

studied, no consensus has yet been established.²⁹ Further investigation using a comprehensive neurocognitive test battery is needed.

Regarding the correlation between attitude toward aging and QOL, the result demonstrated that a high QOL was related to a positive attitude toward aging. This result means that if patients are satisfied with their present life, they can consider their later life from a positive perspective. This result generally concurs with the results of a previous study of healthy individuals.³⁰ In the previous study, significant positive associations between attitude toward aging and well-perceived health, house possession, good life satisfaction, good economic status and extensive interpersonal relationships were observed. No significant associations between attitude toward aging and sex, generation, marital status or child bearing were seen. On the other hand, some individuals may have a positive attitude toward aging as a result of active lifestyles and a high QOL, as QOL and attitude toward aging were assessed simultaneously in the present evaluation.

Although we expected elderly chronic patients with schizophrenia and negative symptoms to have a negative attitude toward aging and poor preparing behavior, our findings indicated that psychiatric symptoms were not related to these two factors. Social functioning was also not relevant to attitude toward aging and preparing behavior in this study. Regardless of the levels of daily life activities, which were influenced by psychiatric symptoms, and social functioning, these actions might not be aimed at preparing for old age and thus might not be linked to preparing behavior. Also, the degree of psychiatric symptoms might not be essential for interest in old age.

In this study we examined the demographic/clinical variables at two time-points: the past (residential care) and the present (community-dwelling). The two different time-points have two meanings: the passage of time and the environmental change. The determinants for preparing behavior for old age differed between these two time-points. The length of the hospital stay was a predictor at the time of the past evaluation but was not a determinant at the time of the present evaluation, as shown in Table 3. This fact means that the passage of time after discharge might reduce the influence of a long hospital stay. A long hospital stay might tend to lead patients not to consider their future. However, dwelling in the community might diminish the influence of hospitaliza-

tion. On the other hand, the difference in the influence on attitude toward aging at the two points was that no significant relevance to attitude toward aging was observed at the time of the past evaluation, while the QOL was a relevant variable at the time of the present evaluation. This result indicated that the attitude toward aging (subjective) was determined by the patients' circumstance, while the preparing behavior (objective) seems to have been influenced by recent lifestyle.

This study has several limitations. First, as Rowe and Kahn⁸ defined, the concept of successful aging generally includes mental and physical factors, but our research did not take physical factors into consideration. Second, not only the passage of time and environmental change, but also other factors, such as physical decline and social changes, might have occurred and influenced the attitude toward aging and preparing behavior for old age, although this study only investigated demographic/clinical variables. The influence of these factors, therefore, remains unknown.

Nowadays, many countries are experiencing an aging of society. In this study, we examined attitude toward aging and preparing behavior for old age as two of the key conditions of successful aging among schizophrenia patients who were approaching old age. The preparing behavior was significantly predicted by the length of the hospital stay at a short time after discharge from hospital, and only the QOL significantly contributed to preparing behavior after transfer to the neighboring community. This study suggests that avoiding long hospital stays may lead to a more active preparing behavior among individuals with schizophrenia; only improving the QOL may not result in preparing behavior, however it may lead to a positive attitude toward aging.

Studies on older adults with schizophrenia have found that a lower QOL is associated with clinical factors, such as depression, positive and negative symptoms, cognitive deficits, and poorer perceived health as well as social factors, such as unemployment, non-independent housing status, loneliness, lower social and living skills, financial strain, and acute stress. No significant association between age and QOL was observed in a previous study.³¹ Continued dwelling in the community seemed to have a better synergistic effect on self-reliance and life affluence and to improved QOL. Not only deinstitutionalization, but supporting community care is also crucial. As such, individuals have an optimistic atti-

tude toward aging but do not have sufficient preparing behavior for old age. Continuous support to encourage preparing behavior, such as suggestions to save money for the future, are required.

With the progress of deinstitutionalization, the concept of successful aging, that is, not emphasizing a loss as a result of aging but focusing on gain and growth with aging, will become increasingly important globally in the development of strategies for the community-based psychiatric care of schizophrenia patients.

ACKNOWLEDGMENTS

Support for this work was provided, in part, by the Inokashira Hospital Grants for Psychiatry Research in 2009.

REFERENCES

1. Organization for Economic Co-operation and Development. *Health Data 2009*. OECD, Paris, 2009.
2. Mizuno M, Sakuma K, Ryu Y *et al.* The Sasagawa Project: a model for deinstitutionalization in Japan. *Keio J. Med.* 2005; 54: 95–101.
3. Ryu Y, Mizuno M, Sakuma K *et al.* Deinstitutionalization of long-stay patients with schizophrenia: the 2-year social and clinical outcome of a comprehensive intervention program in Japan. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 2006; 40: 462–470.
4. Falloon IRH, Montero I, Sungur M *et al.* Implementation of evidence-based treatment for schizophrenic disorders: two-year outcome of an international field trial of optimal treatment. *World Psychiatry* 2004; 3: 104–109.
5. Falloon IRH, Held T, Loncone R, Coverdale JH, Laidlaw TM. Optimal treatment strategies to enhance recovery from schizophrenia. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 1998; 32: 43–49.
6. Oda T. *The Study on Successful Aging*. Gakubunsha, Tokyo, 2004 (in Japanese).
7. Rowe JW, Kahn RL. Human aging: usual and successful. *Science* 1987; 237: 143–149.
8. Rowe JW, Kahn RL. Successful aging. *Gerontologist* 1997; 37: 433–440.
9. Depp CA, Jeste DV. Definitions and predictors of successful aging: a comprehensive review of larger quantitative studies. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2006; 14: 6–20.
10. Depp CA, Glatt SJ, Jeste DV. Recent advances in research on successful or healthy aging. *Curr. Psychiatry Rep.* 2007; 9: 7–13.
11. Vaillant GE, Mukamal K. Successful aging. *Am. J. Psychiatry* 2001; 158: 839–847.
12. Baltes MM, Lang FR. Everyday functioning and successful aging: the impact of resources. *Psychol. Aging* 1997; 12: 433–443.
13. Cohen CI, Pathak R, Ramirez PM, Vahia I. Outcome among community dwelling older adults with schizophrenia: results using five conceptual models. *Community Ment. Health J.* 2009; 45: 151–156.
14. Lawton MP. The Philadelphia Geriatric Morale Scale: a revision. *J. Gerontol.* 1975; 30: 85–89.
15. Ouwehand C, de Ridder DT, Bensing JM. A review of successful aging models: proposing proactive coping as an important additional strategy. *Clin. Psychol. Rev.* 2007; 27: 873–884.
16. Usami T. Analysis of the awareness on aging among middle-aged and elderly women. *Rissho Univ. Syakaihukushi Ronso* 1994; 28: 11–20 (in Japanese).
17. Hiraoka K. Autonomy of aged person in preparing behavior for old age; old married couple study in Shinjyuku Ward, Tokyo. *Meiji Gakuin Rev.* 1991; 14: 305–329 (in Japanese).
18. World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnostic Criteria for Research (DCR-10)*. World Health Organization, Geneva, 1992.
19. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975; 12: 189–198.
20. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987; 13: 261–276.
21. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Rating Manual*. Yamada H, Masui K, Kikumoto K, trans. Seiwa Shoten, Tokyo, 1991 (in Japanese).
22. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*, 4th edn. text revision. American Psychiatric Association, Washington, DC, 2000.
23. Baker R, Hall JN. REHAB: a new assessment instrument for chronic psychiatric patients. *Schizophr. Bull.* 1988; 14: 97–110.
24. Baker R, Hall JN. *Users Manual for Rehabilitation Evaluation Hall and Baker*. Tahara A, Fuji N, Yamashita T, trans. Miwa Shoten, Tokyo, 1994 (in Japanese).
25. Birchwood M, Smith J, Cochrane R, Copestake S. The Social Functioning Scale. The development and validation of a new scale of social adjustment for use in family intervention programs with schizophrenic patients. *Br. J. Psychiatry* 1990; 157: 853–859.
26. Nemoto T, Fujii T, Miura Y *et al.* Reliability and validity of the Social Functioning Scale Japanese version (SFS-J). *Jpn. Bull. Soc. Psychiatry* 2008; 17: 188–195 (in Japanese).
27. Tazaki M, Nakane Y. *WHO QOL-BREF Instrument*. Kaneko-shobo, Tokyo, 1997 (in Japanese).
28. Usami T. Preparing behavior for aging and its related factors among middle-aged and elderly women living in Tokyo. The bulletin of the 43rd meeting of Japanese Society for the Study of Social Welfare. 1995; 474–475 (in Japanese).

29. Chino B, Nemoto T, Fujii C, Mizuno M. Subjective assessments of the quality of life, well being and self-efficacy in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2009; 63: 521–528.
30. Komatsu M, Okayama Y, Fukuma K *et al.* Expectations for the old age in the middle and advanced aged. *Bull. Coll. Med. Technol. Kyoto Prefect. Univ. Med.* 2000; 10: 75–84 (in Japanese).
31. Cohen CI, Vahia I, Reyes P *et al.* Schizophrenia in later life: clinical symptoms and social well-being. *Psychiatr. Serv.* 2008; 59: 232–234.

Short Communication**Cerebral blood flow changes in very-late-onset schizophrenia-like psychosis with catatonia before and after successful treatment**

Naohisa Tsujino, MD, PhD,^{1*} Takahiro Nemoto, MD, PhD,¹ Taiju Yamaguchi, MD, PhD,¹ Naoyuki Katagiri, MD, PhD,¹ Nao Tohgi, MA,¹ Ryu Ikeda, MD,¹ Nobuyuki Shiraga, MD, PhD,² Sunao Mizumura, MD, PhD² and Masafumi Mizuno, MD, PhD¹

Departments of ¹Neuropsychiatry and ²Radiology, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan

The purpose of the present study was to investigate regional cerebral blood flow (rCBF) changes in a patient with very-late-onset schizophrenia-like psychosis (VLOS) with catatonia. A 64-year-old woman developed catatonia after experiencing persecutory delusions. The patient's rCBF was examined using single photon emission computed tomography (SPECT) with easy Z-score imaging system. Before treatment, hypoperfusion was observed in the striatum and the thalamus, whereas hyperperfusion was observed in the left lateral frontal cortex and the

left temporal cortex. After treatment, the disproportions in rCBF disappeared, and hyperperfusion was observed in the motor cortex. Sequential SPECT findings suggest that rCBF abnormalities may be correlated with the symptomatology of catatonia in patients with VLOS.

Key words: catatonia, delusion, easy Z-score imaging system, SPECT, very-late-onset schizophrenia-like psychosis.

CATATONIA IS A psychomotor syndrome that can be characterized by stupor, immobility, mutism, and echophenomena. Catatonia is observed in several psychiatric disorders such as mood disorders, schizophrenia, and organic brain diseases. Catatonia is also known to occur in patients with late-onset schizophrenia (LOS) and very-late-onset schizophrenia-like psychosis (VLOS).¹ Clinical differentiation of the underlying causes of catatonia is frequently difficult, however, and the neuropsychological and pathophysiological mechanisms of catatonia remain unknown.

Recent advances in neuroimaging technology seem to be helpful in clarifying the mechanisms of catatonia. Functional brain imaging techniques, such as

single photon emission computed tomography (SPECT), can demonstrate dynamic changes in neuroactivities during catatonia. We report a VLOS patient with catatonia who underwent sequential ^{99m}Tc-ethyl cysteinate dimer single photon emission computed tomography (^{99m}Tc-ECD SPECT) with the easy Z-score imaging system (eZIS).²

CASE REPORT

The patient was a 64-year-old Japanese woman who was right-handed. She had no history of psychiatric episodes. She was not active, and her spontaneity had been declining since around the age of 63 years. At the age of 64 years she began to insist that someone was watching her, that she was stripped naked, and that someone with a handsaw was pursuing her. The patient subsequently complained of these delusional ideas and often remained in bed. She was referred to the Toho University Omori Medical Center in Tokyo after she developed catatonia (mutism, waxy

*Correspondence: Naohisa Tsujino, MD, PhD, Department of Psychiatry, Toho University School of Medicine, 6-11-1, Omori-Nishi, Ota-ku, Tokyo 143-8541, Japan. Email: ntsujino@med.toho-u.ac.jp
Received 17 December 2010; revised 7 July 2011; accepted 18 July 2011.

flexibilities, immobility, and posturing). She was admitted to the psychiatric ward. She met both the recent consensus criteria for VLOS¹ and the DSM-IV-TR criteria for schizophrenia.³ On electroencephalography the main background activity consisted of a

9-Hz bioccipital rhythm, and paroxysmal waves were not observed. No abnormal laboratory findings were obtained.

Pharmacotherapy with haloperidol (5 mg/day) given i.v. was initiated. Within 5 days the patient

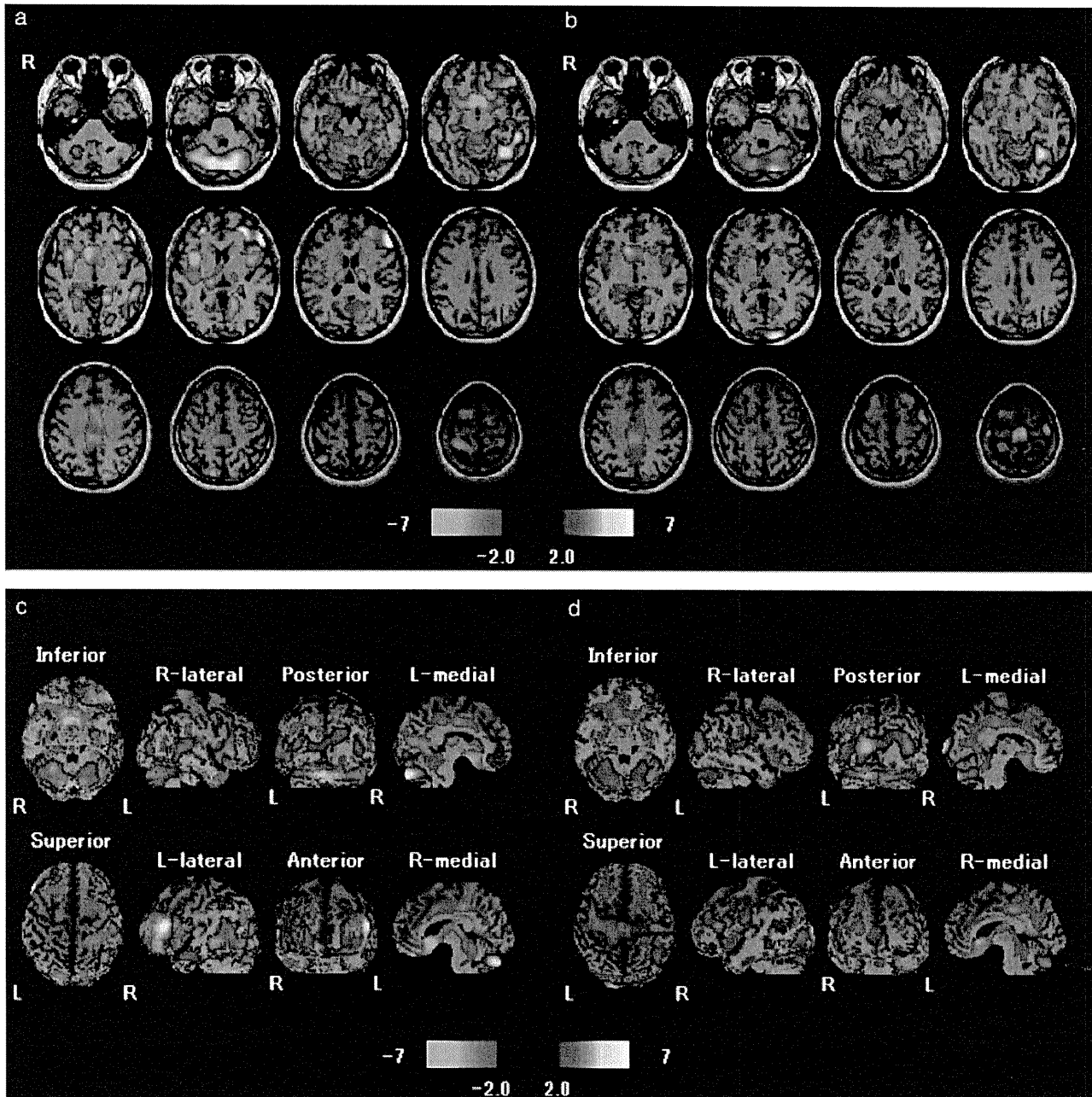


Figure 1. 99mTc-ECD SPECT images with easy Z-score imaging system of the patient (a,c) before and (b,d) after treatment. Color-coding represents the statistical significance (Z-score) of the increase (red) and the decrease (blue) in cerebral blood flow compared to normal.

gradually recovered from the catatonia and began to take oral medicine. Aripiprazole (6 mg/day) and lorazepam (1 mg/day) were initiated on day 10 of hospital admission. After the dosage of aripiprazole was increased to 12 mg/day on day 19, her complaints were alleviated. The patient made satisfactory improvement and was discharged from hospital on day 65.

We assessed the patient's psychotic symptoms using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)⁴ and the Clinical Global Impression Scale (CGI).⁵ The PANSS and CGI scores were 77 and 7, respectively before treatment. After treatment, the PANSS and CGI scores were 41 and 3, and we considered that her psychotic symptom had improved.

At the time of initial presentation brain magnetic resonance imaging (MRI) showed mild frontal and parietal atrophy and septum pellucidum. ^{99m}Tc-ECD SPECT with eZIS was performed before and after treatment. Written informed consent for these procedures was obtained from the patient and her family.

Before treatment, hypoperfusion was observed in the bilateral striatum and the bilateral thalamus, whereas hyperperfusion was observed in the left lateral frontal cortex and the left temporal cortex. After treatment, the hypoperfusion in the bilateral striatum almost disappeared, while only a slight hypoperfusion was observed in the bilateral thalamus. The hyperperfusion in the left frontal and temporal cortex disappeared, while hyperperfusion was observed in the motor cortex (Fig. 1).

DISCUSSION

This report is the first in sequential SPECT with eZIS findings on VLOS with catatonia. To our knowledge, only a few studies have investigated rCBF using SPECT in patients with catatonia. The present results show an asymmetrical change in the rCBF in the frontal and temporal lobes of a patient with catatonia. Other studies have also demonstrated an asymmetry in rCBF in patients with catatonia.^{6–8} The locations of asymmetrical rCBF, however, were inconsistent among the studies. These inconsistent results may have arisen from differences in the techniques used or from differences in the clinical manifestations of catatonic types between the primary diseases. Further studies are needed to clarify the relationship between asymmetrical rCBF in the frontal and temporal lobes and catatonia.

Hyperperfusion in the left frontal and temporal cortex may be more closely related to psychotic symptoms, such as delusion, rather than catatonia. The present patient exhibited persecutory delusions prior to developing catatonia. The 'lateralization defect' hypothesis for schizophrenia has been reported in several studies.⁹ This hypothesis states that schizophrenia patients have an abnormal left hemisphere function. Catafau *et al.* reported that schizophrenia patients had significant interhemispheric differences in prefrontal and posterior temporal index values at rest (left hyperfrontality and left hypotemporality).⁹

Hypoperfusion in the striatum and the thalamus may be closely related to catatonic motor symptoms. Because both the striatum and the thalamus clearly participate in the regulation of voluntary movements, this hypothesis seems to be valid. In addition, hyperperfusion in the motor cortex after treatment is of particular interest. It is suggested that the removal of the suppression caused by the catatonic symptoms after treatment may have activated the motor area.

Although further studies are needed to clarify a more precise relationship, the present sequential SPECT findings suggest that rCBF abnormalities may be correlated with the symptomatology of catatonia in patients with VLOS.

REFERENCES

1. Howard R, Rabins PV, Seeman MV, Jeste DV, the International Late-Onset Schizophrenia Group. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: An International Consensus. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 172–178.
2. Kanetaka H, Matsuda H, Asada T *et al.* Effects of partial volume correction on discrimination between very early Alzheimer's dementia and controls using brain perfusion SPECT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2004; 31: 975–980.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edn, text revision. APA, Washington, DC, 2000.
4. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987; 13: 261–267.
5. Guy W. *EDECU Assessment Manual of Psychopharmacology*. Revised. US Government Printing Office, Washington, DC, 1976.
6. Ebert D, Feistel H, Kaschka W. Left temporal hypoperfusion in catatonic syndromes: A SPECT study. *Psychiatry Res.* 1992; 45: 239–241.

7. Galynker II, Weiss J, Ongseng W, Finestone H. ECT treatment and cerebral perfusion in catatonia. *J. Nucl. Med.* 1997; 38: 251–254.
8. Northoff G, Steinke R, Nagel D *et al.* Right lower prefronto-parietal cortical dysfunction in akinetic catatonia: A combined study of neuropsychology and regional cerebral blood flow. *Psychol. Med.* 2000; 30: 583–596.
9. Catafau AM, Parellada E, Lomeña FJ *et al.* Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia: Resting and activation technetium-99m-HMPAO SPECT patterns in young neuroleptic-naive patients with acute disease. *J. Nucl. Med.* 1994; 35: 935–941.

特集 1 早期精神病研究最前線

3. 早期精神病における脳形態変化

高橋 努*, 鈴木 道雄*

抄録：近年、精神病早期介入の活発化に伴い、初回エピソード統合失調症や精神病的発症危険群である「アットリスク精神状態 (at risk mental state : ARMS)」を対象とした脳画像研究が増えつつある。こうした早期精神病を対象とした横断的および縦断的な磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging : MRI) 研究の結果から、①後に精神病を発症する ARMS 群では発症に先立ちある程度の脳形態変化を認め、これらの一部は将来の発症予測因子であること、また②統合失調症をはじめとする精神病性障害では顕在発症から初回エピソード中にさらに活発な進行性の脳体積減少が生じることが示唆された。本稿ではこれらの研究結果を概説し、早期精神病における神経生物学的所見の臨床応用に向けた課題についても言及したい。

日本生物学的精神医学会誌 22 (1) : 15-20, 2011

Key word : first-episode schizophrenia, at risk mental state, magnetic resonance imaging, progressive brain change, early psychosis

1. はじめに

統合失調症患者の脳に軽微な構造異常が存在することはほぼ確実な知見と思われ、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¹³⁾。これらの構造的変化の成因や生じる時期などについてはまだ不明な点が多く、それが統合失調症の発症や経過とどのように関わるかは十分にはわかっていない。しかし、統合失調症にみられる脳形態変化は、初回エピソード患者と比較して慢性患者でより程度が強いことが報告されており³⁾、初回エピソード患者を対象とした縦断研究の結果⁹⁾などから、統合失調症をはじめとした精神病性障害では顕在発症の前後から初回エピソードにかけて比較的活発な進行性の脳体積減少が想定される (図 1)。

近年、精神病早期介入の活発化に伴い、初回エピソードに先立つ前駆状態に対する脳画像研究が増えつつある。これらの研究の多くは「アットリスク精神状態 (at risk mental state : ARMS)」という操作的な診断基準²⁸⁾により定義された精神病の発症危険群を対象としており、後に精神病を発症した ARMS 症例 (ARMS 発症群) のベースラインにお

ける所見や、ARMS 発症群における発症前後の縦断的变化が特に注目される。

本稿では、ARMS を対象とした最近の磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging : MRI) 研究の結果および統合失調症圏を対象とした当教室での縦断的 MRI 研究の結果を紹介し、脳形態画像所見の臨床応用にむけた課題についても言及したい。

2. ARMS 群における脳形態変化

ARMS と診断される者のうち、1 年以内に精神病を発症する率は 20 ~ 40 % という報告が多い²⁸⁾。すなわち、前駆症状類似の症状を示すものの実際には精神病に移行しない症例がかなり存在すると考えられ、真の前駆期の特徴を知るためには ARMS と診断された者を臨床的に追跡し、精神病発症の有無を調べる必要がある。将来の発症予測という観点からは、ARMS 発症群のベースラインにおける所見が重要であり、また ARMS 発症群における発症前後の縦断的变化は病初期の治療標的となり得るかもしれない。以上の観点から、ARMS 群にみられる脳形態変化をベースラインでの横断的所見と精神病発

Brain morphologic changes in early psychosis

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

【高橋 努 E-mail : tsutomu@med.u-toyama.ac.jp】

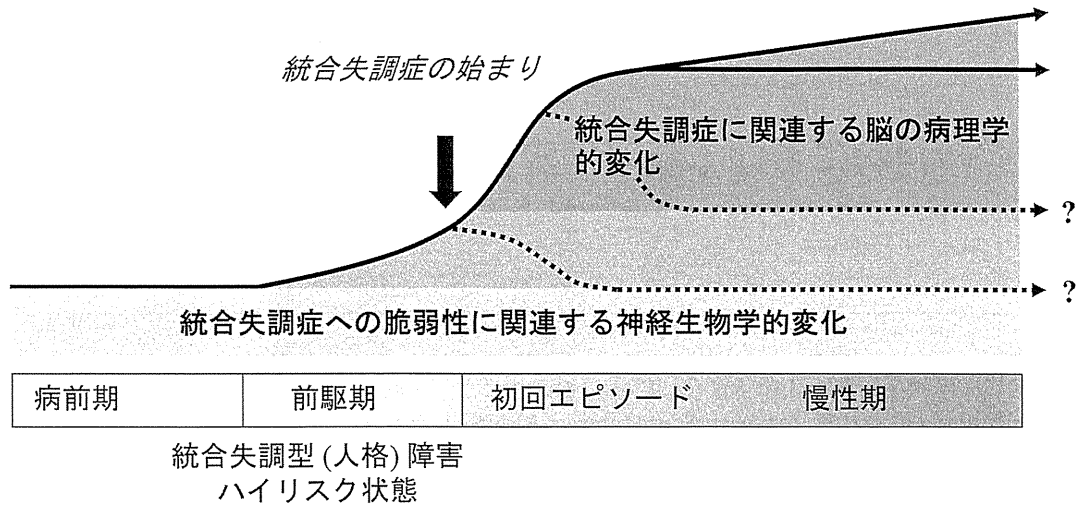


図1 統合失調症圏障害に推定される縦断的脳形態変化の模式図

症前後の縦断的所見に分けて概説する。

a. ARMS 群におけるベースラインの脳形態変化

メルボルン大学のグループは、MRI のボクセル単位解析 (voxel-based morphometry : 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) は、発症しなかった 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有意に減少していることを報告した¹⁰⁾。一部共通のサンプルを用いた関心領域法による検討では、ARMS における前部帯状回皮質の菲薄化⁴⁾や島回体積減少²²⁾が、後の精神病発症の予測因子であることが示唆された。一方、135 例の 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関心領域法により比較した同グループの報告では、ARMS 群の海馬および扁桃体体積は、精神病への移行の有無にかかわらず健常群と有意差がなかった²⁵⁾。向精神薬投与歴のない ARMS 群 97 名では、健常群と比較して上側頭回体積が減少していたが、発症群 31 名と非発症群 66 名の間に有意差はなかった²¹⁾。これらの結果から、精神病前駆状態において既に脳灰白質の減少がある程度存在すること、それらの少なくとも一部は同様の前駆期症状を示しながら発症しない (または発症までより長時間を要する) 者に比較して顕著であることが示唆される。また 94 名の未投薬 ARMS 群のうち、発症群 31 名のベースラインでの下垂体体積は、非発症群 63 名と比較して有意に増大していた⁷⁾。下垂体体積は視床下部-下垂体-副腎皮質系を介したストレス反応性の指標と考えられており、この所見はストレ

ス脆弱性と精神病発症の関連を示唆する。大脳の粗大な脳溝・脳回パターンは発達早期にほぼ決定されるが、将来の発症の有無に関わらず、ARMS 群の前部帯状回では統合失調症群と同様に左半球の脳溝の分岐が減少しており、比較的早期の神経発達障害が示唆される²⁷⁾。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^{14, 16)}も胎生期の発達異常を示唆する所見だが、ARMS 群の視床間橋は健常群と比較して有意に短縮していた²⁴⁾。ただし発症群と非発症群の間には視床間橋の長さには差はなく、ARMS 群における大脳正中構造の異常は、精神病への脆弱性と関連する固定的な所見であるのかもしれない (図 1)。

ARMS を対象とした他の研究グループからの報告も増えつつあり、例えばバーゼル大学の VBM による検討では²⁾、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。Fusar-Poli らは、20 編の ARMS および遺伝的高危険群を対象とした VBM 研究からなるメタ解析を行い⁸⁾、右の下前頭回および上側頭回の灰白質減少が後の精神病発症と関連することを報告した。またミュンヘンのグループは、ベースラインにおける脳画像に対して VBM を応用した判別分析を行い⁸⁾、健常群、ARMS 発症群、および ARMS 非発症群が 82% の精度で判別可能であることを報告した。

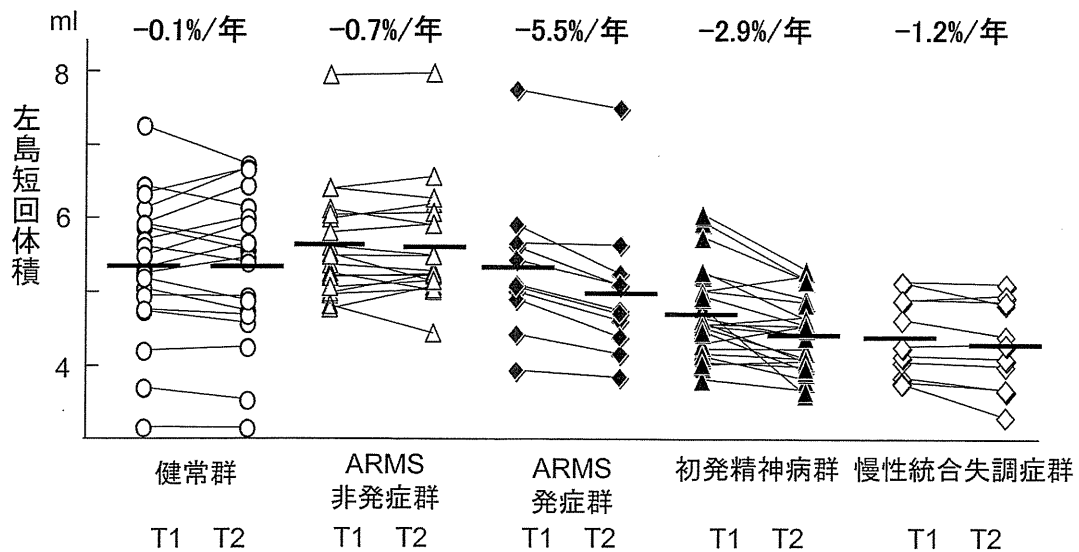


図2 各臨床ステージにおける左島短回体積の縦断的变化(文献20, 22より作成)。T1は初回撮像時, T2はfollow時(1から4年後)を示す。ARMS発症群の発症前後において最も顕著な縦断的变化がみられた。島回の他の部位(右短回および両側長回)や上側頭回にもほぼ同様の变化を認めた。

b. 精神病発症前後の縦断的脳形態変化

経過中に精神病に移行した ARMS 症例における発症前後の脳形態変化を縦断的に調べた MRI 研究は少なく, また少数例での報告が多い。メルボルングループによる最初の VBM による検討では¹⁰⁾, 後に精神病に移行した 10 名(5 名が統合失調症)において, 初回撮像(発症の平均 172 日前)とフォロー時の撮像(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。関心領域法による検討では, ARMS 発症群の発症前後において上側頭回²³⁾や島回²²⁾に比較的急激な灰白質体積減少を認めた。これに対して, 非発症群にはこれらの脳部位に有意な体積変化はみられなかった。脳表面の経時的収縮を cortical pattern matching 法により解析した報告によると¹¹⁾, ARMS 発症群には発症前後において前頭前野の顕著な収縮が認められた。

バーゼルの VBM 研究では¹¹⁾, 統合失調症を発症した ARMS の 10 症例において, 初回撮像(発症の平均 232 日前)とフォロー時の撮像(発症の平均 802 日後)の比較により, 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, 右の小脳の灰白質減少が報告されている。これらの所見は, メルボルングループの報告同様, 初回エピソード統合失調症患者にみられる進行性の脳構造変化が, 前駆期において既に生じていることを示して

いる。

3. ARMS 研究における問題点

同様の ARMS の定義を用いて募った対象であっても, 地域毎の精神保健サービスや募集方法の違いなどもあり, 各研究グループにおける ARMS 群が必ずしも均質な群ではないことには注意が必要であろう。例えばバーゼルグループの ARMS 発症群のほとんどが統合失調症に移行しているのに対して^{1, 2)}, メルボルングループの ARMS 発症群は統合失調症, 精神病症状を伴う気分障害, および短期精神病性障害など様々な精神病に移行しており¹⁰⁾, さらに将来発症する精神病の種類によって前駆期の脳形態変化は一部異なる可能性が示されている^{4, 7)}。メルボルンのデータからは, 島回¹⁸⁾や上側頭回¹⁹⁾の灰白質減少は初回エピソード精神病的なかでも統合失調症にかなり特異的であることが示唆され, これらの脳部位にみられる経時的な体積変化(図2)は, 統合失調症圏障害の経過中に推定される脳形態変化の流れ(図1)と比較的良く合致する^{17, 20, 22, 23)}。しかし ARMS における脳形態画像所見を臨床応用(将来の発症予測, 病初期の治療標的など)に繋げるためには, 各臨床病期(前駆期, 初発時, および慢性期)での所見や縦断的变化を含め, 様々な神経精神疾患(精神病性障害, 気分障害, パーソナリティ障害など)の脳形態の類似点・相違点をさらに検討する必要がある。

4. 統合失調症圏における縦断的脳形態変化

統合失調型障害 (ICD-10) は、軽度なあるいは萌芽的な統合失調症様症状を有するが、明らかで持続的な精神病症状 (陽性症状) を示さないことを特徴としている²⁶⁾。すなわち、統合失調症と統合失調型障害の脳形態変化の相違点から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考えられる。しかし、われわれの知る限り、これまで両疾患群の進行性の脳形態変化を直接比較した報告はない。

このため筆者らは、初回エピソードの統合失調症患者 18 名、統合失調型障害患者 13 名、および健常者 20 名において 2 から 3 年の間隔で MRI を撮像し、脳形態の進行性変化について群間比較を行った。その結果、初回エピソードの統合失調症群において、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、統合失調型障害群および健常群においては有意な変化はなかった¹⁹⁾。上側頭回の亜区域のうち、左側頭極平面と右側頭平面の進行性体積減少の程度は、陽性症状の改善不良と有意に相関した。さらに、フォロー期間中の抗精神病薬の総投与量が進行性の灰白質体積減少の程度と負の相関を示し、投薬により病初期の活発な病的過程が和らげられる可能性が示された。これに対し、中および下側頭回にはいずれの群においても有意な進行性灰白質減少はみられず (Takahashi ら、未発表データ)、統合失調症早期に生じる上側頭回の進行性変化はある程度部位特異的な変化であると考えられた。このような統合失調症早期の進行性変化は前頭前野においても報告されているが¹²⁾、筆者らの縦断的検討によれば初回エピソード統合失調症における前頭前野の縦断的灰白質減少は、上側頭回と比較して程度は軽いようである (Zhou ら、未発表データ)。ただし前頭前野の進行性変化は陰性症状の重症度と相関がみられた。他の脳部位については現在解析中であるが、進行性脳変化の解剖学的分布や生じる時期、疾患特異性等については今後さらに検討が必要である。

5. まとめ

本稿では、早期精神病にみられる脳形態変化の特徴について最近の MRI 研究の結果を概説した。メルボルンのハイリスク研究からは、統合失調症をはじめとした精神病性障害においては、発症に先立ちある程度の脳形態変化を認め、これらの一部 (前部帯状回皮質の厚さ、下垂体体積、島回体積など) は

将来の発症予測因子である可能性が示された。ARMS 群には早期の神経発達障害を示唆する脳回パターンや正中構造の異常がみられたが、ARMS 発症群においてさらに精神病発症前後で、前頭-側頭-辺縁系の進行性体積減少が示された。富山大学における統合失調症圏の縦断研究によると、初回エピソード中に進行する上側頭回の灰白質減少は統合失調症に比較的特異的であり、陽性症状の改善不良と相関した。前頭前野の進行性変化は比較的軽度だが、陰性症状との関連が示唆された。他の脳部位に関しては現在解析中であり、また精神病症状を伴う気分障害やパーソナリティ障害などを含めた脳形態変化の疾患特異性に関しては、さらに知見の集積が必要である。

本稿では脳形態変化に焦点を絞って紹介したが、最近では ARMS を対象とした機能画像研究の報告もなされつつある⁹⁾。今後は、上記のような早期精神病を対象とした神経生物学的な所見がさらに蓄積され、統合失調症をはじめとした精神病性障害の病態生理や脳画像所見の臨床的意義が明らかとなるとともに、病期に即した治療法の開発が進むことに期待したい。

文 献

- 1) Borgwardt SJ, McGuire PK, Aston J, et al (2008) Reductions in frontal, temporal and parietal volume associated with the onset of psychosis. *Schizophr Res*, 106 (2-3) : 108-114.
- 2) Borgwardt SJ, Riecher-Rössler A, Dazzan P, et al (2007) Regional gray matter volume abnormalities in the at risk mental state. *Biol Psychiatry*, 61 (10) : 1148-1456.
- 3) Fornito A, Yücel M, Patti J, et al (2009) Mapping grey matter reductions in schizophrenia : an anatomical likelihood estimation analysis of voxel-based morphometry studies. *Schizophr Res*, 108 (1-3) : 104-113.
- 4) Fornito A, Yung AR, Wood SJ, et al (2008) Anatomic abnormalities of the anterior cingulate cortex before psychosis onset : an MRI study of ultra-high-risk individuals. *Biol Psychiatry*, 64 (9) : 758-765.
- 5) Fusar-Poli P, Borgwardt S, Crescini A, et al (2011) Neuroanatomy of vulnerability to psychosis : A voxel-based meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, in press.
- 6) Fusar-Poli P, Howes OD, Allen P, et al (2010)

- Abnormal frontostriatal interactions in people with prodromal signs of psychosis : a multimodal imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 67 (7) : 683-691.
- 7) Garner B, Pariante CM, Wood SJ, et al (2005) Pituitary volume predicts future transition to psychosis in individuals at ultra-high risk of developing psychosis. *Biol Psychiatry*, 58 (5) : 417-423.
 - 8) Koutsouleris N, Meisenzahl EM, Davatzikos C, et al (2009) Use of neuroanatomical pattern classification to identify subjects in at-risk mental states of psychosis and predict disease transition. *Arch Gen Psychiatry*, 66 (7) : 700-712.
 - 9) Mané, Falcon C, Mateos JJ, et al (2009) Progressive gray matter changes in first episode schizophrenia : a 4-year longitudinal magnetic resonance study using VBM. *Schizophr Res*, 114 (1-3) : 136-143.
 - 10) 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 (9354) : 281-288.
 - 11) Sun D, Phillips L, Velakoulis D, et al (2009) Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in 'at risk' individuals. *Schizophr Res*, 108 (1-3) : 85-92.
 - 12) Sun D, Stuart GW, Jenkinson M, et al (2009) Brain surface contraction mapped in first-episode schizophrenia : a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Mol Psychiatry*, 14 (10) : 976-986.
 - 13) 鈴木道雄, 高橋 努, 川崎康弘, 他 (2004) 統合失調症脳の構造的変化. *臨床精神薬理*, 7 (3) : 321-330.
 - 14) Takahashi T, Suzuki M, Hagino H, et al (2007) Prevalence of large cavum septi pellucidi and its relation to the medial temporal lobe structures in schizophrenia spectrum. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31 (6) : 1235-1241.
 - 15) Takahashi T, Suzuki M, Zhou SY, et al (2010) A follow-up MRI study of the superior temporal subregions in schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 119 (1-3) : 65-74.
 - 16) Takahashi T, Suzuki M, Zhou SY, et al (2008) Prevalence and length of the adhesio interthalamica in schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Res*, 164 (1) : 90-94.
 - 17) Takahashi T, Wood SJ, Kawasaki Y, et al (2010) Lack of progressive gray matter reduction of the superior temporal subregions in chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, 117 (1) : 101-102.
 - 18) Takahashi T, Wood SJ, Soulsby B, et al (2009) Diagnostic specificity of the insular cortex abnormalities in first-episode psychotic disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33 (4) : 651-657.
 - 19) Takahashi T, Wood SJ, Soulsby B, et al (2009) An MRI study of the superior temporal subregions in first-episode patients with various psychotic disorders. *Schizophr Res*, 113 (2-3) : 158-166.
 - 20) Takahashi T, Wood SJ, Soulsby B, et al (2009) Follow-up MRI study of the insular cortex in first-episode psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, 108 (1-3) : 49-56.
 - 21) Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, et al (2010) Superior temporal gyrus volume in antipsychotic-naive people at risk of psychosis. *Br J Psychiatry*, 196 (3) : 206-211.
 - 22) Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, et al (2009) Insular cortex gray matter changes in individuals at ultra-high-risk of developing psychosis. *Schizophr Res*, 111 (1-3) : 94-102.
 - 23) Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, et al (2009) Progressive gray matter reduction of the superior temporal gyrus during transition to psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 66 (4) : 366-376.
 - 24) Takahashi T, Yücel M, Yung AR, et al (2008) Adhesio interthalamica in individuals at high-risk for developing psychosis and patients with psychotic disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32 (7) : 1708-1714.
 - 25) Velakoulis D, Wood SJ, Wong MT, et al (2006) 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 (2) : 139-149.
 - 26) World Health Organization (1993) The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders : diagnostic criteria for research. World Health Organization, Geneva, pp95-97.
 - 27) Yücel M, Wood SJ, Phillips LJ, et al (2003) Morphology of the anterior cingulate cortex in

young men at ultra-high risk of developing a psychotic illness. *Br J Psychiatry*, 182 : 518-524.
28) Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, et al (2003)

Psychosis prediction : 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res*, 60 (1) : 21-32.

■ ABSTRACT

Brain morphologic changes in early psychosis

Tsutomu Takahashi, Michio Suzuki

Department of Neuropsychiatry, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences

Increasing evidence from cross-sectional and longitudinal magnetic resonance imaging (MRI) studies in first-episode schizophrenia and individuals at risk for developing psychosis (at risk mental state : ARMS) suggests that ① ARMS subjects who subsequently develop psychosis have baseline brain changes, which could be at least partly predictive of later transition, and that ② patients with schizophrenia and other psychoses have progressive brain morphologic changes during the transition period as well as initial periods after the onset of florid psychosis. In this article we review recent neuroimaging findings in early psychosis and also refer to remaining issues to be addressed before transferring these neurobiological research findings to the clinical setting.

(*Japanese Journal of Biological Psychiatry* 22 (1) : 15-20, 2011)

特集 精神疾患の生物学的マーカー

統合失調症における脳の構造画像マーカー*

● 鈴木道雄**/高橋 努**/川崎康弘**/***/中村主計**/高柳陽一郎****

Key Words : schizophrenia, structural magnetic resonance imaging (sMRI), at risk mental state (ARMS), first episode, MRI-based classification

はじめに

磁気共鳴画像(MRI)などの脳構造画像によって、統合失調症患者に認められる形態学的変化は後述のようにさまざまであり、その意義も一様ではない。本稿では、統合失調症では脳のどの部位にどのような形態学的変化が認められるか、それらが縦断的経過において生じる過程はどのようなものであるか、それらを臨床診断の生物学的マーカーとして用いることは可能か、などの点について現在における知見をまとめてみたい。

病前の画像マーカー

統合失調症の病前の脳構造変化についての直接の知見はほとんどないが、患者において報告されている所見のなかには、固定的で病前から存在すると推定されるものがある¹⁾。

1. 大脳半球間の左右差の偏倚

側頭平面体積の左半球優位性の減退あるいは逆転など、大脳半球間の左右差の偏倚が繰り返し報告されているが、脳の左右差は出生時にすでに明瞭に認められるので、その偏倚は病前から存在することが示唆される。しかし、後述するように、上側頭回などでは左側優位の進行性灰白質減少が報告されているので、単純には結論できない。

2. 大脳正中構造の異常

透明中隔腔の拡大、視床間橋の短縮・欠損(図1)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である。しかし、筆者らの検討では、統合失調症および統合失調症圏の患者に透明中隔腔の拡大は見出されなかった。また、視床間橋についても最近、慢性例でより顕著に短縮することを見出している²⁾、必ずしも固定的な変化とは言い難い。

3. 大脳の脳回形成の変化

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、前頭葉のhypergyria (gyrification index増大)の所見や、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

* Structural neuroimaging markers in schizophrenia.

** Michio SUZUKI, M.D., Tsutomu TAKAHASHI, M.D., Yasuhiro KAWASAKI, M.D., Kazue NAKAMURA, M.D. & Yoichiro TAKAYANAGI, M.D.: 富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学(〒930-0194 富山県富山市杉谷2630); Department of Neuropsychiatry, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, Toyama 930-0194, Japan.

*** 兼 金沢医科大学精神神経科学; Department of Neuropsychiatry, Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan.

**** 兼 東京都立松沢病院精神科; Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital, Tokyo, Japan.

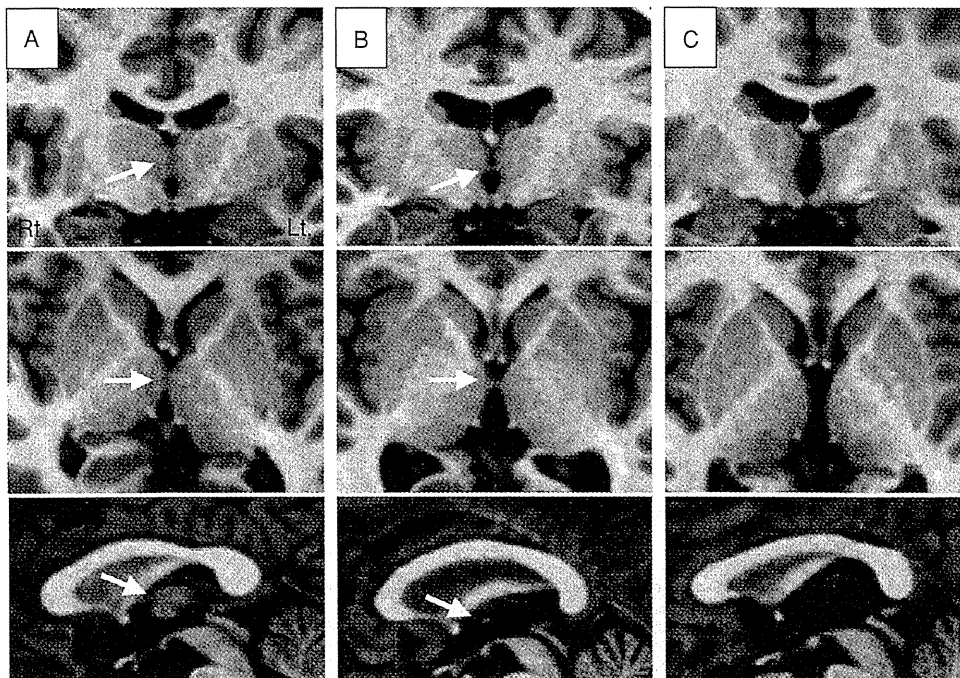


図1 視床間橋

T1強調画像の冠状断(上), 水平断(中), 矢状断(下)を示す. Aに認められる視床間橋は, Bでは短縮, Cでは欠損している.

いるという所見は, 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.

4. 内側側頭葉構造の体積減少

統合失調症患者の非発症親族, すなわち遺伝的ハイリスクを対象とした脳体積測定研究では, 海馬あるいは扁桃体-海馬複合体の体積減少が最も一致した所見である. これらの所見は患者の病前から存在していることが示唆されるが, 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.

前駆期の画像マーカー

近年, 統合失調症の前駆期にある患者の脳構造に関する知見が増えつつある³⁾. 前駆症状を示す段階で確定診断はできないので, 特定の徴候を有する者をat risk mental state (ARMS), すなわち精神病発症リスクの高い状態として操作的に診断し, 研究の対象としている. このような研究における注意点として, ①ARMS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%程度であり, 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)が存在すること, ②ARMS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こと, があげられる. 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, 統合失調症の発症に至った者の所見を吟味しなければならないが, そのような研究はまだ十分ではない.

1. 後に精神病を発症したARMSにおける所見

Voxel based morphometry (VBM)による検討では, 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た⁴⁾. 別のグループのVBMによる検討⁵⁾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⁵⁾.

これらの研究結果は, 前駆状態においてすでに脳灰白質の減少が広範囲にある程度存在する

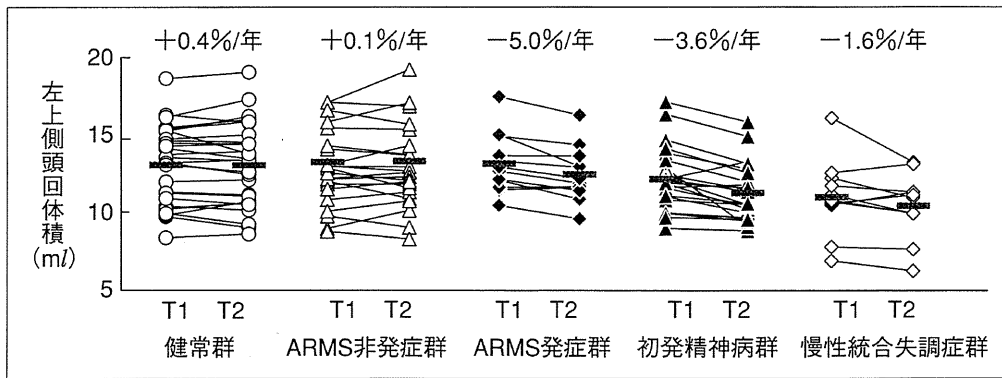


図2 上側頭回(左側)灰白質の縦断的变化
ARMS発症群および初発精神病群では有意な進行性体積減少が認められる。

こと、それは同様の前駆症の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。

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。筆者らが行ったMRI研究のごく概略を記すと、まず扁桃核、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⁶⁾⁷⁾。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のに対し統合失調型障害では保たれ、一部では体積の増大を示した⁶⁾。

3. 精神病発症前後の縦断的所見

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研究はまだ多くない。VBMによる検討⁴⁾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、眼窩前頭回、小脳、両側の帯状回に進行性の灰白質減少がみられた。また、同じくVBMにより、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MRIを比較した研究⁸⁾では、右の眼窩前頭回、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。

Cortical pattern matchingにより脳表面の微細な経時的収縮を解析した研究⁹⁾では、12名のARMS

の精神病発症前後において(4名が統合失調症を発症)、前頭前野に顕著な収縮が認められた。関心領域(region of interest; ROI)法による詳細な検討も行われており、後に精神病を発症したARMSにおいて、左上側頭回全体で-5.0%/年の灰白質体積減少が生じることが示された¹⁰⁾(図2)。同様に、左右の島回においても-5.0%/年程度の灰白質体積減少が生じていた¹¹⁾(図3)。これらの進行性変化は、健常者や発症に至らないARMSでは認められなかった。

このように、顕在発症が間近の前駆期においてすでに進行性の脳構造変化が生じており、病態進行に関与していると考えられる。

4. 発症予測のマーカー

上記のようなARMSを対象とした研究では、近い将来の精神病発症を、脳構造変化からどの程度予測できるかについて検討されている。後に精神病に移行したARMSでは下垂体体積が有意に大きく、視床下部-下垂体-副腎皮質(HPA)系の過活動が示唆されるが、下垂体体積が10%増すごとに、将来の発症リスクが20%増すという¹²⁾。また、前部帯状回皮質の厚さが1mm減るごとに将来の発症リスクが20%増すこと¹³⁾、さらに、島回の体積が0.1ml減るごとに将来の発症リスクが10%増すこと(Takahashiら、未発表データ)も見出されている。

初回エピソードの画像マーカー

近年の研究結果から、統合失調症の初回エピソードは、前駆期にも認められる脳構造変化がさらに進行して、より明らかになる時期と考え

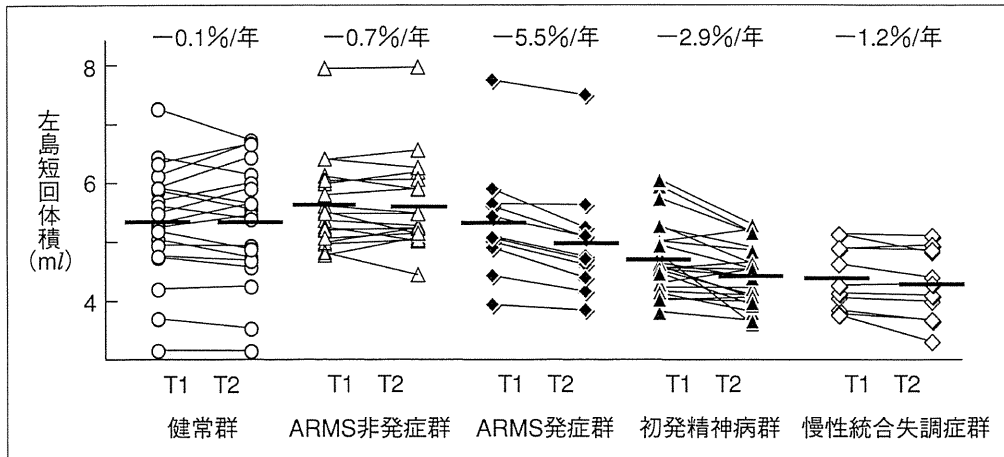


図3 島回(左島短回)灰白質の縦断的变化
ARMS発症群および初発精神病群では有意な進行性体積減少が認められる。

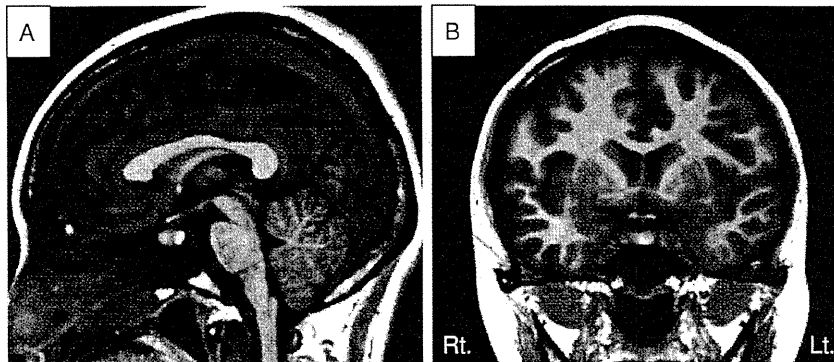


図4 脳下垂体
T1強調画像の矢状断(A), 冠状断(B)を示す。

られる³⁾。

1. メタ解析

初回エピソード統合失調症患者のMRI研究は数多く、ROI法による研究のメタ解析では、脳室系の拡大と海馬の体積減少が一致した所見である。VBMによる初回エピソード統合失調症患者の研究7編の、anatomical likelihood estimation (ALE)法を用いたメタ解析では、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・扁桃核、小脳皮質の灰白質減少が認められた¹⁴⁾。

初回エピソード患者においても、慢性患者とほぼ同じ脳部位に形態学的異常が認められるが、その程度はより軽度である。

2. 初回エピソードにおける縦断的变化

ARMSからの精神病発症前後の縦断的検討によって報告されている進行性の脳形態変化は、初回

エピソード統合失調症においても認められる。すなわち、上側頭回¹⁰⁾¹⁵⁾(図2)、前頭前野、前部帯状回、島回(図3)において灰白質減少が進行することが、複数のグループによって報告されている³⁾。また、この時期にはHPA系の過活動も持続しているようで、下垂体体積がさらに増大する¹⁶⁾(図4)。

慢性期の画像マーカー

ALE法による慢性統合失調症患者の研究20編のメタ解析では、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¹⁴⁾。初回エピソード患者との比較では、慢性患者の内側前頭葉と左の背外側前頭前野の灰白質が減少しており、皮質領域の変

化はより広範囲であった。

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¹⁷⁾、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。前駆期から初回エピソードにかけて生じる上側頭回の活発な進行性灰白質減少は、慢性期には認められないことが報告されている。

臨床診断のための画像マーカーの可能性

統合失調症の臨床においてはこれまで、MRIは粗大な器質病変がないことを確認するために、すなわち除外診断のために用いられ、臨床診断に積極的に活用されることはなかった。それは、MRIで認められる統合失調症患者と健常者の差異は、統計学的比較の結果として検出される軽微なものであり、個々の脳部位の体積測定値は大半がオーバーラップするので、単一の脳部位によって両者を区別することはできないからである。しかし、統合失調症における脳形態変化はある程度特徴的な分布を示すので、複数の脳部位の計測値の組み合わせ、あるいは脳全体における形態変化のパターンにより、統合失調症患者を健常者と判別することが可能かもしれない。このような発想に基づき、筆者らはMRIによる統合失調症患者と健常対照者との判別研究を行っている。

1. 簡便なROI法による判別

計測に多大な時間を要するというROI法の難点を回避するために、統合失調症において重要と考えられる複数の脳部位を計測可能なスライスを選んで検討した¹⁸⁾¹⁹⁾。

男性統合失調症患者30名(平均年齢26.2±5.6歳)と男性健常対照者25名(25.1±5.5歳)、女性統合失調症患者27名(29.3±7.6歳)と女性健常対照者22名(26.3±7.1歳)を対象に、乳頭体をよぎる1mm厚の冠状断T1強調画像3枚から、大脳縦裂、側脳室体部、側脳室下角、第三脳室、シルビウス裂、上側頭回灰白質および白質、側頭葉全体を関心領域として面積を計測した。それらの計測値による判別分析の結果、男性健常者の80%、男性患者の80%、女性健常者の86.4%、女性患者の77.8%が正しく判別された(交差妥当化なし)¹⁸⁾。

次に、初回エピソードの男性統合失調症患者17名(平均年齢29.3±6.6歳)と男性健常対照者24名(30.8±5.4歳)、女性統合失調症患者17名(28.8±6.1歳)と女性健常対照者24名(29.8±5.8歳)を対象に、乳頭体をよぎる冠状断画像だけでなく、脳梁膝前端をよぎる冠状断画像からの関心領域として、上・中・下前頭回、眼窩前頭回、前部帯状回、大脳縦裂を加えて、同様の検討を行った。交差妥当化後に男性健常者の83%、男性患者の65%、女性健常者の83%、女性患者の82%が正しく判別され、慢性期患者に比較して脳構造変化が軽い初回エピソード患者においても遜色ない結果が得られた¹⁹⁾。

2. VBMによる判別

VBMにおけるボクセル(脳部位)間の関連性、すなわち脳形態変化のパターンを、多変量解析により抽出する方法により、個々の部位における変化の程度は軽くてもボクセル間の変動がある一定のパターンを持っていれば、群としての分離が良好になることが期待される。

第1群として、男性の統合失調症患者30名(24.7±4.4歳)と健常対照者30名(平均年齢25.4±4.4歳)を対象とした。まずstatistical parametric mapping (SPM)99を用いて患者と健常者の間で群間比較を行った後、拡張プログラムであるMM toolboxを用いて、線形多変量解析により、患者と健常者の違いを最もよく表す灰白質分布パターン(eigenimage)を抽出した。交差妥当化の結果、健常者の77%、患者の77%が正しく判別された。次に第2群として、新たな男性の統合失調症患者16名(28.6±5.2歳)と健常対照者16名(24.0±5.1歳)を、第1群から得られたeigenimageに当てはめて妥当性を検証した結果、健常者の81%、統合失調症患者の87%が正しく判別された²⁰⁾。

3. その他の研究

筆者らの検討以外にも、同様の視点からmachine-learning methodsを用いた多変量解析による検討が行われている。灰白質、白質、脳室のすべてのボクセルの非線形多変量解析による統合失調症患者と健常者の判別²¹⁾や、cortical pattern matchingによる灰白質密度を用いた多変量パターン解析による初発精神病と健常者の判別²²⁾において良好な成績が報告されている。さらに最近では、ARMS

患者を対象にsupport vector machinesを用いた非線形多変量解析により、早期ARMSと後期ARMS、精神病に移行したARMSと移行していないARMSが良好に判別され、将来の顕在発症の予測にも有用である可能性が報告されている²³⁾。

文 献

- 1) 鈴木道雄, 倉知正佳. 統合失調症の二段階仮説. *Schizophr Front* 2008 ; 8 : 235-8.
- 2) Takahashi T, Yücel M, Yung AR, et al. Adhesion interthalamica in individuals at high-risk for developing psychosis and patients with psychotic disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008 ; 32 : 1708-14.
- 3) 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* 2009 ; 13 : 13-21.
- 4) Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis : a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003 ; 361 : 281-8.
- 5) Borgwardt SJ, Riecher-Rössler A, Dazzan P, et al. Regional gray matter volume abnormalities in the at risk mental state. *Biol Psychiatry* 2007 ; 61 : 1148-56.
- 6) Suzuki M, Zhou S-Y, Takahashi T, et al. Differential contributions of prefrontal and temporolimbic pathology to mechanisms of psychosis. *Brain* 2005 ; 128 : 2109-22.
- 7) Takahashi T, Suzuki M, Zhou S-Y, et al. Morphologic alterations of the parcellated superior temporal gyrus in schizophrenia spectrum. *Schizophr Res* 2006 ; 83 : 131-43.
- 8) Borgwardt S, McGuire PK, Aston J, et al. Reductions in frontal, temporal and parietal volume associated with the onset of psychosis. *Schizophr Res* 2008 ; 106 : 108-14.
- 9) Sun D, Phillips L, Velakoulis D, et al. Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in 'at risk' individuals. *Schizophr Res* 2009 ; 108 : 85-92.
- 10) Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, et al. Progressive gray matter reduction of the superior temporal gyrus during transition to psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2009 ; 66 : 366-76.
- 11) 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 ; 111 : 94-102.
- 12) Garner B, Pariante CM, Wood SJ, et al. Pituitary volume predicts future transition to psychosis in individuals at ultra-high risk of developing psychosis. *Biol Psychiatry* 2005 ; 58 : 417-23.
- 13) Fornito A, Yung AR, Wood SJ, et al. Anatomic abnormalities of the anterior cingulate cortex before psychosis onset : an MRI study of ultra-high-risk individuals. *Biol Psychiatry* 2008 ; 64 : 758-65.
- 14) Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, et al. The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia : an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2008 ; 165 : 1015-23.
- 15) Takahashi T, Suzuki M, Zhou S-Y, et al. A follow-up MRI study of the superior temporal subregions in schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2010 ; 119 : 65-74.
- 16) Takahashi T, Zhou S-Y, Nakamura K, et al. Longitudinal volume changes of the pituitary gland in patients with schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011 ; 35 : 177-83.
- 17) van Haren NEM, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, et al. Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness : evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biol Psychiatry* 2008 ; 63 : 106-13.
- 18) 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* 2004 ; 30 : 393-404.
- 19) 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* 2010 ; 34 : 10-7.
- 20) Kawasaki Y, Suzuki M, Kherif F, et al. Multivariate

voxel-based morphometry successfully differentiates schizophrenia patients from healthy controls. *Neuroimage* 2007 ; 34 : 235-42.

- 21) Davatzikos C, Shen D, Gur RC, et al. Whole-brain morphometric study of schizophrenia revealing a spatially complex set of focal abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 2005 ; 62 : 1218-27.
- 22) Sun D, van Erp TGM, Thompson PM, et al. Elucidating magnetic resonance imaging-based neuro-

anatomic biomarker for psychosis : classification analysis using probabilistic brain atlas and machine learning algorithms. *Biol Psychiatry* 2009 ; 66 : 1055-60.

- 23) Koutsouleris N, Meisenzahl EM, 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* 2009 ; 66 : 700-12.

* * *