

統合失調症圏の MRI 研究の進歩

高橋 努, 鈴木 道雄

磁気共鳴画像 (MRI) を用いた脳形態画像研究により, 統合失調症では前頭葉や側頭辺縁-傍辺縁系構造において皮質体積減少が報告されている。これらの構造変化の成因や生じる時期などについては不明な点も多いが, その一部は胎生期を中心とした神経発達障害に由来する比較的固定的な変化と考えられる。一方, 初回エピソード患者を対象とした縦断研究の結果などから, 統合失調症をはじめとした精神病的障害では顕在発症の前後から初回エピソードにかけて比較的活発な進行性の脳体積減少が加わると想定される。近年の統合失調症圏の MRI 研究における大きな潮流の 1 つとして, 初回エピソードに先立つ精神病前駆状態に対する脳画像研究の活発化が挙げられる。これらの研究の多くは at-risk mental state (ARMS) と定義される精神病の発症危険群を対象としており, 将来の発症予測という観点からは後に精神病を発症した ARMS 症例のベースラインにおける所見が注目される。本稿では主に, 最近の ARMS 研究や当教室における統合失調症圏を対象とした脳画像研究の結果を概説し, 脳画像所見の臨床応用に向けた課題についても言及したい。

<索引用語: 統合失調症, アットリスク精神状態, 早期精神病, 磁気共鳴画像>

はじめに

磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging: MRI) をはじめとした脳形態画像診断の進歩に伴い統合失調症における脳形態学的変化の特徴がかなり明らかとなっており, 特に前頭葉や側頭辺縁-傍辺縁系構造の体積減少が注目される¹³⁾。これらの所見の一部は初発時にすでに認められることなどから発症前から存在することが示唆されるが, 一方では発症後の脳形態の進行性変化も報告されており, 統合失調症における脳形態変化の生じる時期, 経過については今なお不明な点が多い。

近年の統合失調症圏の MRI 研究における大きな潮流の 1 つとして, 初回エピソードに先立つ精神病前駆状態に対する脳画像研究の活発化が挙げられる。これらの研究の多くは at-risk mental state (ARMS) という操作的な診断基準²⁰⁾により

定義された精神病の発症危険群を対象としており, 将来の発症予測という観点からは, 後に精神病を発症した ARMS 症例のベースラインにおける所見が注目される。また MRI などによる神経生物学的所見を統合失調症の客観的補助診断に応用する取り組みも行われつつあるが, 脳形態所見の疾患特異性の問題など, 臨床的実用化の観点からは課題も多い。

本稿では, 当教室における統合失調症圏を対象とした脳画像研究の結果および国内外における最近の ARMS 研究の結果を概説し, 脳形態画像所見の統合失調症への臨床応用の可能性についても言及する。なお本稿で紹介する当教室の研究は, すべてヘルシンキ宣言に則り, また施設の倫理委員会で承認されたものである。

I. 当教室における統合失調症圏の MRI 研究

1. 早期神経発達障害を示唆する所見¹⁴⁾

透明中隔腔の拡大、視床間橋の短縮・欠損などの大脳正中構造の異常は、その形成時期から中枢神経系の早期発達障害を反映する所見と考えられる。統合失調症では有意に視床間橋欠損率が高く、さらにこれらの正中構造のサイズが統合失調症患者における内側側頭葉構造の体積と相関していた。また統合失調症の疾患候補遺伝子である brain-derived neurotrophic factor (BDNF) や disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC1) といった遺伝子の 1 塩基多型と脳形態の関連を調べたところ、海馬傍回や前頭前野を含む複数の脳部位で診断と遺伝子型の交互作用がみられた。すなわち、これらの遺伝子多型が健常者と統合失調症患者において脳形態に異なる影響を与えることが示唆された。統合失調症患者にみられる脳構造の左右差、脳溝の深さ¹⁸⁾、および脳溝脳回パターンの異常も早期神経発達障害を支持する所見である。

2. 発症後の進行性脳形態変化

統合失調症患者における精神病未治療期間の長さと上側頭回灰白質体積との負の相関は、病初期における同部位の進行性体積減少を示唆する所見である¹⁵⁾。実際に初回エピソード統合失調症患者の縦断データを用いて各脳部位の変化を評価したところ、左側優位に上側頭回灰白質体積の進行性減少が認められ、その程度は陽性症状の改善不良と有意に相関した¹⁶⁾。しかし健常群では有意な変化はなく、また前頭葉構造においてはいずれの群においても進行性灰白質減少は乏しかった（未発表データ）。一方、下垂体体積は初回エピソード統合失調症群で進行性に増大しており、病初期のストレス反応性の増大を反映する結果と考えられた¹⁷⁾。

II. ARMS 群にみられる脳形態変化

1. ベースラインの所見

メルボルン、ロンドン、バーゼル、およびミュンヘンのグループによる多施設共同 MRI 研究¹⁰⁾

によれば、182 例の ARMS の前頭葉領域において健常群と比較して有意な灰白質減少を認め、ARMS のうち平均 2 年間の観察期間に精神病を発症した 48 例 (26.4%) の左海馬傍回の灰白質体積は発症しなかった 134 例と比較して有意に減少していた。最近のメタ解析によれば、統合失調症で報告される主に前頭葉や側頭辺縁-傍辺縁系構造の体積減少が精神病前駆状態においてすでにある程度存在すること、それらの少なくとも一部は同様の前駆期症状を示しながら発症しない者に比較して顕著であることが示唆された (表 1)。

これらの脳画像所見の臨床応用に向けては課題も多いが (後述)、ミュンヘンのグループは、ベースラインにおける MR 画像を用いた判別分析を行い⁸⁾、健常群、ARMS 発症群、および ARMS 非発症群が 82% の精度で判別可能であることを報告した。同グループは前向きデザインで集められた別の ARMS 群に対しても同様の高い精度で後の発症を予測できることを示し⁹⁾、高危険群の精神病発症予測において脳画像が各症例レベルで有用であると結論付けた。ただし、これらは比較的少数例での検討であり、多数例での追試が待たれる。

2. 精神病発症前後の縦断的脳形態変化

メルボルングループによる検討では、ARMS 発症群の発症前後において前頭前野、上側頭回 (図 1)、島回、帯状回などに比較的急激な灰白質体積減少を認めた¹⁴⁾。バーゼルの MRI 研究³⁾でも、前頭-側頭領域などにおいて、初回エピソード統合失調症患者にみられる進行性の脳構造変化が、前駆期においてすでに生じていることが示された。ただし経過中に精神病に移行した ARMS 症例における縦断的 MRI 研究は少なく、いずれも比較的少数例の報告であるため、今後さらなる知見の蓄積が必要である。

3. 当教室における ARMS 研究

富山大学附属病院神経精神科では、富山県心の健康センター (精神保健福祉センター) と共同して、2006 年 10 月より主に ARMS が疑われる若者

表1 ARMS 群のベースラインにみられる脳形態変化 (メタ解析結果)

著者 (年)	対象	方法	主な所見
Smieskova, et al. (2010) ¹²⁾	ARMS および遺伝的高危険群 385 例程度 (うち 95 例が後に発症), 健常対照群 290 例, および初発精神病人群 211 例	メタ解析 (20 編の構造 MRI 研究および 5 編の機能画像研究)	後に発症した高危険群において, 非発症群と比較して前頭前野, 帯状回, 島回, および小脳の灰白質減少. 前頭前野の賦活低下, 前頭葉および帯状回のニューロン密度低下など
Fusar-Poli, et al. (2011) ⁵⁾	ARMS および遺伝的高危険群 896 例 (発症者数不明) および健常群 701 例	メタ解析 (19 編の構造 MRI 研究)	高危険群全体として, 健常群と比較して右の上側頭回と中前頭回, 左の楔前部, 両側の海馬/海馬傍回, 前部帯状回, および前頭前野の灰白質減少. 後に発症した高危険群は, 非発症群と比較して右の下前頭回 (島回を含む) および上側頭回の灰白質減少
Fusar-Poli, et al. (2012) ⁶⁾	未投薬の ARMS 群 198 例 (発症者数不明), 未投薬の初発精神病人群 206 例, および健常対照群 456 例	メタ解析 (14 編の構造 MRI 研究)	ARMS 群において, 健常群と比較して右の上/中側頭回, 海馬/海馬傍回, 中前頭回, および左の前部帯状回の灰白質減少. 初発精神病人群において, ARMS 群と比較して右の上側頭回と前部帯状回, 左の島回と小脳で灰白質減少. ARMS 発症群と非発症群の比較は行っていない

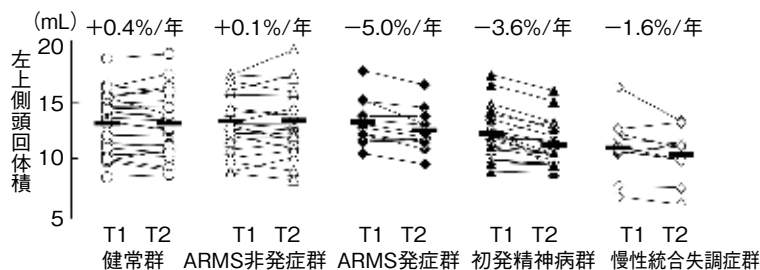


図1 各臨床ステージにおける左上側頭回体積の縦断的变化

T1 は初回撮像時, T2 は follow 時 (1~4 年後) を示す. ARMS 発症群の発症前後において最も顕著な縦断的变化がみられた.

を対象とした臨床サービス (Consultation and Support Service in Toyama: CAST) を行っている. CAST の目的の 1 つとして, 統合失調症発症リスクの生物学的基盤の解明へ貢献することが含まれており, 当教室における ARMS を対象とした研究成果の一部を紹介する.

Nakamura ら¹¹⁾は初回エピソード統合失調症群, ARMS 群, および健常対照群の脳形態を MRI

のボクセル単位解析法を用いて比較した. その結果, 統合失調症群では健常群と比較して左前部帯状回の有意な灰白質減少を認め, また ARMS 群のうち, 後に精神病を顕在発症した症例において, 同部位の灰白質体積が統合失調症群の平均近くに分布していた. この所見は, ARMS 群における前部帯状回の形態変化が後の精神病移行と関連する可能性を示唆していると考えられた. 一部共

通の対象を用いて下垂体体積を比較したところ、ARMS 群および初回エピソード統合失調症群では健常群と比較して同程度に体積が増加しており、精神病の発症危険群におけるストレス脆弱性を反映する結果と思われた¹⁹⁾。

Ⅲ. 脳形態画像所見の臨床応用に向けた課題

当教室の検討では、脳構造画像を用いた統合失調症患者と健常者の判別分析において、おおむね 8 割程度の精度で判別が可能であった¹⁴⁾。今後は脳構造変化を早期診断の補助的指標として応用していくことが課題であり、ARMS を対象とした脳画像研究からは、高危険群の精神病発症予測において脳画像が有用である可能性が示唆されている。しかし、同様の定義を用いて募集した対象であっても、地域毎の精神保健サービスの違いなどもあり各研究グループにおける ARMS 群が必ずしも均質な群ではないことには注意が必要である。例えばバーゼルグループの ARMS 発症群のほとんどが統合失調症に移行しているのに対して、メルボルングループの ARMS 発症群は統合失調症、精神病症状を伴う気分障害、および短期精神病性障害など様々な精神病に移行している。メルボルンのデータからは、皮質領域の灰白質減少は初回エピソード精神病の中でも統合失調症に比較的特異的であることが示唆されるが、一方で双極性障害やパーソナリティ障害といった他の神経精神疾患においても統合失調症と一部類似した脳形態変化が報告されている¹⁴⁾。したがって、ARMS における脳形態画像所見を臨床応用(将来の発症予測、病初期の補助診断など)につなげるためには、様々な神経精神疾患の脳形態の類似点・相違点を前駆期を含む各疾患ステージにおいて検討する必要がある。現時点ではそのような MRI 研究は限られるが、後に双極性障害を発症した ARMS 群に島回や扁桃体の体積減少を認めたとする関心領域法による報告¹⁾、後に統合失調症を発症した ARMS 群に頭頂領域の灰白質減少を認めたのに対して、後に精神病症状を伴う感情障害を発症した ARMS 群では帯状回(脳梁膝下部)

の灰白質減少を認めたとする報告⁴⁾などがある。

また精神病前駆期に想定される進行性脳病態に対して、治療的介入がどのような効果を果たするかは現時点では不明である。しかし 3 ヶ月間の低用量リチウム内服により ARMS 群にみられる経時的な海馬の微細構造変化が防がれたとする T2 緩和時間測定法 (T2 relaxometry) を用いた報告があり²⁾、早期治療により発症前にみられる進行性脳変化をある程度防止できる可能性が示唆される。

おわりに

本稿では統合失調症圏を対象とした MRI 研究の結果を、当教室における所見や ARMS を含む早期精神病における最近の所見に注目して紹介した。近年、精神病早期介入への国際的な関心の高まりもあり、かつては一部の先進的なグループにより行われていた ARMS 研究が次第に広がりを見せ始めている。これに伴い、本邦からも ARMS を対象とした生物学的研究の結果が公表されつつある^{7,11,19)}。今後は全国各地に形成されつつある活動拠点が連携しながら臨床研究を進展させていくことが重要であると考えられ、それにより知見がさらに蓄積され、脳画像を用いた ARMS 症例に対する精神病発症予測や各神経精神疾患の鑑別診断などが発展することに期待したい。

なお、本論文に関して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Bechdolf, A., Wood, S. J., Nelson, B., et al.: Amygdala and insula volumes prior to illness onset in bipolar disorder: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res*, 201; 34-39, 2012
- 2) Berger, G. E., Wood, S. J., Ross, M., et al.: Neuroprotective effects of low-dose lithium in individuals at ultra-high risk for psychosis. A longitudinal MRI/MRS study. *Curr Pharm Des*, 18; 570-575, 2012
- 3) Borgwardt, S. J., 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

4) Dazzan, P., Soulsby, B., Mechelli, A., et al.: Volumetric abnormalities predating the onset of schizophrenia and affective psychoses : an MRI study in subjects at ultrahigh risk of psychosis. *Schizophr Bull*, 38 ; 1083-1091, 2012

5) Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Crescini, A., et al.: Neuroanatomy of vulnerability to psychosis : a voxel-based meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 35 ; 1175-1185, 2011

6) Fusar-Poli, P., Radua, J., McGuire, P., et al.: Neuroanatomical maps of psychosis onset : Voxel-wise meta-analysis of antipsychotic-naïve VBM studies. *Schizophr Bull*, 38 ; 1297-1307, 2012

7) Iwashiro, N., Suga, M., Takano, Y., et al.: Localized gray matter volume reductions in the pars triangularis of the inferior frontal gyrus in individuals at clinical high-risk for psychosis and first episode for schizophrenia. *Schizophr Res*, 137 ; 124-131, 2012

8) Koutsouleris, N., Meisenzahl, E. M., Davatzikos, C., et al.: Use of neuroanatomical pattern classification to identify subjects in at-risk mental states of psychosis and predict disease transition. *Arch Gen Psychiatry*, 66 ; 700-712, 2009

9) Koutsouleris, N., Borgwardt, S., Meisenzahl, E. M., et al.: Disease prediction in the at-risk mental state for psychosis using neuroanatomical biomarkers : results from the FePsy Study. *Schizophr Bull*, 38 ; 1234-1246, 2012

10) Mechelli, A., Riecher-Rössler, A., Meisenzahl, E. M., et al.: Neuroanatomical abnormalities that predate the onset of psychosis : a multicenter study. *Arch Gen Psychiatry*, 68 ; 489-495, 2011

11) Nakamura, K., Takahashi, T., Nemoto, K., et al.: Gray matter changes in subjects at high risk for developing psychosis and first-episode schizophrenia : a voxel-

based structural MRI study. *Front Psychiatry*, 4 ; 16, 2013

12) Smieskova, R., Fusar-Poli, P., Allen, P., et al.: Neuroimaging predictors of transition to psychosis—a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 34 ; 1207-1222, 2010

13) 鈴木道雄, 高橋 努: 統合失調症と脳の形態変化. *日本臨牀*, 71 ; 619-623, 2013

14) 高橋 努: 統合失調症圏障害における脳形態変化—病初期の変化および疾患特異性に着目して—. *北陸神経精神医学雑誌*, 25 ; 27-33, 2011

15) Takahashi, T., Suzuki, M., Tanino, R., et al.: Volume reduction of the left planum temporale gray matter associated with long duration of untreated psychosis in schizophrenia : a preliminary report. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 154 ; 209-219, 2007

16) Takahashi, T., Suzuki, M., Zhou, S. Y., et al.: A follow-up MRI study of the superior temporal subregions in schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 119 ; 65-74, 2010

17) Takahashi, T., Zhou, S. Y., Nakamura, K., et al.: Longitudinal volume changes of the pituitary gland in patients with schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35 ; 177-183, 2011

18) Takahashi, T., Nakamura, Y., Nakamura, K., et al.: Altered depth of the olfactory sulcus in first-episode schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 40 ; 167-172, 2013

19) Takahashi, T., Nakamura, K., Nishiyama, S., et al.: Increased pituitary volume in early psychosis. *Psychiatry Clin Neurosci* (in press)

20) 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

Progress in MRI Studies of the Schizophrenia Spectrum

Tsutomu TAKAHASHI, Michio SUZUKI

*Department of Neuropsychiatry, University of Toyama Graduate School of Medicine
and Pharmaceutical Sciences*

Morphologic brain imaging studies using magnetic resonance imaging (MRI) have demonstrated gray matter reduction in the frontal and temporolimbic-paralimbic regions in schizophrenia. Although the causes as well as timing and course of these morphologic changes remain elusive, these changes might at least partly reflect early neurodevelopmental abnormalities. On the other hand, longitudinal MRI studies suggest that patients with schizophrenia and other psychoses also show progressive brain morphologic changes during the transition period as well as initial period after the onset of florid psychosis. Recently, increasing evidence based on MRI findings in individuals at risk of developing psychosis (at-risk mental state : ARMS) suggests that ARMS subjects who subsequently develop psychosis show baseline brain changes, which could be at least partly predictive of later transition. In this article, we review recent findings in ARMS and our own neuroimaging findings regarding the schizophrenia spectrum. We also refer to remaining issues to be addressed before applying these neuroimaging research findings in a clinical setting.

<Authors' abstract>

<**Key words** : schizophrenia, at-risk mental state, early psychosis, magnetic resonance imaging>
