

臨床ゲノム解析による治療抵抗性統合失調症の層別化

吉川 茜¹⁾, 西岡将基^{1, 2)}

- 1) 順天堂大学 医学部 精神医学講座
- 2) 順天堂大学 医学部 気分障害分子病態学講座

【研究の背景】

統合失調症患者の約 3 分の 1 は現存の抗精神病薬が無効な治療抵抗性統合失調症 (Treatment-resistant schizophrenia: TRS) であり¹⁾、初回エピソード統合失調症の患者に限定した場合、約 4 分の 1 が TRS と報告されている²⁾。TRS 治療薬は現状ではクロザピン以外に存在しないが、無顆粒球症や心筋炎等の重篤な副作用のため、本邦では導入への遅れが目立ち、多くの TRS 患者が治療臨界期を逃している。自我障害は病期を問わず前駆期から継続的に存在する本症の中核症状であるが³⁻⁷⁾、現行の抗精神病薬による改善に乏しいことが報告されており、我々の予備的検討において、クロザピンにより自我障害が改善した TRS 症例が複数例存在したことから、自我障害に注目して TRS の臨床ゲノム解析を行った。

【目的】

自我障害に注目した精神症候学的解析や縦断経過の臨床解析を行い、クロザピンによる早期治療が望まれる一群の層別化を目指すとともに、層別化された患者群について遺伝学的解析を行い、効果量の高い原因変異を同定し、新規治療戦略の創出につながる知見を得ることを目的とする。

【方法】

(1) TRS 臨床亜型の抽出

順天堂大学医学部附属順天堂医院または順天堂大学医学部附属越谷病院に通院または入院中の 14 歳から 75 歳までの TRS 患者で、研究への同意が得られた TRS 患者 40 名とし、臨床経験 5 年以上の精神科医師 2 名以上が精神医学的面接を行い、幻聴や妄想といった本症の診断的特徴以外に、発症年齢、初発症状、先行する一次性陰性症状の有無を含む縦断経過、考想伝播、考想化声、被影響体験等の自我障害の有無、昏迷の有無等について、臨床特徴を階層的クラスタ分析により解析した。

(2) TRS 臨床亜型のエクソーム解析

クロザピン加療前後で自我障害の改善が得られた患者を TRS 亜型と定義し、NextSeq を用いてエクソーム解析を行い、濃縮されたフェノタイプにおいて同定された原因変異の機能予測やパスウェイ解析を行う。

【結果】

TRS 患者では、先行研究結果と同様、発症年齢が低い傾向にあり (19.6 ± 5.4 歳)、縦断経過では、一次性陰性症状の先行を 41.5% に認めた。また、TRS 患者では、考想伝播等の思考領域の自我障害を 32.5% に認めたが、身体的被影響体験を呈する患者は 20% であった。このうち、思考領域の自我障害と身体的被影響体験を有する患者はそれぞれ別のクラスターに分類されたが、共にクロザピン反応性であった。ゲノム解析については現在進行中である。

【考 察】

192 疫学研究のメタ解析結果 (n=708,561) では、統合失調症の発症年齢は 25 歳と報告されているが、本研究の対象となった TRS 患者では、発症年齢が 5 年以上低く、先行研究結果と一致した⁸⁾。一次性陰性症状が先行する患者の割合については、初回エピソードの約 15%、本症全体では約 25%と報告されているが⁹⁾、本研究の TRS 患者では 41.5%とより多数に認めた。先行性陰性症状は TRS の治療上重要な標的症狀と考えられたが、現状陰性症状のみで統合失調症の診断に至ることは難しく、今後の課題と考えられた。また、自我障害について、TRS 患者では、思考領域の自我障害を呈するものが 32.5%と、統合失調症 (7%-29%)^{10, 11)}よりも多く、本症の中核的症狀でありながら、治療抵抗性となりやすい可能性が示唆された。一次性陰性症状は自我障害との関連が報告されており、ゲノム解析結果から両者に共通した病態基盤を見出せるか検討したい。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究のゲノム解析については現在進行中であり、今後、思考領域の自我障害および身体的被影響体験を有する TRS 患者でクロザピンへの良好な反応を示した患者群のゲノム解析により、早期にクロザピンによる治療が望まれる一群の病態基盤への手がかりを得ることが出来ると考えている。また、前駆期を含め病期間わず存在する本症の自我障害に着目した初の TRS における臨床ゲノム解析であり患者の早期発見・早期治療の観点からも臨床的意義が高いと考える。

【参考・引用文献】

1. Howes, O. D. et al. Treatment-resistant schizophrenia: treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *American Journal of Psychiatry* 174, 216-229 (2017).
2. Siskind, D. et al. Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* 220, 115-120 (2022).
3. Koehler, K. G. & Steigerwald, F. Consistency of Kurt Schneider-oriented diagnosis over 40 years. *Archives of general psychiatry* 34, 51-55 (1977).
4. McGorry, P. D., Campbell, R. & Copolov, D. L. The Zelig phenomenon: a specific form of identity disturbance. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 21, 532-538 (1987).
5. Nelson, B. et al. A disturbed sense of self in the psychosis prodrome: linking phenomenology and neurobiology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 33, 807-817 (2009).
6. Nelson, B. et al. Testing a neurophenomenological model of basic self disturbance in early psychosis. *World Psychiatry* 18, 104 (2019).
7. Feyaerts, J. & Sass, L. Self-Disorder in Schizophrenia: A Revised View (1. Comprehensive Review-Dualities of Self- and World-Experience). *Schizophrenia bulletin*, sbad169 (2023).
8. Solmi, M. et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Molecular psychiatry* 27, 281-295 (2022).
9. Kirkpatrick, B., Buchanan, R. W., Ross, D. E. & Carpenter, W. T. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 58, 165-171 (2001).
10. Zaman, R. U., Ghosh, P. & Khasnobish, M. Prevalence and frequency of first rank symptoms in patients of schizophrenia attending tertiary care center in north-eastern part of India. *International Journal of Indian Psychology* 8 (2020).
11. Burgin, S., Reniers, R. & Humpston, C. Prevalence and assessment of self-disorders in the schizophrenia spectrum: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports* 12, 1165 (2022).