

の30例中27例(90%)、健常者の30名中27名(90%)が正しく判別された。次に、新たな男性の統合失調症患者16例と健常対照者16名について、上記のeigenimageを適用して妥当性を検証した。その結果、統合失調症患者の16例中14例(87%)、健常者の16名中13名(81%)が正しく判別された¹¹⁾。

このように、MRIによる統合失調症患者と健常者の判別はかなりの程度で可能であり、統合失調症の客観的補助診断に応用できる可能性が示されたといえるだろう。ある検査を臨床的補助診断法として用いるためには、患者と健常者との分離が良好であるという精度の高さとともに、日常臨床において利用できる簡便性が要求される。今後は、アルツハイマー病の診断のために行われているように、自動画像処理による補助診断法の開発を試みる価値があるだろう。

■統合失調症への早期介入の重要性

統合失調症などの精神病が発症してから、薬物療法が開始されるまでの時間的遅れのことを、未治療精神病期間 duration of untreated psychosis (DUP) と呼んでおり、DUPが長いほど臨床的転帰が不良であることが知られている。そこで発症からの数年間が、予後を左右する重要な時期として、臨界期 critical period と呼ばれている。DUPと長期転帰の相関の背景には、心理社会的な要因の他に、臨界期において何らかの生物学的変化が進行する可能性が考えられる。我々は、DUPが長いほど、左の上側頭回の一部である側頭平面の体積が小さいことを見出した¹²⁾。これは病初期(臨界期)の未治療期間に脳形態変化が進行することを示唆している。この結果から、DUPを短くするための早期介入の重要性とともに、臨界期における神経生物学的変化を改善する治療法開発の重要性が示唆される。このような目的のために、神経保護作用、すなわち抗アポトーシス作用を持つ薬物が候補として注目されている。

■「こころのリスク相談」および「こころのリスク外来」

統合失調症患者の多くは、精神病症状が顕在化する前に、抑うつや不安、軽微な精神病症状などのいわゆる前駆症状を呈する。近年、このような状態は、精神病の発症リスクが高い状態として「こころのリスク状態 at risk mental state (ARMS)」と呼ばれ、国際的に共通の操作的基準により診断され(表1)、早期介入の対象となっていくつある。オーストラリア、北米、ヨーロッパなどでは、早期介入拠点が形成され、ARMSに対する認知行動療法や第二世代抗精神病薬などによる無作為比較試験が行われ、これらの介入による症状改善効果や、統合失調症への移行率に対する効果が検討されている。一方、わが国ではそのような取り組みは緒についたばかりである。

表1 こころのリスク状態(at risk mental state, ARMS)の診断基準(Yung et al, 1995)

① (AまたはB), ②, ③のいずれかに当てはまる
① 閾値下の精神病症状群 (attenuated psychotic symptoms, APS)
A 程度が軽い(閾値下)症状が、1週間以上にわたり存在
・異常な知覚体験(明確な精神病性の幻覚とまではいえない)
・軽度から中度の妄想的思考内容(明確な妄想にまで至らない)
・軽度から中度の思考の解体(例えば、軽い連合弛緩の徴候)
B 明確な精神病性の症状はあるが、週に2度以下、または1度に1時間未満
・明らかな妄想(例えば、訂正が難しい)
・明らかな幻覚(統合失調症的特徴があるレベル)
・明らかな思考の解体(例えば、連合弛緩や減衰など)
② 短期間欠型精神病症状群 (brief intermittent psychotic symptoms, BLIPS)
1週間以内に回復する明らかな精神病性症状
③ 脆弱群
下記のAかBを満たし、かつ、この1年で全般的機能が大幅低下(GAFで30点ほど低下)
A 第一度親族の家族が精神病性の精神障害
B 本人が統合失調型パーソナリティ障害

そこで富山大学附属病院神経精神科では、統合失調症の早期診断・早期治療を推進するために、全国に先駆けて、2006年10月から、富山県心の健康センターと共同で、ARMSにある思春期・青年期の若者や家族に対して、相談や診断の機会を提供する「こころのリスク相談」を開始し、同時に「こころのリスク外来」を開設した。活動の骨子は、以下のようである(図2)。

①早期介入の意義等について、講演会などによる啓発活動を行うとともに、「こころのリスク相談」および「こころのリスク外来」の

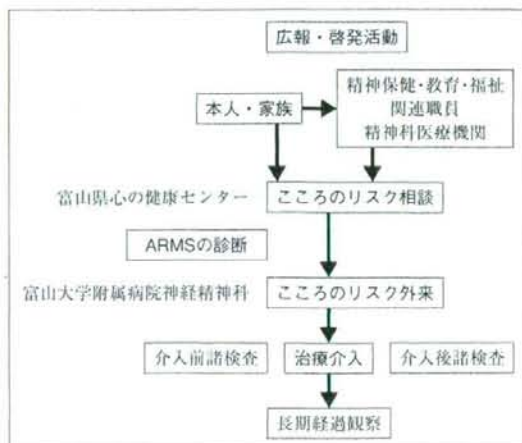


図2 「こころのリスク相談」および「こころのリスク外来」の流れ

ろのリスク外来]について、リーフレットとホームページ (<http://www.med.u-toyama.ac.jp/neuropsychiatry/index-kokoro.html>) を用いて広報活動を行う。

- ②初回は精神科医または心理士が、富山県心の健康センターに出向き、事前に電話予約を受け付けた15～30歳の「こころのリスク相談」の相談者に対し、無料で相談業務を行う。ARMSの基準（関値下精神病群，短期間欠精神病群，脆弱群のいずれか）を満たすと考えられ，本人の同意が得られた場合に，2回目の予約を行う。
- ③2回目以降は，富山大学附属病院神経精神科「こころのリスク外来」において保険診療を行う。説明と同意に基づき，Comprehensive Assessment of At Risk Mental State (CAARMS) による構造化面接と諸検査（心理検査，認知機能検査，探索眼球運動，MRI，事象関連電位）を行う。治療が必要と判定された人には，認知療法と薬物療法のいずれかあるいは両方を一定期間行う。

■おわりに

これまでの脳形態学的検討から，統合失調症においては，胎生期などの神経発達早期における障害（first hit）による固定的変化が脆弱性として存在しており，思春期に前頭前野などの進行性変化（second hit）が発症の引き金になり，発症後にはさらに上側頭回などの進行性変化（third hit）が加わるといふ脳病態を想定できるのではなかろうか。早期発達障害には，遺伝要因と周産期合併症，母体のウイルス感染などの環境要因の両方が関与すると考えられる。思春期以降の進行性変化の成因については未解明な部分が多いが，やはり遺伝要因と，ストレスや乱用薬物など種々の環境要因の双方が関与していると考えられる。また，エピジェネティックな機序による遺伝-環境相互作用が重要な役割を演じているかもしれない。このような脳病態仮説に基づけば，統合失調症に対する早期介入を推進する意義は，third hit（さらにはsecond hit）を最小限にすることによって，長期転帰の改善を図ることと言えるだろう（図3）。

今後は，統合失調症の早期診断・早期治療のための臨

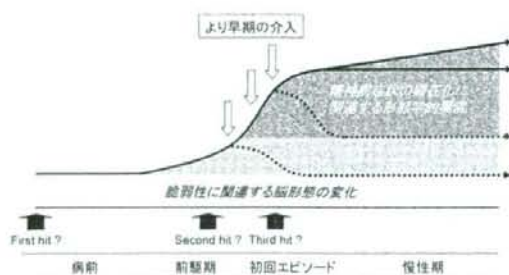


図3 統合失調症の縦断的経過と想定される脳形態の変化

床活動を推進するとともに，①症候学的診断にとどまらない，脳形態や脳機能などの神経生物学的所見に基づく客観的補助診断法と，②対症療法にとどまらない，神経生物学的変化を改善する治療法の開発，が目標となる。

文 献

- 1) 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.
- 2) 鈴木道雄，高橋 努，川崎康弘ほか：統合失調症脳の構造的変化。臨床精神薬理 7: 321-330, 2004.
- 3) 鈴木道雄，高橋 努，周 世昱ほか：脳形態異常からみた統合失調症の発症機構—統合失調症スペクトラムの見地から—。脳と精神の医学 18: 189-196, 2007.
- 4) Kawasaki Y, Suzuki M, Nohara S, et al.: Structural brain differences in patients with schizophrenia and schizotypal disorder demonstrated by voxel-based morphometry. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 254: 406-414, 2004.
- 5) Suzuki M, Zhou S-Y, Takahashi T, et al.: Differential contributions of prefrontal and temporolimbic pathology to mechanisms of psychosis. *Brain* 128: 2109-2122, 2005.
- 6) Takahashi T, Suzuki M, Zhou S-Y, et al.: Morphologic alterations of the parcellated superior temporal gyrus in schizophrenia spectrum. *Schizophr. Res.* 83: 131-143, 2006.
- 7) Zhou S-Y, Suzuki M, Takahashi T, et al.: Differential volume deficits in the parietal regions in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr. Res.* 89: 35-48, 2007.
- 8) Suzuki M, Hagino H, Nohara S, et al.: Male-specific volume expansion of the human hippocampus during adolescence. *Cereb. Cortex* 15: 187-193, 2005.
- 9) 鈴木道雄，川崎康弘，中村主計ほか：統合失調症の補助診断法としての三次元磁気共鳴画像（MRI）の有用性。精神医学 49: 279-284, 2007.
- 10) Nakamura K, Kawasaki Y, Suzuki M, et al.: Multiple structural brain measures obtained by three-dimensional magnetic resonance imaging to distinguish between schizophrenia patients and normal subjects. *Schizophr. Bull.* 30: 393-404, 2004.
- 11) Kawasaki Y, Suzuki M, Kherif F, et al.: Multivariate voxel-based morphometry successfully differentiates schizophrenia patients from healthy controls. *Neuroimage* 34: 235-242, 2007.
- 12) Takahashi T, Suzuki M, Tanino R, et al.: Volume reduction of the left planum temporale gray matter associated with long duration of untreated psychosis: a preliminary report. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 154: 209-219, 2007.



統合失調症—脳画像研究からみた発症脆弱性と 統合失調型障害における顕在発症防御機構—

鈴木 道雄^{1,3)} 高橋 努^{1,3)} 周 世昱^{1,3,4)}
川崎 康弘^{1,3)} 角田 雅彦^{1,3)} 倉知 正佳^{1,2,3)}

Key Words

統合失調症, 統合失調型障害, 脆弱性, 発症防御
因子, 磁気共鳴画像

1 統合失調症における脳形態の変化と 発症脆弱性

統合失調症発症への生物学的脆弱性は、遺伝的要因と、周産期合併症、母体のウイルス感染など種々の環境的要因、およびそれらの相互作用によって形成されると考えられる。統合失調症患者に認められる脳の構造的変化の少なくとも一部は、そのような脆弱性を表すものであり、発病の前から存在することが示唆されている。患者の非発症親族にも、ある程度共通した脳構造変化が認められることはそれを支持している。しかしながら、近年では、進行性の脳構造変化が、特に疾患の早期、すなわち初回エピソードからの数年間に生じることが報告され¹⁴⁾、さらに、精神病症状が顕在化する前、いわゆる前駆状態に当たる時期にも進行性的変化が起こっていることを示唆する報告があ

る²⁰⁾。すなわち、統合失調症における脳構造の変化は、単一の機序では説明が難しく、病前から脆弱性に関連する脳形態の偏倚があり、顕在発症に伴って、さらに病的な変化が加わると考えられる²⁰⁾。また顕在発症に伴う変化については、新たな脳構造変化が加わって脆弱性が増大し、それが発症を導くのか、あるいは精神病症状を発現する病的過程の二次的影響によって脳構造変化が進行するのか、という点は不明である。現在のところ、どちらも否定できないと考えられる。

なお本稿では、陽性の精神病症状が顕在化する時点「発症」と呼び、それ以前に始まり、何らかの行動変化や非特異的な症状、軽微な精神病症状など(いわゆる前駆症状)が発現する時点「発病」として、便宜的に区別して用いる。しかし実際には、特に後者は特定困難なことが多い。

Vulnerability to schizophrenia and protection mechanism against manifestation of overt psychosis in schizotypal disorder: evidence from brain imaging

¹⁾ SUZUKI Michio, TAKAHASHI Tsutomu, ZHOU Shi-Yu, KAWASAKI Yasuhiro, TSUNODA Masahiko and KURACHI Masayoshi 富山大学大学院医学薬学研究部・神経精神医学講座 [〒930-0194 富山市杉谷 2630]

²⁾ 富山大学大学院医学薬学研究部・精神科早期治療開発講座 ³⁾ 科学技術振興機構・CREST ⁴⁾ 大連医科大学・精神科

2 統合失調型障害

統合失調型障害は、軽度なあるいは萌芽的な統合失調症様症状を有するが、明らかで持続的な精神病(陽性)症状を示さないことを特徴としている。ICD-10では、統合失調症と同じく精神病性障害のカテゴリーに含められているが³²⁾、DSM-IVでは、統合失調型パーソナリティ障害(Schizotypal Personality Disorder; SPD)として、パーソナリティ障害に含められており²⁾、分類学的な位置づけははっきりしていない。統合失調型障害を有しながら、医療機関を受診しない人は多いと考えられるので、その正確な頻度は不明であるが、DSM-IV-TRによると、SPDの一般人口における有病率は約3%とされている²⁾。

統合失調型(パーソナリティ)障害は、統合失調症患者の親族に多く存在することが知られており、症候学および遺伝的に、統合失調症スペクトラムの一部を形成していると考えられている。また、統合失調症の発症に先行して認められることもあり、その場合は前駆状態として捉えることができる。しかし、統合失調型(パーソナリティ)障害を有する人が統合失調症を発症する率は明らかではない。DSM-IIIにおけるSPDの診断基準項目を3つ以上有する者を、平均15年間経過観察すると、40%が統合失調症を発症したことが報告されている¹²⁾。また、ICD-10研究用診断基準によって統合失調型障害と診断された患者の、2年間における精神病性障害発症率は、介入法による違いを無視すると、全体で35%であったという報告もある¹⁸⁾。このように、過半数は症状を呈しながらも長期間比較的安定した状態を保つようである。矛盾するようだが、統合失調型障害は、統合失調症への脆弱性を有しているながらも、顕在発症から防御されているという、二面性を持った状態ということができる。

このような統合失調型障害の神経生物学的特

徴を、統合失調症との比較において明らかにすることは、統合失調症の病態形成機序の解明につながることを期待される。まず両者に共通する神経生物学的特徴は、統合失調症スペクトラムに共通して存在する脆弱性に関わる変化を表すと考えられる。また両者の相違点からは、統合失調症の発症、すなわち精神病症状顕在化の脳内機序を明らかにできる可能性がある。逆に、統合失調型障害の病態生理を明らかにすることは、顕在発症を防御する脳機構についての示唆を与えるであろう²⁾。顕在発症を防御する因子として、神経生物学的因子だけでなく、心理社会的因子を考慮する必要があるのはもちろんだが、本稿では脳画像所見を中心に、生物学的側面について述べる。統合失調型(パーソナリティ)障害またはschizotypyに関する包括的な総説は、Raine²¹⁾を参照されたい。

3 統合失調型障害と統合失調症の脳形態の比較

私たちは、上記のような観点から、磁気共鳴画像(MRI)により、統合失調型障害患者と統合失調症患者の脳形態の比較検討を行ってきたので、その結果の概要を以下に記す。注意すべきなのは、先述のように統合失調型(パーソナリティ)障害は、医療機関を受診しないものから、長期間の薬物療法を受けるものまで、その程度がさまざまなことである。このような対象の多様性または不均質性が、統合失調型(パーソナリティ)障害の神経生物学的研究において、結果の不一致をもたらしと考えられ、研究間の比較をするときの問題である。私たちが対象としたのは、富山大学附属病院神経精神科を受診し、ICD-10研究用診断基準による統合失調型障害と診断され、その多くが少量の抗精神病薬を含む薬物療法を受けながら経過観察されていた患者であり、統合失調型(パーソナリティ)障害のなかでも、かなり重症の群と考えられる。

MRIの撮像は、1.5テスラのスキャナー(Siemens Magnetom Vision)により行い、

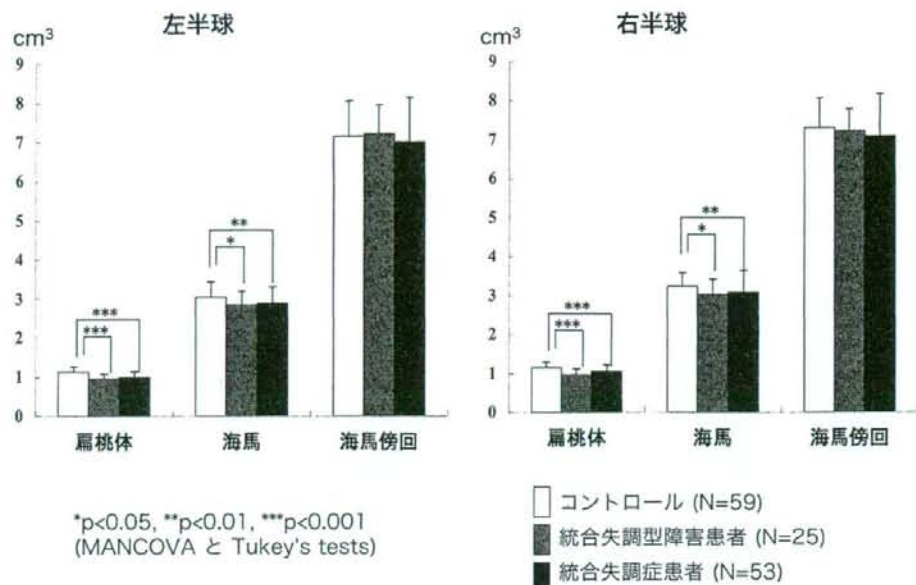


図1 統合失調型障害および統合失調症における内側側頭葉構造の体積変化

3D-FLASH法により1mm³ボクセルの高解像度三次元MRI画像を得た。MRIの解析は、Voxel-Based Morphometry (VBM)により全脳の変化を検討した後に¹⁵⁾、関心領域(ROI)法による詳細な検討を行った。

1. 内側側頭葉

統合失調型障害患者25例(男15女10, 平均年齢25.5歳), 統合失調症患者53例(男32女21, 平均年齢25.3歳)と健常者59名(男35女24, 平均年齢24.3歳)を対象とした。MRI画像をAC-PC lineに垂直な厚さ1mmの冠状断面に再構成し, 扁桃体, 海馬, 海馬傍回を関心領域として, 水平断面と矢状断面を参考に境界設定を行い, 冠状断スライス上で体積を計測した。扁桃体と海馬の体積は, 統合失調型障害患者, 統合失調症患者のいずれにおいても, 左右ともに健常者より有意に小さかった(図1)²⁴⁾。海馬傍回の体積には3群間で有意差はなかった。

2. 前頭前野

内側側頭葉と同じ対象において, 前頭前野灰白質の体積を計測した。前頭葉に内在する解剖学的構造, すなわち前頭葉の脳溝・脳回を指標

にして, 上前頭回, 中前頭回, 下前頭回, 腹側内側前頭前野, 眼窩前頭回, 直回の6領域に細分化した。統合失調症患者では, 健常者と比較して, 両側の上および下前頭回, 左側の中前頭回, 両側の直回の灰白質体積が減少していた。統合失調型障害患者では, 健常者と比較して, 右側の直回の体積減少がみられたが, 両側の中前頭回の灰白質体積および前頭前野全体の灰白質体積は有意に増加していた(図2)²⁴⁾。

3. 上側頭回とその他の側頭葉

統合失調型障害患者39例(男24女15, 平均年齢25.7歳), 統合失調症患者65例(男35女30, 平均年齢25.8歳)と健常者72名(男38女34, 平均年齢23.9歳)を対象とした。扁桃体と海馬以外の側頭葉脳回の灰白質体積を計測した。まず側頭前頭接合部が現れる最前方の冠状断面により, それより前方を側頭極とし, 残った後方部分を上側頭回, 中側頭回, 下側頭回, 紡錘状回, 海馬傍回に分けた。両側の上側頭回の灰白質体積は, 統合失調型障害患者と統合失調症患者のいずれにおいても, 健常者より有意に小さかった。統合失調症においては, 両側の紡錘状回の

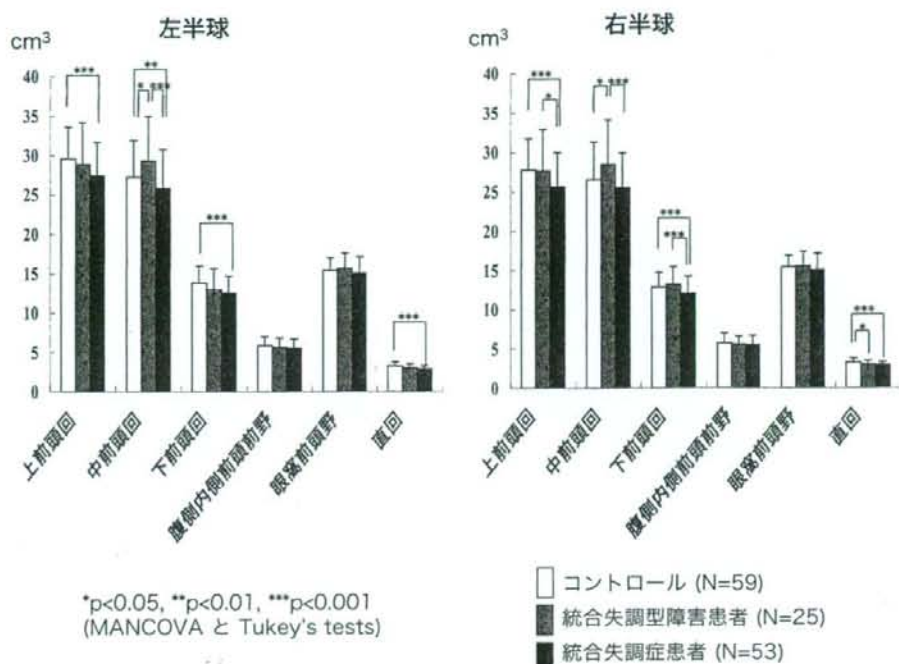


図2 統合失調型障害および統合失調症における前頭前野灰白質の体積変化

灰白質体積も有意に減少していた²⁸⁾。それ以外の脳回には差がなかった。上側頭回をさらに、側頭平面 planum temporale, Heschl横回, 側頭極平面 planum polare, および上側頭溝に接する外側部分の前方部と後方に細分化して灰白質体積を計測した。統合失調型障害患者, 統合失調症患者のいずれにおいても, 左の側頭平面と両側の上側頭回外側後方部の体積が, 健常者に比較して有意に減少していた。統合失調症患者では, 両側の Heschl横回の体積も減少していた²⁹⁾。

4 脳形態異常からみた統合失調症の発症機構と防御因子

Siever と Davis²³⁾は, 広範な神経生物学的研究のレビューに基づいて, 統合失調症スペクトラムの観点から, 統合失調症の病態生理についてのモデルを提唱している。以下には, 統合失調型障害と統合失調症の脳形態の比較により, 私たちが得た上記の結果に基づいて考察したい。

1. 側頭葉の変化と発症脆弱性

扁桃体, 海馬, 上側頭回(特に後方部分)などの体積減少は, 統合失調症スペクトラムに共通の特徴であり, 統合失調症への脆弱性を表す可能性がある。扁桃体・海馬複合体あるいは海馬体積の減少は, 統合失調症の親族, すなわち遺伝的リスクを持った人たちにおいて, 繰り返し報告されている所見であり, 最近のメタ解析でも確認されている⁶⁾。上側頭回の体積減少は, 新聞広告によって募集した, いわゆる community-based の SPD でも報告されている¹⁰⁾。しかしながら, これまでに上側頭回の体積減少と幻聴³⁾, 陽性の思考形式障害²²⁾, 扁桃体・海馬の体積減少と陽性症状全体⁷⁾などの相関が報告され, 私たちも, 左の側頭極平面と上側頭回外側前方部の体積減少と幻覚・妄想²⁹⁾, 海馬傍回の体積減少と Schneider の 1 級症状との相関を認めている²⁵⁾。上側頭回や内側側頭葉の体積減少が脆弱性に関連するとしたら, これら数多くの研究報告の所見はどのように考えら

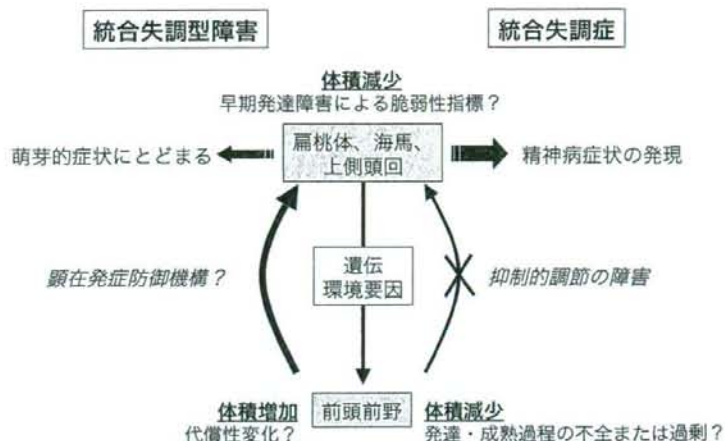


図3 脳形態からみた統合失調症の発症機構と統合失調型障害における防御因子

れるであろうか。

2. 前頭前野と統合失調症における精神病症状の発現

前頭前野は、統合失調症では広範囲に体積減少が認められたのに対し、統合失調型障害ではむしろ体積の増大を示した。前頭前野は、その広範な線維連絡を介して、他の脳部位に対して統合的調節を行っていると考えられる。統合失調症においては、前頭前野による他の脳領域への抑制的調節の減退により、側頭葉の変化が臨床的に顕在化し、精神病症状として発現するという病態生理が想定できる(図3)^{16,24)}。この点を解明するためには、統合失調症の発症前後における、縦断的追跡研究が必要である。前頭前野においては、思春期後もシナプス刈り込み(pruning)や髄鞘化などの成熟過程が進行していると考えられる。統合失調症では、このような成熟過程が過剰に生じているという仮説があり¹³⁾、これは統合失調症の発症機序を解明するための、今後の重要な検討課題である。

3. 前頭前野と統合失調型障害における顕在発症防御機構

統合失調症型障害において、前頭前野の体積がむしろ増大していたことは興味深い所見と思われる。統合失調型障害患者における内側側頭葉と前頭前野体積の相関を検討したところ、右

の海馬体積は、右の前頭前野灰白質体積および左の中前頭回灰白質体積と有意な逆相関を示した(図4)。この結果から、まったくの推測ではあるが、統合失調型障害では、萌芽的な統合失調症類似の症状は認められても、前頭前野による代償機構により、その多くは統合失調症の顕在発症に至らない、という可能性が想定できる(図3)²⁴⁾。発達早期の内側側頭葉病変により、思春期における前頭前野の成熟が阻害されることが知られている⁴⁾。何らかの遺伝的あるいは環境的要因により、内側側頭葉の異常を前頭前野が代償する(例えば、内側側頭葉からの入力減少に対する前頭前野のシナプス増加のような)のであれば、それは統合失調症発症に対する防御因子を見いだす手掛かりになるかもしれない。

5 脳機能画像によるドーパミン(DA)機能と前頭前野の賦活

1. アンフェタミン刺激によるDA放出

ポジトロンエミッション断層撮影(PET)やシングルフォトンエミッションコンピュータ断層撮影(SPECT)を用いて、アンフェタミンの投与前後にDA D2受容体リガンドによる受容体イメージングを行うことにより、ヒトの線条体前シナプスからのDA放出量を測定することがで

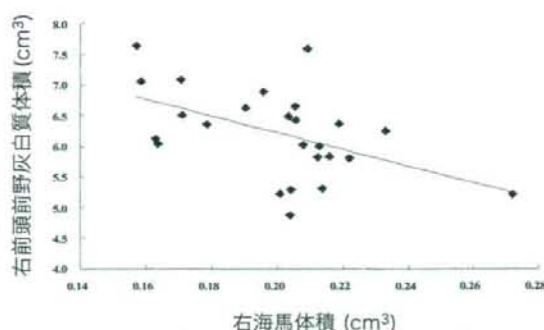


図4 統合失調型障害患者群における右海馬体積と右前頭前野灰白質体積の相関
Pearson's $r = -0.62$, $p = 0.002$ (年齢と頭蓋内容積を統制した偏相関)

きる。すなわち、投与前から投与後への、線条体におけるDA D2受容体リガンドの特異結合の減少の程度が、前シナプスからのDA放出量を反映することを利用する。 $[^{123}\text{I}]$ iodobenzamide (IBZM)とSPECTによる検討では、アンフェタミン0.3 mg/kg投与による $[^{123}\text{I}]$ IBZM結合の減少は、健常者が7.6%であるのに対し、統合失調症患者では19.5%と有意に増大し¹⁷⁾、またSPDでは11.6%と中間的な値であったという¹⁾。

SPDにおける線条体前シナプスからのDA放出増大が、統合失調症より軽度であったことに、前頭葉の形態変化の違いが関連するかどうかは不明である。しかし、Bertolinoら⁵⁾は、磁気共鳴スペクトロスコピー(MRS)と $[^{11}\text{C}]$ racloprideによるPETを用いて、統合失調症患者において、背外側前頭前野のN-acetylaspartate (NAA)が低値であるほど、線条体のアンフェタミンによるDA放出が高値であったと報告している。これは間接的ではあるが、統合失調症においてMRIで認められるような前頭前野の構造的変化が、DA神経伝達過剰の背景にあることを示唆する所見である。

2. 認知課題施行時の前頭前野の賦活

Wisconsin Card Sorting Testを試行中のSPECTにより、SPD患者では、健常者ではみられない中前頭回における局所脳血流増加がみられたこと、また健常者で認められた左中前頭回賦活と課題成績との相関がなく、右半球の

中・下前頭回賦活との相関が認められたことが報告されている⁸⁾。さらに、Verbal Learning Testを試行中の脳グルコース利用をPETを用いて計測すると、SPD患者では、前頭葉外側部の代謝率は健常者と大きな差はなく、前頭葉内側部およびBrodmann 10野では高値を示したという⁹⁾。これらの所見は、SPDにおいて、前頭葉の一部の活性がむしろ亢進する場合があることを示唆しており、私たちが見いだした、統合失調型障害における中前頭回を中心とした前頭前野の体積増大の所見と符合するように思われる。

6 統合失調症脆弱性遺伝子と脳形態

多数見いだされている統合失調症脆弱性候補遺伝子と脳形態との関連研究が盛んに行われている。脳由来神経栄養因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor; BDNF)は、ニューロンの生存や分化だけでなく、思春期以降の前頭前野の成熟に重要な役割を果たすと考えられ³¹⁾、DA機能に影響することも知られている。その機能的遺伝子多型であるVal66Met多型は、健常者において海馬や前頭前野体積と関連し、統合失調症においては、発症年齢¹⁹⁾や前頭前野における進行性の形態変化¹³⁾と関連することが報告されている。これらの所見は、BDNFが統合失調症の発症に重要な役割を果たしている可能

性を示している。

そこで私たちは、統合失調症患者33例(男20女13, 平均年齢25.6歳)と健常者29名(男17女12, 平均年齢24.2歳)を対象に、BDNF遺伝子のVal66Met多型と内側側頭葉および前頭前野の体積との関連を調べた。その結果、健常者において、Met alleleを持つ者では、Val-Val群に比較して、両側の海馬傍回と左の上前頭回の体積が小さかった。また統合失調症患者では、Met alleleを持つ者の右の海馬傍回は、Val-Val群より小さかったが、上前頭回には差がなかった³⁰⁾。これらの結果は、統合失調症の脳病態へのBDNFの関与を積極的に支持するものではないが、さらに検討が必要と考えられる。

7 おわりに

本稿では、統合失調型障害が軽微な精神病症状を示しながらも、容易に顕在発症に至らないという側面に着目し、統合失調症と比較した結果から考えられる、顕在発症防御機構に関連する可能性のある知見について述べた。しかし一方で、統合失調型障害は、統合失調症への脆弱性を有し、一般人口に比し臨床的に発症リスクが高い状態であるという側面に重点を置けば、統合失調型障害患者が顕在発症に至るのをいかに予防すべきか、ということが問題になる。この問題は、近年盛んになりつつある、At-Risk Mental State (ARMS) に対する介入活動と重なる部分が大いと思われる。しかし、ARMSは統合失調型(パーソナリティ)障害の一部を含む、多くの異質な状態の集まりであり、それを承知で囲い込んで介入するための実践的な概念である。統合失調型(パーソナリティ)障害自体も、異質なものの集合である可能性が高いが、こちらに対しては、病態生理に基づいて細分化を行い、有効な介入法を見いだしていくことが求められるであろう。

文献

- 1) Abi-Dargham A, Kegeles LS, Zea-Ponce Y et al : Striatal amphetamine-induced dopamine release in patients with schizotypal personality disorder studied with single photon emission computed tomography and [¹²³I]iodobenzamide. *Biol Psychiatry* 55 : 1001-1006, 2004
- 2) American Psychiatric Association : Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Text revision (DSM-IV-TR). APA, Washington DC, pp697-701, 2000
- 3) Barta PE, Pearson GD, Powers RE et al : Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 147 : 1457-1462, 1990
- 4) Bertolino A, Saunders RC, Mattay VS et al : Altered development of prefrontal neurons in rhesus monkeys with neonatal mesial temporo-limbic lesions: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Cereb Cortex* 7 : 740-748, 1997
- 5) Bertolino A, Breier A, Callicott JH et al : The relationship between dorsolateral prefrontal neuronal N-acetylaspartate and evoked release of striatal dopamine in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 22 : 125-132, 2000
- 6) Boos HBM, Aleman A, Cahn W et al : Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 64 : 297-304, 2007
- 7) Bogerts B, Lieberman JA, Ashtari M et al : Hippocampus-amygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 33 : 236-246, 1993
- 8) Buchsbaum MS, Trestman RL, Hazlett E et al : Regional cerebral blood flow during the Wisconsin Card Sort Test in schizotypal personality disorder. *Schizophr Res* 27 : 21-28, 1997
- 9) Buchsbaum MS, Nenadic I, Hazlett EA et al : Differential metabolic rates in prefrontal and temporal Brodmann areas in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Schizophr Res* 54 : 141-150, 2002
- 10) Dickey CC, McCarley RW, Voglmaier MM et al : Smaller left Heschl's gyrus volume in patients with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 159 : 1521-1527, 2002
- 11) Feinberg I : Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adoles-

- cence? *J Psychiatr Res* 17 : 319-334, 1982
- 12) Fenton WS, McGlashan TH : Risk of schizophrenia in character disordered patients. *Am J Psychiatry* 146 : 1280-1284, 1989
 - 13) Ho B-C, Andreasen NC, Dawson JD et al : Association between brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism and progressive brain volume changes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 164 : 1890-1899, 2007
 - 14) Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF et al : Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 60 : 766-775, 2003
 - 15) Kawasaki Y, Suzuki M, Nohara S et al : Structural brain differences in patients with schizophrenia and schizotypal disorder demonstrated by voxel-based morphometry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254 : 406-414, 2004
 - 16) Kurachi M : Pathogenesis of schizophrenia: Part II. Temporo-frontal two-step hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci* 57 : 9-16, 2003
 - 17) Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH et al : Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Nat Acad Sci USA* 93 : 9235-9240, 1996
 - 18) Nordentoft M, Thorup A, Petersen L et al : Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder for first-contact patients included in the OPUS trial. A randomized clinical trial of integrated treatment and standard treatment. *Schizophr Res* 83 : 29-40, 2006
 - 19) Numata S, Ueno S, Iga J et al : Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism in schizophrenia is associated with age at onset and symptoms. *Neurosci Lett* 401 : 1-5, 2006
 - 20) 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
 - 21) Raine A : Schizotypal personality: neurodevelopmental and psychosocial trajectories. *Ann Rev Clin Psychol* 2 : 2910-2326, 2006
 - 22) Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA et al : Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med* 327 : 604-612, 1992
 - 23) Siever LJ, Davis KL : The pathophysiology of schizophrenia disorders: perspectives from the spectrum. *Am J Psychiatry* 161 : 398-413, 2004
 - 24) Suzuki M, Zhou SY, Takahashi T et al : Differential contributions of prefrontal and temporolimbic pathology to mechanisms of psychosis. *Brain* 128 : 2109-2122, 2005
 - 25) Suzuki M, Zhou S-Y, Hagino H et al : Morphological brain changes associated with Schneider's first-rank symptoms in schizophrenia: an MRI study. *Psychol Med* 35 : 549-560, 2005
 - 26) 鈴木道雄, 高橋 努, 周 世昱ほか : 脳形態画像による統合失調症の発症脆弱性. *精神神経学雑誌* 109 : 339-345, 2007
 - 27) 鈴木道雄, 高橋 努, 周 世昱ほか : 脳形態異常からみた統合失調症の発症機構. *脳と精神の医学* 18 : 189-196, 2007
 - 28) Takahashi T, Suzuki M, Zhou SY et al : Temporal lobe gray matter in schizophrenia spectrum: A volumetric MRI study of the fusiform gyrus, parahippocampal gyrus, and middle and inferior temporal gyri. *Schizophr Res* 87 : 116-126, 2006
 - 29) Takahashi T, Suzuki M, Zhou SY et al : Morphologic alterations of the parcellated superior temporal gyrus in schizophrenia spectrum. *Schizophr Res* 83 : 131-143, 2006
 - 30) Takahashi T, Suzuki M, Tsunoda M et al : Association between the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and brain morphology in a Japanese sample of schizophrenia and healthy comparisons. *Neurosci Lett* (in press)
 - 31) Webster MJ, Weickert CS, Herman MM et al : BDNF mRNA expression during postnatal development, maturation and aging of the human prefrontal cortex. *Dev Brain Res* 139 : 139-150, 2002
 - 32) World Health Organization : The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: diagnostic criteria for research. WHO, Geneva, pp95-97, 1993

* * *

特集：初期精神病—臨床的、神経生物学的観点から

203-210

精神病への早期介入と脳構造画像研究

鈴木道雄¹⁾⁴⁾、川崎康弘¹⁾⁴⁾、高橋努¹⁾⁴⁾、住吉太幹¹⁾⁴⁾
 西山志満子¹⁾²⁾⁴⁾、松井三枝³⁾⁴⁾、倉知正佳²⁾⁴⁾、数川悟⁵⁾

Key words : early intervention, early psychosis, schizophrenia, magnetic resonance imaging, progressive change

1. はじめに

近年、統合失調症などの精神病への早期介入活動が国際的に活発化しており、本邦においても急速に関心が高まっている。我々の関心が刺激されている理由としては、臨床的には、早期介入によって、精神病の重症度軽減、長期予後の改善、あるいは発症自体の遅延さらには予防が可能になるかもしれないということがある。また研究の面では、精神病の発症機序や病因を解明することにつながるという期待がある。

これまで富山大学附属病院神経精神科は、統合失調症の早期診断・早期治療のための、地域における中核施設のひとつとして、臨床および研究活動を行ってきた。研究面では、主として早期の統合失調症患者を対象に生物学的研究を推進し、統合失調症スペクトラムの脳形態学的基盤^{16) 18)}、精

神病未治療期間 duration of untreated psychosis (DUP) が脳構造に及ぼす影響²⁰⁾、脳構造画像の臨床的補助診断への応用可能性^{7) 9) 15)}、などを検討してきた。また2006年からは、精神病の発症リスクが高いと考えられる若年者を対象とした新たな臨床サービスである、Consultation and Support Service in Toyama (CAST) for At Risk Mental Stateを開始している。

本稿では、CASTサービスの概要と現況、および筆者らの脳構造画像研究の若干の成果とともに、早期精神病の脳構造画像所見、特に進行性変化についてまとめ、その臨床的意義にも言及したい。

2. CAST サービス

CASTは2006年10月から、富山大学附属病院神経精神科と富山県心の健康センター（精神保健

Early Intervention in Early Psychosis and Structural Brain Imaging

- 1) 富山大学大学院医学薬学研究部・神経精神医学講座〔〒930-0194 富山市杉谷2630〕Michio Suzuki, Yasuhiro Kawasaki, Tsutomu Takahashi, Tomiki Sumiyoshi, Shimako Nishiyama : Department of Neuropsychiatry, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan
 - 2) 富山大学大学院医学薬学研究部・精神科早期治療開発講座 Masayoshi Kurachi : Department of Psychiatric Early Intervention, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences.
 - 3) 富山大学大学院医学薬学研究部・心理学講座 Mie Matsui : Department of Psychology, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences.
 - 4) 科学技術振興機構・CREST : CREST, JST
 - 5) 富山県心の健康センター Satoru Kazukawa : Toyama Prefectural Mental Health Centre.
- 【鈴木道雄 E-mail : suzukim@med.u-toyama.ac.jp】

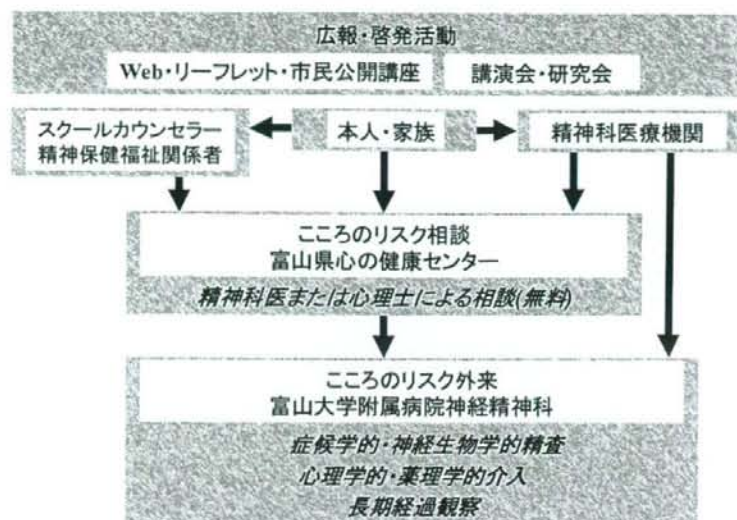


図1 CASTサービスの概要

福祉センター)が協同で開始したものであり、富山大学と富山県の連携事業のひとつでもある。原則として、Yungら²⁰⁾の基準により精神病発症高危険状態 at risk mental state (ARMS)と診断された、15～30歳の若者を対象としている。

1. サービスの目的

本サービスに特化した主な目的は以下のようである。

① ARMSが疑われる思春期・青年期の若者やその家族に対して、専門家による相談、診断、治療の機会を提供する。

② 副次的な目的として、すでに精神病を発症している患者に対して、エビデンスに基づいた医療をできるだけ早期に受けられるようにする (DUPを短縮する)。

③ 統合失調症の発症リスクの生物学的基盤の解明に貢献する。

④ 統合失調症前駆状態の、新しくかつより良い診断および治療法の開発に資する。

2. サービスの概要

CASTサービスは、富山県心の健康センターにおいて行われる「こころのリスク相談」と、富山

大学附属病院神経精神科に開設した専門外来である「こころのリスク外来」という、ふたつの活動から成っている (図1)。

① こころのリスク相談

「こころのリスク相談」は、精神科医または心理士が富山県心の健康センターに出向き、事前に電話予約を受け付けた15～30歳の相談者に対し、無料で相談業務を行う。現状では、毎週1回(半日)、2人までとしており、自らの相談だけでなく、家族や学校関係者など周囲の人からの相談も受け付けている。精神科医療機関以外の場所にARMS専門の相談窓口を設け、アクセスを容易にしていることが、本サービスの第一の特徴である。これは、有名なメルボルンのPACE (Personal Assessment and Crisis Evaluation) クリニックが、若者の集まりやすいショッピングセンター内に置かれていることを参考にした点である。

この相談においてARMSに該当すると考えられた場合は、説明と同意の下で、「こころのリスク外来」を受診していただく。ARMSに該当せず、カウンセリングの継続が望ましい場合は、富山県心の健康センターで行っている通常の精神保健福祉相談などの利用を促す。また、すでに明らかな精神病状態にあるなど、速やかに治療導入が必要

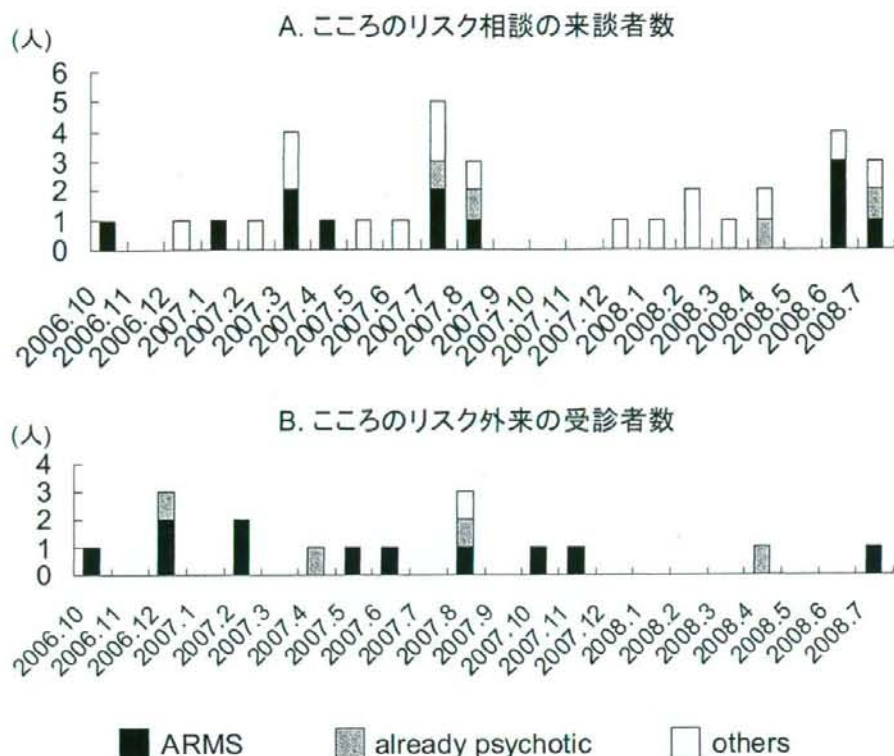


図2 2006年10月～2008年7月におけるCASTサービスの利用者数

な場合は、富山大学附属病院を含めた精神科医療機関に紹介している。

②こころのリスク外来

「こころのリスク相談」からの受診者、ARMSの疑いで他の精神科医療機関から紹介された患者、富山大学附属病院神経精神科一般外来を受診した患者の中でARMSと考えられる者を対象に保険診療を行う。ARMSの診断には、Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS)²³⁾の日本語版(東北大学の松本らによる)を用いている。臨床症状の詳細な評価、認知機能の評価などを行うとともに、定期的な通院による長期経過観察を行う。治療的対応としては、国際早期精神病協会による臨床ガイドライン⁴⁾の前精神病期における介入に準じて、認知療法的介入を取り入れた対応と必要に応じた薬物療法を中心に行っている。同意が得られた場合に

は、脳画像検査、神経生理検査なども併用してモニタリングを行うようにしている。

3. これまでの実績

2006年10月から2008年7月までの、「こころのリスク相談」と「こころのリスク外来」の利用者数を図2に示す。

「こころのリスク相談」の相談者は合計33名(男性12名、女性21名)、平均年齢 23.2 ± 6.0 歳であった。このうちARMSと考えられた者が12名(男性5名、女性7名)、平均年齢 22.2 ± 7.9 歳であり、すでに統合失調症を発症していると考えられた者が4名、その他が17名であった。

一方、「こころのリスク外来」の受診は合計16名(男性11名、女性5名)、平均年齢 21.0 ± 4.6 歳であった。このうちARMSと診断された者が11名(男性9名、女性2名)、平均年齢 $20.3 \pm$

3.9歳であり、すでに統合失調症と診断された者が4名、その他が1名であった。

このように、CASTサービスの利用者はまだ非常に少なく、研究結果を発表できるような段階ではない。しかし、すでに統合失調症を発症しているながら、「こころのリスク相談」にアクセスする患者がある程度存在し、それらの患者はいずれも、そう簡単には精神科医療機関の直接受診につながりにくい背景を持っていたという事実は興味深い。

3. 早期精神病の脳構造画像

1. 統合失調症スペクトラムからみた統合失調症早期の病態生理

①統合失調症型（パーソナリティ）障害

統合失調症型障害（ICD-10）は、軽度なあるいは萌芽的な統合失調症様症状を特徴とするが、明らかで持続的な精神病（陽性）症状を示さないことを特徴としている²¹⁾。ICD-10の統合失調症型障害は、DSM-IV-TRの統合失調症型パーソナリティ障害にはほぼ相当する。統合失調症型（パーソナリティ）障害を有しながら、医療機関を受診しない人は多いと考えられるので、その正確な頻度は不明であるが、DSM-IV-TRによると、一般人口における有病率は約3%とされている¹⁾。

統合失調症型（パーソナリティ）障害は、統合失調症患者の親族に多く存在することが知られている。統合失調症の発症に先行して認められることもあり、その場合は前駆状態として捉えることができるが、統合失調症型（パーソナリティ）障害を有する人が統合失調症を発症する率は明らかではない。DSM-IIIにおける統合失調症型パーソナリティ障害の診断基準項目を3つ以上有する者を、平均15年間経過観察すると、40%が統合失調症を発症したことが報告されている³⁾。また、ICD-10研究用診断基準によって統合失調症型障害と診断された患者の、2年間における精神病性障害発症率は、介入法による違いを無視すると、全体で35%であったという報告もある¹⁰⁾。しかしながら、筆者らの経験からは、「典型的な特徴が2年間存在する」というICD-10の診断基準を厳密

に満たす患者は、長期間比較的安定した症状を示し、容易に統合失調症に移行しないようである。

②統合失調症型障害と統合失調症の脳形態の比較
筆者らのグループは、統合失調症型（パーソナリティ）障害と統合失調症に共通する神経生物学的特徴は、統合失調症スペクトラムに共通して存在する脆弱性に関わる変化を表すと考えられ、両者の相違点からは、統合失調症の発症、すなわち精神病症状顕在化の脳内機序を明らかにできる可能性がある、という観点から、磁気共鳴画像（MRI）により両者の脳形態の比較検討を行ってきた¹⁶⁾。その結果はすでに発表済みのため要点のみ示す。対象としたのは、統合失調症型障害（ICD-10）および統合失調症いずれも平均年齢が25歳前後、統合失調症の平均罹病期間は4年未満の比較的早期の患者である。

まずKawasakiら⁶⁾のVoxel-based morphometry (VBM)による比較では、健常者と比較して、統合失調症型障害患者では左の下前頭回、島回、上側頭回、内側側頭葉の灰白質の有意な減少が認められたのに対し、統合失調症患者では、これらの領域に加えて、内側前頭葉領域の灰白質減少が顕著で、右の下前頭回や内側側頭葉、左の背外側前頭葉領域にも変化が広がっていた。

次にmanual tracingによる関心領域法を用いた結果の概略を示す。扁桃体と海馬の体積は、統合失調症型障害患者、統合失調症患者のいずれにおいても、左右ともに健常者より有意に小さかった¹⁶⁾。前頭前野を脳回ごとに細分化した計測では、統合失調症患者では、健常者と比較して、広範囲な灰白質体積減少が認められたのに対し、統合失調症型障害患者では、灰白質体積減少はほとんどみられず、むしろ両側の中前頭回の灰白質体積および前頭前野全体の灰白質体積は有意に増加していた¹⁶⁾。

③統合失調症スペクトラムからみた統合失調症の発症機構と防御因子

上記の結果から、扁桃体および海馬の体積減少は、統合失調症スペクトラムに共通の形態学的基盤であると考えられる。一方、前頭前野の所見からは、統合失調症においては、前頭前野の異常が存在することが精神病症状の顕在化に決定的な役割を果たしていることが示唆される。逆にいうと、

統合失調症型障害においては、前頭前野が保たれていることが頭在発症に対して防御的に機能している可能性が想定され、今後の検討に値するものと考えている¹⁷⁾。

2. 統合失調症前駆期における進行性脳構造変化

ARMSを対象とした、発症前後の進行性脳構造変化に関する研究結果がわずかだが報告されている。メルボルン大学のPantelisら¹¹⁾の報告によると、後に精神病に移行した10例（うち5例が統合失調症）において、1回目（移行の平均172日前）と2回目（移行の平均202日後）のMRIの比較により、左の海馬傍回・紡錘状回、眼窩前頭葉、小脳、両側の帯状回に進行性の灰白質減少がみられた。重複する対象のT1強調画像を用いて、脳表面の微細な経時的収縮から灰白質の減少を解析した結果によると、後に精神病に移行した12例（うち4例が統合失調症）では、両側の前頭前野と後頭極により顕著な収縮が認められた¹³⁾。バーゼル大学のBorgwardtら²⁾は、3年間の経過観察により統合失調症を発症したARMSの10症例について、1回目（発症の平均232日前）と2回目（発症の平均802日後）のMRIの比較を行い、右の眼窩回、左の直回、右の下側頭回、上前頭回、上頭頂小葉、左の楔前部、右の小脳の灰白質体積減少を報告している。

これらの進行性脳構造変化、とくに前頭前野の変化が統合失調症の発症に関わる可能性が示唆されるが、さらに検討が必要である。

3. 統合失調症の発症後早期における進行性脳構造変化

① DUPと進行性脳構造変化

DUPに関する最近の2つのメタ解析^{8) 12)}によると、DUPが長いほど、6ヵ月後の臨床症状、全体的機能、12ヵ月後の臨床症状、全体的機能、QOL、社会機能が不良であり、また寛解に至りにくいこと、またDUPが長いと治療開始時の陰性症状が強く、DUPが短いほど臨床症状などを指標にした抗精神病薬に対する反応が良好であることが示されている。

DUPが転帰に影響するメカニズムは不明であ

るが、ひとつ仮説として、未治療である間に、精神病に伴う神経生物学的変化が進行することが想定されている。DUPと磁気共鳴画像(MRI)などによる脳形態との関連を検討した研究報告を表1に示す。有意な関連を認めている研究報告はそれほど多くないが、いくつかの報告が左上側頭回の体積減少との相関を認めている。

Takahashiら²⁰⁾は、罹病期間が5年以内の統合失調症患者38例のDUPを後方視的に調査し、MRIの関心領域法によって計測した脳体積との関連を検討した。DUPの平均値は6.6月、中央値は2.0月であった。前頭葉と側頭葉の構造を細分化して計測した体積のうち、左上側頭回の一部である側頭平面（聴覚連合野）の灰白質体積とDUPの間に有意な負の相関が認められた(図3)。この結果は、疾患初期の特に未治療期間において、進行性の病的過程が進行することを示唆するとともに、DUPを短縮することにより、生活機能低下の背景にあるかもしれない進行性変化を防止することに役立つ可能性を示している。

②上側頭回灰白質の縦断的体積変化

上側頭回は内側側頭葉や前頭前野とともに、統合失調症の脳画像研究において注目されてきた脳部位であり、その体積減少が幻聴や思考障害と関連することが報告されている。Takahashiら¹⁹⁾も、統合失調症型障害と統合失調症の患者において上側頭回灰白質の体積を計測したところ、いずれの患者群においても健常者より有意に減少していた。上側頭回を細分化すると、統合失調症型障害と統合失調症のいずれにおいても、左の側頭平面と両側の上側頭溝に接する外側部分の後方部の体積が有意に減少しており、統合失調症患者ではさらに両側のHeschl横回の体積も減少していた。

初回エピソード統合失調症患者の縦断的研究において、左上側頭回体積、その中でも左側頭平面体積と左Heschl回体積が進行性に減少することが報告されている⁵⁾。このような変化は慢性例では乏しいようである。筆者らは、初回エピソードの統合失調症患者18名、統合失調症型障害患者13名、健常者20名において、2～3年の間隔でMRIを撮像し、上側頭回の進行性変化について検討した。その結果、初回エピソードの統合失調症

表1 DUPと脳形態との関連

著者(年)	対象	方法	所見
Keshavan et al. (1998)	初発統合失調症 (17例)	MRI (2.6mm厚)	左上側頭回体積がDUPと負の相関
Madsen et al. (1999)	初発統合失調症 (17例)	CT (8mm厚)	前頭葉脳溝開大がDUPと相関
Fannon et al. (2000)	初発精神病 (37例)	MRI (1.5mm厚)	全脳, 側頭葉, 側脳室体積はDUPと相関なし
Hoff et al. (2000)	初発統合失調症 (50例)	MRI (5mm厚)	全脳, 側頭葉, 側脳室体積はDUPと相関なし
Hietala et al. (2003)	初発統合失調症 (16例)	MRI (5mm厚)	全脳, 前頭葉, 側頭葉, CSF体積はDUPと相関なし
Ho et al. (2003)	初発統合失調症 (156例)	MRI (1.5mm厚)	全脳, CSF体積はDUPと相関なし
Ho et al. (2005)	初発統合失調症 (105例)	MRI (1.5mm厚)	海馬体積はDUPと相関なし
Lappin et al. (2006)	初発精神病 (81例)	MRI (VBM法)	左側頭および後頭葉領域の灰白質がDUPと負の相関
Takahashi et al. (2007)	発症後5年以内 統合失調症(38例)	MRI (1.0mm厚)	左側頭平面灰白質体積がDUPと負の相関

CSF, cerebrospinal fluid; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; VBM, voxel-based morphometry

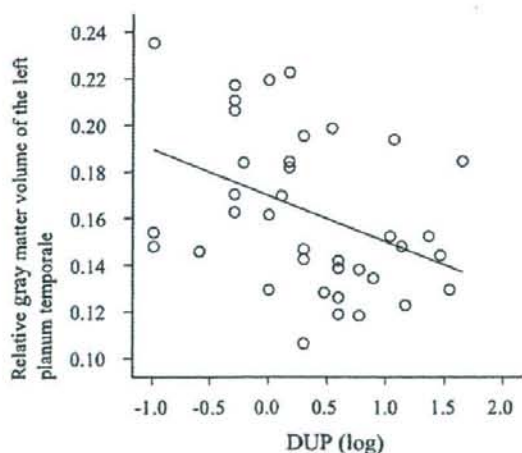


図3 DUP (log 変換した値) と左側頭平面灰白質体積との関係

年齢, 発症年齢, 服薬状況を統制した偏相関関係 $r = -0.589$, $p < 0.001$, $N = 38$

患者において, 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たが, 統合失調症型障害患者と健常者においては有意な変化はなかった

(Takahashiら, 未発表データ)。この所見も, 活動期の精神症状と神経生物学的変化の進行との関連を示唆するものである。

このような統合失調症早期の進行性変化は, 上側頭回のみならず, 前頭前野においても報告されており^{13) 14)}, 解剖学的分布や生じる時期等についてさらに検討が必要である。また今後は, 上記のような神経生物学的な所見を統合失調症の早期診断の指標として利用できるか, 進行性脳病態に対する治療的アプローチは可能か, それによって予後が改善するか, といった点についても検討していくことが重要と思われる。

4. まとめ

① CASTにおける初期の経験から, 精神病発症の高危険状態にあると考えられ, かつ援助を求めている患者に特化したサービスにより, 統合失調症の早期発見・早期治療が促進されると考えられる。

②高危険状態の診断および治療の改善のため

に、臨床サービスと研究を並行して進めることがより有意義と考えられる。

③思春期における前頭前野の構造的・機能的変化が、精神病症状の発症に重要な役割を演じることが示唆される。

④統合失調症の初期には、上側頭回を含む領域に進行性の構造変化が生じ、それが経過に影響するかもしれない。


⑤進行性変化の解剖学的局在や時間経過、およびその原因については、いまだに不明な点が多く、なお十分な検討を要する。

⑥統合失調症の初期あるいは最初期における神経生物学的変化の、診断や治療における意義については今後の研究課題である。

文 献

- 1) American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Text revision (DSM-IV-TR). Washington DC, APA, pp697-701.
- 2) Borgwardt S, McGuire PK, Aston J, et al (in press) Reductions in frontal, temporal and parietal volume associated with the onset of psychosis. *Schizophr Res*.
- 3) Fenton WS, McGlashan TH (1989) Risk of schizophrenia in character disordered patients. *Am J Psychiatry*, 146 : 1280-1284.
- 4) International early psychosis association writing group (2005) International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry*, 187 (suppl. 48) : s120-124.
- 5) Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, et al (2003) Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 60 : 766-775
- 6) Kawasaki Y, Suzuki M, Nohara S, et al (2004) Structural brain differences in patients with schizophrenia and schizotypal disorder demonstrated by voxel-based morphometry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 254 : 406-414.
- 7) Kawasaki Y, Suzuki M, Kherif F, et al (2007) Multivariate voxel-based morphometry successfully differentiates schizophrenia patients from healthy controls. *NeuroImage*, 34 : 235-242.
- 8) Marshall M, Lewis S, Lockwood A, et al (2005) Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry*, 62 : 975-983.
- 9) Nakamura K, Kawasaki Y, Suzuki M, et al (2004) Multiple structural brain measures obtained by three-dimensional magnetic resonance imaging to distinguish between schizophrenia patients and normal subjects. *Schizophr Bull*, 30 : 393-404.
- 10) Nordentoft M, Thorup A, Petersen L, et al (2006) Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder for first-contact patients included in the OPUS trial. A randomized clinical trial of integrated treatment and standard treatment. *Schizophr Res*, 83 : 29-40.
- 11) Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, et al (2003) Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis : a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*, 361 : 281-288.
- 12) Perkins DO, Gu H, Boteva K, et al (2005) Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia : a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 162 : 1785-1804.
- 13) Sun D, Phillips L, Velakoulis D, et al (in press) Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in 'at risk' individuals. *Schizophr Res*.
- 14) Sun D, Stuart GW, Jenkinson M, et al (in press) Brain surface contraction mapped in first-episode schizophrenia : a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Mol Psychiatry*.
- 15) 鈴木道雄, 川崎康弘, 中村主計, ほか (2007) 統合失調症の補助診断法としての三次元磁気共鳴画像 (MRI) の有用性. *精神医学*, 49 : 279-284.
- 16) 鈴木道雄, 高橋 努, 周 世昱, ほか (2007) 脳形態異常からみた統合失調症の発症機構. *脳と精神の医学*, 18 : 189-196.
- 17) 鈴木道雄, 高橋 努, 周 世昱, ほか (2008) 統合失調症—脳画像研究からみた発病脆弱性と統合失調症型障害における顕在発症防御機構—. *臨床精神医学*, 37 : 377-384.

- 18) Suzuki M, Zhou S-Y, Takahashi T, et al (2005) Differential contributions of prefrontal and temporolimbic pathology to mechanisms of psychosis. *Brain*, 128 : 2109-2122.
- 19) Takahashi T, Suzuki M, Zhou S-Y, et al (2006) Morphologic alterations of the parcellated superior temporal gyrus in schizophrenia spectrum. *Schizophr Res*, 83 : 131-143.
- 20) Takahashi T, Suzuki M, Tanino R, et al (2007) Volume reduction of the left planum temporale gray matter associated with long duration of untreated psychosis : a preliminary report. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 154 : 209-219.
- 21) World Health Organization (1993) The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders : diagnostic criteria for research. World Health Organization, Geneva, pp95-97.
- 22) Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, et al (2003) Psychosis prediction : 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res*, 60 : 21-32.
- 23) Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, et al (2005) Mapping the onset of psychosis—the Comprehensive Assessment of At Risk Mental States (CAARMS). *Aust NZ J Psychiatry*, 39 : 964-971.


 巻頭言

精神病早期介入は是か非か

鈴木道雄

精神病への早期介入活動が国際的に活発化している。国際早期精神病協会による International Conference on Early Psychosis は今年で第6回を数えるし、専門学会に限らず、国際学会における早期介入に関する研究発表は非常に増えている。2007年には Early Intervention in Psychiatry という専門誌も発刊された。わが国においても、早期介入や発症予防への関心が、かつてなく高まっているように見える。早期介入をテーマに、学会でシンポジウムが相次いで企画され、雑誌で特集が生まれ、関連書籍が出版され、研究班が組織されるようになった。前駆状態の専門外来も開設されつつある。今さら「早期介入は是か非か」などと問う意味は乏しいのかもしれない。しかし、そのような議論がまだあることは事実である。また、早期介入の展開が一般精神科臨床にまで浸透しているとはいえず、むしろ戸惑いをもって迎えられる面もあるのではなかろうか。

早期介入といっても、精神病症状(陽性症状)が顕在化してからの介入と、DSM-IVなどの診断基準を満たすには至らないが、精神病発症リスクが高い状態(前駆期と考えられる状態)に対する介入に分けられる。実践の場面では、これらの2つが画然と区別され得るものではないが、前者は早期発見・早期治療という二次予防的介入であるし、後者は発症予防を視野に入れた一次予防的介入といえる。統合失調症において、顕在発症から治療を開始するまでの期間、すなわち精神病未治療期間 duration of untreated psychosis (DUP) が長いほど転帰が不良であることは、メタ解析によってもほぼ確認

されており、早期発見・早期治療の重要性は広く認識されている。統合失調症が慢性的経過をたどり、長期にわたり生活機能を損なうことの多い疾患であることを考えれば、前駆症状を呈する時期に適切な治療を施すことによって、顕在発症を予防するという発想が生じるのは自然なことといえる。ここでは精神病症状が顕在化する前の介入に話を絞る。

前駆状態を対象とした研究の推進は、統合失調症の発症機序や疾患早期に進行すると考えられる神経生物学的変化の解明から、病因の解明にもつながると期待される。それらの研究成果に基づいて、症候学的診断にとどまらない早期診断法や、より病態に即した早期治療法を開発できれば、長期予後の改善が望めるし、発症予防の可能性もより現実的となるであろう。このような研究の意義を否定する者は少ないと思われるが、それでは早期介入がもろ手を挙げて受け入れられていない理由は何であろうか。

第一は診断の問題である。前駆期における介入への異論、反論のほとんどは、その診断の不確かさから発しているといえる。ほぼ国際的標準となっている前駆状態の診断基準は、世界初の前駆状態専門クリニックであるメルボルのPACE(Personal Assessment and Crisis Evaluation)クリニックのYungら(1996)によるものだが、それは①軽微な(閾値下の)陽性症状、②短時間で自然に消退する一過性の精神病症状、③遺伝的リスクに生活機能低下を伴う、のいずれかに該当する場合を、精神病発症リスクが高い状態[いわゆる at-risk mental state (ARMS)]とする。この基準が介入対象を明

確にし、世界的な早期介入活動促進の大きな原動力となってきたことは事実である。しかし、この基準により ARMS と診断されても、その後の1年間に精神病に移行する率は20~40%程度と報告されており、かなりの率で偽陽性(前駆症状類似の症状を示すが、実際には精神病を発症することのない一群)が存在すると考えられる。

第二に、治療に関しては、我々はまだ前駆状態に適した薬物が何であるかを知らない。第二世代抗精神病薬の有効性を示唆する報告があるとはいえ、前駆状態に抗精神病薬を使用することに、リスクを上回るベネフィットがあるかはまだ明確ではない。とりわけ偽陽性であるかもしれない者に、第二世代薬といえども有害作用を有する抗精神病薬を投与することは、研究としては成立し得ても、一般臨床では倫理的に許容されないという議論になる。認知療法家は、だからこそ認知(行動)療法が推奨されると説くが、その効果も確立したものとはいえないし、どこでも日常的に行うのは難しい面がある。また発症リスクが実際にはない者に対して、それを説明することによって生じ得るスティグマについての懸念は当然のことであろう。

しかしながら、逆に上記の20~40%という精神病移行率は無視できるものではなく、それだけのリスクがあるとみなされる者を放置してよいとはもはや考えられない。また、ここでいう早期介入は一般市民を対象にするのではなく、あくまでなんらかの形で精神科医療に対して援助を求めてきた、いわゆる help-seeking な人を対象にするものである。後に精神病を発症するか否かにかかわらず、それらの「患者」が感じている苦痛に対する治療が必要である。実際、このような苦痛を放置すれば自殺などにも結びつき得るので、積極的対応が重要である。しかしその際には、なるべく非侵襲的な治療環境の整備と、スティグマに配慮した注意深い心理教育が要求されるであろう。早期介入により、発症リスクの軽減あるいは顕在発症の予

防も当然ながら期待されるのであるが、これについては上記のような診断的制約の中で、敢えて臨床試験を行いながら検証していくことが必要である。

早期介入によるメリットの1つとして、介入しながら発症に至った場合でも、DUPを最短にすることができ、治療開始の遅れに伴うさまざまな心理社会的ダメージを防ぐことができると指摘されている。実際にそのような患者が薬物療法の必要性を容易に受け入れ、入院を必要とせず、仕事や学業の中断や社会的関係を損なうことなしに、穏やかに精神病エピソードとしての治療に導入され得たことが報告されている。

前駆期介入の臨床指針として、国際早期精神病協会による臨床ガイドライン(2005)がある。それによると、前精神病期における介入の実際として、精神状態の十分な評価と経過観察、抑うつや不安などの随伴症状に対する治療と生活面のサポート、閾値下の症状についての心理教育と対処スキルの向上促進、家族への教育とサポートなどがある。また抗精神病薬の投与は通常、精神病症状が明らかになるまでは行わず、症状の切迫性などから必要と判断される場合のみ例外的に考慮される。その場合は非定型抗精神病薬の短期間少量の「試験的投与」をまず行うべきで、有効であれば、十分な説明と同意に基づき、維持療法を行った後に漸減中止としている。

こうしてみると、現時点における早期介入の問題は、是か非かという二者択一の問題ではなく、実施に必要な準備がどの程度なされているかによって、どこまで踏み込んで有益性を引き出せるかという相対的な問題であると思われる。早期介入の長期的な効果には未知数の面があることは事実だが、積極的に取り組むべき課題として認識することが重要であることを結論としたい。

(富山大学大学院医学薬学研究部 神経精神医学講座)