

早期精神病のマルチモダリティ画像研究： 東大こころのリスク外来における臨床研究

多田真理子¹⁾、永井達哉¹⁾、切原賢治¹⁾、小池進介²⁾、
越山太輔¹⁾、荒木 剛³⁾、笠井清登⁴⁾

キーワード：1. 早期精神病 2. マルチモダリティ画像研究 3. 脳波研究 4. ミスマッチネガティビティ (MMN) 5. ガンマオシレーション

Key words：1. Early psychosis 2. Multimodal neuroimaging study 3. Electroencephalogram (EEG) 4. Mismatch negativity (MMN) 5. Gamma oscillation

抄 録

【目的】マルチモダリティ画像研究は、早期精神病の病態を多角的に捉えることのできる研究戦略である。我々は、2008年より早期精神病を対象としたマルチモダリティ脳画像研究の体制を築き、早期支援サービス「東大こころのリスク外来」とともに臨床研究を行っている (Koike et al., 2013)。

【対象と方法】東京大学医学部附属病院精神神経科一般外来および「東大こころのリスク外来」を受診した患者のうち精神病ハイリスクあるいは早期精神病の定義を満たし、研究参加に同意したものを対象とした。構造MRI、機能的MRI (fMRI)、光トポグラフィー (NIRS)、脳波検査を同一被験者で測定し、臨床像との関連を検討した。

【結果】MRI研究では前頭葉に位置する下前頭回の構造的・機能的異常を (Iwashiro et al., 2012; Natsubori et al., 2014)、NIRS研究では前頭領域での血流低下の進行を見出した (Koike et al., 2011)。脳波研究では、側頭葉に発生源を持つ聴覚事象関連電位のミスマッチネガティビティ (MMN) と聴覚定常反応 (ASSR) の異常を報告した (Nagai et al., 2013; Tada et al., 2016)。

【結論】時間、空間解像度の異なる様々なモダリティによる脳画像研究から早期精神病病態の多角的な変化を捉えた。各検査にはそれぞれ利点と限界があり、病態解明に向くものや臨床応用に向くものが

本論文の内容は第19回日本精神保健・予防学会学術集会以シンポジウム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。

Multimodal neuroimaging studies in the early stages of psychosis: Clinical practice and research in the University of Tokyo Hospital.

TADA Mariko, NAGAI Tatsuya, KIRIHARA Kenji, KOIKE Shinsuke, KOSHIYAMA Daisuke, ARAKI Tsuyoshi, KASAI Kiyoto

- 1) 東京大学医学部附属病院精神神経科、Department of Neuropsychiatry, the University of Tokyo Hospital
- 2) 東京大学こころの多様性と適応の統合的研究機構、The University of Tokyo Institute for Diversity and Adaptation of Human Mind (UTIDAHM)
- 3) 東京大学大学院医学系研究科ユースメンタルヘルス講座、Department of Youth mental health, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo
- 4) 東京大学医学部附属病院精神神経科、Department of Neuropsychiatry, the University of Tokyo Hospital

ある。我々は、マルチモダリティ研究の推進により早期精神病の理解と臨床実践の向上に貢献することを目指している。

1. はじめに

(1) 統合失調症の早期段階

統合失調症の臨床経過は慢性進行性であり、各病期は明確に区切られるわけではないものの、各々の臨床特徴を有している (Tandon et al., 2009)。幻覚や妄想などの精神病症状が初めて明らかとなる初発期に統合失調症としての治療が開始されることが一般的である。初発期にみられる急性の精神病症状は抗精神病薬による治療で軽減することが多い。その後は、情動の平板化や意欲低下などの陰性症状や認知機能障害が残存し、これらと関連した社会機能障害が主訴となる慢性期とされることが一般的である。陰性症状や認知機能障害は薬物療法による改善が困難であり、症状の遷延は患者の社会復帰を阻害する要因ともなる (Green et al., 2014)。一方、早期支援により、慢性期の社会機能などの予後が改善されたという報告がなされ、近年、発症の前段階の早期病態への注目が国内外で集まっている (McGorry et al., 2006; 水野, 2008)。

発症直前の前駆期と考えられる時期の臨床特徴は、様々な研究で調べられており、時に精神病症状が減弱した形でみられると考えられている。前駆期を捉える試みとして、また早期から適切な支援を行う目的で、統合失調症を含む精神病状態の発症リスクが高いと考えられる群、すなわち精神病ハイリスクの概念が提唱されている。精神病ハイリスクの試験的な診断基準は、研究機関によって複数存在する。世界的に広く使用されているものの一つが、イエール大学で開発されたサイコース・リスクシンドロームに対する構造化面接 (the Structured Interview for Psychosis-Risk Syndromes; SIPS) である (Miller et al., 2003; 小林ら, 2007)。SIPSでは、精神病状態に進展するリスクが高いと考えられる陽性症状をスケールにより評価する。1年以上持続し増悪のない症状は、ハイリスク症状には該当しないため、厳密に症候を聴取することで、例えば、解離性障害などは除外されることが多い印象である。さらに、遺伝的リスクと最近の社会機能の低下を評価する。実際の臨床場面でも、前駆期と思われる時期に、様々な社会機能の低下が明らかとなり、学校や職場で不適応を来たして、精神科への初回相談がなされるケースは少なくないであろう。

早期病態に関しては、精神病ハイリスクの操作的診断基準とともに、疫学研究から得られた観察として、精神病様症状体験 (Psychotic-Like Experiences; PLEs) も注目されている (西田ら, 2007)。PLEsとは、一般人口中にみられる幻覚や妄想などの一時的な精神病的体験である。「超能力などによって自分の心の中を誰かに読み取られた」「他の人には聞こえない『声』を聞いた」といった体験を有する場合、後に精神病を発症するリスクやなんらかの社会機能障害を抱えるリスクが高まることが知られている。しかし、PLEsは思春期の若者ではそれほどめずらしくないことも知られており、臨床症状から定義する精神病ハイリスクの診断は、特異度をさらに向上させる必要があるのが現状である。

(2) 早期病態と認知機能障害

早期のハイリスク診断の精度向上には、認知機能障害に注目することが有用な可能性がある。臨床症状から定義されたハイリスク群のうち、後に精神病を発病した群では認知機能が早期から低下していたことが報告されている (Fusal-Poli et al., 2012a)。従って、認知機能障害をハイリスク群に加えて検討することで、リスク診断の特異度が増す可能性がある。

認知機能障害の重要性は、早期病態に限るものではなく、そもそも統合失調症の中核症状である可能性からも明らかである、前述の通り、社会的予後とも関連する重要なファクターであることが知られている。しかし、認知機能障害に対する薬物療法はいまだ確立されておらず、新規の治療薬開発にも貢献するような生物学的な病態解明が求められているのが現状である。認知機能障害の評価に際して行われる神経心理学的検査の結果の解釈にも注意が必要である。心理検査の結果は、陰性症状、特に意欲低下の影響を受けることが示されており、陰性症状と認知機能障害の鑑別はしばしば困難なためである。

2. 早期病態を反映するバイオマーカーの意義

統合失調症の予後改善にむけ早期病態へ関心が高まる中、適切な早期支援に役立つツールの必要性が議論されている。そのひとつとして早期病態を反映する客観的なバイオマーカーの重要性が認識されている。臨床症状のみによる精神病ハイリスクの診断はまだ試験的なもので、精神病前駆期の特異的な診断としてはまだ不十分であるというのが、現在のコンセンサスである。各国での縦断研究の結果が出揃い始め、メタアナリシスも報告されているが、2年間での移行率は約25%である (Fusal-Poli et al., 2012b)。早期病態を反映するバイオマーカーの意義を踏まえ、さらに、先に述べた認知機能障害の重要性に注目し、認知機能障害と関連するバイオマーカーについて考察を行うことは有意義であろう。

バイオマーカーの候補には、様々なものが検討されている。我々は神経画像所見に注目した研究を行っており (Koike et al., 2013)、抑うつ症状の鑑別診断補助として、先進医療を経て2014年4月1日より保険収載された光トポグラフィー検査 (NIRS)、脳の形態学的な評価が可能なMRI検査及び機能的MRI (fMRI) 検査、そして脳波検査を行っている。こうした複数の検査を組み合わせるマルチモダリティ研究により、各検査の短所を補い、多角的な評価が可能となる。これまでに、MRI研究では前頭葉に位置する下前頭回の構造的・機能的異常を (Iwashiro et al., 2012; Natsubori et al., 2014)、NIRS研究では前頭領域での血流低下の進行を見出した (Koike et al., 2011)。前頭葉の下前頭回は、言語処理に関わるブローカ野があり、統合失調症の症状とも関連することが推察されている領域である。Natsuboriらの研究では、言語課題を用いたfMRIにより、精神病リスク群と統合失調症患者群で健常群に比較してBOLD信号の低下がみられたことを報告している。このように、MRIは高い空間解像度をもつことが利点であり、病態解明に貢献しうるが、機器の高額さや運用に専門家を要するなどの点から臨床応用にはやや困難な可能性がある。一方、NIRS検査や脳波検査は、比較的安価で簡便であり、特にNIRS検査は精神疾患に対する客観的評価法として初めて保険収載されたこともあり、臨床応用に向いていると考えられる。他にも血中分子や遺伝子検査の検討なども報告されているが、本講演では演者自身が主に行っている脳波検査を例に、早期精神病および精神病リスク群のバイオマーカー研究を紹介する。なお、以上の研究は、全て東京大学医学部倫理委員会の承認を得ており、全ての被験者に研究内容を十分に説明した後、文書で同意を得た。

3. 神経生理学的指標 (脳波検査)

脳波検査は、一般臨床においても実施されることが多い電気生理学的検査である。しかし、精神疾患の診断に用いることは確立されておらず、現在は主にてんかんや意識障害の評価に用いられている。心電図のように体表上に電極を貼り、体内の電氣的活動を測定する。脳波信号は、頭皮上の電極

から得られるが、その発生源は脳皮質の錐体細胞の後シナプス電位と考えられており、fMRIやNIRSが脳血流などの神経活動の二次的变化を反映しているのに対し、脳波検査は、神経の情報伝達に関わる電気活動を直接的に捉えることができると考えられている。また、古くから刺激や課題と脳波の変化を調べる事象関連電位の研究手法が盛んで、認知機能との関連も調べられてきた。統合失調症の認知機能障害と関連する脳波指標は、様々なものが検討されているが、早期病態を対象とした脳波研究で注目されているミスマッチネガティビティ (Mismatch negativity; MMN) とガンマオシレーション (Gamma oscillation) について述べる。

(1) ミスマッチネガティビティ (Mismatch negativity; MMN)

MMNは、異なる複数(一般的には2種類)の刺激(音刺激や視覚刺激)を被験者に呈示している間に測定した脳波から得られる事象関連電位である。事象関連電位とは、視覚刺激や聴覚刺激の呈示あるいは課題遂行中の脳波を測定した際、その事象に関連して認められる電位変化であり、知覚、注意、記憶などの認知過程に対応する脳活動を反映すると考えられている。我々をはじめとし、統合失調症研究で最も多く検証されているのは、2種類の音刺激を用いた課題から得られる聴覚性MMNである。測定の際に用いる2種類の音刺激は、連続して流れる標準刺激と稀に出現する逸脱刺激からなるオッドボール課題である。脳波をそれぞれの音刺激の前後で加算平均すると、標準刺激に対する反応は平坦である一方、逸脱刺激が出現した際は、刺激後100-250ミリ秒に陰性波形が得られる。標準刺激に対する事象関連電位と逸脱刺激に対する事象関連電位の差分がMMNである。従って、MMNは一定の文脈における刺激の違いを検出する認知過程の神経活動を反映すると考えられている。MMNは統合失調症の患者で低下していることが繰り返し報告されており、社会機能と関連することが知られている(Light et al., 2005)。

最近、MMNが統合失調症の発病早期から低下していることが、相次いで報告されている(Nagai et al., 2013a)。しかし、音刺激条件の違いによって、発病早期から低下が報告される場合と、そうでない場合があり、結果が一貫していなかった。そこで、我々は、統合失調症の早期段階のMMNの特徴を詳しく調べるため、異なる2つの音刺激条件のMMNを早期精神病(初発統合失調症)群および精神病リスク群で測定した。

研究参加者は、東京大学医学部附属病院精神神経科の専門外来「こころのリスク外来」を通じて募集した。こころのリスク外来は、精神病リスク状態を中心に、若者のこころの問題への早期支援を行うことを目指して2008年に開設された(多田ら, 2010)。ホームページでリスク状態や早期精神病に関する情報を公開し、本人、保護者や学校関係者などからのメールでの受診相談を受け付けている(図1. <http://plaza.umin.ac.jp/arms-ut/>)。精神病リスク群の診断基準はSIPSを用いた(Miller et al., 2003; 小林ら, 2007)。

健常者20名、精神病リスク者21名、初発統合失調症患者20名の結果では、音の持続時間を変えた逸脱刺激条件で、精神病リスク群、初発統合失調症群のMMNが健常群と比較し有意に低下していたことが明らかとなった(Nagai et al., 2013b)。一方、音の高さを変えた逸脱刺激条件では、MMNは群間で有意な差を認めなかった。音の高さを変えた逸脱刺激条件のMMNは、慢性期の統合失調症患者では低下していることが報告されており、発病早期の病態より進行性の病態を反映する可能性が考えられた。音の持続時間を変えた逸脱刺激条件のMMNは、早期病態との関連が示唆されたが、縦断研究でもこれと一致する結果が得られている。発症群と非発症群を比較し、発症群で音の持続時間を変え

たMMNの有意な低下が報告された (Bodatsch et al., 2011)。MMNは、発病予測性を備えたバイオマーカーである可能性があり、予後調査研究などの縦断的検討の必要性がさらに高まっているといえる。



(2) ガンマオシレーション

ガンマオシレーションは、30-100Hzのガンマ帯域で律動的に発火する神経活動で、元々実験動物や細胞レベルの基礎研究から注目がされてきた現象である。ガンマオシレーションは、高次の情報処理に関わると考えられており、頭皮上から得られる脳波でもガンマ帯域成分と認知機能の関連が報告されている。統合失調症の認知機能障害とガンマオシレーションの関連を調べる研究も増えており、注目がされている (Uhlhaas et al., 2010)。統合失調症の分子病態とガンマオシレーションの関係も議論されている。統合失調症患者の死後脳からは皮質のGABA介在神経細胞の異常が報告され (Hashimoto et al., 2008)、ガンマオシレーションの発生には、GABA介在神経細胞が関与すると考えられているためである。こうした研究から、ガンマオシレーションは、GABA神経系の分子病態を反映するバイオマーカーとなりうることを期待されている。

我々は、統合失調症におけるガンマオシレーションの研究で、最も再現性の高い所見が得られるASSRに注目した (Kirihara et al., 2012; Light et al., 2006.)。ASSRとは、連続する音刺激を受動的に聞かせた際に、連続刺激の頻度周波数と位相に同調する電気生理学的反応である。例えば、500msecに20回すなわち40Hzの頻度で短いクリック音を呈示すると、これに同調したガンマ帯域ASSRが得られる。統合失調症におけるガンマ帯域ASSRの低下は、慢性期のみではなく、初回エピソード精神病においても報告されている (Spencer et al., 2008)。しかし、精神病リスク群におけるガンマ帯域ASSRの変化は報告がなく、早期病態との関連が不明であったため、初発の統合失調症と精神病リスク群のガンマ帯域ASSRについて頭皮上脳波を用いて計測した。

健常者21名、精神病リスク者15名、初発統合失調症患者13名での結果では、精神病リスク群、初発統合失調症群のガンマ帯域ASSRが健常群と比較し有意に低下していたことが明らかとなった (Tada et al., 2016)。20Hzや30Hzなどの他の周波数刺激条件でのASSRでは、各群間の有意な差はみられなかった。さらに精神病リスク群は初発統合失調症群と比較して、ガンマ帯域ASSRの低下は部分的であり、病態の進行に伴い低下していく傾向がみられた。初発統合失調症患者では、ガンマ帯域ASSR

は認知機能障害と関連し、ガンマ帯域 ASSR が低下している患者ほど、認知機能障害を反映する神経心理検査の成績が低下していた。以上の結果から、ガンマ帯域 ASSR は、早期病態を反映し、特に認知機能障害と関連するバイオマーカーである可能性が示唆された。今後は、縦断研究を行い、発病予測性の有無なども検討する必要がある。

4. おわりに

本講演では、我々が「東大こころのリスク外来」とともに行っている早期精神病を対象とした臨床研究のうち、マルチモダリティ画像研究について紹介を行った。各検査にはそれぞれ利点と限界があり、複数の検査を組み合わせることにより、病態解明や臨床応用などに貢献できると考えている。

後半では、脳波検査を例にあげ、早期精神病および精神病リスク群のバイオマーカー研究の実際を紹介した。MMN は発病予測性を備えることが、ガンマオシレーションは認知機能障害と関連することが、それぞれ示唆される結果であった。早期病態を理解し、認知機能障害や予後の生物学的基盤を検討することは、適切な早期支援のための診断や治療開発などへ貢献することが期待される。

5. 謝辞

本研究の研究参加者の方々と、東大精神科こころのリスク外来 (<http://plaza.umin.ac.jp/arms-ut/>) の運営メンバーの協力に感謝致します。

6. 利益相反

本研究において、利益相反はありません。

【参考文献】

- 1) Bodatsch M, Ruhrmann S, Wagner M et al. Prediction of psychosis by mismatch negativity. *Biol Psychiatry*. 69 : 959-966, 2011.
- 2) Fusal-Poli P, Deste G, Smieskova R et al. Cognitive functioning in prodromal psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 69 : 562-571, 2012a.
- 3) Fusal-Poli P, Bonoldi I, Yung AR et al. Predicting Psychosis : Meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry*. 69 : 220-229, 2012b.
- 4) Green MF, Harvey PD. Cognition in schizophrenia : Past, present, and future. *Schizophr Res Cogn*. 1 : e1-e9, 2014.
- 5) Hashimoto T, Arion D, Unger T et al. Alterations in GABA-related transcriptome in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 13 : 147-161, 2008.
- 6) Iwashiro N, Suga M, Takano Y et al. Localized gray matter volume reductions in the pars triangularis of the inferior frontal gyrus in individuals at clinical high-risk for psychosis and first episode for schizophrenia. *Schizophr Res*. 137 : 124-131, 2012.
- 7) Kirihara K, Rissling AJ, Swerdlow NR et al. Hierarchical organization of gamma and theta oscillatory dynamics in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 71 : 873-880, 2012.
- 8) 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* 15 : 168-174,

2007

- 9) Koike S, Takizawa R, Nishimura Y et al. Different hemodynamic response patterns in the prefrontal cortical sub-regions according to the clinical stages of psychosis. *Schizophr Res.* 132 : 54-61, 2011.
- 10) Koike S, Takano Y, Iwashiro N et al. A multimodal approach to investigate biomarkers for psychosis in a clinical setting : The integrative neuroimaging studies in schizophrenia targeting for early intervention and prevention (IN-STEP)project. *Schizophr Res.* 143 : 116-124, 2013.
- 11) Light GA, Braff DL. Mismatch negativity deficits are associated with poor functioning in schizophrenia patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 62 : 127-136. 2005
- 12) Light GA, Hsu JL, Hsieh MH et al. Gamma band oscillations reveal neural network cortical coherence dysfunction in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry.* 60 : 1231-1240, 2006.
- 13) Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, et al. 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 : 703-715, 2003
- 14) 水野雅文. 精神疾患に対する早期介入の現状と将来 ; 精神疾患に対する早期介入. *精神医学.* 50 : 217-225, 2008
- 15) McGorry PD, Hickie IB, Yung AR et al. Clinical staging of psychiatric disorders : a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N S J Psychiatry.* 40 : 616-622, 2006.
- 16) Nagai T, Tada M, Kirihara K et al. Mismatch negativity as a “translatable” brain marker toward early intervention for psychosis : a review. *Front Psychiatry.* 4 : doi : 10.3389/fpsy.2013.00115, 2013a.
- 17) Nagai T, Tada M, Kirihara K et al. Auditory mismatch negativity and P3a in response to duration and frequency changes in the early stages of psychosis. *Schizophr Res.* 150 : 547-554, 2013b.
- 18) Natsubori T, Hashimoto R, Yahata N et al. An fMRI study of visual lexical decision in patients with schizophrenia and clinical high-risk individuals. 157 : 218-224, 2014.
- 19) 西田淳志, 岡崎祐士. 思春期精神病症状体験 (PLEs) と新たな早期支援の可能性. *臨床精神医学* 36 : 383-389, 2007.
- 20) Spencer KM, Salisbury DF, Shenton ME et al. Gamma-band auditory steady-state responses are impaired in first episode psychosis. *Biol Psychiatry.* 64 : 369-375, 2008.
- 21) 多田真理子, 永井達哉, 小池進介 他 : 統合失調症の早期発見・介入の試み 特殊外来の現状と課題 東京大学精神神経科こころのリスク外来における早期発見・介入の試み. *精神科* 17 : 236-239, 2010.
- 22) Tada M, Nagai T, Kirihara K et al. Differential alterations of auditory gamma oscillatory responses between pre-onset high risk individuals and first-episode schizophrenia. *Cereb Cortex.* 26 : 1027-1035, 2016.
- 23) Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res.* 110 : 1-23, 2009.
- 24) Uhlhaas PJ, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* 11 : 100-113, 2010.