

## 染色体 22q11 欠失症候群の小児におけるプレパルス抑制の低下

Christina Sobin C, Kiley-Brabeck K, Karayiorgou M: Lower prepulse inhibition in children with the 22q11 deletion syndrome. *Am J Psychiatry* 162: 1090-1099, 2005.

### 対象

22q11 欠失症候群患者 (FISH 法により欠失を判定) 25 名 (男性 13 名 : 9.1±2.3 歳、女性 12 名 : 8.7±1.8 歳) と非罹患同胞 (学習障害・神経発達障害・神経精神疾患を除外) 23 名 (男性 9 名 : 10.5±1.9 歳、女性 14 名 : 8.3±2.1 歳)。

### 方法

2 種類の計測法 (眼輪筋の筋電計と LED: light-emitting diode による光電計: photoelectric cell method) を用いてプレパルス抑制の計測を行い、染色体 22q11 欠失症候群の小児と非罹患同胞における成績を比較検討した。

### 結果と考察

まず成人 (N=7) を用いてプレパルス抑制を 2 種類の計測法について比較をしたところ、raw data では筋電計のほうが光電計による計測より低い値を示したが、プレパルス抑制を比で検討するとこの差は結果に影響しなかった。22q11 欠失症候群患者 (N=25) と非罹患同胞 (N=23) の比較では、患者群 (26.06%) が非罹患同胞群 (46.41%) より有意にプレパルス抑制が低下していた。この差は 20.35% (CI=4.35-36.35) だった。性別を分けて検討すると男児 (22.34 vs 57.93%) のほうが女児 (39.00 vs 30.09%) より顕著な差を示した。22q11 欠失症候群で感覚運動ゲート (sensorimotor gating) の機能低下が認められ、脳における特定の回路障害が示唆された。

(抄訳者氏名 : 糸川昌成)

## ARMSにおけるMRIを用いた灰白質体積異常

Borgwardt SJ, Riecher-Rossler A, Dazzan P, et al: Regional gray matter volume abnormalities in the at risk mental state. Biol Psychiatry 61: 1148-1156, 2007.

### 対象

スイス・バーゼルのARMS者35名(平均年齢23.7歳、男性22名・女性13名)。初発統合失調症患者25名(平均年齢27.1歳、男性18名・女性7名)。健常被験者22名(平均年齢23.0歳、男性13名・女性9名)。ARMSはYungら(1998, Br. J. Psychiatry Suppl. 172 (33), 14-20)の定義を用いた。

さらにARMSのうち2年以内に発症した群12名(平均年齢24.6歳、男性9名・女性3名)と発症しなかった群(平均年齢23.3歳、男性13名・女性1名)を検討。

### 方法

1.5T MRIにて撮像。voxel-based morphometry (VBM)を用いて群間比較。

### 結果と考察

3群間の比較では、ARMS群において左上側頭回・左島・後部帯状回・楔前部において有意な灰白質体積減少を認めた ( $p=0.002$ )。有意水準を  $p=0.01$  とすると左海馬傍回・海馬・扁桃核・右島・上側頭回・小脳における有意な灰白質体積減少をさらに認めた。これらは、健常群とは有意差が認められるが、初発統合失調症患者とは有意差を認めなかった。さらにARMS群と健常群を直接比較したところ、さらに左内側側頭皮質の体積減少を認めた。ARMS群の中での比較では、発症した群では右島・右前部上側頭回・前部帯状回における灰白質体積減少を認めた。ARMS群の灰白質体積異常は初発統合失調症患者にみられる所見と類似しており、その中でもいくつかの部位が発症に関係している可能性が示唆された。

(抄訳者氏名：荒木剛・笠井清登)

MRI を用いたハイリスク群、初発精神病、慢性統合失調症における海馬と扁桃体体積  
Velakoulis D, Wood SJ, Wong MTH, et al: Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. Arch Gen Psychiatry 63: 139-149, 2006

#### 対象

メルボルンの ARMS 者（超ハイリスク群；UHR）135 名（平均年齢 20.1 歳、男性 78 名・女性 57 名）、初発精神病患者 162 名（平均年齢 21.5 歳、男性 108 名・女性 54 名）、慢性統合失調症患者 89 名（平均年齢 34.9 歳、男性 76 名・女性 13 名）、健常被験者 87 名（平均年齢 26.9 歳、男性 55 名・女性 32 名）。

ARMS は Yung ら(2003)の定義を使用し Personal Assessment and Crisis Evaluation (PACE) clinic にてリクルート。最低 1 年の経過後、発症した UHR-P は 39 名（平均年齢 19.0 歳、男性 24 名・女性 15 名）、発症しない UHR-NP は 96 名（平均年齢 20.6 歳、男性 54 名・女性 42 名）。初発精神病のうち、初発統合失調症圏患者は 103 名（平均年齢 21.2 歳、男性 76 名・女性 27 名）、初発感情障害患者は 34 名（平均年齢 22.0 歳、男性 18 名・女性 16 名）。

#### 方法

1.5T の MRI にて撮像し、manual tracing にて海馬・扁桃体体積を計測。大脳体積、頭蓋内容積を 3D morphometric 分析にて計測。

#### 結果と考察

健常者に比して、頭蓋内体積は各群とも有意差はない。大脳体積は初発統合失調症圏、初発感情障害、UHR-NP 群では減少していた。海馬は慢性統合失調症患者で両側の体積減少、初発統合失調症患者で左側の体積減少を認めた。扁桃体は初発非統合失調症精神病患者において体積増大がみられ、他の群では有意差は認められなかった。

海馬や扁桃体の体積は精神障害のタイプにより異なった形で影響を受け、さらにその影響は発症前の UHR 群では認められないことが明らかになった。

扁桃体の体積減少の説明は難しいが、いずれにせよ、海馬や扁桃体の体積変化は前駆期ではなく、発病初期に移行する過程においてのきわめて短期間の間に神経生物学的な変化が生じている可能性が示唆された。

（抄訳者氏名：荒木剛・笠井清登）

ハイリスク群における下垂体体積は精神病発症を予測する。

Garner B, Pariante CM, Wood SJ, et al: Pituitary volume predicts future transition to psychosis in individuals at ultra-high risk of developing psychosis. *Biol Psychiatry* 58: 417-423, 2005

#### 対象

メルボルンの ARMS 者（超ハイリスク群；UHR）94 名。1 年の経過で精神病を発症した者（UHR-P）は 31 名（平均年齢 19.1 歳、男性 20 名・女性 11 名）、発症しなかった者（UHR-NP）は 63 名（平均年齢 20.1 歳、男性 38 名・女性 25 名）、健常被験者 49 名（平均年齢 20.2 歳、男性 32 名・女性 17 名）。

ARMS は Yung ら(2003)の定義を使用し Personal Assessment and Crisis Evaluation (PACE) clinic にてリクルート。

#### 方法

1.5T の MRI にて撮像し、manual tracing にて下垂体体積を計測。

#### 結果と考察

ベースラインにおける下垂体の体積は、UHR-P 群では UHR-NP 群に比べ有意に増大しており(+12%  $p=.001$ )、さらに UHR-NP 群は健常群に比べ、有意に減少していた(-6%  $p=.032$ )。Cox regression survival analysis により、UHR 群では、下垂体体積が  $10\text{mm}^3$  増加すると発症する危険性が 6%上昇すること( $p=.002$ )、下垂体体積が 10%増加すると発症する危険性が 20%上昇すること( $p=.002$ )がわかった。

さらに MRI 撮像と発症の期間が短いほど、下垂体の体積が大きいという負の有意な相関が認められた(Spearman 相関係数=-0.40,  $p=.028$ )。臨床症状と下垂体体積の相関は認められなかった。

これらより、UHR 患者は全体としては下垂体体積が健常者に比べ、減少しているが、発症する群では、下垂体体積が急速に増大し、健常者並みの大きさとなり、発症前数週間からさらに増大するものと思われる。UHR から発症への移行期の間に関連した HPA axis が過活動となり、それを反映して、下垂体体積が増大することが推察される。UHR における発症を予測する指標として下垂体体積を利用することができ、発症予防への応用が可能になるかもしれない。

(抄訳者氏名：荒木剛・笠井清登)

### 精神病発病前と発病後の構造 MRI 比較

Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, et al: Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 361: 281-288, 2003

**対象** メルボルンの ARMS 者 (超ハイリスク群; UHR) 75 名 (14 歳から 30 歳、男性 43 名・女性 32 名)。1 年の経過で精神病を顕在発症した者 (UHR-P) は N=23 (平均年齢 19.3 歳、男性 13 名・女性 10 名)、発症しなかった者 (UHR-NP) は N=52 (平均年齢 21.6 歳、男性 30 名・女性 22 名)

**方法** voxel-based morphometry (VBM) を用いて精神病発病前後における MRI 体積の個人内比較を行った。

**結果と考察** まずベースラインにおける UHR-P 群 (N=23) と UHR-NP 群 (N=52) の比較では、前者で右海馬・海馬傍回、右上側頭回・側頭極、右下前頭回・腹外側前頭前皮質・基底核、両側前・後部帯状回の灰白質体積が有意に小さかった。さらに UHR-P 者 (N=10) の同一個人内における縦断的検討の結果、発病する前に比べて、左海馬傍回・紡錘状回、左小脳、両側帯状回、左眼窩前頭皮質に進行性の灰白質体積減少を認めしたが、UHR-NP 者 (N=11) の個人内進行性変化は、左小脳のみであった。本研究は、精神病を発病した者について、ARMS の時点と発病後で同一個人内の MRI を比較した唯一の検討である。

(抄訳者氏名：笠井清登)

## 初発統合失調症患者とハイリスク群における MRS 研究

Wood SJ, Berger G, Velakoulis D, et al: Proton magnetic resonance spectroscopy in first episode psychosis and ultra high-risk individuals. Schizophr Bull 29: 831-843, 2003

### 対象

メルボルンの ARMS 者（超ハイリスク群；UHR）30 名（平均年齢 19.5 歳、男性 17 名・女性 13 名）、1 年の経過で精神病を顕在発症した者（UHR-P）は 6 名、発症しなかった者（UHR-NP）は 24 名。初発精神病患者 56 名（平均年齢 21.7 歳、男性 36 名・女性 20 名）、健常被験者 21 名（平均年齢 34.1 歳、男性 13 名・女性 8 名）。

ARMS は Yung ら(2003)の定義を使用し Personal Assessment and Crisis Evaluation (PACE) clinic にてリクルート。

### 方法

1.5T MRI にて撮像。MRS により、左側内側側頭葉と左側前頭前野背外側部の 2 か所に 15\*15\*15mm の voxel を設定し、LCModel を用いて、NAA/Cr, Cho/Cr, NAA/Cho を求めた。(NAA: N-acetyl-aspartate, Cho: Choline, Cr: Creatine)さらに一部の被験者においては manual tracing を用いて海馬体積と全脳体積を求めた。

### 結果と考察

まず、左側内側側頭葉においては 3 群の間にいずれの指標も有意差を認めなかった。左側前頭前野背外側部においては、NAA/Cr と Cho/Cr が UHR において有意に増大していた。これらは、Cr peak の低下によるものと思われ、精神病発症前における前頭葉の低活性が UHR に生じていることが示唆される。MRS によって得られた指標では、UHR の中で発症する群としない群との間には特に有意差はみられなかった。

また左側海馬体積と左側内側側頭葉 Cho/Cr 比の有意な負の相関が認められた。この所見の解釈には注意が必要であり、簡単には結論が出せない。

本研究は、UHR と初発精神病患者における MRS を用いた唯一の検討である。

(抄訳者氏名：荒木剛・笠井清登)

超ハイリスク群(男性)の構造 MRI による前部帯状皮質 (脳溝と脳回) の形態異常の検討

Yucel M, Wood SJ, Phillips LJ, et al: Morphology of the anterior cingulate cortex in young men at ultra-high risk of developing a psychotic illness. Br J Psychiatry 182: 518-524, 2003

#### 対象

メルボルンの ARMS 男性 (超ハイリスク群 ; UHR) 63 名。1 年の経過で精神病を顕在発症した者 (UHR-P) は N=21 (schizophrenia: N=10; schizoaffective disorder: N=2; affective disorder: N=6; other psychotic disorder: N=3)、発症しなかった者 (UHR-NP) は N=42 (no diagnosis: N=24; major depressive disorder: N=4; panic disorder: N=2; obsessive-compulsive disorder: N=2; social phobia: N=3; dysthymia: N=2; adjustment disorder: N=1; substance-induced mood disorder: N=2)。健常男性(Controls)は N=75。

#### 方法

精神病発病前において構造 MRI 撮像し、前部帯状皮質を cingulate sulcus continuity (CS) と paracingulate morphology (PCS) という指標で分類し個人内比較を行った。CS は帯状溝 (cingulate sulcus) に明らかな断絶 (10mm 以上) がないかどうかで 2 分類 (continuous or interrupted)、PCS は傍帯状溝 (paracingulate sulcus) の発達具合で 3 分類 (prominent, present or absent) した。Paracingulate asymmetry index (leftward bias, symmetric or rightward bias) についても検討した。

#### 結果と考察

Controls と UHR の比較では、左半球の CS で UHR 群において、有意に interrupted CS である者が多かった。左半球の PCS で UHR 群は有意に prominent を持つ割合が少ない (PCS が発達していない者が多い)。Paracingulate asymmetry index では、二群に有意な差はなかった。UHR-P 群 (N=21) と UHR-NP 群 (N=42) の比較では、いずれの指標でも有意な差は見出せなかった。

UHR 群のうち、31 人は何らかの治療 (risperidon: N=12, supportive therapy: N=19) を受けていたので、これらを除いた解析をしたが、上記と同じ結果であった。

本研究は、超ハイリスク群から精神病を発病した大規模な男性患者について、MRI によって前部帯状皮質の形態異常を検討した最初の研究である。

(抄訳者氏名 : 滝沢 龍・笠井清登)

## ハイリスク群・初発精神病・健常者の構造 MRI による海馬体積の比較

Phillips LJ, Velakoulis D, Pantelis C, et al: Non-reduction in hippocampal volume is associated with higher risk of psychosis. Schizophr Res 58: 145-158, 2002

### 対象

メルボルンの ARMS 者（超ハイリスク群；UHR）60 名。1 年の経過で精神病を顕在発症した者（UHR-P(psychotic)）は N=20(33%)、発症しなかった者（UHR-NP(non-psychotic)）は N=40(67%)。比較対照として、first-episode psychosis(FEP)は N=32(schizophrenia: N=16; bipolar disorder: N=8; major depression: N=2; schizoaffective disorder: N=4; psychotic disorder NOS: N=2)、健常者(Normal)は N=139。

### 方法

Manual tracing technique を用いて精神病発病前後における MRI 海馬体積・全脳体積の個人内比較を行った。

### 結果と考察

全脳体積では、4 群（UHR-P/UHR-NP/FEP/Normal）に有意差はなかった。左右の海馬体積で 4 群で有意差を見出した。事後検定を進めると、左右の海馬共に、UHR-NP 群は Normal 群よりも有意に小さくなっていった。右の海馬体積に他の有意差は見言い出せなかったが、左の海馬体積では、UHR-P 群が UHP-NP 群や FEP 群より優位に大きかった。Cox 回帰分析(生存時間解析)をすると、左の海馬体積が精神病のリスクと関連があり、特により大きな海馬体積がリスクが高いことと関連した。

本研究の結果では、当初の仮説と異なり、UHP-NP の方が UHP-P よりもベースライン時に海馬体積が小さかった。つまり、UHR 群の中で海馬体積が大きいことが、その後の急性精神病の発展に関連するという結果であった。

この結果は、神経発達モデルの示唆する発達早期における中枢神経系の変化というよりも、統合失調症やその関連疾患の発症時期に変化のプロセスが起こるのかもしれないことを示している。さらなる追試が必要である。

（抄訳者氏名：滝沢 龍・笠井清登）



認知機能障害を持つ統合失調症の発症リスクの高い青年における、右前頭葉皮質の折り畳み(folding)の増加

Stanfield AC et al: Increased right prefrontal cortical folding in adolescents at risk of schizophrenia for cognitive reasons. Biol Psychiatry 63: 80-85, 2008.

#### 対象

エジンバラ (The Edinburgh Study for Comorbidity; ECS) の Cognitive impairment があるために特別教育を受けている青年を対象(IQ:50-80 程度の軽度もしくは中等度の精神発達遅滞)。the structured interview for Schizotypy (SIS)(Cutoff 値 30.5)で 30.5 以上を SIS+、30.5 未満を SIS-と定義。

#### 方法

A-GI methodology (脳梁の最前方と大脳縦裂を検知した後に、脳葉を切断することで前頭葉を切り出す方法)を用いて、cortical folding(皮質折り畳み)と tissue measure (volume of gray matter, white matter and cerebrospinal fluid)を測定。Gyrification index (GI)=内輪郭(すべての脳溝+露出した皮質表面)/外輪郭(脳溝を脳回の頂点を結んで埋めた線+露出した皮質表面)で計算(⇒皮質の折り畳みが多いと GI が大きくなる)。SIS 得点の違い (SIS+と SIS-)による前頭葉指標の影響について比較検討。

#### 結果と考察

SIS+群は、右前頭葉 GI が SIS-群に比べ有意に大きかった( $p = .03$ )。群と性別の交互作用は認めなかった。GI と容積(gray matter, white matter and cerebrospinal fluid)の間には、いずれの群でも高い相関があったので、前頭葉容積(gray and white matter)を covariate(共変量)に導入したところ、同様に右前頭葉 GI については群間差に有意傾向( $p = .07$ )があった。一方、左前頭葉 GI では同様に有意差はなかった。その他、いずれの群にも右前頭葉 GI と IQ との間に正の相関があったが、右前頭葉は GI 年齢や SIS 得点とは有意な相関はなかった。

認知機能障害を持つために統合失調症を発症するリスクが高い青年たちの中で、統合失調症型な特徴(Schizotypal feature)をより強く持つ者は、右の前頭葉 GI が増加していることを見出した。これは、SIS 得点と前頭葉皮質の折り畳みの程度でその後の統合失調症発症の有意な予測ができるとした、家系リスクのある者を対象にした研究 (Edinburgh High Risk Study; EHRIS) と一致する結果となった。

(抄訳者氏名 : 滝沢 龍・笠井清登)

## 統合失調症発症の予測因子としての機能的イメージング(fMRI)

Whalley HC, Simonotto E, Moorhead W, et al: Functional imaging as a predictor of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 60: 454-462, 2006

### 対象

エジンバラ (Edinburgh High Risk Study; EHRS) の ARMS 者を対象(ベースライン時に 16 ~25 歳)。統合失調症の血縁者(first- or second-degree relatives)を二人以上いるものをハイリスク群とする。Normal controls (N=21)、ベースライン時にハイリスク群で精神病症状を有する群(N=21)と有さない群(N=41)、ハイリスク群でベースライン後に統合失調症を発症した群 (N=4) の 4 群。性別・NART IQ・handedness に有意差なし。年齢とスキャナー内の動き(x 軸方向)だけ、ベースライン後に統合失調症を発症した群に有意差あり

### 方法

sentence completion task (verbal initiation section of the Hayling Sentence Completion Test; 呈示された最後の語がない文章に、あてはまる語を無言で考え、できたらボタンを押す課題)を施行中の fMRI 測定。課題デザインは、'Sentence completion' versus 'Rest'。スキャン中にどんな語を考えたかを、スキャン後に得点化。精神病症状の有無は、structured psychiatric interview (the Present State Examination [PSE], Wing et al, 1974)で判定。

### 結果と考察

課題中と Rest を比較した賦活において、ベースライン後に統合失調症を発症した群が、前部帯状回(anterior cingulate gyrus)で、他のすべての群に比べて有意な低活性で、左の上部 / 下部頭頂小葉(inferior/superior parietal lobule)で、健常者に対してのみ有意な高活性であった。Parametric contrast において、ベースライン後に統合失調症を発症した群が、右の舌状回(Lingual gyrus)で、他のすべての群に比べて有意な低活性で、両側側頭葉部(the medial aspect of the anterior superior temporal gyrus, the uncus, amygdala, and anterior hippocampus)で、健常者に対して有意な低活性だった。discriminant function analysis (DFA; 判別関数分析)を用いて、舌状回(Lingual gyrus; BA18, secondary visual area)と頭頂葉(parietal lobe)の二つの活性を導入することで、最も高い陽性・陰性適中度陽(positive/negative predictive value)を示した。そのカットオフ値を使えば、カットオフの上にある内の 80%は統合失調症を発症し、カットオフ以下の内の 100%が、その後発症しないことを示した。

本研究は、頭頂葉の高活性(overactivation)は統合失調症の予測因子となる可能性を示したが、ハイリスク群の中で統合失調症を発症する者としめない者とを機能的イメージング法を用いて分別できることを示したのではない。ただし、脳機能障害が統合失調症に発展する前から存在し、それを機能的イメージング法で捉えられることを示した。

(抄訳者氏名 : 滝沢 龍・笠井清登)

若年の遺伝的リスク者における前頭前野背外側部の活動性の変化

---機能的MRIを用いたワーキングメモリーの検討

Seidman LJ et al: Altered brain activation in dorsolateral prefrontal cortex in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia: an fMRI study of working memory.

Schizophr Res 85: 58-72, 2006.

#### 対象

ハーバード大学の研究グループが、ボストンの遺伝的ハイリスク者（統合失調症及び統合失調感情障害の一等親血縁者 N=21）と、年齢（13～28歳）、性別、両親の社会経済的地位、民族性、利き手をマッチさせた健常対照者（N=24）を対象に研究。

#### 方法

事前に精神症状評価のため、Diagnostic Interview for Genetic Studies、Family Interview for Genetic Studies、Washington University Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (WASH-U-KSADS)、Symptom checklist-90-Revised(SCL-90-R)、Profile of Mood States(POMS)を施行した。神経心理テストとして、IQ (WISC-III or WAIS-III)、WRAT-III (Reading subtest)、Annett Scale (利き手評価)、auditory Continuous Performance Test (CPT; QA, Q3A-MEN, Q3A-INT)を施行した。

functional MRI(fMRI)の撮像中に、両群に対して2つの課題を交互に3回ずつ課し、解析を行った。課題は、ワーキングメモリー(WM)を調べるため2-back test (2個前に提示された文字と同じ文字が提示された場合に片方のボタンを押す、それ以外の場合はもう片方のボタンを押すという課題)を行い、対照課題としてcontinuous performance test (CPT-X) (“X”の文字が出たときは片方のボタン、それ以外の文字はもう片方のボタンを押す課題)を行った。

#### 結果と考察

神経心理検査では、ハイリスク者において、auditory working memory task の正解率が有意に低かった。また、SCL-90-Rにおいて、ハイリスク者は恐怖・不安のサブスケールが有意に高く、精神病性のサブスケールが有意ではないが、高い傾向にあった。

撮像中の2種類の課題の正解率と反応時間は、2群間に有意差を認めなかった。fMRIでは、対照群と比較して右前頭前野背外側部(BA46)の活動性が有意に上昇していた。精神病理スケール、IQ、WM課題の成績、SCL-90-Rの恐怖・不安サブスケール、精神病性サブスケールをコントロールしても、同様の所見を得た。その他の脳領域には、有意な血流増加の所見を認めなかった。この結果は、これまで報告されている、WMに関する成人の遺伝的ハイリスク者の画像研究の所見と一致していた。

以上より本研究では、これまでの研究で認められたWMの障害とWM課題遂行中のfMRI所見が、さらに若年ハイリスク者においても認められることを示した。

(抄訳者氏名：高野洋輔・笠井清登)

ハイリスク者に対する機能的 MRI による visual joke を用いた”心の理論”研究

Marjoram D et al: A visual joke fMRI investigation into Theory of Mind and enhanced risk of schizophrenia. Neuroimage 31: 1850-1858, 2006.

## 対象

エジンバラ(Edinburgh High Risk Study; EHRS)の遺伝的ハイリスク者(N=29)と Normal Control (N=13)。ハイリスク者は、統合失調症の血縁者(first or second degree)が二人以上いるものとする。ハイリスク者はさらに、構造面接(Present State Examination)により、精神病性の症状がある群(HR+ (N=12))と、ない群(HR- (N=12))、統合失調症発症群(HRill (N=5))に分け、さらに HR+群を、検査施行時に症状がある群(HR+Now (N=6))と、かつてあった群(HR+Ever (N=6))に分けた。全群とも年齢、IQ に有意差はなかった。

## 方法

fMRI 撮像中に、課題を施行した。課題は 3 種類の漫画を提示、①Theory of Mind (ToM) joke (誤った信念や無知、ごまかしなどを考えることが必要な漫画)、②Physical joke (ToM を必要としない、どたばた喜劇(slapstick)のような漫画)、③Control (関連の無い絵を並べたのみ)から成る。前 2 者はその意味を理解できたらボタンを押し、Control 課題は細部まで見終わったらボタンを押しように指示した。

## 結果と考察

課題の反応時間では、HR+Ever 群が HR+Now 群よりも有意に早かったが、その他の群間、及び、得点には有意差がなかった。

fMRI の結果は、ToM と Physical joke の比較で、全ての群で、両側の楔前部(precuneus)と下頭頂小葉(inferior parietal lobule)、側頭葉(temporal lobe (BA 22, 21, 37, 39))の活動性増加がみられ、前頭葉の活動は、HR 全群で、前頭前野内側部(medial prefrontal cortex)のみが認められた。

グループ間の比較では、ToM と Physical joke の比較で、HR-は HR+よりも右 inferior parietal lobule、両側中前頭回(middle frontal gyrus)で活動性が上昇していた。Control と HR 群では有意差がなかった。HR+Ever は HR+Now と比較し、右 BA8/9、紡錘状回(fusiform gyrus)で有意に上昇し、HRill と比較しても、右 BA8 が上昇していた。Post hoc analysis では、HR-群が、両側 BA8、右 fusiform gyrus、左側頭頭頂接合部(temporo-parietal junction)、左小脳(cerebellum)で HR+Now 群よりも上昇し、右 cingulate/paracentral lobule で HRill 群よりも上昇していた。

以上より、より精神病性の症状が少ない群ほど、BA8 などの前頭前皮質の活動性が高くなる傾向があり、これは、ハイリスク者の精神状態が、脳血流の活動の変化に影響を与える可能性があることを示唆した。本研究は、統合失調症の遺伝的ハイリスク者に対して、fMRI を用いて”心の理論”(ToM)の影響を検討した、初めての研究である。

(抄訳者氏名：高野洋輔・笠井清登)

ARMS 者の神経心理上の障害 ---- ワーキングメモリーが trait marker として有用

Pflueger MO et al: Neuropsychological deficits in individuals with an at risk mental state for psychosis: working memory as a potential trait marker. Schizophr Res 97: 14-24, 2007.

#### 対象

バーゼル(スイス Basel FePsy study)の ARMS 者 (N=60 平均 27.2 歳 男性 34 名 女性 26 名, うち ARMS high risk=54, ARMS low risk=6)、Normal Control (N=51 平均 23.4 歳 男性 28 名 女性 23 名)。ARMS high risk は Yung ら(1998, Br. J. Psychiatry Suppl. 172 (33), 14-20) の定義により規定し、low risk は前駆症状と社会機能の低下のみを示す群とした。

#### 方法

神経心理検査として、①知能検査；Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-A)、②Executive function(実行機能)；Tower of Hanoi (ToH)、Wisconsin Card Sorting Test (WCST)、Go/No-Go subtest of the Tests for Attentional Performance (TAP)、③ワーキングメモリー(WM)；2-back task of the TAP、④注意；Continuous Performance Test (CPT-OX)を施行し、両群を多変量分散分析にて比較、さらに、NC から ARMS 者を識別する指標を検討するためロジスティック回帰分析を施行した。

#### 結果と考察

性別、利き手には両群の差はなかったが、年齢、教育期間、大麻使用、抗うつ薬使用に差異があったため、統計学的にコントロールした。

両群の比較では、言語性 IQ と非言語性 IQ(Wilks- $\lambda$ =0.92;  $F_{2,108}$ =4.8;  $p$ =0.010)、実行機能(Wilks- $\lambda$ =0.83;  $F_{8,102}$ =2.7;  $p$ =0.010)、WM と注意(Wilks- $\lambda$ =0.71;  $F_{9,101}$ =4.5;  $p$ <0.001)の各認知領域において、NC よりも ARMS 者の能力が低下していた。ARMS 者の high risk 群と low risk 群では有意差はなかった。さらに、TAP-Working memory (誤答数)、Tower of Hanoi (5 disk)、MWT-A (言語性 IQ)の 3 変数を選択し、その和(Z 値)と Predicted probability for being at risk for psychosis をプロットし、cut off probability を  $p$ =0.558 としたところ、感度 0.72、特異度 0.71 となった。変数毎に、Z 値とオッズ比をプロットすると、神経心理能力の低下とオッズ比の上昇がみられ、対数尺度で比較すると、その傾きは WM(誤答数)が他の 2 変数の約 2 倍であった。

以上より、WM が両者を区別する上で最も有用な指標であり、ToH、言語性 IQ がそれに続く結果となった。

(抄訳者氏名：高野洋輔・笠井清登)

## 初発統合失調症と ARMS における認知機能障害

Eastvold AD, Heaton RK, Cadenhead KS, et al: Neurocognitive deficits in the (putative) prodrome and first episode of psychosis. Schizophr Res 93: 266-277, 2007

### 対象

カリフォルニア州サンディエゴ (UCSD, CARE) の ARMS 者 40 名, 初発統合失調症患者 15 名, 健常対照者 36 名. ARMS 者 40 名のうち, ベースラインから 1 年の経過で 5 名が精神病を顕在発症した. SIPS/SOPS でスクリーニング.

### 方法

神経心理検査バッテリーを実施. 処理速度・作動記憶・言語性エピソード記憶・実行機能・一般知能の認知機能領域を評価した.

検査バッテリーは以下のとおり.

処理速度 : ストループ課題, the Numerical Attention Test (Franklin et al., 1988)

作動記憶 : WMS-III の the Letter Number Sequencing (LNS)

言語性エピソード記憶 : the Hopkins Verbal Learning Test—Revised (HVLRT-R) (Benedict and Zgaljardic, 1998)

実行機能 : WCST, ストループ課題の干渉得点

一般知能 : WAIS-III 知識・積木模様

### 結果と考察

ベースラインにおいて ARMS 者は, 健常対照者と比べて, 全ての認知機能領域において劣っていた. しかし, ARMS 者は, 初発統合失調症患者よりも障害程度がひどくなかった. ARMS 者のうち顕在発症した 5 名は, 顕在発症しなかった ARMS 者よりも, ベースライン時点で重度の認知機能障害を呈していた. 認知機能障害は, 精神棒の発症メカニズムにおいて重要であり, 統合失調症の発症リスクを持つ個人を同定するのに役立つだろう. 今後の研究では, 大規模コホートデータで発症を予測する認知機能プロフィールの妥当性と, 脆弱性マーカーとしての有用性を検証する必要がある.

(抄訳者氏名 : 山崎修道・笠井清登)

## 超ハイリスク群の認知機能と社会生活機能の縦断的検討

Niendam TA, Bearden CE, Zinberg J, et al.: The Course of Neurocognition and Social Functioning in Individuals at Ultra High Risk for Psychosis. Schizophr Bull 33: 772-781, 2007

### 対象

カリフォルニア (UCLA) の超ハイリスク者 25 名

### 方法

UHR 者に認知機能検査・臨床評価・社会的機能・役割機能評価をベースライン時点と、平均 8.3 ヶ月後に実施した。

### 神経心理検査バッテリー

- ・処理速度：トレイルメーカーキングテスト A・B, 符号 (WISC-III/WAIS-III), 言語流暢性課題)
- ・推論問題解決：行列推論 (WASI)
- ・視空間学習・記憶：視空間即時再生・遅延再生課題 (WMS-III)
- ・言語性作動記憶：California Verbal Learning Test, 論理記憶即時再生・遅延再生課題 (WMS-III)
- ・運動速度：指タッピング

### 結果と考察

UHR 者はベースライン時点で認知機能障害があった。また、時間経過による認知機能の変化が見られた。UHR 者のうち 50%が社会的機能と役割機能が、フォローアップ時まで改善していた。一方 UHR のうち残りの 50%は、社会的機能と役割機能が維持または低下していた。社会的機能や役割機能の改善は、処理速度と視空間記憶の改善と関連していた。また、臨床症状の改善とも関連していた。一方、社会機能と役割機能が改善しなかった群は、臨床症状と認知機能に変化が無かった。本研究の結果から、ベースラインにおける認知機能障害は、UHR 者の心理社会的アウトカムを予測しないが、8 ヶ月後の認知機能の変化によって、UHR 者の心理社会的アウトカムが左右されることが示唆された。

(抄訳者氏名：山崎修道・笠井清登)

ARMSにおける認知機能；パラオ共和国において

Myles-Worsley M, Ordc LM, Ngiralmu H, et al: The Palau Early Psychosis Study: Neurocognitive functioning in high-risk adolescents. Schizophr Res 89: 299-307, 2007

#### 対象

パラオ共和国の青年 310 名（14～19 歳）。援助希求行動が無く、未服薬の者を対象とした。310 名のうち、遺伝的ハイリスク者（GHR）が 98 名、遺伝的ローリスク者（GLR）が 212 名だった。GHR 者 98 名のうち、54 名が前駆期症状を持っていた。GLR 者 212 名のうち、113 名が前駆期症状を持っており、臨床的ハイリスク者だった。GLR 者のうち、前駆期症状のない健常対照者は 99 名だった。

#### 方法

臨床評価と認知機能検査を実施。論理的記憶・視空間記憶・作動記憶検査（Wechsler 記憶検査）、知覚体制化・処理速度（WISC-III）、注意の持続（CPT-IP）、微細・粗大神経運動機能を測定した。

#### 神経心理検査バッテリー

- ・ 知覚体制化：絵画完成，絵画配列，積木模様，組合せ
- ・ 処理速度：符号，記号探し
- ・ 論理的記憶：即時再生，遅延再生（物語の再生）
- ・ 視空間記憶：遅延再生
- ・ 顔の記憶：遅延再生
- ・ 作動記憶：数唱，文字数字系列，
- ・ 注意／ビジランス：CPT（数字），CPT（図形）
- ・ 運動スキル

#### 結果と考察

GHR 者は、即時論理記憶・言語性作動記憶・CPT-IP・微細運動機能の障害が見られた。精神病の顕在発症は、知覚体制化・視空間作動記憶の障害と関連していた。認知機能障害は、症状の重症度とは関連がなかった。また、認知機能障害に対する、遺伝的リスクと臨床症状の交互作用も見られなかった。ハイリスク者において、認知機能障害に対する影響については、遺伝的リスクと臨床症状は独立していた。また、遺伝的リスクは、臨床症状よりも幅広く影響をもたらしていた。研究結果から、①初期精神病と関連する認知機能障害は、遺伝的要因が媒介していること、②遺伝的脆弱性を持つ者は、前駆期症状に関わらず認知機能障害を持ちうることを示唆された。一方、③視空間処理機能は、前駆期症状によって唯一障害されることが示唆された。

（抄訳者氏名：山崎修道・笠井清登）



## ARMS における認知機能障害の縦断的検討

Keefe RSE, Perkins DO, Gu H, et al: A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. Schizophr Res 88: 26-35, 2006

### 対象

ノースカロライナ・トロント (PRIME) の ARMS 者 (COPS によるスクリーニング) 37 名, 初発統合失調症者 59 名, 健常対照者 47 名. 1 年の経過で精神病を顕在発症した者は 11 名だった. (うち統合失調症圏障害の診断がついたのは 4 名)

### 方法

ベースラインより 6 ヶ月後と 1 年後をフォローアップとしてアセスメントした. ビジランス (注意)・言語性記憶・作動記憶・処理速度の合計得点を, 認知機能得点として分析した. 神経心理検査バッテリー:

言語流暢性課題: Letter fluency (F, A, S), Category fluency (animal, fruits, vegetable)

注意 (ビジランス): Continuous Performance Test

言語性記憶: カリフォルニア言語学習検査

処理速度: WAIS-R 符号

作動記憶: ドット視空間作動記憶課題, 文字数字系列記憶課題

運動速度: Finger Oscillation Test

### 結果と考察

ARMS 者の認知機能は, 健常対照者より劣っていたが, 初発統合失調症者よりも優れていた. ARMS 者は, ビジランスと処理速度がとくに障害されていた. 精神病を顕在発症した者は, 顕在発症しなかった者よりも認知機能得点が悪かった. 精神病を顕在発症しなかった者は, 健常者と認知機能得点に有意差が無かった. また, CPT 得点が低くかつ WAIS-R 符号得点が高いことが, 精神病の顕在発症につながる事が分かった. 認知機能障害の程度と, 顕在発症までの期間は関連が無かった. また, 精神病を顕在発症した者以外は, 認知機能が改善していた.

(抄訳者氏名: 山崎修道・笠井清登)

## 拡散強調画像(DWI)による統合失調症の早期発見

DeLisi LE et al: Early detection of schizophrenia by diffusion weighted imaging. Psychiatry Res Neuroimaging 148: 61-66, 2006

### 対象

ニューヨークの統合失調症 15 名（平均年齢 34.27 歳、男性 12 名、女性 3 名）とその第一親等家族であるハイリスク者 15 名（平均年齢 19.27 歳、男性 6 名、女性 9 名）、正常対照群 25 名（平均年齢 23.72 歳、男性 9 名、女性 16 名）。統合失調症患者のうち、13 名は投薬中であった。

### 方法

DWI を用いた ADC（apparent diffusion coefficient; 見かけの拡散係数）により、正常対照群と統合失調症群およびハイリスク者を比較するため、共分散分析の voxelwise analysis を行った。さらに、両側脳室および全脳体積の測定のため、manual segmentation による計測を行い、グループ間の比較を行った。

### 結果と考察

遺伝的ハイリスク群と統合失調群では正常対照群に比べて、左半球の海馬傍回、舌状回、上前頭回、中前頭回において ADC の上昇を認めた。P<0.01 とすると両群とも正常対照に比較して、左中前頭回のみ上昇を認めた。脳梁体部では統合失調群で正常対照群よりも ADC が低下していたが、これはハイリスク者ではみられなかった。

体積測定においては、統合失調群では、正常対照群と比べて脳室拡大を認めたが、ハイリスク群では差を認めなかった。

以上から、DWI を用いた ADC は脳室容積の計測よりも統合失調症発症の早期予測に関してより鋭敏な検査と思われた。

（抄訳者氏名：大久保善朗）

### 統合失調症ハイリスク者の灰白質の経時変化

Job DE, Whalley HC, Johnstone EC, et al: Grey matter changes over time in high risk subjects developing schizophrenia. Neuroimage 25: 1023-1030, 2005

#### 対象

Edinburgh High Risk Study(EHRS)から2年間の追跡スキャンが行われたハイリスク者65名(平均年齢21.4歳、男性34名、女性31名)と正常対照者19名(平均21.0歳、男性12名、女性7名)。ハイリスク者は統合失調症患者の第一親等・第二親等家族とした。ハイリスク者のうち18名で一過性または孤立性精神病症状を呈し、さらに8名では最初のスキャンから平均2.34年で統合失調症に発展した。

#### 方法

MRIを用いたVoxel Based Morphometry(VBM)で灰白質密度(GMD)を測定し、正常対照群とハイリスク者、そのうち精神病性症状の発現をした群、統合失調症に発展した群とを比較検討した。解析は、voxel levelでのmaskingも用いた。

#### 結果と考察

ハイリスク者と正常対照群との経時的な変化の比較では、GMDの低下が、ハイリスク群では、側頭葉、右前頭葉、右頭頂葉において認められ、対照群では右直回において認められたが、両群間には有意差を認めなかった。

精神病症状を呈したハイリスク者では精神病症状を呈しなかったハイリスク者と比較して、GMD低下の空間分布が異なっていた。

さらに統合失調症に発展した例では統合失調症と診断される2-3年前からGMD低下の空間分布が左側頭葉と右小脳において異なっていた。

以上より、このようなGMD低下を指標に統合失調症の発症を予測できる可能性がある。

(抄訳者氏名：大久保善朗)

統合失調症の遺伝的ハイリスク者における機能の非連関性について

Whalley HC et al: Functional disconnectivity in subjects at high genetic risk of schizophrenia. Brain 128: 2097-2108, 2005.

#### 対象

Edinburgh High Risk Study(EHRS)から正常対照群 21 名とハイリスク者 69 名（両群の年齢は 16 歳～25 歳、年齢・性別・IQ・利き手は両群の有意差なし）。ハイリスク者は、第一親等・第二親等家族に二人以上の統合失調症患者をもつものとした。ハイリスク者 27 名は孤立性の精神病症状を呈した。投薬を受けているものはいなかった。

#### 方法

Hayling sentence completion task（提示された文章の最後の単語が隠されており、適切な単語を考えたら、ボタンを押す、という課題）を施行し、その時の脳賦活を機能的磁気共鳴画像（fMRI）検査で捉え、脳の部位（背外側前頭前野、上中側頭回、内側前頭回、視床、下頭頂小葉）間における機能的な相互作用を検討した。

#### 結果と考察

課題に対する成績に、両群の差はなかった。ハイリスク者では、課題が難しくなるに従い、内側前頭前野、視床、小脳における反応が低下傾向にあった。

相互作用についての解析では、1）背外側前頭前野と外側側頭葉の間の連関に状態依存性の変化を認める、2）内側前頭前野－視床－小脳回路に遺伝的に規定される低下を認める、3）前頭前野－頭頂連関がハイリスク群、とくに孤立性精神病症状を呈した例でより強く、亢進する、という3つの仮説の検証を行った。

解析の結果、1）については検証できなかったが、2）右前頭前野－対側小脳間の機能連関の低下と、3）左頭頂－左前頭前野間の機能連関の亢進を確認した。

以上の結果は、抗精神病薬の投薬、課題の達成度の違い、疾患の長期化とは関連なく認め、ハイリスク者における機能連関異常の存在を示唆している。このような異常が疾患の近親者に認められるさまざまな障害の背景に存在すると思われる。

（抄訳者氏名：大久保善朗）