

## 2. At-risk mental state における脳形態変化：多施設共同研究

笹林 大樹<sup>1)</sup>, 高柳陽一郎<sup>1,2)</sup>, 高橋 努<sup>1)</sup>, 鈴木 道雄<sup>1)</sup>

**抄録：**At-risk mental state (ARMS) を対象とした脳画像研究の報告は増えつつあり、精神病性障害への移行に先立って存在する脳形態変化の一部は将来の移行予測因子になりうる。本邦における単一施設の ARMS 研究は、比較的小さいサンプルサイズのために、先行研究の所見との不一致がみられ、のちに精神病性障害に移行する ARMS 移行群に特徴的な脳形態所見も必ずしも検出できていない。そのため、筆者らは国内 4 施設（富山大学、東邦大学、東北大学、および東京大学）で共同して収集した比較的大規模な ARMS 脳画像データセットの解析を行い、ARMS 症例におけるいくつかの脳形態変化を見いだした。とりわけ、左前部帯状回の皮質厚減少および左後頭皮質の脳回過形成の所見は、ARMS 移行群において顕著であった。現在、先行する欧米のコンソーシアムにも匹敵する規模のアジア圏で唯一の国際多施設共同 MRI 研究を準備中であり、アジア圏の臨床研究の強みを生かし、新たな知見の発見とその臨床応用への発展が期待される。

日本生物学的精神医学会誌 31 (1) : 6-11, 2020

**Key words :** at risk mental state, magnetic resonance imaging, multicenter study, early diagnosis, surface-based morphometry, psychotic disorder

### 1. At-risk mental state (ARMS) について

他の身体医学領域と同様に、精神医学においても早期発見、早期介入が重要なテーマとして注目されている。統合失調症などの精神病性障害では、精神疾患の中でも先行して研究が行われてきており、長期予後を良好にするための方策として、早期診断により未治療期間を短縮し、治療臨界期と考えられる発症早期に十分な治療を行うべきというコンセンサスが得られている。近年では、さらに早期の前駆期を標的とした介入も模索されている。ARMS は閾値下の精神病症状や機能低下などを特徴とし、臨床的に精神病性障害への移行リスクが高いと考えられる状態であり、その診断には構造化面接<sup>17, 33)</sup> が用いられる。ARMS 群を対象とした最近の介入研究では一定の成果が得られており、認知行動療法や ω3 脂肪酸の投与が精神病性障害への移行の遅延や防止に

有用であったとの報告がある<sup>26)</sup>。一方で、ARMS と診断された症例のうち、のちに明らかな精神病性障害に移行する割合は 40% 未満<sup>3)</sup> と報告されている。すなわち、ARMS 群は半数以上の偽陽性例を抱えているため、不十分な症候学的診断の精度を高める客観的な生物学的指標（バイオマーカー）の確立が望まれる。

磁気共鳴画像 (MRI) の普及などによって脳画像研究は飛躍的な発展を遂げており、客観的かつ再現性の高い指標である構造的脳画像は一つの有力なバイオマーカーの候補と考えられている。統合失調症患者の脳構造画像研究の進展は脳に軽微ながら形態学的変化が存在するという共通認識をもたらし、特に前頭 - 側頭辺縁 - 傍辺縁系領域の灰白質体積の減少が一貫して報告されている<sup>31)</sup>。ARMS 症例においても脳画像研究の報告は増えつつあり、精神病性障害への移行に先立って存在する脳形態変化を捉えら

Brain morphologic changes in individuals with an at-risk mental state : multicenter studies in Japan

1) 富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学講座 (〒 930-0194 富山市杉谷 2630) Daiki Sasabayashi, Yoichiro Takayanagi, Tsutomu Takahashi, Michio Suzuki : Department of Neuropsychiatry, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences. 2630, Sugitani, Toyama, Toyama 930-0194, Japan)

2) 医療法人社団四方会有沢橋病院 (〒 939-2704 富山県富山市婦中町羽根新 5) Tsutomu Takahashi : Arisawabashi Hospital. 5, Fuchumachi haneshin, Toyama, Toyama 939-2704, Japan)

【笹林 大樹 E-mail : ds179@med.u-toyama.ac.jp】

れる可能性がある。とりわけ将来の移行予測という観点からは、ARMS 群の中でものちに精神病性障害に移行する ARMS 移行群におけるベースライン時点での特徴的な脳形態所見が重要である。

## 2. 当教室における ARMS 研究

富山大学附属病院神経精神科は 2006 年 10 月から ARMS や初回エピソード精神病が疑われる思春期・青年期の若者を主な対象とした専門的な臨床サービス (Consultation and Support Service in Toyama : CAST) を行っている<sup>21)</sup>。具体的には、富山県心の健康センターとも共同して、対象者やその家族に対して早い段階で相談、診断、および治療の機会を提供するとともに、同意が得られた利用者に対しては MRI を含む神経生物学的な検査を施行し、ARMS の生物学的基盤の解明へ向けた研究を進めている。以下に、当教室における ARMS を対象とした研究成果の一部を紹介する。

統合失調症圏患者および健常対照者の MR 画像を関心領域 (Region of Interest : ROI) 法を用いて解析したところ、初回エピソード統合失調症群および ARMS 群では健常群と比較して同程度に下垂体体積が増加しており、早期精神病群で共通したストレス脆弱性を反映する所見と思われた<sup>27)</sup>。また、初回エピソード統合失調症症例および ARMS 症例は健常者と比較し、嗅溝が浅く<sup>29, 30)</sup>、松果体体積が小さかった<sup>28)</sup>ことから、胎生早期の神経発達障害が示唆された。Voxel-Based Morphometry (VBM) を用いた解析では、初回エピソード統合失調症群は健常群と比較して左前部帯状回の灰白質減少を認めた<sup>19)</sup>。ARMS 群と健常群間では有意差は見いだせなかったが、ARMS 移行症例においては同部位の灰白質体積が統合失調症群の平均値付近に分布していた<sup>19)</sup>。

## 3. 本邦における ARMS 研究

本邦においても、精神病性障害に対する早期介入の重要性が注目されつつあり、当教室以外にも早期から ARMS 専門臨床サービスを立ち上げて運用している施設として、東邦大学 (IL BOSCO)、東北大学 (Sendai at-risk mental state and first episode service : SAFE)、および東京大学 (Integrative Neuroimaging studies for Schizophrenia Targeting Early intervention and Prevention : IN-STEP) などが挙げられる<sup>8, 18)</sup>。これらの ARMS コホートは、先

行する欧米の ARMS コホートに比肩する ARMS 臨床特徴 (精神病性障害への移行率など) を有しており、本邦においても欧米の施設と同質の臨床サービス・研究体制を整えていると考えられる<sup>15)</sup>。これらの施設からも ARMS の臨床的・生物学的特徴に関する質の高いエビデンスが報告されてきており、以下にその一部を紹介する。

東京大学のグループの ROI 法を用いた研究では、初回エピソード統合失調症群および ARMS 群は健常群と比べて共通して前頭葉三角部の灰白質体積が減少しており、陽性症状の発生への関与が示唆された<sup>4)</sup>。同様に、東邦大学のグループの Volume-Based Morphometry (VolBM) を用いた解析によると、ARMS 非移行群は健常群と比較して脳梁体積が減少しており、閾値下精神病症状との関連が推測された<sup>6)</sup>。東北大学のグループは、VBM を用いて解析を行ったが、ARMS 症例と健常者の間で灰白質体積値に群間差を認めなかった<sup>23)</sup>。

## 4. 国内多施設 ARMS 研究

上述した本邦における単一施設の ARMS 研究の成果は、先行の ARMS 研究で示されてきた所見と必ずしも一致しない<sup>1, 10, 22)</sup>。加えて、これらの研究は ARMS 移行群 - 非移行群間の脳形態学的差異を検出できていない。先行研究との所見の不一致の一因として統計学的検出力の不足が考えられる。ARMS 症例の診断には高い専門性を要するが、単一施設で十分な ARMS 症例を確保するのは困難であるため、ARMS 専門臨床サービスを有する国内 4 施設 (富山大学、東邦大学、東北大学、および東京大学) で共同し、比較的大規模な ARMS 脳画像データセットを得た (図 1)。ベースライン時点の MRI データは ARMS 群 125 例、健常対照群 110 例であり、少なくとも 2 年間以上臨床的に経過を観察して ARMS 症例を ARMS 移行群 22 例、ARMS 非移行群 89 例、および ARMS 転帰不明群 14 例に下位分類した。

ARMS 群全体においては、健常群と比べ、眼窩前頭回の中間枝および後方枝の減少<sup>20)</sup>、広範な脳領域における局所脳回指数 (local gyrification index : LGI) 値の増加<sup>24)</sup> (図 2a)、および左側優位の側脳室・尾状核・淡蒼球の体積増加と右側坐核の体積減少<sup>25)</sup>を認め、精神病性障害への全般的な脆弱性を表す所見と考えられた。健常群および ARMS 非移行群と比較し、ARMS 移行群において顕著にみられた左前部帯状回の皮質厚減少<sup>32)</sup> および左半球の後頭領

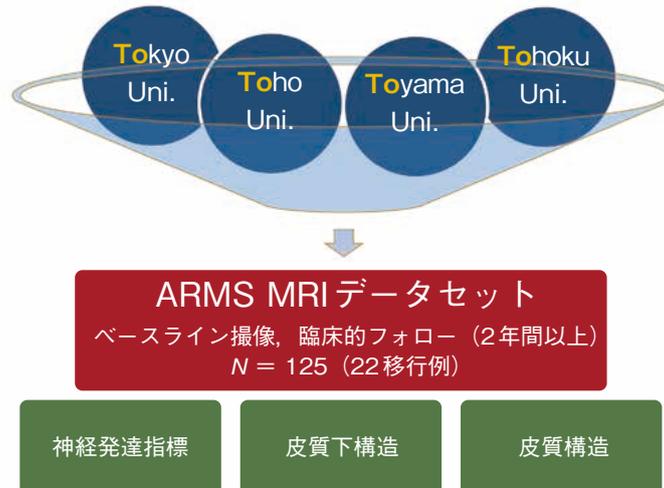


図1 国内多施設ARMS研究

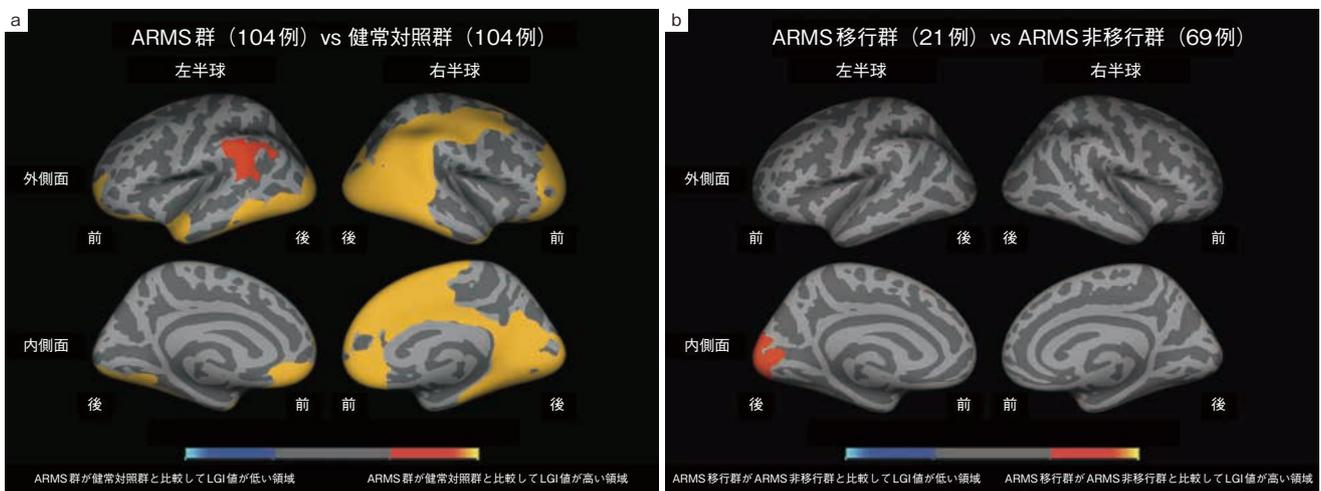


図2 ARMS群における local gyrification index (LGI) 値

a: ARMS群では、健常対照群と比較して、広汎な皮質領域のLGI値の増加を認める。

b: ARMS移行群では、ARMS非移行群と比較して、左後頭皮質のLGI値の増加を認める。

域におけるLGI値の増加<sup>24)</sup>(図2b)の所見は、精神障害の顕在化にかかわる脳形態変化である可能性がある。

## 5. アジアにおける ARMS 研究

日本以外のアジア諸国においても、早期介入研究が活発に行われており、香港<sup>12)</sup>、台北<sup>14)</sup>、ソウル<sup>11)</sup>、シンガポール<sup>13)</sup>、上海<sup>34)</sup>などにおいてARMSコホートの蓄積が進んでいる。他のアジア地域から報告されたMRI研究の知見としては、ソウルのグループはSurface-Based Morphometry (SBM)を用い、ARMS群は健常群と比較して両側の前部帯状回、海馬傍回、中前頭回、左の上側頭回、右の下前頭皮質、中側頭回、下頭頂皮質、および舌状回における皮質

厚が減少していたこと<sup>5)</sup>を報告し、シンガポールのグループはVBMおよびSBMの両者を用いるも、ARMS群と健常群の間で有意な形態学的差異を認めなかったと報告した<sup>7)</sup>。しかし、これらの研究も単一施設における比較的少数のARMSデータの解析にとどまっていた。

## 6. アジア精神病 MRI 研究コンソーシアム (Asian Consortium on MRI studies in Psychosis : ACMP) に向けて

近年、欧米諸国(ヨーロッパ諸国、北アメリカ、およびオーストラリア)において、PSYSCAN (<http://www.psycscan.eu/>)、Personalised Prognostic Tools for Early Psychosis Management (PRONIA) (

www.pronia.eu/), および North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS) (<http://napls.commons.yale.edu/>) などいくつかの国際的な大規模多施設共同 MRI 研究が進行中である。これらの国際共同研究グループは、多数の ARMS 症例および高度な MRI 解析技術リソースを用いて、ARMS における脳形態変化の所見<sup>2, 16)</sup> や MRI を用いた機械学習による判別分析<sup>9)</sup> などの成果を報告している。

最近、東京大学が中心となり、アジア各国（今のところ日本、韓国、中国、台湾、およびシンガポールの 16 施設が参加）による ACMP (<http://asia-mri-consortium.net>) が組織され、運用が開始されつつある。ACMP は、欧米のコンソーシアムに匹敵する規模を有するアジア圏初の国際多施設共同 MRI 研究となると考えられ、先行する欧米のコホートと比較して、被験者の人種差の少なさ、大麻使用率の低さ、および臨床情報の豊富さなどの強みを有する。そのため今後は、比較的均一な集団での大規模解析が可能になることで新規の知見が得られる可能性が高まるとともに、縦断的な臨床評価の容易さを生かして長期的な転帰などの指標となる臨床応用可能なバイオマーカーの開発が進むことが期待される。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。また本論文に記載した筆者らの研究は、すべて十分な倫理的配慮のもとに行っている。

## 文 献

- 1) Borgwardt SJ, McGuire PK, Aston J, et al (2007) Structural brain abnormalities in individuals with an at-risk mental state who later develop psychosis. *Br J Psychiatry Suppl*, 51 : s69-75.
- 2) Cannon TD, Chung Y, He G, et al (2015) Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops : a multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk. *Biol Psychiatry*, 77 (2) : 147-157.
- 3) Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, et al (2012) Predicting psychosis : meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry*, 69 (3) : 220-229.
- 4) Iwashiro N, Suga M, Takano Y, et al (2012) 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 (1-3) : 124-131.
- 5) Jung WH, Kim JS, Jang JH, et al (2011) Cortical thickness reduction in individuals at ultra-high-risk for psychosis. *Schizophr Bull*, 37 (4) : 839-849.
- 6) Katagiri N, Pantelis C, Nemoto T, et al (2018) Symptom recovery and relationship to structure of corpus callosum in individuals with an 'at risk mental state'. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 272 : 1-6.
- 7) Klauser P, Zhou J, Lim JK, et al (2015) Lack of evidence for regional brain volume or cortical thickness abnormalities in youths at clinical high risk for psychosis : findings from the longitudinal youth at risk study. *Schizophr Bull*, 41 (6) : 1285-1293.
- 8) Koike S, Takano Y, Iwashiro N, et al (2013) 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 (1) : 116-124.
- 9) Koutsouleris N, Riecher-Rossler A, Meisenzahl EM, et al (2015) Detecting the psychosis prodrome across high-risk populations using neuroanatomical biomarkers. *Schizophr Bull*, 41 (2) : 471-482.
- 10) Koutsouleris N, Schmitt GJ, Gaser C, et al (2009) Neuroanatomical correlates of different vulnerability states for psychosis and their clinical outcomes. *Br J Psychiatry*, 195 (3) : 218-226.
- 11) Kwon JS, Byun MS, Lee TY, et al (2012) Early intervention in psychosis : insights from Korea. *Asian J Psychiatr*, 5 (1) : 98-105.
- 12) Lam MM, Hung SF and Chen EY (2006) Transition to psychosis : 6-month follow-up of a Chinese high-risk group in Hong Kong. *Aust N Z J Psychiatry*, 40 (5) : 414-420.
- 13) Lim J, Rekhi G, Rapisarda A, et al (2015) Impact of psychiatric comorbidity in individuals at ultra high risk of psychosis - findings from the longitudinal youth at risk study (LYRIKS). *Schizophr Res*, 164 (1-3) : 8-14.
- 14) Liu CC, Lai MC, Liu CM, et al (2011) Follow-up of subjects with suspected pre-psychotic state in Taiwan. *Schizophr Res*, 126 (1-3) : 65-70.
- 15) Matsumoto K, Katsura M, Tsujino N, et al (2019) Federated multi-site longitudinal study of at-risk mental state for psychosis in Japan. *Schizophr Res*, 204 : 343-352.
- 16) Mechelli A, Riecher-Rossler A, Meisenzahl EM, et al (2011) Neuroanatomical abnormalities that predate

- the onset of psychosis : a multicenter study. *Arch Gen Psychiatry*, 68 (5) : 489-495.
- 17) Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, et al (2003) 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.
- 18) Mizuno M, Suzuki M, Matsumoto K, et al (2009) Clinical practice and research activities for early psychiatric intervention at Japanese leading centres. *Early Interv Psychiatry*, 3 (1) : 5-9.
- 19) Nakamura K, Takahashi T, Nemoto K, et al (2013) Gray matter changes in subjects at high risk for developing psychosis and first-episode schizophrenia : a voxel-based structural MRI study. *Front Psychiatry*, 4 : 16.
- 20) Nakamura M, Takahashi T, Takayanagi Y, et al (2019) Surface morphology of the orbitofrontal cortex in individuals at risk of psychosis : a multicenter study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 269 (4) : 397-406.
- 21) 西山志満子, 川崎康弘, 住吉太幹, 他 (2010) ARMS を対象とした早期介入の実践—CAST. *精神科*, 17 (3) : 230-235.
- 22) Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, et al (2003) Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis : a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*, 361 (9354) : 281-288.
- 23) Sakuma A, Obara C, Katsura M, et al (2018) No regional gray matter volume reduction observed in young Japanese people at ultra-high risk for psychosis : A voxel-based morphometry study. *Asian J Psychiatr*, 37 : 167-171.
- 24) Sasabayashi D, Takayanagi Y, Takahashi T, et al (2017) Increased occipital gyrification and development of psychotic disorders in individuals with an at-risk mental state : a multicenter study. *Biol Psychiatry*, 82 (10) : 737-745.
- 25) Sasabayashi D, Takayanagi Y, Takahashi T, et al (in press) Subcortical brain volume abnormalities in individuals with an at-risk mental state. *Schizophr Bull*.
- 26) Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E, et al (2013) Early interventions to prevent psychosis : systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 346 : f185.
- 27) Takahashi T, Nakamura K, Nishiyama S, et al (2013) Increased pituitary volume in subjects at risk for psychosis and patients with first-episode schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 67 (7) : 540-548.
- 28) Takahashi T, Nakamura M, Sasabayashi D, et al (2019) Reduced pineal gland volume across the stages of schizophrenia. *Schizophr Res*, 206 : 163-170.
- 29) Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura K, et al (2013) Altered depth of the olfactory sulcus in first-episode schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 40 : 167-172.
- 30) Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura K, et al (2013) Altered depth of the olfactory sulcus in subjects at risk of psychosis. *Schizophr Res*, 149 (1-3) : 186-187.
- 31) Takahashi T and Suzuki M (2018) Brain morphologic changes in early stages of psychosis : Implications for clinical application and early intervention. *Psychiatry Clin Neurosci*, 72 (8) : 556-571.
- 32) Takayanagi Y, Kulason S, Sasabayashi D, et al (2017) Reduced thickness of the anterior cingulate cortex in individuals with an at-risk mental state who later develop psychosis. *Schizophr Bull*, 43 (4) : 907-913.
- 33) Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, et al (2005) Mapping the onset of psychosis : the comprehensive assessment of at-risk mental states. *Aust N Z J Psychiatry*, 39 (11-12) : 964-971.
- 34) Zhang TH, Li HJ, Woodberry KA, et al (2017) Two-year follow-up of a Chinese sample at clinical high risk for psychosis : timeline of symptoms, help-seeking and conversion. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 26 (3) : 287-298.

**■ ABSTRACT****Brain morphologic changes in individuals with an at-risk mental state : multicenter studies in Japan**

Daiki Sasabayashi<sup>1)</sup>, Yoichiro Takayanagi<sup>1,2)</sup>, Tsutomu Takahashi<sup>1)</sup>, Michio Suzuki<sup>1)</sup>

1) *Department of Neuropsychiatry, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences*

2) *Arisawabashi Hospital*

Increasing magnetic resonance imaging (MRI) studies in individuals with at-risk mental state (ARMS) have shown brain morphologic changes prior to the onset of florid psychotic symptoms, which can be partly neurobiological predictors of future transition to psychotic disorders. However, the findings of single center ARMS studies were partly inconsistent with those of the earlier ARMS studies and could not necessarily detect brain morphologic difference between the ARMS individuals with and without later psychosis onset, possibly due to a small sample size in each study. We had then launched multicenter ARMS studies in Japan, which obtained MRI data from a relatively large sample at four sites (Toyama University, Toho University, Tohoku University, and Tokyo University) . Using this first Asian multicenter MRI dataset of ARMS individuals, we found several robust structural changes in the ARMS population. In particular, cortical thinning of the left anterior cingulate cortex and increased gyrification of the left occipital cortex were specific to the ARMS individuals who subsequently developed psychotic disorders. We have been also preparing an international multi-site ARMS study using the Asian Consortium on MRI studies in Psychosis (ACMP) dataset, which is comparable in sample size to preceding large-scale consortiums in Western countries. Due to the unique strengths of clinical research in Asia, we are expected to report novel and reliable results regarding brain changes in ARMS as well as possible clinical applicability of these neuroimaging research findings.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 31 (1) : 6-11, 2020)