

統合失調症と緑内障における網膜菲薄化・血管病態機序の異同解明を通じた診療技術開発

小松 浩

東北大学病院 精神科

【研究の背景】

近年、統合失調症を対象として光干渉断層計 (optical coherence tomography: OCT) を用いた網膜解析研究が増加しており、統合失調症患者では網膜の菲薄化や網膜表在血管密度の異常が報告されている¹⁻³⁾。

一方、我が国において緑内障は失明原因の第 1 位であり、40 歳以上の約 5% が罹患しているとされている。さらに、緑内障患者において統合失調症の有病率が高いことが報告されている。緑内障においても網膜の菲薄化が観察されるが、統合失調症における網膜変化との相違については、これまで十分な検討がなされていない。

【目 的】

本研究は、OCT を用いて、統合失調症と緑内障の網膜病理の異同を解明することを目的としている。これにより、統合失調症の病態理解と緑内障の早期発見・介入に役立つことが期待される。

【方 法】

本研究では、2022 年 4 月から 2025 年 8 月にかけて、計 59 名をリクルートした。内訳は、東北大学病院およびその関連医療機関に通院または入院中の統合失調症患者 38 名と健常対照 21 名であった。すべての参加者は 20 歳以上であり、統合失調症患者は DSM-5 に基づき診断された。

除外基準は、①40 歳超、②過去 6 か月以内の物質使用障害、③30 分以上の意識消失を伴う頭部外傷の既往、④神経疾患の既往、⑤生活習慣病 (高血圧、脂質異常症、糖尿病など) または血管性疾患 (脳血管疾患、心血管疾患) の既往または治療歴、⑥眼疾患 (白内障、緑内障など) または視機能障害 (強度近視・遠視など)、⑦球面または円柱屈折異常が ±6 ジオプター以上とした。

59 名のうち除外基準に該当した 20 名を除外し、39 名 [統合失調症患者 23 名 (年齢 33.0 ± 4.7 歳、男女比 4/19)、健常対照 16 名 (年齢 29.6 ± 6.0 歳、男女比 7/9)] から得られた 77 眼を解析対象とした。

視神経乳頭周囲の網膜神経線維層厚および黄斑部網膜厚は swept-source optical coherence tomography (SS-OCT) を用いて測定した。さらに、網膜表在血管密度 (SVD) および中心窩無血管帯 (foveal avascular zone: FAZ) 面積は SS-OCT angiography (SS-OCTA) により評価した。統合失調症患者の精神症状および認知機能は、Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) および Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) を用いて評価した。

本研究は、東北大学医学部倫理委員会の承認を受けて実施された (承認番号: 2025-1-430)。

【結 果】

年齢、性別および Body Mass Index (BMI, kg/m²) を共変量として調整した共分散分析の結果、統合失調症患者は健常対照と比較して、複数の黄斑領域において網膜表在血管密度 (SVD) が有意に高値を示した。具体的には、両眼の鼻側および上側領域、左眼の下側および鼻側領域、ならびに右眼の上側領域において有意差が認められた。

さらに、中心黄斑部および鼻側乳頭周囲領域の SVD は、注意力/処理速度、実行機能、ならびに認知機能複合スコアと有意な負の相関を示した。一方、FAZ 面積は、これらの認知機能指標と正の相関を示した。

網膜厚に関しては、右眼の視神経乳頭周囲網膜厚のみが、統合失調症患者において有意に菲薄化しており、その他の領域では群間差は認められなかった。

【考 察】

これまでの OCTA 研究において、統合失調症における網膜血管密度に関する所見は一貫しておらず、低下、不変、増加とする報告が混在している。本研究では、Bannaiら(2022)の報告と一致して、網膜表在血管密度(SVD)の増加を認めた。一方で、Bannaiらは発症初期段階の患者においてのみ SVD の増加を報告しており、その背景として発症早期における神経炎症の関与を考察している³⁾。

本研究の対象者は平均罹病期間が約 12 年と長く、多くが慢性期の患者であったことから、本研究で認められた SVD 増加は、単に発症初期段階に特有の変化とは考えにくい。さらに、本研究に含まれた統合失調症患者の約 40%が治療抵抗性統合失調症(TRS)に該当しており、抗精神病薬投与量も先行研究と比較して高値であった。

TRS の病態には炎症機序の関与が指摘されており⁴⁾、神経炎症が血管新生を促進し得ることを踏まえると、本研究で観察された SVD 増加は、慢性期においても持続する神経炎症を反映している可能性が考えられる。実際、探索的解析では、TRS 群において右眼黄斑下方領域の SVD が非 TRS 群より有意に高値を示しており、TRS に特異的な微小血管変化の存在を示唆する結果が得られた。

本研究の限界として、サンプルサイズが小さい点、炎症バイオマーカーを直接評価していない点、および年齢や性別の厳密なマッチングを行っていない点が挙げられる。今後は、炎症指標を組み合わせた大規模研究や、高炎症・低炎症サブタイプ間での網膜血管密度の比較を通じて、統合失調症および TRS における網膜血管変化の病態的意義をより詳細に検討することが望まれる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究はサンプルサイズに制約を有するものの、統合失調症における網膜微小血管変化が、疾患重症度や病態機序を反映する生物学的指標となり得る可能性を示唆する結果を示した。これらの知見は、OCT/OCTA を用いた網膜評価が、精神疾患の病態理解を深化させるとともに、客観的評価指標の構築に資する有用なアプローチであることを支持するものであり、本研究によりその基盤的知見が得られたと考えられる。

当初、本研究では統合失調症患者と緑内障患者との直接比較を通じて、網膜構造および血管密度異常の共通点と相違点を明らかにすることを計画していた。しかし、本研究期間内においては、統合失調症患者を対象とした詳細な解析に注力する必要が生じたため、緑内障患者との比較解析を完了するには至らなかった。

一方で、東北大学病院疾患ヘルスケアセンターにおいて収集された緑内障患者の OCT データについては、すでに二次利用に関するオプトアウト手続きを完了している。今後は、統合失調症患者の症例数をさらに拡充した上で、緑内障患者との比較解析を実施し、網膜菲薄化および血管病態における共通点と相違点を体系的に明らかにすることを予定している。

【参考・引用文献】

1. Komatsu H, Onoguchi G, Jerotic S, Kanahara N, Kakuto Y, Ono T, et al. Retinal layers and associated clinical factors in schizophrenia spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2022;27(9):3592-616. doi:10.1038/s41380-022-01591-x.
2. Komatsu H, Onoguchi G, Silverstein SM, Jerotic S, Sakuma A, Kanahara N, et al. Retina as a potential biomarker in schizophrenia spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis of optical coherence tomography and electroretinography. *Mol Psychiatry*. 2024;29(2):464-82. doi:10.1038/s41380-023-02340-4.

3. Bannai D, Adhan I, Katz R, Kim LA, Keshavan M, Miller JB, et al. Quantifying Retinal Microvascular Morphology in Schizophrenia Using Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography. *Schizophr Bull.* 2022;48(1):80-9. doi:10.1093/schbul/sbab111.
4. Labonté C, Zhand N, Park A, Harvey PD. Complete blood count inflammatory markers in treatment-resistant schizophrenia: Evidence of association between treatment responsiveness and levels of inflammation. *Psychiatry Res.* 2022;308:114382. doi:10.1016/j.psychres.2021.114382.