

ARMSにおける発症閾値下の精神症状の改善と関連する脳内の変化

片桐直之、水野雅文

キーワード：1. ARMS 2. レジリエンス 3. 発症閾値下の精神症状 4. MRI 5. DTI

Key words：1. ARMS, 2. resilience, 3. sub - threshold psychotic symptoms 4. MRI
5. DTI

抄 録

統合失調症では、多彩な精神病症状が生じるが、その背景として脳内の様々なアブノーマリティが関連することが明らかになっている。統合失調症の発症は陽性症状が発症の閾値を超えたか否かで判断されるが、近年、発症閾値下の精神病症状を呈する精神病発症危険状態（at risk mental state: ARMS）においても、脳内において様々なアブノーマリティが生じることが明らかになっている。

ARMSのうち、30%前後が、後に統合失調症などの精神病を発症するが、我々は残りの70%の後に精神病を発症しない群（非発症群）においても、脳梁の白質の統合性が低下するという生物学的アブノーマリティが生じている可能性を示した。一方、脳梁の白質の統合性の低下は、閾値下の精神病症状の改善とともに改善する可能性も示した（Katagiri, 2015）。これは、脳梁の白質の統合性の改善が発症閾値下の精神病症状の改善や発症の阻止と関連する可能性を示唆するものである。本項においては、統合失調症やARMSにおける脳内のアブノーマリティに関するこれまでの報告、ARMSにおける発症閾値下の精神症状の改善と関連する脳内の変化についてまとめた。

1) はじめに

統合失調症では、多彩な精神病症状が生じるが、その背景として脳内の様々なアブノーマリティが関連することが明らかになっている。統合失調症の発症は陽性症状が発症の閾値を超えたか否かで判断されるが、近年、発症閾値下の精神病症状を呈する精神病発症危険状態（at risk mental state: ARMS、もしくはultra high risk: UHR）においても、脳内において様々なアブノーマリティが生じることが明らかになっている。

ARMSのうち、30%前後が、後に統合失調症などの精神病を発症するが（発症群）、これまでの研究

本論文の内容は第19回日本精神保健・予防学会学術集会でシンポジウム1（2015年12月12日、仙台国際センター）にて発表したものを中心にまとめた。

Biological background of resilience associate with amelioration of sub threshold psychotic symptoms with At risk mental state (ARMS)

KATAGIRI Naoyuki, MIZUNO Masafumi

東邦大学医学部精神神経医学講座、Department of Neuropsychiatry, Toho University School of Medicine

の多くは発症群の生物学的アブノーマリティに関連するものであった。我々は残りの70%の後に統合失調症などの精神病を発症しない群(非発症群)においても、脳梁の白質の統合性が低下するという生物学的アブノーマリティが生じている可能性を示した。一方、脳梁の白質の統合性の低下は、閾値下の精神病症状の改善とともに改善する可能性も示した (Katagiri et al., 2015)。これは、脳梁の白質の統合性の改善が発症閾値下の精神病症状の改善や発症の阻止と関連する可能性を示唆するものである。

本項においては、統合失調症における脳内のアブノーマリティ、さらにARMSにおける脳内のアブノーマリティに関するこれまでの報告、ARMSにおける発症閾値下の精神病症状の改善と関連する脳内の変化についてまとめた。

2) 統合失調症における脳内のアブノーマリティ

19世紀の初頭より、Griesinger (1817～1868)、Kraepelin (1856～1926) や Bleuler (1857～1939) をはじめとした多くの精神医学者の慧眼により、*dementia praecox* や *schizophrenia* など現在では精神病圏と診断される精神疾患が、何らかの脳の障害(脳病)を背景に生じることが看破されていた。

1900年代には、Broadmann (1868～1918) を始めとする研究者らにより神経細胞レベルまでの研究が進められ、一部の脳機能局在もが説明されるまでに至った。しかし、深淵なヒトの精神活動は謎に包まれ、先人たちにより想定された脳の障害を明らかにする術はなかった。

Laboritら (1952) が、クロルプロマジンが中枢神経系に与える特異な薬理作用を報告し、同年パリのサンタンヌ病院において、精神科医 Delay と Denikerら (1952) により、クロルプロマジンが、躁病や統合失調症で生じる錯乱や幻覚に有効であることが報告された。その後、クロルプロマジンやハロペリドールなどの抗精神病作用を有する薬がドパミン拮抗作用を有すること (Carlsson et al., 1963)、アンフェタミンのようなドパミン作動薬が精神病症状を引き起こすことから (Herman et al., 1954)、精神病症状はドパミン神経系の障害により起こることが想定されるようになった(ドパミン仮説)。これにより、ようやく精神病の発現には脳内の何らかの病的な生物学的な因子が関連することが確信されるようになった。

統合失調症で生じる脳内のアブノーマリティが最初に *in vivo* で示されたのは、気脳写 (pneumoencephalography) によるものである (Haug, 1962)。気脳写は、レントゲンを用いた手法であり、脳室を撮像することができる前世紀の技術であるが、統合失調症では側脳室が開大していることが報告された。これは側脳室周囲の脳実質の体積の減少を示唆する所見である。その後、CTの登場により *in vivo* において脳実質の変化も鮮明に撮像することができるようになり (Johnstone et al., 1976)、さらに、MRIが登場し、Smithら (1984) が統合失調症患者に脳MRIを施行してから、統合失調症における脳内の形態学的変化に関する多くの報告が行われた。Wrightら (2000) や Shentonら (2001) は2000年までのMRI研究をまとめ、統合失調症では、側脳室や第三脳室の開大、扁桃核、海馬、海馬傍回などの側頭葉内側の体積減少、上側頭回、前頭前野灰白質や前頭葉眼窩面を主とした前頭葉の体積減少、上辺縁回と角回を含む頭頂の体積の減少に関する報告が多く認められ、さらに透明中核腔、大脳基底核、脳梁体部、視床などの皮質下の異常の報告も繰り返されたことを報告した。

その後も、MRIの性能向上に加え、voxel based morphometry (VBM) をはじめとした脳画像解析技術も向上し続け、現在に至るまで脳の形態学的なアブノーマリティについての詳細な検証が続けられている。Olabiら (2011) は、メタアナリシスにおいて、928の統合失調症患者と867の健常群を比べ、

統合失調症において全脳-0.07%、全灰白質-0.59%、前頭白質-0.32%、頭頂白質-0.32%、側頭白質-0.39%の減少と側脳室0.36%の増加を認めたことを報告している。これらの報告は、かつての気脳写、Wright (2000)らやShenton (2001)らが報告した形態学的変化と一貫している。

3) 統合失調症の脳内のアブノーマリティとドパミン仮説

多くの研究により統合失調症において脳の形態学的変化の存在が明らかになるとともに、これら統合失調症の脳内の形態学的変化が生じる原因につき様々な説明が試みられてきた。

先に述べたように、ドパミン仮説は、統合失調症の機序を説明する上で最も有力なものであることから、脳内のアブノーマリティもドパミン仮説を軸とし多くの説明が試みられた。ドパミン経路には、中脳皮質ドパミン経路、中脳辺縁系ドパミン経路、黒質線条体ドパミン経路、漏斗-下垂体ドパミン経路などがあり (Levey, 1993)、ドパミン受容体もD₁~D₅などのサブタイプが存在する (Lazarov et al., 1997)。

ドパミン経路のうち、前頭皮質と神経連絡を有する中脳皮質ドパミン経路と、側坐核など辺縁系と神経連絡を有する中脳辺縁系ドパミン経路は、高次脳機能を含む広範な精神活動と関連することが知られており、これらの経路上の部位の障害が認知機能障害や精神病症状と関連することを示唆する報告が繰り返行われてきた。Weinberger (1987) は、これらの研究をまとめ、ドパミン神経系のうちD₁受容体に富む中脳皮質ドパミン経路とD₂受容体に富む中脳辺縁系ドパミン経路は互いに拮抗する関係にあり、中脳皮質ドパミン経路に障害が生じた場合、次第に中脳辺縁系ドパミン経路内のD₂受容体の亢進へとつながり精神病症状が惹起されると想定した。

同じくドパミン経路のうち黒質線条体ドパミン経路も、広範な精神活動と関連することが知られている。Alexanderら (1986) は、尾状核と被殻から構成される線条体や側坐核を含む大脳基底核が大脳皮質-大脳基底核-視床という閉鎖的なループを形成していることを明らかにした。さらに、この回路には投射部位により幾つかのサブタイプが存在すること、その中でも連合回路や辺縁回路と呼ばれる系は、空間の認識や行動の有効性、情動や感情など複雑な行為や認知機能に関連することを示した。大脳皮質が無傷であったとしても、例えば大脳基底核が障害された場合、ループ全体が司る精神活動の機能の低下は避けられない。実際、大脳基底核が障害されるHuntington病やWilson病では、多彩な精神症状が生じることが知られている。

我々のグループでは(片桐ら, 2007)、Wilson病群に対しSPECTとWAIS-Rを施行し、大脳基底核の神経核の平均血流量の低下がWAIS-Rの複数の下位項目得点の低下と相関することを報告した。特に線条体はドパミン経路の中で黒質線条体ドパミン経路の中核でありD₂受容体を豊富に有することからも、統合失調症などで生じる精神症状には線条体の障害も関与することが想定されている。既に統合失調症において線条体では様々な病的変化が生じることが報告されている(Hannan et al., 2010)。

Laruelleら (1996) は、PETにより、統合失調症群では健常群に比べ、アンフェタミン誘発下の線条体におけるドパミン放出が増大したことを報告した。これはin vivoにおいて統合失調症のドパミン系のアブノーマリティが生じていることを明らかにしたものである。

脳画像研究以外にもドパミン系の病的変化と精神病症状の関与を示唆する研究は枚挙に暇がない。現在、統合失調症の背景にある生物学的機序を最も高い妥当性で説明すると考えられる仮説の一つであるサリエンス理論もドパミン仮説に立脚したものである(Kapur, 2003)。このように、ドパミン経路上のアブノーマリティが、統合失調症の主要な病因の一つであることに異論の余地はない。

一方、これまでに統合失調症で認められてきた脳内の形態学的異常が全てドパミン経路上に存在するわけではなく、直接的にはドパミン神経系とは無関連と考えられる脳部位でのアブノーマリティも繰り返し報告されてきた。ドパミン仮説のみで全てのアブノーマリティを説明するのは困難であることが明らかになるとともに、この多彩なアブノーマリティがいつ、どこからどのように起きるのかという議論へと繋がった。その結果、統合失調症で生じる多彩なアブノーマリティは、胎生期に発現し以後は進行しないとする神経発達障害仮説 (neurodevelopmental hypothesis) と、発病後に神経細胞の萎縮、神経線維網の減少などの微細な変化と関連して脳萎縮が進行するという神経変性仮説 (neurodegenerative hypothesis) が相対する仮説として議論されるようになった (Woods et al., 1998)。また、脳内のアブノーマリティの生じる機序に関しても、aberrant synaptic pruning (シナプスの刈り取りの異常が生じるという仮説)、excitatory-amino-acid (興奮性アミノ酸による神経毒性) や two hit model (二段階仮説) など様々な仮説が想定された (McCarley et al., 1999)。

4) 統合失調症で認められる白質線維の変化と disconnection 仮説

いずれにせよ、統合失調症で生じる多彩で複雑な精神症状や認知機能障害に立ち返ると、これらの症状を前頭葉症候群や側頭葉症候群や古典的な責任病巣を想定した単純な脳機能局在論などのモデルで説明するのは困難であり、こうした多彩な精神病症状の発現の背景に、広範な大脳皮質を連絡するような脳のより深部のネットワークの障害が関与することが想定されるようになった。

大脳皮質の下には白質が広がっているが、白質は大脳皮質を構成する数百億の神経細胞から出ている神経線維の束である。これらの神経線維は、脳内の広範な部位に投射されネットワークを形成し、神経細胞間の膨大な連絡を担っていると考えられている。

Friston (1998) は、統合失調症では、脳内のネットワークを担う神経線維が何らかの理由で障害され、脳内の広範な部位間での神経連絡が障害されることにより精神病症状が生じることを想定した (disconnection 仮説)。Andreasen (1999) は、同様に統合失調症では大脳皮質-小脳-視床サーキットの障害が生じ精神病症状が生じることを想定した (misconnection syndrome 仮説)。また、Crow (1998) は、統合失調症では左右の脳をつなぐ神経線維の束である脳梁が障害され、特に高次機能を担う左右の前頭葉間の神経連絡が障害されることにより精神病症状が生じることを想定した (transcallosa 仮説)。いずれの仮説も脳内の神経連絡を担う白質の神経線維を含む脳内のネットワークの障害を想定したものであった。現在では脳MRI技術の進歩と共に拡散テンソル画像 (diffusion tensor image : DTI) が登場し、in vivo においても神経線維の統合性やその障害を調べることができるようになっており、これらの仮説の検証が行われている (Zalesky, 2011)。DTIでは、水分子の拡散異方性を調べることができ、計測された水分子の拡散異方係数はfractional anisotropy (FA) 値という0~1の数値で表される。自然界において水分子は、球状に拡散していくが、この場合異方係数であるFA値は0となる。一方、例えば細い円筒形をした物体内においては、水分子は円筒内の制限された方向にのみしか拡散しないためFA値は1に近づく。水分子が限られた方向にのみしか拡散できない細い円筒状の神経線維ではFA値は高くなるが、神経線維が何らかの理由で障害され、水分子が漏れ出し自由な方向に拡散してしまう場合にはFA値は低下すると考えられている。そのためFA値は白質の神経線維の統合性の指標と考えられている。

既に多くのDTIによる研究により、統合失調症では健常者に比し脳内の様々な部位のFA値が低下することが報告されている。Boraら (2011) は、メタアナリシスを行い、統合失調症では健常者に比べ

FA値が脳梁、帯状回、前頭葉内側、内包、外包や放射冠において低下していることを報告した。こうしたFA値の低下が、精神症状の重症度や認知機能障害と関連することも報告されている (Walterfang et al., 2011)。さらに、近年、統合失調症では白質を司る遺伝子の変異が多く報告されている (Sohn et al., 2014; Kuswanto et al., 2012)。これらの報告は、Friston、AndreasenやCrowが統合失調症の病因の一つとして想定したdisconnectionを裏付けるものといえよう。

5) 精神病発症早期やFirst episodeにおける脳内のアブノーマリティ

これまで、統合失調症の病因に関連し、ドパミン仮説やdisconnection仮説など様々な仮説を記してきたが、どれも単独では統合失調症の発現の機序を説明することはできない。統合失調症では、脳内で他にも様々な病的変化が重畳し複雑なアブノーマリティが形成されていくと考えるのが自然である。こうした背景から、2000年頃より、いつから、どこから、どのような順で脳内のアブノーマリティが起きるのかを明らかにするため、統合失調症発症後のより早期のin vivoにおける変化が調べられるようになった。発症早期のin vivoの変化を調べることは、抗精神病薬や慢性の精神症状による二次的なストレスが脳に与える影響を避け調べることができるメリットもある。

統合失調症早期あるいは初回エピソード (first episode) の症例を対象とした研究が増えるにつれ、精神病発症の極めて初期より既に著しい脳の器質的な変化が生じていることが次第に明らかになった。さらに、精神病発症後から治療の開始までの期間である精神病未治療期間 (duration of untreated psychosis: DUP) が長期になるほど脳内の様々な部位でアブノーマリティが進行することが報告されるようになった (Takahashi et al., 2007)。これらの結果は、早期の段階からの治療の重要性を示すとともに、治療介入が遅れるほど、短期での回復、より良い転帰、入院期間の短縮などの可能性が減じるというエビデンス (Yamazawa et al., 2004) を、生物学的な側面からも裏付けるものであった。統合失調症の転帰を改善し得る期間は3年以内と想定され、治療臨界期 (critical period) と呼ばれる (Birchwood et al., 1997)。

6) At risk mental state: ARMSにおける脳内のアブノーマリティ

統合失調症において治療臨界期が明らかになるとともに、治療をより早期へと推進する動きも強まり、他の慢性身体疾患と同様に予防や早期介入の概念が提起されるに至った (Wyatt and Henter, 2001)。Yungら (1996) の研究に端を発して、統合失調症の前駆期における精神病発症危険状態 (at risk mental state: ARMS、もしくはultra high risk: UHR) の同定と診断方法の確立をめざし、様々な研究が進められた。Yungらは、(A) 短期間の間欠的な精神病状態、(B) 微弱な陽性症状、(C) 遺伝的なリスクと機能低下という超ハイリスクの基準を満たした症例群では1年以内の精神病的発症率が40%に上ると報告した。このような超ハイリスクの基準は、その後多くの追試がなされ、現在でも概ね10～30%の高率で精神病状態に至ることを予測できると考えられている。

近年、脳画像解析技術の向上により幻覚妄想などのいわゆる精神病症状が明らかに発現する以前のARMS (UHR) の時点より脳内でアブノーマリティが生じていることが次々に報告されるようになってきている。Phillipsら (2002) は、ARMSを対象として海馬体積を計測し、ARMS群のうち、その後の1年間の経過で精神病を発病した発症群は、非発症群に比べて、測定時より既に左海馬体積に相違があったことを報告した。Pantelisら (2003) は、ARMS症例の縦断的経過を追い、ARMS群のうち、その後の経過において精神病を発症する群ではbaselineの時点よりすでに、非発症群に比べ前頭や側頭の一

部の灰白質の体積が有意に小さいことを報告した。これは、同じARMSを呈する者の間でも、後に統合失調症を発症する者と発症しない者との間に生物学的相違があることを示すものである。さらに、Pantelisらは、発症群では、発症前後で前頭や側頭の中で灰白質の体積が減少する部位があることを報告した。これは、統合失調症の発症前後の過程で、進行性の脳の形態学的変化が生じることを示したものである。その後も、繰り返し健常者とARMSの脳内の生物学的相違やARMSのうち発症する群の発症までの過程における縦断的な変化が報告された (Borgwardt et al., 2007; Witthaus et al., 2008)。Harrisら (2004) は、遺伝的高リスク者を対象に、MRIを用いて脳回形成パターン (gyrification index; GI) を計測し、後に統合失調症を発症した群は非発症群に比べて右前頭前皮質のGIが有意に高いことを報告した。さらに、Meisenzahlら (2008) は健常ではあるが遺伝的高リスクを有する群においても、リスクを有さないものに比べ、前頭、側頭葉や側頭葉内側の体積が減少していることを報告した。

これまで記した報告を合わせると、ARMS群と健常者の間には脳の形態学的な相違があること、さらにこの形態学的相違には遺伝的な背景が関連することが示唆される。これらは、神経発達障害仮説を支持するものといえよう。一方、精神病発症前後に形態学的変化が進行するという数々の報告もあり、これらは神経変性仮説を支持するものといえる。Woods (1998) は、神経発達障害仮説と神経変性仮説を統合する概念として進行性神経発達障害仮説 (progressive neurodevelopmental disorder hypothesis) を提唱している。

いずれにせよ閾値下の精神病症状を呈するARMSにおいて、脳内の広範な部位でアブノーマリティが生じていることが明らかになったが、単純にARMSを一つの疾患単位の如く捉え、治療介入についての検討を開始することはできない。確かにARMSのうち20～30%が精神病を発症するが、残る70～80%は、結局は発症しない、いわゆる偽陽性群とよばれる群である。現在、ARMSのうち、後に発症する群と非発症群 (偽陽性群) を明確に見分ける術はなく、偽陽性を多く含むARMSに治療の開始や告知をすることは、本人や家族にとって余計な負担や不要な心配を抱え込むことになり倫理的な問題も残る。一方、治療臨界期は3年以内とされており、援助希求されたとしても前駆症状に気づきながら介入を全く行わず放置することもまた倫理的な問題を残す。こうしたジレンマを解消する上で、統合失調症が発症する生物学的メカニズムを追求し、発症の予測率を一層上げることが望まれる (Mizuno et al., 2009; 小林ら, 2007)。

7) ARMSにおける発症閾値下の精神病症状の発現とdisconnection仮説

これまで記してきたように、統合失調症の多彩な精神病症状の発現をドパミン仮説のみで説明するのは困難で、それ以外の代表的な仮説として広範な大脳皮質を連絡する白質の障害が関与するというdisconnection仮説が想定されている。既に統合失調症では健常者に比べDTIによる研究のみならず遺伝研究も含む多くの研究により脳内の様々な部位の白質のアブノーマリティが生じていることが報告されている (Bora et al., 2011; Olabi et al., 2011)。しかし、この広範な白質の変化が、精神病の顕在発症前のARMSから生じるものか、精神病の経過とともに出現するのか、さらにどの部位からどのような機序で始まるのかに関する報告は少ない。

ARMSと診断された症例の経過を追う縦断研究においてPetersら (2010) は、後に発症する群と発症しない群において、脳内のどの部位においてもFA値の相違がなかったと報告している。一方、Bloemen (2010) は、ARMS群のうち発症群において被殻や上側頭回のFA値が非発症群に比べて低下

していたことを報告している。さらに、発症群においては、発症閾値下の陽性症状と中側頭回のFA値が負の相関を示したことを報告した。また、発症群と非発症群を合わせた全ARMS群においては、閾値下の陽性症状と右上側頭回のFA値が負の相関を示したと報告した。これらの報告は、発症群のみならず、非発症群も包括した全ARMS群でもFA値と精神症状が関連する可能性を示すものである。

8) ARMS非発症群の発症閾値下の精神症状の改善と関連する脳内の変化

精神病の発症は、明確な陽性症状が発現したことにより定義されるが、精神病の発症閾値下の精神病症状は発症以前から徐々に出現する。この閾値下の精神病症状の変化は、脳内の複数の部位の病的変化の進行と関連することが報告されている (Pantelis et al., 2003)。一方、ARMS群のうち80%近くの者の精神病症状は閾値を超えることなく改善するため、これまでARMSを対象とした研究の大半は発症群に関するもので、偽陽性群ともよばれる非発症群は研究対象となることは稀であった。

我々は (Katagiri et al., 2015)、ARMSのうち非発症群の閾値下の精神病症状の改善と白質の統合性の変化が関連するという仮説を立て、一年間の閾値下の陽性症状の変化と一年間の白質の統合性の変化との相関関係を調べた。

本研究では、初診時 (baseline) と一年後 (52 weeks)、それぞれの発症閾値下の精神症状と全脳の拡散テンソル画像 (DTI) を縦断的に調べた。発症閾値下の精神症状は、structured interview for prodromal syndrome (SIPS) により評価した (Miller et al., 2003)。本研究には、健常群 16 例と ARMS 群 41 例が参加した。ARMS 群のうち7名が一年の間に発症したが、34名は発症しなかった (非発症群)。DTIでは、非発症群では健常群に比べ baseline の時点で、左脳梁前部のFA値が有意に低下していた。この結果は、これまで偽陽性群と呼ばれてきた非発症群が、単に閾値下の精神病症状を呈するのみならず、健常群との間に生物学的な差異も有すことを示唆するものといえよう。一方、ARMS非発症群の閾値下の陽性症状は、一年間で有意に改善していた。さらにこの非発症群の一年間の閾値下の陽性症状の得点の改善と一年間の左脳梁前部のFA値の増加が優位に相関した。回帰分析では、閾値下の陽性症状の改善にはFA値の改善のみが関係し、抗精神病薬や年齢や性別などの影響は関係しないことが確認された。以上の所見は、ARMS群のうち発症が阻止され、閾値下の陽性症状が改善していく過程に、左脳梁前部の統合性の改善という生物学的変化が寄与することを示唆するものである。左脳梁前部の統合性の改善は、精神病発症への防御因子やレジリエンスと関連する可能性がある (Pantelis and Bartholomeusz, 2014)。

理論上、非発症群 (偽陽性群) には、治療介入がなければ発症していたであろう、偽陽性群が含まれる。本研究の非発症群は全例とも、一定の治療介入を受けており、一部は抗精神病薬も処方されていたことから、偽陽性群が一定数含まれていたと考えるのが妥当である。我々の研究においては、偽陽性と偽陽性群の両群を含んだ非発症群において、脳梁のFA値の改善と閾値下の陽性症状の改善との相関が認められたことになる。この結果は偽陽性、偽陽性いずれの群においても脳梁の生物学的な脆弱性は、改善し得る可能性を示す。

脳梁は、左右の広範な大脳皮質を連絡するが、特に脳梁前部は左右の前頭葉を連絡し認知機能をはじめ、様々な精神活動に関連する。このことから、長らく精神病症状の背景には、脳梁の障害が関わることを示唆されてきた (Crow et al., 2007)。さらに、Knöchel ら (2012) は、統合失調症のみならず、その一親等においても、脳梁の体積とFA値が低下することを報告しており、脳梁が遺伝要因と関連することを示唆している。脳梁のFA値は、統合失調症のendophenotypeである可能性がある。

一方、Takeuchiら (2010) は、健常者において working memory の訓練と相関して脳梁の FA 値が増加したことを示した。さらに Penadésら (2013) は、cognitive remediation therapy を受けた統合失調症群では、脳梁の FA 値が増加することを示した。これらの結果は、初期、あるいは前駆状態における脳梁の可塑性を裏付けるものといえよう。

胃癌などの身体疾患では、単一の因子で発症の有無が決定づけられるわけではなく、発症するかしないかは、発症を惹起する攻撃因子と発症を阻止する防御因子のバランスにより決定づけられる。統合失調症に立ち返れば、ドパミン系の異常は、ドパミンアゴニストが精神病症状を惹起することなどからも病因と直結する主要な攻撃因子であろう。一方、脳梁の統合性は、病的変化を阻止する防御因子の一つであり得る。防御因子の低下が発症を惹起する可能性はある一方、脳梁は可塑性に富み、cognitive remediation therapy などによりレジリエンスが強化されることなどからも、発症の阻止やリハビリに寄与する可能性がある。

9) ARMS における発症閾値下の陽性症状以外の精神症状と関連する脳内の変化

統合失調症で認められる精神病症状は陽性症状だけではない。これまでに、陰性症状や認知機能障害と脳内のアブノーマリティとの関連についての報告も数多く行われてきた。一方、現在 ARMS に関しては、陽性症状が発症の基準を超えたか否かにのみによって診断される事からも、ARMS における閾値下の陽性症状についての研究は多いが、その他の精神症状、特に陰性症状に関する研究は稀である。

19世紀、Jackson は、中枢神経に障害が生じた場合、本来の機能が失われるだけでなく、しばらく経った後から徐々に病的な神経反射が出現することをモデルとし陽性症状と陰性症状の出現につき説明を試みた。Jackson によれば、まず、脳内の高次の中枢が障害された場合、高次機能が失われた結果として陰性症状が前景に立つようになるが、その後、高次の中枢からの支配が失われた下位中枢の無秩序な病的な活動が生じ、陽性症状が出現すると考えた。したがって陽性症状と陰性症状は異なる症状ではあるが、陰性症状を病の源と直接関連する症状であると見ていた (Malaspina et al., 2014 ; Sakuta, 2012)。

今日においても、多くのエビデンスが、陽性症状よりも陰性症状の方が quality of life や機能低下に関連することを示しており、陰性症状は統合失調症の核心となる症状であると考えられている (Kurtz, 2005; Kirkpatrick and Fischer, 2006; McGlashan and Fenton, 1993; Tsapakis et al., 2015)。

Kirkpatrick と Galderisi (2008) は、陰性症状が前景に立つ統合失調症群を、生物学的に均一性の高い群であることや、生物学的障害もほかのタイプの統合失調症に比べ強いことから、deficit schizophrenia とカテゴライズした。最近では、陰性症状は、白質の障害とも関連し病理学的には有髄軸索の障害と関連することが報告されている (Barnett et al., 2005; Francis et al., 2011)。さらに、陰性症状は陽性症状よりも遺伝負因と関連することが示されている (Tsapakis et al., 2015; Knöchel et al., 2012 ; Green et al., 2013)。これらの結果から、陰性症状は遺伝負因や白質の神経線維の障害とも関連し、統合失調症の発症に先行し出現する脆弱性と深く関連することが示唆される。いずれにせよ、陽性症状のみが「病」の重さやその背景にある生物学的アブノーマリティの深刻さと関連するわけではないであろう。

現在精神病の発症は、陽性症状が DSM-5 や SIPS/SOPS の基準を超えることのみから定義されてきたが、陽性症状に比べ陰性症状などの変遷とその背景にある生物学的変化を調べた研究は少ない。今

後、統合失調症や ARMS の精神症状の改善、さらには発症の阻止を目指す上で、ARMS 群の精神病への移行過程のみに主眼を置くのではなく、発症に至らずに済んだ ARMS 群をも対象とすることや、陽性症状のみならず陰性症状などの変遷とその背景にある生物学的変化についての研究も進めるなど、一層広い視野に立った研究が必要であろう。

利益相反(COI) : 論文投稿に関連し、開示すべき利益相反(COI)情報はありません。

文 献

- 1) Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*. 9 : 357-81, 1986.
- 2) Andreasen NC. A unitary model of schizophrenia : Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry*. 56 (9) : 781-7, 1999 Sep.
- 3) Barnett KJ, Corballis MC, Kirk IJ. Symmetry of callosal information transfer in schizophrenia : a preliminary study. *Schizophr Res*. 74 (2-3) : 171-8, 2005 May 1.
- 4) Birchwood M, McGorry P, Jackson H. Early intervention in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 170 : 2-5, 1997 Jan.
- 5) Bloemen OJ, de Koning MB, Schmitz N, Nieman DH, Becker HE, de Haan L, Dingemans P, Linszen DH, van Amelsvoort TA. White-matter markers for psychosis in a prospective ultra-high-risk cohort. *Psychol Med*. 40 (8) : 1297-304, 2010 Aug.
- 6) Bora E, Fornito A, Radua J, Walterfang M, Seal M, Wood SJ, Yücel M, Velakoulis D, Pantelis C. Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia : a multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophr Res*. 127 (1-3) : 46-57, 2011 Apr.
- 7) Borgwardt SJ, Riecher-Rössler A, Dazzan P, Chitnis X, Aston J, Drewe M, Gschwandtner U, Haller S, Pflüger M, Rechsteiner E, D'Souza M, Stieglitz RD, Radü EW, McGuire PK. Regional gray matter volume abnormalities in the at risk mental state. *Biol Psychiatry*. 61 (10) : 1148-56, 2007 May 15.
- 8) Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and noretanephine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 20 : 140-4, 1963.
- 9) Crow TJ. Schizophrenia as a transcallosal misconnection syndrome. *Schizophr Res*. 30 (2) : 111-4, 1998 Mar 10.
- 10) Crow TJ, Paez P, Chance SA. Callosal misconnectivity and the sex difference in psychosis. *Int Rev Psychiatry*. 19 (4) : 449-57, 2007 Aug.
- 11) Delay J, Deniker P, Harl, Grasset A. N-dimethylamino-propylchlorophenothiazine (4560 RP) therapy of confusional states. *Ann Med Psychol (Paris)*. 110 (2 3) : 398-403, 1952 Oct.
- 12) Francis AN, Bhojraj TS, Prasad KM, Kulkarni S, Montrose DM, Eack SM, Keshavan MS. Abnormalities of the corpus callosum in non-psychotic high-risk offspring of schizophrenia patients. *Psychiatry Res*. 191 (1) : 9-15, 2011 Jan 30.
- 13) Friston KJ. The disconnection hypothesis. *Schizophr Res*. 30 (2) : 115-25, 1998 Mar 10.

- 14) Green MJ, Cairns MJ, Wu J, Dragovic M, Jablensky A, Tooney PA, Scott RJ, Carr VJ. Genome-wide supported variant MIR137 and severe negative symptoms predict membership of an impaired cognitive subtype of schizophrenia. Australian Schizophrenia Research Bank. *Mol Psychiatry*. 18 (7) : 774-80, 2013 Jul.
- 15) Hannan KL, Wood SJ, Yung AR, Velakoulis D, Phillips LJ, Soulsby B, Berger G, McGorry PD, Pantelis C. Caudate nucleus volume in individuals at ultra-high risk of psychosis : a cross-sectional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res*. 182 (3) : 223-30, 2010 Jun 30.
- 16) Harris JM, Whalley H, Yates S, Miller P, Johnstone EC, Lawrie SM. Abnormal cortical folding in high-risk individuals : a predictor of the development of schizophrenia? *Biol Psychiatry*. 56 (3) : 182-9, 2004 Aug 1.
- 17) Haug J.O. Pneumoencephalographic studies in mental disease. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 38 (165) : 1-104, 1962.
- 18) Herman M, Nagler S.H. Psychoses due to amphetamine. *J Nerv Ment Dis*. 120 (3-4) : 268-72, 1954 Sep-Oct.
- 19) Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*. 2 (7992) : 924-6, 1976 Oct 30.
- 20) Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience : a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 160 (1) : 13-23, 2003 Jan.
- 21) Katagiri N, Pantelis C, Nemoto T, Zalesky A, Hori M, Shimoji K, Saito J, Ito S, Dwyer DB, Fukunaga I, Morita K, Tsujino N, Yamaguchi T, Shiraga N, Aoki S, Mizuno M. A longitudinal study investigating sub-threshold symptoms and white matter changes in individuals with an 'at risk mental state' (ARMS). *Schizophr Res*. 162 (1-3) : 7-13, 2015 Mar.
- 22) Kirkpatrick B, Fischer B. Subdomains within the negative symptoms of schizophrenia : commentary. *Schizophr Bull*. 32 (2) : 246-9, 2006 Apr.
- 23) Kirkpatrick B, Galderisi S. Deficit schizophrenia : an update. *World Psychiatry*. 7 (3) : 143-7, 2008 Oct.
- 24) Knöchel C, Oertel-Knöchel V, Schönmeier R, Rotarska-Jagiela A, van de Ven V, Prvulovic D, Haenschel C, Uhlhaas P, Pantel J, Hampel H, Linden DE. Interhemispheric hypoconnectivity in schizophrenia : fiber integrity and volume differences of the corpus callosum in patients and unaffected relatives. *Neuroimage*. 59 (2) : 926-34, 2012 Jan 16.
- 25) Kurtz MM. Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia : an update. *Schizophr Res*. 74 (1) : 15-26, 2005 Apr 1.
- 26) Kuswanto CN, Woon PS, Zheng XB, Qiu A, Sitoh YY, Chan YH, Liu J, Williams H, Ong WY, Sim K. Genome-wide supported psychosis risk variant in ZNF804A gene and impact on cortico-limbic WM integrity in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 159B (3) : 255-62, 2012 Apr.
- 27) Laborit H, Huguenard P, Alluaume R, Presse. A new vegetative stabilizer ; 4560 R.P. *Med*. 60 (10) : 206-8, 1952 Feb 13.
- 28) Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, McCance E, Rosenblatt

- W, Fingado C, Zoghbi SS, Baldwin RM, Seibyl JP, Krystal JH, Charney DS, Innis RB. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 93 (17) : 9235-40, 1996 Aug 20.
- 29) Lazarov N, Pilgrim C. Localization of D1 and D2 dopamine receptors in the rat mesencephalic trigeminal nucleus by immunocytochemistry and in situ hybridization. *Neurosci Lett.* 236 (2) : 83-6, 1997 Oct 31.
- 30) Levey AI, Hersch SM, Rye DB, Sunahara RK, Niznik HB, Kitt CA, Price DL, Maggio R, Brann MR, Ciliax BJ. Localization of D1 and D2 dopamine receptors in brain with subtype-specific antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 90 (19) : 8861-5, 1993 Oct 1.
- 31) Malaspina D, Walsh-Messinger J, Gaebel W, Smith LM, Gorun A, Prudent V, Antonius D, Trémeau F. Negative symptoms, past and present : a historical perspective and moving to DSM-5. *Eur Neuropsychopharmacol.* 24 (5) : 710-24, 2014 May.
- 32) McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fischer IA, Shenton ME. *Biol Psychiatry.* MRI anatomy of schizophrenia. 45 (9) : 1099-119, 1999 May 1.
- 33) McGlashan TH, Fenton WS. Subtype progression and pathophysiologic deterioration in early schizophrenia. *Schizophr Bull.* 19 (1) : 71-84, 1993.
- 34) Meisenzahl EM, Koutsouleris N, Gaser C, Bottlender R, Schmitt GJ, McGuire P, Decker P, Burgermeister B, Born C, Reiser M, Möller HJ. Structural brain alterations in subjects at high-risk of psychosis : a voxel-based morphometric study. *Schizophr Res.* 102 (1-3) : 150-62, 2008 Jul.
- 35) Miller, T.J., McGlashan, T.H., Rosen, J.L., Cadenhead, K., Cannon, T., Ventura, J., McFarlane, W., Perkins, D.O., Pearlson, G.D., Woods, S.W. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms : predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr. Bull.* 29 (4), 703-715, 2003.
- 36) Mizuno M, Suzuki M, Matsumoto K, Murakami M, Takeshi K, Miyakoshi T, Ito F, Yamazawa R, Kobayashi H, Nemoto T, Kurachi M. Clinical practice and research activities for early psychiatric intervention at Japanese leading centres. *Early Interv Psychiatry.* 3 (1) : 5-9, 2009 Feb.
- 37) Olabi B, Ellison-Wright I, McIntosh AM, Wood SJ, Bullmore E, Lawrie SM. Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry.* 70 (1) : 88-96, 2011 Jul 1.
- 38) Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, Yung AR, Bullmore ET, Brewer W, Soulsby B, Desmond P, McGuire PK. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis : a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet.* 361 (9354) : 281-8, 2003 Jan 25.
- 39) Pantelis C, Bartholomeusz CF. *World Psychiatry.* Social neuroscience in psychiatry : pathways to discovering neurobiological risk and resilience. 13 (2) : 146-7, 2014 Jun.
- 40) Penadés R, Pujol N, Catalán R, Massana G, Rametti G, García-Rizo C, Bargalló N, Gastó C, Bernardo M, Junqué C. Brain effects of cognitive remediation therapy in schizophrenia : a structural and functional neuroimaging study. *Biol Psychiatry.* 73 (10) : 1015-23, 2013 May 15.
- 41) Peters BD, Dingemans PM, Dekker N, Blaas J, Akkerman E, van Amelsvoort TA, Majoie CB,

- den Heeten GJ, Linszen DH, de Haan L. White matter connectivity and psychosis in ultra-high-risk subjects : a diffusion tensor fiber tracking study. *Psychiatry Res.* 181 (1) : 44-50, 2010 Jan 30.
- 42) Phillips LJ, Velakoulis D, Pantelis C, Wood S, Yuen HP, Yung AR, Desmond P, Brewer W, McGorry PD. Non-reduction in hippocampal volume is associated with higher risk of psychosis. *Schizophr Res.* 58 (2-3) : 145-58, 2002 Dec 1.
- 43) Sakuta M. [One hundred books which built up neurology (61) : "Selected Writings of John Hughlings Jackson" (1931-1932)]. *Brain Nerve.* 64 (1) : 100-1, 2012 Jan.
- 44) Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res.* 49 (1-2) : 1-52, 2001 Apr 15.
- 45) Smith RC, Calderon M, Ravichandran GK, Largen J, Vroulis G, Shvartsburd A, Gordon J, Schoolar JC. Nuclear magnetic resonance in schizophrenia : a preliminary study. *Psychiatry Res.* 12 (2) : 137-47, 1984 Jun.
- 46) Sohn H, Kim B, Kim KH, Kim MK, Choi TK, Lee SH. Effects of VRK2 (rs2312147) on white matter connectivity in patients with schizophrenia. *PLoS One.* 9 (7), 2014 Jul 31.
- 47) Takahashi T, Suzuki M, Tanino R, Zhou SY, Hagino H, Niu L, Kawasaki Y, Seto H, Kurachi M. Volume reduction of the left planum temporale gray matter associated with long duration of untreated psychosis in schizophrenia : a preliminary report. *Psychiatry Res.* 154 (3) : 209-19, 2007 Apr 15.
- 48) Takeuchi H, Sekiguchi A, Taki Y, Yokoyama S, Yomogida Y, Komuro N, Yamanouchi T, Suzuki S, Kawashima R. Training of working memory impacts structural connectivity. *J Neurosci.* 30 (9) : 3297-303, 2010 Mar 3.
- 49) Tsapakis EM, Dimopoulou T, Tarazi FI. Clinical management of negative symptoms of schizophrenia : An update. *Pharmacol Ther.* 153 : 135-47, 2015 Sep.
- 50) Walterfang M, Velakoulis D, Whitford TJ, Pantelis C. Understanding aberrant white matter development in schizophrenia : an avenue for therapy? *Expert Rev Neurother.* 11 (7) : 971-87, 2011 Jul.
- 51) Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 44 (7) : 660-9, 1987 Jul.
- 52) Witthaus H, Brüne M, Kaufmann C, Bohner G, Ozigürdal S, Gudlowski Y, Heinz A, Klingebiel R, Juckel G. White matter abnormalities in subjects at ultra high-risk for schizophrenia and first-episode schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 102 (1-3) : 141-9, 2008 Jul.
- 53) Woods BT. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *Am J Psychiatry.* 155 (12) : 1661-70, 1998 Dec.
- 54) Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 157 (1) : 16-25, 2000 Jan.
- 55) Wyatt RJ, Henter I. Rationale for the study of early intervention. *Schizophr Res.* 51 (1) : 69-76, 2001 Aug 1.
- 56) Yamazawa R, Mizuno M, Nemoto T, Miura Y, Murakami M, Kashima H. Duration of untreated psychosis and pathways to psychiatric services in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Clin*

- Neurosci. 58 (1) : 76-81, 2004 Feb.
- 57) Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis : past and current conceptualizations. Schizophr Bull. 22 (2) : 353-70, 1996.
- 58) Zalesky A. Moderating registration misalignment in voxelwise comparisons of DTI data : a performance evaluation of skeleton projection. Magn Reson Imaging. 29 (1) : 111-25, 2011 Jan.
- 59) 片桐 直之, 中村 道子, 菅原 道哉, 清水 教一, 青木 継稔, 寺田 一志. Wilson病における大脳基底核障害と認知機能の関連. 東邦医会誌 54 (1) 3-11, 2007.
- 60) 小林啓之, 野崎昭子, 水野雅文 : 統合失調症前駆症状の構造化面接 (Structured Interview for Prodromal Syndromes ; SIPS) 日本語版の信頼性の検討日本社会精神医学会雑誌 (0919-1372) 15巻 2号 Page168-174, 2007.01.