

統合失調症における脳形態の疾患進行パターン:薬物治療抵抗例におけるステージ進行

Disease Progression Patterns of Brain Morphology in Schizophrenia: More Progressed Stages in Treatment Resistance

曾根 大地^{1,2}、Alexandra Young³、品川 俊一郎¹、津川 幸子⁴、岩田 祐輔⁴、垂水 良介⁴、尾久 守侑⁴、本多 葉⁴、越智 涼⁴、松下 佳鈴⁴、上野 文彦⁴、本藤 伸章⁴、是木 明宏⁴、Edgardo Torres-Carmona⁵、Wanna Mar⁵、Nathan Chan⁵、小泉 輝樹⁴、加藤 英生⁴、楠戸 恵介⁴、Vincenzo de Luca⁵、Philip Gerretsen⁵、Gary Remington⁵、女屋 光基⁴、野田 賀大⁴、内田 裕之⁴、三村 將⁴、繁田 雅弘¹、Ariel Graff-Guerrero⁵、中島 振一郎⁴

1 東京慈恵会医科大学 精神医学講座

2 Department of Clinical and Experimental Epilepsy, UCL Queen Square Institute of Neurology, London, United Kingdom

3 Department of Neuroimaging, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, United Kingdom

4 慶應義塾大学医学部 精神・神経科学教室

5 Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, Canada

[Schizophrenia Bulletin 2023 Nov 25: sbad164. doi: 10.1093/schbul/sbad164.]

【目的】統合失調症における疾患の不均一性と進行の可能性を考慮すると、各患者における神経生物学的サブタイプと進行パターンを同定することは、新規バイオマーカーにつながる可能性がある。特に、薬物治療抵抗性統合失調症 (TRS) は従来の薬物療法に対する反応が乏しく、深刻な社会的・経済的負担を伴うグループであり、その神経生物学的基盤を明らかにする必要がある。本研究では、データ駆動型の機械学習モデルを用いて統合失調症の脳形態変化の疾患進行パターンを解析し、個人レベルでのサブタイプとステージ進行度を同定し、治療抵抗性やクロザピン治療を含む臨床データとの関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】この横断的国際多施設研究では、治療反応性あるいは治療抵抗性の統合失調症患者 177 名 (TRS: 98 名、non-TRS: 79 名) を対象とし、3 次元 T1 強調 MRI による脳構造画像を解析した。FreeSurfer により算出された皮質厚と皮質下容積は、73 人の健常対照者のデータを用いて年齢と性別の補正をした上で z スコアに変換された。Subtype and Stage Inference (SuStaIn) による機械学習アルゴリズムを用いて、データ駆動型のサブタイプ分類とステージ進行度推定が行われた。

【結果】SuStaIn は次の 3 つの異なるサブタイプを同定した。(1)皮質下容積減少 (SC) 型 (73 人): 皮質下構造の容積減少が最初に起こり、その後、中程度の皮質菲薄化が起こるタイプ。(2)淡蒼球肥大/皮質菲薄化 (GP-CX) 型 (42 人): 淡蒼球の肥大が最初に起こり、その後皮質の菲薄化が続くタイプ。(3)皮質菲薄化 (pure CX) 型 (39 人): 島皮質と外側側頭葉皮質の菲薄化が最初に起こるタイプ。残りの 23 人の患者は、ベースラインの進行段階 (変化なし) に割り当てられた。病期進行については、84 段階に分類するモデルが算出され、TRS では non-TRS よりも有意に病期が進行していた ($P=0.001$)。また、GP-CX 型は pure CX 型よりも病期ステージが早期であった ($P=0.009$)。一方、サブタイプと治療抵抗性の間には直接の関連はなかった。クロザピン治療群では、非使用群に比べてステージがより進行している傾向があった。PANSS や発症年齢、罹病期間、年齢・性別、教育歴、抗精神病薬用量 (CP 換算) については、サブタイプおよびステージともに関連を認めなかった。

【結論】本研究は統合失調症の脳形態変化の進行パターンについて 3 つの異なるサブタイプを同定した。TRS では non-TRS に比べてより進行した病期を認めた。GP-CX 型はより早期の病期を示したが、それ以外はサブタイプと臨床的特徴との間に関連は認められなかった。これらの結果は、TRS の神経基盤に関する新たな知見を提供し、臨床的な個人レベルのバイオマーカーにつながる可能性がある。