

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

分担研究報告書

脳画像にもとづく精神疾患の「臨床病期」概念の確立と
適切な治療・予防法への応用についての研究

〔分担研究課題〕臨床神経生理からみた統合失調症の臨床病期

分担研究者 福田正人（群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学講座・准教授）

研究要旨

統合失調症の臨床病期について、臨床神経生理指標にもとづいた理解を文献的に検討した。統合失調症で認める臨床神経生理所見を臨床病期 clinical staging にそって整理すると、「P50 成分・PPI → P300 成分・N100 成分 → MMN 成分」という進行としてまとめられ、これは「フィルタ機能 → 感覚処理 → 高次処理」と進む機能の障害を反映すると考えられる。脳構造画像から得られている所見と合わせると、統合失調症における病態生理の発展を、「素因として視床の障害にもとづくフィルタ機能の障害があり、そこに感覚野における障害が加わることで発症に至り、さらに連合野における障害が進展することで慢性化へと到る」と考えることができる。統合失調症の神経発達障害としての側面と神経変性疾患としての側面は、このような視点から総合的に理解することができる。

A. 研究目的

統合失調症の経過は、素因・環境、発症、進行という 3 段階から構成され、各段階がその病因や病態を反映すると考えられるようになってきている。こうした考え方を診療場面に導入するひとつの方針が、臨床病期 clinical stage である (McGorry ら 2006, 水野 2008)。この臨床病期について、臨床神経生理指標にもとづいた理解の現状を文献的に検討した。

病期	定義	発展要因
0	精神疾患のリスクがある	素因（遺伝的な脳形成）
1	1a 軽度・非特異的な症状・機能変化 1b 診断閾値以下の臨床症状	環境因（胎児期・幼小児期） 発症因 (思春期の変化とストレス)
2	精神病性障害の初回エピソード	
3	3a 初回エピソードからの不完全覚解 3b 精神病性障害の再燃・再発 3c 慢性回の再発	進行因 (発症後の病状と治療)
4	慢性持続性の精神疾患状	

臨床病期として提唱されているのは、統合失調症の状態像を、0 期（発症のリスクがある）、1 期（診断には至らない軽度の症状）、2 期（初回エピソード）、3 期（発

症後の不完全寛解や再発)、4期(重篤・遷延)などの8段階に分けるものである。これまで研究者の念頭にあったことを、個々の患者ごとに、しかも患者や家族にもわかりやすい形で示すことができる。統合失調症を早期に診断し、臨床病期ごとに適切な治療を提供するうえで意義が大きく、予後の改善に役立つと考えられる。臨床病期は一方向に進むわけではなく、病状に応じて回復があると考えられている。

B. 研究方法

この臨床病期は、おおまかには素因・環境因、発症因、進行因という統合失調症の発展要因を反映したものと考えられる。測定を非侵襲的に行なえる臨床神経生理学的な指標は、こうした臨床病期の意義を考えるうえでの補助検査として有用なものである。この2年ほどで、さまざまな臨床病期にある統合失調症を対象として、臨床神経生理指標を検討した論文が相次いで発表されている。

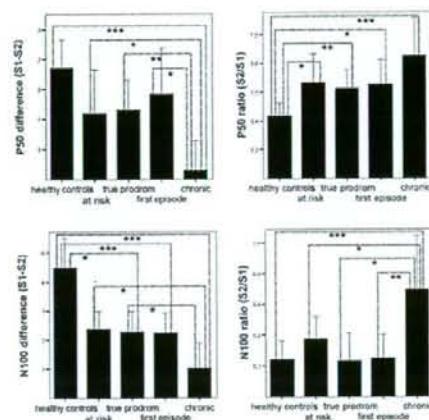
そこで得られている所見を概観し、統合失調症の病態を臨床神経生理という視点から見直してみたい。なお、それぞれの論文で病期の定義が異なる場合があるが、ここではそこまでは立ち入らないことにする。

C. 研究結果

(1) P50 成分・N100 成分

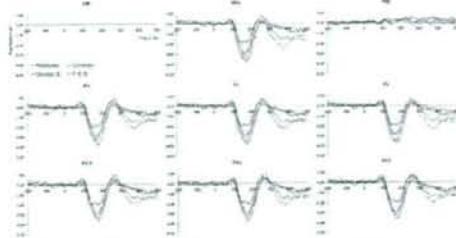
刺激のフィルタリング機能を反映するとされるP50成分(P1成分)を検討した報告では、第1刺激による第2刺激への

反応の減衰を比を指標に検討するとリスク期から慢性期にいたるまで減衰が健常者より小さくなっています(図右上)、差を指標にすると慢性期でのみ減衰が小さい(図左上)(Brockhaus-Dumkeら 2008)。同じ課題において、統合失調症で注目されることが少なかったN100成分(N1成分)について第1刺激による第2刺激の減衰を差を指標として検討すると、前駆期・発症期に減衰が小さくなっています、慢性期ではさらにそれが進行するとされる(図左下)。したがって、P50成分の所見はリスク期から慢性期まであまり進行せずに認められ、N100成分の所見は前駆期から生じて慢性期には進行するとまとめられる。

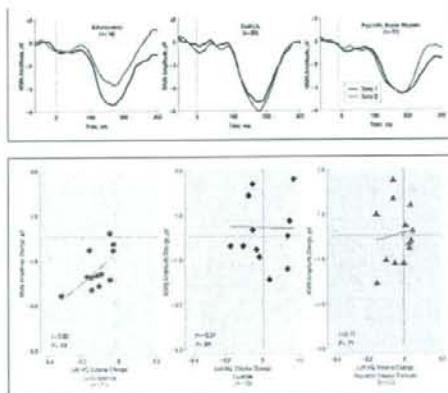


(2) MMN 成分

ミスマッチ陰性電位成分(MMN成分)は、注意を向けていない条件でも刺激の物理的な差を捉えて出現する成分である。音刺激についてのMMN成分は、慢性期の患者では振幅が減衰することが広く認められているが、初発患者や患者の親族では減衰は認められない(Magnoら 2008)。



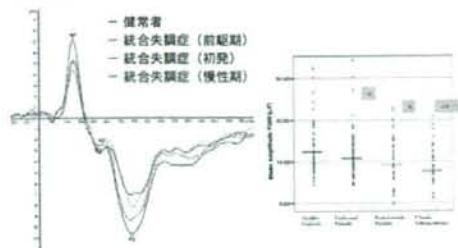
初発患者について 1 年半の経過を観察すると、MMN 成分は 1 年半後に振幅減衰を示し（図上）、その減衰が左半球の Heschl 回の体積減少と相関するという報告（図下；Salisbury ら 2007）と合わせて考えると、MMN 成分の振幅減衰は慢性期の病状の進行を反映すると考えられる。



(3) P300 成分

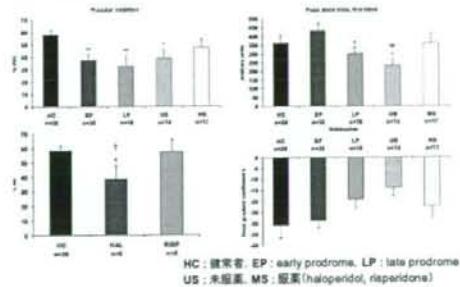
刺激への反応と関連する P300 成分（P3 成分）については、個別のデータには重複が大きいが、平均値としては健常者 > 前駆期 > 初発期 > 慢性期という順で振幅が変化していく（?zg?rdal ら 2008；■図表 5 右）。著者らは触れていないが、事象関連電位波形を見ると N100 成分（N1 成分）についても同様の傾向があることがわかる（■図表 5 左）。このようにして、P300 成分・N100 成分ともに、前駆期や発症とともに振幅の減衰が認められ、慢性期にはさらにそれが進行するという変化

を示す。



(4) prepulse inhibition (PPI)

事象関連電位ではないが、音刺激に対する眼輪筋の反応を用いることで、驚愕反応（■図表 6 右上）、驚愕反応の慣れ（■図表 6 右下）、2 連続刺激による反応の抑制である prepulse inhibition (PPI)（■図表 6 左上）を検討することができる（Quednow ら 2008）。驚愕反応とその慣れには大きな変化はないが、PPI は前駆期から慢性期まで減少が認められ（■図表 6 左上）、慢性期では抗精神病薬治療により回復する場合もあることが示されている（■図表 6 左下）。こうした変化は、さきに述べた P50 成分の変化に類似していると考えられる。



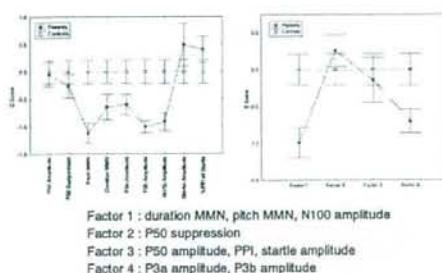
D. 考察

前項で紹介した論文の結果を概念的にまとめたものが表である。臨床神経生理所見を臨床病期との関連で整理すると、おおきく 3 群に分かれる。まず、P50 成分

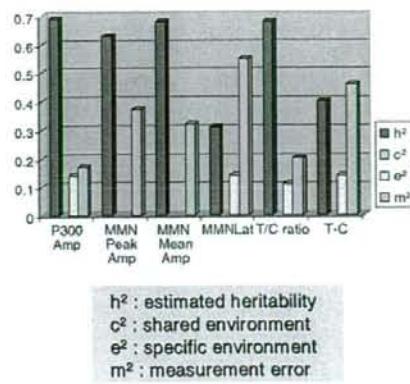
や PPI のような刺激のフィルタリング機能を反映すると考えられる指標は、リスク期から所見が認められ、発症後もあまり変化がない。これと対照的に、刺激のある程度高次な処理を反映すると考えられる MMN 成分は、慢性期になって初めて所見として認められるようになる。この両者の中間の変化を示すのが P300 成分や N100 成分であり、前駆期になって明らかとなる所見が慢性期になって進行していく。

病期	リスク期	前駆期	初発期	慢性期
P50	▼	▼	▼	▼
PPI	▼	▼	▼	(▼)
Startle		▼	▼	
N100		▼	▼	▼▼
P300	(▼)	▼	▼	▼▼
MMN				▼
想定される機能	フィルタ機能	感覚処理	高次処理	

こうしたことを反映して、慢性期の患者を対象としてさまざまな事象関連電位指標を検討すると、P50 成分と PPI、N100 成分と MMN 成分、P300 成分がそれぞれ別の因子となり、健常者と比較すると後 2 者が減衰を示す (Turetsky ら 2009)。



いっぽうで、健常者の双生児についての検討からは、PPI・MMN 成分・P300 成分はいずれも素因の影響を強く受けることが明らかにされている (Hall ら 2006)。



E. 結論

前項でまとめた臨床神経生理所見にさらに推測を加えて、統合失調症の病態生理の発展をまとめたものが表である。臨床神経生理指標の所見は、「P50 成分・PPI → P300 成分・N100 成分 → MMN 成分」と進行していく。そうした所見が表わしているのは、「フィルタ機能 → 感覚処理 → 高次処理」と進む機能の障害である。さらにそうした障害を担う脳部位としては、「視床 → 感覚野 → 連合野」という順が想定できる。

要因	障害される機能	臨床神経生理指標	想定される脳部位
素因	フィルタ	P50, PPI (P300, N100)	視床?
環境因			
発症因	感覚処理	P300, N100	感覚野
進行因	高次処理	MMN, P300, N100	連合野

これらは、統合失調症について臨床神経生理・神経心理（認知障害）・脳構造画像の研究から得られている所見とおおむね一致しており、統合失調症における病態生理の発展をおおまかに表わしたものと推定できる。すなわち、「素因として視

床の障害にもとづくフィルタ機能の障害があり、そこに感覚野における障害が加わることで発症に至り、さらに連合野における障害が進展することで慢性化へと到る」とするものである。

統合失調症の神経発達障害としての側面と神経変性疾患としての側面は、このように総合的に理解することができると考えられる。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

Takizawa R, Hashimoto K, Tochigi M, Kawakubo Y, Marumo K, Sasaki T, Fukuda M, Kasai K (in press) Association between sigma-1 receptor gene polymorphism and prefrontal hemodynamic response induced by cognitive activation in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*

Nishida A, Sasaki T, Harada S, Fukuda M, Masui K, Nishimura Y, Ikebuchi E, Okazaki Y (2009) Risk of developing schizophrenia among Japanese high-risk offspring of affected parent: outcome of a twenty-four-year follow up. *Psychiatr Clin Neurosci* 63:88-93.

Suda M, Fukuda M, Sato T, Iwata S, Song M, Kameyama M, Mikuni M (2009)

Subjective feeling of psychological fatigue is related to decreased reactivity in ventrolateral prefrontal cortex. *Brain Res* 1252:152-160.

Aoyama Y, Hanaoka N, Kameyama M, Suda M, Sato T, Song M, Fukuda M, Mikuni M (2009) Stimulus intensity dependence of cerebral blood volume changes in left frontal lobe by low-frequency rTMS to right frontal lobe: a near-infrared spectroscopy study. *Neurosci Res* 63:47-51.

Takei Y, Kumano S, Hattori S, Uehara T, Kawakubo Y, Kasai K, Fukuda M, Mikuni M (2009) Preattentive dysfunction in major depression: magnetoencephalography study using auditory mismatch negativity. *Psychophysiology* 46:52-61.

Matsubayashi J, Kawakubo Y, Suga M, Takei Y, Kumano S, Fukuda M, Kenji I, Yumoto M, Kasai K (2008) The influence of gender and personality traits on individual difference in auditory mismatch: a magnetoencephalographic (MMNm) study. *Brain Res* 1236:159-165.

Takizawa R, Kasai K, Kawakubo Y, Marumo M, Kawasaki S, Yamasue H, Fukuda M (2008) Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res* 99:250-262.

Suda M, Sato T, Kameyama M, Ito M, Suto T, Yamagishi Y, Uehara T, Fukuda M,

Mikuni M (2008) Decreased cortical reactivity underlies subjective daytime light sleepiness in healthy subjects: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neurosci Res* 60:319-326.

【邦文雑誌】

福田正人 (印刷中) 神経生理から見た統合失調症の病態生理. 脳 21

滝沢龍, 笠井清登, 川久保友紀, 丸茂浩平, 川崎真護, 山末英典, 福田正人 (2008) 統合失調症における前頭極と機能障害の関連—多チャンネル近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) 研究. 脳と精神の医学 19:219-227.

福田正人, 須田真史, 青山義之, 武井雄一, 佐藤利正, 亀山正樹, 成田耕介, 上原徹, 三國雅彦 (2008) NIRS の神経生理学的基礎. 臨床精神医学 37:1283-1294.

福田正人 (2008) 統合失調症の臨床診断と疾患概念. 精神科診断学 1:28-38.

【単行本】

福田正人, 亀山正樹 (印刷中) 脳画像検査. 山内俊雄・岡崎祐士・神庭重信・小山司・武田雅俊 編『精神科専門医のためのプラクティカル精神医学』, 中山書店, 東京

福田正人 編 (2009) 『精神疾患と NIRS - 光トポグラフィー検査による脳機能イメージング』, 中山書店, 東京, 印刷中.

福田正人, 青山義之, 武井雄一, 成田耕介 (2009) NIRS の神経生理学的基礎. 福田正人 編『精神疾患と NIRS - 光トポグラフィー検査による脳機能イメージング』, 中山書店, 東京, 印刷中.

福田正人, 須田真史, 亀山正樹, 上原徹 (2009) 精神疾患における NIRS の意義. 福田正人 編『精神疾患と NIRS - 光トポグラフィー検査による脳機能イメージング』, 中山書店, 東京, 印刷中.

心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会, 福田正人, 三國雅彦 (2009) NIRS 検査法標準化の試み. 福田正人 編『精神疾患と NIRS - 光トポグラフィー検査による脳機能イメージング』, 中山書店, 東京, 印刷中.

滝沢龍, 福田正人, 心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会 (2009) 多数データ・個別データの解析. 福田正人 編『精神疾患と NIRS - 光トポグラフィー検査による脳機能イメージング』, 中山書店, 東京, 印刷中.

福田正人, 心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会 (2008) NIRS 検査による精神疾患の診断. 福田正人編『精神疾患と脳画像』. 中山書店, 東京, pp.227-241.

福田正人 編 (2008) 専門医のための精神科臨床リュミエール『精神疾患と脳画像』. 中山書店, 東京.

2. 学会発表

第6回山陰精神科心療内科研究会にて1題（米子，2008.4.26.）

- ・福田正人：精神病理と脳。

第10回日本ヒト脳機能マッピング学会にて4題（山形，2008.6.6-7.）

・佐藤利正，須田真史，伊藤誠，亀山正樹，山岸裕，福田正人，三國雅彦：意欲を反映する脳機能変化は性格特徴に応じて異なる—近赤外線スペクトロスコピィによる検討。

・須田真史，福田正人，上原徹，佐藤利正，青山義之，亀山正樹，三國雅彦：近赤外線スペクトロスコピィによる摂食障害の脳機能の検討。

・青山義之，花岡直木，亀山正樹，須田真史，佐藤利正，宋明橋，福田正人，三國雅彦：低頻度反復経頭蓋磁気刺激による脳機能変化の刺激強度依存性—近赤外線スペクトロスコピィによる検討。

・青山義之，花岡直木，亀山正樹，須田真史，佐藤利正，宋明橋，福田正人，三國雅彦：感情障害における反復経頭蓋磁気刺激に対する前頭葉機能の反応性低下—NIRS を用いた検討。

第33回新潟精神医学懇話会にて1題

（新潟，2008.6.17.）

・福田正人：近赤外線スペクトロスコピィ NIRS の精神疾患への応用。

第35回群馬精神医学会にて2題

（前橋，2008.6.21.）

・佐藤大仁，結城直也，亀山正樹，毛呂佐代子，溝口健介，福田正人，三國雅彦：9歳で発症した統合失調症の小児例。

・毛呂佐代子，島村利枝，相原雅子，安藤直也，武井雄一，松川幸英，亀山正樹，福田正人，三國雅彦，榎原通子，池田茂登子，篠崎博光，神谷早絵子，芦名孝一，赤田卓志朗：早期に入院に結びついた身体科・精神科共に治療中断で早急な対応を要すると考えられた妊娠19週の統合失調症事例—精神科救急情報センターにおけるアウトリーチ活動が総合病院リエゾンと地域行政機関との連携にはたす役割とその可能性。

第31回日本神経科学大会にて2題

（東京，2008.6.9-11.）

・佐藤利正，須田真史，福田正人，三國雅彦：意欲を反映する脳機能変化は性格特徴に応じて異なる—近赤外線スペクトロスコピィによる検討。

・滝沢龍，笠井清登，福田正人：fNIRS の精神医学・心理学への応用（ワークショップ：近赤外線 NIRS 脳機能マッピングの基礎から臨床まで）。

The XXVI Collegium Internationale

Neuro-Psychopharmacologum にて2題

（Munich, 2008.7.13-17.）

・Fukuda M, Mikuni M : Future prospect of diagnosis and treatment of psychiatry disorders using near-infrared spectroscopy (Symposium S-14. Monitoring pharmacotherapy in psychiatric disorders: functional neuroimaging and neurophysiological perspectives).

・Suda M, Fukuda M, Sato T, Kameyama M, Mikuni M : Frontal lobe function in eating disorders: a multichannel near-infrared spectroscopy study.

第9回日本光脳機能イメージング研究会
にて1題（東京，2008.7.19.）

- ・福田正人：心理現象・精神疾患とNIRS（教育講演）。

2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and
30th Annual Meeting of JSBP にて6題
(Toyama, 2008.9.11-13.)

・Kameyama M, Fukuda M, Uehara T, Ida I, Mikuni M : Frontal lobe dysfunction in schizophrenia: a near-infrared spectroscopy study (Symposium 21: Cognitive impairment in schizophrenia: neurobiology and therapeutic intervention).

・Takizawa R, Tochigi M, Kawakubo Y, Marumo K, Sasaki T, Fukuda M, Hashimoto K, Kasai K : Effect of sigma-1 receptor gene polymorphism on prefrontal function in schizophrenia: a NIRS study.

・須田真史, 上原徹, 佐藤利正, 青山義之, 亀山正樹, 福田正人, 三國雅彦：近赤外線スペクトロスコピィによる摂食障害の脳機能の検討。

・有賀道生, 須田真史, 青山義之, 成田耕介, 亀山正樹, 上原徹, 福田正人, 三國雅彦：広汎性発達障害の併存症による前頭葉機能の特徴－近赤外線スペクトロスコピィを用いた検討。

・青山義之, 山岸裕, 須田真史, 佐藤利正, 亀山正樹, 福田正人, 三國雅彦：統合失調症における認知課題時の賦活反応性と臨床的特徴－近赤外線スペクトロスコピィを用いた検討。

・青山義之, 花岡直木, 亀山正樹, 須田真史, 佐藤利正, 福田正人, 三國雅彦：rTMSによる刺激強度依存性の脳機能変

化および感情障害での前頭葉機能の反応性低下－NIRSを用いた検討。

第18回日本臨床精神神経薬理学会・第38回日本神経精神薬理学会合同年会にて2題（東京, 2008.10.1-3.）

・福田正人：統合失調症の診断と治療への近赤外線スペクトロスコピィNIRSの応用（シンポジウム7：統合失調症治療への新しい視点）。

・亀山正樹, 井上かりん, 福田正人, 三國雅彦：磁気センサー型指運動モニタ装置による精神疾患の病状評価および向精神薬副作用の定量評価の可能性。

第28回日本精神科診断学会にて1題
(札幌, 2008.10.10-11.)

・青山義之, 山岸裕, 須田真史, 佐藤利正, 武井雄一, 亀山正樹, 成田耕介, 福田正人, 三國雅彦：統合失調症における認知課題時の賦活反応性と臨床的特徴－近赤外線スペクトロスコピィを用いた検討。

13th Pacific Rim College of Psychiatrists
Scientific Meeting にて1題
(Tokyo, 2008.10.30.-11.2.)

・Suda M, Fukuda M, Uehara T, Sato T, Aoyama Y, Mikuni M : Frontal lobe function in eating disorders: a multichannel near-infrared spectroscopy study.

第38回日本臨床神経生理学会学術大会にて3題（神戸, 2008.11.12-14.）

・滝沢龍, 栄木衛, 丸茂浩平, 川久保友紀, 佐々木司, 福田正人, 笠井清登：統合失調症における神経伝達物質関連遺伝

子多型と前頭葉機能障害との関連－多チャンネル NIRS 研究。

・青山義之, 花岡直木, 須田真史, 佐藤利正, 亀山正樹, 福田正人, 三國雅彦：感情障害における反復経頭蓋磁気刺激に対する反応性の差異－NIRS を用いた検討。

・青山義之, 山岸裕, 須田真史, 佐藤利正, 武井雄一, 亀山正樹, 成田耕介, 福田正人, 三國雅彦：統合失調症における認知課題時の賦活反応性と臨床的特徴－近赤外線スペクトロスコピ－を用いた検討。

第 4 回日本統合失調症学会にて 3 題

(大阪, 2009.1.30-31.)

・福田正人：臨床神經生理からみた病態生理（シンポジウム 2：統合失調症は神經発達障害か、神經変性疾患か？）、
・岡崎祐士, 西田淳志, 佐々木司, 原田誠一, 福田正人：統合失調症の未病に見られる症状（シンポジウム 3：統合失調症の未病と予防）。

・青山義之, 山岸裕, 須田真史, 佐藤利正, 武井雄一, 亀山正樹, 成田耕介, 福田正人, 三國雅彦：統合失調症における認知課題時の賦活反応性と臨床的特徴－近赤外線スペクトロスコピ－を用いた検討。

東京精神医学会 第 85 回学術集会にて 1 題 (所沢, 2009.2.28.)

・佐藤大仁, 結城直也, 服部卓, 亀山正樹, 竹吉秀記, 毛呂佐代子, 溝口健介, 福田正人, 三國雅彦：9 歳発症の統合失調症の小児例。

第 32 回日本脳神經 CI 学会総会にて 1 題 (京都, 2009.3.6.)

・福田正人：心理現象・精神疾患と近赤外線スペクトロスコピ－ NIRS（シンポジウム 3：光脳機能イメージングの現在と未来）。

3. その他

(1)先進医療の承認

本研究により得られた成果を発展させて先進医療に申請し、2009 年 4 月より「光トポグラフィー検査を用いたうつ状態の鑑別診断補助」が群馬大学において承認となった。これは、精神科としては初めての先進医療であり、また NIRS の診療としての承認として世界で初めてのものである。

(2)国際学会でのシンポジウム組織

2009 年 6 月にパリで開催される第 9 回世界生物学的精神医学会に NIRS の精神疾患への臨床応用についてのシンポジウムを申請し承認された：“Near-infrared Spectroscopy in Psychiatry: Current Status and Future Prospect”。

(3)マスメディアでの報道

研究と関連した成果が、以下のマスメディア報道があった。

- ・NHK 総合放送 (2008.6.19.) クローズアップ現代「“新しい”うつ病とどう向き合うか」
- ・NHK 総合放送 (2008.7.7.) ゆうどきネットワーク
- ・NHK 総合放送 (2009.2.22.) NHK スペシャル「うつ病治療－常識が変わる」

・読売新聞（2009.3.18.朝刊）血流検査 診
断に客觀性（医療ルネッサンス No.4554
シリーズこころ・統合失調症の治療 第4
回）。

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

脳画像にもとづく精神疾患の「臨床病期」概念の確立と適切な治療・予防法の選択への応用についての研究

- 〔分担研究課題〕 ①病期の異なる統合失調症患者、双極性障害患者、健常者の脳灰白質体積の比較
 ②脳磁気共鳴画像を用いた統合失調症患者と健常者の判別分析

分担研究者 針間博彦（都立松沢病院精神科・医長）

研究協力者：

高柳陽一郎、豊田英真、猪俣弘明、岡田直大、崎川典子、白井有美（東京都立松沢病院）、西田淳志（東京都精神医学総合研究所）、石倉習子（日本福祉大学大学院）

研究要旨

本研究では精神疾患の「臨床病期 clinical staging」を判定しうる客観的診断法を確立することを目的とし、脳磁気共鳴画像（Magnetic resonance imaging, MRI）を用いた検討を行った。

今年度は、異なる臨床病期の精神疾患患者と健常者の脳3次元高解像度MRIデータの比較と、MRIデータによる判別分析はどの程度可能であるか検討した。

その結果、①統合失調症において、健常者と比較した場合、病期の異なる群間で共通した灰白質体積の減少部位と、慢性群で特異的な灰白質体積の減少部位が同定された。②また、MRI構造画像を用いた判別分析では、比較的高い感度と特異度が得られた。

これらのことから、精神疾患において臨床病期別に特異的な脳構造変化が存在することや、脳構造画像を用いた診断法の可能性などが示唆された。

A. 研究目的

近年、統合失調症や双極性障害といった、精神疾患において、前駆期・ハイリスク期・初回エピソード精神病・再燃・寛解期のように「臨床病期 clinical staging」の概念を確立しその病期に適切な治療・介入方法を模索する提唱がなされている。しかしながら、現在臨床病期を判定しうる客観的診断法は存在しない。したがって、臨床病期の判定に用いる生物学的指標としての臨床検査法の確立が必要であり、これが本研究の目的である。本研究では、脳磁気共鳴画像（Magnetic resonance imaging, MRI）より得られるデータでそうした臨床検査を可能とすることが目的である。

今年度は、異なる臨床病期の統合失調症患者（初回エピソードと慢性期）、双極性障害患者、健常者の脳3次元高解像度MRIデータを比較し、疾病や臨床病期に特異的もしくは共通な脳形態変化が存在するか否か、及びMRIデータによる判別分析はどの程度可能であるかを検討した。

B. 研究方法

(1)撮像方法

1.5テスラのMRIスキャナー（Philips INTERA 10）を用い、1mm厚の3次元撮像を行った。撮像シーケンスは以下の通りである。TR=21ms, TE=9.2ms, flip angle = 30°, field of view = 256mm,

matrix size = 256×256 pixels, voxel size = 1.0×1.0×1.0mm³。

(2)・1 自動計測法

MRI データは解析ソフト Statistical Parametric Mapping 2 (SPM2) で Optimized voxel-based morphometry (VBM) を行い、脳灰白質の体積を自動的に計測し群間の比較をした。

(2)・2 判別分析

判別分析のため、解析ソフト Dr.View5.0 をもちい用手的な体積測定も行った。測定部位は冠状断で、脳梁膝の後方 3 スライスと、乳頭体をよぎる 3 スライス上で用手的に合計 29 の関心領域を計測した。測定値は全脳容量と年齢で調整した Z スコアに変換し、これらで線形ステップワイズ判別分析を行った。判別分析はジャックナイフ法にて交差妥当化がなされた。

【倫理面への配慮】

健常者・精神疾患患者を対象とした脳 MRI 研究の実施については、都立松沢病院倫理委員会での承認を得ている（2005 年 3 月）。その承認にもとづき、被検者全員に研究への参加について文書と口頭で説明を行ったうえで、文書による同意を得た。

C. 研究結果

(1) 自動計測法による比較

健常者 40 名（男性 20 名、女性 20 名；30.8±5.5 歳）と初回エピソード統合失調症患者（first-episode schizophrenia, 以下 FES と略）30 名（男性 15 名、女性 15 名；28.9±6.0 歳）、慢性期の統合失調症患者（Chronic schizophrenia, 以下 CS と略）16 名（男性 8 名、女性 8 名；32.3±

3.4 歳）、双極性障害患者（bipolar disorder, 以下 BP と略）11 名（男性 4 名、女性 7 名；33.6±7.2 歳）のデータを比較に用いた。なお、年齢、両親の社会経済状況（socio-economic status）は群間で有意差はなかった。

【健常者と FES の患者との比較】

FES の患者群で特に顕著に灰白質体積の減少が見られたのは、両側上側頭回、両側島回、両側の眼窩前頭皮質であった。また、右海馬傍回や前部帯状回などでも灰白質体積の減少が見られた。

【健常者と CS の患者との比較】

CS の患者群では両側上側頭回、両側島回、両側の眼窩前頭皮質など FES の患者群と共に通した部位において灰白質体積の減少を認めたほか、両側中～下前頭回および中心前回や右後部側頭～後頭葉皮質などでより広範な灰白質減少を認めた。

【健常者と BP の患者との比較】

BP の患者群では、健常者と比較して有意な灰白質体積の変化は見られなかった。

(2) 判別分析

健常者 48 名（男性 24 名、30.8±5.4 歳；女性 24 名；29.8±5.8 歳）と FES 患者 34 名（男性 17 名、29.3±6.6 歳；女性 17 名；28.8±6.1 歳）の脳 MRI データを計測した。なお、なお、年齢、両親の社会経済状況は群間で有意差はなかった。

【男性の判別分析の結果】

交差妥当化後、正診率は 75.6% であった。健常者の 83.3% が正しく判別され、FES の患者の 64.7% が正しく判別された。すなわち感度は 64.7%、特異度は 83.3% であった。

【女性の判別分析の結果】

交差妥当化後、正診率は 82.9% であった。健常者の 83.3% が正しく判別され、FES の患者の 82.3% が正しく判別された。すなわち感度は 82.3%、特異度は 83.3% であった。

D. 考察

今年度の研究より示唆されることは以下の通りである。

(1) 統合失調症では、FES 群と CS 群で脳灰白質体積が共通して減少が見られる部位（両側上側頭回、島回、眼窩前頭皮質）と、CS 群に特異的に見られる部位（両側中～下前頭回、中心前回や右後部側頭～後頭葉皮質）があることが分かった。統合失調症では上側頭回、島回、眼窩前頭皮質などで比較的病初期より形態変化が生じ、慢性化するにつれて前頭葉領域を中心に形態変化が進行していくと考えられる。

(2) BP 群では有意な脳形態変化は見られなかったが、この点については症例数が限られていることや、気分安定薬が脳形態に及ぼす影響も考慮すべきである。

(3) 判別分析では、75% を超える正診率が得られた。これらの結果は脳構造画像の臨床応用の可能性を示唆している。本年度は健常者と FES 群に限定した判別分析を行ったが、今後は疾患・病期別での判別分析を行うことが必要と考えられる。

E. 結論

統合失調症については、異なった臨床病期の群間で共通した脳形態変化と、CS 群のみでの特異的な変化を見出す事ができた。また、判別分析では比較的高い感度・特異度が得られた。これらのことよ

り、脳構造画像を用いた病期判定などの臨床応用の可能性が示唆される。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

高柳陽一郎、中村主計、高橋努、川崎康弘、織壁里名、豊田英真、糸川昌成、山末英典、笠井清登、岡崎祐士、松下正明、鈴木道雄、倉知正佳、関心領域法を応用した脳MRI 画像による初回エピソード統合失調症患者と健常者との判別分析、第 4 回日本統合失調症学会、大阪、2009. 1.30-2.1

3. その他

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

分担研究報告書

脳画像にもとづく精神疾患の「臨床病期」概念の確立と適切な治療・予防法の選択への応用についての研究

〔分担研究課題〕「臨床病期」概念に基づく統合失調症の認知機能評価

分担研究者 住吉太幹（富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学講座・准教授）

研究要旨

統合失調症を含む精神疾患のリスク期・前駆期・進行期などの「臨床病期 clinical staging」を判断できる実用的で客観的な診断法の確立を目的として、簡易に施行可能な Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) の日本語版 (BACS-J) を用いた認知機能の検討を行なった。臨床病期は McGorry ら (2006) の分類に基づき、特に、①各病期を通して一貫して低下を認める認知機能領域、および②病期の進行により変化する認知機能領域について検討を行った。

その結果、①BACS-J を用いた日本語話者における検討により、言語記憶、言語性ワーキングメモリー、注意、運動機能、語流暢性、遂行機能の各認知機能領域が、統合失調症患者で 1-2SD 程度低下していること、②BACS-J 要約得点は、病期が進む程低下すること、③Stage1(精神病前駆期)において、注意の領域が Stage2,3,4(発症後)と同程度に低下していること、が示された。

以上より、比較的短時間で済む簡便な神経心理学的検査は、統合失調症の臨床病期の予測ならびに早期診断の補助診断法になり得る可能性が示唆された。

A. 研究目的

精神科領域の慢性疾患である統合失調症において、客観的指標に基づく「臨床病期 clinical staging」の確立は、適切な医療の選択等に重要と思われる。

統合失調症言語記憶、遂行機能、注意、語流暢性、ワーキングメモリーなどの領域を含む認知機能は統合失調症患者で 1-2SD 程度低下しており、QOL や就労など機能的予後に大きく影響するとされる。

本年度は、分担研究者らが最近開発した短時間で施行可能な Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) の日本語

版 (BACS-J) を用い、統合失調症における臨床病期ごとの認知機能の検討を行なった。

B. 研究方法

対象は、精神疾患の分類と診断の手引き(DSM)-IV-TR 版の統合失調症の診断基準を満たす患者 45 名、および McGorry ら (2007) による「精神病状態と重篤な気分障害の臨床病期分類」の 1b 病期を満たす 8 名である。

BACS-J を用いた認知機能の評価は Kaneda ら (2007) に基づき行った。すなわ

ち、言語性学習と記憶（単語記憶課題にて評価）、ワーキングメモリー（数字順列課題）、運動機能（トークン運動課題）、語流暢性（カテゴリー流暢性課題および文字流暢性課題）、注意と情報処理速度（符号課題）、遂行機能（ロンドン塔検査）の6つの認知機能領域を測定し、これらの各領域および要約得点について健常対照群の成績（兼田ら、2008）に対するZスコアを算出した。そして、McGorryら（2006）の分類に基づく臨床病期別の認知機能の比較を行った。

C. 研究結果

(1)BACS-Jによる統合失調症患者の認知機能障害の検出

BACS-Jを用いた認知機能の測定により、言語記憶、言語性ワーキングメモリー、注意、運動機能、語流暢性、遂行機能の各認知機能領域が、統合失調症患者（Stage 2-4）で1-2SD程度低下していることが示された。

(2)病期別の認知機能の比較

BACS-J要約得点で示される認知機能低下の程度を病期間で比較したところ、Stage 1<Stage 2=Stage 3<Stage 4であった。

(3)統合失調症前駆期における所見

Stage1（統合失調症前駆期）とStage 2-4（既発症）の患者とで比較を行った。その結果、言語記憶、言語性ワーキングメモリー、運動機能、語流暢性、遂行機能および要約得点の低下の程度はStage1<Stage2-4であった。一方、注意においてはStage1とStage2-4間で差は認めなかった。

D. 考察

今年度の研究により、以下のことが明らかにできた。

- (1)分担研究者らが開発した、所用時間約35分と簡易に施行可能なBACS-Jにより、統合失調症患者で特徴的とされる認知機能各領域の障害を鋭敏に検出することが可能のこと。
- (2)BACS-J要約得点は、病期が進む程低下し、より障害の程度が進行すること。
- (3)認知機能領域の中では特に注意が、統合失調症前駆期において、発症後と同程度の低下を示すこと。

E. 結論

比較的短時間で済む簡便な神経心理学的検査は、統合失調症など精神疾患の臨床病期の予測、ならびに早期診断の補助診断法になり得る可能性が示唆された。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

兼田康宏、住吉太幹、中込和幸、沼田周助、田中恒彦、上岡義典、大森哲郎、Keefe R.S.E.:統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版(BACS-J). 精神医学 50: 913-17, 2008.

Sumiyoshi T., Kawasaki Y., Suzuki M., Higuchi Y., Nishiyama S., Kurachi M.: Neurocognitive assessment and pharmacotherapy towards prevention of schizophrenia: What can we learn from first episode psychosis? *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*

6:57-64, 2008.

Meltzer H.Y., Sumiyoshi T.: Does stimulation of 5-HT_{1A} receptors improve cognition in schizophrenia? *Behavioral Brain Research* 195:98-102, 2008.

Sumiyoshi T., Bubenikova-Valesova V., Horacek J., Bert B.: Serotonin_{1A} receptors in the pathophysiology of schizophrenia: Development of novel cognition-enhancing therapeutics. *Advances in Therapy* 25:1037-1056, 2008.

2. 学会発表

第4回日本統合失調症学会にて3題（大阪, 2009.1.30-31.)

Kawasaki Y., Suzuki M., Sumiyoshi T., Takahashi T., Iwata T., Nishiyama S., Matsui M., Kurachi M., Kazukawa S.: Early detection and intervention project for young people at risk for developing psychosis in Toyama..

Sumiyoshi C., Ertugrul A., Anil Yagcioglu A.E., Sumiyoshi T.: Semantic memory impairment in Turkish and Japanese patients with schizophrenia..

Sumiyoshi C., Ertugrul A., Anil Yagcioglu A.E., Roy A., Jayathilake K., Meltzer H.Y., Sumiyoshi T.: Language-dependent performance on the verbal fluency tasks in schizophrenia: A cross-linguistic study.

The 26th Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum にて1題
(Munchen, 2002.7.13-17.)

Sumiyoshi T., Higuchi Y., Kawasaki Y., Arai H., Matsui M., Kurachi M.:

Electrophysiological basis for the ability of olanzapine to improve verbal memory and functional outcome in patients with schizophrenia.

The 1st Schizophrenia International Research Society Conference にて1題
(Venice, Italy, 2008.6. 21-25)

Suzuki M., Kawasaki Y., Takahashi T., Sumiyoshi T., Nishiyama S., Matsui M., Kurachi M., Kazukawa S.: Early detection and intervention project for people at risk for developing psychosis in Toyama.

The 2nd World Federation of Societies of Biological Psychiatry Asia-Pacific Congress にて7題(Toyama, 2008.9.11-13.)

Sumiyoshi T., Higuchi Y., Kawasaki Y., Ito T., Tsunoda M., Suzuki M.: P300 current source imaging as a feasible biomarker for treatment response in schizophrenia. In Symposium “Recent neurophysiological advances in biological psychiatry”

Suzuki M., Kawasaki Y., Takahashi T., Sumiyoshi T., Nishiyama S., Matsui M., Kurachi M., Kazukawa S.: Early intervention project in Toyama and structural brain imaging in early psychosis. In Symposium “Early psychosis: Clinical and neurobiological perspectives”

Sumiyoshi T., Sumiyoshi C., Ertugrul A., Park S., Meltzer H.Y.: Serotonin-1A receptors in the action of antipsychotic drugs – Neurocognitive perspectives. In Symposium “Pharmacotherapy and long-term outcome in schizophrenia: Evidence from translational research”

- Sumiyoshi C., Sumiyoshi T.:** Linguistic variability in the performance on verbal fluency tasks in schizophrenia. In Symposium "Cognitive impairment in schizophrenia: Neurobiology and therapeutic intervention"
- Sumiyoshi C., Ertugrul A., Anil Yacgioglu, A.E., Roy A., Jayathilake K., Meltzer H.Y., Sumiyoshi T.:** Language-dependent performance on the verbal fluency task in schizophrenia: A cross-linguistic study.
- Matsui M., Arai H., Yonezawa M., Sumiyoshi T., Suzuki M., Kurachi M.:** Effects of cognitive rehabilitation on social knowledge in patients with schizophrenia.
- Higuchi Y., Sumiyoshi T., Kawasaki Y., Itoh T., Matsui M., Arai H., Kurachi M.:** Electrophysiological basis for the ability of olanzapine to improve verbal memory and functional outcome in patients with schizophrenia: A LORETA analysis of P300.
- The 6th International Conference on Early Psychosis** にて 1 題 (Melbourne, Australia 2008.10.21)
- Kawasaki Y., Suzuki M., Takahashi T., Sumiyoshi T., Nishiyama S., Matsui M., Kurachi M., Kazukawa S.:** Early detection and intervention project for young people at risk for developing psychosis in Toyama.
- The 17th European Congress of Psychiatry** にて 1 題 (Lisbon, Portugal 2009.1.27)
- Sumiyoshi T., Higuchi Y., Itoh T., Matsui M., Arai H., Suzuki M., Sumiyoshi C., Kawasaki Y.:** Effect of perospirone on P300 electrophysiological activity and social cognition in schizophrenia: A three-dimensional analysis with sLORETA.
- The 1st Asian Workshop on Schizophrenia Research** にて 1 題 (Osaka, 2009.1.31)
- Sumiyoshi T., Kawasaki Y., Suzuki M., Higuchi Y., Takahashi T., Nishiyama S., Itoh T., Kurachi M.:** Neurocognitive assessment and pharmacotherapy towards prevention of schizophrenia. In Workshop "Risk, Prevention and Early Intervention"

3. その他

(1)国際学会でのシンポジウム組織

2008 年 9 月に開催された第 2 回アジア・太平洋生物学的精神医学会において、下記のテーマのシンポジウムを組織した：
"Cognitive impairment in schizophrenia: Neurobiology and therapeutic intervention"
"Pharmacotherapy and long-term outcome in schizophrenia: Evidence from translational research"。

(2)講 演

チェコ共和国・プラハ精神医学研究所に招聘され、本研究と関連した講演を行った(2008. 4.3)。

"Role of serotonin receptors in the treatment of cognitive disturbances in schizophrenia: Evidence from translational research"

(3)受 賞

関連したテーマの研究の発信により、日本臨床精神神経薬理学会・(2008 年度)学会奨励賞を受賞した(2008.10.2)。

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

分担研究報告書

脳画像にもとづく精神疾患の「臨床病期」概念の確立と適切な

治療・予防法の選択への応用についての研究

〔分担研究課題〕脳機能画像研究

分担研究者 笠井清登（東京大学大学院医学系研究科精神医学・教授）

研究要旨

統合失調症や双極性障害の治療や予防においては、客観的な検査指標に基づく「臨床病期 clinical staging」の概念を用いることで、各病期に応じた適切な医療の選択が可能となるが、未だ確立していない。本研究は、臨床症状と NIRS・ERP・D-serine 血中濃度の各検査指標との関連を検討することで、各臨床病期を検査結果にもとづいて判断する方法を確立することを目的とした。

NIRS、事象関連電位、生体内物質を用いて、前駆期・初発期の被験者群を縦断的にフォローアップする体制を整えた。NIRS については、精神病未治療期間の長さと関連する信号パターンを得られた。事象関連電位については、mismatch negativity (MMN) の標準的測定法を確立し、前駆期や初発期の状態を反映する波形が得られた。血中 D-serine 濃度については、慢性期統合失調症患者において健常者に比べて有意な低下を認め、鋭敏なバイオロジカルマーカーであることが示唆された。

以上から、NIRS、事象関連電位、生体内物質を用いた臨床病期判定法の確立につながる知見を得た。

A. 研究目的

統合失調症や双極性障害の治療や予防においては、客観的な検査指標に基づく「臨床病期 clinical staging」の概念を用いることで、各病期に応じた適切な医療の選択が可能となるが、未だ確立していない。本研究は、臨床症状と NIRS・ERP・D-serine 血中濃度の各検査指標との関連を検討することで、各臨床病期を検査結果にもとづいて判断する方法を確立する

ことを目的としている。

本年度は、(1) 多チャンネル NIRS を用いて、統合失調症患者の認知課題遂行中の前頭葉機能について測定を行い、clinical staging 別の分類、および、未治療期間の影響の検討、(2) ERP を用いて、臨床病期 0 もしくは 1 にあたる被験者を対象に縦断的に検査を行う体制の確立、(3) 統合失調症患者に対して横断的に血漿中の D 型セリンなどのアミノ酸の測定を

行い、臨床病期との関連を検討する。同時にリスク期や前駆期、初発エピソードに当たる被験者を対象に縦断的にアミノ酸などの生体内物質を測定する体制を確立する。

B. 研究方法

(1)NIRS

DSM-IV 診断基準を満たす統合失調症患者に対して、言語流暢性課題遂行中の前頭葉機能について、52 チャンネルの NIRS 装置 (ETG-4000, 日立メディコ社製) を用いて、酸素化ヘモグロビン濃度長変化量 ($[oxy\text{-}Hb]$)、および脱酸素化ヘモグロビン濃度長変化量 ($[deoxy\text{-}Hb]$) を測定した。言語流暢性課題は、提示された文字で始まる単語をできるだけ多くあげてもらう letter version を採用した。NIRS のプローブキャップについては、国際 10/20 法に基づき、一番下のプローブの列が Fp1-Fp2 ラインを通るように前頭部に装着固定した。

未治療期間の影響については、明らかな精神病症状が生じてから、初めて精神科医療機関を受診し、抗精神病薬による適切な治療を開始されるまでの期間である DUP (Duration of Untreated Psychosis) を指標として採用し、先行研究で用いられることが多い、DUP1 年未満／1 年以上の 2 群に分けて解析を行った。各群のヘモグロビン濃度変化の加算波形・重書き波形を 52 チャンネルごとに求め、その変化の経時的・空間的特徴を検討した。

NIRS 測定時には、あわせて陽性・陰性症状評価尺度 (Positive and Negative Syndrome Scale: PANSS)、機能の全体的

評定 (Global Assessment of functioning: GAF) や質問紙記入を行い、状態像について評価した。

(2)ERP

ERP の中でも進行性の病態を反映する成分として mismatch negativity(MMN) が有用であるといわれている。今回我々は、特に臨床病期 0 から 1 の被験者をリクルートし縦断的に follow up する体制を当院に専門外来を立ち上げ、他機関との連携体制を整えた。そのようにして、得られたアットリスクメンタル状態の患者に対して、64ch 脳波記録装置(Electric Geodesic, Inc)を用いて、聴覚 MMN を測定した。逸脱刺激としては音の周波数を逸脱させる frequency MMN と音の持続時間を逸脱させる duration MMN の両方を用い、標準的な聴覚 MMN 課題を施行した。

(3)血中物質

NMDA 受容体 agonist である D 型セリンはグルタミン酸伝達系を介して統合失調症の病態基盤に関与することが知られているが、統合失調症群において血清中で低下することが報告されている。統合失調症群に対して血漿中に含まれる D 型・L 型セリンなどのアミノ酸の測定を行い、臨床病期毎の比較を行った。

【倫理面への配慮】本研究課題については、東京大学医学部倫理審査委員会の承認を得ており、その承認に基づき、研究協力者に対しては、十分に説明を行い、研究協力の同意を書面で得た上で実施した。

C. 研究結果

(1)NIRS

現時点までの累積の NIRS 測定実績については、統合失調症患者 90 名、双極性障害患者 19 名、健常対照者 204 名である。2006 年に McGorry らによって発表された clinical staging の概念による分類では、統合失調症患者、双極性障害患者とともに、進行期の症例数が少なく、慢性期の症例数が比較的多い傾向が確認された。

今回の検討では、このうち、多数の症例が得られている慢性統合失調症患者について DUP によって 2 群に分類した

(DUP1 年未満:36 名、1 年以上:18 名)。

DUP が 1 年以上の統合失調症患者では、DUP が 1 年未満の統合失調症患者と比べて、計測領域全体で賦活が小さく、外側前頭前野では有意に賦活が小さかった。

(2)ERP

アットリスクメンタル状態の被験者は徐々にではあるが当院専門外来に集まり始め、MMN の測定を行った。まだ症例が少なく preliminary なデータではあるが、健常者と比べ大きな差異がみられていない印象がある。

(3)血中物質

横断的に行った検討において、統合失調症群のリスク期や前駆期、初発エピソードに当たる被験者が少なく慢性期の症例が多数を占めた。臨床病期 3a 期と 3b 期に分けて検討した結果、両病期間に有意な差は認められなかった。今後はリスク期や前駆期、初発エピソードの統合失調症患者に対して縦断的に検査を行う必要がある。

D. 考察

(1)NIRS

今年度の研究により、以下のこと事が明らかにできた。

(1) 慢性の統合失調症患者において、前頭葉の NIRS 信号が DUP と関連していることが示唆された。ただし、リスク期や前駆期、初発エピソード時の症例数が不足しているため、当科の研究グループで共同して、前駆期や初発精神病への検査リクルート協力体制を確立し、これらの状態像が変化する病期の NIRS 測定を行い、さらに、縦断的に追跡していくことが必要である。

(2)ERP

臨床病期 0 から 1 における被験者の MMN は健常者と比べ大きな差異がないことは興味深い。今後、縦断的に follow up してゆき、発症した場合の変化や、発症した群としなかった群との比較を行うことは臨床的にも重要であると考えられる。

(3)血中物質

先行研究で、統合失調患者における陽性症状の改善度合と D 型セリンの濃度変化に有意な相関が見出されており、D 型セリンが biological marker となる可能性も示唆されている。今回、臨床病期 3a 期と 3b 期に分けて検討した結果、両病期間に有意な差は認められなかったものの、今後リスク期や前駆期、初発エピソードの統合失調症患者に対して縦断的に検査を行っていくことで、より知見を深めることが期待される。

E. 結論

NIRS、事象関連電位、生体内物質を用いて、アットリスクメンタル状態の患者の検査体制を整えたことにより、今まで