

特集 2 統合失調症研究アップデート—基礎研究から社会実装研究まで—

3. 統合失調症のバイオタイプ研究

橋本 亮太*, 松本 純弥*, 長谷川尚美*, 三浦健一郎*

抄録: バイオタイプは、症状に基づいた従来の診断法にとらわれない精神疾患の生物学的な分類のことである。この生物学的な分類は患者の測定データなどに基づいており、治療反応性との関連を検討し、最終的に新たな診断基準につながることを意図している。近年は特定の仮説に基づかずに、機械学習などの手法を用いて得られた分類研究が盛んとなっている。統合失調症のバイオタイプとしては、統合失調症において健常者と違いが認められる生物学的なフェノタイプである認知機能、神経生理機能、脳神経画像などの中間表現型が検討されることが多い。「症状と経過に基づく現在の診断の枠の中」のバイオタイプ I の例として、治療抵抗性統合失調症のクロザピン治療と統合失調症の認知機能障害があり、「症状と経過による現在の診断をまったく考慮しない」ですべての患者に対する共通のアウトカム指標に対する治療反応性を規定するバイオタイプ II があり、これらの現状と展望を概説する。

日本生物学的精神医学会誌 33 (4) : 194-200, 2022

Key words : biotype, schizophrenia, treatment resistant schizophrenia, cognitive impairment, diagnosis, COCORO, EGUIDE

はじめに

精神疾患の診断について、「診断とは何か?」という原点に戻って考えてみたい。筆者が医師になったときに、指導医より「診断とは治療の指針である」と教えられた。すなわち、治療を行うために必要な情報が診断であり、例えば分類学であること、病気の原因、症状、経過、病態、治療反応性、予後を説明するテクニカルタームであることよりも、治療に役立てるために行うことが診断であるという医学・医療の本質である。精神科の診断として広く用いられているのは、ICD と DSM である。これらの診断基準は、患者の症状と経過によって定義されており、客観的・科学的な基準は取り入られていない。この症状と経過を医師が診ることによって診断するため、その診断の一致率は十分に高いとはいえない。また、この症状と経過によって診断される精神疾患は、現在の治療でよくなる患者は 30 ~ 50% といわれており、こちらも十分に有効であるとはいえない。この原因として常に問題とされることは、精神疾患

の治療法は偶然見いだされたものであり、疾患の病態に基づく治療ではないため、限界があるということである。よって、精神疾患の病態を解明することが必要とされる。

今までに、精神疾患の病態として解明された例として、当時精神病といわれていた一群の患者から、梅毒トレポネーマによる感染症である神経梅毒が見いだされた。精神症状は、梅毒トレポネーマによる感染症の症状の一つであることが判明し、感染症と分類され、ペニシリン系抗菌薬による治療がなされるようになった。すなわち、原因不明な精神疾患の原因が同定されると、精神疾患から身体疾患になるということとなる。ほかにも、精神病症状があり精神病とされてきた患者の一群から、脳 CT 検査や MRI 検査などで、脳腫瘍や脳炎などが見いだされ、これらも精神疾患から身体疾患に分類され、治療されるようになった (図 1)。今までの医学・科学の発展により、このように一部の患者の病態が解明され、精神疾患から外れるという歴史が繰り返されているが、これらの精神症状を示す身体疾患を除外し

Biotype study of schizophrenia

* 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 精神疾患病態研究部 (〒 187-8553 東京都小平市小川東町 4-1-1) Ryota Hashimoto, Junya Matsumoto, Naomi Hasegawa, Kenichiro Miura : Department of Pathology of Mental Diseases, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1 Ogawa-Higashi, Kodaira, Tokyo 187-8553, Japan

【橋本 亮太 E-mail : ryotahashimoto55@ncnp.go.jp】

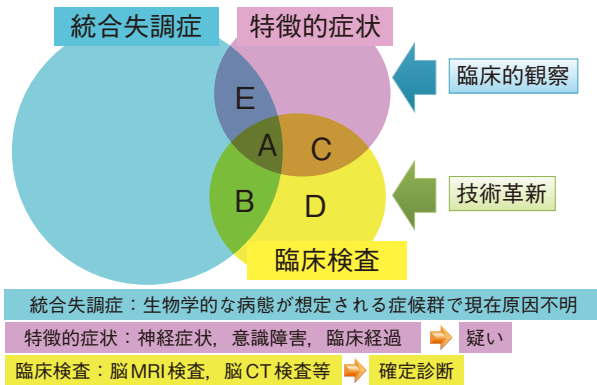


図1 統合失調症から外因性精神病の発見：脳腫瘍の例

た多くの現在の精神疾患患者については，未だ病態の解明がなされていない。そして，精神疾患の診断においては，器質的原因が同定されている外因性を除外することからなされるようになっている（図2）。

このような精神疾患の診断と治療の限界を踏まえたうえで，その病態を解明し，客観的診断法および新規の治療法を開発するためのバイオタイプについて概説する。

1. バイオタイプとは

バイオタイプは，症状に基づいた従来の診断法にとらわれない精神疾患の生物学的な分類のことである¹⁰⁾。この生物学的な分類は患者の測定データなどに基づいており，治療反応性との関連を検討し，最終的に新たな診断基準につながることを意図している。近年は特定の仮説に基づかずに，機械学習などの手法を用いて得られた分類研究が盛んとなっている。これは，大量のデータを測定できる測定技術の発展およびこれらのビッグデータを解析する技術の発展によるものであり，病態は不明であってもまずは分類するというデータ駆動型解析がなされるようになってきている。とはいっても，その精神疾患の分類は，ただ分ければよいものではなく，「診断すること＝治療の指針となること」のために行うことであり，バイオタイプを考えるうえでは，このような精神疾患研究の根本的な目的を踏まえる必要がある。

精神疾患におけるバイオタイプにはバイオタイプIとバイオタイプIIの2種類がある。前者は，「症状と経過に基づく現在の診断の枠の中」で，生物学的に再分類を行い，現在の診断の枠の中で治療反応性を規定するものである。後者は，「症状と経過による現在の診断をまったく考慮しない」で，生物学

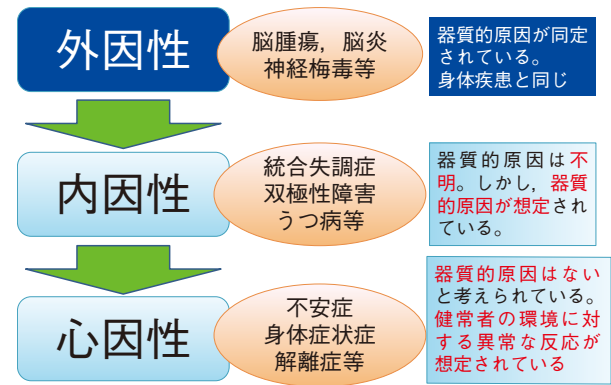


図2 精神疾患の原因論に基づく従来診断

的に再分類を行い，すべての患者に対する共通のアウトカム指標に対する治療反応性を規定するものである。

2. バイオタイプI： すでに確立しているバイオタイプとは

バイオタイプIとは，症状と経過による現在の診断の枠の中で，治療反応性を規定する生物学的な分類である。統合失調症を例にすると，すでに確立しているバイオタイプとして，治療抵抗性統合失調症に対するクロザピン治療と統合失調症の認知機能障害に対する治療がある。

治療抵抗性統合失調症（treatment resistant schizophrenia: TRS）の定義は，「複数の抗精神病薬」を「十分用量」，「十分期間」服用しても「改善が認められない」，統合失調症患者を指す。この治療抵抗性統合失調症は，統合失調症患者の中で，抗精神病薬治療に対する反応性不良（クロルプロマジン換算 600mg/ 日以上抗精神病薬を4週以上服用して反応が不十分であることが2種類以上），または，耐容性不良（非定型抗精神病薬の単剤治療で十分改善せず錐体外路系副作用により十分増量できない）という生物学的な薬剤反応性で規定されている。そして，クロザピンは治療抵抗性統合失調症に唯一適応がある抗精神病薬であり，日本神経精神薬理学会の統合失調症薬物治療ガイドラインをはじめ世界中のガイドラインにおいて「治療抵抗性統合失調症＝クロザピン治療」として推奨されている⁸⁾。このように生物学的に分類できる一部の統合失調症患者（治療抵抗性統合失調症患者）においては，クロザピンが有用であるエビデンスがあることから，この治療抵抗性診断＝バイオタイプであるといえる。しかし，この治療抵抗性統合失調症は，DSMにおいてもICDにおいても診断基準として取り入れられ

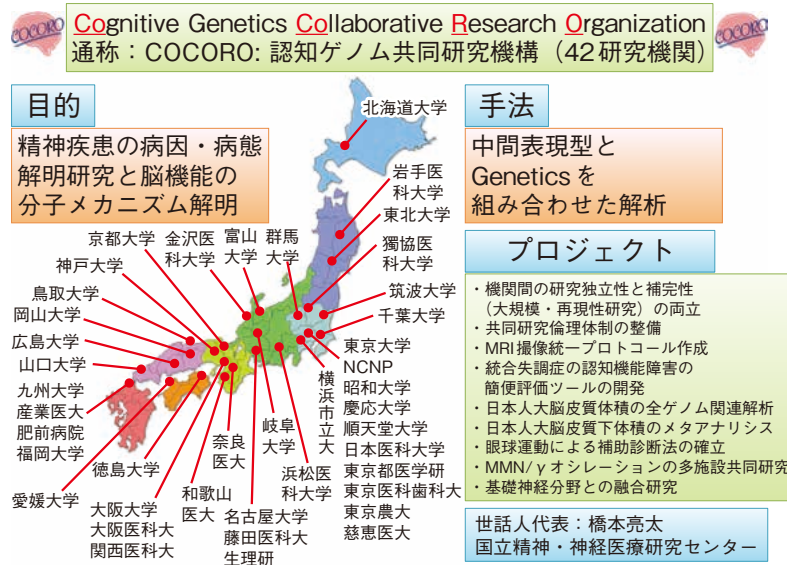


図3 Cognitive Genetics Collaborative Research Organization (認知ゲノム共同研究機構: COCORO) 概要 (文献4より著者作成)

ていない。すでに治療の指針として確立している治療抵抗性統合失調症が、精神疾患の診断体系に入っていないことは、本質的な問題といえる。この問題については、最後に述べたいと思う。

統合失調症薬物治療ガイドラインでは、「統合失調症の認知機能障害に対して推奨される薬物治療はあるか?」という臨床疑問があり、「適切な用量の第二世代抗精神病薬を単剤で使用し、抗コリン薬やベンゾジアゼピン系薬の併用を少なくすることが認知機能障害を改善するために推奨される」とされている⁸⁾。このようにガイドラインで推奨される治療法があるにもかかわらず、認知機能障害のある統合失調症患者を同定する方法が今までなかった。そこで、日本の生物学的精神医学研究を行う主な研究機関の多施設共同研究体である COCORO (図3) では、統合失調症の認知機能障害の診断を診療場で簡単に約15分で施行可能な方法を開発した。この方法は、WAIS-IIIの簡略版とJART (Japanese adult reading test) の差を認知機能障害とするものであり、重症度分類も行っている²⁾。多様な認知機能障害のすべてを測定するものではなく、あくまでもスクリーニングレベルであるが、実臨床で使用するためにはこれ以上時間をかけることは現実的ではない。このような治療法のある患者を見分ける方法は、それ自体が本質的に診断であり、バイオタイプであることはいうまでもない (図4)。

3. バイオタイプ I : 今後確立していくべきバイオタイプとは

統合失調症においては、患者を診たときの独特な印象としてプレコックス感というものがあるといわれてきた。一方で、このプレコックス感を症状として定義することはできず、診断基準にも取り入れられていない。統合失調症の生理的な障害である眼球運動の障害は、このプレコックス感に関係しているのではないかとされている³⁾。統合失調症の眼球運動異常については古くから知られており、定量的に測定が可能であり、眼球運動の障害は労働時間の少なさに関連し、その相関には視覚性の認知が介在していることが報告されている⁶⁾。このことから、眼球運動そのものや視覚性の認知の障害を改善することがその社会機能の改善に寄与する可能性が示唆され、バイオタイプの候補といえる。実際に、統合失調症の認知矯正法については、その認知機能障害を改善する治療法としてエビデンスがある。現在、筆者らは、日本医療研究開発機構医工連携・人工知能実装研究事業のサポートを受けて、眼球運動と認知機能を臨床現場でタブレットを用いて簡便に測定できる統合失調症の補助診断医療機器プログラムの開発を行っている (図5)。これが臨床現場に応用されるようになれば、そこで初めてバイオタイプとして確立したといえる。

脳MRIを用いた精神疾患の判別ではMRIの機種間差が大きく難しいとされてきたが、COCOROで

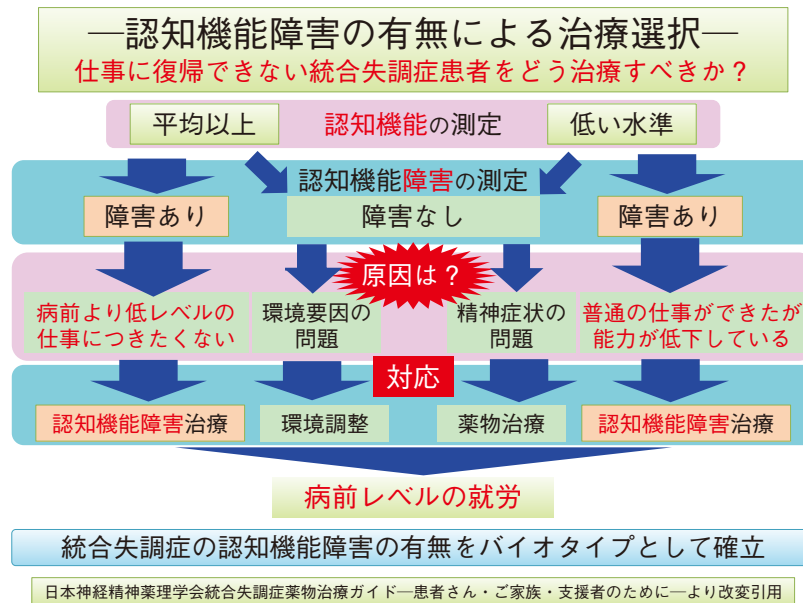


図4 認知機能障害の有無による統合失調症の治療法選択 (文献9より改変引用)

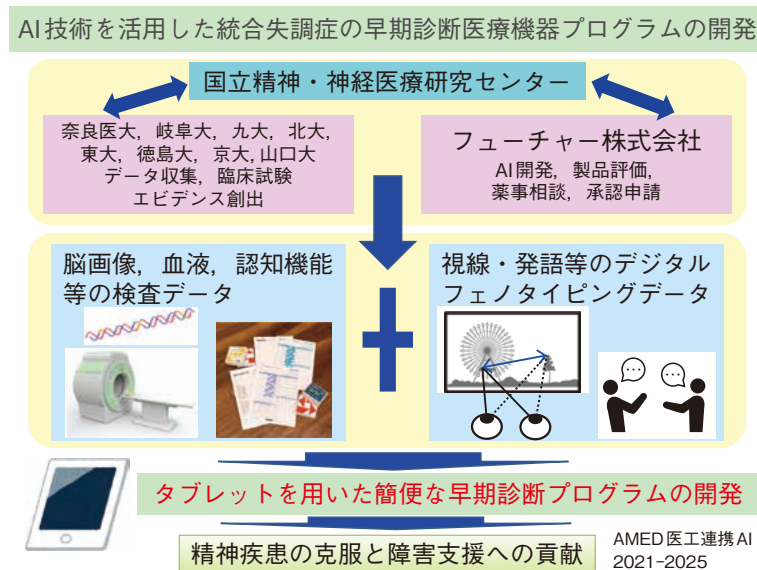


図5 統合失調症診断医療機器プログラム研究概要 (文献5より著者作成)

は機種間差を補正する方法を開発し、統合失調症において健常者と比較して特徴的に体積が小さい部位を測定することにより、73%程度の判別が可能となることを統合失調症 516 例、健常者 1,225 例のデータを用いて示してきた⁷⁾。これは、脳病態を可視化したものであり、今後、臨床応用に向けた取り組みが期待される。

4. バイオタイプⅡ： 症状ではなく社会機能を共通アウトカムとして 規定することとは

バイオタイプⅡとは、「症状と経過による現在の診断をまったく考慮しない」で、生物学的に再分類を行うものである。例えば、統合失調症において認められる認知機能障害は、双極性障害や、うつ病においても頻度や重症度は少ないものの認められる(図6)。このように、どの疾患でも認められるよう

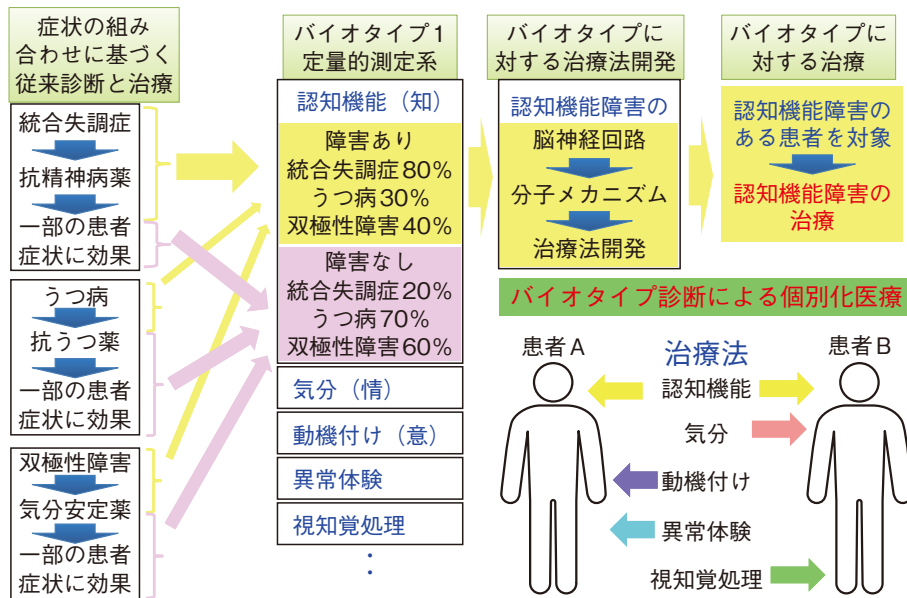


図6 症状でなく社会機能を共通アウトカムとしたバイオタイプ開発

な指標がバイオタイプⅡの候補となる。そして、何らかの生物学的な指標を用いてデータ駆動的に患者を分類する研究報告は多数認められる。一方で、バイオタイプとして規定するためには、現在、症状によって規定されているさまざまな疾患の患者に対して同じ治療反応性（アウトカム）の指標を規定する必要があるため、現実的には難しいところがある。例えば、統合失調症においては、治療反応性を、陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale：PANSS）を用いて行っていることが多く、うつ病ではハミルトンうつ病評価尺度（Hamilton Depression Scale：HAMD）を用いることが多いため、共通の指標がないという問題があるためである。今後は、労働状態やQOLなどの社会機能を共通のアウトカムにした研究を行うことにより、現在の診断の枠組みを超えたバイオタイプ診断ができるようになり、個別化医療につながると考えられる（図6）。この研究を行うためには、研究手法と患者の治療を標準化していくことが必要であると考えられ、前者はCOCOROでの取り組みが、後者は精神科治療ガイドラインの普及・教育・検証活動であるEGUIDEプロジェクト¹⁾の取り組みが、日本で進められている。

おわりに

「治療の指針としての新しい診断はすでにある」ことを治療抵抗性統合失調症のクロザピン治療を例に示した。一方で、まだこれが精神疾患の診断基準

となっていないという現状がある。これは筆者の推測でしかないが、これらの診断基準を作成するグループは診断のための診断にこだわるあまり、診断は治療の指針であることを忘れてしまっているのではないだろうか。そしてこのような治療に結び付く客観的な所見を診断基準に取り込むことを考えない診断基準で診療・研究を行う限りは、いつまでたっても治療の指針としての新しい診断は生まれ不会ではないだろうか。このように、未来の精神科診断は実はすでに確立していること、そしてそれに気がついていないことが精神科領域のもっとも大きな問題と思われる。医学が発展し、複雑化し広がりを持ち、それぞれのパートについて専門家でなければわからないというような状況になっており、個人ですべてを把握して研究を行うことはもはやできない状況になっている。そうすると、全体を俯瞰することができず、全体の一部のパーツのみで完成することをめざすようになり、そうすることにより、精神医学に科学を取り入れることができなくなってしまっているのではないだろうか。すでにあるバイオタイプが診断に取り入れられていないということは、今バイオタイプの研究を行って見いだしたとしても、それは診断に取り入れられることはなく、そうするとそれが患者の治療に生かされることはなくなる可能性がある。最終ゴールである一人一人の患者がよくなって、幸せになるということに向けて、今一度、そのためにそれぞれが何をやるべきなのかということを考えて、分類ではなく、統合に向かうべきではないかと思われる。

そのための真のバイオタイプ発見のための道は、自身の研究で得られた結果であるバイオタイプ候補をみながら患者の診療を行い、その経験から得られた精神疾患の診断分類仮説を持ってバイオタイプ研究を行うことではないだろうか。筆者は、自身の外来で詳細な検査を患者に行い、その結果を患者にフィードバックして、そこからアイデアを得て研究を行い、それを患者にフィードバックして長期的な経過を診ることを行ってきた。まだ、道半ばではあるが、地道に研究と臨床を一体化して進めていくことのみが、精神疾患の解明のための唯一の道と信じている。ご興味のある先生がおられましたら、見学など行っておりますので、お問い合わせください (ryotahashimoto55@ncnp.go.jp)。精神疾患の克服の志を持つ仲間を歓迎いたします。

謝辞：本研究の実施にあたってご協力くださった被験者の方々、COCORO と EGUIDE プロジェクトの共同研究者の方々のご協力に感謝いたします。

文 献

- 1) EGUIDE プロジェクトチーム (2018) EGUIDE プロジェクト. (<https://byoutai.ncnp.go.jp/eguide/>)
- 2) Fujino H, Sumiyoshi C, Yasuda Y, et al (2017) Estimated cognitive decline in patients with schizophrenia : A multicenter study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 71 (5) : 294-300.
- 3) Hashimoto R (2021) Do eye movement abnormalities in schizophrenia cause Praecox-Gefühl? *Psychiatry Clin Neurosci*, 75 (3) : 79-80.
- 4) 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所精神疾患病態研究部 (2017) COCORO. (<https://byoutai.ncnp.go.jp/cocoro/>)
- 5) 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所精神疾患病態研究部 (2022) 統合失調症診断医療機器プログラム研究. (<https://byoutai.ncnp.go.jp/sdm/>)
- 6) Morita K, Miura K, Kasai K, et al (2020) Eye movement characteristics in schizophrenia : A recent update with clinical implications. *Neuropsychopharmacol Rep*, 40 (1) : 2-9.
- 7) Nemoto K, Shimokawa T, Fukunaga M, et al (2020) Differentiation of schizophrenia using structural MRI with consideration of scanner differences : A real-world multi-site study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 74 (1) : 56-63.
- 8) 日本神経精神薬理学会 (2016) 統合失調症薬物治療ガイドライン. 医学書院, 東京.
- 9) 日本神経精神薬理学会 (2018) 統合失調症薬物治療ガイド. じほう, 東京.
- 10) 日本精神神経学会, 日本生物学的精神医学会, 日本神経精神薬理学会, 他 (2018) 精神疾患の克服と障害支援にむけた研究推進の提言. 日本精神神経学会精神医学研究推進委員会. (https://www.jspn.or.jp/modules/forpublic/index.php?content_id=51)

■ ABSTRACT

Biotype study of schizophrenia

Ryota Hashimoto, Junya Matsumoto, Naomi Hasegawa, Kenichiro Miura

Department of Pathology of Mental Diseases, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry

Biotype is a biological classification of psychiatric disorders that is not limited to conventional diagnostic methods based on symptoms. This biological classification is based on patient measurement data, and is intended to examine the relationship with treatment responsiveness and eventually lead to new diagnostic criteria. In recent years, classification studies that are not based on a specific hypothesis, but are obtained using methods such as machine learning, have become popular. As a biotype of schizophrenia, intermediate phenotypes such as cognitive function, neurophysiological function, and brain neuroimaging, which are biological phenotypes that differ from normal subjects in schizophrenia, are often considered. Examples of biotype I, “within the framework of the current diagnosis based on symptoms and course,” include clozapine treatment of treatment-resistant schizophrenia and cognitive dysfunction in schizophrenia, while biotype II, “without any consideration of the current diagnosis based on symptoms and course,” defines treatment responsiveness to a common outcome measure for all patients. The current status and prospects of Type I and II will be outlined.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 33 (4) : 194-200, 2022)
