

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5月8日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591533

研究課題名（和文） 統合失調症前駆期における精神症状・社会機能障害と脳基盤の関連についての縦断的研究

研究課題名（英文） Longitudinal study of the relationship among psychiatric symptoms, social functioning and brain basis in individuals with an at-risk mental state (ARMS).

研究代表者

水野 雅文（MIZUNO MASAFUMI）

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：80245589

研究成果の概要（和文）：

統合失調症などの精神病が発症する前の精神病発症危険状態（ARMS）より脳内で生じる様々な変化を調べるため、脳MRIを用い健常群とARMS群の脳内の比較を行い以下の結果を得た。

- (1) 健常群に比べARMS群では脳梁と帯状束の白質の統合性が低下していた。
- (2) ARMS群の中で1年後に精神病を発病する群は、しない群と比較して1年間で嗅内野の体積がより減少した。

研究成果の概要（英文）：

To investigate the biological changes in the brain of individuals with an at-risk mental state, we compared the differences between ARMS subjects and healthy control subjects using MRI. The main findings were:

- (1) Reduction of the white matter integrity in corpus callosum and cingulum of ARMS subjects compared to healthy control subjects.
- (2) Volume reduction of the entorhinal cortex after a year of follow-up among ARMS subjects who developed psychosis compared to subjects those who did not.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：脳・神経、精神医学

1. 研究開始当初の背景

(1) 背景

本研究を開始した当初、統合失調症の経過の

中で明確な精神病症状が発現する以前の精神病発症危険状態（ARMS）より脳の形態学的変化が生じていることが解明されつつあ

り、統合失調症で認められる様々な精神症状や認知機能障害は、そうした脳内の変化を生物学的な基盤として生じることが示唆されていた。

(2) 動機

精神病を発症する過程で生じる多彩な精神医学的所見とその生物学的な基盤と想定される脳内の変化の推移を同時に詳細に調べることは、統合失調症の精神症状発現の発症を予測する生物学的指標や発症の機序を知る上で重要であると考えた。また、研究開始の頃より脳画像の解析技術の進歩は目覚ましく、統合失調症においても新規の画像解析により新しい知見が多数報告されていたため、ARMS 研究においても最新の解析技術を導入することにより、統合失調症の病態に迫ることができると考えた。

2. 研究の目的

本研究は 1 年間で ARMS から精神病へ移行する症例の精神医学的評価と、その基盤として想定される脳の生物学的変化との関連を調べることにより、統合失調症の発症を予測する生物学的指標や機序を知ることを目的とした。我々は以下の二つの目的を定め、それぞれの計測法を採用した。

(1) ARMS 群の白質の統合性に関する研究

統合失調症では脳内のネットワークが障害され、様々な症状が惹起されると考えられている。脳内の各部位間の神経伝達を担う白質は脳内のネットワークを司ると考えられており、統合失調症では白質の統合性が障害されていることが報告されている。ARMS 症例においても脳内で白質の統合性が障害されていると考え、ARMS 群の白質の統合性を評価することを目的とした。

(2) ARMS 群の脳の体積変化に関する研究

統合失調症などの精神病では脳内の様々な部位の体積が低下することが知られ、認知機能の低下と関連することが報告されている。ARMS 症例においても脳内で体積の低下が生じていると考え、ARMS 群の脳内の形態学的変化を測定することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 症例

ARMS 症例は東邦大学医療センター大森病院で募集された。参加者は初診時に PRIME Screen (PS-R) を受け、PS-R 陽性症例は SIPS により評価された。ARMS の診断基準を満たした症例は “Youth Clinic” や “Il Bosco” に通い精神医学的な評価と治療介入が継続された。52 週後に精神病への移行の有無が評価された。

健常群は年齢、性別を一致させた健常群が、近隣のコミュニティや大学から募集された。本研究は東邦大学倫理委員会の承認を得ている。

(2) 脳画像

研究参加者には MRI(1.5T)を用い、初診時と初診から 52 週間後に、それぞれ T1、T2 強調画像と拡散テンソル画像 (DTI) を撮像した。

(3) 各画像解析

① ARMS 群の白質の統合性に関する研究
白質を評価するために DTI を撮像した。白質の解析として FSL-TBSS (Tract-Based Spatial Statistics analysis carried out with FSL tools) を採用し白質の統合性の指標であると考えられている Fractional Anisotropy (FA) 値を計測した。

② ARMS 群の脳の体積変化に関する研究
脳の形態学的な変化を評価するため脳 MRI の T1 強調画像を撮像した。脳内の体積の変化の解析には全脳の詳細な体積を計測することができる Atlas based 解析を採用し体積を計測した。

4. 研究成果

(1) ARMS 群の臨床データ

平成 23 年度までに ARMS 群 41 名、健常群 16 名の検査を終えている。ARMS 群 41 名の内 7 名 (17%) が ARMS から精神病へと移行した。

	Cross-sectional analysis		
	Control n=16	ARMS-NP n=34	ARMS-P n=7
Male/female	8/8	9/25	1/6
Age at base line scan (years)	23.2 ± 2.9	23.9 ± 7.0	20.7 ± 5.5
Age at second scan (years)	-	-	-
Age of on set	-	-	21.0 ± 5.3
Days between scan	-	-	-
Subjects who prescribed antipsychotics	-	19	7
Dose of antipsychotics (chlorpromazine equivalent doses)	-	88 ± 109.3	256.1 ± 215.1
	Longitudinal analysis		
	Control n=0	ARMS-NP n=34	ARMS-P n=5
Male/female	-	9/25	1/4
Age at base line scan (years)	-	-	-
Age at second scan (years)	-	24.9 ± 7.0	21.2 ± 5.3
Age of on set	-	-	20.6 ± 4.8
Days between scan	-	388.91 ± 48.3	344 ± 86.5
Subjects who prescribed antipsychotics	-	21	5
Dose of antipsychotics (chlorpromazine equivalent doses)	-	122.6 ± 144.1	453.7 ± 262.3

Table 1. Demographics

(2) ARMS 群の白質の統合性に関する研究

ARMS 群と健常群を脳 DTI 画像を用い FSL-TBSS により解析した。同解析により、ARMS 群では初診時から、健常者に比較し帯状回、脳梁で FA 値が低下していることを認めた (Fig1.)。

同結果につき平成 24 年 4 月に SIRS においてポスター発表を行った。現在、発症群、非発症群の臨床経過や治療経過の相違に対する

考察を加え論文を作成中である。

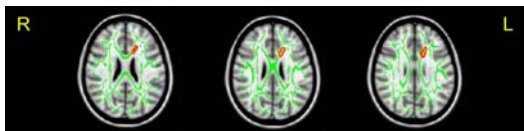


Figure 1. Areas of significant FA value reductions in the ARMS (ARMS-P+ARMS-NP) group compared to healthy control group identified in orange. $p < 0.05$

(3) ARMS 群の脳の体積変化に関する研究

Atlas based analysis による解析により非発症群 13 例と発症群 3 例の間で嗅内野の体積において 1 年間で有意な交互作用が生じていることを認めた (Fig.2)。平成 22 年度に IEPA でのポスター発表を終えている。平成 23 年度は、同結果の論文投稿を行っている。さらに、平成 24 年度より症例を増やし、脳の形態学的変化と臨床経過との関連につき解析を開始している。

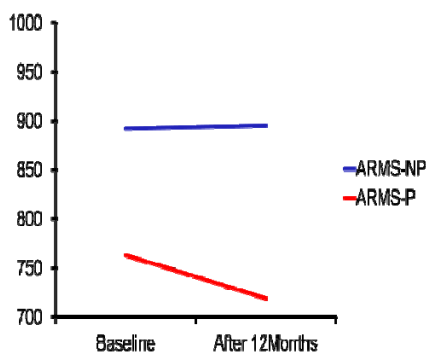


Figure 2. A two-way repeated measures ANOVA showed a significant group by time interaction for the volume of left entorhinal cortex ($P=0.04$).

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 3 件)

- ① Naohisa Tsujino, Takahiro Nemoto, Taiju Yamaguchi, Naoyuki Katagiri, Nao Tohgi, Ryu Ikeda; Nobuyuki Shiraga, Sunao Mizumura, Masafumi Mizuno Cerebral blood flow changes in very-late-onset schizophrenia-like psychosis with catatonia before and after successful treatment: a case report. Psychiatry and Clinical Neurosciences 査読有、65, 600-613, 2011

- ② Hiroyuki Kobayashi, Takahiro Nemoto, Masaaki Murakami, Haruo Kashima, Masafumi Mizuno. Lack of association between psychosis-like experiences and seeking help from professionals: A case-controlled study. Schizophrenia Research 査読有 132, 208-212, 2011

- ③ Niimura H, Nemoto T, Yamazawa R, Kobayashi H, Ryu Y, Sakuma K, Kashima H, Mizuno M. Successful aging in individuals with schizophrenia dwelling in the community: A study on attitudes toward aging and preparing behavior for old age. Psychiatry and Clinical Neurosciences 査読有 65, 459-467, 2011

[学会発表] (計 1 件)

- ① Naoyuki Katagiri, Masaaki Hori, Takahiro Nemoto, Naohisa Tsujino, Keiko Morita, Junichi Saito, Keigo Shimoji, Nobuyuki Shiraga, Shigeki Aoki, Masafumi Mizuno. Fractional anisotropy reductions in cingulum bundle and corpus callosum in at risk mental state. 3rd Schizophrenia International Research Society Conference. 14-18 April, 2012. Florence, Italy

[図書] (計 2 件)

- ① 水野雅文監訳、小林啓之訳 サイコース・リスク シンドローム 精神病の早期診断実践ハンドブック 医学書院 2011、312
② 水野雅文、藤井千代、村上雅昭、菅原道哉 監訳精神科臨床倫理第 4 版 星和書店 2011、721

6. 研究組織

(1) 研究代表者

水野 雅文 (MIZUNO MASA FUMI)
東邦大学・医学部・教授
研究者番号：80245589

(2) 研究分担者

水村 直 (MIZUMURA SUNAO)
東邦大学・医学部・准教授
研究者番号：90287748
森田 桂子 (MORITA KEIKO)
東邦大学・医学部・助教
研究者番号：20449242
根本 隆洋 (NEMOTO TAKAHIRO)
東邦大学・医学部・准教授
研究者番号：20296693

片桐 直之 (KATAGIRI NAOYUKI)
東邦大学・医学部・助教
研究者番号：70459759

(3) 連携研究者

堀 正明 (HORI MASAOKI)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号：40334867