

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 3 月 31 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2011

課題番号：19591346

研究課題名（和文）こころのリスク状態における脳構造および脳機能の解明

研究課題名（英文）Elucidation of brain morphological change and functional change at risk mental state

研究代表者

中村 主計（NAKAMURA KAZUE）

富山大学・大学病院・助教

研究者番号：00447658

研究成果の概要（和文）：統合失調症の白質の変化についての検討では、複数の神経線維束での fractional anisotropy (FA) の低下が確認され、脳梁前方部の FA と陰性症状に負の相関を認め、白質構造の変化の一部は、臨床症状と関連があることを示唆された。At Risk Mental State (ARMS) の灰白質のついての検討では、VBM による検討では、ARMS の脳の形態学的変化が初発統合失調症患者に比べて軽微であることが示唆されたが、ARMS の中には、MRI 撮像以降に精神病を顕在発症する例、発症しない例が混在していることが影響していると思われた。関心領域法による縦断的検討では、発症後の早期に統合失調症患者で進行性の灰白質体積減少を認めた。

研究成果の概要（英文）：Our investigation revealed lower FA in various white matter regions that implies the disruption of white matter integrity in schizophrenia patients. In the patient group, the FA value of the anterior part of the corpus callosum was negatively correlated with the severity of negative symptoms. In the study using the voxel-based diffusion tensor imaging, ARMS had mild structural brain change compared to first episode schizophrenia patients. This finding was ascribed to the fact that ARMS included people with prodromal signs of psychosis who developed psychosis later and had not. Our longitudinal study with manual tracing method, schizophrenia patients exhibit progressive gray matter reductions associated with overt psychosis in the early years of the illness.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2008年度	600,000	180,000	780,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：精神生理学

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は思春期・青年期に好発し、長期にわたる社会機能の不良をきたす代表的な精神疾患であるが、早期の治療開始により精神病未治療期間を短縮することで、長期的転

帰の改善や再発率の低下が期待される。さらに、統合失調症は数年間の前駆状態を経て精神病症状が顕在化することが多いが、前駆状態に対する適切な介入により統合失調症の発症率が減少することが報告されている。この

ように統合失調症に対する早期介入の臨床的有用性は明らかだが、その前駆状態でみられる精神的変調は軽微かつ疾患非特異的であるため、診断精度には限界がある。このため先進諸国では、「こころのリスク状態 (at risk mental state, ARMS)」という共通の概念で統合失調症の発症危険群を同定する試みがなされているが、その診断特異度は十分ではない。今後は、ARMSにみられる臨床的特徴をより明らかにするとともに、客観的な生物学的指標による前駆状態の補助診断法の開発が望まれる。

近年、磁気共鳴画像 (MRI) などの脳形態画像診断の進歩により、統合失調症患者の脳形態の特徴が明らかとなりつつあり、特に前頭葉や側頭辺縁-傍辺縁系構造の体積減少が注目される (Shentonら, 2001)。これらの脳形態学的変化は、幻覚や妄想といった精神病症状のみならず、社会機能の不良とも関連すると考えられ、疾患の本質に関わる生物学的基盤として注目される。これらの所見は病初期からすでに認められることから発症前から存在すると考えられ、統合失調症の早期介入における生物学的指標としての役割が期待される。このような観点から、われわれはこれまでARMSの一部を成す群と考えられる統合失調型人格障害患者を対象に、構造的MRIを用いて脳形態の特徴を詳細に検討してきた。その結果、内側側頭葉 (海馬-扁桃体領域) や上側頭回の変化は統合失調症だけでなく、統合失調症型人格障害にも認められ、統合失調症の発症に先立って生じる変化であることが示唆された。また統合失調型人格障害では統合失調症と比較して前頭葉の変化が乏しく、この部位の変化が精神病症状と関連する可能性が示唆された (Kurachi, 2003)。しかし統合失調型人格障害患者の2年以上に渡る臨床的追跡で、経過中に統合失調症を発症した症例は20数例中わずかに1例のみであった。すなわち統合失調症の前駆状態における臨床的・生物学的特徴を明らかにするためには、早期診断・早期治療のための診療ネットワークを整備したうえで、より幅広く対象者を集める必要があると思われる。

前述のように前駆状態の対象者を集めることは容易ではないが、近年、構造的MRIを用いたARMSの脳形態に関する萌芽的な報告がなされ注目を集めている (Pantelisら, 2003; Velakoulisら, 2006)。また、これまでARMSを対象とした脳機能画像研究はほとんど行われていないが、視覚弁別課題遂行中の前頭葉機能の低下が示唆されている (Moreyら, 2005)。拡散テンソル画像 (diffusion tensor imagi

ng, DTI) は、白質組織における微細構造の統合性を評価することができ、統合失調症で推定される脳部位間の神経ネットワークの機能障害の実態を解明する有力な手法と考えられている。しかし、われわれの知る限り、ARMSを対象としたDTIによる研究は報告されていない。

2. 研究の目的

統合失調症をはじめとする精神科疾患の早期診断・早期治療を推進するためには、その前駆状態からの適切な診断が求められる。そこで本研究では、統合失調症の前駆状態の診断精度向上のため、前駆状態にみられる臨床的特徴および脳形態・機能の特徴を明らかにすることを目的とする。すなわち、国際的に共通して用いられる「こころのリスク状態 (ARMS)」の臨床診断基準により診断された統合失調症の発症危険群を対象に、詳細な臨床症状の評価、構造的MRIによる脳構造の評価、DTIによる脳部位間の機能的結合の評価、社会性関連課題を用いた機能的MRI検査による脳機能の評価を行う。これらの検査結果を健常群および初発統合失調症群と比較し、ARMS群にみられる脳形態・機能の特徴を明らかにする。さらにARMSの症例を縦断的に追跡し、臨床経過と画像所見との関連を検討する。

3. 研究の方法

こころのリスク状態 (ARMS) の対象者は、主に「こころのリスク相談事業」の利用者から募集する。すなわち富山大学より定期的 (週に半日) に精神科医が富山県心の健康センターに出向き、事前に電話予約を受け付けた相談者に対して無料で相談業務を行う。精神科的治療が必要かつ一定の基準に基づきARMSと判定された者に対し、附属病院神経精神科の「こころのリスク外来」において診療を行うが、書面による説明と同意が得られた場合に下記の脳画像検査等を行う。ここでいうARMSとは、1. 軽度の閾値下の精神病症状を持つもの、2. 抗精神病薬による治療を受けずに消失する1週間以内の短期精神病エピソードを持つもの、3. 精神病患者の第1度親族または統合失調型人格障害患者であり、社会機能の低下を認めるもの、の3項目のうち1項目以上を満たす対象を指す (Yungら, 1996)。

さらに、富山大学附属病院神経精神科に通院または入院中のICD-10により統合失調症と診断される患者 (初回エピソード) および健常ボランティアを対象とする。構造的MRIおよびDTI撮像はこれまで当教室で行ってき

たため、ある程度の症例の蓄積があるが、機能的MRIによる追加研究を行うため、また症例数を増やすために対象を追加するものである。

ARMSに対して、構造化された面接尺度である「こころのリスク状態の包括的評価 (CAAMS)」(Phillipsら, 2000)を用いてより詳細な判定を行う。また陽性症状評価尺度 (SAPS)、陰性症状評価尺度 (SANS)、および簡易精神症状評価尺度 (BPRS)を用いた半構造化面接を行い、臨床症状の重症度を評価する。統合失調症患者に対しても、SAPS、SANS、およびBPRSを用い臨床症状を評価する。

MRIデータの解析については以下の様に各撮像方法に基づき施行する。

①三次元MRI

MR画像データをWindowsコンピュータ (現有) と演算処理ソフトMatlab (現有) 上で作動するフリーウェアである Statistical Parametric Mapping2 (SPM2) を用いて標準脳座標上に変換し、ボクセル単位解析により3群間 (ARMS群、統合失調症群、および健常群) の脳形態の差異を全脳レベルで検出する (担当: 川崎、鈴木、中村、高橋)。さらにUnixワークステーション (Silicon Graphics社; 現有) および画像解析ソフトウェア Dr. View (AJS社; 現有) を用いて各関心領域 (前頭前野、帯状回、島回、内側側頭葉構造、上側頭回など) を用手的に計測する (担当: 高橋、中村、鈴木)。この際、1mm厚の連続スライス上で各関心領域の内在的構造による境界設定を行い、再現性の高い高精度の体積測定を行う。

②拡散テンソル画像

DTIデータをDr. View/Linuxプレインストールマシン (AJS社; 今回申請) を用いてFA (fractional anisotropy) 画像に変換する。そのうえで、Windowsコンピュータ (現有) 上でSPMを用いたボクセル単位解析を行い、3群間の拡散異方性を比較する。またボクセル単位解析によりFAの有意な変化がみられた白質部位を中心に、Dr. Viewを用いて関心領域法によりFA値の解析を行う。

画像検査を行った初回エピソードの統合失調症患者を対象に、精神病未治療期間 (明らかな精神病症状出現から抗精神病薬治療開始までの期間) と脳画像所見の関連を調べ、病初期の未治療期間が脳形態・機能に与える影響を検討する

4. 研究成果

統合失調症の前駆状態の診断精度向上のため、前駆状態にみられる臨床的特徴および脳

形態・機能の特徴を明らかにすることを目的とし、国際的に共通して用いられる「こころのリスク状態 (ARMS)」の臨床診断基準により診断された統合失調症の発症危険群を対象に、詳細な臨床症状の評価、構造的MRIによる脳構造の評価、DTIによる脳部位間の機能的結合の評価を行った。対象の募集は既に富山県で富山大学附属病院神経精神科と富山県心の健康センターが中心となり、稼働している、「こころのリスク相談事業」を通じて行った。

白質構造については、予備的な検討として、統合失調症患者と健常者について、拡散テンソル画像を用いて、白質の微細構造の変化の指標であるfractional anisotropyの群間差、SAPS、SANS、BPRSで評価した臨床症状との関連についての検討をSPM2を用いて、統計学的な解析を行った。統合失調症患者では、健常者と比較して、両側の上縦束、両側の下前頭後頭束、右内包膝部のFA低下を認め、脳梁前方部のFAとSANSのavolitionの得点に負の相関を認めた。この結果は、統合失調症患者で健常者と比較して、複数の神経線維束での白質構造の変化が認められること、白質構造の変化の一部は、臨床症状と関連があることを示唆している。

初回エピソード統合失調症患者の白質変化についての検討では、統合失調症患者と健常者との2群の比較で、初回エピソード統合失調症患者で右内包、左上縦束、右下縦束でFA低下を認めた。同時に行った灰白質の検討では、灰白質体積の検討では、統合失調症で、右島回、左島回、左上前頭回、左内側側頭葉、右下前頭回の体積減少を認めた。FAと灰白質体積の相関の検討では、左上縦束のFAと左眼窩前頭皮質の灰白質体積に正の相関を認めた。上縦束は、前頭葉-側頭葉を連絡する主要な神経線維束であり、統合失調症患者での language pathwayの異常への関連が示唆されており (Li et al., 2009)、初回エピソード統合失調症患者でDTI研究でもFA低下が報告されている (Pérez-Iglesias et al., 2010)。統合失調症患者における白質FA低下の一部は、その線維束が連絡する皮質の体積減少と関連することが示唆された。

ARMSについては、灰白質についての検討を、VBMおよび用手的な関心領域法により行った。

VBMによる検討では、ARMS症例、初発統合失調症患者、健常者の3群の灰白質の群間差の検討を行った。ARMSと初発統合失調症患者の比較では、初発統合失調症患者で左上側頭溝から中側頭回の灰白質の有意な減少を認めたが、ARMSと健常者の比較では、灰白質の有意差を認めなかった。ARMSとの比較で

のFESの上側頭溝周辺の灰白質減少が過去に報告されており、上側頭溝周辺の部位はsocial cognitionとの関連が指摘されている。また、Non-Stationary Cluster Extent Correctionを用いたclusterごとの灰白質の検討では、初発統合失調症患者では、健常者に比較して、左前部帯状回の灰白質に有意な減少を認めた (P=0.047)。ARMSとFES、ARMSと健常者の比較では有意差を認めなかった。左前部帯状回clusterのpeak coordinateにおけるボクセル値については、FESでは健常者より有意に低下していたが (p=0.01)、ARMSとFES、ARMSと健常者の比較では有意差を認めなかった。ARMSのうち現在までに顕在発症が確認されている例は、ベースラインでの左前部帯状回のgray matter concentrationがFESの平均値近くに分布していた。このように、ARMSでは初発統合失調症患者と比較して、脳の形態学的変化が軽微であることが示唆されたが、これは、ARMSの中には、MRI撮像以降に精神病を顕在発症する例、発症しない例が混在していることが影響していると思われる。過去の報告では、ARMSで後に精神病を顕在発症する例では、顕在発症しない例に比べて、ベースラインでの脳の形態学的変化が顕著であることが報告されている。また、各検討におけるARMSの例数が少ないことも統計学的な検討に影響を与えていると思われる。

関心領域法による検討では、初発統合失調症患者と健常者のMRIの縦断的な検討では、患者群では、上側頭回や紡錘状回に年間2-3%の進行性の灰白質体積減少が生じ、特に上側頭回の変化が、陽性症状の改善不良と関連が示されることが示された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計8件)

- ① Nakamura K, Kawasaki Y, Takahashi T, Furuichi A, Noguchi K, Seto H, Suzuki M. Reduced white matter fractional anisotropy and clinical symptoms in schizophrenia: a voxel-based diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Research Neuroimaging*, 印刷中, 査読有
- ② Takahashi T, Zhou SY, Nakamura K, Tanino R, Furuichi A, Kido M, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Kurachi M, Suzuki M. Longitudinal volume changes of the pituitary gland in patients with schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 35, 177-183, 2011, 査読有
- ③ Takahashi T, Zhou SY, Nakamura K, Tanino R,

Furuichi A, Kido M, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Kurachi M, Suzuki M. A follow-up MRI study of the fusiform gyrus and middle and inferior temporal gyri in schizophrenia spectrum. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 35, 1957-1964, 2011, 査読有

④ Takahashi T, Suzuki M, Zhou SY, Tanino R, Nakamura K, Kawasaki Y, Seto H, Kurachi M. A follow-up MRI study of the superior temporal subregions in schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research* 119, 65-74, 2010, 査読有

⑤ Takayanagi Y, Kawasaki Y, Nakamura K, Takahashi T, Orikabe L, Toyoda E, Mozue Y, Sato Y, Ito M, Yamasue H, Kasai K, Kurachi M, Okazaki Y, Matsushita M, Suzuki M. Differentiation of first-episode schizophrenia patients from healthy controls using ROI-based multiple structural brain variables. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 34, 10-17, 2010, 査読有

⑥ Takahashi T, Suzuki M, Velakoulis D, Lorenzetti V, Soulsby B, Zhou SY, Nakamura K, Seto H, Kurachi M, Pantelis C. Increased pituitary volume in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Research* 108, 114-121, 2009, 査読有

⑦ Kawasaki Y, Suzuki M, Takahashi T, Nohara S, McGuire PK, Seto H, Kurachi M. Anomalous cerebral asymmetry in patients with schizophrenia demonstrated by voxel-based morphometry. *Biological Psychiatry* 65, 793-800, 2008, 査読有

⑧ Kawasaki Y, Suzuki M, Kherif F, Takahashi T, Zhou SY, Nakamura K, Matsui M, Sumiyoshi T, Seto H, Kurachi M. Multivariate voxel-based morphometry successfully differentiates schizophrenia patients from healthy controls. *Neuroimage* 34, 235-242, 2007, 査読有

[学会発表] (計6件)

- ① 中村主計, 高橋 努, 古市厚志ら。初回エピソード統合失調症患者および at risk mental state (ARMS) の MRI による灰白質変化の検討、第33回生物学的精神医学会 平成23年5月21日、東京
- ② 中村主計, 高橋努, 古市厚志ら。初回エピソード統合失調症患者の MRI による灰白質、白質変化の検討、第14回日本精神保健・予防学会学術集会 平成22年12月11日、東京
- ③ 中村主計, 川崎康弘, 鈴木道雄ら。統合失調症患者の白質 FA 変化と灰白質の体積の関係について、第5回日本統合失調症学会 平成22年3月26日、福岡
- ④ 中村主計, 川崎康弘, 鈴木道雄ら。統合失調症患者における白質拡散異方性と臨床症状の関連の検討、第31回日本生物学的精神医学会 平成21年4月24日、京都
- ⑤ 中村主計, 川崎康弘, 高橋努ら。拡散テンソル

画像による統合失調症患者の白質の FA 変化についての検討、第4回日本統合失調症学会 平成21年1月31日、大阪

©Kawasaki Y., Suzuki M., Takahashi T. et al. Clinical service for young people at risk of developing psychosis: Toyama early detection & intervention project. The 14th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia and Bipolar Disorders, Feb.2, 2008, Montreux.

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 主計 (NAKAMURA KAZUE)

富山大学・大学病院・助教

研究者番号：00447658

(2) 研究分担者

鈴木 道雄 (SUZUKI MICHIO)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・教授

研究者番号：40236013

川崎 康弘 (KAWASAKI YASUHIRO)

富山大学・大学病院・講師

研究者番号：80242519