

精神疾患の脳画像研究

鬼塚 俊明

(臨床神経 2012;52:1376-1378)

Key words : 統合失調症, MRI, 進行性変化

1. はじめに

本シンポジウムは「神経学と精神医学の境界を再度越える」というテーマであったが、実際精神科領域において、神経科学のアプローチによる内因性精神疾患の研究が盛んになっている印象がある。本稿では高解像度 magnetic resonance imaging (MRI) をもちいた精神疾患の画像研究を概観する。

精神疾患は、大きく内因性、外因性に分けられる。内因性とは精神疾患の病因を示す標識で、ギリシャ語の「内部から発生する」を語源としている。精神医学の分野では、身体的基礎づけがいまだにはっきりしていない疾患で、みとめるような外的きっかけなしに生じる精神疾患を内因性精神疾患と呼ぶ。統合失調症や双極性障害が内因性精神疾患にふくまれるが、これらの病態解明のため、さまざまな観点から研究がおこなわれている。現在では、コンピュータや解析方法の発展にともない、様々な精神疾患において正常者との微細な脳構造の違いが報告されてきている。灰白質の体積減少の報告が多いが、時にはある脳部位の体積増大も報告されている。疾患群で関心領域 (region of interest [ROI]) の体積が正常対照者とくらべて有意に小さい(あるいは大きい)という結果がえられても、それが精神疾患の病態にどのような意義があるかは不明であり、あくまで正常者とことなるパターンであるということを示しているに過ぎない。脳形態画像研究から精神疾患の原因に言及することは困難であるので、本稿では現時点の精神医学分野で報告されている所見を紹介するにとどめる。

2. 脳形態画像解析

MRI による脳構造研究には、コンピュータ画面において MRI の 1 スライスごとに手書きにより関心領域体積を描出し測定する方法と、voxel-based morphometry (VBM) をもちいて検索する方法とがある。VBM 法は、各個人の MRI 画像データを標準脳座標上に変換し、空間正規化をすることで自動的に全脳の形態解析をおこなう方法である。手書き法に比べ、広範な部位が自動的に解析され、測定者の違いに左右されないという特徴がある。手書き法は、解剖学的に信頼できるランドマークをもとにして関心領域を定義して計測する

方法である。一般的に、手書きにより関心領域体積を測定する方法は、熟練した研究者がおこなう必要があり、かつ計測に多くの時間がかかるという欠点がある。一方、脳回が複雑なパターンを示す部位や、微小な部位の体積の違いを検出したいばあいには手書き法が適しているという意見もある。手書きによる関心領域体積測定法で検出された脳体積の違いが VBM 法では検出されない、VBM 法では検出されても手書き法では検出されないということもある。

3. 精神疾患の脳画像研究

統合失調症の脳画像研究では、灰白質の体積減少をみとめ、白質体積には変化がないという報告が多い。とくに左上側頭回と左側頭葉内側部で体積減少をみとめることが多いという¹⁾。Shenton らの総説²⁾によれば、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、あるいは内側側頭葉で灰白質体積減少の報告があるが、一方で頭頂葉、後頭葉の研究では有意差がないという報告も多くみられる。研究結果をみる際には、前述のような方法論の違い、解剖学的定義の違いを考慮する必要がある。また、有意差があるという結果のほうが報告されやすいという publication bias も念頭に入れておく必要がある。

一方、ある横断面での研究のばあい、統合失調症の灰白質体積減少は、その ROI が健常者に比して「小さい」ということを示しているにすぎず、減少は発達の結果なのか、発病後の進行性の変化なのか、あるいはその両方なのか不明である。したがってフォローアップ研究が重要である。統合失調症の MRI のフォローアップ研究では、前駆期または初発時の時点である ROI が小さく、発病後体積減少が進行するという報告が多い。たとえば、Kasai らは初回入院時の MRI に比べ、平均 1.5 年後の MRI で左ヘシュル回・左側頭平面灰白質が約 7% 減少し、その所見は統合失調症に特異的であると報告した³⁾ (Fig. 1)。また、Lieberman らは正常対照者、オランザピンで治療を受けた初発精神病、ハロペリドールで治療を受けた初発精神病を発病後 104 週までフォローアップし、全脳灰白質体積を測定した⁴⁾。その研究では、オランザピンで治療を受けたばあいは有意な体積減少をみとめなかったが、ハロペリドールで治療を受けたばあいは約 10% の有意な進行性の体積減少をみとめたという。

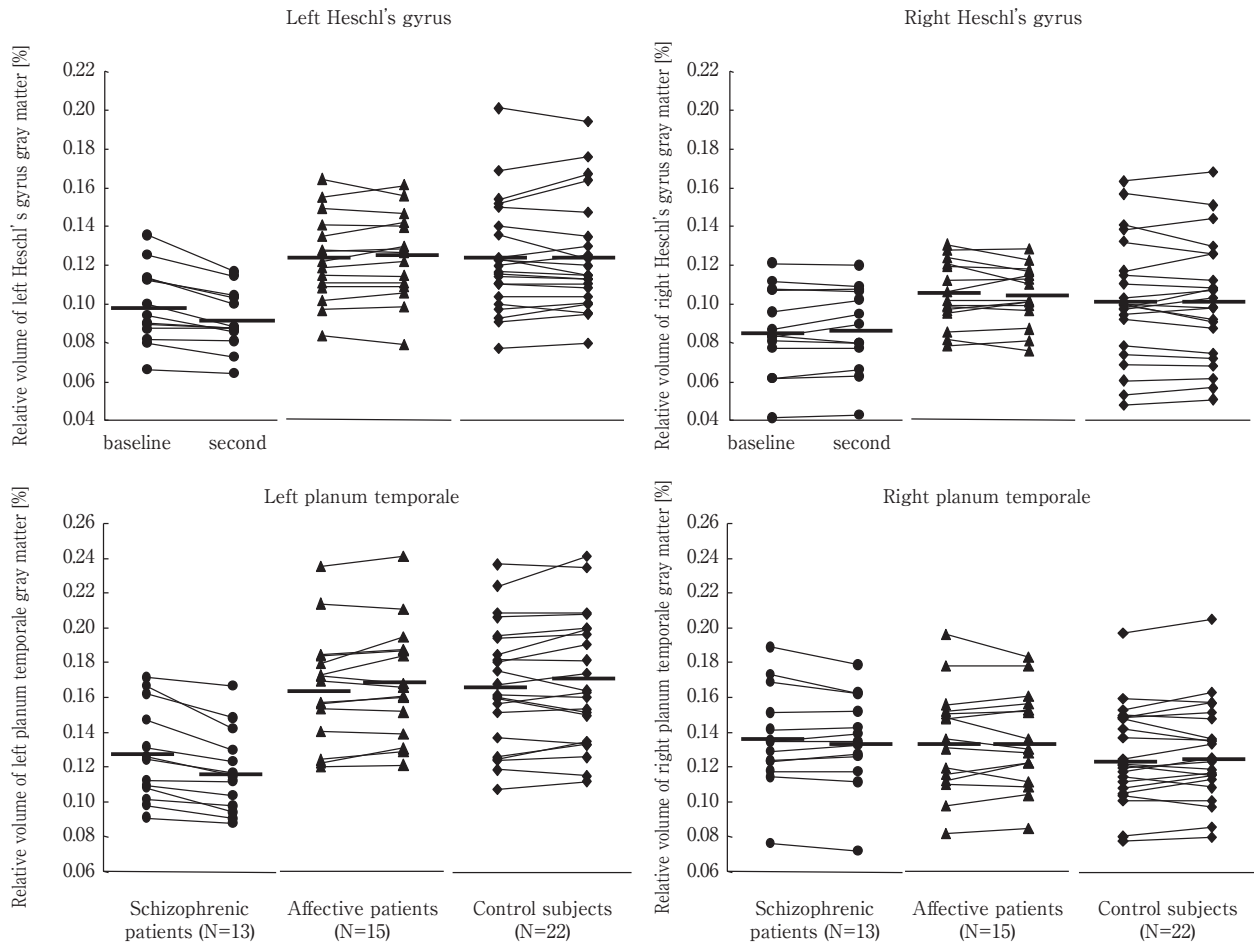


Fig. 1 % Change in absolute volumes of Heschl's gyrus and planum temporale gray matter in first-episode patients with schizophrenia (N = 13), first-episode patients with affective psychosis (N = 15), and healthy control subjects (N = 22). Horizontal lines indicate means. (the modified figure of Kasai et al., 2003)

近年、統合失調症の発症から治療開始までの期間が長いと社会的予後が悪いという事実が報告されている⁵⁾。前述のように、適切な治療により進行性の脳体積減少を防ぐことができる可能性がある。現在は、発病前の精神疾患前駆状態における早期治療介入が重要であるとされ、早期介入を見据えた脳構造、脳機能研究が多く進められている。

4. 体積減少の病態仮説

Selemon らの死後脳研究⁶⁾によれば、統合失調症ではブロードマン 9 野（前頭葉）で神経細胞の密度が 17%、17 野（後頭葉）で 10% ほど正常対照者に比べて上昇していたという。また、有意差にはいたらないが統計学上トレンドレベルで、皮質の厚さが減少していた。彼らは統合失調症では、樹状突起やシナプスなど神経細胞叢 (neuropil) が減少し、神経細胞が密に押し込められ灰白質体積減少が生じるのではないかと考察している。このような所見から、Selemon らは neuropil の減少による体積変化により、単位体積辺りの見かけの細胞密度

が大きくなるという神経細胞叢減少仮説を提唱している⁷⁾。神経細胞叢減少仮説と MRI 研究でみとめる所見は矛盾しないものの、更なる死後脳研究、この仮説を支持する基礎的研究の蓄積が望まれる。

5. おわりに

本稿では、現時点の精神医学分野で報告されている統合失調症の MRI 研究所見を一部紹介した。精神疾患の病態解明には、神経科学的アプローチが重要であり、基礎的研究もふくめ神経内科医と精神科医の連携が更に必要になると思われる。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Honea R, Crow TJ, Passingham D, et al. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J psychiatry* 2005;

- 162:2233-2245.
- 2) Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, et al. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;49:1-52.
 - 3) Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, et al. Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:766-775.
 - 4) Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, et al. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:361-370.
 - 5) Marshall M, Lewis S, Lockwood A, et al. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:975-983.
 - 6) Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex. A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:805-818.
 - 7) Selemon LD, Goldman-Rakic PS. The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;45:17-25.

Abstract

Neuroimaging investigation in psychiatry

Toshiaki Onitsuka, M.D., Ph.D.

Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Recently, neuroscience approach has revealed new findings in the mental disorder of schizophrenia, now clearly established as a brain disease, and affecting 1% of the world population. Its onset from 18-25 years cripples people in the most productive period of their lives with positive symptoms (thought disorder, delusions, hallucinations) and negative symptoms (poor social relationships and self care). In this article, the author has overviewed magnetic resonance imaging (MRI) findings in patients with schizophrenia. Recent MRI studies show it is characterized in MRI by loss of brain gray matter (neuropil, not cells), some of which occurs before full symptom onset and some of which progresses in the 1-2 years after onset. This is most prominent in some neocortical regions and is associated with worsening of symptoms. To understand the pathophysiologic basis, neuroscience efforts and collaborations between neurologists and psychiatrists will be important.

(Clin Neurol 2012;52:1376-1378)

Key words: schizophrenia, magnetic resonance imaging, progressive change
