

統合失調症および精神病発症リスク状態に対する ω -3 不飽和脂肪酸 (EPA および DHA) の効果研究

樋口悠子¹⁾, 住吉太幹²⁾, 伊藤博子¹⁾, 西山志満子¹⁾, 水上祐子¹⁾, 鈴木道雄¹⁾

1) 富山大学大学院医学薬学研究部 神経精神医学講座

2) 国立精神・神経医療研究センター病院 トランスレーショナル・メディカルセンター 情報管理・解析部

【研究の背景】

神経細胞膜の多価不飽和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids; PUFAs) の含有率は、細胞膜の流動性を規定し、神経細胞の活動に影響を与えるとされており、近年、精神機能への好ましい影響が着目されている。

統合失調症患者は細胞膜で測定される PUFAs 濃度が減少している¹⁾。また、過去には PUFAs 投与により統合失調症および精神病発症リスク状態 (at risk mental state; ARMS) の患者の症状・精神機能が改善したとの報告^{2),3)}がある。また、ARMS の統合失調症への進展を予防する^{3),4)}という、非常に興味深い報告もあり、現在国際共同研究が進行中である⁵⁾。今後の臨床応用への発展が期待される。

【目 的】

日本人を対象に、統合失調症およびその発症リスク状態にある患者に対し、PUFAs を投与し、患者の臨床状態、脳機能がどのように変化するかを調べる。さらには精神病発症予防効果についても検討を行う。

【方 法】

DSM による診断基準を満たす統合失調症患者、および、CAARMS (Comprehensive Assessment of at-risk mental state) の基準を満たす ARMS の患者に、代表的な PUFAs として知られる Eicosapentaenoic acid (EPA) + Docosahexaenoic acid (DHA) 製剤 (ロトリガ粒状カプセル®) 2g を 3 ヶ月間投与し、前後で以下の検査セットを行った

①採血: 一般採血、赤血球膜 PUFAs 濃度、②事象関連電位: N100、P300、frequency mismatch negativity (MMN), duration MMN、③認知機能: Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS), Schizophrenia Cognition Rating Scale (SCoRS)、④症状評価: positive and negative symptom scale (PANSS)

ロトリガは単独、あるいはこれまで内服していた薬剤があれば追加して内服させた。

なお、研究は本学倫理委員会の承認を得て行われた。患者からは書面による同意を得た。

【結 果】

統合失調症患者 3 名; 37.0 (9.5) 歳、男性 1 名女性 2 名、ARMS 1 名; 17 歳女性が参加した (括弧内は SD、以下同様)。なお、現在さらに 3 名の患者 (統合失調症 1 名、ARMS 2 名) がエントリーしている。

① 安全性: 一般採血にて異常値を示した者はいなかった。アレルギー反応、出血傾向を認めなかった。

② 不飽和脂肪酸濃度: 赤血球膜脂肪酸の EPA 含有率 [%] は、1.70 (0.62) $\Rightarrow$ 3.75 (0.43) と増加を認めた ($p=0.03$)。DHA についても、8.80 (0.84) $\Rightarrow$ 10.21 (0.59) と増加した ($p=0.01$)。

③ 認知機能検査: BACS composite score および、SCoRS global rating scale にて全例で素点の改善が認められ、それぞれ BACS; -0.06 (1.0) $\Rightarrow$ 0.36 (0.84)、 $p=0.02$ 、SCoRS; 4.75 (1.7) $\Rightarrow$ 3.25 (1.29)、 $p=0.057$ であった。

④ 事象関連電位: 前頭部で N100 振幅の増大が認められた。Fz での振幅は 8.11 (3.1) $\Rightarrow$ 10.27 (2.0)、 $p=0.03$ であった。また、統合失調症の 3 例で前頭部 P300 が増大し 2 例で fMMN 振幅が増大していたが全体としての有意な差には至らなかった。

った。なお、dMMN の変化は見られなかった。

⑤ ARMS は、統合失調症に移行しなかった。

なお、EPA および DHA 含有率と各認知機能ドメインと間に有意な相関は認められなかった。

【考 察】

ロトリガ粒状カプセルは処方薬として投与でき、1 日 1 回内服の手軽さからコンプライアンスが保たれた。これは、赤血球膜不飽和脂肪酸の EPA、DHA の含有率の上昇からも示された。また、安全性が高く、明らかな副作用が認められなかったことも、内服のしやすさにつながったと思われる。

認知機能は performance/interview base の双方から調査し、全員の認知機能が改善の方向に向かったという結果となった。さらに注意関連電位である N100 振幅の増大が伴ったことから、この変化には生物学的な裏付けがある可能性についても示唆された。

限界として、サンプルサイズの小ささから PUFAs のどの成分が認知機能に好ましい効果を与えたか、などの検討には至らなかった。とくに ARMS は 1 名であり、経過中の発症はみられなかったものの、今回の結果からは明確な結論は導き出せないと考えられた。

これまで海外で行われた同様の研究では PUFAs の効果一定でなく特に慢性期統合失調症患者では変化は見られないとする報告もある⁶⁾。今回少数、慢性期例が中心のサンプルであったが、今後の成果が期待できる結果となった。ARMS 症例は数が少ないが、今後、県保健センターや関連病院などの連携を継続し、さらに多数例での検討を行っていきたい。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

PUFAs は統合失調症に対しては適応外であるが、新たな創薬シーズを探索し、治療可能性を確立できれば、難治例も少なからずみられる本疾患に悩む患者にとって意義がある。早期介入・支援は以後の重症化を防ぐことは広く知られており、安全性が高く、若年者や未成年者にも投与しやすい PUFAs の効果を確定し、介入の選択肢とできるようにすることは臨床的に有意義である。

【参考・引用文献】

- 1) Van der Kemp et al., Schizophr Res, 2012
- 2) Schlögelhofer et al., Early Interv Psychiatry, 2014
- 3) Amminger et al., Arch Gen Psychiatry, 2010
- 4) Amminger et al., Nature Communications, 2015
- 5) Markulev et al., Early Intervention in psychiatry, 2015
- 6) Chen et al., Ann Clin Psychiatry, 2015