

第 112 回日本精神神経学会学術総会

精神医学奨励賞受賞講演

統合失調症と覚醒剤精神病の前頭前皮質における
血液動態反応の違い

山室 和彦（奈良県立医科大学精神医学講座）

統合失調症と覚醒剤精神病は類似した臨床症状を認めるため、鑑別に苦慮することが多い。しかし、ここ最近、近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）が両疾患の鑑別に寄与する可能性が示唆されている。そのため、今回われわれは NIRS を用いて統合失調症と覚醒剤精神病の前頭葉機能を評価した。対象として、統合失調症は平均 39.1 歳の 19 例と、覚醒剤精神病は年齢、性別、知能指数を一致させた平均 39.9 歳の 15 例で検討を行った。賦活課題としては言語流暢性課題（VFT）を用いて、課題遂行時の前頭前皮質の酸素化ヘモグロビン（oxy-Hb）変化を測定し、統合失調症群と覚醒剤精神病群を比較した。また、精神症状は陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）、認知機能には統合失調症認知機能簡易評価尺度（BACS）をそれぞれ用いた。結果として、前頭領域全 24 チャンネルのうち、VFT 遂行時の統合失調症群の oxy-Hb 変化が覚醒剤精神病と比較して有意に低値であり、作業記憶と関連のある背外側前頭前野付近であるチャンネル 8, 9, 12 であった。一方で、PANSS と BACS に関しては両群で有意な差は認めなかった。これらのことから、統合失調症と覚醒剤精神病の臨床症状が類似していたとしても、前頭前野の血液動態反応は VFT により異なる反応を示し、NIRS が両疾患を鑑別できる生物学的指標となりえる可能性が示唆された。

＜索引用語：統合失調症，覚醒剤精神病，作業記憶，背外側前頭前野，
近赤外線スペクトロスコピー＞

はじめに

覚醒剤は以前に幻覚や妄想といった精神症状を認めていなかった人においても、精神症状を引き起こすことが知られており^{12,17)}、覚醒剤の乱用によって、10～60%が覚醒剤精神病を発症するといわれている^{2,15,18)}。覚醒剤精神病では線条体や側坐核において持続的にドパミン放出が増加することが報告されているため²⁰⁾、日常臨床においてドパミンアンタゴニストによる治療が行われている。一方で、統合失調症は思春期に発症することが多く、典型的には幻聴や妄想といった精神症状を特徴とし、ドパミン仮説に基づきドパミンアンタゴニストによる治療が一般的である。これらのことから、臨床症状や薬物治療において両疾患は酷似

しており²⁴⁾、さらに精神疾患の診断基準は臨床症状に基づいているため、両疾患を適切に診断することが困難であるといえる。

統合失調症には陽性症状と陰性症状が存在し、覚醒剤精神病には陽性症状が存在するが、陰性症状に関しては一定の見解が得られていない²⁹⁾。実際に両疾患で観察される精神症状の重症度はほとんど同じであるが、陰性症状の評価尺度（Scale for the Assessment of Negative Symptoms : SANS）では相違点があることが報告されている²⁶⁾。一方で認知機能障害に関しては、統合失調症では言語記憶、作業記憶や社会認知などの認知機能障害がみられ³⁴⁾、同様に、覚醒剤精神病も作業記憶や他の遂行機能障害がみられると報告され

ている^{6,22)}。これらの報告から、陰性症状や認知機能障害に関しても両疾患で明らかな違いはないといえる。

最近、Okada らは近赤外線スペクトロスコピー (near-infrared spectroscopy : NIRS) を用いて、覚醒剤精神病群は統合失調症群と比較して stop-signal 課題遂行時の酸素化ヘモグロビン (oxygenated hemoglobin : oxy-Hb) 変化が前頭極で低下していることを報告したが¹⁹⁾、統合失調症と覚醒剤精神病的脳機能の共通点と相違点を調べた研究はほとんどない。NIRS は近赤外光を用いて、脳内のヘモグロビンの変化を多点で測定することで画像化する方法であり、拘束性が低く日常的な姿勢で行えるなど被験者への負担が少ない。NIRS では、近赤外光 (650~1,000 nm) が生体組織をよく透過してヘモグロビンには吸収されるという性質を利用し、組織内の oxy-Hb と脱酸素化ヘモグロビンの濃度変化を経時的に観察することができる。動物実験では、oxy-Hb 変化が局所脳血流変化と最もよく相関しており⁵⁾、NIRS では神経活動の指標として oxy-Hb 変化が使用されることが多い。また、NIRS は測定が簡便であり、非侵襲的であり、実臨床において両疾患の鑑別に用いるには適切なモダリティであるといえる。また、NIRS を用いて、統合失調症群は健常対照群と比較して言語流暢性課題 (verbal fluency task : VFT) 遂行時の oxy-Hb 変化が低下していることが知られている^{13,25)}。そのため、今回われわれは NIRS を用いて VFT 課題遂行時に、統合失調症の前頭前野の血液動態反応が覚醒剤精神病と比較して低下している仮説を立て、血液動態反応の指標として oxy-Hb 変化を測定し、両群間で比較検討を行った。

I. 方 法

奈良県立医科大学附属病院精神科を受診した患者のうち、DSM-5 および ICD-10 を用いて、十分な臨床経験を有する精神科医が診断・評価を行い、統合失調症および覚醒剤精神病と診断された患者を対象とした。除外基準としては、知的障害、

神経疾患、頭部外傷、重篤な内科的疾患、そして他の精神疾患の併存とした。最終的に統合失調症と診断された患者 19 例と覚醒剤精神病と診断された患者 15 例が対象となった。推定 IQ には Japanese Adult Reading Test-IQ (JART-IQ) を用いた¹⁶⁾。また、両群ともにすべて右利きであった。なお、本研究は奈良県立医科大学における医倫理委員会の承認を得て行っており、被験者に研究の主旨を十分に説明した上で文章による同意を得て行った。また、被験者の人権とプライバシーの擁護に配慮し、倫理的側面に十分配慮して行った。

1. 神経認知

認知機能には統合失調症認知機能簡易評価尺度 (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia : BACS) を用いた⁹⁾。統合失調症患者の広範囲な領域に及ぶ認知機能障害を測定することを目的に 2004 年に Keefe らによって開発された検査である¹⁰⁾。言語性記憶、作業記憶、運動機能、言語流暢性、遂行機能の 6 つの検査で構成され、各検査で得られた得点は、年代別の健常者の平均値を基準とした Z-Score として示した¹¹⁾。

2. 精神病理学的評価

精神症状は陽性・陰性症状評価尺度 (Positive and Negative Symptom Scale : PANSS) を用いた⁸⁾。PANSS は、統合失調症の症状を全般的に評価できる尺度である。下位尺度は、陽性尺度 7 項目、陰性尺度 7 項目、総合精神病理尺度 16 項目から成り、各項目は症状の程度により 1 点 (なし) から 7 点 (最重度) で評価する²¹⁾。つまり、点数が高いほど、精神症状が強いことを意味する。

3. NIRS 測定

NIRS 装置は、ETG-4000 (日立メディコ) 24 チャンネルを使用し、近赤外線光の 2 つの波長 (760 nm, 830 nm) で oxy-Hb 変化で測定した。測定条件は、座位で安静にした状態と、被験者の頭部や眼球の動きを少なくするため、最低限の動きを

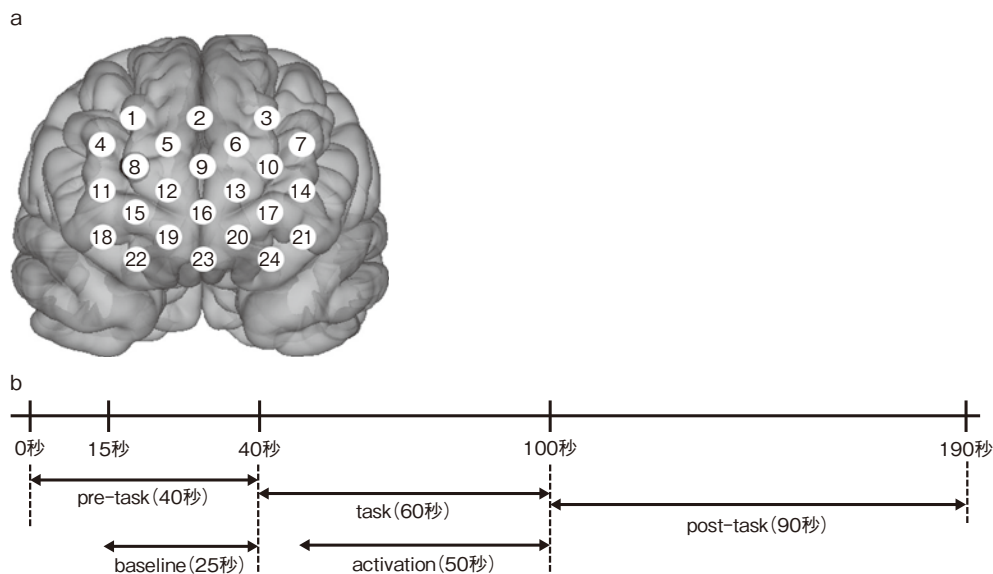


図1 チャンネルの装着位置と課題

a：各チャンネルを装着した位置

b：言語流暢性課題 (verbal fluency task：VFT)

指示した。また、静かな部屋でこの技術に精通した者が測定をした。測定に際して、近赤外線照射プローブと検出プローブを3 cm 間隔で交互に配置したホルダーを使用し、プローブ数は縦横4(照射2, 検出2)×4(照射2, 検出2)で、最下段プローブがFp 1-Fp 2(脳波国際10-20法)のラインに一致するように配置した(図1a)。VFT 遂行時の前頭領域のoxy-Hb 変化を測定間隔0.1 秒毎に計測し、移動平均は5 秒を適用した。VFT 課題におけるoxy-Hb 変化について平均加算法を用いて、賦活課題による各群の平均oxy-Hb 変化を算出し、各チャンネル毎に統合失調症群と覚醒剤精神病群で比較した。

4. 言語流暢性課題 (verbal fluency task：VFT)

与えられた頭文字から始まる単語を想起して答えるVFTを用いた(図1b)。これには意味記憶、方略的な語彙の検索力、情報処理、遂行機能など多くの認知機能が関与するといわれている。また、意味に従って語彙を検索するという普段の言

語使用を抑制しながら、語音頭から語を検索するという認知的柔軟性が求められる課題であるため、この課題で多く報告されている前頭葉だけでなく、側頭葉の機能も反映するとされている。本研究では、40 秒のプレベースライン、その後20 秒毎に頭文字が変わるVFT 課題(「あ」「き」「は」)を用いて計60 秒の課題区間、最後に90 秒間のポストベースラインでのoxy-Hb 変化量をintegral modeで測定した。

5. 統計学的検討

統合失調症群と覚醒剤精神病群の2 群間で、年齢、罹病期間、JART-IQ による推定IQ などの患者背景については対応のないt 検定で比較し、男女比については χ^2 検定を用いた(有意水準を $P < 0.05$ とした)。また、統合失調症群と覚醒剤精神病群のoxy-Hb 変化量の比較に対応のないt 検定を用いて群間比較を行った(有意水準を $P < 0.05$ とした)。24チャンネルの多重比較を行っているため、False Discovery Rate 法を用いて多重比較補正を行った²³⁾。統計学的解析には、PASW Statistics

表 1 対象者の背景

	統合失調症 (n=19)		覚醒剤精神病 (n=15)		P value
	Mean	SD	Mean	SD	
年齢 (歳)	39.11	7.01	39.87	11.20	0.81
男女比	9/10		9/6		0.46
推定 IQ	100.30	13.79	95.88	12.02	0.25
覚醒剤の使用年齢 (歳)			21.81	5.54	NA
精神症状の発症年齢 (歳)			33.19	12.70	NA
罹病期間 (年)	13.80	10.69	8.42	5.09	0.08
抗精神病薬の服薬量 (CP 換算 mg)	572.50	382.37	505.95	456.28	0.35
抗パーキンソン病薬の服薬量 (BP 換算 mg)	1.55	2.94	0.57	0.94	0.24
入院回数 (回)	1.47	1.26	2.50	3.54	0.24
入院期間 (月)	12.17	28.73	8.41	5.09	0.98

IQ : intelligence quotient, CP : chlorpromazine, BP : biperiden, SD : standard deviation, NA : not applicable

表 2 対象者の症状

	統合失調症 (n=19)		覚醒剤精神病 (n=15)		P value
	Mean	SD	Mean	SD	
PANSS					
陽性尺度	14.00	3.97	15.27	4.70	0.39
陰性尺度	19.63	6.10	16.40	7.15	0.16
総合精神病理尺度	41.11	8.90	37.23	9.92	0.22
BACS					
言語性記憶	-1.86	0.97	-2.17	1.38	0.34
作業記憶	-1.23	1.11	-1.67	1.06	0.24
運動機能	-2.65	1.22	-3.20	1.54	0.21
言語流暢性	-1.03	0.66	-1.35	1.16	0.23
注意と情報処理速度	-1.73	0.86	-2.27	1.41	0.19
遂行機能	-0.86	2.20	-1.83	2.39	0.28
総合得点	-1.56	0.78	-2.10	1.24	0.16

PANSS : Positive and Negative Symptoms Scale, BACS : Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, SD : standard deviation

18.0 J for Windows (IBM), MATLAB 6.5.2 (MathWorks), Topo Signal Processing type-G version 2.05(日立メディコ), OT-A4 version 1.63 K (日立メディコ) を使用した。

II. 結 果

1. 対象患者の背景と症状

対象患者は統合失調症患者 19 例と覚醒剤精神病患者 15 例であった。対象者の年齢, 男女比, JART-IQ, 罹病期間, 入院回数, 抗精神病薬および抗パーキンソン病薬の服薬量は両群において有意差は認めなかった (表 1)。

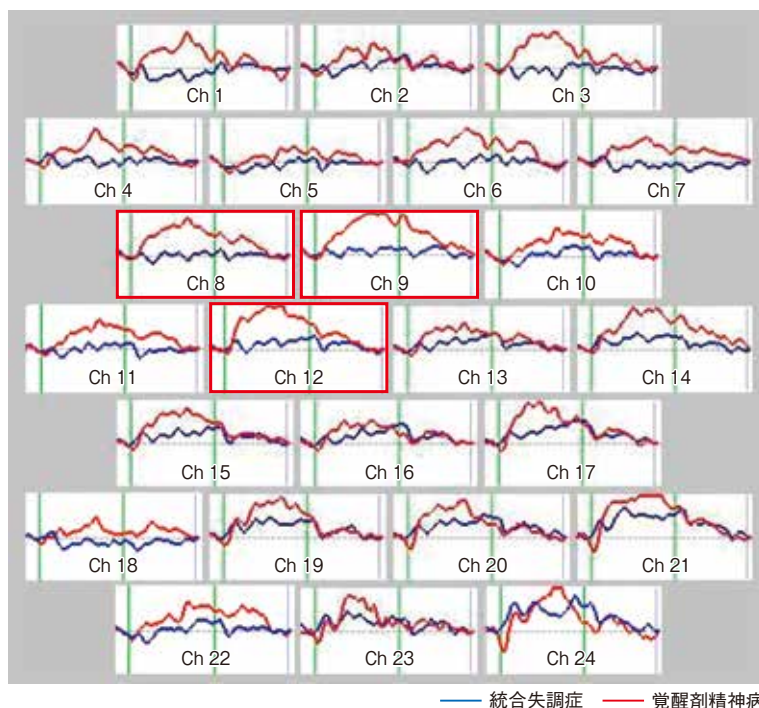


図2 チャンネル毎の oxy-Hb 変化の経時変化

各チャンネル (channel : ch) 毎の2本の緑色の縦ラインの間が賦活課題 (言語流暢性課題) を示す。青色で示されたラインが統合失調症群、赤色で示されたラインが覚醒剤精神病群である。また赤線で囲まれたチャンネル (ch 8, 9, 12) において、覚醒剤精神病群と比較して統合失調症群の oxy-Hb 変化が統計的に有意に低値であった。

PANSS に関しては陽性症状、陰性症状および総合精神病理尺度は両群において有意差は認めなかった (表2)。また、BACS に関しても言語性記憶、作業記憶、運動機能、注意と情報処理速度、言語流暢性および総合得点は両群において有意差は認めなかった。

2. 言語流暢性課題 (VFT) における酸素化ヘモグロビン変化 (oxy-Hb 変化)

覚醒剤精神病群と比較して、統合失調症群における VFT による oxy-Hb 変化はチャンネル 8, 9 および 12 において有意に低値であった (図2)。

3. oxy-Hb 変化と作業記憶との関連

統合失調症群では oxy-Hb 変化と作業記憶はチャンネル 8 において負の相関を認めたが、一方で覚醒剤精神病群では正の相関を認めた (図3)。

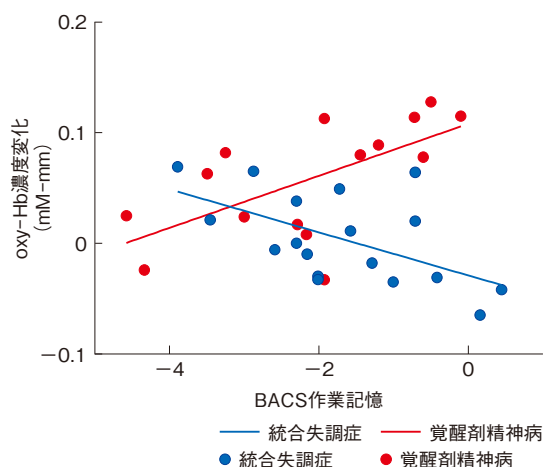


図3 作業記憶と oxy-Hb 変化との関連

チャンネル 8 での統合失調症群と覚醒剤精神病群における oxy-Hb 変化と BACS の作業記憶との関連を示した。青色で示されたラインが統合失調症群で、赤色で示されたラインが覚醒剤精神病群である。統合失調症群は負の相関を示し、覚醒剤精神病群は正の相関を示した。

Ⅲ. 考 察

本研究では、VFT では前頭領域全 24 チャンネルのうちチャンネル 8, 9 および 12 において覚醒剤精神病群の oxy-Hb 変化と比較して統合失調症群では有意に低値であった。この結果から、統合失調症は覚醒剤精神病と比較して右背外側前頭前野において有意に oxy-Hb 変化が低値であり、NIRS が両疾患の鑑別に有用な検査であることが示唆された³⁰⁾。

NIRS を用いて統合失調症を評価した報告は数多く存在するが、統合失調症と覚醒剤精神病を比較した報告は過去に 1 報のみである。Okada らは NIRS を用いて、stop-signal 課題遂行時の oxy-Hb 変化が覚醒剤精神病群では統合失調症群と比較して前頭極で低下していることを報告した¹⁹⁾。しかし、これらは覚醒剤精神病群で高い衝動性を示しており、さらに衝動性と関連のある前頭極であったため合理的であるといえる^{1,27,31)}。一方で、統合失調症は健常対照と比較して VFT 遂行時の oxy-Hb 変化が低値であると報告されているが^{13,25)}、覚醒剤精神病での VFT 遂行時の oxy-Hb 変化を評価した報告は存在しない。そのため、われわれは両疾患における VFT 遂行時の oxy-Hb 変化を比較検討した。また、統合失調症群は覚醒剤精神病群と比較して、右背外側前頭前野において有意に oxy-Hb 変化が低値であった。この背外側前頭前野は作業記憶の責任部位であり、統合失調症では作業記憶が障害されることが知られているため^{7,14,28)}、本研究の結果は理に適っているといえる。

Okada らの報告では、統合失調症群と覚醒剤精神病群の前頭前野における oxy-Hb 変化と衝動性がそれぞれ負の相関と正の相関を示し、逆相関であったことが報告されている¹⁹⁾。この結果と同様に、本研究においても統合失調症群と覚醒剤精神病群の右背外側前頭前野における oxy-Hb 変化と作業記憶がそれぞれ負の相関と正の相関を示し、逆相関であった。しかし、本研究の興味深い点として、Okada らの報告では覚醒剤精神病で統合失調症と比較して有意に衝動性が高値であったが、本研究では両疾患での BACS における作業記憶

に有意な差がなかったことである。つまり、本研究から臨床症状が酷似していたとしても、NIRS を用いた VFT 遂行時の oxy-Hb 変化を評価することによって両疾患の鑑別の一助となる可能性が示唆された。

本研究における限界点として、対象数が少ないことが挙げられる。また、本研究で oxy-Hb 変化が有意に低下していた領域は過去に異常が指摘されていたが、健常対照との比較を行っていないことが挙げられる。このため、今回の結果の解釈には注意を要するとともに、今後対象数を蓄積し、健常対照を追加した上で検討する必要があると考えられる。次に、NIRS の空間分解能が低いことが挙げられる。このため、統合失調症および覚醒剤精神病における病態解明を行っていく上では、空間分解能の高い核磁気共鳴画像法 (fMRI) などとの同時測定や追加測定が必要と考えられる。

おわりに

これらの結果は、本研究での仮説と一致して統合失調症では覚醒剤精神病と比較して右背外側前頭前野における VFT 遂行時の oxy-Hb 変化が低値であった。さらに、統合失調症群と覚醒剤精神病群の右背外側前頭前野における oxy-Hb 変化と作業記憶がそれぞれ負の相関と正の相関を示し逆相関であるため、NIRS が両疾患を客観的に評価できる生物学的指標となりえる可能性が示唆された。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Crockett, M. J., Braams, B. R., Clark, L., et al.: Restricting temptations: neural mechanisms of precommitment. *Neuron*, 79 (2); 391-401, 2013
- 2) Farrell, M., Marsden, J., Ali, R., et al.: Methamphetamine: drug use and psychoses becomes a major public health issue in the Asia Pacific region. *Addiction*, 97 (7); 771-772, 2002
- 3) Green, M. F.: What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J*

Psychiatry, 153 (3) ; 321-330, 1996

4) Horan, W. P., Green, M. F., Knowlton, B. J., et al. : Impaired implicit learning in schizophrenia. *Neuropsychology*, 22 (5) ; 606-617, 2008

5) Hoshi, Y., Kobayashi, N., Tamura, M. : Interpretation of near-infrared spectroscopy signals : a study with a newly developed perfused rat brain model. *J Appl Physiol* (1985), 90 (5) ; 1657-1662, 2001

6) Jacobs, E., Fujii, D., Schiffman, J., et al. : An exploratory analysis of neurocognition in methamphetamine-induced psychotic disorder and paranoid schizophrenia. *Cogn Behav Neurol*, 21 (2) ; 98-103, 2008

7) Kang, S. S., Sponheim, S. R., Chafee, M. V., et al. : Disrupted functional connectivity for controlled visual processing as a basis for impaired spatial working memory in schizophrenia. *Neuropsychologia*, 49 (10) ; 2836-2847, 2011

8) Kay, S. R., Fiszbein, A., Opler, L. A. : The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13 (2) ; 261-276, 1987

9) Keefe, R. S., Goldberg, T. E., Harvey, P. D., et al. : The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia : reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res*, 68 (2-3) ; 283-297, 2004

10) Keefe, R. S., Poe, M., Walker, T. M., et al. : The Schizophrenia Cognition Rating Scale : an interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity. *Am J Psychiatry*, 163 (3) ; 426-432, 2006

11) Keefe, R. S., Harvey, P. D., Goldberg, T. E., et al. : Norms and standardization of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS). *Schizophr Res*, 102 (1-3) ; 108-115, 2008

12) Kishimoto, M., Ujike, H., Motohashi, Y., et al. : The dysbindin gene (DTNBP1) is associated with methamphetamine psychosis. *Biol Psychiatry*, 63 (2) ; 191-196, 2008

13) Koike, S., Takizawa, R., Nishimura, Y., et al. : Different hemodynamic response patterns in the prefrontal cortical sub-regions according to the clinical stages of psychosis. *Schizophr Res*, 132 (1) ; 54-61, 2011

14) Lewis R. : Should cognitive deficit be a diagnostic criterion for schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci*, 29

(2) ; 102-113, 2004

15) Mahoney, J. J., 3rd, Kalechstein, A. D., De La Garza, R., 2nd, et al. : Presence and persistence of psychotic symptoms in cocaine- versus methamphetamine-dependent participants. *Am J Addict*, 17 (2) ; 83-98, 2008

16) 松岡恵子, 金 吉晴 : 知的機能の簡易評価. 新興医学出版社, 東京, 2006

17) Matsuzawa, D., Hashimoto, K., Miyatake, R., et al. : Identification of functional polymorphisms in the promoter region of the human PICK1 gene and their association with methamphetamine psychosis. *Am J Psychiatry*, 164 (7) ; 1105-1114, 2007

18) McKetin, R., McLaren, J., Lubman, D. I., et al. : The prevalence of psychotic symptoms among methamphetamine users. *Addiction*, 101 (10) ; 1473-1478, 2006

19) Okada, N., Takahashi, K., Nishimura, Y., et al. : Characterizing prefrontal cortical activity during inhibition task in methamphetamine-associated psychosis versus schizophrenia : a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Addict Biol*, 21 (2) ; 489-503, 2015

20) Sato, M., Numachi, Y., Hamamura, T. : Relapse of paranoid psychotic state in methamphetamine model of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 18 (1) ; 115-122, 1992

21) Sawamura, J., Morishita, S., Ishigooka, J. : Is there a linear relationship between the Brief Psychiatric Rating Scale and the Clinical Global Impression-Schizophrenia scale? A retrospective analysis. *BMC Psychiatry*, 10 ; 105, 2010

22) Scott, J. C., Woods, S. P., Matt, G. E., et al. : Neurocognitive effects of methamphetamine : a critical review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev*, 17 (3) ; 275-297, 2007

23) Singh, A. K., Dan, I. : Exploring the false discovery rate in multichannel NIRS. *Neuroimage*, 33 (2) ; 542-549, 2006

24) Snyder, S. H. : Amphetamine psychosis : a "model" schizophrenia mediated by catecholamines. *Am J Psychiatry*, 130 (1) ; 61-67, 1973

25) Takizawa, R., Kasai, K., Kawakubo, Y., et al. : Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia. a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res*, 99 (1-3) ; 250-262, 2008

26) Tomiyama, G. : Chronic schizophrenia-like states in methamphetamine psychosis. *Jpn J Psychiatry*

Neurol, 44 (3) ; 531-539, 1990

27) Tsujimoto, S., Genovesio, A., Wise, S. P. : Frontal pole cortex : encoding ends at the end of the endbrain. Trends Cogn Sci, 15 (4) ; 169-176, 2011

28) van Veelen, N. M., Vink, M., Ramsey, N. F., et al. : Left dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in medication-naïve schizophrenia. Schizophr Res, 123 (1) ; 22-29, 2010

29) Weich, L., Pienaar, W. : Occurrence of comorbid substance use disorders among acute psychiatric inpatients at Stikland Hospital in the Western Cape, South

Africa. Afr J Psychiatry (Johannesbg), 12 (3) ; 213-217, 2009

30) Yamamuro, K., Makinodan, M., Kimoto, S., et al. : Differential patterns of blood oxygenation in the prefrontal cortex between patients with methamphetamine-induced psychosis and schizophrenia. Sci Rep, 16 (5) ; 12107, 2015

31) Yang, Y., Raine, A., Colletti, P., et al. : Abnormal temporal and prefrontal cortical gray matter thinning in psychopaths. Mol Psychiatry, 14 (6) ; 561-562, 555, 2009
