

病態に基づく診断基準を 精神科領域に導入する戦略とは何か？

橋本 亮太✉, 安田 由華, 伊藤 鳩姫, 長谷川 尚美, 松本 純弥

精神疾患において ICD および DSM などの現在の操作的な診断基準は妥当性が十分ではないとされている。よって、病因・病態を診断基準に取り込む必要があるとされているが、精神疾患の病因・病態については、まだ十分に解明されていない。これを乗り越えるために神経回路に基づく新たな分類をめざした研究領域基準 (RDoC) などの方法論が提唱されているが、まだその成果が十分に得られていないのが現状である。このような現状をふまえて、病態に基づく診断基準を精神科領域に導入する戦略について概説する。精神疾患では客観的なさまざまなデータを多数例から取得することができるようになり、それを解析するコンピュータ技術も発展している。その結果、従来行われてきた数十例のデータによる病態解明研究から、数千例以上の多数例における研究ができるようになってきた。さらに、多施設共同研究が推進され、疾患横断的な解析もなされるようになった。その結果、例えば脳画像研究においては、統合失調症、双極症、うつ病、自閉スペクトラム症において大脳皮質構造の生物学的共通点および相違点が明らかになってきた。このような状況をふまえて、今までの疾患ごとの病態研究ではなく、さまざまな精神疾患を疾患横断的にまとめて比較し、さらに生物学的な特徴（バイオタイプ）で分類しなおす研究が必要ではないかと考えられるようになった。そこで、生物学的なデータ駆動的に精神疾患を疾患横断的に再分類する研究がなされるようになってきた。今後、このような研究手法により、精神疾患のバイオタイプが同定され、精神疾患の診断法・治療法の開発に資することが期待される。

索引用語

精神疾患、バイオタイプ、病態、ニューロイメージング、COCORO

著者所属：国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所精神疾患病態研究部

編　　注：本特集は第 120 回日本精神神経学会学術総会シンポジウムをもとに柏木宏子（国立精神・神経医療研究センター病院司法精神診療部）を代表として企画された。

✉ E mail : ryotahashimoto55@ncnp.go.jp

受付日：2024 年 11 月 29 日

受理日：2025 年 7 月 14 日

doi : 10.57369/pnj.26-005

はじめに

診断とは、分類学であり、病気の原因、症状、経過、病態、治療反応性、予後を説明するテクニカルタームである。一方で、医療現場における診断の位置づけとして最も重要なことは治療の指針であることである。精神疾患の診断としてICDおよびDSMが広く用いられている。これらの診断基準は、患者の症状と経過によって定義されている。客観的・科学的な基準は取り入れられていないため、その診断の一一致率は十分に高いとはいえない。また、この症状と経過によって診断される精神疾患は、現在の治療で30～50%の患者が改善するといわれており、こちらも十分に有効であるとはいえない。精神疾患の治療法は疾患の病態に基づいて開発されたものではなく、偶然見いだされたものであるため、限界があることが知られている。よって、精神疾患の病態を解明し、病態に基づく治療法の開発が必要とされている。本稿では、精神疾患の病態研究の成果と、病態に基づく診断基準を精神科領域に導入する戦略について概説する。

I. 精神疾患の病態解明研究の現状

精神疾患の病態解明研究は、脳画像、ゲノム、神経生理機能、認知機能、生体試料などを用いた研究がなされている。精神疾患においては数十例以内の小規模サンプルにおける病態解明研究が多数なされてきたが、各研究間において必ずしも結果が一致するわけではなかった。そこで、一般化可能な病態を見いだすために、多施設多数例を用いたメタアナリシスがなされるようになった。その結果、脳画像においては数千例、ゲノムについては数万例の精神疾患と健常者を比較する研究がなされるようになり、精神疾患の病態が明らかになりつつある³⁾。

統合失調症を例としてその病態研究について説明する⁵⁾。統合失調症では、認知機能障害が認められ、この認知機能障害は双極症やうつ病でも程度こそ小さいものの認められることが知られている。神経生理機能においては、統合失調症に特異的な眼球運動障害が報告されている。脳神経画像については、脳室が大きいこと、海馬が小さいこと、大脳皮質厚が薄いことなどが知られているが、健常者との比較における効果サイズは認知機能障害や眼球運動障害よりも小さい。ゲノム研究においては、頻度の高い一塩

基多型などで確かなものが見つかっているが、そのオッズ比は非常に小さく、一部の稀な変異についてはオッズ比が非常に高いが、頻度が稀であるためほとんどの患者には認められない。

このような精神疾患患者と健常者の生物学的な違いが精神疾患における病態である。この違いが大きいと定性的な違いとしてとらえることができるが、現時点ではそのような大きな違いは見つかっておらず、定量的な違いとして研究されている。この定量的な違いは多数例の患者と健常者における詳細な統計的解析により初めて見いだされるものであり、患者と健常者の重なりが大きいことも知られている。よって、1つの精神疾患には病態の異種性があり、複数の異なる病態が同じ症状を発現していると考えられる(図1)。例えば、統合失調症患者が100人いるとしたら、異なる原因・病態をもつ患者が存在しており、単一の原因・病態では説明できないと考えられている。また、同じ病態であっても、異なる症状を発現する場合があり、その際には別の精神疾患として診断されている可能性があることも想定されている。例えば、図1で統合失調症患者のなかには青が原因の患者が存在し、症状に基づいて双極症やうつ病と診断される患者のなかにも青が原因の患者が存在する。これらのことから、今までの疾患ごとの病態研究ではなく、さまざまな精神疾患を疾患横断的にまとめて比較し、さらに生物学的な特徴(バイオタイプ)で分類しなおす研究が必要ではないかと考えられている。

II. 精神疾患の疾患横断的病態解明研究

さまざまな精神疾患についての画像情報、ゲノム、神経生理、認知機能、生体試料などを検討し、メタアナリシスなどの手法を用いて病態を明らかにするためには、多施設の大規模サンプルを収集する必要がある。日本では認知ゲノム共同研究機構(Cognitive Genetics Collaborative Research Organization: COCORO)がその役割を担っている(図2)。COCOROの中核であるヒト脳表現型コンソーシアムでは4,000例を超えるマルチモダリティの試料・情報が図3のように集積されており、これらを利活用した研究が推進されている。

COCOROでは、統合失調症1,426例、双極症237例、うつ病612例、自閉スペクトラム症206例、健常者3,068例の合計5,549例の多施設の脳構造MRIを用いた疾患横断的大脳皮質構造のメタ解析多施設大規模研究が行われ

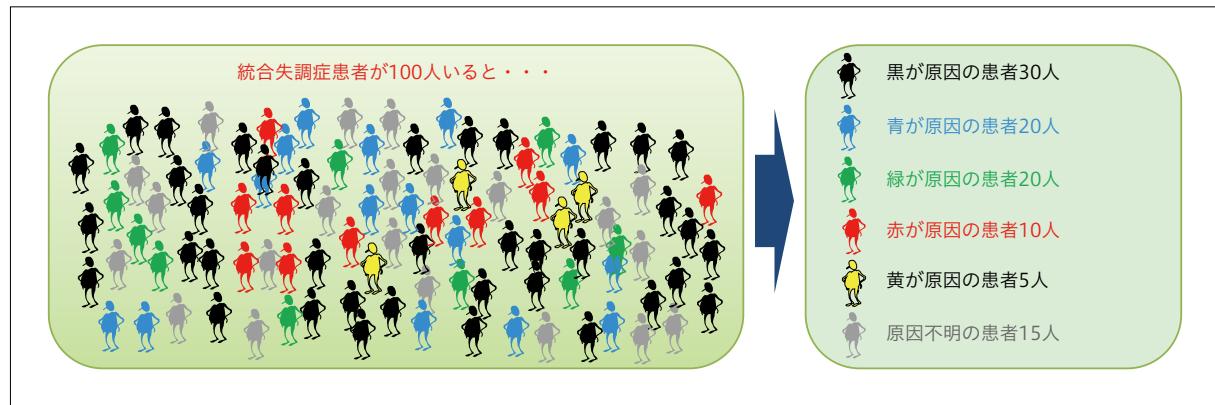


図1 統合失調症を例にした精神疾患の病態の異種性

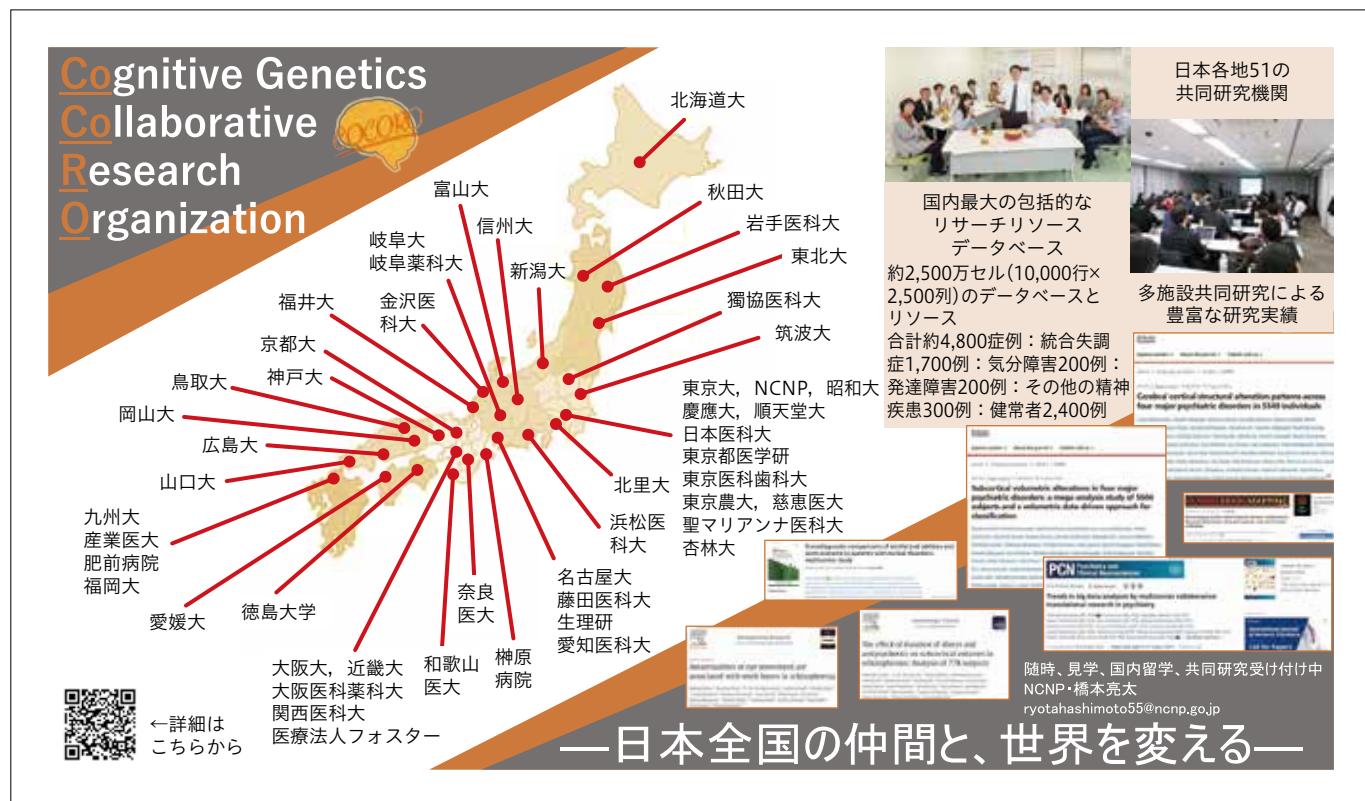


図2 COCOBO 概要

た²⁾。大脳皮質表面積においては、統合失調症、うつ病で小さかった。4精神疾患の大脳皮質68領域の菲薄化パターンを比較すると、統合失調症、双極症、うつ病において類似性が認められた。4精神疾患の大脳皮質面積68領域のパターンを比較すると、統合失調症、うつ病、自閉スペクトラム症で類似していることを見いだした（図4）。大脳皮質下体積についても、統合失調症1,500例、双極症235例、うつ病598例、自閉スペクトラム症193例、健常者3,078例の合計5,604例の大規模メタ解析を実施した⁴⁾。その結

果, 健常者と比較して, 統合失調症, 双極症, うつ病において側脳室の体積が大きく, 統合失調症, 双極症において海馬の体積が小さく, さらには統合失調症において, 扁桃体, 視床, 側坐核の体積が小さく, 尾状核, 被殻, 淡蒼球の体積が大きいことを見いだした(図5). このように, 精神疾患間における今までにない大脳皮質構造の生物学的共通点および相違点が明らかになり, 現在の精神疾患診断の枠を超えたバイオタイプ研究の必要性が示唆された.

リサーチ リソース	豊富な 臨床情報	認知機能検査	脳神経画像検査	神経生理学的検査	人格傾向検査
ゲノムDNA ゲノム情報 血漿・血清 血中RNA 不死化リンパ 芽球 iPS細胞	症状, 処方, 副作用, 病歴, 服薬アドヒアランス, 既往歴, 薬物歴, アルコール, 喫煙, 社会経済評価, 利き手, ECT, rTMS, 発症年齢, 精神科初診年齢, 罹病期間, 家族歴, 発達歴, 自殺, 入院, 暴力, QOL, 労働, 社会機能	知能 作業記憶 言語性記憶 視覚性記憶 遂行機能 語流暢性 注意・集中力 精神運動速度 表情認知	三次元 脳構造画像 拡散テンソル 画像 (DTI) 安静時機能的 MRI (rs-fMRI)	眼球運動検査 疼痛検査 プレパルス抑制検査 近赤外光トポグラフィー (NIRS)	TCI 統合失調型パーソナリティ障害評価尺度 (SPQ) 自閉症スペクトラム指數 (AQ)

2,500万セル (10,000行×2,500列) のデータベースとリソース
計約4,800症例
統合失調症1,700例：気分障害200例：発達障害200例
その他の精神疾患300例：健常者2,400例

図3 ヒト脳表現型コンソーシアムの概要

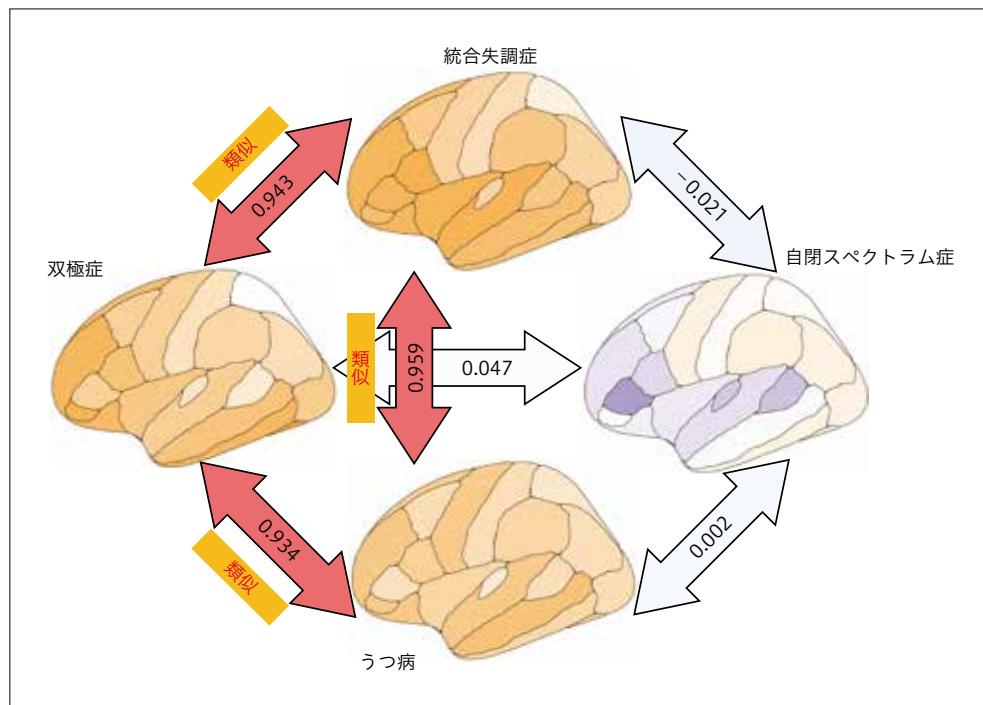


図4 4 精神疾患の大脳皮質厚の菲薄化パターンの類似性と相違性

大脳皮質 68 領域の厚さについて統合失調症, 双極症, うつ病, 自閉スペクトラム症について健常者と比較。図中の脳の色がオレンジであるほど健常者より薄く, 紫であるほど健常者より厚い。類似性は矢印で示し, 赤であるほど類似性が高く, 青であるほど類似性が低い。

(文献 2 を改変引用)

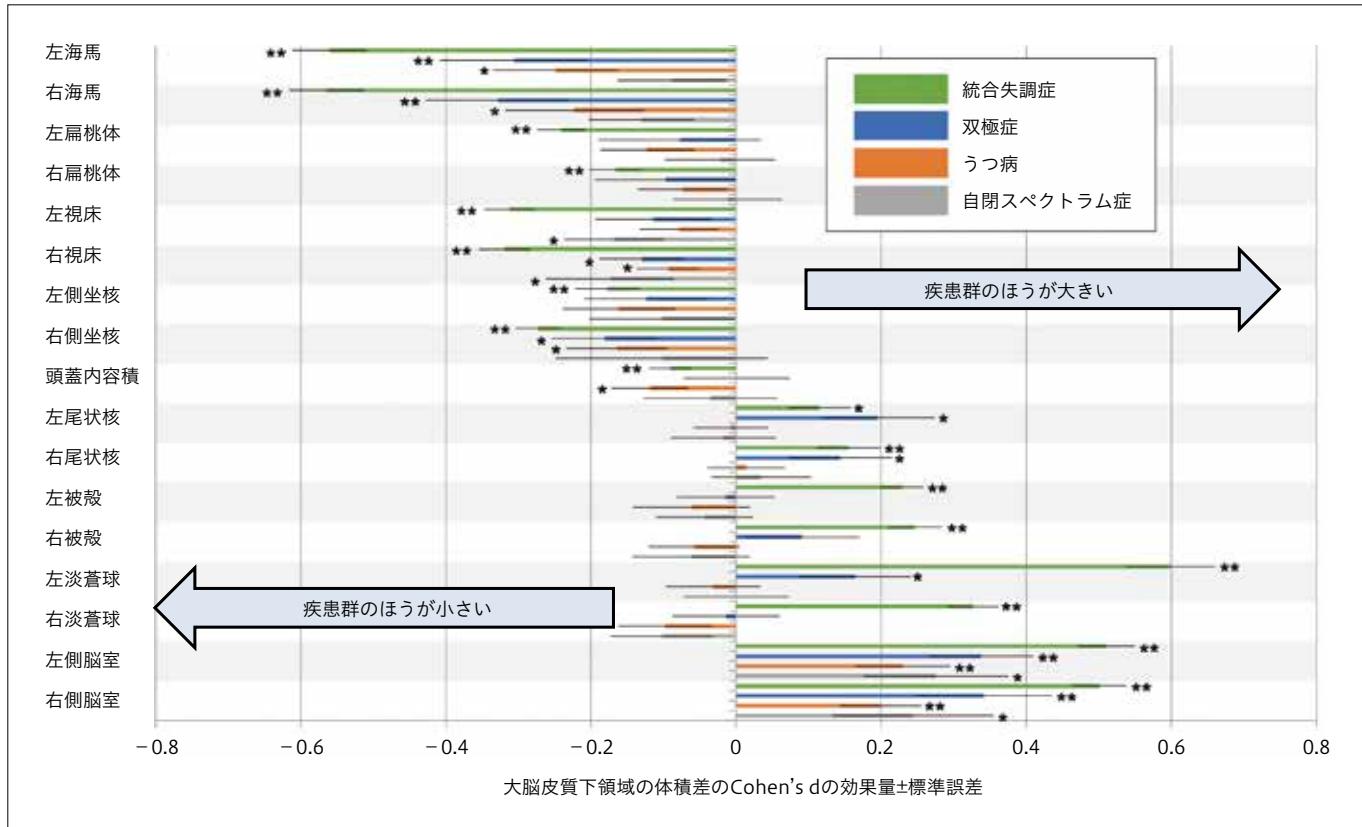


図 5 4 精神疾患の大脳皮質下体積の大規模メタアナリシス

統合失調症、双極症、うつ病において側脳室の体積が大きく、統合失調症、双極症において海馬の体積が小さい。

**: 統計学的に有意差あり、*: 統計学的に有意傾向あり

(文献 4 を改変引用)

III. 精神疾患のバイオタイプに基づく 病態解明研究

現在の診断システムは症状に基づいており、バイオマーカーを用いた新たな診断システムの構築が期待されている。このための1つの手法として、バイオマーカーデータを疾患横断的にデータ駆動型に分類し、新たな生物学的分類（バイオタイプ）を見いだすことが提唱されている¹⁾。データ駆動型分類を行うと何らかの結果が得られるが、その意義について診断の偏りが認められるというような研究は多数報告されている。しかし、その臨床的意義（認知機能、社会機能、治療反応性など）についての成果は今までになかった。われわれは、大脳皮質下体積のデータ駆動型解析により、分類した類型（脳バイオタイプ）の臨床的意義を同定した⁴⁾。

前述の大脳皮質下体積の大規模メタ解析研究の5,604症例について大脳皮質下領域構造の体積によるクラスタリン

グ解析を実施し、4つの類型（脳バイオタイプ）に分類されることを見いだした。脳バイオタイプ1は顕著に小さい辺縁系体積と大きい側脳室を特徴とし、脳バイオタイプ2は、辺縁系体積が小さく側脳室が大きいがその程度はバイオタイプ1よりも軽度であった。脳バイオタイプ3は大脳基底核が大きく、脳バイオタイプ4は、正常な大脳皮質下体積によって特徴付けられた。健常者の約9割が脳バイオタイプ4であり、脳バイオタイプ1はたった0.4%であった。一方で、統合失調症においては、脳バイオタイプ1が約5%であり、約半数が脳バイオタイプ4であった。他の精神疾患の分布は健常者と統合失調症の間にあった。

このような脳バイオタイプと知能や労働時間など認知社会機能との関連を検討すると、脳バイオタイプ1は重度の認知社会機能障害が認められ、脳バイオタイプ2と3は軽度の認知社会機能障害が認められ、脳バイオタイプ4の認知社会機能は正常であった（図6）。これらの結果により、脳の形によって分類された脳バイオタイプが、患者のアウトカムに関係することが示唆された。この成果は、精神疾

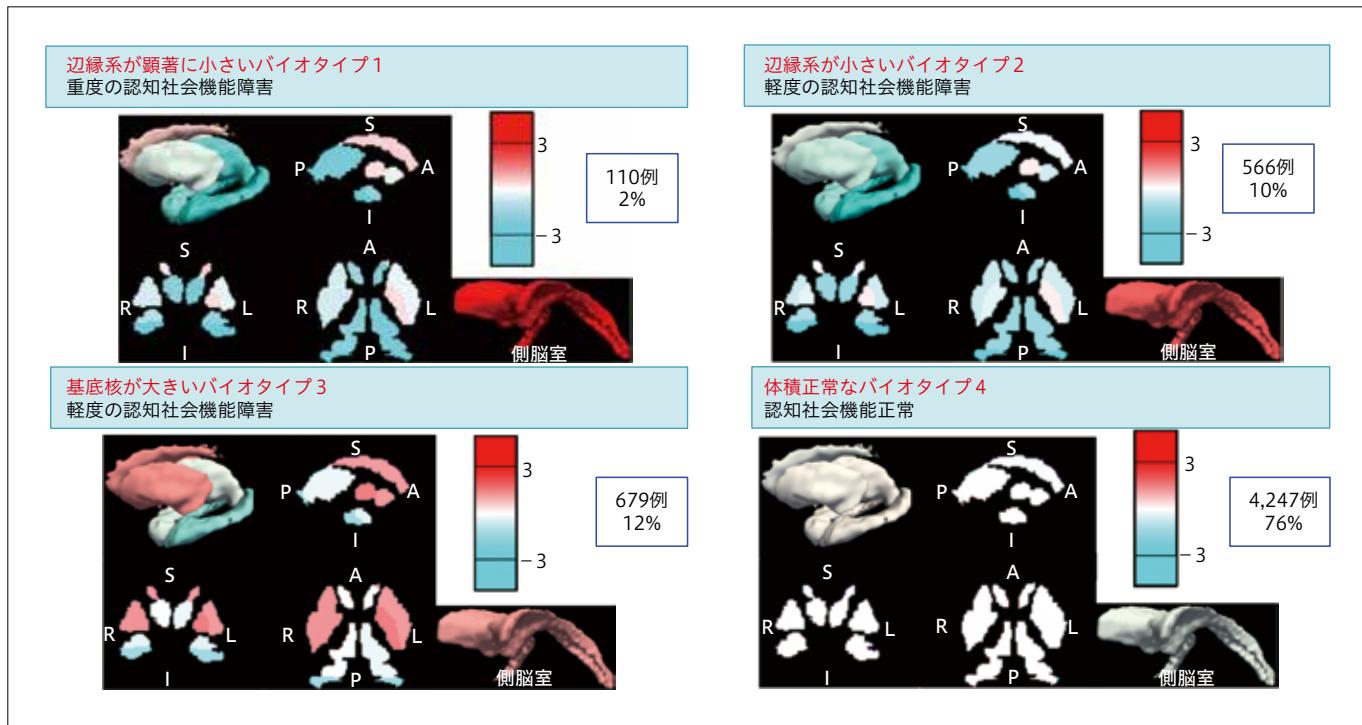


図6 MRIデータ駆動型解析に基づく認知社会機能と関連するバイオタイプ分類
(文献4を改変引用)

患の新たな診断体系の構築に寄与し、精神疾患の予後予測や治療法選択に役立つことが期待される。

IV. 精神疾患のバイオタイプに基づく 病態解明研究

このようにして4つのバイオタイプが見いだされたが、バイオタイプとして確立していくためには3つの課題がある。1つ目の課題は、ある一人の患者について臨床現場でバイオタイプを同定することである。研究用の大規模サンプルのAIなどを用いたデータ駆動型解析のアルゴリズムを臨床家が理解できるようにひも解き、社会実装化する段階が必要とされる。2つ目の課題は、例えば最も顕著なバイオタイプであるバイオタイプ1においても健常者が一部含まれるため、この脳バイオタイプのみでの分類で十分な診断基準になりうるかという問題である。そのためには、さらなる層別化をするためのバイオマーカーが必要になることが想定される。最後の課題は、1つ目と2つ目の課題を乗り越えたうえで、病歴、症状、経過、治療反応性、予後などの臨床像を明らかにすることである。これらの課題をクリアすると、病態に基づいて層別化した新しい精神疾

患として位置付けることが可能となる。このような課題を解決する第一歩として、「精神疾患脳画像のデータ駆動型スクリーニングによる患者層別化と臨床的特徴検討による側脳室拡大と認知機能障害患者群の提案」という論文が発表された⁶⁾。

このような病態に基づく精神疾患が位置付けられたら、精神疾患の病態解明研究はどのように変わらるのだろうか。病態解明研究から治療法を開発する際には、モデル動物を用いて研究を進めることとなる³⁾。従来のモデル動物研究では、例えば妄想や幻覚のモデル化ができないため、多動などの妥当性が十分でない指標を用いてモデル化を行ってきた。一方、病態に基づく精神疾患においては、身体疾患と同様に病態に基づくモデル化が可能となり、妥当性を担保した研究を行うことができるようになる。また、動物モデルにて開発された薬剤の治験を患者で行う際にも、一致度が低い症状に基づく診断ではなく、客観的な検査によって測定可能な病態で診断することができるため、治験の成功率は飛躍的に高まると考えられる。

おわりに

精神疾患は人々の健康や生活に大きな影響を与えており、精神疾患研究を推進し、病態を解明し、診断法、治療法を開発することが求められている。症状に基づく精神疾患の診断体系には限界があり、それを乗り越えるためには病態に基づく診断法・治療法の開発がその鍵となると考えられる。精神科領域の研究者や診療従事者だけでなく、関連領域の基礎研究者や臨床研究者、企業、当事者、家族、支援者などのさまざまなステークホルダーが有機的に連携することによって、精神疾患を克服しその障害を支援することが可能となる。今後、精神疾患の病態解明研究がますます盛んとなることによるブレイクスルーが期待される。

本総説で紹介されている内容は、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得て実施した研究を各雑誌において発表したものを利用している。承認事項に則り、対象者には書面を用いて研究説明を行い、同意を取得した。個人情報保護に留意して研究を実施した。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 橋本亮太、松本純弥、長谷川尚美ほか：統合失調症のバイオタイプ研究. 日本生物学的精神医学会誌, 33 (4) ; 194-200, 2022
- 2) Matsumoto, J., Fukunaga, M., Miura, K., et al. : Cerebral cortical structural alteration patterns across four major psychiatric disorders in 5549 individuals. Mol Psychiatry, 28 (11) ; 4915-4923, 2023
- 3) 日本精神神経学会、日本生物学的精神医学会、日本神経精神薬理学会ほか：精神疾患の克服と障害支援にむけた研究推進の提言. 2023 (<https://www.jspn.or.jp/uploads/uploads/files/activity/20230401.pdf>) (参照 2025-09-29)
- 4) Okada, N., Fukunaga, M., Miura, K., et al. : Subcortical volumetric alterations in four major psychiatric disorders : a mega-analysis study of 5604 subjects and a volumetric data-driven approach for classification. Mol Psychiatry, 28 (12) ; 5206-5216, 2023
- 5) Onitsuka, T., Hirano, Y., Nakazawa, T., et al. : Toward recovery in schizophrenia : current concepts, findings, and future research directions. Psychiatry Clin Neurosci, 76 (7) ; 282-291, 2022
- 6) Yasuda, Y., Ito, S., Matsumoto, J., et al. : Proposal for a novel classification of patients with enlarged ventricles and cognitive impairment based on data-driven analysis of neuroimaging results in patients with psychiatric disorders. Neuropsychopharmacol Rep, 45 (1) ; e70010, 2025

Strategies for Introducing Diagnostic Criteria Based on Pathophysiology into Psychiatry

Ryota HASHIMOTO, Yuka YASUDA, Satsuki ITO, Naomi HASEGAWA, Junya MATSUMOTO

Department of Pathology of Mental Diseases, National Institute of Mental Health,

National Center of Neurology and Psychiatry

The validity of current operative diagnostic criteria, such as ICD and DSM, is insufficient for psychiatric disorders. Therefore, it is necessary to incorporate etiology and pathophysiology into diagnostic criteria. However, the etiology and pathophysiology of psychiatric disorders remains to be elucidated. Methodologies, such as Research Domain Criteria, that aim to establish a new classification based on neural circuits have been proposed ; however, further studies are needed. Herein, we outline strategies for introducing pathophysiology-based diagnostic criteria into the field of psychiatry.

In psychiatric disorders, it has become possible to obtain objective data from many cases. Furthermore, combinatorial techniques for analyzing these datasets have also been developed. Thus, studies on large numbers of patients (several thousand or more) have become possible, allowing the analysis of larger datasets than conventional studies that elucidated pathophysiology using data from only a few dozen patients. Furthermore, multicenter collaborative studies have been promoted, and cross-disease analyses have been conducted. As a result, brain imaging studies have revealed biological similarities and differences in cortical structures among schizophrenia, bipolar disorder, major depressive disorder, and autism spectrum disorder.

It is necessary to compare various psychiatric disorders and to reclassify them according to biological characteristics (biotype) rather than studying the pathophysiology of each disorder. Therefore, studies that aimed to reclassify psychiatric disorders across diseases in a biological, data-driven manner have been performed. It is hoped that such research methods will identify psychiatric disorder biotypes and contribute to the development of diagnostic and therapeutic procedures for psychiatric disorders in the future.

Authors' abstract

Keywords psychiatric disorder, biotype, pathophysiology, neuroimaging, COCORO