

統合失調症の予防戦略をアルツハイマー病を参考に考える

篠崎 和弘

キーワード：1. 統合失調症 2. アルツハイマー病 3. 予防 4. バイオマーカー
5. 精神病発症危険状態

Key words：1. schizophrenia 2. Alzheimer's disease 3. prevention 4. biomarker
5. ARMS

抄 録

統合失調症では発症前の段階で脳内の非可逆的変化が進行している可能性が指摘されている。前駆期でこの変化を止めることが統合失調症の治療の新ステージとなる。一方、発症予防治療薬の開発競争が進んでいる疾患にアルツハイマー病がある。統合失調症の早期介入戦略はアルツハイマー病から何を学べるのか考えてみる。

アルツハイマー病ではアミロイド仮説という有力な病態モデルがある。それによると発症の10～20年前からアミロイド沈着が始まり、やがて神経細胞死という非可逆的変化に進む。一方、統合失調症では異常物質を除去するというコンセプトでの予防はありえない。統合失調症では包括的で確定的な病因・病態仮説がないものの、NMDA/GABA障害仮説は予防戦略のよい展望を与えてくれる。この仮説に関連するバイオマーカーの確立は、サブグループを特定（患者層別マーカー）でき、介入効果の指標（代用マーカー）となる可能性がある。バイオマーカーの確立は早期介入の科学性の確立と社会からの信頼の獲得のために必要である。

はじめに

統合失調症は青年期早期に発症し患者に長期にわたって大きな負担を強いる疾患である。陽性症状、陰性症状と認知機能障害を特徴とする。現在の治療薬は陽性症状には奏功するが、陰性症状と認知機能障害には効果が弱い。統合失調症の方の長期予後を軽減するために我々は何ができるのかというのは我々の共通する思いである（倉知, 2016）。

この20年の統合失調症研究で、病的過程は発症数年前から始まっていることが明らかになった

本論文の内容は第20回日本精神保健・予防学会学術集会で会長講演として発表したものを中心にまとめた。

Prevention of Schizophrenia: What can we learn from Alzheimer disease?

Kazuhiro Shinosaki

浅香山病院臨床研究研修センター長／和歌山県立医科大学名誉教授、Asakayama General Hospital, Clinical Research and Training Center Director / Professor Emeritus at Wakayama Medical University

(Sommer et al., 2016)。認知機能と社会機能の低下に後れて陰性症状が進行する (図1)。その背景の病態生理としてNMDA受容体機能低下、GABA神経発現障害、酸化ストレス、炎症などが想定されている。NMDA/GABA障害仮説では認知機能障害、皮質の萎縮、脳波関連のバイオマーカーの変化が説明できる。現在のところこの仮説が精神病発症危険状態 (at risk mental state; ARMS) の方への診断法と治療開発において最も有用と期待されるものである。

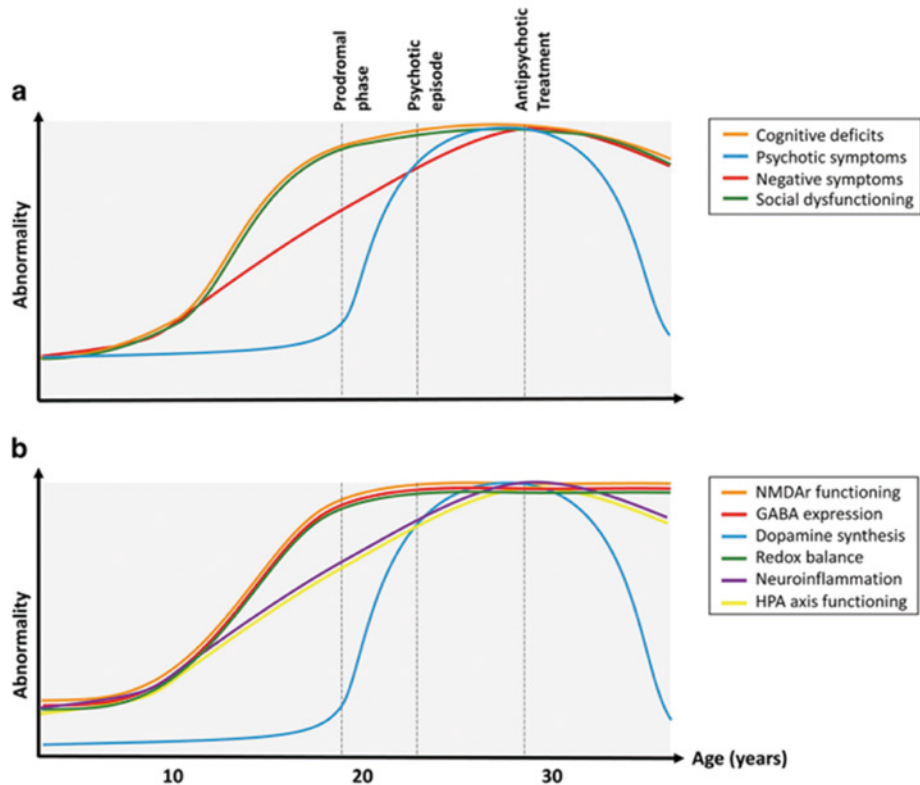


図1 統合失調症の発症仮説

(a) 精神病症状 (青) は発症 (2番目の縦の点線) に向かって急激に顕在化する。前駆期が始まるころには (1番目の縦の点線)、認知障害 (緑) と社会機能障害 (緑) は、悪化をほぼ完了している。(b) ドパミンの過剰活動 (青) が精神病症状と、NMDA受容体機能低下 (橙)、GABA遺伝子発現の低下 (赤) が認知機能と社会機能と対応する。酸化ストレス (緑) も初期から関与している。他には神経炎症 (紫) と視床下部-下垂体前葉副腎皮質系 (黄) の関与もある (Sommer et al., 2016)。

この状況はアルツハイマー病と似ている (Jack et al., 2010)。アルツハイマー病でも発症の10~20年前からアミロイドの蓄積が始まり、シナプスの機能異常、タウ関連神経障害が起こる (図2)。やがて脳萎縮に続いて認知機能の低下と生活・行動の機能低下として発症が顕在化する (アミロイド・カスケード仮説)。そこで脳内のアミロイドβ42などを診断マーカーとしてアミロイド除去薬などの新薬の開発が進んでいる。ここでは、統合失調症がアルツハイマー病の予防戦略から何を学べるのか考えてみたい。

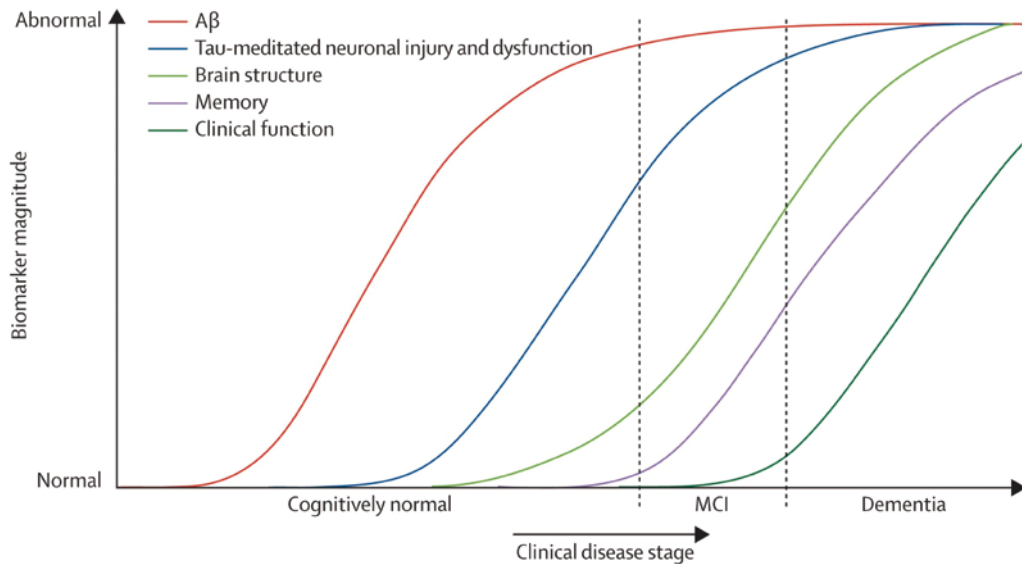


図2 アルツハイマー病のアミロイド・カスケード仮説に基づく進行ステージとバイオマーカー候補
 疾患のステージの進行に伴いバイオマーカーが順次検出可能になる様子を示している。横軸は認知症の発症前後を表し、「認知機能正常」、MCI、認知症と進行する。「認知機能正常」の段階でまずアミロイドβ（赤）の沈着が始まる。遅れてタウ蛋白（神経原線維変化）による神経細胞障害（青）が始まっている。アミロイド除去薬を開始する時期は、タウ蛋白による神経損傷が少ない段階が目標となる。この段階のバイオマーカー候補としてアミロイドβやタウ蛋白の脳脊髄液検査、PETの精度向上が進んでいる（Jack CR Jr, 2010、許可のもと引用）。

1. ARMSのバイオマーカー

統合失調症ではGABA抑制性介在神経の上にあるNMDA受容体の活性が低いために認知機能が低下しているとするグルタミン酸疾患仮説が有力である。その根拠として、NMDA受容体拮抗薬（ケタミン）で注意と記憶の障害が起こり、同修飾薬（グリシン）で認知機能が改善することが指摘されている。原因として遺伝的要因で抑制性の回路が思春期に発達せず、一方興奮性シナプスが過剰に刈り込まれるため前頭前葉の興奮性・抑制性のバランスが崩れると説明されている（Insel, 2010）。ここではグルタミン酸仮説に関連するバイオマーカーを中心に検討する。

1) ミスマッチ陰性電位(mismatch negativity, MMN)

MMNは聴覚性誘発電位の一種で、新奇刺激の出現に注意が自動的に切り替わることで発生する電位である。連続した同一音のなかに、新奇刺激として持続の長い音（duration-MMN）やピッチの違う音（pitch-MMN）を少数混ぜると自動的注意が発動される。統合失調症の方ではMMNの振幅が低下、つまり注意の障害があり、さらにMMNは社会機能の障害と関連する。MMNの異常の原因としてNMDA受容体の機能低下が想定されている。

Pitch-MMNは罹病期間と共に振幅が低下し、縦断研究では急性期の後に振幅が低下することが示されている。また一等親での振幅の低下はない。

一方、duration-MMNは振幅の低下がARMSで繰り返し報告されている。移行群を非移行群に比べると、ベースラインですでに振幅低下が有意に大きい。移行群を初回エピソード群と比べると振幅低

下は同等、一方非移行群は健常群と同等であった (Higuchi et al., 2013)。これは脳磁図でも報告されている。まとめると pitch-MMN は state marker で、duration-MMN は trait marker と考えられている (McGorry et al., 2014)。

2) 聴覚性定常反応 (auditory steady-state response; ASSR)

クリック音 (80dB, 1ms) を 500ms 程度、繰り返し連続させた定常刺激で ASSR は誘発される。ヒトでは刺激周波数が γ 帯域 (40Hz) のとき安定した反応が記録される。ASSR の発生源は GABA 作動性神経細胞と錐体細胞とされる。実際、統合失調症の死後脳で GABA 作動性介在神経細胞の異常が報告されている。

統合失調症では ASSR と認知機能が関連する (Minzenberg et al., 2010)。慢性統合失調症患者と初回エピソード患者で γ ASSR の異常は知られていた。メタ解析によると 40-Hz ASSR の統合失調症と健常者の差の大きさは、効果量 (Hedges'g) が 0.58 (振幅)、0.46 (位相) と中等度で、両群を十分識別できた (Thune et al., 2016)。40-Hz ASSR の振幅は ARMS で健常群より有意に低く、初回エピソード群と同程度まで小さい (Toda et al., 2016)。

MMN と ASSR は患者への負担が小さいため刺激装置があれば臨床に普及しやすいと思われる。将来、GABA 神経作動性の統合失調症薬が開発された折には、ASSR が代理マーカー (surrogate marker) の候補となる。これはアルツハイマー病のアミロイド β 除去薬が臨床応用されるときに脳内・髄液内アミロイドの減少を効果指標とするようなものである。

3) 二連発経頭蓋磁気刺激法 (paired-pulse transcranial magnetic stimulation; ppTMS)

皮質の GABA 機能をヒトで測定する方法に ppTMS がある。TMS で運動野を刺激すると第一背側骨間筋が収縮するが、閾値下の刺激を直前 (5-10ms) に与えておくと、本刺激での収縮が抑制される (short-interval intracortical inhibition; SICI)。これには皮質内 GABA (A 型受容体) 回路が関与するとされている。

そこで、Takahashi (2013) らは発症から 3 年以内の統合失調症で健常者と比較したところ、SICI は患者群で弱く、その程度は作動記憶と相関することを確認し、すでに発症時から GABA 機能障害が原因となって認知機能障害が起こっている可能性を示した。

発症直後群と慢性期群を比較すると後者で悪化しており、皮質内 GABA 障害は進行する (Strube et al., 2014)。一方、ARMS 群での SICI の報告は一つしかない。それによると ARMS 群では SICI の減弱はなかったが、GABA (B 受容体) 機能を反映する cortical silent period (CSP) は両群で延長した。つまり SICI が state marker で esp が trait marker と解釈できる結果であった (Tang et al., 2014)。

これらの研究は、統合失調症の病態研究に運動機構という新しい入り口を開くものである。運動機構と認知機能との関連、GABA やアセチルコリンなど伝達物質との関連、再現性の高さなどを考えると、研究の進展が期待される領域である。

4) 灰白質の萎縮

ARMS から初回エピソードの数年間に皮質の萎縮が進行する。左海馬傍回 (Pantelis et al., 2003)、シルビウス周辺 (Takahashi et al., 2009) と前頭葉 (Borgwardt et al., 2008) が横断研究で報告されている。

移行群の縦断研究によると発症に向かって萎縮が拡大する。移行群は非移行群に比べると、ベースラインで皮質萎縮が右半球 (内側側頭葉、外側側頭葉、下前頭回、帯状回) でみられたが、移行後には左半球 (海馬傍回、梨状葉、眼窩前頭回、帯状回) での萎縮が加わった (Pantelis et al., 2003)。

ベースラインでの MRI データを基に将来の移行群を高い精度 (80%、感度 0.76、特異度 .85) で推定で

きる (Koutsouleris et al., 2009)。この研究では ARMS 群 73 名を 5 年弱フォローし 45% が発症したので、このデータを基に後方視的に MRI データから指標を作った。用いたデータは前頭前野、シルビウス裂周囲と皮質下領域である。この MRI 指標によって予測精度を 35% 向上させたことになる。さらに MRI 指標で低、中、高の 3 リスク群に分けると、低、高リスク群で発症率に 8% と 88% と差があるのは当然として、精神病症状が出現するまでの期間にも顕著な差があり、低・高リスク群でそれぞれ 51 カ月、5 カ月であった。つまり MRI 指標は ARMS の発症に至る過程を、鋭敏に反映するバイオマーカーとなりうる。

5) 認知機能障害

認知機能障害の成因について神経発達障害仮説と神経変性仮説の両説がある。前者の立場からは認知機能障害は遺伝的要因による神経回路の形成の障害と考える。一方、後者では過剰な刈込や脳内炎症などが原因と考える。

ARMS で認知機能の障害の程度は、健常群と発症群の中間的な値をとり、移行群と非移行群を認知機能の障害で予測するのは可能であるとの報告がある (感度 0.80、特異度 0.75) (Koutsouleris et al., 2012)。認知機能障害は発症に向かって悪化しないというのが横断研究のメタ解析の結果である (Bora and Murray, 2014)。これは神経変性過程ではなく神経発達障害が認知機能低下の原因であることを示唆する。しかし、日常臨床経験からは発症後に IQ が次第に低下することは多く、進行しないと結論を出すには早いように思われる。

2. アルツハイマー病の発症予防治療

1) アミロイド・カスケード仮説

アルツハイマー病ではアミロイド・カスケード仮説をもとに予防治療の開発が進んでいる。発症前の 10～20 年以上前の臨床症状がない pre-clinical な時期に、アミロイドの沈着が始まる。遅れてタウ蛋白蓄積、神経細胞脱落が続き、やがて認知機能の低下つまり認知症の発症に至る (Jack et al., 2010)。そこでこのカスケードを止めることができれば認知症の発症を予防できる。その課題は二つあり新薬と診断バイオマーカーの開発である。

アルツハイマー病の発症予防薬としてはアミロイド除去作用薬 (バピネオズマブ Bapineuzumab、ソラナゼマブ solanezumab、アデュカヌマブ aducanumab)、タウ阻害 (LMTM)、 γ -セクレターゼ阻害薬 (セマガセスタット Semagacestat)、BACE 阻害薬などの開発が行われた。しかし、ここに挙げた薬品では aducanumab のみが開発を継続している。これは組換えヒトモノクローナル抗体で、アミロイド β 凝集体を選択的に標的とし脳内から除去する。前駆症状あるいは軽度のアルツハイマー病患者に月に 1 回静脈内注入を 54 週間行ったところ、脳内のアミロイド β 斑を減少し、認知機能低下の進行が投与量依存的に鈍化された (Sevigny J, 2016)。アミロイド・カスケード仮説への疑念がささやかれることもあるが、この報告はこの仮説を支持するものとなっている。

アルツハイマー病の予防戦略は治療薬の開発に失敗が続いていることが最大の課題であるが、それ以外にも多くの課題がある。抗体療法が極めて高価と予想されること、投与間隔・回数が不明なこと、10 年間の発症予防効果の証明が大変であること、そこで短期的な治療効果を示すにはアミロイド除去という代用マーカーを使うことなどである。

なお、現在のアルツハイマー病治療薬であるアセチルコリン・エステラーゼ阻害薬はアセチルコリンの分解酵素を阻害する一種の補充療法であり、病因に関与するものではない。その意味で現在の治

療薬を症状修飾薬と呼び、他方、開発中のアミロイド除去薬などを疾患修飾薬と呼ぶ。これに倣うと、統合失調症におけるDP遮断薬もまた症状修飾薬であり、開発中のNMDA・GABA系作動薬が疾患修飾薬となる。

2) バイオマーカー

上記の疾患修飾薬が完成したとして、これを発症予防治療に使うとすればその時期は認知症の発症の10～20年前の超早期となる。そこで臨床症状がない治療対象者を選択するバイオマーカーの開発が必要となる。当然、アミロイドPETや髄液中アミロイド β 42、リン酸化タウが使われることになる。

3年以内にアルツハイマー病に移行した軽度認知障害 (mild cognitive impairment; MCI) 群を高い精度で健常者群と区別が可能であった。バイオマーカーに髄液中アミロイド β 、タウを使うとROC曲線下面積 (AUC: area under the curve) は0.93～0.94、アミロイドPETでは0.92～0.93であった。なお髄液中のバイオマーカーとしてはアミロイド β (40, 42) だけでなくタウ (総タウ、リン酸化タウ) の併用が必要である (Palmqvist et al., 2015)。

バイオマーカーの精度つまり健常者における偽陽性、超早期における偽陰性は治療現場では大きな問題になる。精度を高めることが運用においても、倫理的にも要請されている。

まとめ

統合失調症研究がアルツハイマー病の発症予防研究から学べることは、前駆期における病態の進行に合わせた治療法の開発である。アルツハイマー病ではアミロイド・カスケード仮説があり、アミロイドを診断マーカーとしてアミロイド除去効果のある新薬の開発が進んでいる。一方、統合失調症ではまだ包括的で確定的な病因・病態仮説ができていないものの、NMDA/GABA障害仮説はよい展望を与えてくれる。

ただ統合失調症は遺伝要因と環境要因の相互作用の中で発症するため病因・病態が複雑なため未知の領域が広い。そのためアルツハイマー病と違い統合失調症では、異常物質を除去するというコンセプトでの予防・治療薬にはならない。診断バイオマーカーの開発を目指すのは現実的ではない。したがって、ARMSへの介入としては、病態生理とセットになった患者層別マーカー (stratification marker) でARMSをサブグループ化し、また治療効果の代用マーカーとして利用することになる。サブグループ化することでARMS支援の内容をニーズに即したものにできる。病態仮説とそれを反映するバイオマーカーの確立は、早期介入の科学性と社会からの信頼を確立するために重要である。その知見は精神医学を健康と疾病状態の包括的な学問へと発展させるはずである (小椋力, 2016)。

利益相反はない

【文 献】

- 1) Bora E, Murray RM: Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophr Bull* 40: 744-55, 2014.
- 2) Borgwardt SJ, McGuire PK, Aston J, Gschwandtner U, Pflüger MO, Stieglitz RD, Radue EW, Riecher-Rössler A: Reductions in frontal, temporal and parietal volume associated with the onset

- of psychosis. *Schizophr Res* 106 : 108-14, 2008.
- 3) Higuchi YI, Sumiyoshi T, Seo T, Miyanishi T, Kawasaki Y, Suzuki M : Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. *PLoS One* 8 : e54080, 2013. doi : 10.1371/journal.pone.0054080.
 - 4) Insel TR : Rethinking schizophrenia. *Nature* 468 : 187-93, 2010. doi : 10.1038/nature09552.
 - 5) Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Shaw LM, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Lesnick TG, Pankratz VS, Donohue MC, Trojanowski JQ : Update on hypothetical model of Alzheimer's disease biomarkers. *Lancet Neurol* 9 : 119-28, 2010. doi : 10.1016/S1474-4422 (09) 70299-6.
 - 6) 倉知正佳 : “脳と心” からみた統合失調症の理解. 医学書院, 2016.
 - 7) Koutsouleris N, Davatzikos C, Bottlender R, Patschurek-Kliche K, Scheuerecker J, Decker P, Gaser C, Möller HJ, Meisenzahl EM : Early recognition and disease prediction in the at-risk mental states for psychosis using neurocognitive pattern classification. *Schizophr Bull.* 38 : 1200-15, 2012.
 - 8) Koutsouleris N, Meisenzahl EM, Davatzikos C, Bottlender R, Frodl T, Scheuerecker J, Schmitt G, Zetsche T, Decker P, Reiser M, Möller HJ, Gaser C : Use of neuroanatomical pattern classification to identify subjects in at-risk mental states of psychosis and predict disease transition. *Arch Gen Psychiatry* 66 : 700-12, 2009.
 - 9) McGorry P, Keshavan M, Goldstone S, Amminger P, Allott K, Berk M, Lavoie S, Pantelis C, Yung A, Wood S, Hickie I : Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry* 13 : 211-23, 2014. doi : 10.1002/wps.2014.
 - 10) Minzenberg MJ, Firl AJ, Yoon JH, Gomes GC, Reinking C, Carter CS : Gamma oscillatory power is impaired during cognitive control independent of medication status in first-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 35 : 2590-9, 2010.
 - 11) 小椋力 : 予防精神医学 : 脆弱要因の軽減とレジリエンスの増強. 星和書店, 2016.
 - 12) Palmqvist S, Zetterberg H, Mattsson N, Johansson P : Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Minthon L, Blennow K, Olsson M, Hansson O : Swedish BioFINDER Study Group : Detailed comparison of amyloid PET and CSF biomarkers for identifying early Alzheimer disease. *Neurology* 85 : 1240-1249, 2015.
 - 13) Pantelis CI, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, Yung AR, Bullmore ET, Brewer W, Soulsby B, Desmond P, McGuire PK: Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis : a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 361 : 281-8, 2003.
 - 14) Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, Dunstan R, Salloway S, Chen T, Ling Y, O'Gorman J, Qian F, Arastu M, Li M, Chollate S, Brennan MS, Quintero-Monzon O, Scannevin RH, Arnold HM, Engber T, Rhodes K, Ferrero J, Hang Y, Mikulskis A, Grimm J, Hock C, Nitsch RM, Sandrock A : The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 537 : 50-56, 2016. doi : 10.1038/nature19323.
 - 15) Sommer IE, Bearden CE, van Dellen E, Elemi J : Early interventions in risk groups for schizophrenia : what are we waiting for? *NPJ Schizophr* 2 : 16003, 2016. doi : 10.1038/npjshz.2016.3. eCollection 2016.

- 16) Strube W, Wobrock T, Bunse T, Palm U, Padberg F, Malchow B, Falkai P, Hasan A : Impairments in motor-cortical inhibitory networks across recent-onset and chronic schizophrenia : a cross-sectional TMS Study. *Behav Brain Res* 264 : 17-25, 2014.
- 17) Tada M, Nagai T, Kirihara K, Koike S, Suga M, Araki T, Kobayashi T, Kasai K : Differential Alterations of Auditory Gamma Oscillatory Responses Between Pre-Onset High-Risk Individuals and First-Episode Schizophrenia. *Cereb Cortex* 26 : 1027-1035, 2016.
- 18) Takahashi S, Ukai S, Kose A, Hashimoto T, Iwatani J, Okumura M, Tsuji T, Shinosaki K : Reduction of cortical GABAergic inhibition correlates with working memory impairment in recent onset schizophrenia. *Schizophr Res* 146 : 238-43, 2013.
- 19) Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, Soulsby B, McGorry PD, Suzuki M, Kawasaki Y, Phillips LJ, Velakoulis D, Pantelis C : Progressive gray matter reduction of the superior temporal gyrus during transition to psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 66 : 366-76. 2009.
- 20) Tang Y, Zhang T, Edelman B, Zeng B, Zhao S, Li C, Zhuo K, Qian Z, Li H, Guo Q, Cui H, Zhu Y, Jiang L, Li C, Yu D, Wang J : Prolonged cortical silent period among drug-naive subjects at ultra-high risk of psychosis. *Schizophr Res* 160 : 124-30, 2014.
- 21) Thune H, Recasens M, Uhlhaas PJ : The 40-Hz Auditory Steady-State Response in Patients With Schizophrenia : A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 73 : 1145-1153, 2016.