

平成 30 年 8 月 27 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461743

研究課題名(和文)多モダリティ脳画像を用いたコネクティビティ解析による緊張病症候群の神経基盤の解明

研究課題名(英文)Functional connectivity analysis with multi-modal neuroimaging techniques for catatonia.

研究代表者

諏訪 太郎 (Suwa, Taro)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：10518153

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：7例の緊張病症状を伴う統合失調症例について検討を行った。5例は電気けいれん療法(ECT)、2例は薬物による治療を受け、治療により全症例とも緊張病症状は消失した。治療前後の局所脳糖代謝は¹⁸Fフルオロデオキシグルコースを用いたポジトロン断層法によって評価された。治療前後では両側の舌状回と左楔前部に有意な局所糖代謝の増加を認めた。これは視覚処理、体性感覚に関連する機能が緊張病において障害されており、治療により改善したことを示唆する。今回得られた知見は世界初のものであり、緊張病の生物学的基盤の解明に有益な発見である。

研究成果の概要(英文)：We recruited 7 schizophrenia patients with catatonia. In all cases, catatonic symptoms disappeared after treatment, 5 cases were treated with ECT, and 2 cases with medication. The change in cerebral glucose metabolism was evaluated before and after treatment using [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Comparisons between before and after treatment metabolic activity revealed increased regional metabolism in both sides of the lingual gyrus and the left precuneus after treatment. This result may suggest that the visual processing and the somatosensory system were impaired in the catatonic state and improved after treatment. These findings are the first in the world and it is a beneficial discovery for clarifying the biological basis of catatonia.

研究分野：精神医学

キーワード：緊張病 緊張病症候群 電気けいれん療法 ECT

1. 研究開始当初の背景

緊張病(カタトニア)症候群は、急速に出現するカタレプシー(受動的にとらされた姿勢を保持し続ける)、反響症状(相手の言葉や動作を繰り返す)、常同症(特定の身振り、姿勢を繰り返す)などを呈する、**意思・感覚・運動の障害を伴う特殊な意識状態**であり、ベンゾジアゼピン(BZ)系薬剤や電気けいれん療法(ECT)による治療に反応するが、しばしば再燃する。従来は統合失調症の一亜型とされてきたが、近年では多くの精神疾患および神経疾患において出現する、症候群として考えられるようになってきた。その神経基盤に関する研究は少ないが、申請者らは緊張病症候群の治療前後でポジトロン断層法(PET)を施行し、**治療前における前頭葉内側面及び頭頂葉を中心とする糖代謝低下と、治療後の視覚・体性感覚野及び視床の糖代謝改善を認めた**(図1)(諏訪日本生物学的精神医学会総会 2008.11)。このような研究から、緊張病症候群には前頭葉、体性感覚野、視床、基底核などの脳領域が関与していると想定されている(Fink and Taylor, 2003)。しかし、これらが**どのようなネットワークを形成し、そこにおけるどのような障害が緊張病症候群を引き起こすのかは不明である。**

このような神経ネットワークの異常の解明には、認知課題を遂行中の脳活動を測定する機能的MRI(fMRI)が用いられるが、緊張病症候群ではその症状のために、認知課題を行うことが極めて困難である。一方、特定の認知課題に対して活動する脳領域のネットワークが、安静時でも強く同期して活動することが、安静時のfMRIを用いた研究により明らかになってきた。このようなネットワークに、自己、意識、将来の出来事への準備などに関わるDefault mode network(DMN)や、運動-感覚系を結ぶSensorimotor

network(SMN)がある(Damoiseaux et al, 2006)。DMNおよびSMNは、その機能から緊張病症候群と密接な関わりを持つと考えられる。またDMNでは前頭葉内側面および頭頂葉が、SMNでは体性感覚野が中心的な構成要素であり、これらは視床・基底核と皮質-視床-基底核回路を形成しているなど、緊張病症候群に関わる脳領域と重なる。これらのことから、**DMN、SMN、およびそれらと視床・基底核との間のネットワークにおけるコネクティビティ(連結性)の異常が、緊張病症候群の神経基盤である可能性がある。**安静時fMRIは緊張病症候群でも施行可能であり、そのコネクティビティ異常を機能面から解明することが可能である。

2. 研究の目的

上記の背景及びこれまでの研究成果をもとに、本研究では、緊張病症候群の神経基盤およびその回復機構を、**治療前後における多モダリティの画像手法を用いたコネクティビティ解析**により明らかにすることを旨とする。研究期間内に以下のことを明らかにする。

1)意思・感覚・運動に関わるネットワークにおける灰白質の構造的・機能的異常の把握

三次元MRIおよびPETを用いて、緊張病症候群の灰白質、特にDMNとSMNを構成する灰白質領域および視床・基底核における異常を構造・機能両面から明らかにする。

2)灰白質間の機能的コネクティビティ異常の同定

安静時fMRIを用いて、緊張病症候群のDMN、SMN、およびそれらと視床・基底核を結ぶネットワークにおける機能的コネクティビティ異常を明らかにする。

3)治療前後の比較による、回復機序・発症

脆弱性・治療効果予測因子の同定

上記1)、2)についてBZおよびECTによる治療前後の比較を行い、回復に伴い変化するコネクティビティと、回復後も残る発症脆弱性・再発リスクとしてのコネクティビティ異常とをそれぞれ同定する。また、治療前のデータから、治療効果を予測する要因を同定する。

3. 研究の方法

【臨床評価】 緊張病症状候群の診断には、精神疾患の標準的な操作的診断基準であるDSM-IVの他、Bush-Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS: Bush 1996)を用いる。BFCRSは最もよく用いられる緊張病症状候群の臨床評価尺度であり、興奮、カタレプシー、常同症など23項目について0~3点で評定する。診断にはこのうち14項目が用いられ、本研究では5点以上で緊張病症状候群と診断し、2点以下になれば回復と定義する。重症度評価には23項目全てを使用する。健常対照者においては構造化診断面接マニュアル(SCID)を用いて精神疾患の除外を行う。

【治療的介入】 BZ系薬剤またはECTによる治療を行う。緊張病症状候群は発症後急速に進行し、致命的となりうるため、倫理的配慮から自然的前向き観察研究として行う。ECTは十分な酸素化と全身麻酔下で行う修正型ECTであり、患者の苦痛は無く、身体的負担も少ない。また通電による一過性の認知障害などの副作用が少ない、パルス波型の通電装置サイマトロンを使用する。

【画像検査】 3テスラの磁場強度のMRIを用いて、T1強調三次元MRI、81方向の拡散強調傾斜地場によるDTI、およびアイマスクをした状態での安静時fMRIを施行する。またF18フルオロデオキシグルコース(FDG)を用いたPETを施行し、閉眼安静時の脳局

所糖代謝を測定する。各画像検査は2週間以内に行う。緊張病症状候群患者に対しては治療前と回復後の計2回の画像検査を行い、健常者では画像検査を1回行う。

【PETおよび三次元MRI解析】 画像解析ソフトSPM8を用いる。まずPETデータの群間比較により、緊張病症状候群において局所の糖代謝が異常を示す脳領域を検出する。また治療前後の比較を行い、糖代謝が治療により変化する領域を検出する。一方、三次元MRIデータは、局所灰白質体積を自動的・全脳的に検討することの出来るVoxel-based morphometryの手法により、群間および治療前後の灰白質体積比較を行う。

4. 研究成果

対象疾患の特性上、安静が保てない症例も多く撮像に難渋したものの、研究期間中に一定数の緊張病症状例の脳機能画像データを収集することが出来た。

緊張病を対象とした主な成果を に示す。また、当研究のために収集した緊張群・非緊張病群(対照群)の画像を含んだ、ECTを受けたうつ病患者の脳構造変化の検討を行った。その成果を に示す。

緊張病症状候群患者7例における治療前後の脳局所糖代謝の変化

7例の緊張病症状例において症状が消失する前後のFDG-PET画像が得られた。緊張病の基盤となる疾患は全症例とも統合失調症であり、5例はECTと薬物療法の併用、2例は薬物療法により症状が改善した。

解析ソフトSPM12を用いてpaired-T検定を行い、治療前後における脳局所糖代謝(CMRglu)の変化を調べたところ、両側の後頭葉内側前部(舌状回)および左頭頂葉内側後部(楔前部)の一部の領域で治療後に有意なCMRgluの増加を認めた。(図1)

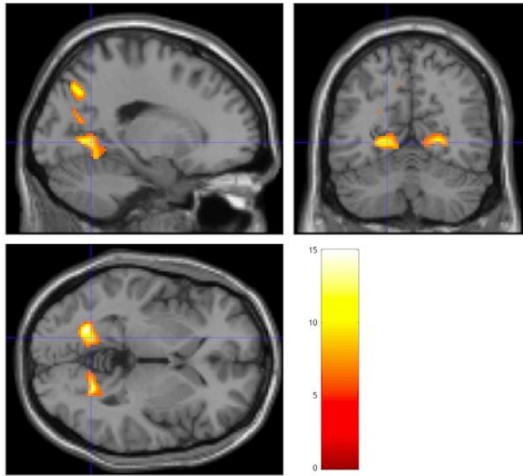


図1 緊張病治療後に局所糖代謝の上昇を認めた領域

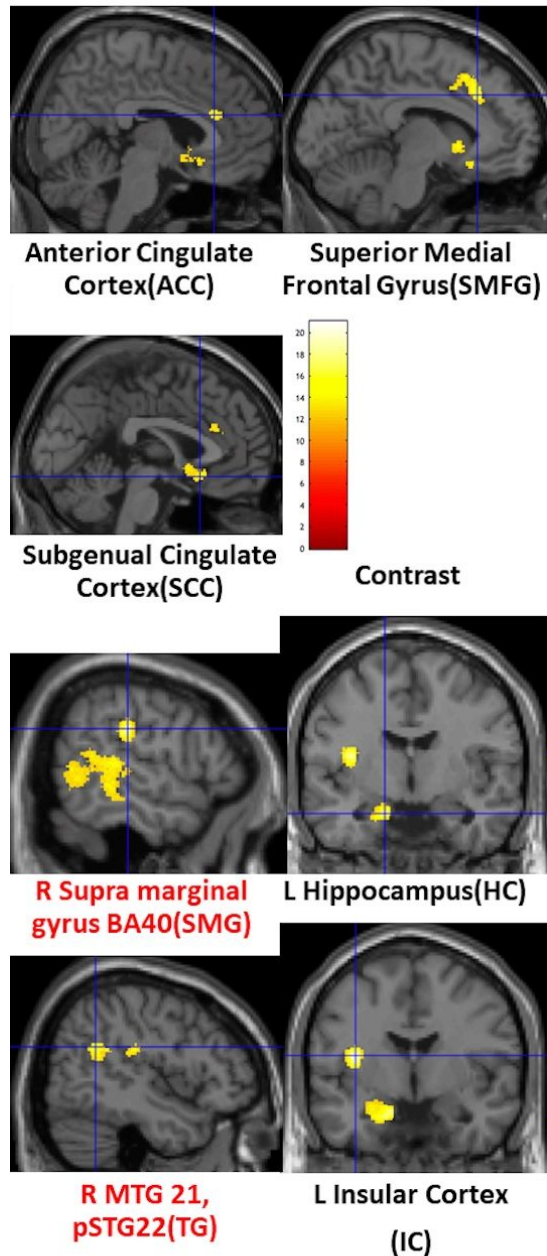
(voxel level : $p < 0.001$ uncorrected, cluster level : $p < 0.05$ FWE corrected)

この結果は視覚処理、体性感覚に関連する機能が緊張病において障害されており、かつ症状の消失と共に改善した可能性を示唆するものである。また、変化を認めた2領域ともいわゆる腹側の Default Mode Network(DMN)に含まれていることが知られており、今後これらの症例の安静時 fMRI 画像の解析を行い機能的結合の変化を調べ、緊張病における DMN の挙動をより詳細に明らかにし、緊張病の病態基盤に関する脳機能画像的検討として論文化する。

うつ病患者における ECT 治療経過に伴う局所灰白質体積変化

うつ病患者 12 例の ECT 治療前(Tp1)、4~6 回終了後(Tp2)、全治療終了後 1 週間以内(Tp3)の時点で計 3 回の MRI 撮像を行い、解析ソフト SPM12 を用いた VBM の手法によって局所灰白質体積変化を縦断的に検討した。

治療前後(Tp1 Tp3)の比較で右側頭頭頂接合部(rTPJ)、左島皮質、膝下部帯状回、右上前頭回、前帯状回、左海馬に有意な体積の増大を認めた。



height threshold $p < 0.001$, FWE < 0.05

図2 うつ病症状に対して ECT による治療の前後で体積の増大を認めた領域

(voxel level : $p < 0.001$ uncorrected, cluster level : $p < 0.05$ FWE corrected)

これらの領域のうち rTPJ において、治療期間全体(Tp1 Tp3)で生じた体積増大のうち治療期間前半(Tp1 Tp2)に生じた変化の比率は 89%に及び、rTPJ では治療前半に速やかな体積増大が生じていたことがわかった。一方で帯状回と左海馬における同比率は 52%であり、この 2 領域では治療期間全体を通して、比較的緩徐に体積増大が生じていたことがわかった。

この結果は ECT の抗うつ、抗精神病、抗緊張

病作用の機序仮説に有用な示唆を加えるものと考えられ、年内の国際学会発表、論文投稿を予定している。

藤本 岳 (FUJIMOTO Gaku)
京都大学・医学研究科・大学院生

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0件)

〔学会発表〕(計1件)

第45回臨床神経生理学会シンポジウム 精神疾患における脳刺激法
「電気けいれん療法における刺激パラメータ」
2015年11月6日 大阪国際会議場

〔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

諏訪 太郎 (SUWA, Taro)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号: 10518153

(2)研究分担者

麻生 俊彦 (ASO Toshihiko)
京都大学・医学研究科・講師
研究者番号: 50397543

(3)連携研究者

宮田 淳 (MIYATA Jun)
京都大学・医学研究科・講師
研究者番号: 90549099

(4)研究協力者

山崎 真平 (YAMASAKI Shimpei)
京都大学・医学研究科・大学院生

杉原 玄一 (SUGIHARA Genichi)
京都大学・医学研究科・院内講師

松本 有紀子 (MATSUMOTO Yukiko)
京都大学・医学研究科・助教

三嶋 亮 (MISHIMA Ryo)
京都大学・医学研究科・大学院生