

第102回日本精神神経学会総会

シンポジウム

脳形態画像による統合失調症の発症脆弱性

鈴木道雄^{1,2)}, 高橋努^{1,2)}, 周世昱^{1,2,3)}, 川崎康弘^{1,2)}, 倉知正佳^{1,2)}

1) 富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学, 2) 科学技術振興機構CREST, 3) 大連医科大学精神科

これまでの脳画像研究から、統合失調症では、病前から脆弱性に関連する脳形態の偏倚があり、顕在発症に伴って、さらに病的な変化が加わると考えられる。脆弱性に関わる脳形態変化を明らかにするにはいくつかの方法が考えられるが、これまでは主に遺伝的ハイリスク、すなわち統合失調症患者の親族を対象に検討されてきた。当教室における統合失調症スペクトラム障害の比較検討からは、扁桃核、海馬、上側頭回などの体積減少は統合失調症スペクトラムに共通の形態学的基盤であり、おそらく脆弱性を表すと考えられた。また精神病症状の顕在化には前頭前野の異常が重要な役割を演じると考えられ、さらに前頭頭頂ネットワークあるいは異種モグリティー連合野の機能障害の関与も示唆された。今後は臨床的ハイリスク、すなわち前駆症状を有する者の発症前後の縦断的比較研究を推進することが重要である。

1. はじめに

脆弱性-ストレスモデルにおいて想定されている統合失調症の生物学的脆弱性は、主に遺伝的リスク、周産期合併症、母体のウイルス感染などによって形成され、脳の構造的変化はそのような生物学的脆弱性のマーカーのひとつと考えられる。このような考え方では、脳の形態学的変化が発症の前から存在し、比較的安定したものであることを想定している。統合失調症の画像研究の歴史を振り返ってみても、CTスキャンによる研究が盛んであった頃は、統合失調症に認められる脳室拡大などの形態変化は発症後も一定で、おそらく発症の前から存在しており、早期の発達障害によるという考えが有力であった。しかし、磁気共鳴画像(MRI)が登場して研究に用いられるようになると、脳形態の変化は患者の親族にもその一部が認められることから、発症前から脆弱性として存在することが示唆される一方で、発症後に進行性的変化が認められることも報告されるようになり、形態変化はより動的なものであることがわかってきた¹⁵⁾。また、そのような進行性変化は発症

の早期、初回エピソードからしばらくの間に、より顕著に生じるということが報告され、さらに、近年では精神病症状が顕在化する前、いわゆる前駆状態に当たる時期にも進行性的変化が起こっていることを示唆する報告がある。すなわち、統合失調症では、病前から脆弱性に関連する脳形態の偏倚があり、顕在発症に伴って、さらに病的な変化が加わると考えられる⁸⁾。

脆弱性に関わる変化を明らかにするには、患者の病前の状態を調べればよい。しかしそれは実際には困難なので、それに代わる方法として、①遺伝的ハイリスク、すなわち親族や非罹患双生児と罹患者を比較する方法、②観点は異なるが、統合失調症スペクトラム障害について比較検討する方法が考えられる。さらに第三の方法として、臨床的ハイリスク、すなわち前駆症状を有するものと患者を比較する方法が考えられるが、この方法では、実際は発症がかなり切迫した状態で検査することになるので、病前の特徴というよりはもう少し進んだ状態をみることになる。本稿では、統合失調症の脆弱性と発症に関わる脳形態の変化につ

いての最近の報告と、関連するわれわれの研究を紹介する。しかしながら、このような研究はまだ十分に行われているとは言えず、これまでの研究結果は必ずしも一致していない。

2. 遺伝的ハイリスク

1) 統合失調症患者の親族

遺伝的ハイリスク者を対象とした、関心領域法による用手的な MRI 体積測定の結果では、扁桃体-海馬複合体あるいは海馬の体積減少を認めたというものがかなりの数に上る⁹⁾。また海馬の体積減少が言語性記憶の不良と相関することも報告されている¹³⁾。これらは内側側頭葉の体積減少が脆弱性を表すことを示唆する所見だが、それ以外の部位についてはほとんど検討されていないことが問題である。

脳全体の変化を観察できる方法として、voxel-based morphometry (VBM) が普及しつつある。第1度または2度親族に2人以上の統合失調症患者を持つ若年者を前方視的に追跡するエジンバラ・ハイリスク研究からの報告によると⁹⁾、ハイリスク者では、健常者との比較により、前部帯状回と左の海馬傍回に軽度の灰白質減少がみられたのに対し、初回エピソード統合失調症患者との比較では、初回エピソード患者においてさらに前頭側頭領域に広範に灰白質減少が認められた。これらの結果からは、前部帯状回と左の海馬傍回の変化が脆弱性に関連すると考えられるが、統計学的有意性がやや低く、同じグループが同様の対象について報告した関心領域法の結果と必ずしも一致していないため、解釈が困難な面がある。

2) 罹患不一致双生児

Cannon ら³⁾は罹患不一致の双生児を対象として、脆弱性と疾患に関わる形態変化を区別することを試みている。この研究では、大脳皮質の三次元確率マップにより、統合失調症患者における灰白質減少のうち、遺伝的な近さに相関して変化する部分を遺伝的脆弱性に関連するものとして、一方、遺伝的に同一な一卵性双生児の罹患者と非罹

患者との比較から抽出される部分を疾患特異的なものとして分離した。その結果、遺伝的影響の強い部位として前頭極と背外側前頭前野など、疾患特異的影響の強い部位として、背外側前頭前野、上側頭回、上頭頂小葉などが示された。しかし、この方法では大脳の内側面は評価されていないことや、この結果が、それぞれの部位の変化が生じる時期を示すものではないことなどに注意する必要がある。

3. 統合失調症スペクトラム

統合失調症スペクトラムという概念は、統合失調症の原因はさまざまであり、複数の脆弱性遺伝子と環境因子との相互作用により、多彩な表現型が生じるという考えに基づいている¹⁴⁾。統合失調型障害 schizotypal disorder は、統合失調症スペクトラムの中核とも考えられ、統合失調症と類似した、より軽度の萌芽的な症状を特徴とし、明らかで持続性の精神病症状を呈さない。また統合失調症患者の近親者に比較的多くみられる。統合失調症スペクトラムに共通の神経生物学的特徴は、統合失調症の病因に必須であるが、さらに何らかの病的変化が加わることにより統合失調症が発症すると考えられる。そこで、統合失調症とより軽症の統合失調症スペクトラム障害（この場合、統合失調型障害）の共通点と相違点を検討することにより、統合失調症スペクトラムに共通して存在する脆弱性に関わる変化と、精神病症状の顕在化に関連する異常を区別して明らかにできると考えられる。なお、当教室における以下の研究はすべて、倫理委員会の承認を受け、被験者から書面による同意を得た上で行っている。MRI の関心領域法により内側側頭葉、前頭前野、上側頭回、頭頂葉について検討した結果を示す。

1) 内側側頭葉

ICD-10 による統合失調型障害患者 25 例（男 15 女 10、平均年齢 25.5 歳）、統合失調症患者 53 例（男 32 女 21、平均年齢 25.3 歳）と健常者 59 名（男 35 女 24、平均年齢 24.3 歳）を対象とし

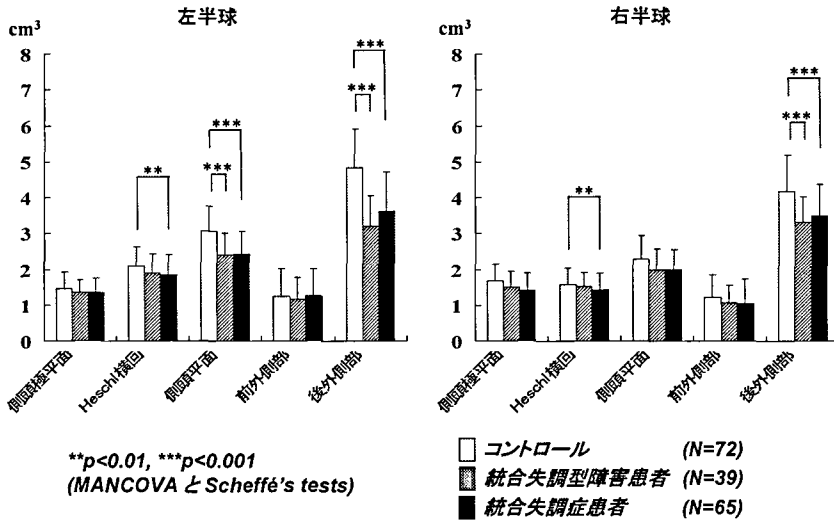


図1 関心領域法による上側頭回灰白質の体積

た。1.5 T の MRI スキャナ (Magnetom Vision, Siemens) により、3D-FLASH 法にて全脳の三次元撮像を行った。解析は画像解析ソフトウェア Dr. View 5.0 により行った。まず、MRI 画像を AC-PC line に垂直な厚さ 1 mm の冠状断面に再構成し、扁桃体、海馬、海馬傍回を関心領域として、水平断面と矢状断面を参考に境界設定を行い、冠状断スライス上で体積を計測した。扁桃体と海馬の体積は、統合失調型障害患者、統合失調症患者のいずれにおいても、左右ともに健常者より有意に小さかった¹⁶⁾。海馬傍回の体積には 3 群間で有意差はなかった。

2) 前頭前野

内側側頭葉と同じ対象において、前頭前野灰白質の体積を計測した。前頭葉に内在する解剖学的構造、すなわち前頭葉の脳溝・脳回を指標にして、上前頭回、中前頭回、下前頭回、腹側内側前頭前野、眼窩前頭回、直回の 6 領域に細分化した。統合失調症患者では、健常者と比較して、両側の上および下前頭回、左側の中前頭回、両側の直回の灰白質体積が減少していた¹⁶⁾。統合失調型障害患

者では、健常者と比較して、右側の直回の体積減少がみられたが、両側の中前頭回の灰白質体積は有意に増加していた¹⁶⁾。

3) 上側頭回

統合失調型障害患者 39 例 (男 24 女 15, 平均年齢 25.7 歳)、統合失調症患者 65 例 (男 35 女 30, 平均年齢 25.8 歳) と健常者 72 名 (男 38 女 34, 平均年齢 23.9 歳) を対象とした。側頭極を除いた後に、上側頭回をさらに、側頭平面 planum temporale, Heschl 横回, 側頭極平面 planum polare, および上側頭溝に接する上側頭回の外側部分の前方部と後方部に細分化して灰白質体積を計測した。図 1 に示すように、統合失調型障害患者、統合失調症患者のいずれにおいても、左の側頭平面と両側の上側頭回外側後方部の体積が、健常者に比較して有意に減少していた。統合失調症患者では、両側の Heschl 横回の体積も減少していた¹⁷⁾。また罹病期間が 1 年未満の統合失調症患者では、左の側頭極平面と上側頭回外側前方部の体積が小さいほど、幻覚と妄想の得点が高かった¹⁷⁾。

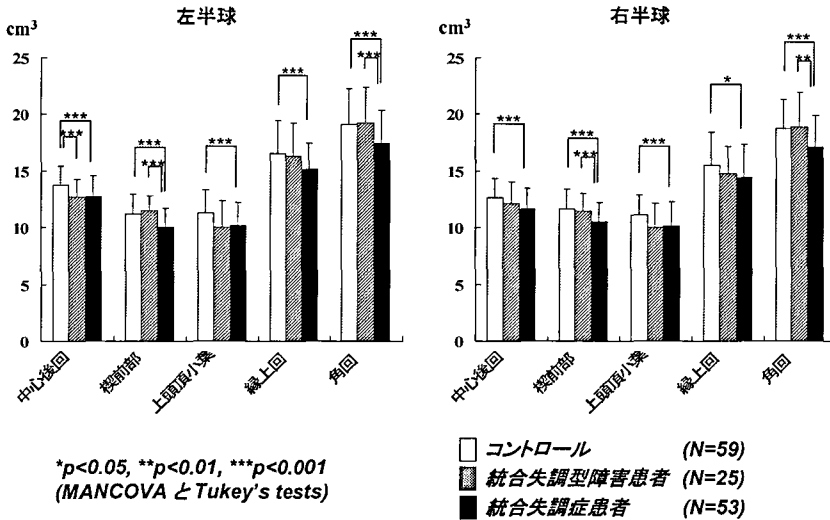


図2 関心領域法による頭頂葉灰白質の体積

4) 頭頂葉

内側側頭葉および前頭前野と同じ対象において、頭頂葉灰白質の体積を計測した。やはり頭頂葉の脳溝・脳回を指標にして、中心後回、上頭頂小葉、楔前部、縁上回、角回に区分した。図2に示すように、統合失調症患者では、両側の中心後回、上頭頂小葉、楔前部、縁上回、角回の体積はいずれも健常者より小さかった²⁰⁾。一方、統合失調型障害患者では左側の中心後回の体積のみ健常者に比較して減少していた²⁰⁾。

5) 統合失調症スペクトラムにおける脳形態の変化と統合失調症の病態生理

扁桃体、海馬、上側頭回などの領域では、統合失調型障害と統合失調症にほぼ同様の体積減少がみられたことから、これらは統合失調症スペクトラムに共通の形態学的基盤であり、おそらく脆弱性を表すと考えられる。この考えは、統合失調症患者における上側頭回や内側側頭葉の体積減少が陽性症状の重症度と相関するという、これまでの多数の研究報告と一見矛盾するように見える。しかしこの点は、前頭前野の変化を合わせて考えることにより説明可能かもしれない。すなわち、側

頭葉の変化は精神病症状の生じやすさに関連するが、統合失調症では、前頭前野の広範な体積減少に伴う抑制機能障害のために、側頭葉の欠陥が精神病症状として顕在化するのに対し、統合失調型障害では、前頭前野がほぼ保たれることにより、それが回避されるのかもしれない^{7,8,16)} (図3)。統合失調型障害における精神病症状の回避には、中前頭回など一部の領域に認められた体積増大から示唆される代償性変化も関与するかもしれない。これらは Kurachi による側頭-前頭2段階発症仮説^{7,8)}の観点からも今後の検討課題である。また頭頂葉皮質に認められた統合失調症と統合失調型障害の差異、特に統合失調症における下頭頂小葉(縁上回と角回)の選択的侵襲は、前頭頭頂ネットワークあるいは上側頭回も含む異種モダリティ-連合野の機能障害と精神病症状との関連を示唆するものかもしれない²⁰⁾。

4. 臨床的ハイリスク

臨床的ハイリスク状態を診断する基準として、メルボルン大学による、いわゆる超ハイリスク ultra-high-risk の診断基準が国際的に用いられるようになりつつある。この基準によると、いか

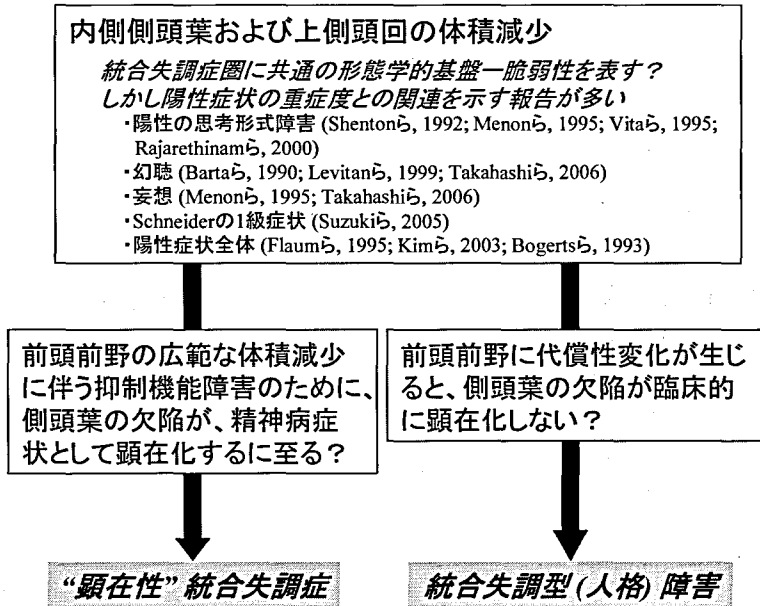


図3 統合失調症の発症メカニズムにおける側頭辺縁系と前頭前野の形態学的変化の関与

なる集団において用いるかにより異なるが、1年以内に約40%が精神病に移行するという報告が多い¹⁹⁾。

1) 横断的比較

最近、メルボルン大学のグループが、海馬と扁桃体の関心領域法を用いた体積測定により、超ハイリスク者を含む多数例を横断的に比較した結果を発表している¹⁸⁾。海馬の体積は、超ハイリスク者では、後の精神病への移行に関わらず変化がなかったが、初回エピソード統合失調症患者では左側で減少、慢性統合失調症患者では両側で減少が認められた。初回エピソード統合失調様障害患者、初回エピソード気分障害患者、その他の初回エピソード精神病患者では変化がなかった。一方、扁桃体の体積は、超ハイリスク者では減少傾向がみられたが、初回エピソード気分障害患者とその他の初回エピソード精神病患者で逆に有意に増大しており、初回エピソードおよび慢性統合失調症患者、初回エピソード統合失調様障害患者では変化は認められなかった。これらの所見全体に対して、

整合性をもった説明を加えることは困難と思われるが、この結果からは、海馬や扁桃体の変化は脆弱性というより、発症に伴う変化ということになり、これまでの遺伝的ハイリスク研究や、統合失調型障害を対象としたわれわれの結果と必ずしも一致しない。

2) 発症前後の縦断的比較

同じくメルボルン大学のグループは、超ハイリスク者の精神病発症前後における、VBMによる脳形態の縦断的比較についても報告している¹²⁾。超ハイリスク者のうち、後に精神病を発症した群(23例)と発症していない群(52例)の初回のMRIを比較すると、後に発症した群において、内側および外側側頭葉や、下前頭回、帯状回の灰白質が少なかった。後に精神病を発症した10例の発症前後のMRIを縦断的に比較すると、内側側頭葉、眼窩前頭葉、小脳、帯状回に進行性の灰白質減少がみられた。この研究は、精神病の発症前後の脳形態変化を初めて縦断的に検討した重要な報告と思われるが、注意すべき点として、統合

失調症とその他の精神病を区別していないこと、および健常対照者との比較をしていないことが挙げられる。さらに最近、エジンバラ・ハイリスク研究から、経過観察中に顕在発症した遺伝的ハイリスク者の縦断的検討結果が報告されている⁴⁾。それによると、一過性の精神病症状を有する18人のハイリスク者のうち、8人が統合失調症を発症し、発症の平均2.3年前に撮像された初回のMRIと、発症の平均0.8年前に撮像された2回目のMRIを比較すると、左の下側頭回、鉤回、右の小脳で灰白質密度の減少が認められた。

このような縦断的検討はまだ始まったばかりであり、容易に行えるものではないが、統合失調症の発症メカニズムを明らかにするためには非常に重要であり、横断的検討の問題点や不一致を解消しうるものと考えられ、今後知見を積み重ねていくことが必要である。

5. 今後の課題

脳形態からみた発症脆弱性について、さらに明らかにしていくための当面の課題として、考えられるものを挙げておく。

①先述のように、発症前後の縦断的比較研究を推進していくことが必要である。

②近年、統合失調症の脆弱性遺伝子の変異が、脳形態に及ぼす影響についての関連研究が盛んになっているが^{2,11)}、脳形態の縦断的变化との関係が問題になる。

③脳の形態学的発達・成熟との関連を、心理社会的要因の関与も含めて検討することにより、統合失調症の発症メカニズムがより明らかになると考えられる。

④脳形態画像を臨床的補助診断法として応用し⁶⁾、発症リスクなどの診断に役立てていく試みも、慎重に進めていくことが重要である。

⑤抗精神病薬が脳形態に及ぼす影響についての研究が行われつつあるが¹⁰⁾、発症予防法の開発も視野に入れながら、薬物療法の脳形態への効果について検討する¹⁾ことが有意義と思われる。

文 献

- 1) Berger, G.E., Wood, S., McGorry, P.D.: Incipient neurovulnerability and neuroprotection in early psychosis. *Psychopharmacol Bull*, 37; 79-101, 2003
- 2) Cannon, T.D., Hennah, W., van Erp, T.G.M., et al.: Association of DISC1/TRAX haplotypes with schizophrenia, reduced prefrontal gray matter, and impaired short- and long-term memory. *Arch Gen Psychiatry*, 62; 1205-1213, 2005
- 3) Cannon, T.D., Thompson, P.M., van Erp, T.G.M., et al.: Cortex mapping reveals regionally specific patterns of genetic and disease-specific gray-matter deficits in twins discordant for schizophrenia. *Proc Nat Acad Sci USA*, 99; 3228-3233, 2002
- 4) Job, D.E., Whalley, H.C., Johnstone, E.C., et al.: Grey matter changes over time in high risk subjects developing schizophrenia. *Neuroimage*, 25; 1023-1030, 2005
- 5) Job, D.E., Whalley, H.C., McConnell, S., et al.: Voxel-based morphometry of grey matter densities in subjects at high risk of schizophrenia. *Schizophr Res*, 64; 1-13, 2003
- 6) Kawasaki, Y., Suzuki, M., Kherif, F., et al.: Multivariate voxel-based morphometry successfully differentiates schizophrenia patients from healthy controls. *Neuroimage*, 34; 235-242, 2007
- 7) Kurachi, M.: Pathogenesis of schizophrenia: Part II. Temporo-frontal two-step hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci*, 57; 9-16, 2003
- 8) 倉知正佳: 統合失調症の病態形成: 側頭-前頭2段階発症仮説. *臨床精神薬理*, 8; 1309-1323, 2005
- 9) Lawrie, S.M., Heather Whalley, H., Kestelman, J.N., et al.: Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet*, 353; 30-33, 1999
- 10) Lieberman, J.A., Tollefson, G.D., Charles, C., et al.: Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 62; 361-370, 2005
- 11) Ohnishi, T., Hashimoto, R., Mori, T., et al.: The association between the Val 158 Met polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene and morphological abnormalities of the brain in chronic schizophrenia. *Brain*, 129; 399-410, 2006

- 12) Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P.D., et al.: Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*, 361 ; 281-288, 2003
- 13) Seidman L.J., Faraone, S.V., Goldstein, J.M., et al.: Left hippocampal volume as a vulnerability indicator for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 59 ; 839-849, 2002
- 14) Siever, L.J., Davis, K.L.: The pathophysiology of schizophrenia disorders: perspectives from the spectrum. *Am J Psychiatry*, 161 ; 398-413, 2004
- 15) 鈴木道雄, 高橋 努, 川崎康弘ほか: 統合失調症脳の構造的変化. *臨床精神薬理*, 7 ; 321-330, 2004
- 16) Suzuki, M., Zhou, S.-Y., Takahashi, T., et al.: Differential contributions of prefrontal and temporolimbic pathology to mechanisms of psychosis. *Brain*, 128 ; 2109-2122, 2005
- 17) Takahashi, T., Suzuki, M., Zhou, S.-Y., et al.: Morphologic alterations of the parcellated superior temporal gyrus in schizophrenia spectrum. *Schizophr Res*, 83 ; 131-143, 2006
- 18) Velakoulis, D., Wood, S.J., Wong, M.T.H., et al.: A magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Arch Gen Psychiatry*, 63 ; 139-149, 2006
- 19) Yung, A.R., Phillips, L.J., Yuen, H.P., et al.: Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res*, 60 ; 21-32, 2003
- 20) Zhou, S.-Y., Suzuki, M., Takahashi, T., et al.: Differential volume deficits in the parietal regions in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res*, 89 ; 35-48, 2007
-