

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））  
分担研究報告書

NIRS を用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究

〔分担研究課題〕統合失調症の進行性脳構造変化と MRI の臨床診断への応用

分担研究者 鈴木道雄（富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学講座・教授）

研究要旨

統合失調症の神経発達病態を明らかにするために、初回エピソード統合失調症（FES）患者、および健常者を対象に、構造 MRI を用いて視床間橋および透明中隔腔の出現頻度を調べ、大きさを計測した。また、同じく FES 患者と健常者、および At Risk Mental state（ARMS）患者における嗅溝の深さを計測した。視床間橋の前後長は患者群で健常者群より短く、縦断的検討では両群ともに経時的な短縮を示した。透明中隔腔の大きさには両群間の差や経時的な変化はなかった。FES 患者群の嗅溝は健常者群より有意に浅かったが、両群ともに経時的な変化は示さなかった。また ARMS 患者においても、健常者に比較して嗅溝が有意に浅かった。

A. 研究目的

統合失調症においては種々の脳構造の変化が報告されており、その中には病前から存在し、早期神経発達の障害に起因すると考えられるものがある。また前駆期から初回エピソードにかけての病初期において、構造変化が進行することも報告されている。しかし、脳構造変化が生じる部位や時間的経過などは十分に明らかにされておらず、その成因も明らかでない点が多い。

われわれは、統合失調症の神経発達病

態を明らかにするために、初回エピソード統合失調症（FES）患者および健常者を対象に、構造磁気共鳴画像（MRI）を用いて、視床間橋および透明中隔腔の出現頻度と大きさを横断的および2～3年間隔で縦断的に比較した。また、FES 患者と健常者、および At Risk Mental state（ARMS）患者における嗅溝の深さについても検討した。

B. 研究方法

(1) 視床間橋および透明中隔腔

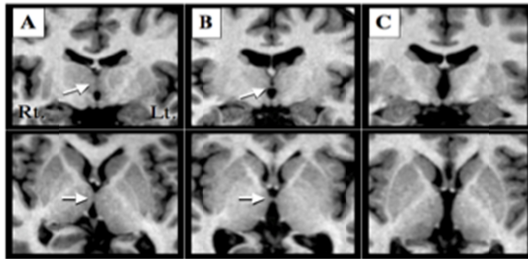


図1 . 視床間橋 (AI)

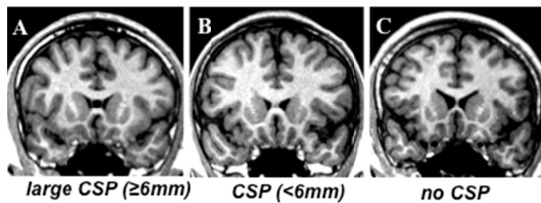


図2 . 透明中隔腔 (CSP)

FES 患者 64 名 (男 37 女 27、平均年齢 24.0 歳) とそれに適合した健常者 64 名 (男 37 女 27、平均年齢 25.1 歳) を対象に MRI を撮像した。また、そのうち FES 患者 20 名 (男 14 女 6、平均年齢 23.8 歳) および健常者 21 名 (男 13 女 8、平均年齢 24.5 歳) においては、2~3 年間隔で 2 回の MRI 撮像を行った。MRI は 1.5T のスキャナ (Magnetom Vision, Siemens) により、3D-FLASH 法にて全脳の三次元撮像を行った。解析は画像解析ソフトウェア Dr. View 5.0 により行った。MRI 画像を AC-PC line に垂直な厚さ 1mm の冠状断面に再構成し、関心領域法により視床間橋 (AI) および透明中隔腔 (CSP) の出現頻度と大きさ (前後長) を評価した (図 1 および 2)。6mm 以上のものを large CSP とした。

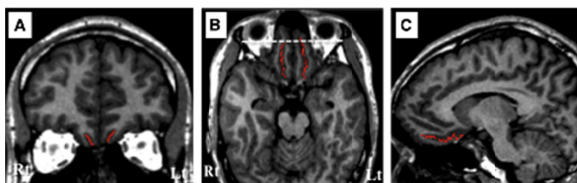


図3 . 嗅溝

## (2) 嗅溝

(1)と同じ FES 患者 64 名と健常者 64 名を対象として横断的に比較した。また、同じく FES 患者 20 名と健常者 21 名においては、2~3 年間隔で縦断的比較を行った。さらに Comprehensive Assessment of At Risk Mental State (CAARMS) により診断された ARMS 患者 22 名 (男 11 女 11、平均年齢 19.1 歳) とそれに適合した健常者 22 名 (男 11 女 11、平均年齢 19.4 歳) においても横断的比較を行った。嗅溝の深さは、Dr. View 5.0 により、MRI 画像を AC-PC line に垂直に再構成した厚さ 1mm の冠状断面を用いて計測した (図 3)。

## C. 研究結果

### (1) 視床間橋および透明中隔腔

AI に関する横断的検討では、AI の出現頻度に FES 患者と健常者の違いはなかったが、FES 患者の AI の前後長は健常者に比較して有意に短かく、また男性の AI は女性に比較して有意に短かった。服薬期間と服薬量を共変量として比較すると、診断による差は有意ではなかった。縦断的検討では、FES 患者と健常者の両群において、AI の経時的な短縮が認められた。両群において、ベースラインの AI の長さは年齢と逆相関していた。FES 患者において、AI の長さとは発症年齢、罹病期間、服薬期間、服薬量、臨床症状との有意な相関はなかった。

CSP については、横断的検討において前後長や出現頻度に FES 患者と健常者の違いはなく、縦断的検討においても有意な変化は認められなかった。

## (2) 嗅溝

FES 患者と健常者の横断的比較において、嗅溝の前後長に有意差はなかったが、嗅溝の深さは両側とも FES 患者で有意に浅かった。また両群ともに、左側より右側の嗅溝が深かった。これらの結果は、発症後 1 年以内の 48 名だけで解析しても、服薬の指標を共変量に加えても、また気分安定薬を服用していた患者を除外しても変わらなかった。定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬を服用していた患者間の差もなかった。縦断的検討では、嗅溝の前後長および深さともに、いずれの群でも経時的变化を示さなかった。嗅溝の前後長および深さは年齢とは相関せず、患者群においては、発症年齢、罹病期間、服薬期間、服薬量、臨床症状との有意な相関はなかった。

ARMS 患者と健常者の比較では、嗅溝の前後長には差がなかったが、嗅溝の深さは ARMS 患者で有意に浅かった。嗅溝の前後長および深さは、ARMS 患者のうち、後に精神病に移行した 5 名と移行しなかった 17 名の間で有意差はなかった。これらの結果は、抗精神病薬の服用歴のない患者だけで解析しても不変であった。ARMS 患者において、左側の嗅溝の深さは陽性の思考形式障害の重症度と逆相関していた。

## D. 考察と結論

初回エピソードの統合失調症患者において AI の短縮が認められ、服薬や罹病期間との関連がみられなかったことは、こ

の変化が統合失調症における早期神経発達障害に由来することを示唆している。しかしながら、初回エピソード患者および健常者の両群において、AI の経時的短縮が認められたことから、発症前からの進行性変化によって、患者群で AI の短縮が生じた可能性も否定できない。一方、CSP については統合失調症における変化はみられず、統合失調症の病態生理との関連は乏しいことが示唆される。

嗅溝は、胎生 16 週頃に形成されることが知られているが、初回エピソードの統合失調症患者において嗅溝が浅く、経時的变化を示さなかったことは、この変化が早期神経発達障害に由来する静止的なもので、統合失調症への脆弱性に関わることが示唆される。ARMS 患者においても同様の変化がみられたこともそれを指示するものだが、ARMS から精神病への移行の有無による違いは認められなかったため、特異的な発症予測マーカーとならないと考えられる。

E. 健康危険情報：なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 【英文雑誌】

- [1] Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura Y, Aleksic B, Takayanagi Y, Furuichi F, Kido M, Nakamura M, Sasabayashi S, Ikeda M, Noguchi K, Kaibuchi K, Iwata N, Ozak N, Suzuki M: The polymorphism of YWHAE, a gene encoding 14-3-3epsilon, and orbitofrontal sulcogyral pattern in patients with schizophrenia and healthy subjects.

- Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* (in press)
- [2] Takahashia T, Malhi GS, Nakamura Y, Suzuki M, Pantelis C: Olfactory sulcus morphology in established bipolar affective disorder. *Psychiatry Research Neuroimaging* (in press)
- [3] Shiino T, Koide T, Kushima I, Ikeda M, Kunimoto S, Nakamura Y, Yoshimi A, Aleksic B, Banno M, Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Okada T, Inada T, Ujike H, Iidaka T, Suzuki M, Iwata N, Ozaki N: Common variants in BCL9 gene and schizophrenia in a Japanese population: Association study, meta-analysis and cognitive functional analysis. *Journal of Medical Biochemistry* (in press)
- [4] Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, Nelson B, Linc A, Yücel M, Phillips LJ, Nakamura Y, Suzuki M, Brewer WJ, Proffitt TM, McGorry PD, Velakoulis D, Pantelis C: Altered depth of the olfactory sulcus in ultra high-risk individuals and patients with psychotic disorders. *Schizophrenia Research* (in press)
- [5] Ikeda E, Shiozaki K, Ikeda H, Suzuki M, Hirayasu Y: Prefrontal dysfunction in remitted depression at work reinstatement using near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Research Neuroimaging* 214: 254-259, 2013
- [6] Takayanagi M, Wentz J, Takayanagi Y, Schretlen DJ, Ceyhan E, Wang L, Suzuki M, Sawa A, Barta PE, Ratnanather JT, Cascella NG: Reduced anterior cingulate gray matter volume and thickness in subjects with deficit schizophrenia. *Schizophrenia Research* 150: 484-490, 2013
- [7] Aoki Y, Orikabe L, Takayanagi Y, Yahata N, Mozue Y, Sudo Y, Ishii T, Itokawa M, Suzuki M, Kurachi M, Okazaki Y, Kasai K, Yamasue H: Volume reductions in frontopolar and left perisylvian cortices in methamphetamine induced psychosis. *Schizophrenia Research* 147: 355-361, 2013
- [8] Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura K, Nishiyama S, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Noguchi K, Suzuki M: Altered depth of the olfactory sulcus in subjects at risk of psychosis. *Schizophrenia Research* 149: 186-187, 2013
- [9] Takahashi T, Nakamura K, Nishiyama S, Furuichi A, Ikeda E, Kido M, Nakamura Y, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Increased pituitary volume in subjects at risk for psychosis and patients with first-episode schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 67: 540-548, 2013
- [10] Yoshimura Y, Kikuchi M, Shitamichi K, Ueno S, Munesue T, Ono Y, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y: Atypical brain lateralisation in the auditory cortex and language performance in 3- to 7-year-old children with high-functioning autism spectrum disorder: a child-customised magnetoencephalography (MEG) study. *Molecular Autism* 4: 38, 2013
- [11] Kikuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K, Ueno S, Hirosawa T, Munesue T, Ono Y, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y: A custom magnetoencephalography device reveals brain connectivity and high reading/decoding ability in children with autism. *Science Report* 3: 1139, 2013
- [12] Kikuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K, Ueno S, Hiraishi H, Munesue T, Hirosawa T, Ono Y, Tsubokawa T, Inoue Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki

- M, Higashida H, Minabe Y: Anterior prefrontal hemodynamic connectivity in conscious 3- to 7-year-old children with typical development and autism spectrum disorder. *PLoS ONE* 8: e56087, 2013
- [13] Kikuchi M, Shitamichi K, Yoshimura Y, Ueno S, Hiraishi H, Hirose T, Munesue T, Nakatani H, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y: Altered brain connectivity in 3- to 7-year-old children with autism spectrum disorder. *NeuroImage: Clinical* 2: 394-401, 2013
- [14] Takahashi T, Nakamura K, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Nakamura Y, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Longitudinal MRI study of the midline brain structures in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Research Neuroimaging* 212: 150-153, 2013
- [15] Miyanishi T, Sumiyoshi T, Higuchi Y, Seo T, Suzuki M: LORETA Current Source Density for Duration Mismatch Negativity and Neuropsychological Assessment in Early Schizophrenia. *PLoS One* 8 :e61152, 2013
- [16] Higuchi Y, Sumiyoshi T, Seo T, Miyanishi T, Kawasaki Y, Suzuki M: Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. *PLoS ONE* 8 :e54080, 2013
- [17] Higuchi Y, Sumiyoshi T, Itoh T, Suzuki M: Perospirone normalized P300 and cognitive function in a case of early psychosis. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 33: 263-266, 2013
- [18] Aleksic B, Kushima I, Hashimoto R, Ohi K, Ikeda M, Yoshimi A, Nakamura Y, Ito Y, Okochi T, Fukuo Y, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N: Analysis of the VAV3 as candidate gene for schizophrenia: evidences from voxel based morphometry and mutation screening. *Schizophrenia Bulletin* 39: 720-728, 2013
- [19] Nakamura K, Takahashi T, Nemoto K, Furuichi A, Nishiyama S, Nakamura Y, Ikeda E, Kido M, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Gray matter changes in subjects at high risk for developing psychosis and first-episode schizophrenia: a voxel-based structural MRI study. *Frontiers in Psychiatry* 4: 16, 2013
- [20] Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura K, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Altered depth of the olfactory sulcus in first-episode schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 40: 137-172, 2013
- 【邦文雑誌】**
- [21] 高橋 努, 鈴木道雄: 統合失調症圏のMRI 研究の進歩. *精神神経学雑誌*. 115: 874-879, 2013
- [22] 鈴木道雄, 高橋 努: 統合失調症と脳の形態変化. *日本臨床*. 71: 619-623, 2013
- [23] 住吉太幹, 西山志満子, 樋口悠子, 高橋 努, 松岡 理, 倉知正佳, 水上祐子, 数川 悟, 鈴木道雄: 富山県における早期介入活動の実際と工夫. *精神神経学雑誌*. 115: 180-186, 2013
- 【書籍】**
- [24] 鈴木道雄: 脳構造画像研究. 「統合失調症」 福田正人・糸川昌成・村井俊哉・笠井清登編, 244-252, 医学書院, 東京, 2013
2. 学会発表
- 【国際学会】**
- [1] Takahashi T, Suzuki M. Progressive gray

- matter reduction in the frontal and temporal lobe structures in schizophrenia spectrum. In Symposium "Partnership and Redundancy between the Frontal and the Temporal Lobe in progressive schizophrenia". 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, June 23-27, Kyoto.
- [2] Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura K, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M. Altered depth of the olfactory sulcus in first-episode schizophrenia. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, June 23-27, Kyoto.
- [3] Higuchi Y, Sumiyoshi T, Seo T, Miyanishi T, Kawasaki Y, Suzuki M. Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state . 11th World Congress of Biological Psychiatry ,2013, June 23-27, Kyoto.
- [4] Higuchi Y, Sumiyoshi T, Seo T, Miyanishi T, Kawasaki Y, Suzuki M. Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state . Symposium " EEG and ERP in psychiatry - novel insights into the phenomenology, cognitive processing and early intervention of psychosis " 11th World Congress of Biological Psychiatry , 2013, June 23-27, Kyoto.
- [5] Kurachi M, Takahashi T, Suzuki M. The three-step model of structural brain changes in schizophrenia. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, 6, 23-27, Kyoto.
- [6] Matsui M, Tanaka C, Uematsu A, Tanaka S, Uda T, Takahashi T, Suzuki M, Kurachi M. Brain development from infancy to early adulthood: a structural magnetic resonance imaging study. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, June 23-27, Kyoto.
- [7] Nakamura Y, Takahashi T, Nakamura K, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Noguchi K, Suzuki M. Orbitofrontal sulcogyral pattern and olfactory sulcus depth in schizophrenia spectrum. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, June 23-27, Kyoto.
- [8] Nemoto K, Yamashita F, Ohnishi T, Yamasue H, Takahashi T, Fukunaga M, Ohi K, Hashimoto R, Suzuki M, Kasai K, Asada T. Developing a computer aided diagnosis tool of schizophrenia using voxel-based morphometry. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, June 23-27, Kyoto.
- 【国内学会】**
- [9] 古市厚志, 高橋 努, 川崎康弘, 中村主計, 谷野亮一郎, 池田英二, 木戸幹雄, 中村祐美子, 倉知正佳, 野口 京, 鈴木道雄. 統合失調症患者における自己参照過程の神経基盤の変化 - fMRI による検討. 第 8 回日本統合失調症学会, 2013, Apr 19-20, 浦河.
- [10] Higuchi Y, Sumiyoshi T, Seo T, Miyanishi T, Kawasaki Y, Suzuki M. Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. 第 8 回日本統合失調症学会 , 2013, Apr 19-20 , 浦河 .
- [11] 久島 周, アレクシッチ・ブランコ, 中村由嘉子, 池田匡志, 伊藤佳人, 椎野智子, 大河内智, 福生泰久, 氏家 寛, 鈴木道雄, 稲田俊也, 橋本亮太, 武田雅俊, 貝淵弘三, 岩田仲生, 尾崎紀夫. KALRN, EPHB1 遺伝子のリシーケンス・関連解析と統合失調症の脆弱性への寄与. 第 8 回日本統合失調症学会; 2013, Apr 19-20; 浦河.
- [12] 西山志満子, 住吉太幹, 水上祐子, 樋口悠子, 倉知正佳, 鈴木道雄 .MATRICS コンセンサス認知機能バッテリーを用

いた統合失調症における認知機能の経時的変化 機能的転帰との関連  
第8回統合失調症学会 2013, Apr 19-20, 浦河.

- [13] 高橋 努, 鈴木道雄. 統合失調症圏のMRI 研究の進歩. シンポジウム「統合失調症の脳画像・脳生理学的研究の進歩」. 第109回日本精神神経学会学術総会, 2013, May 23-25, 福岡.
- [14] 高橋 努, 中村主計, 鈴木道雄. 画像研究でみた ARMS の縦断経過. シンポジウム「統合失調症の前駆期研究の最前線: At-Risk Mental State (ARMS)の縦断的経過」. 第109回日本精神神経学会学術総会, 2013, May 23-25, 福岡.
- [15] 高橋 努, 鈴木道雄. 生活と人生を支える脳構造の研究. シンポジウム「生活と人生を支える脳」. 第17回日本精神保健予防学会, 2013, Nov 23-24, 東京.
- [16] 高橋 努, 中村祐美子, 中村主計, 西山志満子, 高柳陽一郎, 池田英二, 古市厚志, 木戸幹雄, 中村美保子, 笹林大樹, 野口 京, 鈴木道雄. At-risk mental state における嗅溝の形態変化. 第17回日本精神保健予防学会, 2013, Nov 23-24, 東京.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし