

## 統合失調症の脳形態変化における閉経の影響について

福田 一<sup>1)</sup>, 伊藤逸生<sup>1)</sup>, 舘野 周<sup>1)</sup>, 野上 毅<sup>1)</sup>, 田井治康友<sup>2)</sup>,  
荒川亮介<sup>3)</sup>, 須原哲也<sup>3)</sup>, 浅井邦彦<sup>2)</sup>, 大久保善朗<sup>1)</sup>

Hajime Fukuta, Itsuo Ito, Amane Tateno, Tsuyoshi Nogami, Yasutomo Taiji,  
Ryosuke Arakawa, Tetsuya Suhara, Kunihiko Asai, Yoshiro Okubo

MRIを用いて統合失調症患者の脳形態変化における閉経の影響について調べた。統合失調症女性患者40名(閉経患者群20名+非閉経患者群20名)を対象とし、50名の健常女性を対照群とした。得られた画像の処理、ならびに統計解析は、SPM5上で行い、Optimized VBMの手法に従った。結果は、健常群と比較し、患者群では島回、上側頭回、前部帯状回、海馬傍回、視床において灰白質体積減少がみられた。また患者群間の直接比較においては、非閉経患者群に比べて閉経患者群において左中前頭回の灰白質体積減少を認め、非閉経患者群が閉経患者群と比較し有意に体積減少している部位は認められなかった。閉経患者群において、灰白質体積と閉経後経過期間との間に負の相関が認められた部位は右上前頭回であった。これらの結果は、統合失調症において閉経患者と非閉経患者の間で脳形態に違いがあることを示唆しており、女性ホルモンが統合失調症に対して保護作用を有するとする仮説を支持するものと考えられる。

<索引用語：統合失調症，閉経，脳形態，女性，エストロゲン>

## はじめに

性ホルモン、特にエストロゲンが、統合失調症の病理過程に関与し、保護的に作用しているという可能性がかねてより指摘されている<sup>13)</sup>。この仮説が唱えられ始めた根拠として、統合失調症において薬物反応性や予後、発症年齢などで性差が存在し、男性患者に病的脆弱性がみられることから、女性ホルモンの影響が考えられてきた<sup>22)</sup>。特に発症年齢については、男女とも20歳代前半にピークがあるが、男性患者が20~24歳にピークをもつのに対し女性患者は25~29歳とやや遅れ<sup>15)</sup>、加えて女性患者にのみ44歳頃に2度目の発症年齢

ピークが存在する<sup>7,13)</sup>。このことを性ホルモンの影響として考えると、思春期におけるエストロゲンの分泌が女性の統合失調症の発症を遅らせ、閉経前後にはエストロゲンが低下することにより女性患者にのみ第2のピークが起きると説明することができる。

統合失調症における性差は、臨床症状においてのみ認められるわけではなく、先行する脳形態について調べた死後脳研究およびMRI研究においては、統合失調症の男性患者の脆弱性が指摘されている。こうした性差をホルモンレベルの影響に限定して説明しようとすることは適当でないと思

著者所属：1) 日本医科大学精神医学教室 2) 医療法人静和会浅井病院 3) 放射線医学総合研究所分子神経イメージング研究プログラム

本論文は、PCN誌に掲載された最新の研究論文<sup>9)</sup>を編集委員会の依頼により、著者の1人が日本語で書き改め、その意義と展望などにつき加筆したものである。

表1 患者群と健常群

	統合失調症 非閉経群	統合失調症 閉経群	健常群
人数	20	20	50
年齢±S.D.	44.4±8.0	46.8±8.2	45.0±8.7
閉経後経過期間 (年)±S.D.	/	5.0±5.1	/
発症年齢±S.D.	22.7±10.6	24.9±8.4	/
罹病期間 (年)±S.D.	21.0±11.6	25.0±13.0	/
エピソード数±S.D.	5±3.9	7±6.2	/
GAF score±S.D.	46±11.0	42±10.4	/
Total BPRS score±S.D.	49±15.7	47±18.2	/
BPRS (P)±S.D.	11.7±3.9	10.7±3.9	/
BPRS (N)±S.D.	9.8±2.9	10.2±4.0	/
教育 (年)	11.2±1.9	11.6±2.1	/
抗精神病薬治療			
非定型 (人数)	7	10	/
定型 (人数)	5	4	/
非定型と定型の混合 (人数)	8	6	/
用量 (mg/day, クロルプロマジン換算)±S.D.	959.5±618.5	746.8±463.5	/
累積用量 (kg, クロルプロマジン換算)±S.D.	7.4±7.3	6.3±4.5	/

S.D., Standard Deviation; GAF, Global Assessment for Functioning; BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; BPRS (P), BPRS Positive Symptoms; BPRS (N), BPRS Negative Symptoms

われるが、統合失調症の脳形態変化がその作用によって部分的に保護されるという仮説をたてることは可能ではないかと考えた。

一方、統合失調症に限らず、脳形態変化にエストロゲンが影響するかどうかということについては、閉経後の健常女性を対象とした研究において、エストロゲン療法が加齢性の脳体積減少を軽減するという報告が多くみられている<sup>3,17,21</sup>。しかし統合失調症におけるエストロゲンと脳形態変化の関係性を調べた先行研究はみられない。もし統合失調症の女性患者が、この疾患に特異的な脳形態変化からホルモンによって保護されているならば、閉経していない患者（非閉経患者）はその保護作用のもとにあると考えられる。さらにこのことが証明されれば、女性患者にのみ閉経期に2回目の発症ピークが存在することへの1つの説明になると考えられる。今回の研究では、統合失調症の脳形態変化における閉経の影響について、患者群を閉経患者と非閉経患者の2群に分け、MRIを用いて調べた。

## I. 方 法

### 1. 対 象

最終月経からMRI撮像までの期間が12ヵ月以上である統合失調症女性患者20名を抽出し、閉経患者群とした。次に、同期間が12ヵ月未満であり閉経患者群と年齢を一致させた統合失調症女性患者20名を抽出し、非閉経患者群とした。全ての患者の月経の状態は面接により聴取し、閉経の定義については「12ヵ月持続する無月経」というTreloarらによる疫学的判断に従った<sup>27</sup>。全ての患者はDSM-IVに基づく統合失調症の診断基準を満たし、浅井病院の入院患者および外来患者より抽出した。サブタイプとしては、20名の非閉経患者群において妄想型12名、解体型1名、緊張型1名、未分化型1名、残遺型5名であり、閉経患者群において妄想型13名、解体型0名、緊張型2名、未分化型2名、残遺型3名であった。

各臨床データを表1に示す。健常対照群50名は、患者群と年齢を一致し、DSM-IVのI軸、II軸疾患をもたない。また、患者群と健常群はともに、頭部外傷、神経疾患、物質乱用・依存の既往

をもたない。全ての対象の年齢は、30～59歳の範囲である。平均年齢は、非閉経患者群  $44.4 \pm 8.0$  歳、閉経患者群  $46.8 \pm 8.2$  歳、健常対照群  $45.0 \pm 8.7$  歳である。群間における有意差はみられなかった (analysis of variance ;  $P=0.63$ )。

全ての患者は抗精神病薬による薬物療法を受けていた。1日薬物用量は、非閉経患者において、 $959.5 \pm 618.5$  mg (クロルプロマジン換算：非定型薬 7名、定型薬 5名、非定型薬と定型薬との混合 8名)、閉経患者において、 $746.8 \pm 463.5$  mg (クロルプロマジン換算：非定型薬 10名、定型薬 4名、非定型薬と定型薬との混合 6名) であった。

患者の症状は、Global Assessment of Functioning (GAF) ならびに the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) を用いて評価した<sup>19)</sup>。BPRSは、総合値、陽性症状 (連合弛緩、妄想症状、幻覚症状)、陰性症状 (情意鈍麻、活動の低下、意欲低下) の点数をつけた<sup>8,26)</sup>。

患者群間において、発症年齢、罹病期間、薬物用量、GAFスコア、BPRS総合値、BPRS陽性症状、BPRS陰性症状、教育年数に有意差は認められなかった。また、病歴中のエピソード数 (病歴中の病状悪化により入院した回数を用いた) は、非閉経患者群で5回、閉経患者群で7回であり、有意差はみられなかった。よって閉経に関する項目以外では、患者群間で有意差はなかった。

なお、本研究は日本医科大学と浅井病院の倫理委員会の承認を得て、対象者に本研究の目的と内容について説明を行い、文書による同意を得た上で行った。

## 2. MRI撮像、画像解析

本研究で使用したT1強調画像は、GE社製1.5T Signa MRI Systemによって撮影された(3D SPGR法：TE=9 ms, TR=22 ms, flip angle=30°, slice thickness=1.5 mm, field of view=25 cm, matrix=256 x 192, voxel dimensions=0.98 x 0.98 x 1.5 mm)。

画像処理、統計解析は、Statistical Parametric Mapping software 5 (SPM5, Wellcome Depart-

ment, UCL, UK) 上でを行い、Optimized Voxel-Based Morphometry (Optimized VBM) の手法に従った<sup>12)</sup>。

まず初めに、統合失調症女性患者40名と健常女性50名の灰白質体積の違いを調べた ( $P<0.05$  corrected)。なお、年齢を共変量として用いた共分散分析として行った。

次に、閉経患者群と非閉経患者群の灰白質体積の違いを、共変量として年齢、抗精神病薬治療、罹病期間、BPRS陰性症状の4項目を用いた多変量共分散分析を行った ( $P<0.001$  uncorrected)。抗精神病薬治療の数値は、各患者の治療歴における各1年間における代表する用量 (その1年で最も長く使用した用量) を治療日数で積算し、治療年数分を合計することで表した。非閉経患者群におけるその計算合計は、 $7.4 \pm 7.3$  kg、閉経患者群における同合計は、 $6.3 \pm 4.5$  kg であった (ともにクロルプロマジン換算)。患者群間における有意差は認められなかった ( $P=0.57$ )。

さらに、閉経患者群における脳形態と閉経後経過年数の関係について、年齢を共変量として用いて調べた ( $P<0.001$  uncorrected)。そして、有意な相関を認めた部位を対象として region of interest (ROI) 解析を行い、各患者において同部位における閉経後期間と体積の相関を Marsbar toolbox を用いて調べた<sup>6)</sup>。

## II. 結 果

有意な灰白質体積の変化を認めた脳部位を、表2～4ならびに図1～4に示す。

### 1. 統合失調症女性患者群と健常対照群との比較

健常対照群と比較し、統合失調症患者群で灰白質の有意な体積減少がみられた部位は、左上側頭回、両側島回、左海馬傍回、両側前部帯状回、左視床であった ( $P<0.05$  corrected)。一方で、健常対照群が統合失調症患者群と比較し有意に体積減少している部位は認められなかった (図1, 表2)。

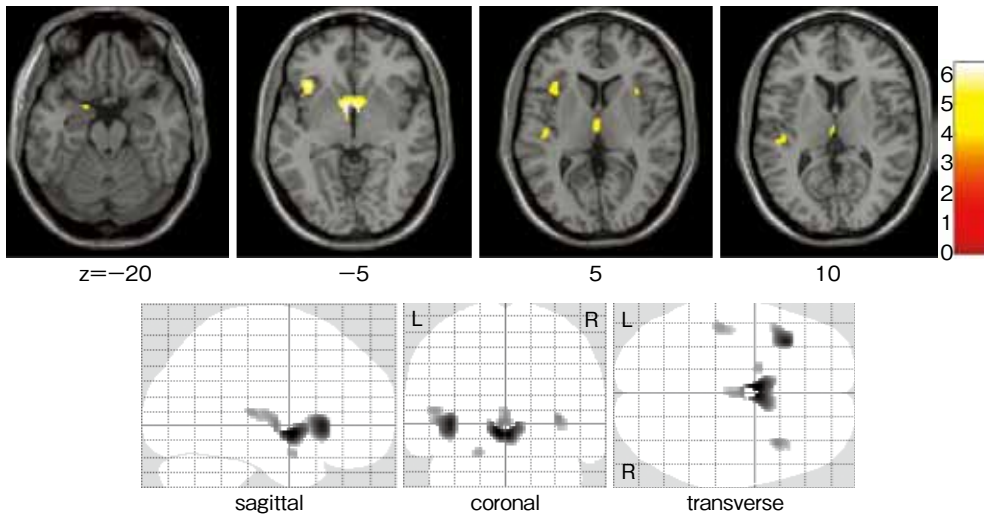


図1 統合失調症患者における健常対照群と比較した灰白質体積減少 (P<0.05, corrected)

表2 健常対照群 (N=50) > 統合失調症患者群 (N=40)

anatomical region	[area] <sup>†</sup>	Coordinate				Cluster Volume (cc)
		T	x	y	z	
上側頭回	[41] Lt.	5.04	-46	-24	8	0.39
島回	[13] Rt.	5.15	36	16	4	0.42
	[13] Lt.	6.02	-36	22	0	1.88
海馬傍回	[34] Lt.	4.98	-18	4	-18	0.13
前部帯状回	[25] Rt.	6.27	2	2	-6	2.38
	[25] Lt.	6.39	-4	2	-4	2.38
視床	Lt.	5.2	-2	-8	0	2.38

<sup>†</sup> corresponding to the area of Brodmann

Rt., Right hemispheric ; Lt., left hemispheric ; SPM, Statistical Parametric Mapping

2. 非閉経患者群と閉経患者群との比較

非閉経患者群と比較し、閉経患者群において左中前頭回の灰白質に有意な体積減少を認めた (P<0.001 uncorrected). 一方で、非閉経患者群が閉経患者群と比べて有意に体積減少している部位は認められなかった (図2, 表3).

3. 閉経患者群における脳体積と閉経後経過年数との相関

閉経患者群20名において、閉経後経過年数と脳体積の相関を調べた結果、右上前頭回の灰白質体積と閉経後経過年数に負の相関が認められた (閉

経後の経過期間が長いほど、右上前頭回の体積が減少していた) (P<0.001 uncorrected). 一方で、正の相関 (閉経後経過年数が短いほど脳体積が減少している) 部位は認められなかった (図3, 表4).

図4は、閉経患者群20名について、閉経後経過年数を横軸に、相関のあった右上前頭回の体積を縦軸にとって表している。閉経後の期間が長いほど、同部位の体積が減少していた。

III. 考 察

まず患者群全体と健常対照群とを比較して灰白

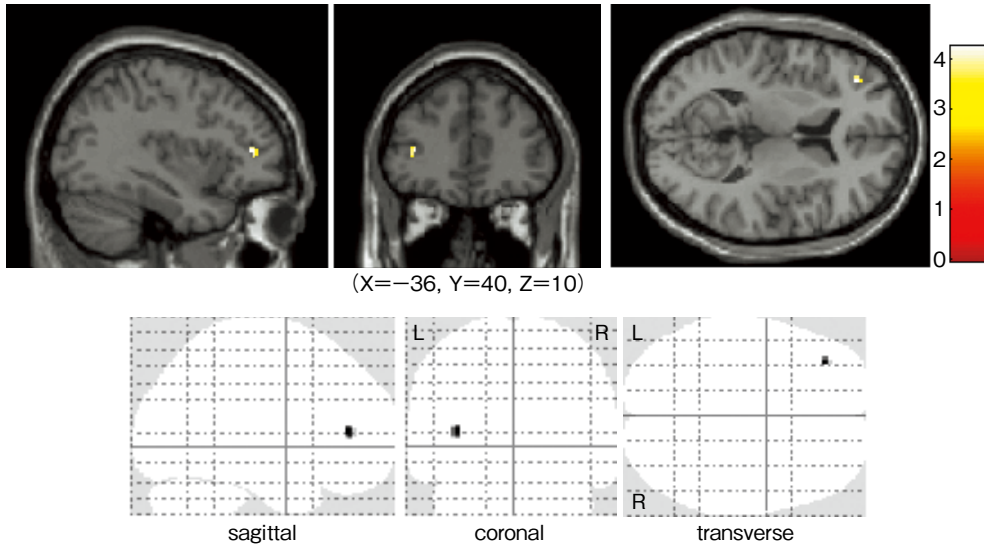


図2 閉経患者群における非閉経患者群と比較した灰白質体積減少 ( $P < 0.001$ , uncorrected)

表3 非閉経患者群 (N=20) > 閉経患者群 (N=20)

anatomical region	[area] <sup>†</sup>	Coordinate				Cluster Volume (cc)
		T	x	y	z	
中前頭回	[10] Lt.	4.24	-36	40	10	0.12

<sup>†</sup> corresponding to the area of Brodmann

Lt., left hemispheric ; SPM, Statistical Parametric Mapping

質の変化を調べたが、有意な変化が認められたのは、上側頭回、島回、海馬傍回、前部帯状回、視床であり、左優位の変化であった。先行する統合失調症の灰白質体積をVBMによって調べた31研究についてのメタ解析研究では、統合失調症患者群は健常群と比較し、両側島回、前部帯状回、左中心後回、左海馬傍回、左中前頭回、視床において灰白質の体積減少がみられている<sup>10)</sup>。また別のメタ解析研究では、15の研究のうち半数以上で両側上側頭回、左中前頭回、左上前頭回、左海馬傍回の灰白質体積減少がみられている<sup>16)</sup>。これらのVBM手法による統合失調症の脳形態の特徴と今回の我々の結果と比較すると、部位や左右差においておおむね一致しているといえる。

次に、閉経患者群と非閉経患者群の灰白質の体積の違いを患者群間で直接比較し、左中前頭回の

有意差がみられた。加えて、脳形態と閉経後期間との間で、右上前頭回に有意な相関がみられた。この2つの領域は一致していないが、双方とも前頭前野に位置する。

統合失調症患者における前頭前野の体積減少は、先行研究において多く報告されており、同部位の形態変化は陰性症状や認知機能障害との相関が指摘されている<sup>11)</sup>。また、右中前頭回の体積減少と統合失調症の罹病期間が相関しているとする先行研究もみられる<sup>20)</sup>。こうした報告からは、今回の研究の結果が、閉経患者群が非閉経患者群に比べて、より病態的に進行している状態にあることを示唆しているといえる。

加えて、統合失調症の脳形態における性差を調べた先行研究の1つでは、前頭前野の灰白質体積減少が男性でより強く認められたとする報告もみ

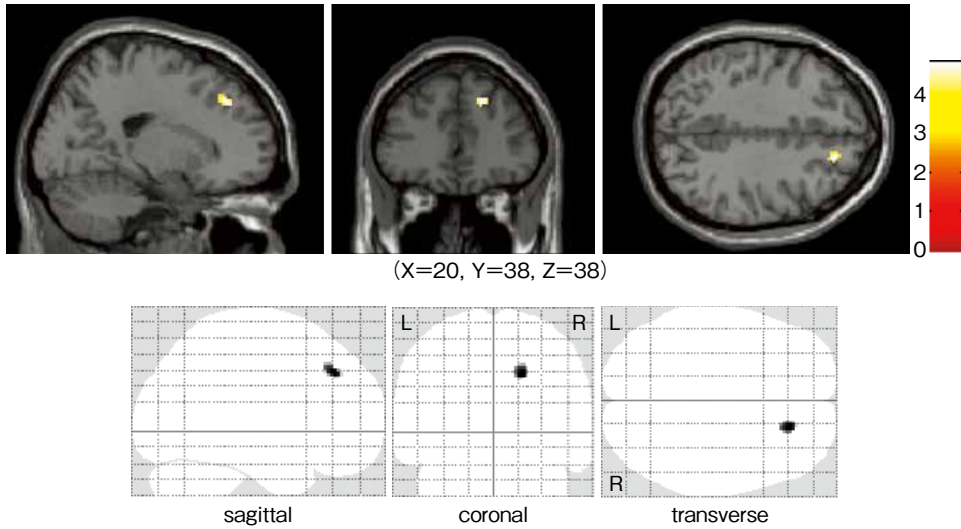


図3 閉経患者群における灰白質体積と閉経後経過年数との負の相関 (P<0.001, uncorrected)

表4 閉経患者群における灰白質体積と閉経後経過年数との負の相関

anatomical region	[area] <sup>†</sup>	Coordinate				Cluster Volume (cc)
		T	x	y	z	
上前頭回	[8] Rt.	4.83	20	38	38	0.34

<sup>†</sup> corresponding to the area of Brodmann  
Rt., Right hemispheric ; SPM, Statistical Parametric Mapping

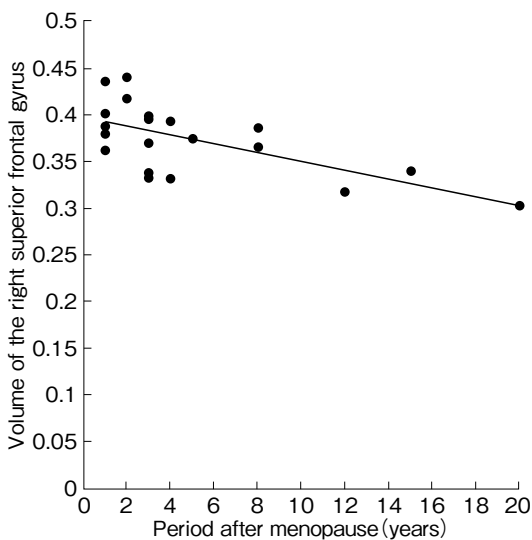


図4 閉経患者群における右上前頭回の灰白質体積と閉経後経過年数の相関

られ<sup>24)</sup>、この部位に低エストロゲン状態が続くことによる影響が現れやすいという可能性が考えられる。

健常女性においては、閉経後の女性を対象としてエストロゲン療法が加齢による灰白質体積減少へ与える影響を調べた研究が報告されており、体積減少を促進するという報告もいくつかはみられるが、その他の多くは体積減少を遅らせると報告しており、部位としては前頭回<sup>3,21)</sup>、側頭・頭頂・後頭回<sup>3)</sup>、小脳<sup>3,21)</sup>、海馬領域<sup>3,17)</sup>などであり、今回の我々の研究結果と部分的に一致するものである。こうしたことから、統合失調症患者の脳形態変化における閉経の影響が、統合失調症の病理過程に対するエストロゲンの保護作用の消失に起因するということが示唆される。

また、血中エストロゲン濃度の劇的な低下は最

終月経時に起こるものだが、卵巣におけるエストロゲンの生成減少は実際の閉経から数年先行して徐々に始まる<sup>1)</sup>。統合失調症の発症年齢において女性患者にのみ存在する2回目のピークが起きるのが45~54歳と閉経年齢よりやや若年であることも、先行するエストロゲン減少により統合失調症に対する病理的脆弱性が生じるためであるとする仮説がある<sup>14)</sup>。よって、脳形態変化に対するエストロゲンの保護作用もまた閉経に先行して徐々に失われていくことが考えられる。

#### IV. 問題点

健常者が閉経する平均年齢は50~52歳の間にありとされている<sup>4,5,18)</sup>。日本人女性における閉経に関する調査では、その平均年齢は50.54歳となっている<sup>25)</sup>。

今回の研究の閉経患者群においては、41.8±9.0歳と、明らかに若年時に最終月経が起きている。最も考えられる理由は、抗精神病薬の副作用である。このことは、今回の研究の問題点の1つといえる。

統合失調症患者において抗精神病薬が引き起こす高プロラクチン血症の影響について調べた研究では、プロラクチンレベルとエストラジオールレベルが有意な負の相関関係にあり、比較するとエストラジオール以外のホルモンレベル(テストステロン, プロゲステロン, 黄体形成ホルモン, 卵巣刺激ホルモン, 甲状腺刺激ホルモン)には有意な影響がなかったと報告している<sup>23)</sup>。よって、今回の研究における閉経患者群の若年の患者は、おそらく抗精神病薬の影響により高プロラクチン血症を呈しており、同時に低エストロゲンレベルにあると推定することができる。

#### おわりに

##### —今後の展望—

今回の研究では、統合失調症患者において閉経によって脳形態に違いが生じることが判明した。この結果は、統合失調症に対してエストロゲンが保護作用をもつとする仮説を支持するものである

と考えられる。

今後の展望としては、第一には患者群においてエストロゲンの血中濃度を測定し、閉経群と非閉経群のそれぞれの脳体積とどのような相関関係があるかについて検討したい。また、今回の研究では横断的な評価にとどまったが、縦断的な経時変化をみていくことも必要と考える。そのことにより、閉経群と非閉経群の脳体積の違いがどの段階で生じるのかを知ることができるとと思われる。また、初潮年齢や、その後の月経周期の規則性などの影響についても検討したい。

なお、本論文に関して開示すべき利益相反はない。

#### 文 献

- 1) Al-Azzawi, F., Palacios, S.: Hormonal changes during menopause. *Maturitas*, 63; 135-137, 2009
- 2) Bardenstein, K. K., McGlashan, T. H.: Gender differences in affective, schizoaffective, and schizophrenic disorders. A review. *Schizophr Res*, 3; 159-172, 1990
- 3) Boccardi, M., Ghidoni, R., Govoni, S., et al.: Effects of hormone therapy on brain morphology of healthy postmenopausal women: a Voxel-based morphometry study. *Menopause*, 13; 584-591, 2006
- 4) Boldsen, J. L., Jeune, B.: Distribution of age at menopause in two Danish samples. *Hum Biol*, 62; 291-300, 1990
- 5) Brambilla, D. J., McKinlay, S. M.: A prospective study of factors affecting age at menopause. *J Clin Epidemiol*, 42; 1031-1039, 1989
- 6) Brett, M., Johnsrude, I. S., Owen, A. M.: The problem of functional localization in the human brain. *Nat Rev Neurosci*, 3; 243-249, 2002
- 7) Castle, D. J., Murray, R. M.: The epidemiology of late-onset schizophrenia. *Schizophr Bull*, 19; 691-700, 1993
- 8) Faustmann, P. M., Ganz, R. E.: Central cardio-autonomic disorganization in interictal states of epilepsy detected by phase space analysis. *Int J Neurosci*, 78; 43-47, 1994
- 9) Fukuta, H., Ito, I., Tateno, A., et al.: Effects of menopause on brain structural changes in schizophrenia.

Psychiatry Clin Neurosci, 67 ; 3-11, 2013

- 10) Glahn, D. C., Laird, A. R., Ellison-Wright, I., et al. : Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia : application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biol Psychiatry*, 64 ; 774-781, 2008
  - 11) Goldman-Rakic, P. S., Selemon, L. D. : Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 23 ; 437-458, 1997
  - 12) Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., et al. : A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, 14 ; 21-36, 2001
  - 13) Grigoriadis, S., Seeman, M. V. : The role of estrogen in schizophrenia : implications for schizophrenia practice guidelines for women. *Can J Psychiatry*, 47 ; 437-442, 2002
  - 14) Hafner, H., an der Heiden, W., Hambrecht, M., et al. : A chapter in systematic schizophrenia research—the search for causal explanations for sex differences in age of onset. *Nervenarzt*, 64 ; 706-716, 1993
  - 15) Hafner, H., Riecher, A., Maurer, K., et al. : How does gender influence age at first hospitalization for schizophrenia? A transnational case register study. *Psychol Med*, 19 ; 903-918, 1989
  - 16) Honea, R., Crow, T. J., Passingham, D., et al. : Regional deficits in brain volume in schizophrenia : a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry*, 162 ; 2233-2245, 2005
  - 17) Lord, C., Buss, C., Lupien, S. J., et al. : Hippocampal volumes are larger in postmenopausal women using estrogen therapy compared to past users, never users and men : a possible window of opportunity effect. *Neurobiol Aging*, 29 ; 95-101, 2008
  - 18) McKinlay, S. M., Bifano, N. L., McKinlay, J. B. : Smoking and age at menopause in women. *Ann Intern Med*, 103 ; 350-356, 1985
  - 19) Overall, J. E., Brown, W. L. : A factor analysis of several measures of choice behavior from a probability learning situation. *J Gen Psychol*, 66 ; 115-128, 1962
  - 20) Premkumar, P., Fannon, D., Kuipers, E., et al. : Association between a longer duration of illness, age and lower frontal lobe grey matter volume in schizophrenia. *Behav Brain Res*, 193 ; 132-139, 2008
  - 21) Robertson, D., Craig, M., van Amelsvoort, T., et al. : Effects of estrogen therapy on age-related differences in gray matter concentration. *Climacteric*, 12 ; 301-309, 2009
  - 22) Seeman, M. V. : Interaction of sex, age, and neuroleptic dose. *Compr Psychiatry*, 24 ; 125-128, 1983
  - 23) Smith, S., Wheeler, M. J., Murray, R., et al. : The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Clin Psychopharmacol*, 22 ; 109-114, 2002
  - 24) Suzuki, M., Nohara, S., Hagino, H., et al. : Regional changes in brain gray and white matter in patients with schizophrenia demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Schizophr Res*, 55 ; 41-54, 2002
  - 25) Tamada, T., Iwasaki, H. : Age at natural menopause in Japanese women. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*, 47 ; 947-952, 1995
  - 26) Thiemann, S., Csernansky, J. G., Berger, P. A. : Rating scales in research : the case of negative symptoms. *Psychiatry Res*, 20 ; 47-55, 1987
  - 27) Treloar, A. E. : Menarche, menopause, and intervening fecundability. *Hum Biol*, 46 ; 89-107, 1974
-