

## 脳脊髄液 fibrinogen 濃度高値を示すうつ病に関する検討

服部功太郎

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第三部

### 【研究の背景】

脳脊髄液(CSF)は脳の組織液と連続しているため脳由来の物質を多く含んでおり、他の臓器の影響を受けにくいため脳疾患の分子病態を良く反映していると考えられる。実際、アルツハイマー病における CSF タウタンパク質の検査など実用化され保険診療で実施されているものもある。我々は、うつ病や統合失調症などの精神疾患にも CSF バイオマーカーの開発が必要と考えて、これまでに、850 検体以上の精神疾患の CSF を収集してきた。これらの CSF には、診断や症状、服薬情報だけでなく、脳画像検査や認知機能検査など詳細な臨床情報を付随している。このようなリソースを用い、申請時までに、うつ病の約 20%で CSF 中における fibrinogen が亢進していることを見出し報告していた(Hattori et al., 2015)。fibrinogen 亢進症例では、平均年齢が高く、重症度が高い傾向があった。また、MRI(拡散テンソル画像)にて脳の白質纖維の障害が認められた。これらより、CSF 中 fibrinogen 亢進は、うつ病の「亜型」を反映する可能性が示されていた。

### 【目的】

上述の「うつ病の約 20%で脳脊髄液中 fibrinogen が顕著に亢進していた」という知見を起点とし、本研究では亜型診断を目指した、より大規模な検証と、疾患特性の検討、および fibrinogen 亢進のメカニズムの解明を行うことを目的とした。具体的には、延べ約 400 例の CSF 検体解析を行い(治療前後に採取した症例を含む)、亢進例の特徴を明らかにすることを目指した。また、fibrinogen 亢進は血液脳関門の破綻によるという仮説を立て、亢進例における血液脳関門指標の評価も行った。

### 【方法】

384 検体(うつ病 103 例、統合失調症 96 例、双極性障害 67 例、健常対照 118 例)の CSF を用い ELISA(Abcam 社、ab108841)にて fibrinogen の測定を行った。また、上記のうち 323 症例の CSF および同時に採取した血漿を用い、血液脳関門の指標である、脳脊髄液・血液 albumin 指数(Qalb)を測定した。さらに電気痙攣療法(ECT、約 10 回 1 クール)の前と後で採取できた、うつ病 14 例(28 検体)の CSF についても fibrinogen の測定を行った。

### 【結果】

うつ病 19 例(18.4%)、統合失調症 14 例(14.6%)、双極性障害 6 例(5.0%)で CSF 中 fibrinogen 濃度の異常亢進(健常対照群の平均値 +2× 標準偏差以上)が認められ、亢進例の頻度は三疾患とも健常群と比較して有意に増加していた(オッズ比は、うつ病 4.2、統合失調症 3.2、双極性障害 3.3、フィッシャーの正確確率検体にて p 値は、うつ病 0.002、統合失調症 0.016、双極性障害 0.024)。うつ病の非寛解群(HAM-D17 $\geq$ 8)は寛解群よりも CSF 中 fibrinogen が高く、統合失調症における fibrinogen 亢進例は非亢進例に比べ PANSS の陰性症状が高かった。CSF fibrinogen と Qalb との間には高い相関( $R>0.8$ )があり、fibrinogen 亢進症例は Qalb も顕著に亢進していた。また、fibrinogen は ECT 前に比べ ECT 後に有意に減少していた。ECT を受けた症例のうち 2 例が ECT 前に fibrinogen が異常高値であったが、ECT 後には顕著に低下し、症状も軽快していた。

## 【考 察】

うつ病の一部症例における CSF 中の fibrinogen 升進が、より大きい症例数の解析によっても確認された。一方、fibrinogen 升進例は、うつ病だけでなく統合失調症や双極性障害でもみられた。したがって fibrinogen 升進は、疾患横断的病態を反映している可能性があると考えられた。うつ病の寛解例は非寛解例よりも fibrinogen 濃度が低く、ECT 後に fibrinogen が低下していたことから、fibrinogen 升進は治療によって改善しうることが示唆された。CSF fibrinogen と Qalb との間に高い相関が認められたこと、血液中の fibrinogen 濃度は CSF の約 1000 倍であることから、fibrinogen 升進は、血液脳関門の障害により生じた可能性が高い。このことは Qalb がより上流の原因に近い指標として有用であることを示唆している。一方、マウス脳に対する fibrinogen 注入がミクログリアの活性化と脳白質障害を惹起し、albumin 注入はそれらの現象を生じないことが報告されていることから、むしろ fibrinogen の方がより病態を反映している可能性も考えられた。今回、解析症例数を拡大したものの、fibrinogen 升進症例の割合が低いことから、その臨床的特徴を明らかにするには十分とはいえないかった。今後、多施設共同研究や縦断的解析で更なる検証解析を行うとともに、fibrinogen 升進のメカニズム解明と治療法の開発を進めたい。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

精神疾患の一部は CSF 中の fibrinogen 升進という共通の病態が含まれることが明らかになった。また、升進症例では血液脳関門が障害されていることも明らかになった。現在、うつ病や統合失調症などは主として本人の主観的症状に基づいて分類されているが、CSF 中の fibrinogen を評価することで、病態に基づく客観的な分類・診断ができる可能性がある。また、升進例に対し、今後の前臨床・臨床試験を経て、より根本的な治療法の開発に結び付く可能性がある。

## 【参考・引用文献】

Hattori et al., Increased cerebrospinal fluid fibrinogen in major depressive disorder. Scientific Reports 5: 11412, 2015