

令和元年6月26日現在

機関番号：32203

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2018

課題番号：15K15428

研究課題名（和文）幻聴の病態発生に関する脳画像研究

研究課題名（英文）A neuroimaging study probing the pathology of auditory hallucination

研究代表者

松尾 香弥子（MATSUO, Kayako）

獨協医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70399509

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：統合失調症患者の幻聴について、MRIの高度な撮影法を組み合わせ、聴放線を拡散スペクトラム法（DSI）、ヘッセル回の変縮をT1強調画像、一次聴覚野の賦活を音声課題のfMRIによって計測し、健常対照群と比較した。当初の仮説は、患者では聴放線や灰白質の指標は低く、脳活動指標は高いという「神経線維先行（fiber first）」の考えに基づいていたが、結果では逆に、脳活動指標や灰白質の指標は低く、聴放線の指標は高いという「大脳皮質先行（cortex first）」が示唆された。幻聴のある患者では、聴覚皮質の機能低下や萎縮が先にあり、そのために聴放線のコントロール不能が引き起こされている可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

幻聴は統合失調症の最も特徴的な症状のひとつであり、幻聴の存在によって患者の社会機能は大きく阻害される。幻聴発生の病態が少しでも明らかになれば、その治療に役立てられる可能性がある。

本研究ではMRIの高度な手法を組み合わせている。特に聴放線の評価に拡散スペクトラム法を用いている。従来法の拡散テンソル画像法では聴放線のような微細な神経線維の検出は難しい。これに灰白質容積の解析とfMRIとを組み合わせ、神経線維と皮質の性状について統合的な理解を目指すところに本研究の特徴がある。

結果は予想に反し、皮質の機能低下が神経の制御不能をもたらしている可能性が示唆されるという、興味深いものであった。

研究成果の概要（英文）：We investigated auditory hallucination of schizophrenia using a combination of MRI high technologies comparing 4 patients with 8 controls. We used diffusion spectrum imaging to measure the auditory radiation, T1-weighted images to estimate the gray matter volume in Heschl's gyrus and task fMRI with auditory stimulations to evaluate activities in the primary auditory cortex. Our original hypothesis stated a "fiber first" theory: decrease in indices of the auditory radiation and gray matter volume in Heschl's gyrus but aberrant increase in activation in the primary auditory cortex. However, results indicated a "cortex first" pathology: decrease in indices of activation and gray matter volume but aberrant increase in the index of the auditory radiation. The findings suggested that patients with auditory hallucination might first have a functional decline and an atrophy in the cortex and then the auditory radiation suffered an out-of-control condition with a loss of the regulation.

研究分野：認知神経科学

キーワード：統合失調症 幻聴 fMRI 拡散強調画像 構造画像

1. 研究開始当初の背景

統合失調症の生涯有病率は約 1%で、思春期に発症すると、その後の社会機能がほぼ一生にわたって障害される。幻聴は統合失調症のもっとも特徴的な症状のひとつで、この病を持つ者の 60~80%がその経過中に幻聴を経験する。一般に、幻聴には抗精神病薬がよく奏功する。しかし、幻聴の約 25%は治療抵抗性であり、幻聴の存在によって社会機能の不足が進行することは日常臨床の経験から明らかである。

これまでの脳画像研究から、幻聴には白質と灰白質の多くの脳部位が関与していることが分かっている。特に、幻聴の重症度に従って上側頭回の委縮が見られる (Modinos et al., 2012)。上側頭回後部には一次聴覚野 (ヘッシュル回) が含まれている。一次聴覚野はほぼブロードマンの 41 野と 42 野に相当し、内側膝状体から起こる聴放線の入力を受けている。したがって、幻聴を有する統合失調症では一次聴覚野 (ヘッシュル回) が委縮しており、その委縮は聴放線からの入力低下が関与している可能性がある。実際に、右聴放線近傍の梗塞により幻聴が発生したという症例もある (Woo et al., 2014)。また、聴放線入力や灰白質の低下に対する代償作用として、一次聴覚野が賦活されやすくなっている可能性がある。例えば、あるメタアナリシスでは、幻聴のある患者では言語野などの脳活動が亢進していた (Jardri et al., 2011)。これらの亢進が幻聴の発生を反映している可能性が考えられる。

これらの知見を踏まえ、幻聴について、特に聴覚システムをターゲットにし、MRI を高度に駆使して、その病態を解明することを目指す。聴覚皮質の委縮については、T1 強調画像を用いた灰白質容積の解析によって調べる。脳活動については、音声課題の fMRI を行い、その脳活動指標を用いる。聴放線の指標については、理論的には従来法である拡散テンソル画像法 (diffusion tensor imaging [DTI]) による指標 (fractional anisotropy [FA] など) を用いることができるが、DTI では聴放線のような微細な入力線維の検出は困難である。最近、我々はより高度な拡散スペクトラム画像法 (diffusion spectrum imaging [DSI], Wedeen et al., 2005) の安定した撮像に成功した。DSI は線維解像度に優れ、聴放線の検出に有利である。そこで、聴放線の伝達能力の指標として、DSI による拡散指標 (generalized fractional anisotropy [GFA]) を用いることができる。

当初は、(a) 幻聴を有する慢性統合失調症患者、(b) 幻聴がない、あるいは、非常に短い期間しか幻聴を経験しなかった慢性統合失調症患者、(c) 健常対照群、の 3 群の比較を行う予定であった。しかしながら、本研究 2 年目に替わるときに、所属講座の教授退職および研究代表者の所属変更があったため、予定していたデータ取得が不可能になった。そこで、1 年目にデータ取得が実現できた、幻聴を有する慢性統合失調症患者 4 名と、健常対照群 8 名のデータをもとに研究を遂行することとなった。以下、変更後の枠組みに従って記述する。

2. 研究の目的

幻聴の病態発生について、高度な MRI 手法 (DSI、T1 強調画像、fMRI) を用い、聴覚システムを中心に明らかにすることを目指す。

仮説：幻聴の発生には、まず聴放線からの入力の低下があり、それが聴覚皮質 (ヘッシュル回) の委縮をもたらし、これが一次聴覚野の異常な活性化をもたらす、といった仕組みが関わるのではないかと。具体的には表 1 のような結果が予想できる。

表 1：計測における具体的な仮説

計測対象	MRI 計測法	指標	仮説
聴放線	DSI	GFA	患者 < コントロール
ヘッシュル回 (一次聴覚野) 灰白質容積	T1 強調画像	灰白質容積の voxel based morphometry (VBM) 指標	患者 < コントロール
ヘッシュル回 (一次聴覚野) 脳活動	音声刺激課題の fMRI	BOLD 信号指標	患者 > コントロール

3. 研究の方法

(1) 被験者

幻聴を有する慢性統合失調症患者 4 名 (入院・外来各 2 名) および健常対照群 8 名を対象とした (表 2)。診断は「DSM-5 精神疾患の分類と診断の手引」に基づき精神科上級医が行った。

表 2：被験者

	人数 (F/M)	平均年齢 (範囲)	利き手検査	就学年数 (範囲)
統合失調症患者	4 (3/1)	40.8(25-54)	100(100-100)	14.5(12-16)
健常対照群	8 (6/2)	31.1(25-51)	100(100-100)	18.6(18-21)

(2) 臨床症状評価 (図 1)

幻聴の評価：国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所で日本語版が作成された PSYRATS-J (菊池ら、基盤 C 24530904) により評価する。

精神症状の評価：Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS, Kay et al., 1987; 陽性尺度 7 項目、陰性尺度 7 項目、総合精神病理尺度 16 項目) により評価する。

薬物投与量：Andreasen et al. (2010) により chlorpromazine 換算量を計算する。

疾病期間 (Duration of Illness [DOI]): 患者の主治医に確認する。

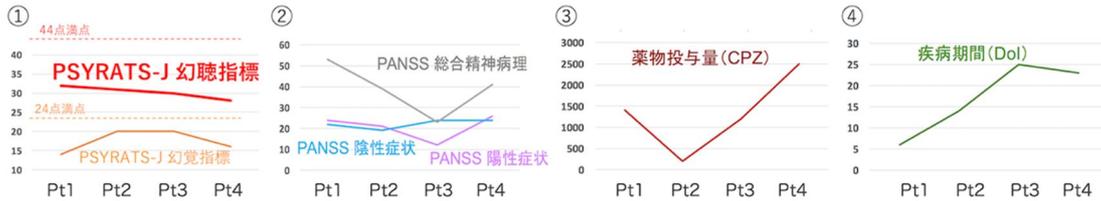


図 1：臨床症状評価

(3) MRI 計測と画像解析

使用装置：浜松医科大学附属病院設置 GE 社製 3 テスラ MRI 装置 (Discovery MR750 3.0T) により、32 channel phased array coil を用いて計測した。

【DSI】

シーケンス：DSI 用の 102 軸 (half) の拡散表を用いた拡散強調画像法。

パラメーター：56 slices, interleaved, FOV 200, slice thickness 2.5 mm, TR 8000, TE minimum, 80 x 80, max b-value 4000, 101 directions.

解析：Large deformation diffeomorphic metric mapping (LDDMM) によって集団テンプレートを作成し、各人において拡散指標 (generalized fractional anisotropy; GFA) を計算した。聴放線全 100 ステップについて、皮質に近い 25 ステップの平均をとって指標とした。トラクト解析には DSI Studio (<http://dsi-studio.labsolver.org/>) および DSI Toolkit (Hsu et al., 2012) の他、数理解析のための MATLAB (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) と Statistical Parametric Mapping (SPM12 など; <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) を使用した。

【T1 強調画像】

シーケンス：3D シーケンス FSPGR BRAVO による T1 強調画像法。

パラメーター：170 slices, FOV 256, slice thickness 1 mm, TR 8.2, TE 3.2, FA 12, TI 450, 256 x 256.

解析：SPM12 に内蔵されている New Segment 機能により segmentation を行い、voxel-based morphometry の手法に基づいて処理後、ヘッショナル回の灰白質ボクセル値を平均して指標とした。ヘッショナル回の ROI は WFU PickAtlas により作成。

【fMRI】

シーケンス：Gradient echo EPI による BOLD 法。

パラメーター：45 slices, interleaved, TR 2000, 136 volumes, FOV 192, slice thickness 3 mm, space 0, TE 22, FA 90, 64 x 64.

fMRI 課題：ブロックデザイン (CTCTCTCTCTCTCTC, 16sec each, 4分32秒) により、2つの音声刺激課題を行う。課題 1：朗読を聴取し、「ありがとう」と聞こえたらボタンを押す。課題 2：「右」「左」という音声キューに合わせてボタン押しする。

解析：SPM12 により、画像前処理後に個人ごとに統計解析を行い、2つの音声刺激課題について、「課題ブロック > 注視点注視ブロック」の統計におけるコントラスト値 (contrast estimates) をヘッショナル回内のボクセルにおいて平均して指標とした。

(4) 仮説検定統計

各指標につき、疾患有無と脳の左右の 2 要因の繰り返しのある分散分析を行った。効果量 (ES) として一般化オメガ二乗を計算した。

4. 研究成果

結果は予想に反し、仮説の背景となっている「神経線維先行 (fiber first)」ではなく、「大脳皮質先行 (cortex first)」を示唆するものであった (図 2、表 3)。

まず聴放線の GFA 指標について、仮説では患者に GFA 値の低下があるのではないかと考えた。結果では有意差はないものの、逆に患者においてやや高まっている。GFA 値は水分子拡散の方向性が強い場合に高くなるため、患者では健常対照群よりも、聴覚情報伝達が亢進していることが示唆される。

次にヘッショナル回の灰白質容積は、有意差はないものの、患者が健常対照群よりも少ない傾向

が認められ、唯一、仮説に沿った結果が示唆された。幻聴のある患者では灰白質容積が減少していることが確認できた。

さらに一次聴覚野（ヘッシュル回）の脳活動指標であるが、予想とは逆に、健常対照群が患者よりも強く賦活する傾向が示された（ $p < .10$ ）。すなわち、仮説においては患者に異常な活動亢進があるのではないかと考えられたが、むしろ、患者においては機能の低下が示唆される結果であった。（以上、図2上段）

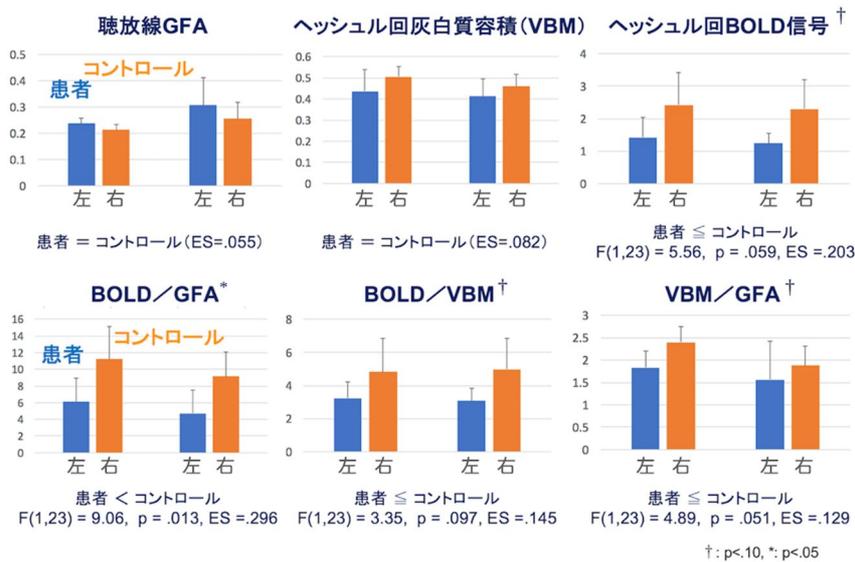


図2：各指標の結果。エラーバーは標準偏差を示す。

次に、これら3つの指標の関係についてより詳細に理解を深めるため、指標同士の割合について計算し、同様に分散分析を行って比較した（図2下段）。まず脳活動指標（BOLD）を拡散指標（GFA）で割った値について調べると、患者は健常対照群よりも有意に低かった（ $p < .05$ ）。すなわち、患者では一次聴覚野の活性が弱まり、逆に聴放線の拡散指標が高まっていることがここでも示唆された。また、脳活動指標を灰白質容積で割った値、および、灰白質容積を拡散指標で割った値においても、有意差はないものの（ $p < .10$ ）患者では灰白質容積に対して脳活動指標が低く、また拡散指標に対して灰白質容積は減少している（逆に言えば、拡散指標が灰白質容積に対して増大している）傾向が示された。

表3：仮説と結果の比較

計測対象	仮説（再掲）	総合的な結果の解釈
聴放線	患者 < コントロール	患者 > コントロール
ヘッシュル回（一次聴覚野） 灰白質容積	患者 < コントロール	患者 < コントロール
ヘッシュル回（一次聴覚野） 脳活動	患者 > コントロール	患者 < コントロール

以上の結果を総合すると、予想とは異なり、「聴覚皮質の機能低下や萎縮が、聴放線の伝達に異常な亢進をもたらし、それが幻聴に関与するのではないか」という「大脳皮質先行（cortex first）」の仕組みが想定される（図3）。これに対して、「聴放線の入力の低下が聴覚皮質の萎縮をもたらし、それが皮質の異常な活性をもたらす」という元の仮説は「神経線維先行（fiber first）」の考え方であると捉えられる。



図3：幻聴と脳の仮説

脳活動機能の低下について、これが灰白質容積の減少（萎縮）によるものなのか、それとも機能の低下により灰白質容積が減少したのか、それともこれらが同時に起こっているのかは、ここからは判定できない。いずれにせよ、それらの皮質の制御能力が低下した結果、聴放線の伝達が異常に亢進している可能性が考えられる。幻聴の発生にはそのようないわば聴覚情報伝達の暴走が関与している可能性が示唆される結果であった。

本研究の限界：

サンプル数が当初の予定よりも大幅に少なかったことは残念であった。それにもかかわらず、興味深い知見を得ることができたと考えている。また、本研究では聴覚システムにフォーカスしており、他の脳部位とのインタラクションについては考慮していない。今後はそれらを解決しつつ研究を進めることが望ましい。

文献

- Andreasen NC, Pressler M, Nopoulos P, Miller D, Ho BC. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol Psychiatry*. 2010 Feb 1;67(3):255-262.
- Hsu YC, Hsu CH, Tseng WY. A large deformation diffeomorphic metric mapping solution for diffusion spectrum imaging datasets. *Neuroimage*. 2012 Nov 1;63(2):818-834.
- Jardri R, Pouchet A, Pins D, Thomas P. Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2011 Jan;168(1):73-81.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-276.
- Modinos G, Costafreda SG, van Tol MJ, McGuire PK, Aleman A, Allen P. Neuroanatomy of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a quantitative meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Cortex*. 2013 Apr;49(4):1046-1055.
- Wedeen VJ, Hagmann P, Tseng WY, Reese TG, Weisskoff RM. Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*. 2005 Dec;54(6):1377-1386.
- Woo PY, Leung LN, Cheng ST, Chan KY. Monoaural musical hallucinations caused by a thalamocortical auditory radiation infarct: a case report. *J Med Case Rep*. 2014 Dec 2;8:400.

謝辞

下記の組織に大変お世話になりました。厚く御礼申し上げます。

- ・国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所（PSYRATS-J）
- ・浜松医科大学精神医学講座（患者紹介、診断、評価）
- ・浜松医科大学放射線医学講座（MRI 撮影）
- ・GE ジャパン株式会社（DSI 導入）

また、ご協力くださった患者・被験者のみなさまに深謝申し上げます。

5 . 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 4 件)

Matsuo K: Auditory system altered in auditory verbal hallucination studied using diffusion spectrum imaging, T1-weighted image and fMRI. Poster presentation #1819. Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2018 (International Society for Magnetic Resonance in Medicine), Paris, France, 2018, 6.

Matsuo K: Altered auditory substrates observed in auditory verbal hallucination. Poster presentation #1457. Neuroscience 2017, Washington, D.C., USA, 2017, 11.

松尾香弥子: 幻聴のある患者の聴覚皮質と聴放線: fMRI、構造画像および拡散スペクトラム画像による灰白質と白質の計測. 日本磁気共鳴医学会雑誌, 37, S176 (01-16, 口頭発表), 第 45 回日本磁気共鳴医学会大会, 宇都宮, 2017, 9.

松尾香弥子: 幻聴の神経基盤: MRI 研究. 第 39 回日本生物学的精神医学会・第 47 回日本神経精神薬理学会合同年会 (P-139, ポスター発表), 札幌, 2017, 9.

6 . 研究組織

(1) 研究分担者

入力上の制限等のため、不統一な記載となっていることをお詫び申し上げます。

研究分担者氏名：鈴木 勝昭
ローマ字氏名：(SUZUKI, katsuaki)
所属研究機関名：浜松医科大学
部局名：医学部
職名：准教授
研究者番号(8桁)：00285040
(2016年5月当時)

研究分担者氏名：高貝 就
ローマ字氏名：(TAKAGAI, shu)
所属研究機関名：浜松医科大学
部局名：医学部
職名：特任教授
研究者番号(8桁)：10447807
(2019年6月現在)

研究分担者氏名：涌澤 圭介
ローマ字氏名：(WAKUSAWA, keisuke)
所属研究機関名：東北大学
部局名：加齢医学研究所
職名：非常勤講師
研究者番号(8桁)：30645239
(2019年6月現在)

研究分担者氏名：竹林 淳和
ローマ字氏名：(TAKEBAYASHI, kiyokazu)
所属研究機関名：浜松医科大学
部局名：医学部附属病院
職名：講師
研究者番号(8桁)：50397428
(2019年6月現在)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。