

統合失調症における正常圧水頭症の有病率調査、及び共通する病態の解明

吉野祐太

愛媛大学附属病院・精神科

【研究の背景】

正常圧水頭症 (iNPH) は、前頭葉徴候を中心とする認知機能障害、歩行障害、尿失禁を 3 主徴とする治療可能な認知症疾患であるが、統合失調症の症状および薬剤の副作用として、iNPH と同様の症状を呈することがある¹⁾。私は 60 歳以上の統合失調症患者を対象に、iNPH の 3 主徴と精神症状、服薬状況を調査し、14.3%が iNPH と診断され、日本人の一般人口の有病率 0.5-2.9%と比較すると、4-20 倍の有病率であったことを報告し^{2,3)}、統合失調症において iNPH 症状に注意する必要があることを報告した。

【目 的】

これまでの研究参加者の総数が 59 例であったため、症例数を増やして iNPH および、AVIM (asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI) の有病率を検討すること、遺伝学的なリスク因子が有病率の高さに関与していないかを検討することを研究の目的とした。AVIM は将来、iNPH に発展しやすいことが報告されている⁴⁾。

【方 法】

<有病率調査>

愛媛大学附属病院、十全ユリノキ病院、松風病院に外来通院中の60歳以上の統合失調症患者を対象に、以下の検査を行い (BPRS、DIEPSS、iNPHGS、頭部 CT)、iNPH、AVIM の判定、およびその発症に関与する背景因子を検討した。

<遺伝学的な解析>

iNPH に関連すると報告されている TSKU 遺伝子の SNPs (rs1149621、rs3740772)⁵⁾、SFMBT1 遺伝子の CNV⁶⁾ を解析対象とし、qPCR 法で解析した。

【結 果】

今回の研究では 68 名が研究に参加され、過去の症例と合わせて統合失調症 127 名を解析対象とした。その結果、10/127 (7.9%) が iNPH であり、15/127 (11.8%) が AVIM であった。TSKU 遺伝子の SNPs、SFMBT1 遺伝子の CNV は iNPH 群、AVIM 群においてリスクアレル、CNV の保有率に有意差はなかった。非 iNPH 群と比較して、iNPH 群で有意に罹病期間が長かった。

【考 察】

一般人口における iNPH の有病率が 0.2-2.9%、AVIM の頻度が 0.5-1.0% であることから統合失調症患者において iNPH、および AVIM の頻度が高いことが示唆された。TSKU 遺伝子の SNPs、SFMBT1 遺伝子の CNV といった既知の NPH 発症のリスクではこの頻度の高さは説明できず、iNPH 群で統合失調症の罹病期間が長いことより、発症後の脳の病理学的変化、

および後天的な遺伝学的変化であるエピジェネティックな変化が発症に影響を与える、もしくは抗精神病薬を含む内服薬の影響を考えている。AVIM はそうでない群と比較して、有意に iNPH に移行しやすいことが報告されているため、AVIM 群を前向きに追っていき、統合失調症患者でも発症しやすいかを検討する必要がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

今回の研究結果から、統合失調症患者で iNPH、AVIM の頻度が高いことが示唆された。統合失調症は陰性症状からさまざまな身体科への受診につながりにくく、iNPH 症状も同様に見逃されている可能性がある。今回の研究結果を学会、論文発表することで臨床医への周知を行うことは意義があると考えられる。また、今後検討しているエピジェネティックな変化を通じた共通の病理学的な基盤の解析を進めることは、統合失調症の一部の病態を説明すると考えている。

【参考・引用文献】

1. Hsu WY, Muo CH, Ma SP, Kao CH. Association between schizophrenia and urinary incontinence: A population-based study. *Psychiatry Res.* 2017 Feb;248:35-39.
2. Yoshino Y, Yoshida T, Mori T, Hirota S, Iga J, Ueno S. Risk of idiopathic normal pressure hydrocephalus in older inpatients with schizophrenia. *Int Psychogeriatr.* 2016 May;28(5):863-8.
3. Yoshino Y, Yoshida T, Morino H, Nakamura M, Abe M, Omachi H, Inoue S, Miyoshi Y, Tachibana Y, Yamauchi N, Takeda N, Mizobuchi M, Ozaki Y, Ochi S, Iga J, Ueno SI. Prevalence of possible idiopathic normal pressure hydrocephalus in older inpatients with schizophrenia: a replication study. *BMC Psychiatry.* 2020 Jun 1;20(1):273.
4. Iseki C, Takahashi Y, Adachi M, Igari R, Sato H, Koyama S, Ishizawa K, Ohta Y, Kato T. Prevalence and development of idiopathic normal pressure hydrocephalus: A 16-year longitudinal study in Japan. *Acta Neurol Scand.* 2022 Nov;146(5):680-689.
5. Ito N, Riyadh MA, Ahmad SAI, Hattori S, Kanemura Y, Kiyonari H, Abe T, Furuta Y, Shinmyo Y, Kaneko N, Hirota Y, Lupo G, Hatakeyama J, Abdulhaleem M FA, Anam MB, Yamaguchi M, Takeo T, Takebayashi H, Takebayashi M, Oike Y, Nakagata N, Shimamura K, Holtzman MJ, Takahashi Y, Guillemot F, Miyakawa T, Sawamoto K, Ohta K. Dysfunction of the proteoglycan Tsukushi causes hydrocephalus through altered neurogenesis in the subventricular zone in mice. *Sci Transl Med.* 2021 Mar 31;13(587):eaay7896.
6. Sato H, Takahashi Y, Kimihira L, Iseki C, Kato H, Suzuki Y, Igari R, Sato H, Koyama S, Arawaka S, Kawanami T, Miyajima M, Samejima N, Sato S, Kameda M, Yamada S, Kita D, Kaijima M, Date I, Sonoda Y, Kayama T, Kuwana N, Arai H, Kato T. A Segmental Copy Number Loss of the SFMBT1 Gene Is a Genetic Risk for Shunt-Responsive, Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (iNPH): A Case-Control Study. *PLoS One.* 2016 Nov 18;11(11):e0166615.