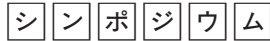


第105回日本精神神経学会総会

 ω 3系多価不飽和脂肪酸のPTSD予防への可能性松岡 豊^{1,2,3)}，西 大輔^{1,2,3)}

1) 独立行政法人国立病院機構災害医療センター精神科，2) 独立行政法人科学技術振興機構CREST，

3) 国立精神・神経センター精神保健研究所成人精神保健部

I. 事故とPTSDについての疫学

The Global Burden of Disease Studyにおける2020年の怪我・疾病の構造を参照すると，DALY指標（早死による生命損失年数と障害による相当損失年数の合計）による怪我・疾病による負荷の大きなものは，虚血性心疾患，うつ病，交通事故の順に多いことが推定されている．救急医学と救急医療システムの発展がもたらした重症外傷患者の生存率向上は，後遺障害を抱えながら社会復帰を目指す人の増加を引き起こしている．こうした背景から交通外傷後の精神健康についての関心が高まっている．警察庁交通企画課平成20年統計によると，交通事故は全国で年間766,147件発生し，死亡者数は5,155人（昭和45年ピーク時の3分の1），負傷者数は945,504人と報告されている．

我々の研究チームでは平成16年より，わが国の交通外傷患者におけるPTSD，うつ病，その他主要な精神疾患の発症，自然経過，発症に関連する因子，Quality of Lifeと外傷後成長（Post-traumatic growth）を明らかにするため，3年間追跡する前向きコホート研究（The Tachikawa Cohort of Motor Vehicle Accident Study：TCOM）⁷⁾を開始した．これまでに，交通外傷患者の約3割が受傷後1ヶ月時点で何らかの精神疾患を発症しており，PTSDの発症割合は8%，部分PTSDは16％であり，両者を合わせたPTSD症候群としては24％に及び，大うつ病も

16％に認められたことを報告した⁸⁾．

II. PTSD症状の最小化戦略

PTSDの病態形成には，恐怖記憶の過剰な固定化や消去の進まない状態が密接に関与していると考えられている．脳の神経新生は胎生期に爆発的に起きるが，生後脳においても側脳室前方上皮下層および海馬歯状回顆粒細胞下層などの特定の部位で生じる．一般に海馬依存性の恐怖記憶は，齧歯類では3～4週間，ヒトでは数ヶ月から1年程度のうちに大脳皮質に移行し，長期記憶の形成とともに海馬では消失すると考えられている．井ノ口らは，脳へのX線照射により神経新生が阻害されたマウスでは，海馬における恐怖記憶の貯蔵が長期化することを見出し，「生後脳海馬の神経新生が，海馬に蓄えられた恐怖記憶の消去を促進する」という仮説（未発表）を立てた．Fengらのグループも，海馬歯状回の神経新生が海馬依存性の恐怖記憶の保持に抑制的にかかわっている可能性を提唱している⁹⁾．従って，恐怖記憶が海馬に蓄えられている比較的早い時期，すなわち外傷の体験後の数ヶ月以内に海馬の神経新生を促進させると，PTSDの二次予防につながる可能性が考えられる．

ω 3系脂肪酸は長鎖不飽和脂肪酸の1つで，カルボン酸から見て最後から3番目の炭素に最後の二重結合がある．また必須脂肪酸として知られ，様々な魚介類（特に青魚）や亜麻仁油・エゴマ油

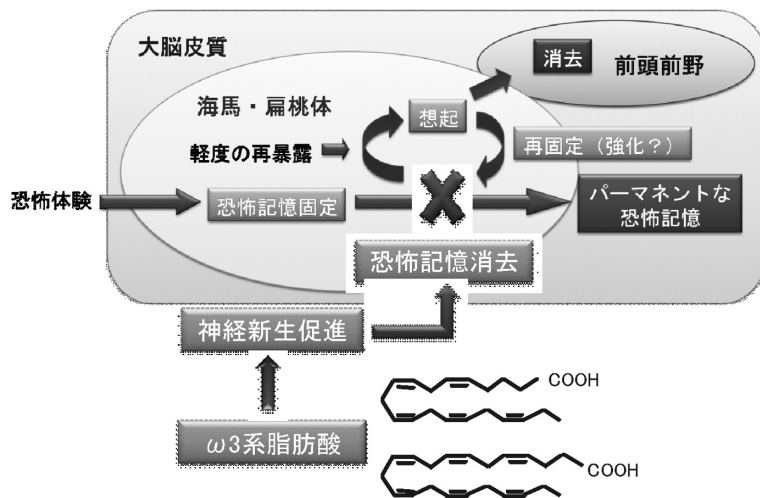


図1 PTSD症状の最小化戦略（井ノ口馨先生作成の図を改変）

に含まれている。近年、魚・魚介類の摂取習慣と気分障害の関連が検討され⁵⁾、気分障害に対する $\omega 3$ 系脂肪酸の有効性を検証したメタ解析では、その有効性が実証されている^{3,8)}。しかしながら、 $\omega 3$ 系脂肪酸とPTSDの関連を検討した研究は筆者の知るところ皆無である。ただPTSD症状の1つでもある敵意性や攻撃性の制御に対する $\omega 3$ 系脂肪酸の有効性は、Hamazakiらの先駆的な実験により証明されている⁴⁾。最近、食餌中の $\omega 6$ 系脂肪酸に対する $\omega 3$ 系脂肪酸比が高い場合、脳内の神経新生が促進されることを示した小エビの実験¹⁾、 $\omega 3$ 系脂肪酸濃度を高めた飼料（ α リノレン酸70%、リノール酸25%、オレイン酸5%）をマウスに与えると、不飽和脂肪酸が含まれていない飼料を与えられたマウスに比して、海馬体積の増加、BDNFとsynaptophysinの過剰発現、新生細胞の増加が観察されることを示した実験⁹⁾が報告されている。

以上のことから、我われは、「外傷体験後早期に $\omega 3$ 系脂肪酸を摂取すると、海馬における神経新生が促進され、PTSD症状の出現が最小化される」という仮説を立てた（図1）。

Ⅲ. TPOPの研究デザインと方法

我々は、事故体験直後から $\omega 3$ 系脂肪酸を投与された患者群は、プラセボ投与群に比して、PTSD症状が最小化されるか否かを検討する臨床試験（Tachikawa Project for Prevention of Posttraumatic Stress Disorder with Polyunsaturated Fatty Acid: TPOP）を企画した。本試験ではまず、 $\omega 3$ 系脂肪酸を主体とするカプセルを12週間投与する非盲検開放ラベル単群のパイロット研究（TPOP-1）を行い、カプセルの安全性と有効性を確認することにした。次に、 $\omega 3$ 系脂肪酸を投与された患者が、プラセボを投与された患者に比して、3ヶ月後のPTSD症状が低くなるか否かを検証する二重盲検無作為化比較試験（TPOP-2）を行うことにした。

対象は、災害医療センターに入院した高エネルギー外傷患者のうち、以下の基準を満たす者とした。①18歳以上、②日本語を母国語とする、あるいは日本語による会話が可能である、③受傷後240時間以内に接触可能で、経口的な服薬が可能である、④本研究の内容を理解し同意取得が可能な身体的精神的状態である。除外基準は、①脳画像検査にて明らかに回復不可能な急性の脳実質損傷、硬膜下の出血性病変を認める、②認知機能低

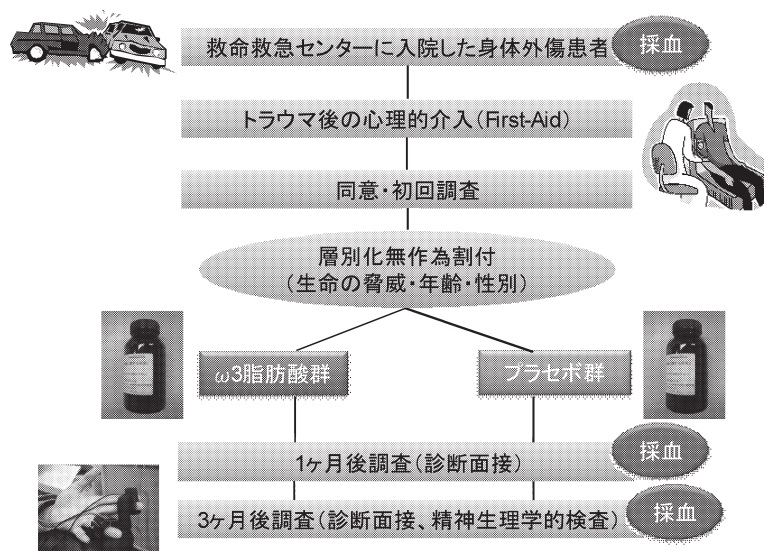


図2 TPOP 無作為比較試験のシェーマ

下を認める，③大酒家あるいは入院時 γ -GTP $\geq$ 100 IU/L，④重度喫煙者，⑤精神病性障害及び双極 I 型障害の既往ならびに現在診断の疑いがある，⑥アルコール及び物質関連障害，摂食障害の疑い診断がある，⑦希死念慮及び他の重度の精神症状を認め，迅速な精神科治療を要する状態である，⑧抗てんかん薬，リチウム，エイコサペント酸エチル（エパデール®），抗血小板薬を定期的に内服中である，⑨不飽和脂肪酸のサプリメントを定期的に内服中である，⑩1週間に4回以上魚を食べる習慣がある，とした。

ω 3系脂肪酸を主体とするカプセルは1個 300 mg（ドコサヘキサエン酸 70%，エイコサペンタエン酸 7%等を含有）1日7カプセルを使用した。プラセボは，大豆油を主体としたカプセルを1日7カプセル使用した。投与期間は先行研究に従いいずれも12週間とした。

主要評価項目は，Clinician Administered PTSD Scale にて客観的 PTSD 症状を評価することにした。副次的評価項目としては，PTSD 症候群の発症有無，客観的な抑うつ症状，うつ病の発症有無，聴覚刺激・スクリプト課題遂行時の

自律神経活動とした。研究計画書は災害医療センター倫理委員会において審議され承認を受けた。なお，本研究の概要は米国 NIH の臨床試験登録サイト ClinicalTrials.gov にて公開している（NCT00671489，NCT00671099）（図2）。

IV. オープン試験の結果

オープン試験には，15名（男12，女3）が参加し，平均年齢は34歳（SD=17.8），道路交通事故が10名，転落が3名，職場の事故が2名であった。また Glasgow Coma Scale の中央値は15（範囲：11～15）で，事故から試験導入までの平均経過時間は74時間（SD=53.8）であった。オープン試験より TPOP が実現可能であることが示唆された。その他，臨床試験の詳細は別に発表の予定である。

V. 結 語

ω 3系脂肪酸による PTSD 予防戦略の可能性について紹介した。我々は， ω 3系脂肪酸による世界初の PTSD 発症予防介入試験を救命救急センターで開始した。オープン試験より本臨床試験

が実現可能であることが示唆された。今後はランダム化比較試験を進め、実証データを積み上げていく予定である。

謝 辞

本研究に参加された皆様のご理解とご協力に敬意を表すとともに、研究遂行にご支援をいただいた救急救命科の諸先生方、ならびに救命救急センターと後方病棟の看護スタッフの皆様方に感謝します。

本研究は科学技術振興機構・戦略的創造研究推進事業 CREST の井ノ口プロジェクト「恐怖記憶制御の分子機構の理解に基づいた PTSD の根本的予防法・治療法の創出」の中で、松岡が担当している研究課題である。本課題には、松岡と西のほかに、米本直裕、浜崎景、橋本謙二、浜崎智仁、野口普子、佐久間香子、佐野恵子、松村健太、白杵理人、坪京子、鴨志田由美子が参加している。試験用のサプリメントは株式会社ケンテックにより提供された。精神生理学的評価法は Harvard Medical School の Roger Pitman 教授より提供され、実践に際してはその指導を受けた。

文 献

- 1) Beltz, B.S., Thust, M.F., Benton, J.L., et al.: Omega-3 fatty acids upregulate adult neurogenesis. *Neurosci Lett*, 415; 154-158, 2007
- 2) Feng, R., Rampon, C., Tang, Y.P., et al.: Deficient neurogenesis in forebrain-specific presenilin-1 knockout mice is associated with reduced clearance of hippocampal memory traces. *Neuron*, 32; 911-926, 2001
- 3) Freeman, M.P., Hibbeln, J.R., Wisner, K.L., et

al.: Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry*, 67; 1954-1967, 2006

4) Hamazaki, T., Sawazaki, S., Itomura, M., et al.: The effect of docosahexaenoic acid on aggression in young adults. A placebo-controlled double-blind study. *J Clin Invest*, 97; 1129-1133, 1996

5) Hibbeln, J.R.: Depression, suicide and deficiencies of omega-3 essential fatty acids in modern diets. *World Rev Nutr Diet*, 99; 17-30, 2009

6) Matsuoka, Y., Nishi, D., Nakajima, S., et al.: Incidence and prediction of psychiatric morbidity after a motor vehicle accident in Japan: The Tachikawa Cohort of Motor Vehicle Accident Study. *Crit Care Med*, 36; 74-80, 2008

7) Matsuoka, Y., Nishi, D., Nakajima, S., et al.: The Tachikawa cohort of motor vehicle accident study investigating psychological distress: design, methods and cohort profiles. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 44; 341, 2009

8) Parker, G., Gibson, N.A., Brotchie, H., et al.: Omega-3 Fatty Acids and Mood Disorders. *Am J Psychiatry*, 163; 969-978, 2006

9) Venna, V.R., Deplanque, D., Allet, C., et al.: PUFA induce antidepressant-like effects in parallel to structural and molecular changes in the hippocampus. *Psychoneuroendocrinology*, 34; 199-211, 2009