

第105回日本精神神経学会総会

教育講演

機能的MRIからみた精神疾患の病態研究

和田 有司¹⁾, 小坂 浩隆¹⁾, 石飛 信¹⁾, 村田 哲人¹⁾, 大森 晶夫²⁾

1) 福井大学医学部病態制御医学講座精神医学領域, 2) 福井県立大学看護福祉学部社会福祉学科

1. はじめに

近年、画像技術の進歩により脳活動の可視化がすすみ、精神活動を担う脳内機構が次第に明らかにされている。今回の教育講演では、脳機能イメージング研究のうち、機能的MRI (functional MRI, 以下fMRI) をとりあげたが、fMRIは、動きのアーチファクトを受けやすいなどの欠点があるものの、空間および時間分解能に優れ、放射線被曝がない点で非侵襲的であり、脳深部構造の測定も可能である。さらに臨床MR装置で容易に反復して脳機能を画像化できるなどの利点から、1990年代後半より急速に発展し、ヒトの脳機能の理解に大きく寄与している。本稿では、fMRIの基礎知識を概説し、次に、精神疾患を対象としたfMRIの臨床応用について述べる。このうち、我々の教室でこれまでに行なった研究、特に統合失調症および広汎性発達障害を対象とした表情認知課題中のfMRI研究を主に紹介する。最後に、近年のfMRI研究の動向として、治療効果に関する研究、発症初期の機能異常を探る研究などにも言及し、あわせて今後の課題と可能性についても指摘したい。

2. fMRIの基礎

fMRIは、PETと同じく脳の賦活に伴う局所脳血流の増加を測定するものであるが、現在は主にOgawaらが報告したblood oxygenation level-

dependent (BOLD) 効果による方法が用いられている。脳に刺激を与えると、その刺激に対して反応する部位が活動し酸素消費量が増加する。すなわち、その局所ではヘモグロビンが反磁性体である酸化型から常磁性体の還元型に変化することになる。常磁性体の存在はT2*緩和時間の短縮によりMR信号強度を低下させる。しかし、実際の賦活部位においては、血流増加が30~50%であるのに対して酸素消費の増加は数%程度といわれており、還元型ヘモグロビンよりも酸化型ヘモグロビンの方が相対的に多くなるために賦活部位の信号強度は高く描出されることになる。fMRIの特徴としては、ミリメートル単位の空間分解能と秒単位の時間分解能、さらに非侵襲性においてPETより優れていること、また広く普及している1.5テスラの臨床MR装置でも脳機能を容易に画像化できることがあげられる。ただし、前述のように被験者の動きや拍動などによるアーチファクトが混入しやすく、また頭蓋底のあたりは骨や空気の磁化率の相違により画像が歪むなどの欠点がある。

3テスラの高磁場MR装置は、2003年に日本でも認可され臨床応用が可能となった。S/N比は1.5テスラの約2倍であり撮像時間短縮や空間分解能のさらなる向上が可能で、また磁化率効果も増強するためBOLD効果も顕著となる。磁化率アーチファクトは強調されるため特に頭蓋底部

の画像の歪みは著明である。3種類の課題遂行中の賦活を3テスラと1.5テスラのMR装置で比較した研究では、線条体や前頭、頭頂連合野の賦活は3テスラ装置で1.5テスラより増加し、また前頭葉や舌状回の腹側部は1.5テスラで賦活がみられないのに対して3テスラでは有意に賦活していた。一方、扁桃体の賦活には差がなく、3テスラ装置の主に皮質領域での有用性が指摘されている⁹⁾。

3. 表情認知に関する研究

統合失調症のfMRI研究は1994年頃から報告され始め、年々その数は増加している。初期には主に運動野や感覚野を賦活する比較的単純な課題を用いた研究が多かったが、最近では表情や感情の認知、言語処理、ワーキングメモリーを含めた記憶など、より高次で多くの脳領域が関与した認知処理の際の機能異常が報告されるようになってきている。ここでは、表情認知に関する研究をとりあげるが、その他の領域の初期のfMRI研究については文献¹⁵⁾を参考にされたい。

扁桃体病変により顔の表情認知が障害され、健常者での脳機能画像研究では表情認知の際に扁桃体が賦活化されることが報告されている。また統合失調症では表情認知の障害があり、社会生活への不適応を引き起こすことが指摘されていることから、Kosakaら⁶⁾は、顔の感情価弁別課題の際の扁桃体活性を1.5テスラfMRIで測定した。対象は、平均3.8年と比較的罹病期間の短い12人の右利き患者(平均年齢26.0歳)と、年齢・性をマッチさせた12人の右利き健常対照者である。被験者には、スクリーンに3秒毎に映し出される、見知らぬ人物の2つの表情(一方は陽性または陰性の感情を表出した顔、他方は感情を表出していない中立の顔)のうち、どちらが感情を表出しているかを判断させた(感情価弁別課題)。その結果、課題の達成率については、両群ともに90%以上の高い課題正解率を示し、群間差はなかった。一方、両群間の直接比較では、陽性感情価判断課題において患者群が対照群に比べて右扁桃

体活性が有意に高く、実際の信号変化をみると、陽性・陰性課題の両方で、両側の扁桃体ともに患者群は対照者群より活性が高い傾向がみられた。扁桃体は感情を含めた多くの情報が入力される部位であることから、この統合失調症における扁桃体の過剰賦活は、感情を含んだ感覚入力への氾濫を示唆する所見と考えられる。このような扁桃体機能異常による情報入力の処理障害が、統合失調症患者でみられる不適切な感情表出あるいは他者の感情認知の歪みといった臨床症状の基盤にあることが推定される。これに対して、類似の感情価判別課題を用いたGurらの研究²⁾では、扁桃体・海馬の賦活が健常者群より有意に減弱していることが示されている。このように一定の見解が得られていないが、表情認知課題およびコントロール課題の内容の相違や対象患者の背景、とくに罹病期間、精神症状、薬物服用の有無および服用期間などの要因が賦活パターンの相違に反映している可能性がある。

扁桃体の賦活は、顔刺激に対して慣れ(habituation)を生じやすいことが報告されている。その後の健常者を対象に行なった我々の研究⁷⁾では、見知らぬモデル20人の3種類の感情価(陽性、陰性、中立)を表出した顔刺激を繰り返し提示し、未知の顔の反復提示に対して賦活が減少する脳部位と、逆に増加する部位について3テスラMR装置を用いて探索した。その結果、セッションを重ねるにつれて両側扁桃体と左内側紡錘状回の賦活が有意に減少していくのに対し、両側の後部帯状回では賦活がむしろ有意に増加することが示された。このことから、見知らぬ顔を繰り返し見る際に、扁桃体はhabituationを生じる一方、後部帯状回は親しみ(familiarity)を獲得していくというように、相補的に機能していることが示唆された。統合失調症を対象としたHoltらの研究³⁾では、恐怖の表情の反復呈示に対する海馬でのhabituationが患者群で生じにくいことが示されている。

近年、自閉症での対人関係の障害を「共感性の障害」という観点から捉え、共感性のパラダイム

としての「心の理論」の獲得障害および「ミラーニューロンシステム」の機能不全という視点からの研究がなされている¹⁴⁾。広汎性発達障害(PDD)では、「視線があいにくい」などの症状をもつことから、我々は、表情を判断する際に、注視する顔領域の相違によってPDDでは賦活される脳部位にどのような特徴を示すかを検討した。3テスラMR装置を用いて、以下の3条件、すなわち①顔全体を呈示したfull face条件、②目を中心としたupper face条件、③口を中心としたlower face条件下で、表情の感情価(陽性か陰性か)を判断する課題を施行した。対象は、平均年齢23.5歳で、全IQの平均113の成人のPDD群9例と年齢・IQをマッチした定型発達者24例である。その結果、コントロール群ではfull face条件で扁桃体が強く賦活したのに対して、PDD群ではlower face条件において扁桃体の賦活が強く、両群では異なるストラテジーで表情の感情価を判断している可能性が示唆された⁴⁾。

4. その他の研究

表情認知以外の研究を概観する。まず、薬物療法に関する初期の研究では、定型精神病薬からリスペリドン(平均4.6 mg/day)へ変薬することで、言語性ワーキングメモリー課題の施行による前頭葉での活性が増強することが示されている。さらに指タッピング課題を用いた検討から、オランザピン治療によって小脳と視床・前頭前野との脳機能結合が強化することも示唆されている¹²⁾。その後の報告として、クエチアピン治療により陰性症状が回復した前後で、悲哀の映像を呈示する課題の研究では、治療後は治療前と比較して有意に感情認知に関与する前頭前野の賦活の増加を認めた¹³⁾。一次的な陰性症状を選択的に改善させるとされるNMDA受容体の部分アゴニストであるD-cycloserine追加投与群とプラセボ群に分けて言語流暢性課題で比較検討した研究では、D-cycloserine追加投与群が有意に陰性症状の改善とともに側頭葉の賦活も改善した¹⁷⁾。さらに、cognitive remediation therapyの奏功した患者

においてはワーキングメモリーに関与する領域の賦活が増加すること¹⁶⁾、motor skill trainingにより左側premotor areaの賦活が増加すること⁸⁾が示されている。

次に、遺伝子多型に関する研究として、ドパミンの調節と代謝に関わるCOMT (catechol-O-methyl transferase) のgenotype (Val^{108/158}Met)に関する研究がある⁵⁾。このうちオランザピン8週間投与の治療効果をみた研究¹⁾では、Met alleleを有する統合失調症患者群では陰性症状が改善され、N-back taskにおけるワーキングメモリーの成績も上昇したが、Val alleleを有する統合失調症患者群の改善は乏しかった。また、課題中のfMRIでは、背外側前頭前野の非効率的な異常賦活がMet allele群では改善された一方で、Val allele群の異常賦活は持続したままであった。これらより、COMTのgenotypeに基づく前頭前野のドパミン代謝の差異が、オランザピンの治療反応性に影響している可能性が示唆されている。

発症リスクに関わる研究としては、Moreyらは視覚オッドボール課題を用いて、早期統合失調症群、慢性統合失調症群に加えて、健常者群、超高リスク群(期間や症状から統合失調症の前駆期の状態あるいは遺伝負因を有する)の4群間で比較検討した¹⁰⁾。その結果、健常者群では、前頭前野、前帯状回、基底核などで賦活を認めたが、早期と慢性統合失調症患者群では賦活が優位に低下しており、超高リスク群の賦活はその中間の異常を示したことから、前頭前野の機能不全は発症前から存在し、この異常が発症マーカーとなる可能性を示した。

以上のように、薬物療法を含む治療戦略を考える上でもfMRI研究は有用である。また、fMRIで同定される前頭葉活動が統合失調症の中間表現型として考えることができるであろうし、さらには発症予防および早期の治療介入にも有力な情報をもたらす可能性が期待できる。

5. おわりに

今回は触れなかったが、幻聴のメカニズムに関

しても多くのfMRI研究がなされているものの、その病態は依然不明な点が多く、また幻聴以外の個々の精神症状を標的とした研究は少なく、今後の展開が必要である。脳波とfMRIの組み合わせによって、優れた時間解像能と空間解像能で脳内事象の電気活動と血液動態とを同時に測定することが技術的にも可能となってきた。このように、相互の不十分な点を補完することで、てんかんの発作焦点の同定、てんかん外科領域への応用、あるいは睡眠中の情報処理過程の研究が可能になっており、今後これらの分野への展開がさらに拡大していくことが期待される。これまで述べてきたように、fMRIは非侵襲的かつ比較的容易に認知操作中の脳機能マップが得られるため、統合失調症をはじめとする神経精神疾患の病態解明に加えて、疾患の早期診断、重症度評価、さらには治療反応性の評価および予測などへの臨床応用が大いに期待される。

文 献

- 1) Bertolino, A., Caforio, G., Blasi, G., et al.: Interaction of COMT Val^{108/158}Met genotype and olanzapine treatment on prefrontal cortical function in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 161; 1798-1805, 2004
- 2) Gur, R.E., McGrath, C., Chan, R.M., et al.: An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 159; 1992-1999, 2002
- 3) Holt, D.J., Weiss, A.P., Rauch, S.L., et al.: Sustained activation of the hippocampus in response to fearful faces in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 57; 1011-1019, 2005
- 4) Ishitobi, M., Kosaka, H., Omori, M., et al.: Differential amygdala response to lower face in patients with pervasive developmental disorder: an fMRI study. *Clin Neurophysiol*, 120 (Suppl 1); S86, 2009
- 5) 切原賢治, 菅 心, 栃木 衛ほか: 統合失調症における精神生理学および神経画像にもとづいたエンドフェノタイプ. *分子精神医学*, 5; 113-125, 2005
- 6) Kosaka, H., Omori, M., Murata, T., et al.: Differential amygdala response during facial recognition in patients with schizophrenia: an fMRI study. *Schizophr Res*, 57; 87-95, 2002
- 7) Kosaka, H., Omori, M., Iidaka, T., et al.: Neural substrates participating in acquisition of facial familiarity: an fMRI study. *Neuroimage*, 20; 1734-1742, 2003
- 8) Kodama, S., Fukuzako, H., Fukuzako, T., et al.: Aberrant brain activation following motor skill learning in schizophrenic patients as shown by functional magnetic resonance imaging. *Psychol Med*, 31; 1079-1088, 2001
- 9) Krasnow, B., Tamm, L., Greicius, M.D., et al.: Comparison of fMRI activation at 3 and 1.5 T during perceptual, cognitive, and affective processing. *Neuroimage*, 18; 813-826, 2003
- 10) Morey, R.A., Inan, S., Mitchell, T.V., et al.: Imaging frontostriatal function in ultra-high-risk, early, and chronic schizophrenia during executive processing. *Arch Gen Psychiatry*, 62; 254-262, 2005
- 11) Phillips, M.L., Williams, L., Senior, C., et al.: A differential neural response to threatening and non-threatening negative facial expressions in paranoid and non-paranoid schizophrenics. *Psychiatry Res*, 92; 11-31, 1999
- 12) Stephan, K.E., Magnotta, V.A., White, T., et al.: Effects of olanzapine on cerebellar functional connectivity in schizophrenia measured by fMRI during a simple motor task. *Psychol Med*, 31; 1065-1078, 2001
- 13) Stip, E., Fahim, C., Mancini-Marie, A., et al.: Restoration of frontal activation during a treatment with quetiapine: an fMRI study of blunted affect in schizophrenia. Restoration of frontal activation during a treatment with quetiapine: an fMRI study of blunted affect in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29; 21-26, 2005
- 14) 杉原玄一: fMRIでみる自閉症の共感性障害. *臨床精神医学*, 37; 797-803, 2008
- 15) 和田有司: 統合失調症の脳機能評価: fMRIによる研究. *精神経誌*, 106; 671-677, 2004
- 16) Wykes, T., Brammer, M., Mellers, J., et al.: Effects on the brain of a psychological treatment: cognitive remediation therapy: functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 181; 144-152, 2002
- 17) Yurgelun-Todd, D.A., Coyle, J.T., Gruber, S.A., et al.: Functional magnetic resonance imaging studies of schizophrenic patients during word production: effects of D-cycloserine. *Psychiatry Res*, 138; 23-31, 2005