

# Clarification of the pathophysiology of schizophrenia and early intervention : toward better long-term outcome

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/25150">http://hdl.handle.net/2297/25150</a>

## 【研究紹介】

## 統合失調症の病態解明と早期介入：長期予後改善のために

Clarification of the pathophysiology of schizophrenia and early intervention:  
toward better long-term outcome

富山大学 大学院医学薬学研究部 神経精神医学講座

鈴木 道 雄

## 1. はじめに

統合失調症は思春期後期から成年早期に好発し、約120人に1人が罹患する(生涯発病率は約0.85%)主要な精神疾患である。最近の研究では、統合失調症と関連疾患を含めた精神病性障害の生涯発病率は2.3%にのぼる。厚生労働省平成17年患者調査によると日本における統合失調症の患者数は約75万7千人、入院患者数は約20万3千人である。慢性化した場合は、臨床症状の持続による苦痛だけでなく、社会機能やQOLの障害が著しい。WHOによる2000年の調査では、疾病による損失年数(YLD)は全疾患中7位に位置している。

統合失調症によって損なわれるのは精神的健康だけではなく、平均寿命は一般人口より12~15年低い。死亡率増加の主因は、医療へのアクセス困難や生活習慣に伴う危険因子増大による身体的原因である。このように統合失調症は、患者の苦痛という点でも、社会が被る損失という点でも重大な疾患である。いまだ十分に解明されていない統合失調症の病因を明らかにし、より有効な治療法を確立することは、精神医学におけるもっとも重要な課題のひとつであり、筆者らの研究の大きな柱となっている。

## 2. なぜ早期介入が重要か

統合失調症が発症してから、薬物療法などによる適切な精神科的治療が開始されるまでの期間を、精神病未治療期間 duration of untreated psychosis (DUP) と呼ぶ。DUPとは要するに治療開始の遅れであり、ことさらこのような概念が取り上げられるのは、統合失調症におけるDUPが長いからである。欧米ではDUPは平均1~2年という報告が多く、筆者らの富山県における調査でも平均13ヶ月であった<sup>1)</sup>。

DUPが長くなると、臨床症状の重症化や社会機能の低下が進み、治療を開始しても改善しにくく、寛解困難となり、再発を伴いやすいなど、さまざまな点で長期の臨床的転帰が不良となることが知られている。このような事実から、DUPを短縮することの重要性は明らかである。また、このようなDUPと長期転帰の相関の背景として、心理社会的な要因の他に、幻覚や妄想などの精神病症状が活発な時期に、脳において何らかの生物学的変化が進行する可能性が考えられる。筆者らの磁気共鳴画像(MRI)による検討では、DUPと左側頭平面(上側頭回の一部)の体積が逆相関し<sup>2)</sup>、未治療期間に脳形態変化が進行することが示唆された。

統合失調症の発症から数年間は、臨床症状や社会機能

の悪化が生じやすい脆弱な時期であることが知られている。逆にこの時期には、早期の重点的な治療により長期予後の改善が期待できる。そこで発症からの2~5年間を治療臨界期critical periodと呼んでいる。そして、近年の脳画像研究により、治療臨界期には進行性の灰白質減少などの脳構造変化が活発に生じていることがわかってきた。筆者らも、初回エピソード患者の縦断的検討により、上側頭回や前頭前野の灰白質が進行性に減少し、その程度が大きいほど妄想・幻覚や思考の貧困の改善が不良であることを見出した<sup>3)</sup>。これらは、治療臨界期の概念を神経生物学的観点から支持する所見である。

## 3. 早期病態の解明のために

統合失調型障害schizotypal disorderは、萌芽的な統合失調症様症状を特徴とし、明らかで持続的な精神病症状を示さない。統合失調型障害は、統合失調症患者の親族に多く認められ、症候学のおよび遺伝的に、統合失調症スペクトラムの一部を形成している。統合失調症の発症に先行して認められることもあり、その場合は前駆状態として捉えることができる。このような統合失調型障害と統合失調症に共通する神経生物学的特徴は、統合失調症スペクトラムに共通して存在する脆弱性に関わる変化を表すと考えられる。また両者の相違点からは、統合失調症の発症、すなわち精神病症状顕在化の脳内機序を明らかにできる可能性がある。筆者らのグループは上記のような観点から、MRIにより統合失調型障害患者と統合失調症患者の脳形態の包括的な横断的比較検討を行った。

扁桃核、海馬などの体積減少は、統合失調型障害と統合失調症に共通して認められ、脆弱性を表す変化であることが示唆された。これに対して、前頭前野は、統合失調症では広範囲に体積減少が認められたのに対し、統合失調型障害ではむしろ体積の増大を示した<sup>4)</sup>。これらの所見から、統合失調症においては、前頭前野による他の脳領域への抑制的調節の減退により、側頭葉の変化が臨床的に顕在化し、精神病症状として発現しているという病態生理が想定された。前頭前野では思春期においても活発な成熟の変化が進行しており<sup>5)</sup>、その異常が統合失調症の発症に関与する可能性があるが、それを検証するには、統合失調症の発症前後における縦断的追跡研究が必要である。

近年の国際的な精神病早期介入の活発化に伴い、そのような縦断的検討も行われるようになってきている。統合失調症患者の病歴を振り返ると、精神病症状が顕在化する前に、抑うつや不安、軽微な精神病症状などの前駆症状

が認められることが多いが、これらは非特異的なため、その時期に確定診断はできない。そこで、ある一定の徴候を呈する者を、精神病の発症リスクが高い状態として“at risk mental state (ARMS)”と呼び、早期介入の対象としている。ARMSの患者を経過観察すると、30~40%が1~2年以内に明らかな精神病を発症する。この分野において先進的な研究を推進しているメルボルン大学のグループは、ARMSから精神病に移行した患者のMRIを縦断的に追跡し、発症の前後で側頭葉、前頭葉、帯状回の灰白質が進行性に減少することを示した。

筆者らのグループは、メルボルン大学との共同研究により、ARMSの発症前後で左上側頭回体積が有意に減少し、その程度が大きいほど頭在発症後の妄想が強いこと<sup>6)</sup>、同じくARMSの発症前後で島回体積の有意な減少が生じること<sup>7)</sup>などを明らかにした。これらの結果は、前駆期においてすでに、精神病症状の発現に重要と考えられる脳部位の形態学的変化が進行していることを示し、そのような変化の阻止が発症予防や長期予後の改善に寄与しうる可能性を示唆する。そのためには、主としてドーパミンD2受容体に対する拮抗作用により効果を発揮する既存の抗精神病薬とは異なる機序による治療が求められるであろう。統合失調症の克服のためには、疾患早期の進行性変化の脳病態を、臨床レベルのみならず、分子レベルで解明することが鍵となると考えられ、今後の研究の発展が期待されることである。

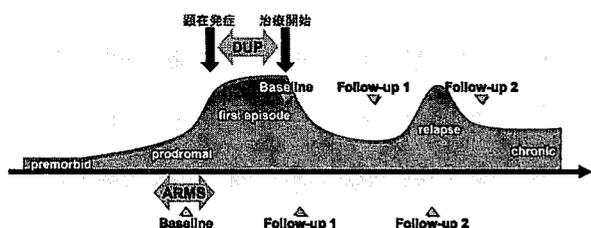


図1. 統合失調症の縦断的経過と早期介入研究

縦断的研究を通じ、臨床症状・認知機能障害とその背景にある神経生物学的変化を明らかにするとともに、客観的早期補助診断法および早期介入の効果を最大化する方法の開発を行う。

#### 4. 臨床研究の発展と臨床サービスの充実

これまで述べたように、すでに有効性が確認されている初回エピソード統合失調症への早期介入だけでなく、潜在的な意義が示唆され、エビデンスが示されつつある前駆期への早期介入を推進していくためには、臨床と研究が手を携えて発展することが重要である(図1)。筆者らは2006年から、ARMSの若年者を対象とした、わが国では数少ない専門臨床サービスである、Consultation and Support Service in Toyama (CAST)を行っている<sup>8)</sup>(因みに、英語の“cast”には「(ある方向に)向ける」、「投げかける」、「形を作る」など多くの意味があり、「cast a new light on… 新たな光明を投げかける」というふうに使われる)。CASTサービスの主な目的は、①ARMSが疑われる思春期・青年期の若者やその家族に対して、専門家による相談、診断、治療の機会を提供する、②すでに精神病を発症している患者に対して、エビデンスに基づいた医療をできるだけ早期に提供する(DUPを短縮する)、③統合失調症の発症リスクの神経生物学的基盤の解明に貢献する、④統合失調症前駆状態の、新しくかつより良い診断および治療法の開発に資する、ことである。本サービスの主体は、富山県心の健康センターとの共同による「こころのリスク相談」と、富山大学附属病院神経精神科の専門外来である「こころのリスク外来」である(図2)。2010年5月までに「こころのリスク相談」の利用者が60名、「こころのリスク外来」の受診者が60名となっている。「こころのリスク外来」の受診者には、同意が得られた場合は研究に参加してもらっており、その成果も徐々に現れつつあるところである。

#### 5. おわりに

今年のNature(1月7日号)のEditorialは、“A decade for psychiatric disorders”と題して、これからの10年における精神疾患研究の重要性を論じ、統合失調症などの精神疾患についての理解と治療を変革する機は熟していること、特に発症のリスクを同定し、重篤な障害へ発展することを防止するための介入に役立つバイオマーカーが必要であると説いている。これは筆者らが目指すところとよく一致している。精神医学を志す臨床家および研究者が増えることを願うものである。

#### 文 献

- 1) Nishii H, Yamazawa R, Shimodera S, et al. *Early Interv Psychiatry* 4: 182-188, 2010
- 2) Takahashi T, Suzuki M, Tanino R, et al. *Psychiatry Res* 154: 209-219, 2007
- 3) Takahashi T, Suzuki M, Zhou S-Y, et al. *Schizophr Res* 119: 65-74, 2010
- 4) Suzuki M, Zhou S-Y, Takahashi T, et al. *Brain* 128: 2109-2122, 2005
- 5) Suzuki M, Hagino H, Nohara S, et al. *Cereb Cortex* 15: 187-193, 2005
- 6) Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, et al. *Arch Gen Psychiatry* 66: 366-376, 2009
- 7) Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, et al. *Schizophr Res* 111: 94-102, 2009
- 8) Mizuno M, Suzuki M, Matsumoto K, et al. *Early Interv Psychiatry* 3: 5-9, 2009

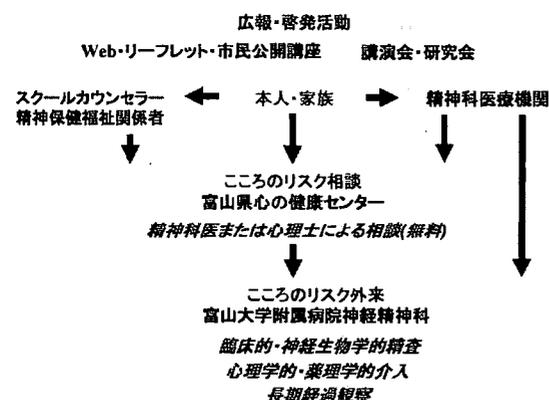


図2. CASTサービスにおける「こころのリスク相談」および「こころのリスク外来」の流れ