

symptoms. Specifically, both of these studies^{22,25} report that the presence of the G-allele, ie, G/G or G/C genotype, predicts a limited response to treatment with AAPDs. Thus, the results of the present study may provide a rational treatment strategy for attention impairments characteristic of schizophrenia.

It is possible that the increase in somatodendritic 5-HT_{1A} receptor expression associated with the G-allele⁴³ may mediate decreased efficacy of AAPDs. Also, our findings are in concert with the suggestion that the C(-1019)G polymorphism in the 5-HT_{1A} receptor predicts structural and functional characteristics in cortical regions receiving projection of 5-HT neurons, such as parahippocampal gyrus and prefrontal cortex, as these brain areas are responsible for some of the key domains of cognitive function, eg, verbal learning memory, working memory, attention/information processing, and social cognition.^{7,44} Whether the C(-1019)G polymorphism is associated with the ability of antipsychotic drugs to treat other cognitive domains deserves further studies.

The limitations of the present study include a small sample number that might have caused a lack of robust level of significance and variability. For example, it might explain the absence of a significant effect of C(-1019)G SNPs on negative symptoms, in contrast to the results in previous studies.^{22,25} Secondly, the measure of attention used here is “nonspecific” and not a cognitive test per se; the use of a specific neuropsychological test should enhance sensitivity and specificity to detect possible changes of attention. Furthermore, the two test drugs, perospirone and olanzapine, have different affinities for 5-HT_{1A} receptors; olanzapine shows minimal direct affinity for these receptors.⁴⁵ However, the increase in DA release produced by it is blocked by 5-HT_{1A} antagonists (eg, WAY 100635),^{35,36} indicating this antipsychotic drug indirectly

stimulates 5-HT_{1A} receptors.^{45,46} Pretreatment with WAY 100635 also suppresses the increase in DA concentrations induced by perospirone, an AAPD having a high affinity for 5-HT_{1A} receptors.⁴⁷

CONCLUSION

In conclusion, these results provide additional support to the role of 5-HT_{1A} receptors in some of the cognitive disturbances of schizophrenia, and facilitate the treatment strategy to effectively improve attention. Further studies with a larger number of subjects are warranted.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors declare no conflict of interest. Tomiki Sumiyoshi organized the study and wrote the manuscript. Masahiko Tsunoda and Hiroko Itoh performed genotyping and data management. Yuko Higuchi, Toru Itoh, and Tomonori Seo conducted clinical evaluation. Michio Suzuki and Masayoshi Kurachi conducted the literature searches.

This work was supported by grants-in-aid for Scientific Research from Japan Society for the Promotion of Science and grants-in-aid from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. These funding bodies had no further role in the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report.

REFERENCES

1. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the “right stuff”? *Schizophr Bull.* 2000;26:119–136.
2. McGurk SR, Meltzer HY. The role of cognition in vocational functioning in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2000;45:175–184.

3. Sumiyoshi T, Park S, Jayathilake K, Roy A, Ertugrul A, Meltzer HY. Effect of buspirone, a serotonin1A partial agonist, on cognitive function in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res.* 2007;95:158-168.
4. Millan MJ. Improving the treatment of schizophrenia: focus on serotonin (5-HT)(1A) receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;295:853-861.
5. Bantick RA, Deakin JF, Grasby PM. The 5-HT1A receptor in schizophrenia: a promising target for novel atypical neuroleptics? *J Psychopharmacol.* 2001;15:37-46.
6. Meltzer HY, Sumiyoshi T. Does stimulation of 5-HT(1A) receptors improve cognition in schizophrenia? *Behav Brain Res.* 2008;195:98-102.
7. Sumiyoshi T, Bubenikova-Valesova V, Horacek J, Bert B. Serotonin1A receptors in the pathophysiology of schizophrenia: development of novel cognition-enhancing therapeutics. *Adv Ther.* 2008;25:1037-1056.
8. Lesch KP, Gutknecht L. Focus on The 5-HT1A receptor: emerging role of a gene regulatory variant in psychopathology and pharmacogenetics. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2004;7:381-385.
9. Drago A, Ronchi DD, Serretti A. 5-HT1A gene variants and psychiatric disorders: a review of current literature and selection of SNPs for future studies. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11:701-721.
10. Hashimoto T, Nishino N, Nakai H, Tanaka C. Increase in serotonin 5HT1A receptors in prefrontal and temporal cortices of brains from patients with chronic schizophrenia. *Life Sci.* 1991;48:355-363.
11. Sumiyoshi T, Stockmeier CA, Overholser JC, Dilley GE, Meltzer HY. Serotonin1A receptors are increased in postmortem prefrontal cortex in schizophrenia. *Brain Res.* 1996;708:209-214.
12. Kasper S, Tauscher J, Willeit M, et al. Receptor and transporter imaging studies in schizophrenia, depression, bulimia and Tourette's disorder--implications for psychopharmacology. *World J Biol Psychiatry.* 2002;3:133-146.
13. Tauscher J, Kapur S, Verhoeff NP, et al. Brain serotonin 5-HT1A receptor binding in schizophrenia measured by positron emission tomography and [11C]WAY-100635. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59:514-520.
14. Frankle WG, Lombardo I, Kegeles LS, et al. Serotonin 1A receptor availability in patients with schizophrenia and schizo-affective disorder: a positron emission tomography imaging study with [11C]WAY 100635. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;189:155-164.
15. Lee MA, Meltzer HY. 5-HT(1A) receptor dysfunction in female patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2001;50:758-766.
16. Sumiyoshi T, Meltzer HY. Serotonin1A receptors in memory function. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1505.
17. Borg J. Molecular imaging of the 5-HT(1A) receptor in relation to human cognition. *Behav Brain Res.* 2008;195:103-111.
18. Sumiyoshi T, Matsui M, Nohara S, et al. Enhancement of cognitive performance in schizophrenia by addition of tandospirone to neuroleptic treatment. *Am J Psychiatry.* 2001;158:1722-1725.
19. Sumiyoshi T, Matsui M, Yamashita I, et al. Effect of adjunctive treatment with serotonin-1A agonist tandospirone on memory functions in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20:386-388.
20. Harvey PD. Pharmacological cognitive enhancement in schizophrenia. *Neuropsychol Rev.* 2009;19:324-335.
21. Lane HY, Chang YC, Chiu CC, Chen ML, Hsieh MH, Chang WH. Association of risperidone treatment response with a polymorphism in the 5-HT(2A) receptor gene. *Am J Psychiatry.* 2002;159:1593-1595.
22. Reynolds GP, Arranz B, Templeman LA, Fertuzinhos S, San L. Effect of 5-HT1A receptor gene polymorphism on negative and depressive symptom response to antipsychotic treatment of drug-naïve psychotic patients. *Am J Psychiatry.* 2006;163:1826-1829.
23. Reynolds GP, Yao Z, Zhang X, Sun J, Zhang Z. Pharmacogenetics of treatment in first-episode schizophrenia: D3 and 5-HT2C receptor polymorphisms separately associate with positive and negative symptom response. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15:143-151.
24. Richtand NM, Welge JA, Logue AD, Keck PE, Jr., Strakowski SM, McNamara RK. Dopamine and serotonin receptor binding and antipsychotic efficacy. *Neuropsychopharmacol.* 2007;32:1715-1726.
25. Wang L, Fang C, Zhang A, et al. The -1019 C/G polymorphism of the 5-HT1A receptor gene is associated with negative symptom response to risperidone treatment in schizophrenia patients. *J Psychopharmacol.* 2008;22:904-909.

26. Huang YY, Battistuzzi C, Oquendo MA, et al. Human 5-HT1A receptor C(-1019)G polymorphism and psychopathology. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;7:441-451.
27. Kishi T, Tsunoka T, Ikeda M, et al. Serotonin1A receptor gene is associated with Japanese methamphetamine-induced psychosis patients. *Neuropharmacol*. 2010;58:452-456.
28. Serretti A, Artoli P, Lorenzi C, Pirovano A, Tubazio V, Zanardi R. The C(-1019)G polymorphism of the 5-HT1A gene promoter and antidepressant response in mood disorders: preliminary findings. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;7:453-460.
29. Lemonde S, Du L, Bakish D, Hrdina P, Albert PR. Association of the C(-1019)G 5-HT1A functional promoter polymorphism with antidepressant response. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;7:501-506.
30. Hong CJ, Chen TJ, Yu YW, Tsai SJ. Response to fluoxetine and serotonin1A receptor (C-1019G) polymorphism in Taiwan Chinese major depressive disorder. *Pharmacogenomics J*. 2006;6:27-33.
31. Yu YW, Tsai SJ, Liou YJ, Hong CJ, Chen TJ. Association study of two serotonin1A receptor gene polymorphisms and fluoxetine treatment response in Chinese major depressive disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16:498-503.
32. Baune BT, Hohoff C, Roehrs T, Deckert J, Arolt V, Domschke K. Serotonin receptor 1A-1019C/G variant: impact on antidepressant pharmacoresponse in melancholic depression? *Neurosci Lett*. 2008;436:111-115.
33. Chung YC, Li Z, Dai J, Meltzer HY, Ichikawa J. Clozapine increases both acetylcholine and dopamine release in rat ventral hippocampus: role of 5-HT1A receptor agonism. *Brain Res*. 2004;1023:54-63.
34. Sato M, Ago Y, Koda K, et al. Role of postsynaptic serotonin1A receptors in risperidone-induced increase in acetylcholine release in rat prefrontal cortex. *Eur J Pharmacol*. 2007;559:155-160.
35. Ichikawa J, Ishii H, Bonaccorso S, Fowler WL, O'Laughlin IA, Meltzer HY. 5-HT(2A) and D(2) receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT1A receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem*. 2001;76:1521-1531.
36. Diaz-Mataix L, Scorza MC, Bortolozzi A, Toth M, Celada P, Artigas F. Involvement of 5-HT1A receptors in prefrontal cortex in the modulation of dopaminergic activity: role in atypical antipsychotic action. *J Neurosci*. 2005;25:10831-10843.
37. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (Text Revision)*. Washington DC: APA; 2000.
38. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders*. New York: New York State Psychiatric Institute; 1997.
39. Higuchi Y, Sumiyoshi T, Kawasaki Y, 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. *Schizophr Res*. 2008;101:320-330.
40. Sumiyoshi T, Higuchi Y, Itoh T, et al. Effect of perospirone on P300 electrophysiological activity and social cognition in schizophrenia: a three-dimensional analysis with sLORETA. *Psychiatry Res Neuroimag* 2009;172:180-183.
41. Andreasen NC. *Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*. Iowa City: University of Iowa; 1983.
42. Andreasen NC. *Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. Iowa City: University of Iowa; 1983.
43. Parsey RV, Oquendo MA, Ogden RT, et al. Altered serotonin 1A binding in major depression: a [carbonyl-C-11]WAY100635 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*. 2006;59:106-113.
44. Erdmann J, Shimron-Abarbanell D, Rietschel M, et al. Systematic screening for mutations in the human serotonin-2A receptor gene: identification of two naturally occurring receptor variants and association analysis in schizophrenia. *Hum Genet*. 1996;97:614-619.
45. Sumiyoshi T. A possible dose-side effect relationship of antipsychotic drugs: Relevance to cognitive function in schizophrenia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2008;1:791-802.
46. Sumiyoshi T, Matsui M, Yamashita I, et al. The effect of tandospirone, a serotonin1A agonist, on memory function in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001;49:861-868.
47. Yoshino T, Nishijima K, Shioda K, Yui K, Katoh S. Perospirone, a novel atypical antipsychotic drug, potentiates fluoxetine-induced increases in dopamine levels via multireceptor actions in the rat medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett*. 2004;24:16-21.

第 105 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

サイコース早期段階における生物学的所見

住吉 太幹^{1,2)}, 川崎 康弘^{1,2)}, 高橋 努^{1,2)}, 中村 主計¹⁾, 樋口 悠子¹⁾,
瀬尾 友徳¹⁾, 伊東 徹¹⁾, 古市 厚志¹⁾, 西山 志満子¹⁾, 倉知 正佳^{1,2)}, 鈴木 道雄^{1,2)}

1) 富山大学大学院医学薬学研究部・神経精神医学講座, 2) 科学技術振興機構・CREST

患者の長期予後の改善などを目的とした、統合失調症を含む“サイコース”への早期介入が注目されつつある。特に、発症脆弱性を内包しつつ、精神病症状（主に陽性症状）が未だ顕在化しない“（統合失調症）前駆期”の同定のための鋭敏な指標の開発などが求められている。その際、統合失調症圏疾患に特徴的な生物学的所見を理解することは、早期診断の促進などに重要と思われる。

脳構造画像研究からは、1) 扁桃体および海馬の体積減少を統合失調症患者および統合失調症型障害患者に共通して認めるが、統合失調症患者ではさらに前頭前野における広範囲な灰白質体積減少を認める、2) 精神病発症高危険状態（at risk mental state: ARMS）にあり、後に統合失調症に移行する患者では、発病後に上側頭回や前頭前野の灰白質体積減少を認める、3) 発病初期の統合失調症患者において、左上側頭回の一部である側頭平面の灰白質体積と精神病未治療期間（duration of untreated psychosis: DUP）の間に負の相関を認める、4) 前頭前野皮質の体積減少率は、健常者に比べ統合失調症患者でより大きい、などの所見が報告されている。

事象関連電位などを対象とした神経生理学的研究において、構造画像研究で同定された脳領域における機能異常が示唆されている。すなわち、P300 成分の発生源電流密度分布を Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA) を用いて三次元的に解析した結果、左上側頭回や

左前頭前野における電流密度が統合失調症患者で低下していることが見出された。これらの脳部位における P300 電流密度の減少の程度は、それぞれ陽性症状や陰性症状の重症度と相関する。さらに、各種セロトニン受容体サブタイプへの作用が強い第二世代抗精神病薬による治療により、これらの電気生理学的異常が改善され、その変化は認知機能、QOL、社会機能などの改善と相関することも明らかにされつつある。また、比較的高い鋭敏性と低い侵襲性を特徴とする神経心理学的指標として、言語記憶などの認知機能領域の精神病前駆期～早期における障害など（図）が、これまで多く報告されている。

精神病の発症脆弱性を有すると考えられる若年者を対象としたケアシステムの地域への導入は、精神病への早期介入を促進する。富山県においても精神保健福祉センターと協同で、Consultation and Support Service in Toyama (CAST) が 2006 年に開始されている。これらの取組みが、サイコース早期段階に対する介入の促進や統合失調症の発症予防につながることを期待される。

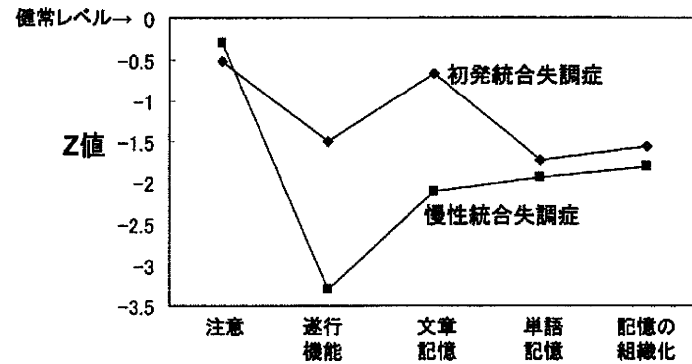


図 統合失調症早期における認知機能障害

単語記憶や記憶の組織化などの言語記憶に関する認知機能領域は、初発統合失調症患者において慢性統合失調症患者と同程度に障害されている (Sumiyoshi, T.: Neurocognitive assessment and pharmacotherapy: Towards prevention of psychosis. Workshop “First Episode Psychosis: Integrating Neurobiological and Psychosocial determinants of outcome”; Society of Biological Psychiatry—62nd Annual Meeting, 2007, San Diego)

文 献

- 1) 鈴木道雄, 川崎康弘, 高橋 努ほか: 精神病への早期介入と脳構造画像研究. 脳と精神の医学, 19; 203-10, 2008
- 2) 鈴木道雄, 高橋 努: 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. 臨床精神薬理, 13; 13-21, 2010

- 3) Sumiyoshi, T., Kawasaki, Y., Suzuki, M., et al.: Neurocognitive assessment and pharmacotherapy towards prevention of schizophrenia: What can we learn from first episode psychosis? Clin Psychopharmacol Neurosci, 6; 57-64, 2008
- 4) 住吉太幹: 統合失調症前駆期における薬物療法. 臨床精神薬理, 13; 37-46, 2010

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ことが多いが、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とき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らないので、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は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²⁶⁾。

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、発症前後の縦断的変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²⁶⁾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、鉤回、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変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) ⁵⁰⁾	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東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 (うち精神病症状あり19名)	2 年	ROI 法	閾値下精神病症状ありの群では, 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 (うち精神病症状あり19名, 8 名は統合失調症発症)	2 ~ 3 年	VBM	閾値下精神病症状ありの群では右小脳, 左紡錘状回, 鉤回, 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, 鉤回, 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, 左右の鉤・扁桃核, 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, 左の鉤・扁桃核, 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^{8,24)}。

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^{8,46)}、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¹⁵⁾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²³⁾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止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., 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.
- 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. : Paraculate 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.

島皮質と統合失調症

高橋 努 鈴木 道雄

はじめに

統合失調症は、数年間の前駆状態を経て思春期・青年期に好発する精神疾患であり、幻覚・妄想などの陽性症状に加え、情動や思考の貧困などの陰性症状や認知機能障害といった様々な精神症状により特徴付けられる。しかし、その病因や病態生理学的メカニズムは十分に解明されていない。近年、磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging, MRI)などの脳画像診断技術の進歩により、統合失調症患者の脳における軽微な構造異常の特徴が明らかとなりつつあり(図1)、特に前頭葉や側頭辺縁-傍辺縁系構造の体積減少が注目される¹⁾。

島皮質を中心とした神経回路網およびその諸機能に関しては永井らの総説²⁾に詳しいが、島皮質は前頭葉、側頭葉、頭頂葉、大脳辺縁系、および視床などと密な線維連絡を持ち、情動や様々な認知機能に関連した大脳辺縁系における統合領域と考えられる。島皮質内の機能局在に関しては不明な点も多いが、前・中部島皮質が感情や痛みの知

覚、言語に関連した情報処理などに関与するのに対し、後方部分は体性感覚や会話時の聴覚系情報処理に関連すると考えられる。

島皮質の形態および機能の異常は、統合失調症をはじめとする様々な精神疾患の病態に関与することが示唆されている。本稿では、統合失調症における島皮質異常についての知見を概観し、さらに、前駆期を含む各臨床病期における島皮質体積の変化に関する最近のMRI研究の成果を紹

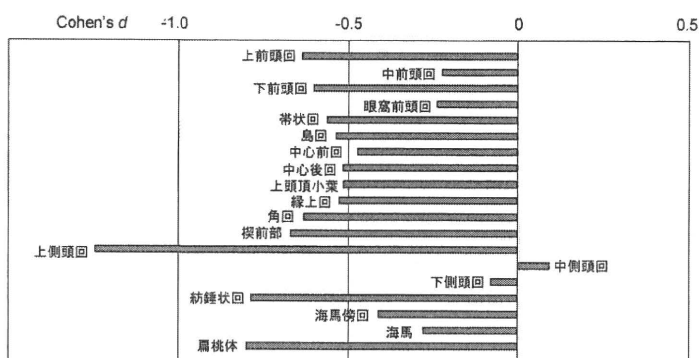


図1 健常者(63例)と比較した統合失調症患者(62例)における灰白質体積変化の effect size (Cohen's *d*) (当教室における関心領域法によるMRI研究の結果より作成)

たかはし つとむ 富山大学大学院/医学薬学研究部
神経精神医学講座
すずき みちお 同 教授

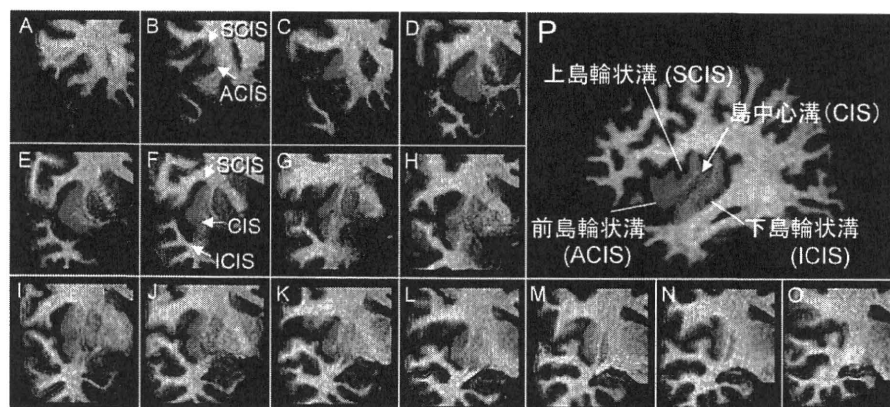


図2 島短回(青)および島長回(赤)のT1強調MRI画像
A~O: 冠状断, P: 矢状断
(Takahashi ら¹⁰⁾より一部改変)

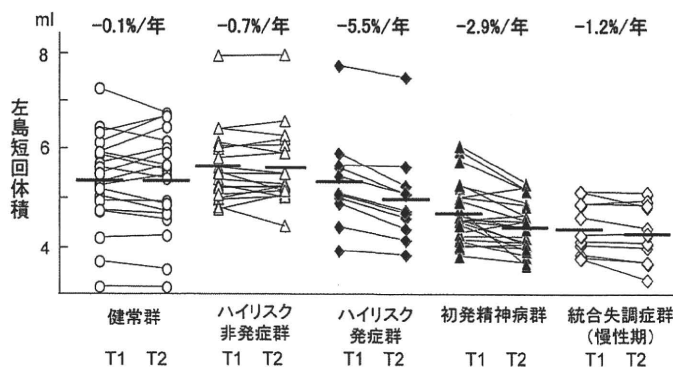


図 3 各群における左島短回体積の縦断的变化
(Takahashi ら^{19,20})より作成)

T1 は初回撮像時, T2 は follow 時(1~4 年後)を示す。経過中に精神病を発症したハイリスク群(ハイリスク発症群)の発症前後において,最も顕著な縦断的变化がみられた。他の部位(右短回および両側長回)にもほぼ同様の变化を認めた。

介する。

統合失調症における島皮質異常

X 線 CT を用いた初期の脳画像研究において, Sylvius 裂の開大は統合失調症にみられる主要な所見のひとつであったが¹⁾, この所見は少なくとも一部は島皮質体積の減少を反映した変化と考えられる。統合失調症の死後脳研究において, Jakob と Beckmann³⁾ は内嗅皮質および腹側島皮質における細胞構築の異常を報告し, これらの脳部位における胎生期の神経発達障害を示唆した。近年の MRI 研究では voxel-based morphometry (VBM) 法, すなわち個々の画像データを標準脳座標系に合わせて変換した後にボクセル単位で全脳レベルの比較を行う方法が一般的となりつつある。Glahn ら⁴⁾ は 31 編の VBM 研究からなるメタ解析を行い, 1195 例の統合失調症患者の灰白質は 1262 例の健常対照者と比較して, 両側島皮質, 前部帯状回, 左海馬傍回, 左中前頭回, 中心後回, および視床などで有意に減少しており, 特に左島皮質を中心とした下前頭回, 上側頭回, および中心前回を含む領域で最も変化が大きいことを報告した。統合失調症患者における両側性⁵⁾ないし左優位^{6,7)}の島皮質体積減少は関心領域法による MRI 研究でも報告されており, これらの体積減少は陰性⁸⁾および陽性^{6,9)}症状の重症度とも相関するようである。一方, 島皮質体積を島中心溝により前後(短回および長回; 図 2)に分割して測定した MRI 研究は少なく, 結果の不一致もみられる。

統合失調症群において健常群と比較して島短回, 島長回ともに両側性の体積減少を認めたわれわれの報告¹⁰⁾に対し, Makris ら¹¹⁾は島短回のみ(左優位), Saxe ら¹²⁾は右長回優位の体積減少を報告した。統合失調症における島皮質の異常は脳機能画像研究からも示唆され, 安静時の糖代謝低下¹³⁾や幻聴時の賦活¹⁴⁾に加え, 不快な嗅覚刺激¹⁵⁾や言語記憶課題¹⁶⁾, 言語流暢性課題¹⁷⁾といった賦活課題時の活性化の障害が報告されている。

以上の所見より, 統合失調症の病的過程に島皮質が関与し, 特に幻聴をはじめとする精神症状や種々の認知機能障害の少なくとも一部については, 島皮質を含む神経回路の異常が中心的な役割を果たすことが示唆される。また, 自己意識の形成における島皮質の重要な役割が示唆されており¹⁸⁾, 今後, 島皮質の機能がさらに明らかになることにより, 統合失調症の病態生理においてもその重要性が増すものと考えられる。

精神病前駆期における島皮質体積の変化

統合失調症患者では発病初期にすでに島皮質体積の減少が報告されていたが^{5,6)}, この形態学的変化の生じる時期や疾患経過中の進行性変化については不明な点が多かった。最近の MRI 研究において, 島皮質の体積減少は後に統合失調症などの精神病を発症したハイリスク者にすでに認められ¹⁹⁾, その発症の前後および統合失調症の初回エピソード中において進行すること, また, 島皮質の進行性体積減少の程度が臨床症状の重症度と関連することが示された²⁰⁾。しかし, 慢性期の統合失調症患者には健常者と比較して有意な島皮質の進行性変化はみられず(図 3)²⁰⁾, 統合失調症における脳の病的過程が病初期により顕著に生じることが示唆される。これらの脳画像所見は, 多くの統合失調症患者で臨床症状や社会的機能などの悪化が発病早期に生じ, 発症後数年の間に安定化するという臨床的観察を支持するものである²¹⁾。このような進行性脳構造変化の機序は明らかではないが, 前駆期を含む病初期における島皮質体積の変化は, 将来の精神病発症の予測因子あるいは早期治療における治療標的としての役割が期待できるかもしれない。

むすび

統合失調症における島皮質の形態および機能の異常に関する報告を概観し、さらに、精神病前駆期の島皮質体積変化に関する最近のMRI研究の成果を紹介した。様々な精

神疾患における島皮質異常の疾患特異性や島皮質体積変化に対する投薬(抗精神病薬など)の影響については、今後さらに検討が必要と思われる。

文 献

- 1) 鈴木道雄, 高橋 努, 川崎康弘, 他. 統合失調症脳の構造的変化. 臨床精神薬理. 2004 ; 7 : 321-30.
- 2) 永井道明, 岸 浩一郎, 加藤 敏. 大脳皮質島葉の構造と諸機能—最近の研究の展望. 神経進歩. 2001 ; 46 : 157-74.
- 3) Jakob H, Beckmann H. Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. J Neural Transm. 1986 ; 65 : 303-26.
- 4) Glahn DC, Laird AR, Ellison-Wright I, et al. Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia : application of anatomic likelihood estimation and network analysis. Biol Psychiatry. 2008 ; 64 : 774-81.
- 5) Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, et al. Differences and similarities in insular and temporal pole MRI gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia and affective psychosis. Arch Gen Psychiatry. 2003 ; 60 : 1069-77.
- 6) Crespo-Facorro B, Kim J, Andreasen NC, et al. Insular cortex abnormalities in schizophrenia : a structural magnetic resonance imaging study of first-episode patients. Schizophr Res. 2000 ; 46 : 35-43.
- 7) Kim JJ, Youn T, Lee JM, et al. Morphometric abnormality of the insula in schizophrenia : a comparison with obsessive-compulsive disorder and normal control using MRI. Schizophr Res. 2003 ; 60 : 191-8.
- 8) Sigmundsson T, Suckling J, Maier M, et al. Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. Am J Psychiatry. 2001 ; 158 : 234-43.
- 9) Shapleske J, Rossell SL, Chitnis XA, et al. A computational morphometric MRI study of schizophrenia : effects of hallucinations. Cerebral Cortex. 2002 ; 12 : 1331-41.
- 10) Takahashi T, Suzuki M, Zhou SY, et al. Volumetric MRI study of the short and long insular cortices in schizophrenia spectrum disorders. Psychiatry Res. 2005 ; 138 : 209-20.
- 11) Makris N, Goldstein JM, Kennedy D, et al. Decreased volume of left and total anterior insular lobule in schizophrenia. Schizophr Res. 2006 ; 83 : 155-71.
- 12) Saze T, Hirao K, Namiki C, et al. Insular volume reduction in schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2007 ; 257 : 473-9.
- 13) Desco M, Gispert JD, Reig S, et al. Cerebral metabolic patterns in chronic and recent-onset schizophrenia. Psychiatry Res. 2003 ; 122 : 125-35.
- 14) Shergill SS, Brammer MJ, Williams SC, et al. Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. Arch Gen Psychiatry. 2000 ; 57 : 1033-8.
- 15) Crespo-Facorro B, Paradiso S, Andreasen NC, et al. Neural mechanisms of anhedonia in schizophrenia : a PET study of response to unpleasant and pleasant odors. JAMA. 2001 ; 286 : 427-35.
- 16) Crespo-Facorro B, Wiser AK, Andreasen NC, et al. Neural basis of novel and well-learned recognition memory in schizophrenia : a positron emission tomography study. Human Brain Mapping. 2001 ; 12 : 219-31.
- 17) Curtis VA, Bullmore ET, Brammer MJ, et al. Attenuated frontal activation during a verbal fluency task in patients with schizophrenia. Am J Psychiatry. 1998 ; 155 : 1056-63.
- 18) Craig AD. How do you feel—now? The anterior insula and human awareness. Nat Rev Neurosci. 2009 ; 10 : 59-70.
- 19) Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, et al. Insular cortex gray matter changes in individuals at ultra-high-risk of developing psychosis. Schizophr Res. 2009 a ; 111 : 94-102.
- 20) Takahashi T, Wood SJ, Soulsby B, et al. Follow-up MRI study of the insular cortex in first-episode psychosis and chronic schizophrenia. Schizophr Res. 2009 b ; 108 : 48-55.
- 21) 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. Schizophr Front. 2009 ; 10 : 18-23.

■学会セミナー

統合失調症の脳形態変化とその臨床的意義

鈴木 道雄

要旨：磁気共鳴画像（MRI）などの脳構造画像診断は、統合失調症の病態理解の手がかりとなる多くの重要な所見を提供してきたが、これらの所見の臨床的意義は十分に明らかとはいえない。本稿では、統合失調症における脳構造変化（特に進行性変化）の臨床的意義について、(1) 臨床症状の重症度、(2) 治療反応性や転帰、(3) 再発、(4) 精神病症状の発現（発症）、(5) 抗精神病薬投与の影響について、これまでの知見をまとめる。さらに、筆者らによる、MRIの客観的補助診断法としての実用化へ向けた試みについても紹介する。

神経心理学 26；189-195, 2010

Key words：統合失調症、磁気共鳴画像、進行性変化、臨床応用

schizophrenia, magnetic resonance imaging, progressive change, clinical application

I. はじめに

統合失調症は全人口の約1%が罹患する主要な精神疾患の一つである。統合失調症の基盤には何らかの脳器質的変化があることが古くから想定されていたが、古典的な神経病理学的検討では再現性のある客観的所見は示されず、長くその実態は不明であった。また、統合失調症の臨床診断はいまだに特徴的な臨床症状と経過だけに基づいて行われており、いかなる検査所見も積極的には用いられない。しかしながら、近年の脳画像診断の進歩に伴い、統合失調症における脳形態変化について多くの知見がもたらされている。

II. 統合失調症における脳構造の変化

MRIなどの脳構造画像診断による研究は、統合失調症患者の脳に軽度ながら形態学的異常が存在するという共通認識をもたらした。統合失調症患者における脳構造の変化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。筆者らが20～30歳代の統合失調症患者において検討した結果、全脳灰白質が約4%減少しており、上側頭回、扁桃体、前頭前野、頭頂連合野などの体積減少がより明らかであった。これらの体積減少は、近年の死後脳研究において報告されている、錐体細胞の神経突起減少による細胞体の縮小²⁾や樹状突起の分枝やスパインの減少³⁾の所見に対応するものと考えられている。しかし、形態変化の成因についてはまだ不明な点が多く、単一の機序では説明が困難と思われる。一部は胎生期を中心とした神経発達の障害に由来する比較的固定的な変化と考えられる。しかし、顕在発症が切迫した時期から初回エピソードにかけての病初期には、進行性の脳体積減少が生じていることを示す報告が増えている²⁵⁾。

III. 脳構造変化（特に進行性変化）の臨床的意義

上述のような所見の臨床的意義は十分に明らか

Brain morphologic changes and their clinical implications in schizophrenia

富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学, Michio Suzuki: Department of Neuropsychiatry, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences

別刷請求先：〒930-0194 富山市杉谷2630番地 富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学講座 鈴木道雄

suzukim@med.u-toyama.ac.jp

とはいえないが、病初期における進行性変化は重要と考えられる。なぜなら、統合失調症の発症から2~5年間は、臨床症状や社会機能の悪化が生じやすい脆弱な時期であるとともに、早期の重点的な治療により長期予後の改善が期待できることから治療臨界期と呼ばれており²⁾、それが脳の進行性変化が活発に生じる時期と一致しているからである。脳構造の変化が、発症、臨床症状や認知機能障害の発現やその経過、治療反応性や転帰、さらには薬物療法の治療効果などに関連するかが問われるであろうし、近年そのような知見が徐々にもたらされている。

1. 発症後の進行性脳構造変化

1) 初回エピソードにおける脳構造変化と臨床症状

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のベースラインと1.5年後のMRIを縦断的に比較した結果を報告している。13名の患者において、上側頭回の一部である左Heschl回で-6.9% (/1.5年)、左側頭平面で-7.2%という顕著な灰白質体積の減少が認められた¹²⁾。左Heschl回体積の減少が大きいほど、ベースライン時のBrief Psychiatric Rating Scale (BPRS)による概念解体などがより強かった。次に、29名の患者では、1.5年間における脳灰白質体積減少が大きいほどBPRSの総得点、思考障害、不安-抑うつ¹³⁾の改善が不良であり、また側脳室の拡大が大きいほど引きこもり-運動減退の改善が不良であった¹⁸⁾。筆者らも、縦断的検討により、初回エピソード患者における上側頭回の灰白質体積減少が妄想および幻覚の改善不良と関連し²⁸⁾、前頭葉内側面の灰白質体積減少が思考の貧困の改善不良と関連すること(未発表データ)を見出している。

早期の統合失調症患者の3年間の縦断的追跡により、前頭葉体積の減少と追跡時の実行機能不良との関連が報告されているが¹⁰⁾、脳構造変化と認知機能との関連についての縦断的検討はほとんどなされていない。

2) 初回エピソードにおける脳構造変化と長期転帰

ユトレヒト大学のグループは、病初期の進行性

脳構造変化と、より長期の転帰に関する興味深い報告をしている。すなわち、初回エピソード患者34名の縦断的追跡を行い、最初の1年間における灰白質の体積減少が大きいほど、2年後のCamberwell Assessment of Need (CAN)によって評価した転帰が不良であった³⁾。さらに、最初の1年間における灰白質の体積減少が大きいほど、5年後の陽性症状および陰性症状が強く、GAF得点が低値で、独立した生活を営んでいる場合が少なかった⁴⁾。これらの結果は、初期の進行性変化が長期予後²⁹⁾を決定する要因であることを示唆しており、前述のように、病初期における脆弱性と重点的な治療の重要性を説く治療臨界期仮説²⁾を支持する生物学的所見である。

2. 慢性期の進行性変化と再発

進行性の脳構造変化は病初期において顕著であり、慢性期には目立たないと考えられる。たとえば、病初期に顕著な進行性減少が報告されている上側頭回体積は、慢性統合失調症患者ではほとんど変化しないことが報告されている²⁷⁾。しかし、ユトレヒト大学のグループによると、16~56歳の統合失調症患者(96名)における5年間隔のMRIの縦断的比較の結果、軽度ながら健常者よりも強い灰白質減少が45歳頃まで(発病からおおよそ20年間)は続いていた³⁰⁾。また灰白質体積の減少が大きいほど、5年間における入院回数が多かったことから、慢性期には再発と関連して灰白質減少が進行することを示唆している。

3. 統合失調症の発症に関わる脳構造変化

1) 統合失調型障害

筆者らは、統合失調症の発症に関わる脳構造変化を明らかにするために、統合失調症の前駆状態を含むと考えられる診断カテゴリーである統合失調型障害と統合失調症の比較検討を行った。詳細はすでに報告済みであるが²⁴⁾、統合失調型障害には認められず、統合失調症において顕著に認められた前頭前野の異常が精神病症状の発現にとくに重要な役割を果たすことが示唆された¹³⁾²³⁾。

2) 発症前後の縦断的検討

近年の精神病早期介入の活発化に伴い、初回エピソードより早期の、前駆状態を対象とした生物

学的研究もさかんになりつつある。しかし、前駆期の症状は非特異的であり、正確な診断は困難なので、特定の徴候を有する者を、統合失調症などの精神病を発症するリスクが高まった状態（いわゆる at risk mental state [ARMS]）と診断し、研究対象としている。ARMS から後に精神病の発症に至った患者 10 名の MRI を縦断的に検討したメルボルン大学のグループによると、発症後（平均 202 日後）では発症前（平均 172 日前）に比較して、左海馬傍回、左紡錘状回、左眼窩前頭回、左小脳、帯状回の進行性灰白質減少が認められた¹⁹⁾。また同じくメルボルン大学から、cortical pattern matching を用いた脳表面の経時的収縮の解析により、発症前後で前頭前野を中心に進行性の灰白質減少が報告されている²²⁾。これは上記の統合失調型障害の検討結果とも一致し、前頭前野の構造変化の進行と発症との関連を示唆する所見である。上側頭回の関心領域法による計測でも、ARMS から後に精神病を発症した 12 名の発症前後において、左側の側頭平面および上側頭溝に接する尾側部に、初回エピソード患者に匹敵する進行性体積減少が認められた（側頭平面では -5.2% /年、上側頭溝に接する尾側部では -4.8% /年²⁵⁾。また、発症前後における上側頭回の進行性体積減少が大きいほど、発症後の Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) による妄想の重症度が高かった。

4. 変性疾患との比較

統合失調症の発症前後に生じる進行性の脳構造変化の意義を考える上で、変性疾患との比較も参考になるかもしれない。

前述の関心領域法による計測結果では、左側の側頭平面および上側頭溝に接する尾側部の体積は、前駆症状を呈するとき（後に発症に至った ARMS）には、健常者の 90% 前後であり、初回エピソード精神病では 80~85% である²⁶⁾。

後にアルツハイマー病（AD）に移行した mild cognitive impairment (MCI) の患者では、海馬体積は健常者の約 80%、内嗅皮質の体積は約 70% と報告されている⁵⁾。ちなみに軽症~中等症の AD 患者では、海馬、内嗅皮質ともに約 60% である²⁰⁾。

一方、萎縮速度でみると、MCI 患者の海馬では -4% /年、内嗅皮質では -7% /年程度であり、軽症~中等症の AD 患者でも大きな違いはない¹¹⁾。

次にハンチントン病の線条体萎縮についてみると、運動症状によって診断される時には、すでに尾状核の体積は約 1/2、被殻の体積は約 1/3~1/2 にまで減少しているが、萎縮速度は $-3\sim-4\%$ /年程度であるという¹⁾。

すなわち統合失調症の場合、体積変化が顕著に生じる部位における病初期の進行速度は変性疾患に匹敵するものであるが、発症時点の体積減少の程度はより軽度のようなのである。また慢性期における進行は、変性疾患に比してずっと軽微である。さらに前述のように、初回エピソードにおける進行性変化と臨床症状との関連において、進行性の脳構造変化は、追跡前後の重症度あるいは追跡期間中の症状の改善の不良と関連するのであり、症状の悪化自体と関連するわけではない（症状自体は多くの患者でむしろ改善する）という点も変性疾患とは異なる。神経細胞自体の減少が認められない統合失調症では、形態学的変化の臨床症状への関与は、変性疾患におけるほど直接的ではないのであろう。

5. 抗精神病薬と脳構造変化

抗精神病薬と脳構造変化との関係は、正反対のふたつの観点からの検討がともに重要である。第一は、近年の研究報告⁷⁾⁸⁾¹⁶⁾から示唆されるような、抗精神病薬による脳体積の減少阻止あるいは脳体積の増加作用である。第二世代抗精神病薬が持つ神経保護作用との関連が示唆されているが、既存の抗精神病薬に限らず、神経保護作用を持つ薬物が進行性変化を改善し、予後の改善に寄与できるかは今後の重要な検討課題である。

第二は、進行性脳構造変化が抗精神病薬によって生じている可能性である。サルに対して、ヒトにおける治療量と等価の抗精神病薬を長期間（約 2 年間）投与した実験では、ハロペリドールとオランザピンのいずれによっても、脳灰白質と白質の減少が生じ、組織学的にはニューロン数の有意な変化を伴わないニューロン密度の増加（傾向）、グリア細胞数の減少が認められた⁶⁾¹⁵⁾。これらの所見