

思春期の減弱精神病症候群における酸化ストレス状態の 評価と早期診断の可能性

島根大学人間科学部福祉社会コース 医学部精神医学講座 和 氣 玲

統合失調症などの精神神経疾患を発症するとがんや心臓疾患よりも生命や生活に及ぼす影響が大きいため、諸国民に対して非常に大きな影響を与えている。しかしながら、精神神経疾患はその他の疾患にくらべ病態メカニズムの解明が進んでいないため、検査法、予防法や根本的な治療法は未だ確立していない。

精神疾患の未治療期間の長期化はその治療予後悪化に多大な影響を及ぼすため、早期診断、早期介入がきわめて重要であることから、近年、Yungらによって提唱された精神障害危険状態（At Risk Mental State: ARMS）という、概念が提唱されている。ARMSとは、精神障害リスクが高い状態で、専門家による経過観察をすることによって、たとえ発症したとしても、治療のタイミングを逃さず、早期発見・早期介入が可能になり、病状の悪化や社会機能の低下を防げるのではないかと考えられている。

ARMSの病態生理は未だ不明の部分が多いが、ARMSにおいてストレスを受けた時に駆動すると考えられている視床下部-下垂体-副腎（HPA）軸の過活動を示唆する脳領域の変化が報告されている（Pantelis et al.,2009）。このHPA軸の過活動は、その後の精神疾患発症率と関連することも報告されている（Aiello et al.,2012）ことから、ARMSではストレス反応性が高まっているのではないかと考えられている。

生体がストレスを受けると交感神経の働きが活発になり生体内で活性酸素が発生することが知られている。活性酸素は脳神経機能を障害し精神神経発症のリスクになることが示唆されており、統合失調症患者において脳脊髄液中の生体内の抗酸化作用を持つグルタチオンの低下やプロトンMRSを用いた研究での前頭皮質におけるグルタチオン濃度の低下が報告されている（Do KQ,2000, Matsuzawa D,2011）。

我々の研究グループは、これまで一貫して酸化ストレスと統合失調症の関係について研究を行い、精神症状に相関して酸化ストレス状態の指標である尿中バイオピリンの上昇を報告した（Wake et al,2007, Miyao ka and Wake,2005,2015）。ARMSの中でも精神病性障害の推定的前駆状態でもある「減弱精神病症候群」（APS）において、エピソードの顕在化前から早期に診断し、治療的介入を行うことは、発症の予防や予後の改善につながり、その意義が強調されている。

今回、思春期のAPSにおいて、尿中のバイオマーカーを用い、酸化ストレス状態、免疫状態を評価した。The Structured Interview for Prodromal Syndromes (SIPS) に基づいて診断された18歳までの減弱精神病症候群 (APS) 19名 (平均年齢15.05, mf=6:13)、性別、年齢を適させた健常者群21名 (平均年齢13.04, mf=6:15) を対象とした。尿中8OHdG値、バイオピリン値、Cortisol値、CRP値、free Immunoglobulin κ & λ light chains (κ & λ FLCs)値、CX3CL1値、Creatinine値、Albumin値を測定し、比較検討を行った。本研究は、島根大学医学部倫理委員会の審査を受け、承認を得て行った。被験者及び家族に対しては、書面にて研究の目的、検査の内容等を説明し、署名による参加の同意を得た。APS群において、尿中バイオピリン/Crは有意に高く、尿中 κ & λ FLCs /Crは有意に低かった。また、これらの結果はAPS群に高感度、高特異性を示した。本結果より、APS群において、より高い酸化ストレス状態を示しており、それにより免疫機能の低下をきたしている可能性が考えられた。また、尿中バイオピリンとFLCの測定により、APSの客観的指標や介入の指標となりうるため、さらに症例数を増やし、検討する予定である。

【参考文献】

- Pantelis C,et al. Neurobiological markers of illness onset in psychosis and schizophrenia: The search for a moving target *Neuropsychol Rev.* 19(3):385-98. 2009
- Aiello G,et al. Stress abnormalities in individuals at risk for psychosis: a review of studies in subjects with familial risk or with "at risk" mental state. *Psychoneuroendocrinology.* 37(10):1600-13. 2012
- Do KQ,et al. Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *Eur J Neurosci.*12(10):3721-8. 2000
- Matsuzawa D and Hashimoto K. Magnetic resonance spectroscopy study of the antioxidant defense system in schizophrenia. *Antioxid Redox Signal.* 1;15(7):2057-65. 2011
- Miyaoka T,et al. Urinary excretion of biopyrrins,oxidative metabolites of bilirubin,increases in patients with psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*,15(3), 249-252. 2005
- Miyaoka T,et al. Analysis of oxidative stress expressed by urinary level of biopyrrins and 8-hydroxydeoxyguanosine in patients with chronic schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*,69(11), 693-698. 2015
- Yasukawa(Wake)R,et al. Increased urinary excretion of biopyrrins,oxidative metabolites of bilirubin, in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 153(2), 203-207. 2007

【キーワード：減弱精神病症候群（APS）、バイオマーカー、酸化ストレス、バイオピリン、思春期】