

特集 2 脳画像研究により精神疾患はどこまでわかったか、そして今何をやるべきなのか**1. 早期精神症の脳形態特徴と臨床応用への課題**

高橋 努*

抄録: 早期精神症 (early psychosis) とは精神疾患に対する早期介入活動と関連して発展した概念であり、一般的には統合失調症をはじめとする精神症の初回エピソードおよび精神症の臨床的発症高危険群 (at-risk mental state: ARMS) が含まれる。早期精神症を対象とした磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging: MRI) 研究の結果から、灰白質体積などの脳形態特徴が病初期の統合失調症患者と健常者の判別や ARMS 症例の将来の精神症発症予測に寄与する可能性が示唆されている。これらの研究知見の臨床応用のためには、多施設共同研究による早期精神症を対象とした脳画像研究のさらなる進展および脳画像所見と他の生物学的指標 (事象関連電位や血液マーカーなど) の組み合わせなどが有効と考えられるが、その実現に向けた課題も多い。

日本生物学的精神医学会誌 34 (1): 13-18, 2023

Key words: first-episode schizophrenia, at-risk mental state, magnetic resonance imaging, early psychosis, differential diagnosis, clinical application

はじめに

精神疾患が 2013 年に医療計画上の「5 大疾病」のひとつと位置付けられてからすでに 10 年が経過しようとしている。その間、統合失調症をはじめとする精神症 (psychosis) の長期的転帰改善を目的とした早期介入の重要性が広く認識されるようになり、その実践が広がりを見せている。早期精神症 (early psychosis) とは、これらの早期介入活動と関連して発展した概念であり、一般的には統合失調症をはじめとする精神症の初回エピソードおよび精神症の臨床的発症高危険群 (at-risk mental state: ARMS)³³⁾ が含まれる。ARMS の基準を満たす症例が 2 年以内に精神症に移行する率は 3 割程度と考えられ、移行する疾患は統合失調症 (約 6 割) や精神症症状を伴う気分症群など多彩である²⁸⁾。また ARMS 症例では高率に併存するうつ病や不安症が QOL 低下や援助希求性に繋がることが注目されている²⁶⁾。

初回エピソード精神症や ARMS は臨床症状に基づき診断されるため、早期精神症に対して脳画像検

査を行うもっとも重要な臨床的意義は脳器質因の除外である。一方、磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging: MRI) などを用いた過去の研究では、脳形態を含む客観的な生物学的指標が病初期の統合失調症患者と健常者の判別や ARMS 症例の将来の精神症発症予測に有効である可能性が示唆されている。しかし、これらの研究知見が臨床場面において個別症例の診断や経過予測に有用とは言えず、臨床応用に向けた課題は多い。本稿では、早期精神症における脳画像研究の知見を概説するとともに、臨床応用に向けた今後の展望と課題について考えてみたい。

1. 早期精神症にみられる脳形態特徴

脳画像研究の進展により、精神症における前駆期を含む各疾患ステージの脳形態特徴やその進行性変化が次第に明らかになりつつある。ここでは初回エピソード統合失調症および ARMS にみられる脳形態特徴の概略を示す。

Brain morphological characteristics in early psychosis and challenges for clinical application

* 富山大学学術研究部医学系神経精神医学講座 (〒 930-0194 富山県富山市杉谷 2630) Tsutomu Takahashi: Department of Neuropsychiatry, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan

【高橋 努 E-mail: tsutomu@med.u-toyama.ac.jp】

a. 初回エピソード統合失調症における所見²⁷⁾

統合失調症患者では特に前頭葉や側頭辺縁-傍辺縁系構造において灰白質体積減少や皮質の菲薄化が報告される。これらの所見は初回エピソード患者と比較して慢性患者でより程度が強いことが報告されており、初回エピソード患者を対象とした縦断研究の結果などから、統合失調症をはじめとした精神症では顕在発症の前後から初回エピソード中にかけて進行性の脳灰白質減少が想定される。これらの縦断的变化は症状形成とも関連し、筆者らの研究結果では、発症後の進行性脳変化は抗精神病薬により抑制されることが示唆される。一方、早期神経発達障害を反映すると考えられる粗大な脳形態特徴(脳溝脳回パターンの偏倚や視床間橋の短縮など)は、病期によらず認められる精神症の脆弱性にかかわる比較的固定的な所見と思われる。病初期からみられる広範な脳領域における局所脳回指数(皮質表面の複雑性)の上昇¹⁸⁾は患者の認知機能障害とも関連し、早期神経発達障害を反映すると考えられるが、疾患経過中の変化も報告されており¹⁶⁾、統合失調症の病態における意義は今後さらに検討が必要である。初回エピソード患者にみられる下垂体体積の増大は、視床下部-下垂体-副腎系の過活性を反映するストレス指標と考えられる。

b. ARMS における所見

ARMS 群で報告される脳形態変化は初回エピソード統合失調症と類似しており、主に前頭葉および側頭辺縁-傍辺縁系構造において灰白質体積減少および皮質菲薄化が生じているようである^{8, 34)}。これらの所見のなかでも、下前頭回や上側頭回、前部帯状回、島回の変化は後に精神症を発症する ARMS 群 (ARMS 発症群) で特に顕著であった^{7, 8)}。これらの結果から、精神症前駆状態においてすでに脳灰白質の減少がある程度存在すること、それらの少なくとも一部は同様の前駆期症状を示しながら発症しない(または発症までより長時間を要する)者に比較して顕著であることが示唆される。国内多施設共同研究(富山大学, 東京大学, 東邦大学, および東北大学)の結果からは、後頭葉領域の局所脳回指数上昇が後の精神症発症と関連することが示されている¹⁹⁾。一方、縦断研究の結果から、前頭葉領域や上側頭回、島回には精神症発症前後に比較的活発な灰白質減少が生じるようである^{4, 27)}。ARMS 群の粗大脳形態特徴には後の発症有無にかかわらず偏倚を認め、早期神経発達障害と関連した精神症への脆弱性を反映すると考えられる²⁷⁾。下垂体体積増大は ARMS 発症

群で特に顕著であり²⁴⁾、ストレス脆弱性と精神症発症の関連が示唆される。

2. 臨床応用の可能性

前述の早期精神症における脳形態変化は、群間の統計学的比較により見いだされる変化であり、個別の症例で診断に有用とは言えないであろう。しかし、複数の脳部位の計測値の組み合わせや脳全体の形態変化のパターンを用いた判別分析により、客観的指標に基づく病初期の統合失調症患者と健常者の判別や ARMS 症例の将来の精神症発症予測などの取り組みが行われている。

過去に筆者らが行った構造 MRI による全脳灰白質所見を用いた判別分析では、慢性患者と比較して脳形態変化が軽度とされる初回エピソード統合失調症患者においても、8 割程度の精度で健常者と判別可能であることが示された^{30, 31)}。一方、さまざまな撮像条件(MR スキャナ, パラメーター)で収集した画像データを用いた国内多施設共同研究では、慢性例を対象に機械学習による判別率向上の取り組みを行った場合であっても判別精度は 7 割強程度に留まり^{14, 32)}、実臨床への導入に向けてさらなる精度向上が望まれる。

ARMS 群における発症予測に関しては、全脳形態パターンを用いた機械学習による判別分析で健常群, ARMS 発症群, および ARMS 非発症群が 8 割を超える精度で判別可能であることが報告されている¹²⁾。この結果からは、脳画像が症例レベルで ARMS 症例の発症予測に有用である可能性が示唆される¹⁰⁾。一方、ARMS 症例は非発症群であっても閾値下精神症症状の持続や併存精神疾患のため長期に渡る生活機能の低下をきたすことが多い。このため、精神症早期介入の臨床場面においては ARMS 症例の精神症移行を指標とするのみでは不十分と考えられており、今後は機能的転帰などを含む臨床経過を予測する客観的指標の開発が望まれる。

3. 今後の展望と課題

近年では多施設共同による多数例を対象とした早期精神症の脳画像研究が進展し、信頼性の高い知見が集積されてきている。これらの知見を他の生物学的指標(事象関連電位や血液マーカーなど)と組み合わせることで、より高精度の判別研究が可能になることが期待する。脳画像による早期精神症の臨床経過予測の取り組みも行われており、これらの取

り組みが奏功すれば、精神症早期介入における脳画像所見の臨床応用が実現に近づくであろう。一方、早期精神症の脳形態特徴に関する研究知見を臨床応用に繋げるためには、未だ多くの課題が残されている。ここでは疾患特異性および介入効果の問題を取り上げたい。

a. 研究の進展と今後の展望

国際的な共同研究の枠組みである Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Clinical High Risk for Psychosis Working Group は、本邦3施設（富山大学、東京大学、および東邦大学）を含む31施設から収集した3,192名（健常者1,377名、ARMS症例1,792名）のMRIデータを用いて、紡錘状回や上側頭回、中心傍回の皮質菲薄化が後の精神症発症と関連することを示した⁶⁾。同じ枠組みにおいてデータの二次解析¹⁾や縦断データ解析が精力的に行われており、今後さらにさまざまな信頼性の高い結果が公表されることが期待できる。

早期精神症において指標となる生物学的因子として、脳形態変化や嗅覚機能障害に加え、ミスマッチ陰性電位などの事象関連電位が挙げられている¹³⁾。ミスマッチ陰性電位は統合失調症の病初期から振幅低下を認め⁹⁾、ARMSにおいては発症群で特に振幅が低いことが示されている³⁾。興味深いことに、Schmidtら²²⁾による発症予測シミュレーションでは、事象関連電位と病前社会適応、MRI所見、および血液マーカー（炎症、酸化ストレス、ホルモン、代謝などを反映する網羅的解析）の3モデルで発症群と判別されたARMS症例の発症確率が98%であった。このことから、生物学的指標同士を組み合わせることで、臨床応用に繋がる高精度の発症予測が可能となるかもしれない。

次に、脳画像による早期精神症の臨床経過予測の取り組みについて紹介したい。脳回形成の程度¹⁵⁾や後頭皮質厚²⁵⁾が初回エピソード統合失調症における治療反応性を予測するとの報告があり、また広範な脳領域の灰白質減少はARMS症例における後の機能的転帰不良と関連しているようである¹¹⁾。筆者らのグループでは、後頭領域の局所脳回指数の上昇²¹⁾や中心傍回の皮質菲薄化²⁰⁾が初回エピソード統合失調症の後の再燃やARMS症例の機能的転帰不良とそれぞれ関連することを示している。これらの研究デザインは単に統合失調症の診断やARMS群の後の精神症発症を予測する判別研究よりも実臨床での有用性が高いと思われ、さらなる知見の集積

が望まれる。

b. 臨床応用に向けた課題

前述のように統合失調症と健常者の脳画像による判別分析においては7～8割程度の精度が期待できるが、統合失調症と双極症の脳画像による判別精度は6割程度まで下がるようである^{17, 23)}。またARMS発症群にみられる脳形態特徴も移行する精神症（統合失調症や精神症症状を伴う気分症群など）によって異なることが報告されている⁵⁾。精神疾患における脳形態の疾患特異性については不明な点が多く、早期精神症における脳画像所見を臨床応用に繋げるためには、さまざまな精神疾患における脳形態の類似点・相違点について前駆期を含む各疾患ステージでさらに検討する必要がある。

最後に、臨床的な早期治療介入の生物学的な効果が未だ不明である点に触れたい。精神症発症に際しては、発症前後から初回エピソード中に比較的活発な進行性灰白質減少が報告される。この進行性変化の程度は精神症状の重症化と関連するようであり、精神症への早期介入において治療標的となり得るかもしれない。筆者らの縦断的検討では、統合失調症の顕在発症後にみられる上側頭回の進行性灰白質減少は抗精神病薬により抑制されることが示唆された²⁹⁾。一方、ARMS症例に対する抗精神病薬使用は一般的に推奨されておらず、ARMS症例に対して同様の抗精神病薬による脳形態進行抑制効果が期待できるかは不明である。リチウム内服によりARMS群にみられる経時的な海馬の微細構造変化が防がれたとする報告があるが²⁾、ARMS症例に対して有効性が示されている介入（認知行動療法や不飽和脂肪酸投与など）と進行性脳形態変化との関連は不明であり、今後の検討が待たれる。

おわりに

本稿では、早期精神症における脳形態特徴について概説し、その臨床応用に向けた取り組みを紹介した。脳画像研究の進展により、精神症における前駆期を含む各疾患ステージの脳形態特徴が次第に明らかになりつつある。しかし早期介入活動における脳画像所見の有用性は限定的であり、さまざまな研究知見が現時点で個別症例の診療に有用とは言えないのが実情である。正確な病因・病態が未だ不明かつ確立した客観的指標のない精神疾患に対して生物学的指標を用いた早期介入をめざすことに対する懐疑的な意見もあるが、今後さらに研究が進展するこ

とで、より発症リスクの高い ARMS 症例の同定や ARMS 症例における機能的転帰予測、また統合失調症の治療反応性予測などが可能となることに期待したい。

なお、本稿に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Baldwin H, Radua J, Antoniades M, et al (2022) Neuroanatomical heterogeneity and homogeneity in individuals at clinical high risk for psychosis. *Transl Psychiatry*, 12 (1) : 297.
- 2) Berger GE, Wood SJ, Ross M, et al (2012) Neuroprotective effects of low-dose lithium in individuals at ultra-high risk for psychosis. A longitudinal MRI/MRS study. *Curr Pharm Des*, 18 (4) : 570-575.
- 3) Bodatsch M, Brockhaus-Dumke A, Klosterkötter J, et al (2015) Forecasting psychosis by event-related potentials-systematic review and specific meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 77 (11) : 951-958.
- 4) 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.
- 5) Dazzan P, Soulsby B, Mechelli A, et al (2012) Volumetric abnormalities predating the onset of schizophrenia and affective psychoses : an MRI study in subjects at ultrahigh risk of psychosis. *Schizophr Bull*, 38 (5) : 1083-1091.
- 6) ENIGMA Clinical High Risk for Psychosis Working Group, Jalbrzikowski M, Hayes RA, et al (2021) Association of structural magnetic resonance imaging measures with psychosis onset in individuals at clinical high risk for developing psychosis : An ENIGMA Working Group mega-analysis. *JAMA Psychiatry*, 78 (7) : 753-766.
- 7) Fortea A, Batalla A, Radua J, et al (2021) Cortical gray matter reduction precedes transition to psychosis in individuals at clinical high-risk for psychosis : A voxel-based meta-analysis. *Schizophr Res*, 232 : 98-106.
- 8) Fusar-Poli P, Borgwardt S, Crescini A, et al (2011) Neuroanatomy of vulnerability to psychosis : A voxel-based meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 35 (5) : 1175-1185.
- 9) Haigh SM, Coffman BA and Salisbury DF (2017) Mismatch negativity in first-episode schizophrenia : A meta-analysis. *Clin EEG Neurosci*, 48 (1) : 3-10.
- 10) Koutsouleris N, Borgwardt S, Meisenzahl EM, et al (2012) Disease prediction in the at-risk mental state for psychosis using neuroanatomical biomarkers : results from the FePsy study. *Schizophr Bull*, 38 (6) : 1234-1246.
- 11) Koutsouleris N, Kambeitz-Illankovic L, Ruhrmann S, et al (2018) Prediction models of functional outcomes for individuals in the clinical high-risk state for psychosis or with recent-onset depression : A multimodal, multisite machine learning analysis. *JAMA Psychiatry*, 75 (11) : 1156-1172.
- 12) Koutsouleris N, Meisenzahl EM, Davatzikos C, et al (2009) Use of neuroanatomical pattern classification to identify subjects in at-risk mental states of psychosis and predict disease transition. *Arch Gen Psychiatry*, 66 (7) : 700-712.
- 13) McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, et al (2006) Clinical staging of psychiatric disorders : a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry*, 40 (8) : 616-622.
- 14) Nemoto K, Shimokawa T, Fukunaga M, et al (2020) Differentiation of schizophrenia using structural MRI with consideration of scanner differences : A real-world multisite study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 74 (1) : 56-63.
- 15) Palaniyappan L, Marques TR, Taylor H, et al (2013) Cortical folding defects as markers of poor treatment response in first-episode psychosis. *JAMA Psychiatry*, 70 (10) : 1031-1040.
- 16) Pham TV, Sasabayashi D, Takahashi T, et al (2021) Longitudinal changes in brain gyrification in schizophrenia spectrum disorders. *Front Aging Neurosci*, 13 : 752575.
- 17) Salvador R, Radua J, Canales-Rodríguez EJ, et al (2017) Evaluation of machine learning algorithms and structural features for optimal MRI-based diagnostic prediction in psychosis. *PLoS One*, 12 (4) : e0175683.
- 18) Sasabayashi D, Takayanagi Y, Nishiyama S, et al (2017a) Increased frontal gyrification negatively correlates with executive function in patients with first-episode schizophrenia. *Cereb Cortex*, 27 (4) : 2686-2694.

- 19) Sasabayashi D, Takayanagi Y, Takahashi T, et al (2017b) 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.
- 20) Sasabayashi D, Takayanagi Y, Takahashi T, et al (2021) Reduced cortical thickness of the paracentral lobule in at-risk mental state individuals with poor 1-year functional outcomes. *Transl Psychiatry*, 11 (1) : 396.
- 21) Sasabayashi D, Takayanagi Y, Takahashi T, et al (2022) Increased brain gyrification and subsequent relapse in patients with first-episode schizophrenia. *Front Psychiatry*, 13 : 937605.
- 22) Schmidt A, Cappucciati M, Radua J, et al (2017) Improving prognostic accuracy in subjects at clinical high risk for psychosis : Systematic review of predictive models and meta-analytical sequential testing simulation. *Schizophr Bull*, 43 (2) : 375-388.
- 23) Schnack HG, Nieuwenhuis M, van Haren NE, et al (2014) Can structural MRI aid in clinical classification? A machine learning study in two independent samples of patients with schizophrenia, bipolar disorder and healthy subjects. *Neuroimage*, 84 : 299-306.
- 24) Shah JL, Tandon N, Howard ER, et al (2015) Pituitary volume and clinical trajectory in young relatives at risk for schizophrenia. *Psychol Med*, 45 (13) : 2813-2824.
- 25) Szeszko PR, Narr KL, Phillips OR, et al (2012) Magnetic resonance imaging predictors of treatment response in first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull*, 38 (3) : 569-578.
- 26) Takahashi T, Higuchi Y, Komori Y, et al (2017) Quality of life in individuals with attenuated psychotic symptoms : Possible role of anxiety, depressive symptoms, and socio-cognitive impairments. *Psychiatry Res*, 257 : 431-437.
- 27) 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.
- 28) 高橋 努, 鈴木道雄 (2020) 早期精神症概念. 講座精神疾患の臨床 2 統合失調症 (笠井清登 / 編). 中山書店, 東京, pp84-93.
- 29) Takahashi T, Suzuki M, Zhou SY, et al (2010) A follow-up MRI study of the superior temporal subregions in schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 119 (1-3) : 65-74.
- 30) Takayanagi Y, Kawasaki Y, Nakamura K, et al (2010) Differentiation of first-episode schizophrenia patients from healthy controls using ROI-based multiple structural brain variables. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34 (1) : 10-17.
- 31) Takayanagi Y, Takahashi T, Orikabe L, et al (2011) Classification of first-episode schizophrenia patients and healthy subjects by automated MRI measures of regional brain volume and cortical thickness. *PLoS One*, 6 (6) : e21047.
- 32) Yamamoto M, Bagarinao E, Kushima I, et al (2020) Support vector machine-based classification of schizophrenia patients and healthy controls using structural magnetic resonance imaging from two independent sites. *PLoS One*, 15 (11) : e0239615.
- 33) Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, et al (2003) Psychosis prediction : 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res*, 60 (1) : 21-32.
- 34) Zhao Y, Zhang Q, Shah C, et al (2022) Cortical thickness abnormalities at different stages of the illness course in schizophrenia : A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 79 (6) : 560-570.

■ ABSTRACT

Brain morphological characteristics in early psychosis and challenges for clinical application

Tsutomu Takahashi

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

Early psychosis, which is a concept that evolved in association with early intervention activities for psychiatric disorders, generally includes first episode psychosis (e. g., schizophrenia) and clinical high-risk state for developing psychosis (at-risk mental state : ARMS). Magnetic resonance imaging studies of early psychosis have suggested that brain morphological features, such as gray matter volume changes, contribute to discriminating schizophrenia patients from healthy controls in the early illness stages and to predicting future psychosis onset in ARMS individuals. Further development of brain imaging studies for early psychosis in multicenter design and combination of brain imaging findings with other biological indices, such as event-related potentials and blood markers, would lead to clinical application of these findings, while there are still remaining issues to be addressed before transferring these research findings to the clinical setting.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 34 (1) : 13-18, 2023)
