

## 第 105 回日本精神神経学会総会

## 教 育 講 演

## 統合失調症における脳構造画像診断の臨床的意義

鈴木 道雄 (富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学)

磁気共鳴画像 (MRI) などの脳構造画像診断は、統合失調症の病態理解の手がかりとなる多くの重要な所見を提供してきたが、これらの所見の臨床的意義は十分に明らかとはいえない。本稿では、統合失調症における脳構造変化 (特に進行性変化) の臨床的意義について、(1) 発症自体、(2) 臨床症状や認知機能障害の発現、(3) 治療反応性や転帰、(4) 疾患の長期経過などとの関連や、(5) 抗精神病薬投与の影響について、これまでの知見をまとめる。さらに、筆者らによる、MRI の客観的補助診断法としての実用化へ向けた試みについても紹介する。

## I. はじめに

生体における脳構造の低侵襲的評価は、1970年代の X 線 CT (CT) の登場によって可能となったが、CT では脳室系や脳溝など脳脊髄液腔の評価が中心であった。1990 年代になり磁気共鳴画像 (MRI) が普及し、脳実質を解剖学的領域に細分化し、灰白質と白質を分割して評価・計測することが可能になった。一部で研究用に利用されている (超) 高磁場 MRI は、肉眼解剖に匹敵する空間解像度を持つとされる。MRI は侵襲性が低く、比較的短時間で施行が可能であり、安静を保つだけで被検者に特段の努力を要求せず、再現性の高い豊富な客観的情報が得られるので、精神疾患患者にも行いやすい検査である。統合失調症において、脳構造画像診断はこれまで主に病態研究に用いられてきた。

まず MRI などの脳構造画像診断による研究は、統合失調症患者の脳に軽度ながら形態学的異常が存在するという共通認識をもたらした。統合失調症患者における脳構造の変化は広範囲に認められるが、前頭-側頭辺縁-傍辺縁系領域において相対

的に顕著である。筆者らが 20~30 歳代の統合失調症患者において検討した結果、全脳灰白質が約 4% 減少しており、上側頭回、扁桃体、前頭前野、頭頂連合野などの体積減少がより明らかであった<sup>27)</sup>。これらの体積減少は、近年の死後脳研究において報告されている、錐体細胞の神経突起減少による細胞体の縮小<sup>24)</sup> や樹状突起の分枝やスパインの減少<sup>11)</sup> の所見に対応するものと考えられている。しかし、形態変化の成因についてはまだ不明な点が多く、単一の機序では説明が困難と思われる。一部は胎生期を中心とした神経発達の障害に由来する比較的固定的な変化と考えられ、神経発達障害仮説の根拠のひとつとなっている。しかし一方で、特に病初期、すなわち顕在発症が切迫した時期から初回エピソードにかけて、進行性の脳体積減少が生じていることが報告され、進行性の脳病態も想定されている<sup>28)</sup>。

## II. 脳構造変化 (特に進行性変化) の臨床的意義

上述のように、脳構造画像診断は統合失調症の病態理解の手がかりとなる多くの重要な所見を提

供してきたといえるが、これらの所見の臨床的意義は十分に明らかとはいえない。脳構造の変化は、(1) 非発症親族などの高リスク者にも認められることが報告されており、少なくとも一部は脆弱性に関連すると考えられるが、発症自体にはどの程度関与するのか、(2) 臨床症状や認知機能障害の発現にどのように関連するのか、(3) 治療反応性や転帰の予測因子となるのか、(4) 進行性変化が疾患経過に関連するのか、さらに (5) 抗精神病薬投与に伴う脳体積変化が報告されているが、それが治療効果や転帰に影響するのか、などが問われるであろう。

## 1. 統合失調症の発症に関わる脳構造変化

### 1) 統合失調型障害

筆者らは、統合失調症の発症に関わる脳構造変化を明らかにするために、統合失調症の前駆状態を含むと考えられる診断カテゴリーである統合失調型障害と統合失調症の比較検討を行った。詳細はすでに報告済みであるため省略するが<sup>29)</sup>、その結果から、統合失調型障害には認められず、統合失調症において顕著に認められた前頭前野の異常が精神病症状の発現にとくに重要な役割を果たすことが示唆された<sup>16,26)</sup>。

### 2) 発症前後の縦断的検討

近年の精神病早期介入の活発化に伴い、初回エピソードより早期の、前駆状態を対象とした生物学的研究もさかんになりつつある。しかし、前駆状態の特異的診断は不可能なので、特定の徴候を有する者を操作的に、統合失調症などの精神病を発症するリスクが高まった状態（いわゆる at risk mental state: ARMS）と診断し、研究対象としている。ARMS から後に精神病の発症に至った患者 10 名の MRI を縦断的に検討したメルボルン大学の Pantelis ら<sup>22)</sup> によると、発症後（平均 202 日後）では発症前（平均 172 日前）に比較して、左海馬傍回、左紡錘状回、左眼窩前頭回、左小脳、帯状回の進行性灰白質減少が認められた。また同大学から、cortical pattern matching を用いた脳表面の経時的収縮の解析により、

発症前後で前頭前野を中心に進行性の灰白質減少が報告されている<sup>25)</sup>。これは上記の統合失調型障害の検討結果とも一致し、前頭前野の構造変化の進行と発症との関連を示唆する所見である。

最近、Takahashi ら<sup>30)</sup> は、ARMS から後に精神病を発症した 12 名の発症前後の MRI を用い、上側頭回を亜区域に区分した体積を関心領域法により比較し、興味深い結果を報告した。上側頭回は、統合失調症において体積減少の程度がもっとも大きな脳実質部位と考えられ<sup>27)</sup>、後述のように、初回エピソード統合失調症において、顕著な進行性体積減少が報告されている部位である。Takahashi ら<sup>30)</sup> によると、ARMS から発症に至った群においても、左側の側頭平面および上側頭溝に接する尾側部において、初回エピソード患者に匹敵する進行性体積減少が認められた（側頭平面では -5.2%/年、上側頭溝に接する尾側部では -4.8%/年）。また、発症前後における上側頭回の進行性体積減少が大きいほど、発症後の Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) による妄想の重症度が高かった。

### 3) 変性疾患との比較

このように、統合失調症（を含む初回エピソード精神病）の発症に際して、進行性の脳構造変化が生じていることが強く示唆されるが、因果関係を含めた両者の関係は明らかではない。そこで、統合失調症における発症時の脳構造変化の態様を、変性疾患のそれと比較してみるのも意味のないことではなからう。

前述の Takahashi ら<sup>30)</sup> の計測結果によると、左側の側頭平面および上側頭溝に接する尾側部では、精神病前駆症状を呈するとき（後に発症に至った ARMS）には、10%前後の体積減少が認められ、初回エピソード精神病では 15~20%の体積減少が認められる。

後にアルツハイマー病 (AD) に移行した mild cognitive impairment (MCI) の患者では、海馬体積は健常者の約 80%、内嗅皮質の体積は約 70%と報告されている<sup>7)</sup>。ちなみに軽症~中等症の AD 患者では、海馬、内嗅皮質ともに約 60%で

ある<sup>23)</sup>。一方、萎縮率でみると、MCI患者の海馬では-4%/年、内嗅皮質では-7%/年程度であり、軽症～中等症のAD患者でも大きな違いはない<sup>14)</sup>。すなわち、ADでは記憶障害が明らかになったときには、すでに20～30%の萎縮が認められ、萎縮速度は-3～-7%/年程度であるといえる。

次にハンチントン病の線条体萎縮についてみると、運動症状によって診断されるときには、すでに尾状核の体積は約1/2、被殻の体積は約1/3～1/2にまで減少しているが、萎縮速度は-3～-4%/年程度であるという<sup>1)</sup>。

## 2. 初回エピソードにおける脳構造変化

### 1) 臨床症状や認知機能障害との関連

Kasaiら<sup>15)</sup>は、初回エピソード統合失調症患者13名のMRIを、ベースラインと1.5年後で縦断的に比較し、上側頭回の一部である左Heschl回において-6.9%(/1.5年)、左側頭平面において-7.2%という、顕著な灰白質体積の減少が生じることを報告した。左Heschl回体積の減少が大きいほど、ベースライン時のBrief Psychiatric Rating Scale (BPRS)による概念解体などがより強かった。Nakamuraら<sup>21)</sup>は、初回エピソード統合失調症患者29名において、1.5年間における灰白質体積減少(前頭葉と側頭葉が主体)が大きいほどBPRSの総得点、思考障害、不安-抑うつ改善が不良であり、また側脳室の拡大が大きいほど引きこもり-運動減退の改善が不良であった。筆者らも、縦断的検討により、初回エピソード患者における上側頭回の灰白質体積減少と妄想の改善不良、前頭葉内側面の灰白質体積減少と思考の貧困の改善不良との関連を見出している(未発表データ)。

ここで、進行性の脳構造変化が、追跡前あるいは後の重症度や追跡期間中の症状の改善の不良と関連するのであり、症状の悪化自体との関連ではない(症状自体は多くの患者でむしろ改善する)という点は、やはり変性疾患とは異なる点として注意が必要であろう。

認知機能との関連については、早期の統合失調症患者の3年間の縦断的追跡により、前頭葉体積の減少と追跡時の実行機能不良との関連が報告されているが<sup>12)</sup>、縦断的検討はほとんどなされていない。

### 2) 長期転帰との関連

Cahnら<sup>5,6)</sup>は、病初期の進行性脳構造変化と、より長期の転帰に関する興味深い報告をしている。すなわち、初回エピソード患者34名の縦断的追跡を行い、最初の1年間における灰白質の体積減少が大きいほど、2年後のCamberwell Assessment of Need (CAN)によって評価した転帰が不良であった<sup>5)</sup>。さらに、最初の1年間における灰白質の体積減少が大きいほど、5年後の陽性症状および陰性症状が強く、GAF得点が低値で、独立した生活を営んでいる場合が少なかった<sup>6)</sup>。これらの結果は、初期の進行性変化が長期予後を決定する要因であることを示唆しており、病初期における脆弱性と重点的治療の重要性を説く治療臨界期仮説<sup>2)</sup>を支持するものといえよう。

### 3. 慢性期の変化と再発との関連

進行性の脳構造変化は病初期においてより顕著であると考えられているが、慢性期における進行とその臨床的な関連はどうであろうか。van Harenら<sup>32)</sup>は、16～56歳の統合失調症患者(96名)において、5年間隔でMRIを撮像し、縦断的に比較した。その結果、軽度ながら健常者よりも強い灰白質減少が45歳頃まで(発病からおおよそ20年間)は続いていた。また灰白質体積の減少が大きいほど、5年間における入院回数が多かったことから、慢性期には再発と関連して灰白質減少が進行することを示唆している。

なお彼らは、年間0.3%の全脳体積減少により、20年間で健常者の2倍の約69 mLの脳体積が減少すると推計し、それは死後脳において報告されている脳重の減少程度と一致するとしている<sup>13)</sup>。

### 4. 抗精神病薬と脳構造変化

抗精神病薬と脳構造変化との関係は、正反対の

ふたつの観点からの検討がともに重要である。第一は、近年の研究報告<sup>9,10,19)</sup>から示唆されるような、抗精神病薬による脳体積の減少阻止あるいは脳体積の増加作用である。オランザピンなどの第二世代抗精神病薬が持つ神経保護作用との関連が示唆されているが、既存の抗精神病薬に限らない神経保護作用を持つ薬物が、進行性変化を改善し、予後の改善に寄与できるかは、今後の重要な検討課題である。

第二は、進行性脳構造変化が抗精神病薬によって生じている可能性である。サルに対して、ヒトにおける治療量と等価の抗精神病薬を長期間(約2年間)投与した実験では、ハロペリドールとオランザピンのいずれによっても、脳灰白質と白質の減少が生じ、組織学的にはニューロン数の有意な変化を伴わないニューロン密度の増加(傾向)、グリア細胞数の減少が認められた<sup>8,18)</sup>。これらの所見は、統合失調症において報告されている所見と一致しない点もあるが、脳体積減少などの構造変化を考えると、抗精神病薬の影響は無視できないことを示している。もちろん、服薬歴のない前駆期の患者(後に精神病発症に至ったARMS)にも脳構造の変化が認められ、さらに進行するという最近の研究<sup>3,4,22)</sup>や、薬物療法導入以前の気脳写により、進行性の脳室拡大が報告されていることなどは、抗精神病薬と無関係な脳構造変化の証拠といえる。

#### 5. 進行性変化についてのまとめ

これまでに述べた進行性の脳構造変化について示唆されることをまとめると以下になるであろう。

①脳体積減少の程度は変性疾患に比して軽度だが、病初期の進行速度は変性疾患に匹敵する。

②前駆期における進行に伴い、精神病症状が顕在化する。

③活動期における臨床症状の重症度や、治療反応性の乏しさと関連する。変性疾患とは異なり、症状の悪化自体とは関連せず、臨床的関連はやや間接的といえる。

④病初期における進行が長期予後に影響する。

⑤慢性期にも軽度の変化が続き、再発に伴ってさらに進行する。

⑥薬物療法によって抑制され、予後の改善につながる可能性がある。

### III. 客観的補助診断法としての実用化への試み

それではMRIなどの脳構造画像診断を、統合失調症の臨床診断に役立てることは可能であろうか。筆者らの施設における統合失調症患者58名(男31,女27)、平均年齢25.3歳(18~36歳)のMRIを、放射線科医が読影した定性的所見では、約7割は異常なしと判定されている。統合失調症において灰白質体積減少がもっとも顕著な脳部位である左上側頭回においても、その測定値をプロットすると大半は健常者の値と重なる。すなわち、MRIで認められる統合失調症患者と健常者の差異は、統計学的比較の結果として検出される軽微なものなので、臨床検査として応用するためには解析法の工夫が必要である。筆者らは、統合失調症における脳形態異常は、ある程度特徴的な分布を示すので、複数の脳部位の計測値の組み合わせ、あるいは脳全体における形態変化のパターンにより、統合失調症患者と健常者の判別が可能かもしれない、という考えに基づき、客観的補助診断法としてのMRI実用化へ向けた試みを行っている。以下に簡単に紹介する。

#### 1. 関心領域法による統合失調症患者と健常者の判別

Nakamuraら<sup>20)</sup>は、主として慢性の統合失調症患者57名(男30,女27)と健常対照者47名(男25,女22)を対象に、乳頭体をよぎる冠状断T1強調画像から、関心領域として大脳縦裂、側脳室体部、第三脳室、側脳室下角、シルビウス裂、上側頭回灰白質および白質、側頭葉全体の面積を計測し、それらの値を用いて健常対照者と統合失調症患者の判別分析を行った。その結果、男性健常者の80%、男性患者の80%、女性健常者の86.4%、女性患者の77.8%が正しく判別された

(交差妥当化なし)。

Takayanagi ら<sup>31)</sup> は、初回エピソードの統合失調症患者 34 名 (男 17, 女 17) と健常対照者 48 名 (男 24, 女 24) を対象に、乳頭体をよぎる冠状断画像だけでなく、脳梁膝前端をよぎる冠状断画像からの関心領域として、上・中・下前頭回、前部帯状回、大脳縦裂を加えて、同様の検討を行った。交差妥当化後に男性健常者 83%, 男性患者の 65%, 女性健常者の 83%, 女性患者の 82% が正しく判別され、慢性期患者に比較して脳構造変化が軽い初回エピソード患者においてもほぼ遜色ない結果が得られた。

## 2. Voxel-based morphometry (VBM) 法による統合失調症患者と健常者の判別

Kawasaki ら<sup>17)</sup> は、男性健常対照者 30 名と統合失調症患者 30 名を対象に、statistical parametric mapping (SPM) と multivariate linear model (MLM) を用いて、患者と健常者の違いをもっともよく表す灰白質分布パターン (eigenimage) を抽出し、それによる判別を行った。交差妥当化の結果、健常者の 77%, 患者の 77% が正しく判別された。またその eigenimage を別の男性健常対照者 16 名と統合失調症患者 16 例に当てはめると、健常者の 87%, 患者の 81% が正しく判別された。

## IV. 今後の課題

統合失調症における進行性脳構造変化に関連して、まず (1) 進行性脳病態の解明が重要であるが、それとともに (2) 早期診断・早期治療による進行性変化の防止と予後改善の可能性、(3) 進行性変化を標的とした治療薬の開発、(4) 臨床診断や治療効果判定の補助的指標としての脳構造画像診断の応用、などについて検討すべきと考えられる。

## 謝 辞

臨床データの調査に際しての、木戸幹雄君のご協力に感謝いたします。

## 文 献

- 1) Aylward, E.H., Sparks, B.F., Field, K.M., et al.: Onset and rate of striatal atrophy in preclinical Huntington disease. *Neurology*, 63; 66-72, 2004
- 2) Birchwood, M., Todd, P., Jackson, C.: Early intervention in psychosis: the critical period hypothesis. *Br J Psychiatry*, 172 (suppl. 33); 53-59, 1998
- 3) Borgwardt, S., Riecher-Rössler, A., Dazzan, P., et al.: Regional gray matter volume abnormalities in the at risk mental state. *Biol Psychiatry*, 61; 1148-1156, 2007
- 4) Borgwardt, S., McGuire, P.K., Aston, J., et al.: Reductions in frontal, temporal and parietal volume associated with the onset of psychosis. *Schizophr Res*, 106; 108-114, 2008
- 5) Cahn, W., Hulshoff Pol, H.E., Lems, E.B.T.E., et al.: Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*, 59; 1002-1010, 2002
- 6) Cahn, W., van Haren, N.E.M., Hulshoff Pol, H. E., et al.: Brain volume changes in the first year of illness and 5-year outcome of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 189; 381-382, 2006
- 7) Devanand, D.P., Pradhaban, G., Liu, X., et al.: Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: Prediction of Alzheimer disease. *Neurology*, 68; 828-836, 2007
- 8) Dorph-Petersen, K.-A., Pierri, J.N., Perel, J.M., et al.: The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: A comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys. *Neuropsychopharmacol*, 30; 1649-1661, 2005
- 9) Garver, D.L., Holcomb, J.A., Christensen, D.: Cerebral cortical gray expansion associated with two second-generation antipsychotics. *Biol Psychiatry*, 58; 62-66, 2005
- 10) Girgis, R.R., Diwadkar, V.A., Nutche, J.J., et al.: Risperidone in first-episode psychosis: A longitudinal, exploratory voxel-based morphometric study. *Schizophr Res*, 82; 89-94, 2006
- 11) Glantz, L.A., Lewis, D.A.: Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 57; 65-73, 2000
- 12) Ho, B.-C., Andreasen, N.C., Nopoulos, P., et al.: Progressive structural brain abnormalities and

their relationship to clinical outcome. *Arch Gen Psychiatry*, 60 ; 585-594, 2003

13) Hulshoff Pol, H.E., Kahn, R.S. : What happens after the first episode? : A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*, 34 ; 354-366, 2008

14) Jack, Jr., C.R., Shiung, M.M., Gunter, J.L., et al. : Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology*, 62 ; 591-600, 2004

15) Kasai, K., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., et al. : Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia : a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 60 ; 766-775, 2003

16) Kawasaki, Y., Suzuki, M., Nohara S., et al. : Structural brain differences in patients with schizophrenia and schizotypal disorder demonstrated by voxel-based morphometry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 254 : 406-414, 2004

17) Kawasaki, Y., Suzuki, M., Kherif, F., et al. : Multivariate voxel-based morphometry successfully differentiates schizophrenia patients from healthy controls. *Neuroimage*, 34 ; 235-242, 2007

18) Konopaske, G.T., Dorph-Petersen, K.-A., Pierri, J.N., et al. : Effect of chronic exposure to antipsychotic medication on cell numbers in the parietal cortex of macaque monkeys. *Neuropsychopharmacol*, 32 ; 1216-1223, 2007

19) 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

20) Nakamura, K., Kawasaki, Y., Suzuki, M., et al. : Multiple structural brain measures obtained by three-dimensional MRI to distinguish between schizophrenia patients and normal subjects. *Schizophr Bull*, 30 ; 393-404, 2004

21) Nakamura, M., Salisbury, D.F., Hirayasu, Y., et al. : Neocortical gray matter volume in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis : a cross-sectional and longitudinal MRI study. *Biol Psychiatry*, 62 ; 773-783, 2007

22) 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

23) Pennanen, C., Kivipelto, M., Tuomainen, S., et al. : Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol Aging*, 25 ; 303-310, 2004

24) Selemon, L.D., Rajkowska, G., Goldman-Rakic, P.S. : Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex : a morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry*, 52 ; 805-818, 1995

25) Sun, D., Phillips, L., Velakoulis, D., et al. : Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in 'at risk' individuals. *Schizophr Bull*, 33 ; S356-357, 2007

26) 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

27) 鈴木道雄：統合失調症の脳構造診断の実用化。専門医のための精神科臨床リユミエール2。精神疾患と脳画像 (福田正人編)。中山書店、東京、p.192-204, 2008

28) 鈴木道雄：統合失調症早期介入の基本概念と診断・治療における課題。臨床精神薬理, 12 ; 383-392, 2009

29) 鈴木道雄, 高橋 努, 周 世昱, ほか：統合失調症—脳画像研究からみた発病脆弱性と統合失調症型障害における顕在発症防御機構—。臨床精神医学, 37 ; 377-384, 2008

30) Takahashi, T., Wood, S.J., Yung, A.R., et al. : Progressive gray matter reduction of the superior temporal gyrus during transition to psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 66 ; 366-376, 2009

31) Takayanagi, Y., Kawasaki, Y., Nakamura, K., et al. : Differentiation of first-episode schizophrenia patients from healthy controls using ROI-based multiple structural brain variables. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (in press)

32) van Haren, N.E.M., Hulshoff Pol, H.E., Schnack, H.G., et al. : Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness : evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biol Psychiatry*, 63 ; 106-113, 2008