

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：32713

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2015

課題番号：24791239

研究課題名(和文) N-acetylcysteineの精神病発症予防効果の検討

研究課題名(英文) Effects of N-acetylcysteine in subjects with an at-risk mental state

## 研究代表者

三宅 誕実 (Nobumi, Miyake)

聖マリアンナ医科大学・医学部・講師

研究者番号：60534237

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症の発症危険状態(ARMS)に対して、グルタチオンの前駆体N-acetylcysteineを併用し、精神病発症予防効果、認知機能障害や機能的能力に対する効果を検討した。その結果、N-acetylcysteineはARMSに対して安全に使用でき、臨床症状、認知機能、機能的能力などへの改善効果を有する可能性が示唆された。限定的な結果ではあるが、我々の知る限りARMSの臨床症状と機能的能力に対するN-acetylcysteineの効果を検討した初めての報告である。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to evaluate the effects of N-acetylcysteine (a glutathione precursor) on prevention of psychosis, cognitive function and functional capacity in subjects with an at-risk mental state (ARMS). The results suggest that N-acetylcysteine may be safe and may also have beneficial delayed effects on cognitive functions and functional capacity. To the best of our knowledge, this is the first report which examined the effects of N-acetylcysteine on clinical symptoms and functioning in subjects with an ARMS, although it is preliminary.

研究分野：臨床精神薬理

キーワード：N-acetylcysteine At-Risk Mental State

1. 研究開始当初の背景

(1) 統合失調症は、時間経過とともに特定脳領域の神経可塑性の異常が進行し、認知機能障害や陰性症状の増悪に關与する可能性が示唆されている。したがって、早期発見・早期治療が重要であり、近年精神病の早期介入、特に発症危険状態(At Risk Mental State: ARMS)に關する研究が急速に進展し、先駆的な知見が蓄積されてきた。

(2) 現存する第二世代抗精神病薬や抗うつ薬の一部は、ARMS 患者に対して発症予防効果をもつ可能性が示唆されているが、まだまだエビデンスは不十分であり課題が多い。例えば、ARMS の 1-3 年後の統合失調症の発症率は約 20-30%とされており、半数以上が偽陽性の可能性があるこの時期に、副作用の多い向精神薬を長期的に内服させるのは、倫理的にも実際的にも困難である。

(3) 今世紀に入り、内因性抗酸化物質である glutathione の前駆物質 N-acetylcysteine (NAC) は、慢性期統合失調症患者における二重盲検比較試験により、治療増強効果を有する可能性が示唆された。NAC は、栄養補助食品(サプリメント)として使用されている極めて安全性の高い物質であり、興奮毒性からの防御、神経新生刺激、神経栄養因子の増加などによって神経保護作用を有する可能性が示唆されている。したがって、発症前から NAC を内服することで、実際に神経保護作用や臨床効果を得られるのか、といった点に注目できるが、国際的にはまだ臨床報告はない。

2. 研究の目的

本研究は、ARMS に対する NAC の精神病発症予防効果や認知機能障害に対する効果を、前向き縦断的研究により明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 対象は、聖マリアンナ医科大学病院神経精神科外来を受診し、精神病前駆症状に対する構造化面接(Structured Interview for Prodromal Syndromes; SIPS) / 前駆症状評価スケール(Scale of Prodromal Symptoms; SOPS)により ARMS と診断された、16~40 歳の患者である。

(2) NAC (計 2000mg/日、1日2回)を併用する群と、通常治療群に 2:1 で無作為割付し、臨床評価を試験開始時、12 週間後、24 週間後または中止時の計 3 回実施した。NAC はオープンラベルで 12 週間投与した。

(3) 主要評価項目は、SOPS 得点の変化および精神病への移行の有無とした。

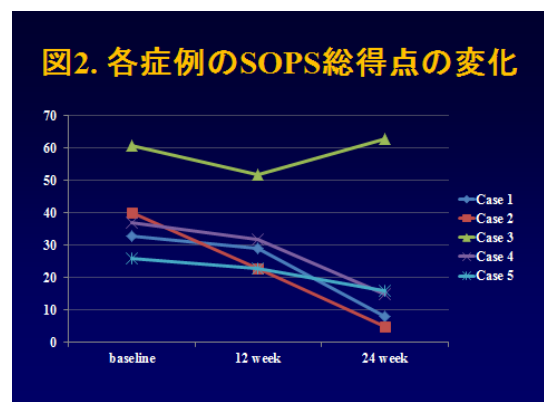
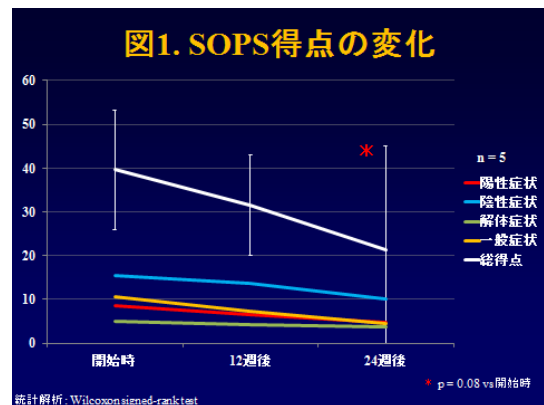
(4) 副次的評価項目は、1H-MRS で同定され

る N アセチルアスパラギン酸などの脳内代謝物質濃度、統合失調症認知機能簡易評価尺度(Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: BACS)の各下位項目得点とした。機能的能力は問診形式の統合失調症認知評価尺度 (Schizophrenia Cognition Rating Scale: SCoRS)や UCSD 日常生活技能簡易評価尺度 (University of California, San Diego, Performance-Based Skills Assessment: UPSA)を用いて評価した。患者の主観的評価に關して、自己記入式の統合失調症の生活の質評価尺度(Schizophrenia Quality of Life Scale-Japanese version: SQLS)を用いて評価した。また安全性の評価として、錐体外路症状を薬原性錐体外路症状評価尺度 (Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale: DIEPSS)、さらに血液・生化学的検査を実施した。本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認を得て、対象者から文書同意を取得した。

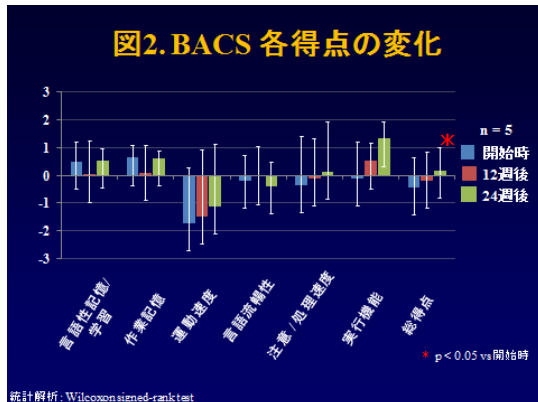
4. 研究成果

(1) 8 名(NAC 群 6 名、通常治療群 2 名)が試験にエントリーし、24 週間までの評価を完遂したのは NAC 群 5 名であった。試験脱落理由は、NAC 群 1 名は転医、通常治療群は症状増悪 1 名、フォローアップ失敗 1 名であった。

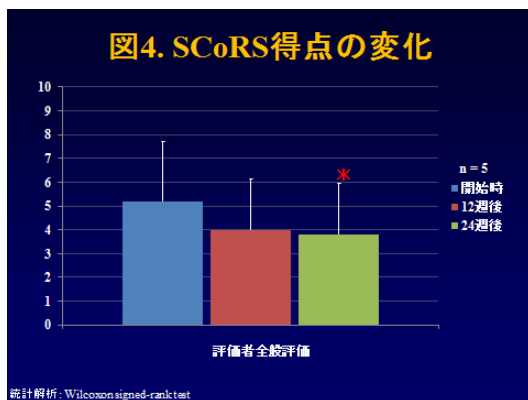
(2) NAC 群 5 症例の SOPS 得点は、 $39.6 \pm 13.6$  点から  $21.4 \pm 23.7$  点に改善した ( $p=0.08$  (図 1))。試験中重篤な有害事象はなく、4 症例は ARMS の基準を満たさなくなった (図 2)。



(3) BACS 総得点の z-score は  $-0.44 \pm 1.06$  から  $0.19 \pm 0.79$  と有意に改善した ( $p=0.043$ ) (図3)。



(4) SCoRS 得点は、 $5.20 \pm 2.49$  から  $3.80 \pm 2.17$  と有意に改善した ( $p=0.038$ ) (図4)。UPSA-B 得点および SQLS の心理社会得点および動機と活力得点も改善を認めたが、有意差は得られなかった。



(5) 以上より、NAC は ARMS の臨床症状、認知機能、機能的能力や主観的評価への改善効果を有する可能性が示唆された。我々の知る限り、本報告は ARMS における NAC の有用性を示唆した初めての報告と思われる。しかし、本研究の限界点は、症例のエントリーが極めて少なく、通常治療群との比較が行えなかったため、NAC が精神病予防効果を有するのかを厳密に判断することはできない。したがって、今後も症例数を増やし、通常治療との比較や MRS の結果の詳細な検討が必要である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2 件)

三宅誕実、宮本聖也、統合失調症治療における N-acetylcysteine の有用性. 日本神経精神薬理学雑誌 (査読有) 第 36 巻 2 号: 29-35、2016 年 4 月。

Miyake Nobumi、Miyamoto Seiya、Yamashita Yusuke、他 3 名、Effects of N-Acetylcysteine on Cognitive Functions in Subjects With an At-Risk Mental State: A Case Series. J Clin Psychopharmacol (査読有) 36(1): 87-8、2016 年 1 月。  
DOI: 10.1097/JCP.0000000000000445.

〔学会発表〕(計 5 件)

三宅誕実、宮本聖也、関口 潔、他 7 名、At-risk mental state 症例と統合失調症患者の背外側前頭前皮質における脳内代謝物濃度比の比較. 第 10 回日本統合失調症学会、2015 年 3 月。

Miyake Nobumi、Miyamoto Seiya、Yamashita Yusuke、他 11 名、Effects of N-acetylcysteine on clinical symptoms and functioning in subjects with at-risk mental state: a case series. IEPA 2014 Congress、2014 年 11 月。

Miyake Nobumi、Miyamoto Seiya、Yamashita Yusuke、他 12 名、Effects of N-acetylcysteine on subjects with at-risk mental state: a case series. 29th CINP Congress、2014 年 6 月。

三宅誕実、宮本聖也、山下佑介、他 11 名、N-acetylcysteine で治療した at-risk mental state 症例の検討. 第 9 回日本統合失調症学会、2014 年 3 月。

三宅誕実、宮本聖也、山下佑介、他 10 名、N-acetylcysteine が有効であった at-risk mental state の一例. 第 23 回日本臨床精神神経薬理学会、2013 年 10 月。

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三宅 誕実 (MIYAKE, Nobumi)

聖マリアンナ医科大学・医学部・講師

研究者番号：60534237

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし