

統合失調症の脳病態に即した 早期診断・早期治療の実現のために

鈴木道雄

Toward early diagnosis and treatment of schizophrenia based on its brain pathology

Michio SUZUKI

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

要 旨

統合失調症は思春期から成年早期に好発し、約120人に1人が罹患する疾患であり、慢性化した場合は健全な社会生活が困難となることが多い。統合失調症の病因を明らかにし、より有効な治療法を確立することは、精神医学におけるもっとも重要な課題のひとつである。磁気共鳴画像（MRI）を用いて、脳形態の観点から、統合失調症の発症機序を明らかにしようとする研究と、MRIによる統合失調症の客観的な補助診断法を開発する試みの概略を述べた。また、統合失調症の早期診断・早期治療を推進するために行っている「こころのリスク相談」および「こころのリスク外来」について紹介した。さらに統合失調症の長期予後を改善するために、脳形態などの神経生物学的変化を改善する治療法の可能性について述べた。

Key words : schizophrenia, brain morphology, MRI, early intervention

■はじめに

統合失調症は思春期から成年早期に好発し、約120人に1人が罹患する疾患である（生涯発病率は約0.85%）。世界にはおよそ2千400万人の患者がいるといわれ、日本における患者数は約73万4千人、入院患者は約20万人である（厚生労働省平成14年患者調査）。薬物療法および心理社会療法は進歩しつつあるものの、依然として、症状の持続や再燃に苦しみ、社会的機能やQOLの低下を余儀なくされる患者が少なくない。病態仮説として神経発達障害仮説が有力であり、脆弱性をもった個体に、さまざまなストレスが作用して、特徴的な症状が出現すると考えられる。しかし、脆弱性の本態や発症に関わる脳機構は十分に解明されていない。統合失調症の病因を明らかにし、有効な治療法を確立することは、精神医学におけるもっとも重要な課題のひとつである。

■脳形態画像による統合失調症の病態生理

X線CTや磁気共鳴画像（MRI）の普及に伴い、研究が活発に行われた結果、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ことは共通の認識となった。前頭一側頭一辺縁系領域を中心に体積減少が認められること¹⁾など、その特徴もある程度明らかになってきた²⁾。

しかしながら、脳の構造的変化の成因、生じる時期、脳機能との関連や臨床的意義などについてはまだ不明な点が多い。

統合失調症スペクトラムという概念は、統合失調症の原因はさまざまであり、複数の脆弱性遺伝子と環境因子との相互作用により、多彩な表現型が生じるという考えに基づいている。統合失調型障害schizotypal disorderは、統合失調症スペクトラムの中核とも考えられ、統合失調症と類似した、より軽度の萌芽的な症状を特徴とし、明らかで持続性の精神病症状を呈さない。また統合失調症患者の近親者に比較的多くみられる。統合失調症スペクトラムに共通の神経生物学的特徴は、統合失調症への脆弱性を形成し、さらに何らかの病的変化が加わることにより統合失調症が発症すると考えられる。

そこで、我々は、統合失調型障害患者と統合失調症患者の脳形態について、MRIを用いて詳細な比較検討を行った³⁾。その結果、扁桃核、海馬、上側頭回などの領域では、統合失調型障害と統合失調症にほぼ同様の体積減少がみられた⁴⁻⁶⁾。これらは統合失調症スペクトラムに共通の形態学的基盤であり、おそらく脆弱性を表すと考えられる。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

ほぼ保たれていた^{4,5)}。以上の所見から、統合失調症において、前頭前野の広範な体積減少に伴う抑制機能障害によって、側頭葉の異常が臨床的に顕在化し、精神病症状として発現しているという病態生理が想定できる。この点をさらに解明するためには、統合失調症の発症前後における、縦断的追跡研究が必要である。また下頭頂小葉（縁上回と角回）の体積も、統合失調型障害では保たれ、統合失調症では減少していた⁷⁾ことから、前頭頂ネットワーク、あるいは上側頭回も含む異種モダリティー連合野の機能障害と、精神病症状との関連も示唆される。なお統合失調型障害において、中前頭回など一部の領域に認められた体積増大の所見⁵⁾は、精神病症状の発現回避に関与する可能性がある。

■思春期健常者における脳の形態学的発達

統合失調症の発症に関連する縦断的な脳形態の変化があるとすれば、正常発達における脳形態の変化、特に統合失調症の好発年齢にさしかかる思春期における変化を明らかにすることが重要と考えられる。我々は、MRIにより、思春期早期（13～14歳）の健常者と思春期後期（18～20歳）の健常者の脳形態を比較した。その結果、思春期における前頭前野を中心とした灰白質減少とともに、海馬・扁桃体の体積増大が認められた⁸⁾。

前頭前野などにおいては、思春期およびその後もシナプス剪定（pruning）や髄鞘化などの成熟過程が進行していると考えられる。統合失調症では、このような成熟過程が過剰に生じているという仮説があるが、pruningなどの脳機構には不明な点が多い。また、海馬・扁桃体における体積増大の所見から、辺縁系でも思春期に形態学的発達が進行していることが示唆される。思春期における海馬や扁桃体の成熟過程への何らかの侵襲が、統合失調症への脆弱性の形成あるいは促進に関与している可能性が考えられる。前頭前野と辺縁系の間には、密接な解剖学的・機能的連絡があるので、このネットワークの形態学的成熟の異常が、統合失調症の発症に関連するの

かもしれない（図1）。思春期における脳の正常発達とその障害の脳機構を明らかにすることは、統合失調症の発症機序を解明するための、非常に重要な課題である。

■統合失調症の客観的補助診断法の開発

統合失調症の診断は、現代においても、臨床症状と経過だけに基づいて行われている。脳形態MRIは、侵襲性が低く、安静を保つだけで被検者に特段の努力を要求せず、再現性の高い豊富な客観的情報を提供し、比較的短時間で施行が可能であることが利点である。このようなMRIを統合失調症の補助診断に応用できれば有意義である。しかし、実際のところ、統合失調症に認められる脳形態の変化は、統計学的に検出される軽微なものであり、健常者とオーバーラップが大きいため、そのままでは診断に役立たない。そのため、これまでは、脳形態画像はもっぱら統合失調症の病態研究に用いられ、臨床診断に応用しようという試みは、ほとんど行われて来なかった。しかし、我々は解析法を工夫することにより、MRIを統合失調症の客観的補助診断法として応用することを試みてきた⁹⁾。

まず統合失調症患者57例と健常対照者47名のMRIから、乳頭体をよぎる冠状断面において、大脳縦裂、側脳室体部、第三脳室、側脳室下角、シルビウス裂、上側頭回灰白質および白質、側頭葉全体の左右合わせて14の関心領域の面積を計測し、それらの値を用いて健常対照者と統合失調症患者の判別分析を行った。その結果、男性患者の30例中24例（80%）、男性健常者の25名中20名（80%）が正しく判別された。また女性患者の27例中21例（77.8%）、女性健常者の22名中19名（86.4%）が正しく判別された¹⁰⁾。

次に男性の統合失調症患者30例と健常対照者30名のMRIから、voxel-based morphometry (VBM) と multivariate linear model (MLM) を用いて、両群間の違いをもっともよく表す灰白質分布パターン (eigenimage) を抽出した。そのeigenimageにより、統合失調症患者

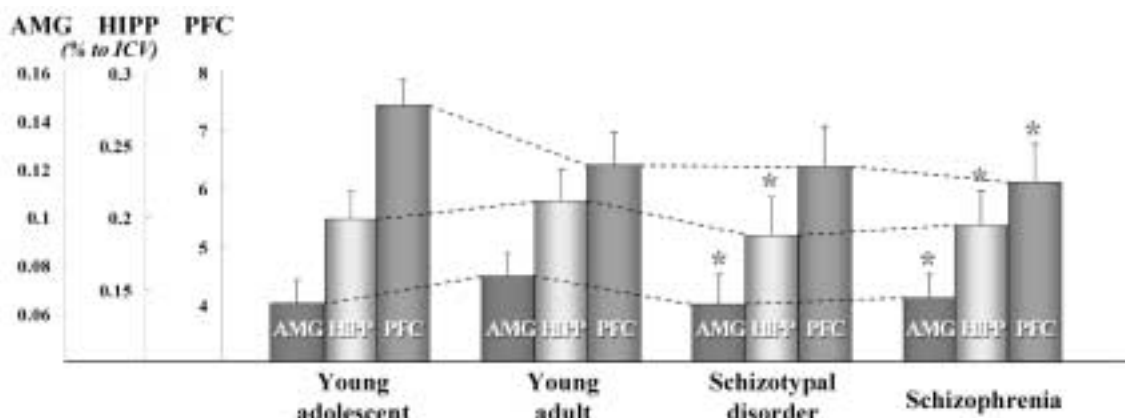


図1 前頭前野と辺縁系の形態学的発達と統合失調症の発症
AMG, 扁桃体; HIPP, 海馬; ICV, 頭蓋内容積; PFC, 前頭前野

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

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

■統合失調症への早期介入の重要性

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

■「こころのリスク相談」および「こころのリスク外来」

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

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

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

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

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

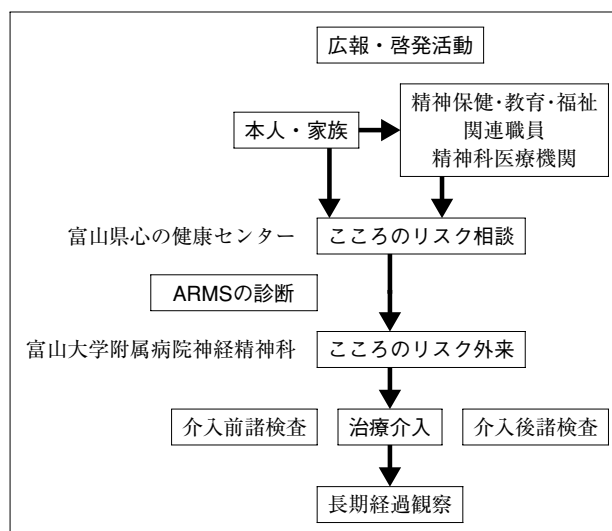


図2 「こころのリスク相談」および「こころのリスク外来」の流れ

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

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

■おわりに

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

今後は、統合失調症の早期診断・早期治療のための臨

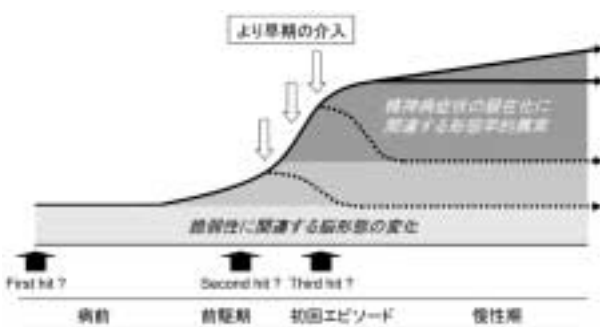


図3 統合失調症の縦断的経過と想定される脳形態の変化

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

文 献

- 1) Suzuki M., Nohara S., Hagino H. et al.: Regional changes in brain gray and white matter in patients with schizophrenia demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Schizophr. Res.* **55**: 41-54, 2002.
- 2) 鈴木道雄, 高橋 努, 川崎康弘ほか: 統合失調症脳の構造的変化. *臨床精神薬理* **7**: 321-330, 2004.
- 3) 鈴木道雄, 高橋 努, 周 世昱ほか: 脳形態異常からみた統合失調症の発症機構—統合失調症スペクトラムの見地から—. *脳と精神の医学* **18**: 189-196, 2007.
- 4) Kawasaki Y., Suzuki M., Nohara S. et al.: Structural brain differences in patients with schizophrenia and schizotypal disorder demonstrated by voxel-based morphometry. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **254**: 406-414, 2004.
- 5) Suzuki M., Zhou S-Y., Takahashi T. et al.: Differential contributions of prefrontal and temporolimbic pathology to mechanisms of psychosis. *Brain* **128**: 2109-2122, 2005.
- 6) Takahashi T., Suzuki M., Zhou S-Y. et al.: Morphologic alterations of the parcellated superior temporal gyrus in schizophrenia spectrum. *Schizophr. Res.* **83**: 131-143, 2006.
- 7) Zhou S-Y., Suzuki M., Takahashi T. et al.: Differential volume deficits in the parietal regions in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr. Res.* **89**: 35-48, 2007.
- 8) Suzuki M., Hagino H., Nohara S. et al.: Male-specific volume expansion of the human hippocampus during adolescence. *Cereb. Cortex* **15**: 187-193, 2005.
- 9) 鈴木道雄, 川崎康弘, 中村主計ほか: 統合失調症の補助診断法としての三次元磁気共鳴画像 (MRI) の有用性. *精神医学* **49**: 279-284, 2007.
- 10) Nakamura K., Kawasaki Y., Suzuki M. et al.: Multiple structural brain measures obtained by three-dimensional magnetic resonance imaging to distinguish between schizophrenia patients and normal subjects. *Schizophr. Bull.* **30**: 393-404, 2004.
- 11) Kawasaki Y., Suzuki M., Kherif F. et al.: Multivariate voxel-based morphometry successfully differentiates schizophrenia patients from healthy controls. *Neuroimage* **34**: 235-242, 2007.
- 12) Takahashi T., Suzuki M., Tanino R. et al.: Volume reduction of the left planum temporale gray matter associated with long duration of untreated psychosis: a preliminary report. *Psychiatry Res. Neuroimaging* **154**: 209-219, 2007.