者の治療において重視されている。統合失調症の認知機能と PUFAs の関連について、Sumiyoshi (分担研究者) ら (2008) は、赤血球膜の各種 PUFAs 濃度が高いと陽性症状が軽度であり、日常生活技能に関する認知機能が良好であることを見出した。統合失調症へ PUFAs を投与した介入研究では、認知機能が改善したとする研究 (Arvindakshan ら, 2003, Freeman ら, 2006 etc.) がある一方、否定的な意見もみられる (Fuser-Poli らのメタ解析, 2013) など、詳細は未だわかっていない。さらに精神病発症リスク状態の患者を対象に PUFAs を投与し、精神病発症を予防したとの興味深い研究もある。Amminger ら (2010) は、ARMS に EPA+DHA あるいはプラセボを 12 週間投与し、その後の精神病への移行率を比較したところ PUFA 投与群で有意に発症率が低かった (非投与群 27.5%, 投与群 4.9%)。このように PUFAs と統合失調症の間には密接な関係があることが繰り返し報告されているが、その結果は一定ではない。結果に影響を与える因子として、1. 臨床病期 (前駆期か、既に発症しているか、発症早期か慢性期か) 2. 用いる PUFA の組み合わせ (EPA 単独か EPA+DHA か) および、3. ベースライン時の生体 PUFAs 濃度などが関係しているようである。このことより、実際に PUFAs を臨床で用いていくには、どのような患者に対して、どのような方法で投与すると最も効果的であるのかを調べ、方法論を確立しなければならない。2013 年、日本で初の Eicosapentaenoic acid(EPA) + Docosahexaenoic acid(DHA) 製剤 (ロトリガ粒状カプセル®) が発売され、安全性の確立された医薬品として投与可能となった。これまでの研究は海外で行われたものであり、DHA+EPA を本邦の精神病発症リスク状態の患者に投与した研究はない。

2. 研究の目的

統合失調症および精神病発症リスク状態の患者に PUFAs を投与し、前後での赤血球膜 PUFAs 濃度を測定し、臨床症状、脳機能、認知機能、社会認知機能との関係について調べる。更に PUFAs 投与群、非投与群に分けてフォローアップを行い、投与によって予後に違いが生じるかどうかを検討する。このことにより PUFAs 投与の有効性とその基盤にある脳機能についての調査することを目的とする。

3. 研究の方法

対象

富山大学附属病院外来を受診した、Comprehensive Assessment of at risk mental state(CAARMS) による診断基準 (Yung et al., 2005) を満たした精神病発症リスク状態 (at-risk mental state; ARMS) の患者、あるいは、国際疾病分類 (ICD-10) の診断基準をみたした統合失調症患者を、(1) PUFAs 投与群、(2) 非投与群に分け、縦断的な検査を実施する。患者には検査に対する十分な説明を行い、書面による同意が得られた者を対象とする。未成年者の場合は保護者の同意も得る。

検査方法

PUFAs 介入群の患者に、Eicosapentaenoic acid(EPA) + Docosahexaenoic acid(DHA) 製剤 (ロトリガ粒状カプセル®) を処方薬として投与する。内服前 (ベースライン) および内服後 3 ヶ月、6 ヶ月、1 年で検査セットを行う。

非介入群にはこれまでの治療を継続しながら、同様の検査セットを施行する。介入期間は 1 年を基本とする。

① 脳波測定

(1) 測定

安静時脳波を測定し周波数に関する情報を得る。事象関連電位として、P300 (早期成分 P3a および後期成分 P3b), N100, dMMN (持続時間を逸脱させた刺激に対するミスマッチ陰性電位; duration mismatch negativity) および fMMN (周波数を逸脱させた刺激に対する、ミスマッチ陰性電位; frequency mismatch negativity) さらに注意の再配分に関連する陰性電位 (RON; reorienting negativity) を測定する。

(2) 解析

P300 (P3a,P3b), fMMN, dMMN, RON のそれぞれの成分の振幅および潜時を測定する。続いてそれぞれについて LORETA 解析を行い、発生源電流密度を三次元的に画像化し、各脳部位について定量的な比較を行う。

② 赤血球膜 PUFAs 濃度測定

採血により得られた検体を用いガスクロマトグラフィによる赤血球膜 PUFAs 濃度の測定を行う。

③ 認知機能検査

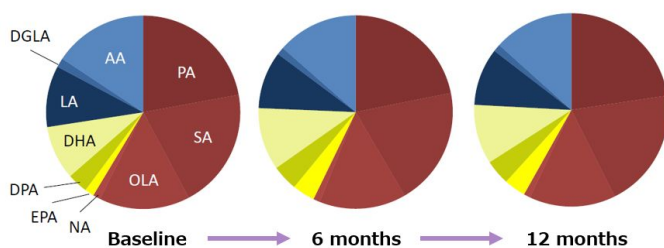
神経心理学的検査バッテリーである統合失調症認知機能簡易評価尺度 日本語版 (BACS), 統合失調症認知評価尺度 (SCoRS), Quality of life scale (QLS), GAF を測定する。

4. 研究成果

PUFAs 投与群として 16 名 (うち ARMS 6 名) がエントリーした。

Result-1 :

赤血球膜の EPA 1.35 3.54% (p=0.00002), DHA は 6 ヶ月で 8.48 9.99% (p=0.001) と著明に上昇し (p<0.001) その値は 1 年後も保たれた (下図、赤は飽和脂肪酸、黄色は 3 系、青は 6 系を示す)。

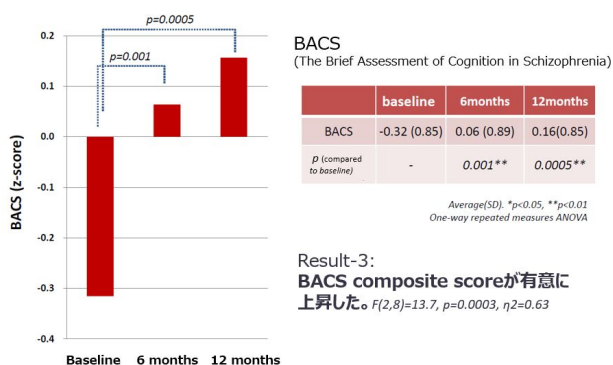


Result-2 :

PANSS で測定される陰性症状、総合精神病理尺度の改善が認められた (各々 p=0.003, p=0.01)。

Result-3 :

BACS を用いて認知機能を測定したところ、composite Z スコアで -0.32 ± 0.85 であったのが、6 ヶ月で 0.06 ± 0.89 (p=0.001)、1 年で 0.16 ± 0.85 (p=0.0005) に改善した。

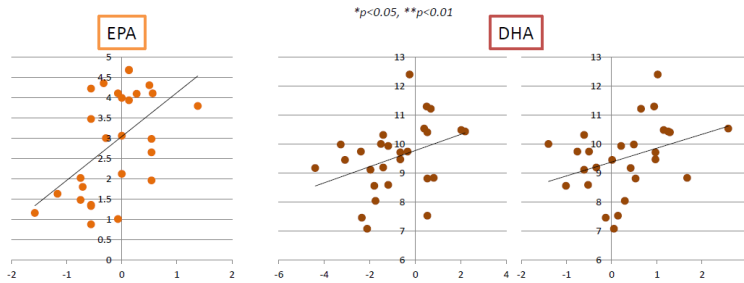


Result-4 :

EPA は遂行機能 (rs=0.506, p=0.007)、DHA は運動機能 (rs=0.417, p=0.03) および言語流暢性 (rs=0.424, p=0.02) といった前頭葉と関連する認知機能の得点と相関した。

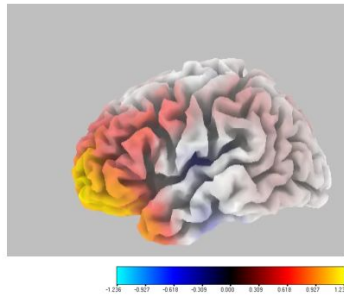
	EPA	DHA
言語記憶	0.091	0.106
ワーキングメモリ	-0.056	-0.042
運動機能	0.060	0.417(p=0.03)
言語流暢性	0.334	0.424(p=0.02)
注意/情報処理速度	-0.065	0.009
遂行機能	0.506(p=0.007)	0.321

Spearman's rank correlation



Result-5

事象関連電位 (P300) を三次元画像解析法である LORETA にて解析したところ、上前頭回、前頭極を中心に有意な発生源電流密度の上昇が認められた ($p=0.042$)。



事象関連電位としてP300を測定し、前後の sLORETA画像を比較した。

t(0.01) t(0.05) t(0.10) ExtremeP
One-Tailed (A>B): **1.842** **1.710** **1.616** **0.04240***

①Value=**1.73** (X=25, Y=65, Z=-5); MNI coords
Area 10, 上前頭回 (前頭極)

- ② Area 11(上前頭回)
- ③ Area 32(前部帯状回)
- ④ Area 47(下前頭前野)
- ⑤ Area 46 (背外側前頭前野)

Result-5 :
投与後, 前頭前野を中心に有意な発生源電流密度の上昇がみられた。

Result-6 :

ARMS のうち、統合失調症を発症した者はいなかった。

【考察】

PUFAs は陰性症状や認知機能を改善させ、その生物学的メカニズムとして前頭葉機能の回復がベースであることが示唆された。

Limitation として症例数が少なく、ARMS と統合失調症を分けた検討は困難であったことがあげられる。特に ARMS が少なく発症した者はいなかったものの、予防効果があったとまでは言えなかった。今後多くの患者をリクルートし研究を続けていく必要がある。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 8 件)

樋口悠子, 住吉太幹, 瀬尾友徳, 西川祐美子, 中村美保子, 伊藤博子, 西山志満子, 水上祐子, 鈴木道雄. 統合失調症および精神病発症リスク状態に対する -3 不飽和脂肪酸の効果研究. 第 19 回日本精神保健・予防学会, 2015, Dec,12-13, 仙台

樋口悠子, 住吉太幹, 伊藤博子, 西山志満子, 水上祐子, 鈴木道雄. 統合失調症および精神病発症リスク状態に対する -3 不飽和脂肪酸の効果研究. 第 12 回統合失調症研究会; 2016, Feb 13; 東京

樋口悠子, 住吉太幹, 瀬尾友徳, 伊藤博子, 西山志満子, 小森祐子, 鈴木道雄. 統合失調症および精神病発症リスク状態に対する -3 不飽和脂肪酸の効果: 臨床的に良好な転帰が得られた 2 症例. 第 12 回日本統合失調症学会, 2017, 3, 24-25, 米子

Higuchi Y, Sumiyoshi T, Nishiyama S, Tateno T, Itoh H, Takahashi T, Suzuki M. Electrophysiological and neurocognitive indices in schizophrenia and clinical high-risk patients. Symposium "Psychotic disorder", 14th CNUH International Symposium of Psychiatry - Recent updates on major psychiatric diseases -; 2018 Jul 6; Chonnam, Korea (Invited lecture)

樋口悠子, 住吉太幹, 西山志満子, 立野貴大, 川崎康弘, 鈴木道雄. 統合失調症肥料における事象関連電位の応用. シンポジウム「臨床神経生理学が精神疾患の治療において果たす役割-update-」. 第 48 回日本臨床神経生理学会; 2018 Nov 7-9; 東京 (招聘講演)

樋口悠子, 住吉太幹, 川崎康弘, 鈴木道雄. 統合失調症薬物療法における事象関連電位の応用. シンポジウム 19「精神科薬物療法に応用が期待される生物学的指標」. 第 27 回日本臨床神経生理学会. 2017, Nov 11, 2-3, 松江

Suzuki M. Neuroimaging and neurophysiological studies in early psychosis. Chonnam

National University Hospital International Symposium. 2016, May 27, Chonnam, Korea
(Invited lecture)

鈴木道雄. 統合失調症の早期病態と治療. 第20回日本精神保健予防学会. 2016, Nov 12-13,
東京 (招聘講演)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 鈴木 道雄

ローマ字氏名: Suzuki Michio

所属研究機関名: 富山大学大学院 医学薬学研究部

部局名: 神経精神医学講座

職名: 教授

研究者番号 (8桁): 40236013

研究分担者氏名: 住吉 太幹

ローマ字氏名: Sumiyoshi Tomiki

所属研究機関名: 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

部局名: 精神保健研究所 児童・予防精神医学研究部

職名: 部長

研究者番号 (8桁): 80286062

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 瀬尾 友徳

ローマ字氏名: Seo Tomonori

研究協力者氏名: 立野 貴大

ローマ字氏名: Tateno Takahiro

協力者氏名: 西山 志満子

ローマ字氏名: Nishiyama Shimako

研究協力者氏名: 水上 祐子

ローマ字氏名: Mizukami Yuko

研究協力者氏名: 伊藤 博子

ローマ字氏名: Ito Hiroko 研究協力者

氏名: 川崎 康弘

ローマ字氏名: Kawasaki Yasuhiro

研究協力者氏名: ロベルト パスカルマルキー

ローマ字氏名: Roberto Pasqual-Marqui

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。