

統合失調症早期介入の基本概念と診断・治療における課題

鈴木道雄*

抄録：統合失調症などの精神病性障害に対し、顕在発症予防を視野に入れた前駆期からの早期介入が試みられるようになってきている。本稿では、早期介入の基本的概念である精神病未治療期間（DUP）および治療臨界期の意義と、その生物学的背景として想定されている進行性脳病態を示唆する脳構造画像研究の報告を概観した。また発症危険性の高まった状態（ARMS）を対象に展開されている、前駆期の診断および治療の国際的動向と問題点についてもまとめた。

臨床精神薬理 12 : 383-392, 2009

Key words : schizophrenia, DUP, early detection, early intervention, progressive brain change

I. はじめに

統合失調症などの精神病に対する早期介入は、精神病症状（陽性症状）が顕在化してからの早期診断・早期治療（二次予防的介入）と、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV（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）に対して、顕在発症予防を意図して行う介入（一次予防的介入）に分けられる。前者すなわち初回エピソード精神病に対する治療的介入を早期に行うのは異論のないところである。また統合失調症が慢性的経過を辿り、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であるが、前駆状態に対する介入には、以下に述べるように議論が多い。ともあれ、発症予防を視野に入れた介入が盛んになってきた背景には、後述するように、特定の徴候を持つ者を（臨床的）ハイリスクとして捉えうることが示され、臨床において取り組めるようになってきたことがある。また脳画像研究など生物学的研究による知見も、早期介入の重要性を示唆するものが増えている。

本稿では、精神病早期介入に関する基本的な概念とそれらの生物学的な背景、および前駆期介入における診断・治療の問題点や課題について考えてみたい。早期介入活動は、統合失調症を中心とした精神病性障害にとどまらず、気分障害やその他の精神障害にも範囲を広げつつあるが、ここでは統合失調症に限定して述べる。

II. 精神病未治療期間 duration of untreated psychosis (DUP)

1. DUP と転帰

DUP とはいくまでもなく、統合失調症などの精神病が発症してから、適切な治療が開始されるまでの時間的遅れのことである。DUP に対し

Early intervention in schizophrenia : basic concepts and problems in diagnosis and treatment.

*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 : Department of Neuropsychiatry, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences. 2630, Sugitani, Toyama 930-0194, Japan.

て、前駆期の始まりから治療開始までの期間を、疾病未治療期間 duration of untreated illness (DUI) と呼ぶ。最近、DUP についての2つのメタ解析が発表された。Marshall ら¹⁸⁾の26研究の解析によると、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、quality of life (QOL)、社会機能が不良であり、また寛解に至りにくかった。これらの関連は、病前の適応レベルでは説明されなかった。Perkins ら³¹⁾の43研究の解析においても、DUP が長いと治療開始時の陰性症状が強く、また 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り、この効果は病前適応レベルを統制しても持続した。精神病の始まりは後方視的に決定せざるを得ないので、DUP 測定の正確さには限界がある⁷⁾。とはいえ、このような DUP と転帰との有意な関連は、DUP の短縮が予後の改善につながることを示唆するものであり、統合失調症に対する早期介入の重要な根拠となっている。

ところで、本邦では DUP の調査報告はごく限られており⁴⁾、DUP に影響している要因には国や地域による差異が予想されるので、有効な早期介入を推進するために、今後の調査が必要である。

2. 早期介入と DUP

上記のような DUP と転帰との有意な関連は必ずしも両者の因果関係を表すものではなく、元来予後不良の患者は治療に導入されにくいいため DUP が長期化しやすい、という議論が以前からある。このような疑問に対して、早期介入により DUP の短縮を図り、初回エピソード患者の転帰がどのように変わるかを検討することで、一定の答えが得られると考えられる。北欧における早期介入プロジェクトである TIPS (early Treatment and Intervention in Psychosis) study からの報告は、早期介入により DUP を短縮できることを示すとともに、DUP 短縮に伴い、治療開始時の臨床症状と自殺行動、1年後の陰性症状と社会機能、2年後の陰性症状が改善することを示しており²⁹⁾、早期介入の効果を支持するものとなっている。

3. DUP と脳構造変化

DUP が転帰に影響するメカニズムは不明である。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に示すが、有意な関連を認めている研究報告は意外と少ない。全脳や前頭葉、側頭葉のように、大まかな解剖学的区分による脳体積との関連は見出されていない。しかし、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^{13,14)}。筆者らも、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前頭葉と側頭葉の構造の体積との関連を検討した³⁰⁾。その結果、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。これらの相関は、疾患初期の特に未治療期間において病的過程が進行するという仮説を支持している。

Ⅲ. (治療) 臨界期 critical period

1. 臨界期の概念

統合失調症の多くの症例において、社会的機能などの悪化は発症初期に生じ、発症後2～5年の間に安定化する (plateau effect)。再発は最初の2年間に高率に起こり、4分の3近くが5年以内に生じる。患者本人や家族への心理社会的影響は発症早期に生じる。自殺リスクは発症後2～3年以内が高い。これらの臨床的事実に基づいて、発症初期の数年間を、予後を決定する重要な時期として (治療) 臨界期と呼ばれている³⁾。DUP を短縮し、臨界期に重点的な介入を行って、社会機能の悪化や心理社会的なダメージを最小限にし、再発や自殺を防ぐということが早期介入の理念である。重点的介入を行うべき期間は、発症からの5年間と見積もられている²⁹⁾。

2. 臨界期における脳構造変化

DUP とも重なることだが、臨界期に相当する発症早期に神経生物学的変化が進行することが報告されている。Kasai ら¹²⁾によると、13例の初回エピソード統合失調症患者において、1.5年の間に、左上側頭回体積、中でも左側頭平面体積と左

表1 DUPと脳形態との関連

著者(年)	対象	方法	所見
Keshavan et al. (1998) ¹³⁾	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) ¹⁴⁾	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) ³⁸⁾	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

Heschl 回体積が減少した。この所見は、前述の左上側頭回や側頭平面体積とDUPとの関連とも一致する。また、最近の初回エピソード患者における縦断的検討からは、灰白質体積減少は主に前頭葉と側頭葉に生じるようである^{27,31)}。van Harenら^{40,41)}は45歳頃まで(発病からおおよそ20年間)灰白質減少が続くことを報告しているが、発病初期により重点的に生じると考える研究者が多い。初回エピソード患者に、haloperidolを投与した場合は脳体積の減少が進行するのに対し、olanzapineを投与した場合は脳体積が維持されるという報告¹⁷⁾などからは、治療によって臨界期における神経生物学的変化の進行を阻止できる可能性が示唆される。

IV. 前駆期における進行性脳病態

近年、初回エピソードより早期の、at risk mental state (ARMS) の患者を対象とした生物学的研究が盛んになりつつある。ARMSの定義については後述する。ARMSのMRI研究の概略を

表2に示す。メルボルン大学からの報告によると、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voxel-based morphometry (VBM) による縦断的比較により、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²⁹⁾。白質では左前頭後頭束の減少が観察された⁴³⁾。また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、両側の前頭前野により顕著な収縮が認められた³⁵⁾。さらに、バーゼル大学からは、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VBMによる比較の結果、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が報告されている⁴⁾。

前駆状態における縦断的な脳画像研究はまだ数少なく、十分な結論を引き出すには至らないが、

表2 ARMSにおけるMRI研究

横断的研究	縦断的研究
・発症群で右の海馬・海馬傍回、上側頭回、下前頭回、両側の帯状回の灰白質減少 (Pantelis ら, 2003)²⁹⁾ ・左の上側頭回後方部と島、後部帯状回と楔前部の灰白質減少、発症群で右の島と上側頭回前方部の灰白質がより減少 (Borgwardt ら, 2007) ・発症群で下垂体体积増大 (Garner ら, 2005)¹⁰⁾ ・発症群で前頭葉白質の増加 (Walterfang ら, 2008)¹³⁾ ・発症群で脳梁膝前方部の幅の減少 (Walterfang ら, 2008)¹⁴⁾	・発症前後に左の海馬傍回・紡錘状回、眼窩前頭葉、小脳、両側の帯状回に進行性灰白質減少 (Pantelis ら, 2003)²⁹⁾ ・近親者の発症前に左下側頭回、鈎回、右小脳の進行性灰白質減少 (Job ら, 2005) ・発症前後に左前頭後頭東体積の減少 (Walterfang ら, 2008)¹³⁾ ・発症前後に右の眼窩回、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 (Borgwardt ら, in press)¹⁾ ・側頭平面、側頭極平面および上側頭溝に接する部分の後方部体積が減少 (Takahashi ら, in press)³⁰⁾ ・発症前後に右前頭前野の灰白質減少 (Sun ら, in press)³⁵⁾

Takahashi ら³⁰⁾のメルボルン大学のサンプルを用いた関心領域法による上側頭回の体積計測においても、後に精神病に移行した12例のARMS（うち4例が統合失調症）では側頭平面、側頭極平面および上側頭溝に接する部分の後方部の体積が進行性に減少していた。上記のような所見は、精神病に移行していないARMS患者には認められていないので、陽性症状が顕在化する前からすでに精神病に関連した進行性の病的過程が生じている可能性が高い。前駆期の長さが帯状回や島回の灰白質減少などと相関したという報告もある¹⁵⁾。とすれば、前駆期も含めて臨界期と考えるのが妥当であろう。生物学的観点からは、進行性脳病態をより早期に抑制し、顕在発症予防に結び付けることが、前駆期に対する介入の潜在的意義ということになるかもしれない。

V. 前駆期介入における診断の問題

1. 発症危険性の高まった状態 (ARMS) の診断

DSM-IV-TRなどの操作的診断基準では、陽性症状がある程度の強さに達し、また一定期間持続した場合に、統合失調症という診断が可能となる。前駆症状は特異的とはいえないため、診断基準においては考慮されていない。世界初の前駆状態専門クリニックであるPACE (Personal Assessment and Crisis Evaluation) clinic (メルボルン) のYung ら⁴⁸⁾は、前駆状態を操作的に診断するために、ARMSあるいはultra high risk (UHR)の基準を開発した。その内容を表3に示す。ここでは、“prodromal”という後方視的概念に替わり、前方視的な“at risk”という用語が用いられる。このPACEのUHR基準は、早期介入の分野で国際的にほぼ共通の基準として用いられている。

ただし、注意が必要なのは、ここでいうリスクは必ずしも統合失調症の発症リスクを意味しないことである。それは、はっきりした精神病状態へ発展するリスクということであり、統合失調症以外に、急性一過性精神病、精神病像を伴う気分障害など多くの疾患が該当する。そのような精神病症状を呈する疾患の早期を総称して、早期精神病 early psychosis という。これは前方視的な早期介入のための実践的概念であり、統合失調症に特異的な前駆状態の診断を目指すという方向とは異なるものである。

UHR基準に合致する者の経過を観察すると、当初PACE clinicでは1年間に約40%が精神病へ移行することが報告され、他の施設でもほぼ同様の移行率が報告されていた⁵⁰⁾。これは、この基準を用いることのそれなりの妥当性を示す一方で、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）が存在することも意味するものであった。PACE

表3 At Risk Mental Atate (ARMS) の診断基準 (“ultra high risk” 基準) (Yung ら⁴⁰⁾)

グループ1：微弱な精神病症状群 (Attenuated Psychotic Symptoms)

以下の症状のうち少なくとも1つの存在：関係念慮、奇異な信念または魔術的思考、知覚障害、妄想様観念、奇異な思考や会話、奇異な行動や外見
 症状の頻度：少なくとも週に数回
 精神状態の変化は少なくとも1週間以上で5年を超えない

グループ2：短期間欠型精神病群 (Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms, BLIPS)

一過性の精神病症状—以下のうち少なくとも1つの存在：関係念慮、魔術的思考、知覚障害、妄想様観念、奇異な思考や会話
 エピソードの持続は1週間以内
 症状は自然に軽快する
 BLIPSは過去1年以内に生じていなければならない

グループ3：素因と状態の危険因子

第一度親族に精神病性障害または本人が統合失調型パーソナリティ障害
 精神状態または機能に有意な低下—少なくとも1ヵ月続き5年を超えない (GAFで病前から30点の低下)
 機能低下は過去1年以内に生じている

GAF: Global Assessment of Functioning

clinicにおいては、その移行率は年々低下していることが報告されている⁵⁰⁾。この現象は、症状の持続期間がより短いうちにPACE clinicを受診する者が増えていることによってある程度説明され、より早期の介入の有効性を示唆するとともに、受診者の中にいわゆる偽陽性者が増えている可能性も指摘されている。メルボルンにおける早期介入活動が普及し、受診者の母集団がより一般化したことによって生じた変化と考えられる。

2. 精神病症状様体験 psychotic-like experiences (PLEs)

上記のような、UHR基準による精神病移行率の低下の背景には、精神病を発症することのない“健常者”を含めて、さまざまな程度のPLEsが存在するということがある。一般成人においても⁴²⁾、10代前半の若者の調査でも³²⁾、10数%という高率にPLEsが認められることが報告されている。本邦においても、三重県津市における調査で12～15歳の中学生の15.2%にPLEsが認められている²⁰⁾。思春期のこのような体験が後の精神病発症を予測することも報告されているが³²⁾、この頻度の高さからはその大半が発症には至らずに経過すると考えることができる。Yung ら⁴⁰⁾は、精神病症状を認めない者を底辺に、苦痛や機能低下を伴わないPLEsから、苦痛や機能低下を伴い周囲に

助けを求める (“help-seeking” な) PLEs、初回エピソード精神病を経て、統合失調症に至るピラミッド型の階層構造を想定している (図1)。底辺に近いほど介入の必要性は低くなるわけだが、臨床場面で行う早期介入は、help-seeking なPLEs以上の症状を有する者を対象とするというのがコンセンサスである。

VI. 前駆状態における生物学的診断

1. 前駆期における生物学的診断の意義

上記のように、偽陽性者が高率に混入することから、症候学的な前駆状態の診断には限界がある。そこで、症候学的診断を補助し、比較的短期間に症状が顕在化する群の検出や、統合失調症に特異的な前駆状態の診断に寄与するような客観的なバイオマーカーが求められる。重要なのは、病前から存在する脆弱性を診断することではなく、すでに生じている病的変化、すなわち統合失調症に固有の特徴をより早期に検出することであると考えられる³⁶⁾。

2. 発症予測のための生物学的指標

近年はARMS患者を対象にした生物学的研究が盛んに行われているが、診断指標という観点からは、ARMS患者を縦断的に観察し、発症に至

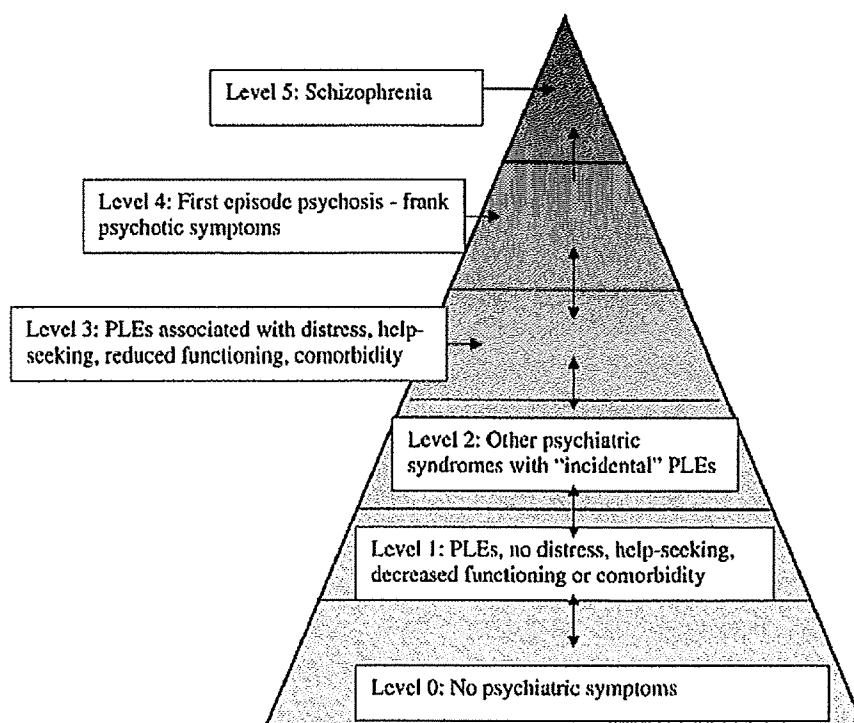


図1 Yung ら⁴⁹⁾によるサンプルの違いの理論的モデル

った群といまだ発症していない群のベースラインにおける状態を比較し、将来の発症予測に役立つ指標を見出すというデザインの研究が重要である。これまでに報告されている知見の一部を以下に記す。

認知機能では、発症に至った群において、眼窩前頭野の機能障害を示唆する嗅覚同定能力の障害が報告されている⁵⁾。また Wechsler 記憶尺度改訂版 (WMS-R) の視覚再生と言語性記憶 (特に論理的記憶) の成績低下も報告されているが^{10, 16)}、これらの所見からは記憶情報の組織化が障害されていると考えられ、やはり前頭前野の機能障害が示唆される。MRI 研究では、下垂体体積増大¹⁰⁾および脳梁膝前方部の幅の減少¹¹⁾の所見に発症予測性があると報告されている (表2)。

3. 前駆期の生物学的診断における課題

これまでの研究結果から、ARMS から顕在発症に至った群、すなわち統合失調症などの前駆期にあった患者の特徴の1つは、前頭前野の機能的異常がより明らかなことといえそうである。その背景には、前駆期に生じていることが示唆されて

いる前頭前野の進行性構造変化があると推定されるが、今後はその成立機序を含めて解明することが重要である。早期診断のためには、前頭葉の構造的・機能的変化をより効率的に検出できるように、種々のモダリティによる検討を行うことが必要と考えられる。また前述のように、前駆期から生じていると考えられる上側頭回の進行性変化についても、早期に検出することが診断に役立つかもしれない。

Ⅶ. 前駆期介入における治療の問題

前駆期の治療に関しても、まだ確立されたものはない。前駆状態に適した薬物が何であるかは不明である。以下に記すように、第2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。精神病移行率がせいぜい40%程度の、ARMS と診断される者を対象とせざるを得ない現状では、偽陽性であるかもしれない者に対して精神病のリスクを伝えることや、第2世代薬といえども有害

作用のある抗精神病薬を投与することの倫理的問題もよく指摘されるところである。ARMSに対して積極的介入を行うことについて、否定的な見解や慎重論もいまだに根強い^{30,45)}。

前駆状態の特異的診断ができない現状において、あえてARMSに対する介入を行うべきとする意見をまとめると以下ようになる^{19,22)}。すなわち、まず40%（低く見積もって10数%）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。あくまでhelp-seekingな者を対象にする限り、後に精神病を発症するかどうかにかかわらず、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り、放置すれば自殺や薬物乱用などにも結びつきかねない。またこの時期にも社会機能の低下は進行する。さらに、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。もちろん、介入による発症リスクの軽減あるいは顕在発症の予防も期待されるわけである。しかし前駆期介入に際しては、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必要である。

1. 抗精神病薬

抗精神病薬によるARMSへの無作為化介入試験は数少なく、十分な症例数について検討したものはまだない。PACE clinicにおける、低用量のrisperidoneと認知行動療法（CBT）の併用による6ヵ月間の特異的介入の効果を、支持的療法とケースマネジメントとで比較した無作為化オープンラベル試験²¹⁾では、精神病移行率の有意な低下が観察されたが、特異的介入を終了して6ヵ月後には有意差は消失した。しかしrisperidoneに対するアドヒアランス良好群では、効果が長期間維持されたという。北米の4施設から成るPRIME（Prevention Through Risk Identification, Management, and Education）studyにおけるolanzapineの無作為化プラセボ対照二重盲検試験²⁰⁾では、12ヵ月間の介入により精神病移行率の低下傾向と陽性前駆症状の有意な改善が認められ

た。また、オープンラベル試験だが、前駆症状に対するamisulpride³³⁾やaripiprazole⁴⁶⁾の効果も報告されている。しかし、最近のPACE clinicにおける低用量risperidone+CBT、プラセボ+CBT、プラセボ+支持的治療の3群による12ヵ月間の無作為化二重盲検試験では、精神病移行率に有意差は見出されなかったという⁵¹⁾。

前駆期介入の臨床指針の1つとして、国際早期精神病協会による臨床ガイドライン¹¹⁾がある。それによると、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するとしている。

2. CBT

ストレスマネジメントに加えて、ARMS患者に認められる特異的症状に対して、CBTによる心理社会的介入が行われつつある。CBTはARMSに伴う症状の軽減に効果があるとされ、薬物療法のような有害作用がないことから、ファーストラインの前駆期治療として推奨する考えがある。マンチェスターにおけるEDIE（Early Detection and Intervention Evaluation）trialからは、12ヵ月間の無作為化比較試験により、CBTによる精神病移行率の有意な低下が報告されている²⁹⁾。実際の治療技法に関しては、FrenchとMorrisonの著書⁹⁾があり、松本らによる邦訳が出版されている。しかし、効果についてはさらに検討を要するであろうし¹⁾、十分に実施できる体制構築も大きな課題である。

3. 神経保護作用

精神病のリスクのある状態に対する、より“benign”な治療法として、また前駆期にも生じていることが示唆されている灰白質減少などの進行性脳病態を防止できる可能性からも、神経保護作用を有する薬物の効果が期待されている²⁾。前述の第2世代抗精神病薬の他にも神経保護作用を示す薬物は多岐に渡る。ニューヨークのRAP

(Recognition and Prevention) programからは、ARMSから精神病への移行防止に、抗うつ薬が有効であることを示唆する結果が報告されている³⁹⁾。また ω -3脂肪酸、低用量 lithium などの効果も検討されている³⁹⁾。

4. 臨床病期モデル

近年 McGorry ら³⁹⁾は、身体医学におけるのと同様に精神医学にも臨床病期の概念を導入し、統合失調症などの精神病性障害にも臨床病期モデル clinical staging model を適用することを提唱している。それによると、病期に応じた治療法を選択することにより、遅滞なく介入が開始され、病期の進展をどの程度抑止できるかを指標に介入法の効果を評価でき、より有効かつ安全な早期介入法の開発に役立つという。また、病期に対応する生物学的異常やリスク要因を研究することにより、精神疾患の生物学的要因解明にも貢献することになる。包括的で重要な考え方であると思われる。

Ⅷ. おわりに

早期介入の重要性の背景に、疾患初期の進行性脳病態の存在が想定されることを述べたが、これは現時点では1つの仮説に過ぎないことに留意していただきたい。MRIで報告されている進行性脳体積減少はあくまで群としての有意差であり、明らかな進行性変化のみられない症例も少なからず存在する。また進行性変化が認められても、その機序や臨床的意義などは未解明である。本稿では重要な検討課題として強調して述べたものである。

早期介入活動を成功させるためには、それぞれの地域の特性に合わせて行うことが重要と考えられる。本邦における取り組みは、先進諸国に比較すると遅れていると言わざるを得ないが、近年になり ARMS をも対象とした早期介入活動が各地で開始されつつある。富山大学でも、富山県心の健康センター（精神保健福祉センター）と共同で、ARMSにある思春期・青年期の若者や家族に対して、Consultation and Support Service in Toyama for at-risk mental state (CAST) を開始

している³⁷⁾。このような活動が実を結んでいくためには、精神科医療機関だけでなく、精神保健関連諸機関、教育関係者、精神科以外の医療関係者などとの連携による、地域におけるネットワークの構築が必要である。また、全国各地に形成されつつある活動拠点が相互に連絡し、ノウハウを共有しながら早期介入活動と臨床研究を推進する全国ネットワークも重要と思われる。

文 献

- 1) Bechdolf, A., Phillips, L. J., Francey, S. M. et al.: Recent approaches to psychological interventions for people at risk of psychosis. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 256: 159-173, 2006.
- 2) Berger, G., Dell'Olio, M., Amminger, P. et al.: Neuroprotection in emerging psychotic disorders. *Early Interv. Psychiatry*, 1: 114-127, 2007.
- 3) Birchwood, M., Todd, P., Jackson, C.: Early intervention in psychosis: the critical period hypothesis. *Br. J. Psychiatry*, 172 (suppl. 33): 53-59, 1998.
- 4) Borgwardt, S. J., McGuire, P. K., Aston, J. et al.: Reductions in frontal, temporal and parietal volume associated with the onset of psychosis. *Schizophr. Res.*, 106: 108-114, 2008.
- 5) Brewer, W. J., Wood, S. J., McGorry, P. D. et al.: Impairment of olfactory identification ability in individuals at ultra-high risk for psychosis who later develop schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 160: 1790-1794, 2003.
- 6) Brewer, W. J., Francey, S. M., Wood, S. J. et al.: Memory impairments identified in people at ultra-high risk for psychosis who later develop first-episode psychosis. *Am. J. Psychiatry*, 162: 71-78, 2005.
- 7) Compton, M. T., Carter, T., Bergner, E. et al.: Defining, operationalizing and measuring the duration of untreated psychosis: advances, limitations and future directions. *Early Interv. Psychiatry*, 1: 236-250, 2007.
- 8) Cornblatt, B. A., Lencz, T., Smith, C. W. et al.: Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *J. Clin. Psychiatry*, 68: 546-557, 2007.
- 9) French, P. and Morrison, A. P.: Early detection and cognitive therapy for people at high risk of

- developing psychosis: a treatment approach. John Wiley & Sons, Chichester, 2004. (松本和紀, 宮腰哲生 訳: 統合失調症の早期発見と認知療法—発症リスクの高い状態への治療的アプローチ. 星和書店, 東京, 2006.)
- 10) Garner, B., Pariante, C. M., Wood, S. J. et al. : Pituitary volume predicts future transition to psychosis in individuals at ultra-high risk of developing psychosis. *Biol. Psychiatry*, 58 : 417–423, 2005.
 - 11) International early psychosis association writing group : International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br. J. Psychiatry*, 187 (suppl. 48) : s120–s124, 2005.
 - 12) Kasai, K., Shenton, M. E., Salisbury, D. F. 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.
 - 13) Keshavan, M. S., Haas, G. L., Kahn, C. E. et al. : Superior temporal gyrus and the course of early schizophrenia: progressive, static, or reversible? *J. Psychiatr. Res.*, 32 : 161–167, 1998.
 - 14) Lappin, J. M., Morgan, K., Morgan, C. et al. : Gray matter abnormalities associated with duration of untreated psychosis. *Schizophr. Res.*, 83 : 145–153, 2006.
 - 15) Lappin, J. M., Dazzan, P., Morgan, K. et al. : Duration of prodromal phase and severity of volumetric abnormalities in first-episode psychosis. *Br. J. Psychiatry*, 191(suppl. 51) : s123–s127, 2007.
 - 16) Lencz, T., Smith, C. W., McLaughlin, D. et al. : Generalized and specific neurocognitive deficits in prodromal schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 59 : 863–871, 2006.
 - 17) Lieberman, J. A., Tollefson, G. D., Charles, C. et al. : Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry*, 62 : 361–370, 2005.
 - 18) Marshall, M., Lewis, S., Lockwood, A. et al. : Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch. Gen. Psychiatry*, 62 : 975–983, 2005.
 - 19) McGlashan, T. H. : Early detection and intervention in psychosis: an ethical paradigm shift. *Br. J. Psychiatry*, 187 (suppl. 48) : s113–s115, 2005.
 - 20) McGlashan, T. H., Zipursky, R. B., Perkins, D. et al. : Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am. J. Psychiatry*, 163 : 790–799, 2006.
 - 21) McGorry, P. D., Yung, A. R., Phillips, L. J. et al. : Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with sub-threshold symptoms. *Arch. Gen. Psychiatry*, 59 : 921–928, 2002.
 - 22) McGorry, P. D. : Early intervention in psychotic disorders: beyond debate to solving problems. *Br. J. Psychiatry*, 187 (suppl. 48) : s108–s110, 2005.
 - 23) McGorry, P. D., Hickie, I. B., Yung, A. R. et al. : Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust. NZ J. Psychiatry*, 40 : 616–622, 2006.
 - 24) McGorry, P. D., Killackey, E., Yung, A. R. : Early intervention in psychotic disorders: detection and treatment of the first episode and critical early stages. *Med. J. Aust.*, 187 : S8–S10, 2007.
 - 25) Melle, I., Larsen, T. K., Haahr, U. et al. : Prevention of negative symptom psychopathologies in first-episode schizophrenia: two-year effects of reducing the duration of untreated psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry*, 65 : 634–640, 2008.
 - 26) Morrison, A. P., French, P., Walford, L. et al. : Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: randomized controlled trial. *Br. J. Psychiatry*, 185 : 291–297, 2004.
 - 27) Nakamura, M., Salisbury, D. F., Hirayasu, Y. et al. : Neocortical gray matter volume in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI study. *Biol. Psychiatry*, 62 : 773–783, 2007.
 - 28) Nishida, A., Tani, H., Nishimura, Y. et al. : Associations between psychotic-like experiences and mental health status and other psychopathologies among Japanese early teens. *Schizophr. Res.*, 99 : 125–133, 2008.
 - 29) Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P. D. et al. : Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*, 361 : 281–288, 2003.

- 30) Pelosi, A. : Is early intervention in the major psychiatric disorders justified? No. BMJ., 337 : a710, 2008.
- 31) Perkins, D. O., Gu, H., Boteva, K. et al. : Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia : a critical review and meta-analysis. Am. J. Psychiatry, 162 : 1785-1804, 2005.
- 32) Poulton, R., Caspi, A., Moffitt, T. E. et al. : Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder : a 15-year longitudinal study. Arch. Gen. Psychiatry, 57 : 1053-1058, 2000.
- 33) Ruhrmann, S., Bechdolf, A., Kühn, K. -U. et al. : Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in a late initial prodromal state of psychosis. Br. J. Psychiatry, 191 (suppl. 51) : s88-s95, 2007.
- 34) Sun, D., Stuart, G. W., Jenkinson, M. et al. : Brain surface contraction mapped in first-episode schizophrenia : a longitudinal magnetic resonance imaging study. Mol. Psychiatry (in press)
- 35) Sun, D., Phillips, L., Velakoulis, D. et al. : Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in 'at risk' individuals. Schizophr. Res. (in press).
- 36) 鈴木道雄 : 前駆期における生物学的指標による診断。専門医のための精神科臨床リュミエール7巻「統合失調症の早期診断と早期介入」(水野雅文 責任編集), 中山書店, 東京, (印刷中)
- 37) 鈴木道雄, 川崎康弘, 高橋 努 他 : 精神病への早期介入と脳構造画像研究。脳と精神の医学, (印刷中)
- 38) Takahashi, T., Suzuki, M., Tanino, R. et al. : Volume reduction of the left planum temporale gray matter associated with long duration of untreated psychosis in schizophrenia : a preliminary report. Psychiatry Res. Neuroimaging, 154 : 209-219, 2007.
- 39) Takahashi, T., Wood, S. J., Yung, A. R. et al. : Progressive gray matter reduction of the superior temporal gyrus during transition to psychosis. Arch. Gen. Psychiatry (in press)
- 40) van Haren, N. E. M., Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G. et al. : Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness : a 5-year follow-up study. Neuropsychopharmacology, 32 : 2057-2066, 2007.
- 41) van Haren, N. E. M., Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G. et al. : Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness : evidence of maturational abnormalities in early adulthood. Biol. Psychiatry, 63 : 106-113, 2008.
- 42) van Os, J., Hanssen, M., Bijl, R. V. et al. : Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms : an urban-rural comparison. Arch. Gen. Psychiatry, 58 : 663-668, 2001.
- 43) Walterfang, M., McGuire, P. K., Yung, A. R. et al. : White matter volume changes in people who develop psychosis. Br. J. Psychiatry, 193 : 210-215, 2008.
- 44) Walterfang, M., Yung, A., Wood, A. G. et al. : Corpus callosum shape alterations in individuals prior to the onset of psychosis. Schizophr. Res., 103 : 1-10, 2008.
- 45) Warner, R. : Problems with early and very early intervention in psychosis. Br. J. Psychiatry, 187 (suppl. 48) : s104-s107, 2005.
- 46) Woods, S. W., Tully, E. M., Walsh, B. C. et al. : Aripiprazole in the treatment of the psychosis prodrome : an open-label pilot study. Br. J. Psychiatry, 191(suppl. 51) : s96-s101, 2007.
- 47) Yamazawa, R., Mizuno, M., Nemoto, T. et al. : Duration of untreated psychosis and pathways to psychiatric services in first-episode schizophrenia. Psychiatry Clin. Neurosci., 58 : 76-81, 2004.
- 48) Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P. et al. : Psychosis prediction : 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. Schizophr. Res., 60 : 21-32, 2003.
- 49) Yung, A. R., Stanford, C., Cosgrave, E. et al. : Testing the Ultra High Risk (prodromal) criteria for the prediction of psychosis in a clinical sample of young people. Schizophr. Res., 84 : 57-66, 2006.
- 50) Yung, A. R., Yuen, H. P., Berger, G. et al. : Declining transition rate in ultra high risk (prodromal) services : dilution or reduction of risk? Schizophr. Bull., 33 : 673-681, 2007.
- 51) Yung, A. R., Nelson, B., Phillips, L. et al. : A double blind, placebo-controlled randomized trial of low-dose risperidone, cognitive-behaviour therapy, and supportive therapy in young people at ultra high risk of psychotic disorder : 12 month outcome data. Early Interv. Psychiatry, 2 (suppl. 1) : A12, 2008.

統合失調症前駆期および初回エピソードにおける
脳構造画像所見の特徴

鈴木 道雄* 高橋 努*

抄録：脳画像研究の進展により，統合失調症における軽度の脳灰白質体積減少などの構造変化についての知見が集積されてきた。また近年では，統合失調症を含む精神病性障害に対する早期介入活動の新しい試みと軌を一にして，初回エピソード，さらに遡って前駆期における構造変化に関する研究報告も増加しつつある。それとともに，顕在発症が切迫した時期から初回エピソードにかけて，活発な進行性の脳体積減少が生じていることが明らかになってきた。本稿では，そのような病初期における脳構造画像研究の選択的なレビューを行い，特に進行性変化の特徴を明らかにするとともに，今後の課題について考察する。

臨床精神薬理 13 : 13-21, 2010

Key words : *schizophrenia, at risk mental state, first episode, magnetic resonance imaging, progressive brain change*

I. はじめに

1970年代におけるX線CTの登場によって脳構造の低侵襲的評価が可能となり，統合失調症の脳構造画像研究が行われるようになった。多様な所見が報告されるようになったのは，1990年代に磁気共鳴画像（MRI）が普及し，脳実質を解剖学的領域に細分化して評価・計測することが可能となってからである。特に2000年以降は，MRIの高解像度化と，関心領域（region of interest : ROI）法に加えて，比較的簡便に多数データの処理と全脳の検討ができるvoxel-based morphometry（VBM）の普及により，研究が活発化してい

る。初期の研究は慢性例を対象にしたものが多かったが，その後初回エピソード統合失調症，さらに近年では前駆期の患者を対象とするようになり，病期を遡る形で研究が進展している。このような研究の進展は，統合失調症に対する早期介入活動の新しい試みと軌を一にするものであり，統合失調症早期の病態生理や脳構造変化の臨床的意義が徐々に明らかになるとともに，病期に即した治療法の開発が重要課題となりつつある。

II. 病前における脳構造変化

統合失調症患者では，明らかな精神病症状（陽性症状）が出現する前に非特異的な前駆症状が認められる場合が多いが，精神病性障害として診断が可能になるのは陽性症状が顕在化してからである。本稿ではこの時点を「発症」と呼び，疾患としては一連のものである前駆症状の始まりは「発病」と呼んで区別する。後述のように，統合失調症に認められる脳構造変化は，神経発達障害仮説が提唱された当時に考えられていたように固定的

Findings of structural brain imaging in prodromal and first-episode schizophrenia.

*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, Tsutomu Takahashi : Department of Neuropsychiatry, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences. 2630 Sugitani, Toyama, 930-0194, Japan.

なものばかりではなく、ある程度進行性であることが明らかになっている。そのような病態を理解するためにも、病前の状態を知ることは重要である。しかし病前（発病前）は脳画像検査の対象となりえないので、直接の知見はほとんどない。

1. 固定的な脳構造変化

統合失調症をすでに発症している患者で報告されている脳構造の変化の中に、病前からの存在が推定されるものがある。脳の左右差は出生時にはすでに明瞭に認められるので、側頭平面体積の左半球優位性の減退あるいは逆転などの所見¹⁸⁾は病前から存在することが示唆されるが、後述の上側頭回における左側優位の進行性変化を考慮すると単純には結論できない。透明中隔腔の拡大、視床間橋の短縮・欠損などの大脳正中構造の異常^{38, 39)}も胎生期の発達異常を示唆する所見であるが、視床間橋についても最近、慢性例でより顕著な短縮が報告されており⁴⁰⁾、進行性の部分を含むと考えられる。大脳脳回の褶曲パターンは発達早期にほぼ決定されるので、gyrification index 増大 (hypergyria) の所見⁴⁰⁾や、左前部帯状回の脳溝の分枝（傍帯状溝）が減少し、左半球優位性が失われているという所見⁵³⁾は、比較的早期の神経発達障害を示唆する固定的変化と考えられるであろう。以上の所見は、早期神経発達障害による大脳半球間あるいは半球内の機能的結合の変化が脆弱性に関与していることを示唆する。

2. 遺伝的ハイリスク

病前の状態をうかがい知るには、統合失調症患者の親族、すなわち遺伝的ハイリスクの状態にある人を対象とした研究が参考になる。第一～二度親族に少なくとも2名の罹患者を持つ青年を前方視的に追跡するエジンバラ・ハイリスク研究は、この集団における統合失調症の発症率が10年間で約10%と推定されるので、従来の遺伝的ハイリスク研究に比較して、病前の状態にある人を多く含むといえる。ROI法による100名のハイリスク者の検討では左側の扁桃体-海馬複合体および両側視床の体積減少²¹⁾、VBMでは146名のハイリスク者における両側の前部帯状回の灰白質減少が報告

されている¹³⁾。しかし遺伝負因の強いサンプルは、一般の統合失調症患者とは異なった特徴を有する可能性がある。親族を対象としたROI法による体積測定研究のメタ解析²⁾では、海馬あるいは扁桃体-海馬複合体の体積減少がもっとも一致した所見とされている。

III. 前駆期における脳構造変化

統合失調症前駆期の脳構造画像については、近年知見が増加している。前駆症状を示す段階で確定診断はできないので、近年の臨床的ハイリスク研究では、特定の徴候を有する者を精神病発症リスクの高い状態 at risk mental state (ARMS) あるいは前駆状態の疑いとして、操作的に診断して検査や介入の対象としている⁵⁴⁾。ARMSと診断された者が1～2年以内に精神病に移行する率は30～40%という報告が多い。すなわち、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1群）が存在すると考えられる³⁴⁾。真の前駆期の特徴を知るためには、ARMSと診断された者を追跡し、発症に至った者の所見を吟味しなければならない。また注意すべき点として、ARMSから精神病に移行する場合、必ずしも統合失調症を発症するとは限らず、精神病症状を伴う気分障害など多様な疾患を発症しうる。現時点では、ARMSから統合失調症を発症した者を十分な数だけそろえた研究はほとんどない。

1. 後に精神病を発症した ARMS における所見

この分野において先進的な研究を推進しているメルボルン大学のグループは、VBMにより、ARMSのうち2年以内に精神病を発症した23名（8名が統合失調症）では、発症していない52名と比較して、ARMSの時点で右の海馬・海馬傍回、上側頭回、下前頭回および両側帯状回の灰白質が減少していることを報告した²⁰⁾。

バーゼル大学からのVBMによる検討³⁾では、36名のARMSにおいて、後部帯状回、楔前部、左の島回、上側頭回、海馬、扁桃体、右の側頭葉前方部の灰白質が健常対照群より減少していた。

また平均306日後に統合失調症を発症した12名では、発症しなかった23名より、右の島回、上側頭回前方部、前部帯状回の灰白質が減少していた。

ミュンヘン大学のサンプルでは、後の発症の有無については検討されていないが、VBMにより、40名のARMSにおける前頭、側頭葉外側および内側領域の灰白質減少が認められている²⁹⁾。

これら複数のサンプルによる研究結果は、前駆状態においてすでに脳灰白質の減少がある程度存在すること、それは同様の前駆症的症状を示しながら発症しない、あるいは発症までより長期間を要する者に比較して顕著であることを示している。

ところでメルボルングループからの報告⁹⁾によると、94名のARMSのうち、後に精神病に移行した31名（17名が統合失調症）では下垂体体積が有意に大きかったという。この所見の発症予測性が示唆されているが、この結果には気分障害に移行した患者の寄与が大きいという問題がある。

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特徴とするが、その状態はARMSと共通する部分もあり、一部は統合失調症の前駆状態と考えられる。筆者らのグループは、VBMとROI法により、統合失調型障害における大脳領域の構造変化について包括的な検討を行った。全体のまとめはすでに報告済み³³⁾なのでごく概略を記すと、まず扁桃体、海馬、上側頭回（特に後方部分）などの体積減少は、統合失調型障害と統合失調症に共通して認められた^{17,32,37)}。一方、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^{17,32)}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³²⁾ことから、特に前頭前野における発症前後の変化を検討する必要性が示された。

3. 精神病発症前後の縦断的所見

まだ少数の研究グループによる成果であるが、ARMSから精神病に移行した患者における、発症前後の縦断的变化に関する知見が集積されつつある（表1）。メルボルングループによる最初の

VBMによる検討²⁹⁾では、後に精神病に移行した10名（5名が統合失調症）において、1回目（発症の平均172日前）と2回目（発症の平均202日後）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。移行しなかった11名では、右小脳に灰白質減少がみられたのみであった。

バーゼルのサンプルでは、統合失調症を発症したARMSの10症例において、1回目（発症の平均232日前）と2回目（発症の平均802日後）のVBMを用いた比較により、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が報告されている⁴⁾。

またARMS基準を用いた研究ではないが、前述のエジンバラ・ハイリスク研究において、一過性の精神病症状を示した遺伝的ハイリスク者のうち8名が経過観察中に統合失調症を発症し、1回目（発症の平均2.3年前）と2回目（発症の平均0.8年前）に撮像されたMRIをVBMにより比較すると、左の下側頭回、鈎回、右の小脳において灰白質の進行性減少が認められた¹⁴⁾。

上記の所見は、前駆期においてすでに進行性の脳構造変化が生じていることを一致して示している。なお、上側頭回、前頭前野、内側側頭葉などにおける縦断的变化については改めて後述する。

IV. 初回エピソード統合失調症における脳構造変化

これまでに発表された初回エピソード統合失調症患者のMRI研究は相当な数に上る。Steenら²⁹⁾のメタ解析では、ROI法を用いた研究のうち、52編の横断的研究と16編の縦断的研究が対象とされている。選択基準がより厳格なVitaら⁴⁸⁾のメタ解析では21編の研究が対象である。これらのメタ解析によって確認されたのは、脳室系の拡大と全脳および海馬の体積減少である。

ROI法の場合、個々の脳部位については研究数が少なくメタ解析の対象とならない場合が多いが、全脳の情報が得られるVBMはその点で有利である。Ellison-Wrightら⁷⁾は、anatomical likeli-

表1 精神病ハイリスク群における縦断的 MRI 研究

研究プロジェクト および著者 (年)	対象	追跡期間	計測方法	所見
<u>Melbourne Ultra-High Risk Study</u>				
Pantelis et al. (2003) ²⁶⁾	ARMS 発症群10名 (うち統合失調症 5 名) ARMS 非発症群11名	1～2 年	VBM	発症群では左の海馬傍回・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密度減少。非発症群では右小脳の灰白質密度減少。
Walterfang et al. (2008) ²⁹⁾	ARMS 発症群10名 (うち統合失調症 5 名) ARMS 非発症群11名	1～2 年	VBM	発症群では左頭頂葉深部の前頭後頭葉および後頭葉白質減少, 小脳白質の増加。非発症群では左小脳後部白質および右下頭頂小葉白質の増加。
Sun et al. (2009) ³⁰⁾	ARMS 発症群12名 (うち統合失調症 4 名) ARMS 非発症群23名	1～2 年	Cortical Pattern Matching	発症群では非発症群に比較して, 右前頭前野の脳表収縮がより大きく, 左前頭前野では大きい傾向。
Takahashi et al. (2009) ⁴¹⁾	ARMS 発症群12名 (うち統合失調症 4 名) ARMS 非発症群23名	1～2 年	ROI 法	発症群では左上側頭回の側頭局平面 (-5.6%/年), 側頭平面 (-5.2%/年), 尾側部 (-4.8%/年) の灰白質減少。非発症群では上側頭回灰白質に有意な変化なし。
Takahashi et al. (2009) ⁴³⁾	ARMS 発症群11名 ARMS 非発症群20名	1～2 年	ROI 法	発症群では左右の島回灰白質の減少 (-5.0%/年)。非発症群では有意な変化なし (-0.6%/年)。
<u>Basel Early Detection of Psychosis Study</u>				
Borgwardt et al. (2008) ⁴⁾	ARMS 発症群10名 (うち統合失調症10名) ARMS 非発症群10名	3 年	VBM	発症群では右の眼窩回, 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。非発症群では灰白質体積の変化なし。
<u>Edinburgh High Risk Study</u>				
Lawrie et al. (2002) ²²⁾	遺伝的ハイリスク66名 (うち精神病患者あり19名)	2 年	ROI 法	閾値下精神病患者ありの群では, なしの群に比較して, 右側頭葉体積の減少。
Job et al. (2005) ¹⁴⁾	遺伝的ハイリスク65名 (うち精神病患者あり19名, 8 名は統合失調症発症)	2～3 年	VBM	閾値下精神病患者ありの群では右小脳, 左紡錘状回, 鈎回, 上側頭回, 下側頭回, 左右の海馬傍回, 右扁桃体の灰白質減少。発症群では左下側頭回, 鈎回, 右小脳の灰白質減少。

hood estimation (ALE) 法を用いて, VBM による初回エピソード統合失調症患者の研究7編, 慢性統合失調症患者の研究20編のメタ解析を行った。初回エピソード患者では左右の尾状核, 視床(背内側核), 左右の島回, 前部帯状回, 左右の下

前頭回, 左右の鈎・扁桃体, 小脳皮質の灰白質減少が認められたが, 慢性患者では視床(背内側核), 左右の島回, 前部帯状回, 左の下前頭回, 左の中前頭回, 左の紡錘状回, 右の上・中側頭回, 左の鈎・扁桃体, 右の海馬の灰白質減少と左

右の被殻の灰白質増加が示された。慢性患者では、内側前頭葉と左の背外側前頭前野の灰白質が初回エピソード患者より減少しており、皮質領域の変化はより広範囲であった。

これらの結果から、初回エピソード患者においても、慢性患者とほとんど同じ脳部位に形態学的異常が認められると考えられる。しかし慢性患者の方がその程度はより強く、特に皮質領域における灰白質減少は顕著なようである。初回エピソード患者のVBMによる縦断的研究も大脳皮質の灰白質の進行性減少を示している^{8,21)}。

なお、慢性期の縦断的研究において、発症から20年間ほどは軽微な進行性灰白質減少が持続することが報告されているが⁴⁰⁾、病初期においてより顕著な進行が認められるという点で見解はほぼ一致している。

V. 特定部位における進行性変化の軌跡

以下に、統合失調症の病態生理において重要と考えられ、比較的詳細な検討がなされているいくつかの部位について、それぞれの病期における研究結果から縦断的変遷を概観してみたい。

1. 上側頭回

上側頭回（特に左側）は発症後の統合失調症において体積減少が明らかな部位のひとつであり、進行性変化についても詳細なROI法を用いてもっともよく検討されている。ハーバード大学のグループは、初回エピソード統合失調症患者13名において、ベースラインと1.5年後のMRIをROI法によって縦断的に比較し、左上側頭回全体で-9.4%（-6.3%/年）という顕著な灰白質体積の減少が生じることを報告した^{15,16)}。一方、16名の慢性患者の縦断的検討では有意な進行性変化は認めなかった⁵²⁾。

メルボルンのサンプルによる検討では、後に精神病を発症した12名（4名が統合失調症）のARMSにおいても、左上側頭回全体で-5.0%/年という初回エピソード患者に匹敵する灰白質体積減少が生じることが示された⁴¹⁾。

これらの所見から、上側頭回においては、前駆

期から初回エピソードの数年間にほぼ限局して進行性変化が生じると考えることができる。また上側頭回の灰白質減少は、統合失調症にかなり特異的な所見といえそうである^{15,16,42)}。これらの変化は、思考形式障害や妄想と関連することが報告されており^{16,37,41)}、精神病症状の生成に関与しているかもしれない。その成立機序は不明だが、グルタミン酸の興奮毒性の関与も示唆されている²⁸⁾。

2. 前頭前野

メルボルングループは、cortical pattern matchingにより脳表面の微細な経時的収縮を解析する方法を用いて、精神病発症前後における変化について報告している。後に精神病に移行したARMSの12名（4名が統合失調症）では、前頭前野により顕著な収縮が認められた³⁰⁾。また同じ方法で解析した16名の初回エピソード統合失調症患者においても、前頭葉外側面の経時的収縮が認められており³¹⁾、ARMSにおける発症前後の変化と一連のものと考えられる。興味深いことに、脳表収縮の解剖学的パターンは患者と健常者で同様だが、その程度が患者の方が強かったことから、統合失調症では思春期の発達・成熟過程が増強されていることが示唆される。これは後期神経発達障害仮説において想定されるシナプスのpruningの過剰を反映している可能性があり、依然として仮説の域を出ないが、顕在発症と病勢増悪に関わる重要な変化であるかもしれない。

3. 内側側頭葉

海馬を含む内側側頭葉構造は、統合失調症において形態変化がもっとも頻繁に報告されてきた部位のひとつである。またその体積減少は遺伝的ハイリスクにおける構造変化としても一致した所見とされ、病前から存在する脆弱性の指標とも考えられてきた²⁾。しかし、前駆期から初回エピソードにかけての変化については研究結果に不一致が目立つ。メルボルングループは、ROI法により、135名のARMS（うち39名は後に精神病に移行）を含む多数例において、海馬と扁桃体の体積を横断的に比較したが、ARMSの海馬と扁桃体体積は、精神病への移行の有無にかかわらず健常

者と有意差がなかった⁴⁷⁾。しかし46名の初回エピソード統合失調症患者では左側の、89名の慢性統合失調症患者では両側の海馬体積が減少していた。この所見は、海馬における発症後の進行性変化を示唆する。しかし30名の ARMS における海馬体積減少の報告⁵¹⁾や、13名の初回エピソード患者における縦断的研究により有意な進行性変化は認められないという報告¹⁹⁾もある。今後も多数例の縦断的検討が必要であろう。

4. その他

最近では前部帯状回¹⁹⁾や島回^{43,44)}についても、詳細な ROI 法を用いた体積計測による縦断的検討が行われ、病初期における進行性体積減少が報告されている。

VI. まとめ—病態進行阻止に向けて

上述したような統合失調症における脳構造の進行性変化の成因については不明な点が多い。本稿では紙幅の関係で詳しく触れないが、前述のグルタミン酸の興奮毒性²⁸⁾や思春期における脳成熟過程の過剰³¹⁾を示唆する所見の他にも、抗精神病薬の影響を受けること^{6,23)}、双生児研究から遺伝性の部分があること⁵⁾、脆弱性候補遺伝子の変異と関連すること¹²⁾、cannabis 使用により増強されること²⁷⁾などが報告されており、多くの要因の関与が推定される。脳の部位によって、関与する要因あるいはその関与の度合いに違いがあるかもしれない。初期の進行性変化が短期～比較的長期の予後と関連することを示す複数の報告は、その臨床的重要性を示している³⁵⁾。統合失調症の克服のためには、進行性変化の分子病態の解明が鍵となると考えられ、今後の研究の発展が期待されるところである。

また、このような脳構造異常を統合失調症の診断、特に早期診断の補助的指標としての利用に結びつけることが今後の課題のひとつである^{20,45)}。さらに、進行性変化を阻止することが治療におけるひとつの重要な目標となりうるであろう。特に早期治療によってそれを抑止することができれば長期予後の改善につながる可能性がある。これま

でも第二世代抗精神病薬による脳体積減少の抑制²⁹⁾や脳体積増加を示唆する報告^{10,11)}が散見されるが、その予後に対する効果などは不明である。神経保護の観点から新しい薬物療法も模索されているが¹⁾、それが進行性変化を抑止し、再発やさらに発症を抑制しうるかはこれからの検討課題である。また脳の進行性変化が可塑性の異常に由来するものならば、それに対して、薬物療法だけでなく生物-心理-社会的なすべてのアプローチがそれぞれの役割を果たしうるかもしれない。統合失調症の病態生理に重要な脳構造の維持あるいは改善をもたらす介入が、ストレス下での脳機能失調を未然に防ぐことに寄与する、すなわちレジリエンスの向上につながる可能性³⁶⁾も検討に値するのではなかろうか。

文 献

- 1) Berger, G., Dell'Olio, M., Amminger, P. et al.: Neuroprotection in emerging psychotic disorders. *Early Interv. Psychiatry*, 1: 114-127, 2007.
- 2) Boos, H. B., Aleman, A., Cahn, W. et al.: Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry*, 64: 297-304, 2007.
- 3) Borgwardt, S. J., Riecher-Rössler, A., Dazzan, P. et al.: Regional gray matter volume abnormalities in the at risk mental state. *Biol. Psychiatry*, 61: 1148-1156, 2007.
- 4) Borgwardt, S., McGuire, P. K., Aston, J. et al.: Reductions in frontal, temporal and parietal volume associated with the onset of psychosis. *Schizophr. Res.*, 106: 108-114, 2008.
- 5) Brans, R. G., van Haren, N. E., van Baal, G. C. et al.: Heritability of changes in brain volume over time in twin pairs discordant for schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 65: 1259-1268, 2008.
- 6) Dorph-Petersen, K. -A., Pierri, J. N., Perel, J. M. et al.: The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: a comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys. *Neuropsychopharmacology*, 30: 1649-1661, 2005.
- 7) Ellison-Wright, I., Glahn, D. C., Laird, A. R. et al.: The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am. J. Psychiatry*, 165: 1015-

1023, 2008.

- 8) Farrow, T. F., Whitford, T. J., Williams, L. M. et al. : Diagnosis-related regional gray matter loss over two years in first episode schizophrenia and bipolar disorder. *Biol. Psychiatry*, 58 : 713-723, 2005.
- 9) Garner, B., Pariente, C. M., Wood, S. J. et al. : Pituitary volume predicts future transition to psychosis in individuals at ultra-high risk of developing psychosis. *Biol. Psychiatry*, 58 : 417-423, 2005.
- 10) Garver, D. L., Holcomb, J. A., Christensen, J. D. : Cerebral cortical gray expansion associated with two second-generation antipsychotics. *Biol. Psychiatry*, 58 : 62-66, 2005.
- 11) Girgis, R. R., Diwadkar, V. A., Nutche, J. J. et al. : Risperidone in first-episode psychosis : a longitudinal, exploratory voxel-based morphometric study. *Schizophr. Res.*, 82 : 89-94, 2006.
- 12) Ho, B. -C., Andreasen, N. C., Dawson, J. D. 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.
- 13) Job, D. E., Whalley, H. C., McConnell, S. et al. : Voxel-based morphometry of grey matter densities in subjects at high risk of schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 64 : 1-13, 2003.
- 14) Job, D. E., Whalley, H. C., Johnstone, E. C. et al. : Grey matter changes over time in high risk subjects developing schizophrenia. *Neuroimage*, 25 : 1023-1030, 2005.
- 15) Kasai, K., Shenton, M. E., Salisbury, D. F. et al. : Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 160 : 156-164, 2003.
- 16) Kasai, K., Shenton, M. E., Salisbury, D. F. 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.
- 17) 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.
- 18) Kawasaki, Y., Suzuki, M., Takahashi, T. et al. : Anomalous cerebral asymmetry in patients with schizophrenia demonstrated by voxel-based morphometry. *Biol. Psychiatry*, 63 : 793-800, 2008.
- 19) Koo, M. -S., Levitt, J. J., Salisbury, D. F. et al. : A cross-sectional and longitudinal magnetic resonance imaging study of cingulate gyrus gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry*, 65 : 746-760, 2008.
- 20) Koutsouleris, N., Meisenzahl, E. M., Davatzikos, C. et al. : Use of neuroanatomical pattern classification to identify subjects in at-risk mental states of psychosis and predict disease transition. *Arch. Gen. Psychiatry*, 66 : 700-712, 2009.
- 21) Lawrie, S. M., Whalley, H., Kestelman, J. N. et al. : Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet*, 353 : 30-33, 1999.
- 22) Lawrie, S. M., Whalley, H., Abukmeil, S. S. et al. : Temporal lobe volume changes in people at high risk of schizophrenia with psychotic symptoms. *Br. J. Psychiatry*, 181 : 138-143, 2002.
- 23) Lieberman, J. A., Tollefson, G. D., Charles, C. et al. : Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry*, 62 : 361-370, 2005.
- 24) Mané, A., Falcon, C., Mateos, J. J. et al. : Progressive gray matter changes in first episode schizophrenia : a 4-year longitudinal magnetic resonance study using VBM. *Schizophr. Res.*, 114 : 136-143, 2009.
- 25) Meisenzahl, E. M., Koutsouleris, N., Gaser, C. et al. : Structural brain alterations in subjects at high-risk of psychosis : a voxel-based morphometric study. *Schizophr. Res.*, 102 : 150-162, 2008.
- 26) Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P. D. et al. : Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis : a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*, 361 : 281-288, 2003.
- 27) Rais, M., Cahn, W., van Haren, N. et al. : Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *Am. J. Psychiatry*, 165 : 490-496, 2008.
- 28) Salisbury, D. F., Kuroki, N., Kasai, K. et al. : Progressive and interrelated functional and struc-

- tural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 64 : 521–529, 2007.
- 29) Steen, R. G., Mull, C., McClure, R. et al. : Brain volume in first-episode schizophrenia : systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br. J. Psychiatry*, 188 : 510–518, 2006.
 - 30) Sun, D., Phillips, L., Velakoulis, D. et al. : Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in 'at risk' individuals. *Schizophr. Res.*, 108 : 85–92, 2009.
 - 31) Sun, D., Stuart, G. W., Jenkinson, M. et al. : Brain surface contraction mapped in first-episode schizophrenia : a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Mol. Psychiatry*, 14 : 976–986, 2009.
 - 32) 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.
 - 33) 鈴木道雄, 高橋 努, 周 世昱 他 : 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.
 - 34) 鈴木道雄 : 統合失調症早期介入の基本概念と診断・治療における課題. *臨床精神薬理*, 12 : 383–392, 2009.
 - 35) 鈴木道雄, 高橋 努, 田仲耕大 : 統合失調症の早期介入・初期治療と予後. *Schizophrenia Frontier*, 10 : 186–191, 2009.
 - 36) 鈴木道雄 : 脳画像からみた統合失調症の顕在発症防御機構. *レジリアンス : 現代精神医学の新しいパラダイム* (加藤 敏, 八木剛平 編), pp. 165–185, 金原出版, 東京, 2009.
 - 37) 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.
 - 38) Takahashi, T., Suzuki, M., Hagino, H. et al. : Prevalence of large cavum septi pellucidi and its relation to the medial temporal lobe structures in schizophrenia spectrum. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 31 : 1235–1241, 2007.
 - 39) Takahashi, T., Suzuki, M., Nakamura, K. et al. : Association between absence of the adhesio interthalamica and amygdala volume in schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 162 : 101–111, 2008.
 - 40) Takahashi, T., Yücel, M., Yung, A. R. et al. : Adhesio interthalamica in individuals at high-risk for developing psychosis and patients with psychotic disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 32 : 1708–1714, 2008.
 - 41) Takahashi, T., Wood, S. J., Yung, A. R. et al. : Progressive gray matter reduction of the superior temporal gyrus during transition to psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry*, 66 : 366–376, 2009.
 - 42) Takahashi, T., Wood, S. J., Soulsby, B. et al. : An MRI study of the superior temporal subregions in first-episode patients with various psychotic disorders. *Schizophr. Res.*, 113 : 158–166, 2009.
 - 43) Takahashi, T., Wood, S. J., Yung, A. R. et al. : Insular cortex gray matter changes in individuals at ultra-high-risk of developing psychosis. *Schizophr. Res.*, 111 : 94–102, 2009.
 - 44) Takahashi, T., Wood, S. J., Soulsby, B. et al. : Follow-up MRI study of the insular cortex in first-episode psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 108 : 49–56, 2009.
 - 45) Takayanagi, Y., Kawasaki, Y., Nakamura, K. et al. : Differentiation of first-episode schizophrenia patients from healthy controls using ROI-based multiple structural brain variables. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, (in press).
 - 46) van Haren, N. E., Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G. et al. : Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness : evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biol. Psychiatry*, 63 : 106–113, 2008.
 - 47) Velakoulis, D., Wood, S. J., Wong, M. T. 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.
 - 48) Vita, A., De Peri, L., Silenzi, C. et al. : Brain morphology in first-episode schizophrenia : a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr. Res.*, 82 : 75–88, 2006.
 - 49) Vogeley, K., Tepest, R., Pfeiffer, U. et al. : Right frontal hypergyria differentiation in affected and unaffected siblings from families multiply affected with schizophrenia : a morphometric MRI study. *Am. J. Psychiatry*, 158 : 494–496, 2001.
 - 50) Walterfang, M., McGuire, P. K., Yung, A. R. et al. : White matter volume changes in people who

develop psychosis. *Br. J. Psychiatry*, 193 : 210–215, 2008.

- 51) Witthaus, H., Kaufmann, C., Böhner, G. et al. : Gray matter abnormalities in subjects at ultra-high risk for schizophrenia and first-episode schizophrenic patients compared to healthy controls. *Psychiatry Res.*, 173 : 163–169, 2009.
- 52) Yoshida, T., McCarley, R. W., Nakamura, M. et al. : A prospective longitudinal volumetric MRI study of superior temporal gyrus gray matter and amygdala-hippocampal complex in chronic

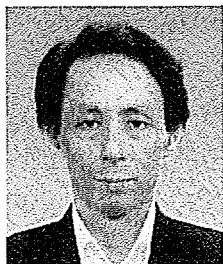
schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 113 : 84–94, 2009.

- 53) Yücel, M., Stuart, G. W., Maruff, P. et al. : Paracingulate morphologic differences in males with established schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric study. *Biol. Psychiatry*, 52 : 15–23, 2002.
- 54) Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P. et al. : Psychosis prediction : 12-month follow up of a high-risk (“prodromal”) group. *Schizophr. Res.*, 60 : 21–32, 2003.

統合失調症の発症脆弱性

——磁気共鳴画像(MRI)研究によるエビデンス

Vulnerability to onset of schizophrenia——Evidence from magnetic resonance imaging studies



鈴木道雄

Michio Suzuki

富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学講座

◎統合失調症は、脆弱性をもった個体に種々のストレスが加わって発症する疾患と考えられている。発症脆弱性は生物学的・心理的・社会的な多様な要素からなると考えられるが、その本態は十分に明らかになってはいない。生物学的脆弱性は遺伝的要因や、周産期合併症、母体のウイルス感染などの周産期の要因に加えて、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则认为られる。磁気共鳴画像(MRI)などによる研究から、統合失調症患者に認められる軽度の脳形態学的異常は、発症の前から存在する脆弱性を表す偏倚と疾患自体と関連した病的変化から構成され则认为ることができる。本稿では統合失調症の発症脆弱性に関して、①遺伝的ハイリスクにおける検討、②統合失調型障害と統合失調症との比較、③臨床的ハイリスクにおける発症前後の縦断的検討、によって明らかとなってきた知見をまとめる。



Key word : 統合失調症, 磁気共鳴画像, 統合失調型障害, ハイリスク, 前駆期

◎ 統合失調症における脳形態の変化と発症脆弱性

統合失調症の発症脆弱性は生物学的脆弱性だけでなく、社会的または心理的脆弱性など多様な要素から構成され则认为られる。これらは独立したものではなく、相互に影響を及ぼすと考えられるが、主要なものは生物学的脆弱性であろう。その一部は遺伝的なものであり、双生児研究から統合失調症の遺伝率(heritability)は約80%と見積もられている¹⁾ことから、遺伝の影響が少なくないといえる。周産期合併症、母体のウイルス感染なども、一部の患者の脆弱性に関与すると考えられる。またこれらの遺伝的・周産期の要因に加えて、種々の環境的要因、およびそれらの相互作用も脆弱性の形成にかかわると考えられる²⁾。

統合失調症患者の脳には軽度ながら形態学的異常が存在し、それは広範囲に認められるが、前頭-側頭辺縁-傍辺縁系領域において相対的に顕著である。これまでの研究から、それらの変化はおおまかにいって、①発症の前から存在する脆弱性を

表す偏倚(first hit)と、②疾患自体と関連した病的変化(second hit)から構成され则认为ることができる(two-hit hypothesis)³⁾。本稿では磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging : MRI)による脳形態学的研究から、統合失調症の発症脆弱性に関する知見をまとめてみたい。

◎ 発症前から認められる脳形態の偏倚

統合失調症をすでに発症している患者で報告されている脳構造の変化のなかにも、病前からの存在が推定されるものがある。脳の左右差は出生時にはすでに明瞭に認められるので、統合失調症における側頭平面体積の左半球優位性の減退あるいは逆転などの所見⁴⁾は病前から存在することが示唆されるが、上側頭回では左側優位の進行性変化が報告されており、単純には結論できない。透明中隔腔の拡大、視床間橋の短縮・欠損などの大脳正中構造の異常も胎生期の発達異常を示唆する所見^{5,6)}であるが、最近の研究では視床間橋の短縮も進行性であることが示唆されている。大脳脳回の