

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 24 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2013

課題番号：22591275

研究課題名(和文) 精神疾患における脳形態変化の疾患特異性に関する研究

研究課題名(英文) Disease specificity of the brain morphologic changes in psychiatric disorders

研究代表者

高橋 努 (TAKAHASHI, Tsutomu)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・准教授

研究者番号：60345577

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、磁気共鳴画像(MRI)を用いて、統合失調症にみられる脳形態変化の疾患特異性を検討した。上側頭回や前部帯状回の灰白質体積減少は統合失調症の発症に先立ちみられ、特に病初期の側頭葉領域の進行性灰白質体積減少は様々な精神疾患の中でも統合失調症に特異的であった。一方、ストレス脆弱性を反映する変化と考えられる下垂体体積増大や神経発達障害の指標である嗅溝の変化はより一般的な変化と考えられた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we used magnetic resonance imaging to investigate the disease specificity of brain morphologic changes in schizophrenia. Gray matter reduction in the superior temporal and anterior cingulate gyri existed prior to the onset of schizophrenia. Progressive gray matter loss in the temporal region during early stages was specific to schizophrenia among various psychiatric disorders. However, enlarged pituitary volume, which might reflect stress vulnerability, and alteration in the olfactory sulcus depth, a potential neurodevelopmental marker, were general findings among several neuropsychiatric disorders.

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 脳画像診断学 統合失調症 磁気共鳴画像

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は約 120 人に 1 人の頻度で見られる難治性精神疾患であり、疾患の早期診断・治療により長期的転帰の改善や再発率の低下が期待される。しかし、現在のところ統合失調症の臨床診断は精神症状に基づいて行われており、特に発病初期において他の精神疾患との鑑別診断が困難であることが少なくない。このため統合失調症をはじめとする精神病性障害の適切な早期治療を推進するために、今後は病初期から認められる生物学的指標を用いた客観的補助診断法の開発が望まれる。また精神病の発症高危険群である「At Risk Mental State (ARMS)」の生物学的特徴がより明らかとなれば、精神病性障害の早期における診断精度の向上に役立つ可能性がある。

2. 研究の目的

磁気共鳴画像 (MRI) を用いて、統合失調症をはじめとする精神病性障害および臨床的に鑑別が必要となる種々の精神疾患の脳形態を詳細に比較する。加えて、精神病性障害群の一部については、前駆期にみられる脳形態の特徴を詳細に検討する。これらの比較により精神疾患における脳形態変化の疾患特異性を明らかにし、脳形態画像の病初期からの客観的補助診断への応用の可能性を検討することを目的とする。

3. 研究の方法

富山大学およびメルボルン神経精神センターで収集された種々の神経精神疾患 (統合失調症、統合失調型障害、気分障害など) および ARMS 症例の 1.5 テスラ MRI データ (縦断データを含む) を用いて脳形態の詳細な群間比較を行った。特に統合失調症圏の病態生理に深く関わると考えられる前頭側頭領域の皮質体積、ストレス脆弱性の指標とされる下垂体体積、および胎生期の神経発達の指標とされる嗅溝形態に注目して解析を行った。

4. 研究成果

(1) 大脳皮質領域の変化

関心領域法により未治療の ARMS 症例 97 例 (うち 31 例が後に精神病を発症) および年齢と性別をマッチングさせた健常群 42 例の上側頭回体積を計測した。その結果、ARMS 群全体として、健常群と比較して有意に上側頭回体積が減少しており、精神病への脆弱性を表す結果を考えられた。一方、後に発症した ARMS 群と発症しなかった ARMS 群には有意差はなく、将来の発症予測性には乏しいと考えられた。次に、MRI 画像のボクセル単位解析法により、全脳レベルでの群間比較を行った。その結果、初回エピソード統合失調症群において、健常群と比較して前部帯状回の有意な灰白質減少を認めたと、ARMS 群と健常群の比較では

灰白質体積に有意差はみられなかった。しかし、後に統合失調症を発症した ARMS 症例の前部帯状回灰白質体積は、初回エピソード統合失調症群とほぼ同様の値であった。これらの結果から、統合失調症にみられる脳形態変化の少なくとも一部は発症に先立ち存在することが示唆された。

26 例の双極性障害患者および年齢と性別をマッチングさせた 24 例の健常群を対象に上側頭回体積を計測し、患者群では左上側頭回体積減少がみられること、リチウム投与量が右上側頭回体積と正の相関を示すことなどを見出した。しかし、その程度は統合失調症群と比較して軽微なものであった。

1 から 4 年の間隔で 2 度の撮像がなされた初発統合失調症群 18 例、統合失調型障害群 13 例、および健常群 20 例を対象に、上側頭回の進行性形態変化を比較した。その結果、初発統合失調症群のみに有意な進行性灰白質減少がみられ、その程度は陽性症状の改善不良と有意に相関した。またフォロー期間中の抗精神病薬投与量と進行性の体積減少の間に負の相関があり、治療により病初期の活発な病的過程が緩和される可能性が示された。他の側頭葉領域に関しても同様の解析を行ったところ、統合失調症群における紡錘状回体積減少の程度は、統合失調型障害群および健常群と比較して有意に大きかった。統合失調症群において、フォロー期間中の抗精神病薬の総投薬量が多いほど左紡錘状回体積減少の程度は小さく、また同部位の体積減少の程度はフォロー時の陰性症状の重症度と有意に相関した。中および下側頭回ではいずれの群においても有意な進行性体積変化は認めなかった。

以上の結果から、統合失調症では発症に先立ちある程度の脳形態変化が生じており、また病初期にさらに活発な進行性変化が加わることが示された。またこれらの進行性脳形態は精神疾患のなかでも統合失調症にある程度特異的であり、また症状の進展と関連すること、さらに治療がこれらの進行性変化を阻害する可能性が示された。

(2) 下垂体の変化

ARMS 群の下垂体体積は、統合失調症群と同程度に健常群よりも大きかった。縦断的な解析において、健常群における経時的な体積減少 (-1.8%/年) に対し、統合失調症群 (3.6%/年) および統合失調型障害群 (2.7%/年) において下垂体体積の進行性増大がみられた。統合失調症群における体積増大の程度は、妄想の改善不良と有意に相関した。これに対し、慢性統合失調群においては、下垂体体積

の経時的な体積減少がみられた。

下垂体体積増大は視床下部-下垂体-副腎系を介したストレス脆弱性を反映する変化と考えられており、上記より、下垂体の増大は精神病をはじめとするストレス負荷時にみられるある程度共通の所見と思われる。ただし統合失調症においても病期毎に異なった経時変化を示すようである。

(3)嗅溝の変化

ARMS 群において、後に精神病を発症する群ではしない群と比較して有意に両側性に嗅溝の深さが浅かった。

初回エピソードの種々の精神病性障害（統合失調症 46 例、統合失調症様障害 57 例、精神病症状を伴う気分障害 34 例、およびその他の精神病性障害 25 例）で嗅溝形態を比較したが、疾患間で有意差はなかった。

双極性障害患者においても、年齢および性別をマッチングさせた健常対照群と比較して、両側性に有意に嗅溝の深さが浅かった。

嗅溝の形態変化は評価が簡便なこともあり、臨床応用可能な統合失調症の脳形態マーカーと考えられる。の結果から、嗅溝形態は精神疾患の発症に先立ち存在する発症予測マーカーとなりうるが、統合失調症に特異的な変化とはいえず、今後さらに疾患特異性を検討する必要があると思われる。

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10件)

Takahashi T, et al. Olfactory sulcus morphology in established bipolar affective disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 査読有, 222, 114-117, 2014. DOI:10.1016/j.pscychresns.2014.02.005

Takahashi T, et al. Altered depth of the olfactory sulcus in ultra high-risk individuals and patients with psychotic disorders. *Schizophr Res*, 査読有, 153, 18-24, 2014. DOI:10.1016/j.schres.2014.01.041

Takahashi T, et al. Altered depth of the olfactory sulcus in first-episode schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 査読有, 40, 167-172, 2013. DOI:10.1016/j.schres.2013.06.029

Takahashi T, et al. Longitudinal MRI study of the pituitary volume in chronic schizophrenia: a preliminary report. *Psychiatry Res Neuroimaging*,

査読有, 202, 84-87, 2012. DOI:10.1016/j.pscychresns.2011.11.008

Takahashi T, et al. A follow-up MRI study of the fusiform gyrus and middle and inferior temporal gyri in schizophrenia spectrum. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 査読有, 35, 197-1964, 2011. DOI:10.1016/j.pnpbp.2011.07.009

Takahashi T, et al. Longitudinal volume changes of the pituitary gland in patients with schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 査読有, 35, 177-183, 2011. DOI:10.1016/j.pnpbp.2010.10.023

Takahashi T, et al. Gray matter reduction of the superior temporal gyrus in patients with established bipolar I disorder. *J Affect Disord*, 査読有, 123, 276-282, 2010. DOI:10.1016/j.jad.2009.08.022

Takahashi T, et al. A follow-up MRI study of the superior temporal subregions in schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 査読有, 119, 65-74, 2010. DOI:10.1016/j.schres.2009.12.006

Takahashi T, et al. Superior temporal gyrus volume in antipsychotic-naive people at risk of psychosis. *Br J Psychiatry*, 査読有, 196, 206-211, 2010. DOI:10.1192/bjp.bp.109.069732

[学会発表](計10件)

Takahashi T. Progressive gray matter reduction in the frontal and temporal lobe structures in schizophrenia spectrum. 11th World Congress of Biological Psychiatry. 2013, 6, 23-27, Kyoto.

高橋 努. 画像研究でみた ARMS の縦断経過. 第109回日本精神神経学会学術総会, 2013, 5, 23-25, 福岡.

高橋 努. 統合失調症圏の MRI 研究の進歩. 第109回日本精神神経学会学術総会, 2013, 5, 23-25, 福岡.

Takahashi T. Increased pituitary volume in early psychosis. 8th International Conference on Early Psychosis. 2012, 10, 11-13, San Francisco.

高橋 努. 早期精神病における脳形態変化. 第15回日本精神保健予防学会, 2011, 12, 3-4, 東京.

高橋 努. 精神疾患の脳形態. 第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会 合同年会. 2011, 10,

27-29, 東京.

Takahashi T. A follow-up MRI study of the temporal lobe structures in schizophrenia spectrum. 3rd World Congress of Asian Psychiatry, 2011, 7, 31-8,4, Melbourne.

Takahashi T. An MRI study of the superior temporal subregions in first-episode patients with various psychotic disorders. 7th international conference on early psychosis, 2010, 11, 29-12,1, Amsterdam.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

高橋 努 (TAKAHASHI, Tsutomu)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・
准教授

研究者番号：60345577

(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・大学病院院・講師

研究者番号：80242519

(平成26年6月に退職)

(3)連携研究者

なし