

精神病発症危険状態における大脳皮質下領域の構造の検討 – 多施設共同研究 –

笹林大樹

富山大学附属病院 神経精神科

【研究の背景】

大脳皮質下領域は主に大脳基底核と海馬-扁桃体複合体により構成され、前者は運動制御や高次の認知機能において、後者は感覚情報や感情制御の統合において重要な役割を担っているとされる。側脳室も解剖学的に周囲の脳構造と密接に関連するとされる。メタ解析¹⁾や最近の2つの大規模な多施設共同研究^{2,3)}を含む先行の磁気共鳴画像 (Magnetic Resonance Imaging: MRI) 研究は、慢性期の統合失調症患者において、海馬、扁桃体、視床、側坐核の体積減少および側脳室、尾状核、被殻、淡蒼球の体積増加を報告した。しかしながら、上述の基底核所見は未服薬の初回エピソード統合失調症患者ではほとんど認められず⁴⁾、抗精神病薬の使用に伴う線条体体積の進行性増加も報告されている⁵⁾。また、海馬-扁桃体複合体の体積減少や側脳室の容積増加は、統合失調症においてほぼ一貫して認められている所見であるが⁶⁾、抗精神病薬のこれらの脳構造への影響を示した報告もある⁷⁾。そのため、統合失調症患者において報告されている大脳皮質下構造の特徴が、どれほど服薬や慢性化の影響を受けているかを明らかにすることが必要である。

精神病発症危険状態である At-Risk Mental State (ARMS) を対象とした脳構造 MRI 研究は、服薬や慢性化による脳構造への交絡を最小限にできる強みがあり、ARMS にみられる脳形態変化についての知見が蓄積されつつある。しかしながら、従来より大脳皮質の検討が主であり、大脳皮質下構造を調べた先行研究は少なく、結果の一貫性に乏しい^{8, 9)}。その理由のひとつとしては、ARMS 対象症例の収集が困難であり、単一施設の少数例での検討に留まることが挙げられる。

【目 的】

統計学的な検出力を高めるため、多施設共同研究によって多数例の ARMS 症例を収集し、ARMS 群における大脳皮質下領域の構造に関する頑健な所見を得る。

【方 法】

1. データの収集

ARMS 専門外来を有する富山大学、東邦大学、東北大学、および東京大学の 4 施設が連携し、Comprehensive Assessment of At Risk Mental States (CAARMS) (富山大学、東北大学) もしくは Structured Interview for Prodromal Syndromes/the Scale of Prodromal Symptoms (SIPS/SOPS) (東邦大学、東京大学) の基準を満たす 107 例の ARMS 群と 104 例の健常対照者 (Healthy Controls: HC) 群を対象に T1 強調画像を撮像した。MRI は 1.5T (富山大学、東邦大学、および東北大学) と 3.0T (東京大学) のスキャナを用いた。ARMS 群は臨床的追跡により、精神病性障害へ移行した発症群 (ARMS-T) 21 例、移行しなかった非発症群 (ARMS-NT) 72 例、および転帰不明群 (ARMS-UK) 14 例に分類した。本研究はヘルシンキ宣言に基づき、各施設の倫理審査委員会の承認を得た上で、全ての対象者に目的と方法を説明し文書での同意を得て行われた。

2. MRI データ解析

画像解析ソフト FreeSurfer (ver. 5.3) を用いて MRI データの半自動前処理を行い、関心領域である皮質下諸核 (視床、尾状核、被殻、淡蒼球、海馬、扁桃体、側坐核) および側脳室の体積を計測した。関心領域毎に側性指数 (laterality index: LI) も

算出した。統計学的解析は統計ソフト Statistica の一般線形モデルを用い、平均体積値、平均 LI 値の群間比較を行った。群間比較は、1) ARMS 群と HC 群、2) ARMS-T 群と ARMS-NT 群の 2 通りを行った。MRI の機種間差による影響を極力除外するため、統計モデルの中で施設を共変量として扱った。

【結 果】

ARMS 群は HC 群と比べ、有意な両側側脳室、左尾状核の体積増加と右側坐核の体積減少を認めた。男性被験者に限ると、ARMS 群は HC 群と比較して、有意に左淡蒼球の体積増加を認めた。また、ARMS 群は HC 群に比べて、有意に側脳室、尾状核、淡蒼球の LI 値の高値(左側優位)を認めた。追加解析を行い、ARMS 群を未服薬例 64 例に限っても、左側脳室、左尾状核の体積増加および側脳室、尾状核、淡蒼球の LI 値の高値は有意であった。

ARMS-T 群と ARMS-NT 群間では、平均体積値、平均 LI 値共に有意な差異を認めなかった。

【考 察】

ARMS 群における左側優位の側脳室、尾状核、淡蒼球の体積増加は、抗精神病薬による影響だけでは説明されず、精神病性障害への全般的な脆弱性に関わる脳形態変化を表している可能性がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究において示された ARMS 症例における大脳皮質下領域の構造の特徴は、服薬や慢性化の影響を受けない疾患過程を反映していると考えられ、精神病性障害における脳形態解明の一助となる可能性がある。

【参考・引用文献】

- 1) Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull* 2013; **39**(5): 1129-1138.
- 2) van Erp TG, Hibar DP, Rasmussen JM, Glahn DC, Pearlson GD, Andreassen OA *et al.* Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry* 2016; **21**(4): 547-553.
- 3) Okada N, Fukunaga M, Yamashita F, Koshiyama D, Yamamori H, Ohi K *et al.* Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2016; **21**(10): 1460-1466.
- 4) Glenthøj A, Glenthøj BY, Mackeprang T, Pagsberg AK, Hemmingsen RP, Jernigan TL *et al.* Basal ganglia volumes in drug-naïve first-episode schizophrenia patients before and after short-term treatment with either a typical or an atypical antipsychotic drug. *Psychiatry Res* 2007; **154**(3): 199-208.
- 5) Emsley R, Asmal L, du Plessis S, Chiliza B, Kidd M, Carr J *et al.* Dorsal striatal volumes in never-treated patients with first-episode schizophrenia before and during acute treatment. *Schizophr Res* 2015; **169**(1-3): 89-94.
- 6) Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; **49**(1-2): 1-52.
- 7) Hashimoto N, Ito YM, Okada N, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M *et al.* The effect of duration of illness and antipsychotics on subcortical volumes in schizophrenia: Analysis of 778 subjects. *Neuroimage Clin* 2018; **17**: 563-569.
- 8) Harrisberger F, Buechler R, Smieskova R, Lenz C, Walter A, Egloff L *et al.* Alterations in the hippocampus and thalamus in individuals at high risk for psychosis. *NPJ Schizophr* 2016; **2**: 16033.
- 9) Hannan KL, Wood SJ, Yung AR, Velakoulis D, Phillips LJ, Soulsby B *et al.* Caudate nucleus volume in individuals at ultra-high risk of psychosis: a cross-sectional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res* 2010; **182**(3): 223-230.