

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861025

研究課題名(和文)近赤外線スペクトロスコピィを用いた統合失調症発症予測因子の検討

研究課題名(英文)Near-infrared spectroscopy as a predictor of pathogenesis in individuals at risk mental state for schizophrenia

研究代表者

太田 豊作(Ota, Toyosaku)

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：10553646

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症の発症予防の視点に立った精神病発症危機状態(at risk mental state: ARMS)の研究において前頭葉機能が注目されている。今回、近赤外線スペクトロスコピィを用いてARMSの前頭葉機能を評価した。ARMS群は平均 16.5 ± 2.92 歳の未治療の10例で、健常対照群は年齢、性別、知能指数を一致させた10例であった。両群のStroop課題遂行時の前頭前皮質の酸素化ヘモグロビン変化を比較検討した結果、健常対照群と比較してARMS群の酸素化ヘモグロビン変化が統計学的に有意に低値であった。ARMSの前頭前皮質の血液動態反応は低下しており、前頭葉機能低下が認められることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Functional neuroimaging studies have suggested that individuals with an at-risk mental state (ARMS) have frontal lobe dysfunction. We examined whether adolescents with ARMS have reduced prefrontal hemodynamic response as measured by near-infrared spectroscopy. Ten treatment-naive subjects, aged 12-20 years and diagnosed with ARMS according to the Criteria of Psychosis-Risk Syndromes, were compared with 10 age- and IQ-matched healthy controls. The subjects with ARMS were evaluated with the Structured Interview for Prodromal Syndrome/Scale of Prodromal Symptoms. Written informed consent was obtained from all participants and/or their parents prior to the study. The relative concentrations of oxyhemoglobin were measured during the Stroop color-word task. The oxyhemoglobin changes in the ARMS group were significantly smaller than those in the control group at prefrontal cortex. The present study suggests that the adolescents with ARMS had reduced prefrontal hemodynamic response.

研究分野：児童・思春期精神医学

キーワード：脳・神経 近赤外線スペクトロスコピィ At risk mental state 統合失調症

1. 研究開始当初の背景

近年、統合失調症の治療臨界期が提唱され、頭在発症予防の視点に立った精神病発症危機状態 (at risk mental state: ARMS) に対する早期介入の取り組みが広がりつつある。ARMS は、短時間ではあるが聞こえるはずのない音が聞こえる、他者から疎外されているような被害念慮をもつなどの微弱な精神病症状や、不登校などの社会機能の低下がみられるといった精神病のリスク因子を組み合わせた診断基準を満たすものである¹⁾。前向き概念である ARMS に関する研究が多角的に進められている中、注意機能やワーキングメモリの低下なども報告され、ARMS の前頭葉機能についても注目されている。また、ARMS と臨床的に診断されるもののうち1年以内に精神病を発症する割合が当初 20~40%といわれていたが、現在はその発症率は10%内外ともいわれており、ARMS における統合失調症発症の生物学的な予測因子を見出すことが強く求められている。

近赤外線分光鏡 (near-infrared spectroscopy: NIRS) は、非侵襲的な近赤外光を用いて、脳内のヘモグロビンの変化を多点で測定することで画像化する方法であり、拘束性が低く日常的な姿勢で行えるなど被験者への負担が少ない。NIRS では、組織内の酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) と脱酸素化ヘモグロビンの濃度変化を経時的に観察することができ、動物実験では oxy-Hb 変化が局所脳血流変化と最もよく相関していることから神経活動の指標として oxy-Hb 変化が使用されることが多い。また、NIRS は測定が簡便であり、非侵襲的であるために児童・思春期を対象とすることも可能である。NIRS を用いて前頭葉機能を評価する場合、何らかの前頭葉賦活課題を被験者に課すこととなるが、統合失調症において注意機能が特異的障害とも指摘されており、特異的障害であれば病前・前駆期においても認められる可能性がある。このことから今回、注意機能の評価にも有用で、前頭葉賦活課題である Stroop 課題に注目した。

2. 研究の目的

この研究の目的は、NIRS を用いて児童思春期の ARMS の Stroop 課題遂行時の前頭前皮質の血液動態反応を健常対照と比較してその相違を明らかにすることと、縦断的に血液動態反応を測定して統合失調症を発症した群と非発症群との比較を行うことで、統合失調症発症の生物学的な予測因子を検討するである。

3. 研究の方法

(1) 対象

奈良県立医科大学附属病院精神科を受診した患者のうち、構造化面接である Structured Interview for Prodromal Syndrome/Scale of Prodromal Symptoms

(SIPS/SOPS)¹⁾を用いて経験ある児童精神科医が診断・評価を行い、ARMS と診断された未治療の未成年の患者を対象とした。除外基準としては、知的障害、神経疾患、頭部外傷、重篤な内科的疾患、物質乱用・依存の既往、そして精神疾患の併存とした。最終的に ARMS と診断された患者 10 例を ARMS 群とした (表 1)。SIPS/SOPS を用いた場合 ARMS は Criteria of Psychosis-Risk Syndromes の A) 短期間の間歇的な精神病状態、B) 微弱な陽性症状、C) 遺伝的なリスクと機能低下のいずれかに分類されることとなるが、10 例とも微弱な陽性症状群と判断された。健常対照群については、近隣の中学校や高校、当大学のホームページなどで広く募集し、同意の得られた ARMS 群と年齢、性別、知能指数を一致させた 10 例を健常対照群とした (表 1)。健常対照群についても、経験ある児童精神科医による標準的な臨床評価や Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition などを用いて評価した。また、ARMS 群、健常対照群ともすべて右利きであった。なお、本研究は奈良県立医科大学・医の倫理委員会の承認を得て行っており、16 歳未満の対象については保護者の同意とともに本人のアセントも取得し、16 歳以上 18 歳未満の対象については本人および保護者の同意を取得し、18 歳以上の対象については本人の同意を取得した上で本研究を行った。

表 1. 対象のプロフィール

	ARMS群	健常対照群	p値
性別(男:女)	7:3	7:3	1.00
年齢	16.5(2.92)	16.6(3.75)	0.95
知能指数(WISC-III)	86.9(7.19)	90.2(5.27)	0.26
賦活課題正答数(1回目)	45.2(17.27)	44.9(5.53)	0.96
賦活課題正答数(2回目)	45.3(14.09)	46.1(6.74)	0.87
賦活課題正答数(3回目)	44.5(14.45)	44.7(5.27)	0.97

ARMS: at risk mental state (精神病発症危機状態), WISC-III: Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition

(2) 方法

NIRS 実施時の課題としては、Stroop 課題を用いた。Stroop 課題は前頭葉における遂行機能を反映し、抑制機能や選択的注意機能の障害に鋭敏な神経心理検査であると考えられており、1935 年に Stroop によって考案された²⁾。色の命名 (color naming) はその色名単語の読み (word reading) よりも時間がかかり反応時間が異なることから、この反応時間の異なる 2 つの刺激を組み合わせる彩色された色と単語が表す色が不一致な刺激を作った場合、その彩色された色の命名 (incongruent color naming) には一種の葛藤現象が生じ、より困難なものとなる。このことで、前頭葉賦活が生じると考えられており、NIRS を用いた検討においても前頭前皮質において oxy-Hb 変化の増高が認められている。本研究では、word reading 課題をベース課題とし、incongruent color naming 課題を

賦活課題として、図1に示したデザインで賦活課題を3回(45秒/回)実施し、その前後でベース課題(45秒/回)を実施した。図1に示されている「回答」のように、ベース課題においては文字をそのまま答えること、賦活課題においては印刷されているインクの色を答えることを被験者に求めた。

NIRS装置は、ETG-4000(日立メディコ)24チャンネルを使用し、Stroop課題遂行時の前頭領域のoxy-Hb変化を測定間隔0.1秒で測定した。測定条件は、座位で安静にした状態とした。測定に際して、近赤外線照射プローブと検出プローブを3cm間隔で交互に配置したホルダーを使用し、プローブ数は縦横4(照射2,検出2)×4(照射2,検出2)で、最下段プローブがFp1-Fp2(脳波国際10-20法)のラインに一致するように配置した。Stroop課題におけるoxy-Hb変化について平均加算法を用いて、賦活課題による各群の平均oxy-Hb変化を算出し、チャンネル毎にARMS群と健常対照群で比較した。

統計学的解析には、PASW Statistics 18.0 J for Windows(SPSS), MATLAB 6.5.2(MathWorks), Topo Signal Processing type-G version 2.05(日立メディコ), OT-A4 version 1.63 K(日立メディコ)を使用し、Studentのt検定で群間比較を行った。有意確率は5%未満とした。そして、24チャンネルの多重比較を行っているため、Bonferroni法を用いて多重比較補正を行った。

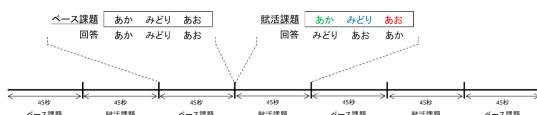


図1. Stroop課題

4. 研究成果

(1) 結果

年齢、性別、知能指数については、表1の通りARMS群と健常対照群の群間で有意差は認められなかった。また、賦活課題であるincongruent color naming課題における正答数についても1回目、2回目、3回目ともに群間で有意差は認められなかった。

健常対照群と比較して、ARMS群における賦活課題による平均oxy-Hb変化はチャンネル16(健常対照群: 0.0621 ± 0.0318 mMmm, ARMS群: -0.0228 ± 0.0347 mMmm, $P < 0.05/24$), チャンネル19(健常対照群: 0.0612 ± 0.0543 mMmm, ARMS群: -0.0362 ± 0.0461 mMmm, $P < 0.05/24$), チャンネル22(健常対照群: 0.0937 ± 0.0532 mMmm, ARMS群: -0.0060 ± 0.0704 mMmm, $P < 0.05/24$), チャンネル23(健常対照群: 0.0841 ± 0.0663 mMmm, ARMS群: -0.0423 ± 0.0670 mMmm, $P < 0.05/24$), チャンネル24(健常対照群: 0.0959 ± 0.0721 mMmm, ARMS群: -0.0210 ± 0.0461 mMmm, $P < 0.05/24$)において有意に低値であった(図2)。

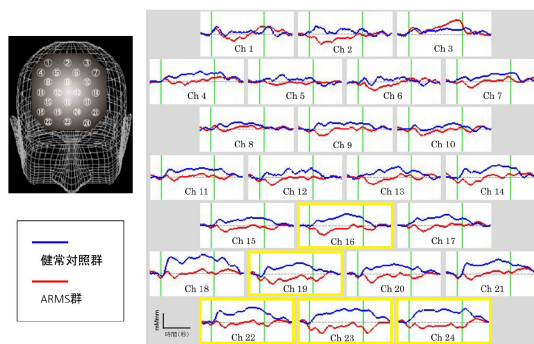


図2. チャンネル毎の酸素化ヘモグロビン変化の経時変化
チャンネル(Ch)毎の2本の緑色ラインの間が賦活課題の45秒間を示す。青色で示された健常対照群のラインに注目すると賦活課題開始とともに酸素化ヘモグロビン変化が上昇し、賦活課題終了とともにベースラインに戻っていることがわかる。黄色で囲まれたチャンネル(Ch 16, 19, 22, 23, 24)において、健常対照群と比較してARMS群の酸素化ヘモグロビン変化が統計学的に有意に低値であった。

(2) 考察

本研究では、前頭領域全24チャンネルのうちチャンネル16, 19, 22, 23, 24において健常対照群と比較してARMS群のoxy-Hb変化が統計学的に有意に低値であり、前頭前皮質における血液動態反応がARMSでは低下しており、前頭葉機能の低下が認められることが示唆された。これまで、ARMSを対象としたNIRSを用いた検討はKoikeらの報告³⁾に限られる。Koikeらは、52チャンネルNIRSを用いて平均21.6歳の精神病発症超危険群(22名)、平均25.2歳の初回エピソード精神病群(27名)、平均31.3歳の慢性期統合失調症群(38名)、平均24.3歳の健常対照群(30名)の4群で言語流暢性課題遂行時のoxy-Hb変化を比較検討し、健常対照群と比較して、精神病発症超危険群では両側腹外側前頭前皮質、前部側頭皮質、前頭極部前頭前皮質のoxy-Hb変化が有意に低値であったと報告した³⁾。この報告における精神病発症超危険群の22例中20例が、本研究の対象と一致する微弱な陽性症状群であり、本研究とは賦活課題が異なるものの類似した結果といえる。その他、機能的核磁気共鳴法(functional magnetic resonance imaging: fMRI)で検討した研究においても、健常対照群と比較して、ARMS群では言語流暢性課題時の左下前頭回の活動低下がみられたとする報告⁴⁾や、odd-ball課題時の前頭領域の活動低下がみられたとする報告⁵⁾もあり、本研究で示唆されたARMSにおける前頭葉機能の低下と概ね一致すると考えられる。

健常対照群と比較してARMS群が低値であったチャンネルのうちチャンネル16, 19, 23については、前頭極の機能低下を反映していることが考えられる。前頭極は、メタレベルのコントロール処理(メタ処理)に参与するとされ、持続するいくつかの低次の認知・運動処理を管理・協調・統合する高次の統制機能を担っているとされる。そして、前頭極の機能障害については、「自分の考えと体験の区別ができなくなる」や「望まない(侵入的な)考えにとらわれてしまう」などの症状との関連が想定されており⁶⁾、これは微弱な陽性症状の特徴とも考えられるため、ARMS群に

において前頭極の機能低下がみられたことは非常に興味深い。また、チャンネル 22, 23, 24 については、眼窩前頭皮質の機能を反映していることが考えられる。眼窩前頭皮質、特にその外側については反応抑制との関連が強く、眼窩前頭皮質の機能低下は抑制機能を反映する Stroop 課題の成績低下につながる事が考えられる。しかし、今回 Stroop 課題の成績については ARMS 群と健常対照群の群間で有意差は認められなかった。Stroop 課題は、抑制機能のみならず選択的注意機能も反映するため、今回課題成績としては群間に差は生じなかったものと考えられる。つまり、ARMS 群においては、眼窩前頭皮質の機能低下（抑制機能低下）が認められるものの、その程度は軽微であると考えられる。

本研究における限界点として、対象数が少ないことがあげられる。このため、今回の結果の解釈には注意を要するとともに、今後対象数を蓄積した上で検討する必要があると考えられる。次に、NIRS の空間分解能が低いことがあげられる。このため、ARMS の病態解明を行っていく上では、空間分解能の高い fMRI などとの同時測定や追加測定が必要と考えられる。

(3) 結語

ARMS の前頭前皮質の血液動態反応は低下しており、前頭葉機能低下が認められることが示唆された。そして、それは前頭葉の中でも特に前頭極と眼窩前頭皮質における機能低下である可能性がある。統合失調症発症の生物学的な予測因子を見出していくために、今後これらの部位に注目し、縦断研究を行う必要がある。

また、今回の対象を縦断的に評価しているが、いずれも統合失調症を発症しなかった。このため、当初予定していた統合失調症を発症した群と非発症群を比較することが出来なかった。このような比較が可能となれば、予測因子の検討がさらに発展するものと考えられる。

<引用文献>

- 1) McGlashan TH, Walsh BC, Woods SW: The psychosis-risk syndrome: Handbook for diagnosis and follow-up. Oxford University Press, New York, 2010.
- 2) Stroop JR: Studies of interference in serial verbal reactions. J Exp Psychol 18: 643-662, 1935.
- 3) Koike S, Takizawa R, Nishimura Y et al: Different hemodynamic response patterns in the prefrontal cortical sub-regions according to the clinical stages of psychosis. Schizophr Res 132: 54-61, 2011.
- 4) Broome MR, Matthiasson P, Fusar-Poli P et al: Neural correlates of executive function and working memory in the

'at-risk mental state'. Br J Psychiatry 194: 25-33, 2009.

- 5) Morey RA, Inan S, Mitchell TV et al: Imaging frontostriatal function in ultra-high-risk, early, and chronic schizophrenia during executive processing. Arch Gen Psychiatry 62: 254-262, 2005.
- 6) Burgess PW, Simons JS, Dumontheil I et al: The gateway hypothesis of rostral prefrontal cortex (area 10) function. In: Duncan J, Phillips L, McLeod P (eds): Measuring the mind: speed, control, and age. Oxford University Press, Oxford, pp 217-248, 2005.

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 1 件)

太田 豊作、飯田 順三、山室 和彦ほか、精神病発症危機状態(at risk mental state)における近赤外線スペクトロスコピー(NIRS) 最新精神医学、査読有、21 巻、235-240、2016

[学会発表](計 2 件)

太田 豊作、飯田 順三、山室 和彦ほか、精神病発症危機状態(at risk mental state)における近赤外線スペクトロスコピー(NIRS) 第 56 回日本児童青年精神医学会総会、2015 年 9 月 30 日、パシフィコ横浜(神奈川・横浜)

中西 葉子、飯田 順三、太田 豊作ほか、奈良県立医科大学附属病院における PRIME Screen-Revised (PS-R) の使用経験、第 54 回日本児童青年精神医学会総会、2013 年 10 月 11 日、札幌コンベンションセンター(北海道・札幌)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

太田 豊作 (OTA, Toyosaku)
奈良県立医科大学・医学部・助教
研究者番号: 10553646