

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591734

研究課題名(和文)統合失調症の発症臨界期における社会認知障害の臨床研究

研究課題名(英文)Clinical study of social cognitive disturbances during the critical period of schizophrenia.

研究代表者

川崎 康弘 (KAWASAKI, Yasuhiro)

金沢医科大学・医学部・教授

研究者番号：80242519

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症患者に対する予防的介入は予後を好転させ、発症をも回避可能であることを示すために、統合失調症患者および発症の前駆状態が疑われる対象への介入をおこない、継続的な観察により以下の所見を得た。統合失調症の発症や発症後の経過に影響を及ぼすような脳の機能や形態の変化が患者に認められる。それらの変化は患者の脳機能の障害や臨床症状の発現に関連している。患者の社会認知障害を評価する脳画像検査により発症を脳の障害として説明することができる。患者ないし前駆状態の対象に対して治療ないし介入をおこない、精神病発症を抑制する介入効果や前駆状態の発症脆弱性と関連する脳機能や脳形態の変化が見いだされた。

研究成果の概要(英文)：In order to show that preventive intervention avoid not merely an unfavorable prognosis, but also the onset of a schizophrenic psychosis, this study adopted a longitudinal protocol to evaluate schizophrenic patients and subjects at risk mental state (i.e., prodromal state of psychosis). We obtained evidences as follows; Structural and functional deviations are observed in schizophrenic patients. Observed findings are associated with clinical futures of the patients. Functional neuroimaging study shows that disturbed social cognition can be explained as a brain dysfunction. Studies of longitudinal intervention for prodromal subjects showed that functional and structural deviations in some brain region are associated with preventive effect of the psychosis and vulnerability to the prodromal state of psychosis.

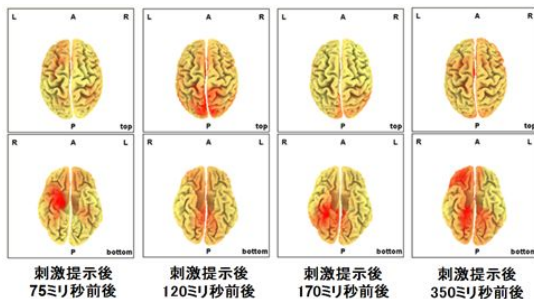
研究分野：精神医学

キーワード：精神神経科学 精神病 前駆状態 脳画像 神経生理学

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は数年から数ヶ月間の前駆状態を経て発症するが、病初期の適切な介入により発症後の経過を改善させ得るとした研究報告や、さらには発症を回避させる目的をもった前駆期の介入研究もなされるようになって来た。いわゆる「発症臨界期」における予防的介入により不良な予後が回避でき、発症をも回避可能であることを示すためには、介入効果の臨床調査と予防効果の発現機序解明という二つの領域の研究が必要である。

応募者はこれまで統合失調症患者を対象とし、最新技術を駆使した脳画像研究を一貫しておこなってきた。そのなかで事象関連電位測定をおこない、課題遂行中の被験者の脳では刺激情報が伝達されることをみだし、経時的に変化する脳波活動を画像化できることを学会(川崎ら、第37回日本臨床神経生理学会、2008年、神戸)にて発表した(図A参照)。



図A. 顔認知課題遂行中の神経活動の経時的変化

同じ課題をもちいた機能的磁気共鳴画像(f-MRI)による検討では、統合失調症患者では扁桃体の機能低下が認められ、予備の結果を学会(Kawasakiら、第24回欧州精神医学会、2011年、パリ)にて発表した。さらに聴覚性弁別課題遂行中の事象関連電位の測定をおこない、前頭葉機能の障害が自閉などの臨床症状と、側頭葉機能の障害が幻覚・妄想などの症状と関連することをみだし(文献)

課題遂行中の健常者の脳では、左半球優位の脳活動が患者では逆転しているが、薬物治療により健常者と同様のパターンに回復することもみだした(文献)。

形態的な脳画像研究では、患者の脳形態に

は一定の特徴を持った変化が生じており、その変化の脳内パターンから健常者と患者を識別できること(文献) 大脳灰白質の変化の度合いは前駆期から発症直後にかけて最も顕著に進行すること(文献)をみだした。

これらの結果は、統合失調症患者の脳では発症前駆期から発症直後のいわゆる「発症臨界期」に、顕著な脳の機能と形態的变化が生じており、それが精神症状の発現やその後の社会機能障害に深く関与している可能性を示唆している。さらに、これらの変化のいくつかは治療により健常者のパターンに復帰させることが可能であり、治療効果の予測や判定の指標となりうる。

2. 研究の目的

上記の推定をふまえて、本研究では病初期の統合失調症患者および発症の前駆状態が疑われる対象を、継時的に観察することで以下の点を明らかにしたい。

a. 統合失調症では発症や発症後の経過に関連する脳の機能や形態の変化が生じており、その変化が患者の脳機能の障害や臨床症状の発現に関与していることをみいだす。

b. 患者の社会認知障害を評価できる賦活課題を用いた機能的脳画像検査を開発し、他のモダリティの所見との関連から、障害の発現機序を脳機能とその障害により説明する。

c. 患者ないし前駆期対象に対して治療ないし介入をおこない、その効果と関連する脳機能や脳形態の変化をみいだす。

3. 研究の方法

健常ボランティアおよび初回エピソードの統合失調症と診断された患者、ないし発症前駆状態にある対象において、書面による説明と同意が得られた場合に、以下の検査をおこなう。検査は発症後の生物 心理 社会的治療や前駆状態での心理 社会的介入の開始時と、治療や介入がおこなわれたのちの2時点でおこなう。対象の心理 社会的な病態の変遷や介入効果の評価には、構造化面接による臨床症状評価と体系化された神経心理検査、主観および客観的な病態評価尺度をもちいる。

患者と健常者を対象に事象関連電位と機

能的磁気共鳴画像装置（f-MRI）をもちい、既存の賦活課題や独自に開発した社会認知課題遂行中の脳機能を測定し、課題遂行に関連する脳機能を空間的および時間的次元で詳細に解析する。患者と健常者を対象に磁気共鳴画像装置（MRI）をもちい脳形態画像を撮像し、白質、灰白質の形態学的な評価をおこなう。

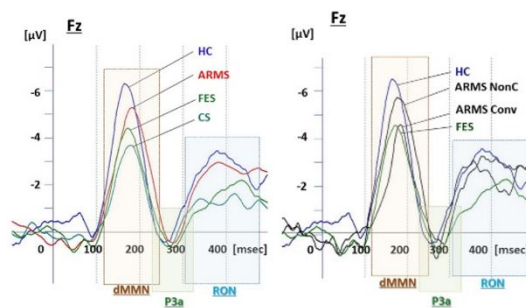
4. 研究成果

(1) 精神病の発症リスクが高いと考えられる若者を対象とした臨床サービス Outpatient clinic for Assessment, Support and Intervention Services (OASIS) を開始した。すなわち、金沢医科大学病院神経科精神科に「こころのリスク外来」と「こころの健康検査入院」を開設し、ホームページや雑誌(週刊朝日MOOK新「名医の最新治療2014」2013年12月20日刊)、TV放映(テレビ金沢「カラダ大辞典」2012年8月28日、2013年4月6日、<http://fcslib.tvkanazawa.co.jp/karada/>)、市民公開講座(2013年9月14日、2013年10月19日)公開シンポジウム(2013年2月2日、2013年10月19日、2014年9月20日)などを通じて一般市民への周知をはかった。また、スクールカウンセラー研修会(2013年7月13日)に早期介入の必要性についての教育講演をおこなった。

(2) 金沢医科大学病院神経科精神科の「こころのリスク外来」ないし「こころの健康検査入院」を予約受診した15~30歳の相談者は平成24年4月から平成27年3月までの「こころのリスク外来」の利用者は16例であった。うち「こころのリスク状態(ARMS)」の判定基準を満たした者が4例あり、経過観察中に統合失調症を発症した対象は1例であった。初回精神病エピソードの統合失調症患者が2例、それ以外が10例であった。「こころの健康検査入院」の利用者は40名であった。統合失調症を発症したARMS対象も入院治療を要さず、外来での少量投薬のみで症状は軽減し、現在は維持療法中である。

(3) 健常対照者20例、初回エピソードの統合失調症患者20例、慢性統合失調症患者

11例、および統合失調症の前駆状態にあるとされたARMSと考えられた対象17例に、事象関連電位の測定をおこない検査所見を比較した。最も注目される所見は前駆状態にあるとされたARMS対象のうち、2年の追跡期間中に統合失調症を発症した4例と、発症13例を比較すると刺激音の長さの違いで誘発されるミスマッチ陰性電位に違いがみられた(図B参照)。すなわち、発症したARMS対象では発症前から健常者に比してミスマッチ陰性電位の振幅が低かったが、発症しなかったARMS対象では健常者と振幅に違いがなかった。このことは事象関連電位により統合失調症の発症に関連する脳機能変化が観察できることを示している。



図B. 各対象の事象牽連電位波形

(4) MRIにて小果体の体積を測定し、初回エピソードの統合失調症患者64例、統合失調症の前駆状態にあると考えられるARMS対象22例、および健常対照者86例の測定値を比較した。その結果統合失調症患者とARMS対象ではともに健常者よりも小果体が大きく、ARMS対象のうち後に統合失調症を発症した例もしない例も、ともに小果体が大きかった。このことは小果体体積が精神病発症にかかわらない、前駆状態に共通する脆弱性を反映していると考えられる。

(5) 年齢・性別を一致させた統合失調症患者と健常者28名にMRI検査による白質、灰白質の形態学的な評価をおこない、近赤外線スペクトロスコピーによる前頭葉の脳賦活反応検査所見との関連を検討した。統合失調症患者では前頭葉の運動性言語野の体積が小さいほど脳賦活反応が大きいう関係が認められた。このことは、患者では運

動性言語野の機能が低下しているために、神経機能への負担が大きいと考えられた。

(6) 近赤外線スペクトロスコピによる前頭葉の脳賦活反応検査所見が双極性障害患者の典型所見を呈した双極性障害患者32例を家族集積性の有無で2群にわけ、脳賦活反応検査所見を比較した。集積群は非集積群に比して右の前頭側頭領域の賦活性が低く、非集積群では罹病期間が長いほど賦活性が低下していた。この結果は遺伝的要因を示唆する家族集積性の有無で双極性障害の発症にかかわる生物学的背景要因が異なる可能性が示された。

引用文献

Kawasaki Y, Sumiyoshi T, Higuchi Y, Ito T, Takeuchi T, Kurachi M:

Voxel-based analysis of P300 electrophysiological topography associated with positive and negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 94:164-171, 2007.

Higuchi Y, Sumiyoshi T, Kawasaki Y, Matsui M, Arai H, Kurachi M

Electrophysiological basis for the ability of olanzapine to improve verbal memory and functional outcome in patients with schizophrenia: a LORETA analysis of P300. *Schizophr. Res.* 101:320-330, 2008.

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.

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. 66:366-376, 2009.

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14件)

- 1) 水野雅文、鈴木道雄、松本和紀、中込和幸、下寺信次、盛本翼、岸本史、川崎康弘、船渡川智之、根本隆洋、藤井千代；地域ケア時代における精神疾患-早期発見・早期支援の課題と可能性-、*精神医学*, 57; 89-103, 2015. 査読なし
- 2) 嶋田貴充：統合失調症患者におけるMRIとNIRSによる脳形態と脳機能の研究、*金医大誌*, 39; 1-9, 2014. 査読有り
- 3) 木原弘晶：Near-infrared spectroscopyを用いた双極性障害の家族集積性の研究、*金医大誌*, 39; 36-33, 2014. 査読有り
- 4) Higuchi Y, Seo T, Miyanishi T, Kawasaki Y, Suzuki M, Sumiyoshi T: Mismatch negativity and p3a/reorienting complex in subjects with schizophrenia or at-risk mental state. *Front Behav Neurosci.* 8:172. 2014. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00172. 査読有り
- 5) Takahashi T, Nakamura K, Nishiyama S, Furuichi A, Ikeda E, Kido M, Nakamura Y, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M.: Increased pituitary volume in subjects at risk for psychosis and patients with first-episode schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.*, 67:540-548, 2013. doi: 10.1111/pcn.12093. 査読有り
- 6) Takahashi T, Nakamura K, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Nakamura Y, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M.: Longitudinal MRI study of the midline brain regions in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 212:150-153, 2013. doi: 10.1016/j.psychres.2012.12.001. 査読有り
- 7) Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura K,

- Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M.: Altered depth of the olfactory sulcus in first-episode schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 40:167- 72, 2013. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.10.001. 査読有り
- 8) 新田佑輔：統合失調症患者における Design fluency test による前頭葉の賦活：NIRS 研究．*金医大誌*，38：1-8，2013. 査読有り
- 9) Higuchi Y, 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, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0054080. 査読有り
- 10) Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura K, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M.: Altered depth of the olfactory sulcus in first-episode schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 40:167- 72, 2012. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.10.001. 査読有り
- 11) 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 Res.*, 202:233-238, 2012. doi: 10.1016/j.pscychresns.2011.09.006. 査読有り
- 12) Takahashi T, Kido M, Nakamura K, Furuichi A, Zhou SY, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Kurachi M, Suzuki M.: Longitudinal MRI study of the pituitary volume in chronic schizophrenia: a preliminary report. *Psychiatry Res.*, 202(1):84-87, 2012. doi: 10.1016/j.pscychresns.2011.11.008. 査読有り
- 13) 鈴木道雄，川崎康弘，高柳陽一郎，中村主計，高橋 努：構造MRIによる統合失調症の補助診断の可能性．*精神神経科学雑誌*，114：807-810，2012. 査読なし
- 14) 川崎康弘：統合失調症を脳画像で診断するためのVBM．*日磁医誌*，32：41-46，2012. 査読なし
- [学会発表] (計15件)
- 1) 木原弘晶，新田佑輔，松田幸久，橋本玲子，渡辺健一郎，川崎康弘；Near-infrared spectroscopy を用いた双極性障害の家族集積性の研究、第110回日本精神神経学会，2014，6，26，パシフィコ横浜。(神奈川県横浜市)
- 2) 嶋田貴充，松田幸久，紋川明和，紋川友美，橋本玲子，渡辺健一郎，川崎康弘；統合失調症患者におけるMRIとNIRSによる脳形態と脳機能の研究、第110回日本精神神経学会，2014，6，26，パシフィコ横浜。(神奈川県横浜市)
- 3) Matsuda Y, Kawasaki Y, Takahashi T, Kido M, Nakamura K, Furuichi A, Suzuki M.; Gyrfication of Superior Temporal Gyrus Schizophrenia :Possibility of Clinical Application, OHBM 2014 Annual Meeting, 2014, 6, 10, Hamburg.(Germany)
- 4) Kawasaki Y, Hashimoto R., Ono S., Shimada T., Kihara H., Matsuda Y., Tunoda M.: Early detection and intervention project for young people at risk for developing psychosis in Uchinada. 4th Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, 2014, 4, 7, Florence.(Italy)
- 5) 松田幸久，川崎康弘：選択反応課題成績をもちいた統合失調症の診断補助法，日本心理学会第77回大会，2013，9，19-21，札幌コンベンションセンター（北海道札幌市）。
- 6) Kawasaki Y, Hashimoto R., Ono S., Shimada T., Kihara H., Matsuda Y., Tunoda M.: Early detection and intervention project for young people at

- risk for developing psychosis in Uchinada. 21st WASP Conference, 2013, 6, 29 - 7, 3, Lisbon (Portugal) .
- 7) Matsuda Y., Shimada T., Kawasaki.Y.: Local cortical gyrification of the insula in schizophrenia: Statistical characteristics and its visualization. ,11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, 6, 23 - 27, 京都国際会館 (京都府京都市)
- 8) Takahashi T., Nakamura K., Ikeda E., Furuichi A., Kido M., Kaawasaki.Y., Noguchi K., Seto H., Suzuki M.: Altered depth of the olfactory sulcus in first-episode schizophrenia, 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, 6, 23 - 27, 京都国際会館 (京都府京都市)
- 9) Shimada T., Matsuda Y., Monkawa A., Hashimoto R., Kihara H., Watanabe.K, Kawasak.Y : Relationship between the brain structure function and social functioning in the patients with schizophrenia , 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, 6, 23 - 27, 京都国際会館 (京都府京都市)
- 10) Higuchi Y., Sumiyoshi T., 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 , 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, 6, 23 - 27, 京都国際会館 (京都府京都市)
- 11) 松田幸久, 川崎康弘 : FreeSurfer を用いた側頭平面の可視化 ,第 31 回日本生理心理学会 , 2013, 5, 18 - 19 , 福井大学 (福井県福井市)
- 12) 新田佑輔, 木原弘晶, 荘 将也, 小関陽樹, 紋川友美, 渡辺健一郎, 川崎康弘 : 統合失調症における前頭葉機能の研究 ~ 流暢性課題を用いた NIRS による検討 ~ , 第 109 回日本精神神経学会 , 2013, 5, 13 - 25 , 福岡国際会議場 (福岡県福岡市)
- 13) 川崎康弘 , 高柳陽一郎 , 中村主計 , 高橋努 , 鈴木道雄 : 構造 MRI による統合失調症の補助診断の可能性 . シンポジウム : 精神疾患の予防と脳画像研究 .第 16 回日本精神保健予防学会 , 2012 , 12 , 16 , 笹川記念会館 (東京都港区) . (招待講演)
- 14) Kawasaki Y., Matsuda Y., Takahashi T., Kido M., Nakamura K., Furuichi A., and Suzuki M.: Longitudinal voxel-based morphometric study to evaluate progressive gray mater changes in first-episode schizophrenia. 3rd Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, 2012, 4, 14-18, Florence. (Italy)
- 15) Matsuda Y., Kawasaki Y., Takahashi T., Kido M., Nakamura K., Furuichi A., and Suzuki M.: Progressive gray mater changes in first-episode schizophrenia : Longitudinal DARTEL study of voxel-based morphometry. IPRN Conference, 2012, 4, 13, Florence. (Italy)
- [その他]
ホームページ
こころのリスク外来 : <http://www.kanazawa-med.ac.jp/~psychiat/oasis/>
こころの健康検査入院 : <http://www.kanazawa-med.ac.jp/~psychiat/kokoro/>
- 6 . 研究組織
- (1) 研究代表者
川崎 康弘 (KAWASAKI, Yasuhiro)
金沢医科大学・医学部・教授
研究者番号 : 80242519
- (2) 研究分担者
紋川友美 (MONKAWA Tomomi)
金沢医科大学・医学部・助教
研究者番号 : 00460353
紋川明和 (MONKAWA Akikazu)
金沢医科大学・医学部・助教
研究者番号 : 00534695