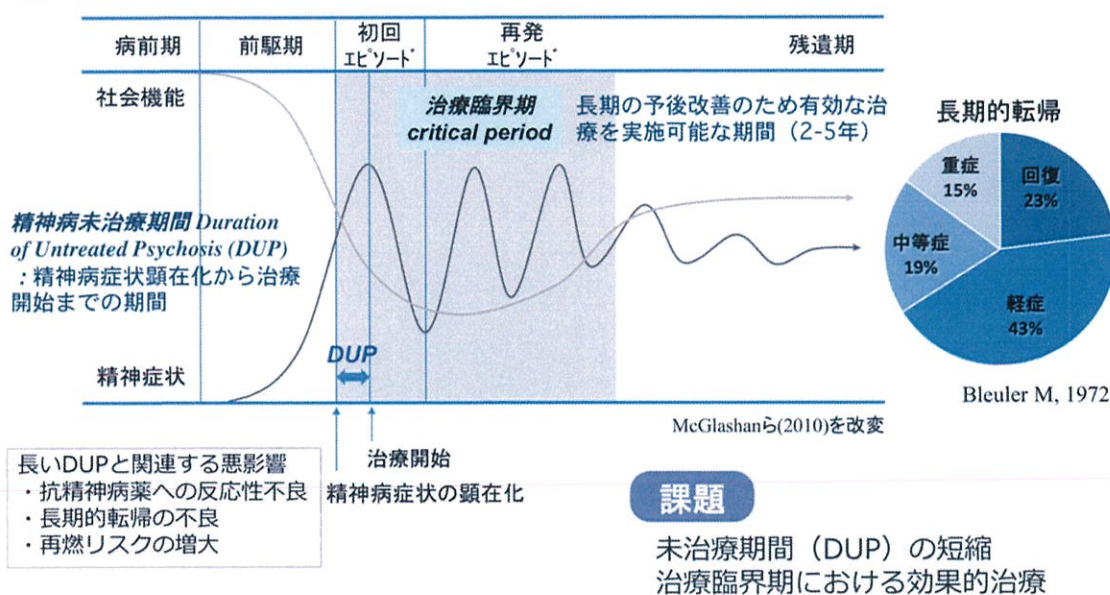


# 統合失調症における進行性脳病態と治療戦略

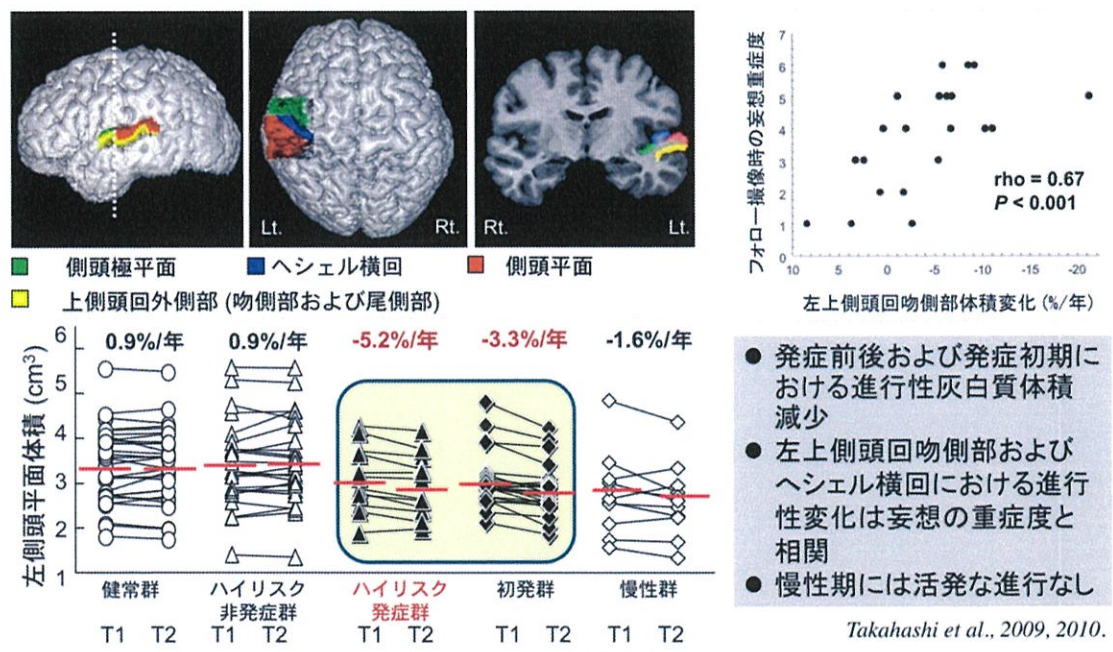
富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学・准教授・高橋 努

統合失調症は思春期後期から青年期に好発し、長期にわたる社会機能の不良をきたす代表的な精神疾患であるが、早期の治療開始により精神病未治療期間を短縮することで、長期的転帰の改善や再発率の低下が期待される（図1）。また現行の薬物治療では陰性症状や認知機能障害に対する効果が十分とは言えず、心理社会的治療に加え、より有効性の高い治療薬の開発が望まれる。

図1. 統合失調症の臨床経過



磁気共鳴画像 (MRI) などを用いた脳形態画像研究により、統合失調症患者における前頭-側頭-辺縁系領域に軽微ながら灰白質体積減少がみられることが明らかとなり、その組織病理学的基盤として錐体細胞の樹状突起棘の減少や抑制性介在ニューロンの密度減少などが推定される。さらに近年の縦断的な脳画像研究により、統合失調症患者では病初期（顕在発症の前後から初回エピソード中）に前頭-側頭領域を中心に比較的活発な進行性灰白質減少が生じることが見出された。これらの進行性変化には部位特異性があり、脳部位毎に異なる臨床症状と関連することが示唆される。すなわち上側頭回の進行性変化は幻覚や妄想といった陽性症状の重症化（または改善不良）との関連が報告されるのに対し（図2），前頭前野の変化は陰性症状や認知機能障害と関連するようである。これらの進行性変化の機序は不明だが、思春期から青年期における脳の成熟過程の異常（過剰なスナプス刈り込みや髄鞘化の障害）が関連する可能性がある。



**図2. 精神病性障害の疾患経過中にみられる上側頭回の変化.** 精神病ハイリスク群の側頭平面において発症前後 [初回MRI撮像 (T1) と約2年後のフォロー撮像 (T2) の間] に年間5.2%の灰白質体積減少を認める.

統合失調症の長期的転帰を改善するための取り組みとして、1) 病初期の診断精度向上により未治療期間を短縮すること、および2) 治療臨界期の進行性脳病態に対する効果的な治療法を開発することが重要と思われる。1) の診断精度向上のためには、生物学的な所見による客観的な補助診断法の確立が有効と考えられ、我々のグループは頭部 MRI 所見により初回エピソードの統合失調症患者と健常者を 8 割程度の精度で判別可能であることを見出した。さらに多施設共同研究により、頭部 MRI 所見を用いて精神病ハイリスク群における将来の精神病移行リスクを予測する試みを行っている。2) の進行性脳病態に対する治療法開発においては、統合失調症で推定される脳組織学的変化を軽減または改善することが治療目標のひとつになるとと思われる。我々は抗精神病薬の適切な使用が進行性の脳灰白質体積減少を抑制することを示したが、高用量の抗精神病薬により進行性変化が助長されたとの報告もある。サルを用いた動物実験において、抗精神病薬の慢性投与により脳重量の低下およびグリア細胞数の減少などの組織学的変化が報告されており、抗精神病薬と統合失調症の進行性脳病態との関連については一定の見解には至っていない。今後の統合失調症治療薬の開発においては、神経保護作用を持つ薬剤などを候補とし、*in vitro* での評価系に加え、病態仮説に基づくモデル動物で行動変化および脳組織学的な変化を評価することが重要と思われる。

## 略歴

### [学歴]

1996年3月 富山医科薬科大学医学部医学科 卒業

2002年3月 富山医科薬科大学大学院医学研究科 修了

### [職歴]

1996年5月～1997年9月 富山医科薬科大学附属病院 精神科医員

1997年10月～1998年3月 谷野呉山病院医師

2002年4月～2002年9月 富山医科薬科大学医学部 神経精神医学講座助手

2002年10月～2003年4月 呉羽神経サナトリウム精神科医師

2003年6月～2006年3月 富山医科薬科大学医学部 神経精神医学講座助手

2006年4月～2012年4月 富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学講座助手  
(学校教育法改正で2007年4月より助教)

2007年10月～2009年9月 メルボルン大学メルボルン神経精神センター客員研究員

2012年5月～2014年1月 富山大学附属病院神経精神科講師

2014年2月～現在 富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学講座准教授

### [資格]

博士（医学），精神保健指定医，精神科専門医・指導医

### [所属学会]

日本精神神経学会，日本生物学的精神医学会（評議員），日本統合失調症学会（評議員），  
日本精神保健・予防学会，International Early Psychosis Association

### [受賞歴]

2006年 日本精神神経学会 精神医学奨励賞

2010年 日本統合失調症学会 学術賞 最優秀賞

2015年 統合失調症研究会 研究助成 最優秀賞

2015年 とやま賞（学術研究部門）