

精神病発症危険状態においてその後の顕在発症を予測する脳形態変化に関する研究

高柳陽一郎

富山大学 神経精神医学講座

【研究の背景】

統合失調症は主に思春期～成人早期に発症し慢性の経過をたどり、陰性症状や認知機能障害等の影響で、(社会)機能的予後が不良の精神疾患である(Robinson et al., 2004. Am J Psychiatry)。また、平均余命が一般人口より約 15 年短いことが分かっており(Hjorthøj et al., 2017. Lancet Psychiatry)、本疾患による社会的損失は莫大と考えられている。

統合失調症が顕在発症する数年前より、抑うつ・不安などの非特異的症状、引きこもりや社会からの孤立といった陰性症状の一部、さらに微弱な陽性症状等が出現していることが多く、統合失調症発症の前駆状態と考えられる。このような一定の症候を示す者は at-risk mental state (ARMS) と定義され、その診断には構造化面接が用いられる。近年は ARMS から統合失調症などの精神病性障害に移行することを防止するための介入研究が行われており、認知行動療法や薬物療法が発症防止に有効であったとのエビデンスが集積しつつある(Stafford et al., 2013. BMJ)。しかしながら、ARMS と診断された症例のうち、後に明らかな精神病性障害を発症する割合は 30%程度(Fusar-Poli et al., 2012. Arch Gen Psychiatry)に過ぎない。このため、治療的介入を真に要する対象を同定する精度を高めるための生物学的マーカーの開発が望まれている。

【目 的】

ARMS と診断された対象から脳磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging, MRI)を収集し、その後これらの ARMS 患者統合失調症等の精神病性障害を発症するか否かを検証し、主として発症に先立つ脳形態変化を同定し、顕在発症の補助的バイオマーカーを開発することである。統合失調症などの精神病性障害の早期診断と早期治療、特に ARMS 患者への治療的介入の判断の正確化につながることを期待できる。

【方 法】

1. データの収集

富山大学附属病院、東京大学附属病院、東北大学附属病院、東邦大学医療センター大森病院にてデータ収集を行った。これら 4 施設に ARMS 専門外来があり、検査体制が整っている。また、4 施設間では構造化面接による ARMS 診断の一致もすでに確立されている。MRI は各施設で T1 強調 3 次元撮像を行った。

2. MRI データ解析

2.1. 局所脳回指数(local gyrification index:LGI)の計測

LGI は統合失調症において健常者と比較して変化があるとの報告があり、大脳皮質の脳回形成異常を反映した早期神経発達障害の指標と考えられている。本研究では汎用画像解析ソフトの FreeSurfer を用い、全脳レベルの LGI を半自動的に計測し、健常者、ARMS と診断され、のちに精神病性障害を発症した群 (ARMS-Converter, ARMS-C)、及び ARMS と診断されたがのちに精神病性障害に移行しなかった群 (ARMS-non-Converter, ARMS-NC) で比較した。なお交絡因子(年齢、性、施設)は一般線形モデル内で調整した。

2.2. Labeled cortical distance mapping (LCDM)を用いた局所の大脳皮質厚、体積、表面積の計測と判別分析

LCDM の開発元である海外共同研究施設のジョンズホプキンス大学 Center for Imaging Sciences (Tilak Ratnanather 准教

授)と共同し解析を行った。LCDM は各灰白質ボクセルと白質/灰白質境界との距離を計測することで各関心領域の皮質厚、灰白質体積、表面積を正確に求めることができる。本研究では統合失調症で形態異常が報告されている前部帯状回、中前頭回、側頭平面を解析した。測定値は交絡因子(年齢、性、頭蓋内容積、施設)を調整した z 値に変換し、判別分析を行い、発症予測の精度を検討し(すなわち ARMS-C 対象をどのくらい正確に判別出来るか)、補助バイオマーカーとしての有用性を確認した。判別分析には STATISTICA を使い、パターン認識法の一つであるサポートベクターマシンを使った非線形の判別を試みた。なお、LCDM 解析は富山大、東邦大、東北大の 3 施設の対象のみで行った。

【結 果】

1. LGI の比較

ARMS 群全体(N=104)では、健常対照群(N=104)と比較して、広範囲な大脳皮質領域において脳回過形成がみられた。ARMS 群のうち、のちに統合失調症などを発症した群(ARMS-C、N=21)は、発症しなかった群(ARMS-NC、N=69)と比較して、左後頭皮質の脳回過形成を示し、この所見はのちの発症を予測する変化と考えられた。

2. LCDM を用いた判別分析

判別分析に用いたのは ARMS-C 群17名、ARMS-NC 群 56 名、健常者 74 名である。サポートベクターマシンでまず訓練コホート(全体の 60%)で判別式を求め、検証コホート(全体の 40%)で精度を検証した。ARMS-C 群と 健常者は 95%の精度で(感度 = 67%, 特異度 = 100%)また、ARMS -C 群と ARMS-NC 群は 81%の精度で(感度 = 60%, 特異度 = 86%)で正しく判別された。一方で ARMS-NC 群と健常者の判別分析の正診率は 50%と低かった。

【考 察】

LGI の比較より、精神病の発症高リスク群では広範な大脳皮質領域に胎生期の神経発達の障害を示唆する脳回過形成が生じていることに加え、左後頭皮質の脳回過形成が将来の統合失調症などの発症を予測する変化である可能性が示唆された。また、LCDM を用いた判別分析では後の精神病性障害の発症をある程度予測することが可能であることが示された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究で統合失調症等の精神病性障害の発症に先立つ脳形態変化が示され、脳形態を用いた将来の発症予測可能性について検討することができた。より大規模なサンプルでの検証が待たれるが、脳形態が精神病発症高リスク群における転帰予測(つまり発症予測のためのバイオマーカー)として利用できる可能性が示された。

【参考・引用文献】

Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, Barale F, Caverzasi E, McGuire P. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Mar;69(3):220-9.

Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017 Apr;4(4):295-301.

Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2004 Mar;161(3):473-9.

Sasabayashi D, Takayanagi Y, Takahashi T, Koike S, Yamasue H, Katagiri N, Sakuma A, Obara C, Nakamura M, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y, Noguchi K, Matsumoto K, Mizuno M, Kasai K, Suzuki M. Increased Occipital Gyrfication and Development of Psychotic Disorders in Individuals With an At-Risk Mental State: A Multicenter Study. *Biol Psychiatry*. 2017

Nov 15;82(10):737-745.

Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E, Morrison AP, Kendall T. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013 Jan 18;346:f185.