

精神疾患の脳画像—統合失調症の早期病態解明と早期診断法開発

笠井 清登

(臨床神経 2010;50:822-824)

Key words : 統合失調症, 神経画像, 臨床病期, 早期介入, ユースメンタルヘルス

1. 統合失調症初回エピソード患者の進行性脳病態

E.クレペリンが早発性痴呆を定義した頃より, 統合失調症には, 臨床的な進行に対応する進行性脳病態の存在が想定されていた。しかし, 半世紀以上にわたる死後脳研究で, 神経変性所見(グリオシス)がみつからず, 「統合失調症の死後脳は神経病理学者にとって墓場である」との言葉が残され, 統合失調症の発症後の進行性脳病態は否定されるにいった。一方, 疫学・遺伝子研究の進展により, 周産期のリスク因子や, 神経発達に関連するリスク遺伝子が報告され, 1990年代までに神経発達障害仮説が確立した。こうした病態仮説の確立は, 逆に, ほぼ生涯にわたる抗精神病薬の服用で症状を緩和する治療観への遠因となったともいえよう。

しかし, 神経画像の進歩により, 頭部CTにおける脳室拡大所見が報告され, 続いて1990年代に入るとMRIをもちいた脳体積計測が進歩し, 統合失調症には健常者にくらべて前頭葉, 上側頭回などの灰白質体積減少が再現よくみとめられること, この所見は初回エピソード期にすでにみとめられることがわかってきた。一方, 精神病未治療期間が長いことと抗精神病薬への反応性の不良や, 社会的予後不良の関係が明らかとなり, MRIをもちいて統合失調症初回エピソード患者を縦断的にフォローし, 脳病態進行を再検討する機運が2000年後に盛んとなった。

各国での一連の研究の結果, 初回エピソード患者において, 新皮質を中心とした進行性体積減少をみとめることが明らかとなり, 未治療期間を短縮し, 早期介入をおこなうことの科学的根拠が明らかにされた。われわれは, 統合失調症患者を初発時点から18カ月フォローする前方視的研究によって, 上側頭回灰白質の構造・機能に発症後にも進行性異常をみとめるかを検討した。具体的には, MRIをもちいて, 上側頭回のうち, ヘッセル回(Heschl's gyrus; ほぼ一次聴覚野に相当)と側頭平面(planum temporale; 聴覚連合野や異感覚間連合野(ウェルニケ領域)の一部をふくむ)の灰白質体積を初発時点と18カ月後に計測した。また, ヘッセル回の機能プローブとしては事象関連電位成分ミスマッチ陰性電位(mismatch negativity; MMN)を計測した。初発感情障害患者群および健常群を対照とした。聴覚性MMNは, 被験者が音刺激を無

視している条件で, 逸脱刺激に対するERPから標準刺激に対するERPを引いた差分波形から同定され, 聴覚皮質における感覚記憶過程を反映するとされる。統合失調症患者を対象としてMMNを計測した研究はこれまでも数多く報告され, 多くの研究で振幅減衰が再現されている。MMNは, その発生機構に興奮性アミノ酸神経伝達の関与が明らかにされていることから, 統合失調症のグルタミン酸系異常仮説に合致する所見として注目されている。MMNの発生源はヘッセル回近傍であるとされていることから, もし統合失調症の病初期に上側頭回の進行性変化が存在するならば, 初回入院時点から18カ月後に, ヘッセル回灰白質体積の進行性減少, MMN振幅の進行性減衰, およびそれらの変化分に有意な相関をみとめることが予測された。研究の結果, 初発統合失調症患者におけるヘッセル回灰白質体積は, 18カ月で平均約7%の進行性減少をみとめた¹⁾。また, MMN振幅にも有意な進行性減衰をみとめ, ヘッセル回灰白質体積の減少度とMMN振幅の減少度の間には有意な相関をみとめた²⁾。これらの所見は, 初発感情障害群, 健常群にはみとめられなかった。このような統合失調症の脳体積の進行性変化を示す研究が相次ぎ, 従来の神経発達障害仮説が修正されるにいった。

2. 統合失調症の早期介入に資する神経画像

さらに最近では初回エピソードに先行する前駆期における早期診断・介入に注目が集まっている。思春期生徒の約15%が精神病様体験を抱えており, その後の統合失調症圏障害の発症を高率に予測すること, 前駆期を臨床的に定義すると, 1~2年で20~30%の統合失調症発症をきたすこと, などが明らかとなったためである。この時期の病態解明のため, 初回エピソードと同様なパラダイムにより, 統合失調症前駆状態から顕在発症後までを追跡したMRI研究がおこなわれるようになってきた。その結果, 前駆期においても, 前頭前皮質, 上側頭回などに進行性の体積減少をみとめることがわかってきた。

われわれは, 2008年より, 統合失調症前駆期や初回エピソードの患者の相談や治療の介入をおこなう専門外来(こころのリスク外来)³⁾を設けるとともに, 統合失調症の早期脳病態解明や早期診断・治療法開発のための総合的神経画像研究

integrative neuroimaging studies for schizophrenia targeting early intervention and prevention (IN-STEP)を開始した。研究への同意がえられた方々に対し、各種神経画像 (MRI, DTI, fMRI, MRS, NIRS, ERP)、神経心理検査、血液ゲノム、血中アミノ酸・タンパク質のデータを取得している。現時点では予備的な検討段階ではあるが、前駆期患者における前部帯状回グルタミン酸濃度の上昇傾向(初回エピソード、慢性期患者では低下傾向)、MMN 振幅の低下傾向などをみいだしており、今後縦断的な検討を加えて、発症前後の臨界期の脳病態を統合的に明らかにしていきたい。

統合失調症をふくむ精神疾患の診断は、面接によるいくつかの臨床所見の組み合わせによってのみなされており、治療法選択、予後予測などの臨床判断についても客観的なバイオマーカーが存在しないことが多くの内科疾患とことなる点である。統合失調症の科学的早期診断補助法の確立は、介入が必要な個人の同定の偽陽性率を下げることができ、医療従事者にとってのみならず、当事者・家族にとっても切実な課題である。簡便・非侵襲的で、多施設で実施可能で、信号解析法・データ解析法が標準化されており、個々の症例に適用可能な神経画像検査法が求められている。それらの条件を満たす近赤外線スペクトロスコピー (near-infrared spectroscopy ; NIRS) は、うつ症状を呈する患者の統合失調症と感情障害の鑑別診断補助について、2009年より先進医療にみとめられた。先進医療でもちいられているものと同一のプロトコル⁴⁾をもちいて、前駆期、初回エピソード患者の前頭部 NIRS 計測データを積み重ねているところである。

3. 臨床病期を考慮に入れたモデル動物研究の必要性

初回エピソード患者における上側頭回灰白質体積の進行性減少と MMN 振幅の進行性減少が有意に相関することや、IN-STEP 研究における MRS の結果から、統合失調症の進行性脳病態にグルタミン酸系神経伝達の異常が関与することが示唆される。また、統合失調症の死後脳所見で、前頭前野や上側頭回の樹状突起スパインの密度減少や、GABA 介在ニューロンの異常が報告されている。これらを総合すると、統合失調症患者が素因として持つ GABA 介在ニューロンまたはそのポストシナプスに存在する NMDA 受容体の低機能を端緒として、グルタミン酸ニューロンの一過性過興奮が生じるという反回性回路の異常が、初発を取り巻く急性幻覚妄想状態の時期に use-dependent に生じ、ターゲットニューロン上のスパインの傷害をひきおこすことが、統合失調症の発症前後の進行性脳病態と対応する分子病態ではないかと推定されつつある。たとえば、シナプス関連タンパク質である Karilin のノックアウトマウスでは、前頭前野のスパイン密度低下が、3週齢では生じないが12週齢で生じ、またこの低下は海馬では生じないという。このように、スパインの密度低下という病理所見を中間表現型とし、統合失調症の臨床に対応した部位・時期特異的にそれが生じるというモデル動物がもちいられるようになってきている。

4. ユースメンタルヘルスの確立を目指して

早期介入すれば予後が大幅に改善、また予防できる個人が存在する可能性が示され、統合失調症の概念、治療観のパラダイムシフトがおきている。これと呼応して、統合失調症の寛解を再定義するとともに、症状の消失のみならず、当事者のニーズ・価値に基づいた回復(リカバリー)を目指すことが本質的なアウトカムとして認識されてきている。

最近、国家の富として、従来の経済的富に代わって、ヒトのライフステージに沿って精神的資本を個人個人で高め、それが社会全体の精神的富につながるのとパラダイムが国際的に生まれつつある。精神疾患は生涯有病率が一般人口の46.4%にもおよび、人生早期に発症し(1/2は14歳まで、3/4は24歳までに発症し)、慢性的な社会生活障害をもたらすため、生活・生命への損失が甚大である。先進国の非感染性疾患による DALY (障害調整生命年) は、全疾患中精神疾患がトップであり、統合失調症も全疾患の2%を占める。このように思春期をふくむ人生早期までに発症する精神疾患を修復し、予防することは、国家の精神的富の追求にとっても最優先課題であり、国際的に精神疾患をガン・循環器疾患と並ぶ三大疾患と位置付け、精神保健医療対策を格段に強化する流れが生まれてきている。

では、なぜ統合失調症を代表とする精神疾患は、思春期に発症するのだろうか。ヒトは、霊長類からの進化の過程で、前頭前野を格段に発達させ、自己意識・自我、言語による自己制御、内発的・将来の予測に基づく行動、主観的価値の形成などのヒト独自の精神機能を持つにいたった。この前頭前野とそれが担う高度な精神機能は、個体発達上も、思春期に社会との交流や自己制御によって成熟を遂げる。その過程の遺伝・環境相互作用による変異として統合失調症をとらえるなら、なぜ思春期発症なのか、なぜ自我障害が本体なのか、が理解できる⁵⁾。

われわれは、思春期のころの発達とその障害の予防・修復を、精神医学、神経科学、精神保健学、疫学、社会学、教育学、言語学、進化学などの学際的連携によって支える「ユースメンタルヘルス」の確立を目指したい。その一環として、東京大学で「こころの発達と障害の教育研究コンソーシアム」を展開している⁶⁾。生物学的精神医学と社会精神医学を融合し、地域で生活する市民一人一人がこころの健康について知り、破たんを予防し、支え、リカバリーや価値を追求する社会の実現に貢献したい。

謝辞：東京大学精神医学教室の研究メンバーや、国内外の共同研究者の方々に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, et al. Progressive decrease of left Heschl gyrus & planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. Arch Gen Psy-

- chiatry 2003;60:766-775.
- 2) Salisbury DF, Kuroki N, Kasai K, et al. Progressive and interrelated functional and structural evidence for post-onset brain reduction in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2007;64:521-529.
- 3) <http://plaza.umin.ac.jp/~arms-ut/>
- 4) Takizawa R, Kasai K, Kawakubo Y, et al. Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia : A multi-channel near-infrared spectroscopy study. Schizophr Res 2008;99:250-262.
- 5) 滝沢 龍, 笠井清登, 福田正人. 自分自身を変えるところと脳—人間の精神機能と自己制御性—. こころの科学 2010; 150:100-106.
- 6) <http://cermdd.umin.jp/index.html>

Abstract

Integrative neuroimaging for schizophrenia targeting early intervention and prevention (IN-STEP)

Kiyoto Kasai, M.D.

Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

The editorial of the new-year issue of Nature 2010 features “A decade for psychiatric disorders”. The DALY estimation clearly shows that psychiatric disorders are the top source for burden of diseases to the individual life and society. Schizophrenia is a most devastating psychiatric disorder in which the onset is usually at youth and the cognitive dysfunction persists for life-long in some patients. Schizophrenia is associated with neurodevelopmental abnormalities. It has been unknown whether post-onset progressive pathology is also present in schizophrenia until the recent sophistication of in vivo neuroimaging techniques. Longitudinal neuroimaging studies on first-episode schizophrenia have shown a progressive deterioration of structure and function of neocortical regions in the early stage of the disorder. Insult to dendritic spines through glutamatergic dysfunction may underlie this process, which may in turn be a promising molecular target for intervention to improve the functional outcome of schizophrenia. More recently, the question of whether early intervention can be targeted at prodromal stage of schizophrenia has called special attention in psychiatry. In University of Tokyo, the integrative neuroimaging studies for schizophrenia targeting early intervention and prevention (IN-STEP) is ongoing. Through these efforts, we would like to contribute to the establishment of “youth mental health”, where every youth in the community can know, prevent, and have easy access to needs- and value-based services, and pursue mental well-being and recovery.

(Clin Neurol 2010;50:822-824)

Key words: Schizophrenia, Neuroimaging, Clinical staging, Early intervention, Youth mental health