

令和元年5月15日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09863

研究課題名(和文) 緊張病症状の病態仮説の拡散テンソル画像による形態学的検証

研究課題名(英文) Diffusion imaging study of Catatonic symptoms

研究代表者

城山 隆 (Shiroyama, Takashi)

三重大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00252354

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：双極性障害に伴う緊張病症状の白質障害、局所脳容積について、TBSS; Tract-Based Spatial Statistics、skeletonized-ROI、VBM; Voxel Based Morphometryを用いて調べた。緊張病症状を伴うケースでは前頭前野眼窩部、島、鉤状束、小脳、脳梁体部、内側前頭前野、内包前脚、上放線冠の白質微細構造変化が示唆された。主に鉤状束によって連絡される前頭前野眼窩部-島-扁桃体の形成するネットワークは、緊張病症状の情動・不安と行動障害の病理に重要な役割を果たしていると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

緊張病症状は1874年にカールバウムにより無言、無動、拒絶、カタレプシー、常同症、興奮と昏迷の交代などの症状を有する疾患概念として記載され、精神疾患だけでなく身体疾患や薬剤によっても発症し得る。しかし、その情動・認知・運動・行動機能の障害と脳内ネットワークとの関連は未だ解明されていない。本研究では、双極性障害を基礎疾患として発症する緊張病症状において、前頭前野眼窩部や島、扁桃体のネットワークが重要な役割を果たすことや、小脳のネットワークも関与するかもしれないことが示唆され、人間の情動や不安が行動に影響を与える仕組みについての知見を広げるものとして意義があると思われる。

研究成果の概要(英文)：White matter abnormalities and regional brain volume alterations in catatonic symptoms associated with bipolar disorder were investigated with TBSS; Tract-Based Spatial Statistics, skeletonized-ROI, and VBM; Voxel Based Morphometry. Present results suggested altered white matter microstructures in orbital prefrontal area, insula, uncinate fasciculus, cerebellum, body of corpus callosum, medial prefrontal area, anterior limb of internal capsule, and superior corona radiata. Orbital prefrontal area-insula-amygdala network which is connected mainly by uncinate fasciculus is considered to play an important role for pathophysiology of emotion-anxiety and behavioral disturbances in catatonic symptoms.

研究分野：精神医学

キーワード：緊張病 双極性障害 前頭前野 情動 不安 脳白質

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

緊張病症状は 1874 年に Kahlbaum により無言、無動、拒絶、カタレプシー、常同症、興奮と昏迷の交代などの症状を有する疾患概念として記載された。DSM-5 では緊張病症状は DSM-IV までの統合失調症の一類型にとどまらず、気分障害や他の統合失調症スペクトラム、神経発達症などの精神・神経疾患、物質/医薬品誘発性精神病性障害、および身体疾患を基礎としても発症し得ることが明記された。DSM-5 では精神運動症状が重視されているが、情動・認知・運動・行動機能の障害がみられ、ドパミン受容体阻害作用を有する抗精神病薬による緊張病性昏迷の悪化や、悪性症候群と鑑別の困難な薬剤性緊張病が存在すること、GABA 受容体に作用するベンゾジアゼピンが昏迷の改善に奏功することなどから、前脳のドパミン作動性神経系と GABA 作動性神経系の活動性低下が想定されており、大脳基底核—視床—前頭前野皮質ループを中心として、頭頂葉、前頭部辺縁系、小脳、さらに扁桃体、内側側頭葉皮質が関与するという病態仮説が提唱されている。Functional MRI では緊張病の行動・情動障害は眼窩前頭皮質の、運動症状は内側前頭前野の機能低下と相関する所見を示されているが (Northoff ら 2004)、緊張病症状の器質的要因については未だ解明されていない。前頭・頭頂葉の萎縮あるいは白質病変の症例報告や頭部 CT 上の前頭側頭領域の脳室・脳溝拡大および小脳萎縮などが報告されているが、所見は報告によって一致しておらず、a priori の仮説なしに全脳を対象として神経回路の障害を調べた報告はない。

2. 研究の目的

本研究では気分障害圏の緊張病症状について大脳基底核—視床—前頭前野皮質ループを含む病態仮説を形態学的に検証することを目的とした。

3. 研究の方法

研究期間中に当施設において緊張病症状および類似の症状を呈したのは統合失調症 3 例、双極性障害 4 例、うつ病 1 例、および昏迷のみを呈した双極性障害 1 例であったが、緊張病症状の基礎疾患は多岐にわたることから、緊張病症状そのものの神経基盤を探るためにはサンプルの均質性を確保することが重要と考え、「気分障害で緊張病症状を呈する被験者」を、気分障害の中でも単極性うつ病は除外して双極性障害に限定した。さらに、緊張病症状の昏迷に関して、気分障害における昏迷の位置づけについて本邦でも議論がある (安木ら、宋、ともに 2016) ことを踏まえて、昏迷を呈したがそれ以外の緊張病症状を確認できなかったケースは除外してうつ病性昏迷を除外した。また、脳構造の加齢変化を除くため 60 代以下に限定した。以上のように被験者の登録基準を厳密にしていること、登録基準を満たす被験者でも登録の拒否があったこと、被験者の脳の形状が顕著に他の被験者と異なるケースも脳の標準化の過程に影響を及ぼすため除外したことなどから、研究期間内には一般的な群間比較統計解析が可能なサンプル数の確保ができなかったため、研究期間前に緊張病症状を呈した既往のあるケースも含めて下記の方法で解析を試みた。

(1) TBSS; Tract-Based Spatial Statistics

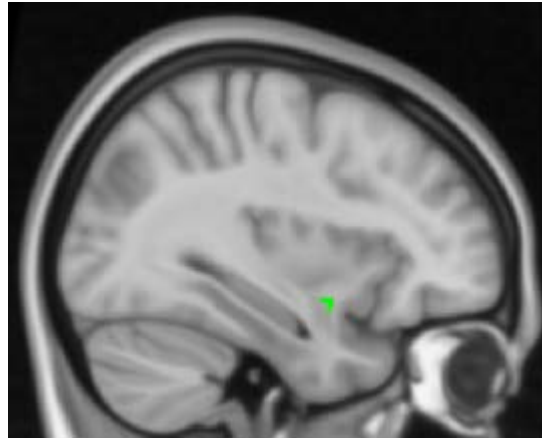
DSM-5 分類で緊張病症状を伴う双極性障害 2 例、近縁の疾患として緊張病症状を伴う統合失調感情障害 1 例、近縁の症候を呈するものとしてうつ病性昏迷を呈した双極性障害 1 例を対象に、双極性障害（精神病症状を伴うものと伴わないものが混在。解析対象の 1 例との年齢・性別のマッチングはできていない）20 例を対照群として 1 例対多数例の解析をおこなった。TBSS; Tract-Based Spatial Statistics (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/TBSS>)を用いて a priori の仮説なしに全脳白質を対象に、微細構造について拡散テンソル画像を用いて Fractional anisotropy (FA), Mean diffusivity (MD), Radial diffusivity (RD), および Axial diffusivity (AD) 値を指標として 1 例対多数例を TBSS の一般線形モデルで比較解析した。

(https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/GLM#Singleton-vs-Group_.28Prediction_Interval_Test.29)。共変量を設定すると自由度は少なくなるが、年齢、性別、撮像スキャナーのちがいを共変

量に含めた。

(2) skeletonized-ROI

(1)の被験者に健常群 22 例を加えて被験者に共通する白質骨格(skeleton) を TBSS の前処理の方法で作成し、そこに投影された被験者個々の FA, MD, AD, RD 値を前頭前野眼窩部、前視床放線、脳梁（膝部、体部、膨大部）、帯状束、鈎状束、上縦束、下縦束、下前頭後頭、運動野、補足運動野、前運動野、皮質脊髄路などを ROI として抽出した。緊張病症状を呈した被験者と、緊張病症状を伴わない双極性障害（精神病症状を伴うものと伴わないものが混在。年齢・性別のマッチングはできていない）20 例および健常群 22 例の FA, MD, AD, RD 値を z 値で比較した。



(図) skeletonized-ROI の右側鈎状束 ROI 矢状断 (MNI x = 34.2)

鈎状束全体と比較して ROI の範囲は小さいが、mean FA skeleton と JHU ICBM-DTI-81 white-matter labels atlas の鈎状束のオーバーラップする部分を ROI としている。

(3) VBM; Voxel Based Morphometry

(1) の被験者で SPM12 を用いて a priori の仮説なしに全脳を対象に脳局所の容積変化を 1 例対多数例解析にて検索した。

4. 研究成果

(1) TBSS; Tract-Based Spatial Statistics

緊張病症状を伴う双極性障害例では小脳、島、前頭前野眼窩部などの白質微細構造の変化を示唆する所見を得た。

(2) skeletonized-ROI

緊張病症状を伴う双極性障害例では緊張病症状を伴わない双極性障害群や健常群と比して鈎状束、脳梁体部、内側前頭前野、内包前脚、上前頭後頭束、上放線冠、小脳などに白質微細構造の変化を示唆する所見を得た。

(3) VBM; Voxel Based Morphometry

容積変化を呈した脳領域はみられなかった

(4) 考察

(4-1) 緊張病の白質障害

本研究は 1 対多数例の比較による所見であること、TBSS と skeletonized-ROI の解析で完全に一致した所見が得られていないという点で結果の解釈には慎重さが求められる。しかし TBSS において緊張病例で白質微細構造の変化が示唆された島領域と skeletonized-ROI において白質微細構造の変化が示唆された鈎状束は近接して連絡もあり、島皮質下の外包は鈎状束と下後頭前頭束の通過する白質領域である (Nachtergaele, P. et al. 2019)。鈎状束は主に扁桃体や海馬を含む側頭葉前部と前頭前野眼窩部を連絡している。ロラゼパム投与による緊張病症状の改善の機序として、Richter A ら (2010) は 緊張病では GABA_A 受容体が豊富に分布する前頭前野眼窩部の機能障害が存在すると示唆している。不安と行動障害の

関連について、緊張病症状を”scared stiff” (Moskowitz AK. et al.2004) と考える報告や、緊張病症状と動物の防御反応との類似と相異 (Kozłowska, K. et al. 2015) について考察した報告もある。扁桃体が生体の不安・恐怖の評価に関与すること合わせて考えると、情動や不安・恐怖が鈎状束を中心とした神経束で連絡される扁桃体、島、前頭前野眼窩部のネットワークを介して行動に与える影響が緊張病の病理に重要な役割を果たしているのではないかと考えられた。

本研究結果からは緊張病症状と小脳の白質障害の関連も示唆されたが、従来から緊張病症状と小脳との関連は報告がある。小脳の情動・認知機能について”cerebellar cognitive affective syndrome” (Schmahmann, J. D. and Sherman, J. C. 1998) や、後頭蓋窩腫瘍摘出術後の cerebellar mutism syndrome が注目されているが、それらの症状と緊張病症状の無言無動や言語の保続・常同行動との関連は不明であるものの、ドパミン受容体アゴニストやベンゾジアゼピンの投与が cerebellar mutism syndrome を改善したとする報告もあり、小脳と辺縁系・視床・大脳皮質との連絡や、注意機能・言語機能における小脳の役割を考える上でも興味深い。

また、大脳基底核は、扁桃体、島、前頭前野眼窩部のネットワークやドパミンを介した報酬系との相互連絡があり、行動のプログラミングに介在する脳領域として、緊張病症状に関与が想定される。本研究の当初の計画では、DTI studio を用いた fiber tractography により、淡蒼球内節から出力する GABA 作動性神経線維群である Ansa lenticularis と Lenticular fasciculus が合流して視床の吻側の運動関連亜核群 (VA/VLa, CM/Pf; 大脳皮質の運動野、運動前野、補足運動野へ投射) に終止する thalamic fasciculus を reconstruction して調べる予定であったが、reconstruction される繊維束の長さや量、軌跡に被験者による個人差が大きく、繊維群が脳梁など太い神経束に比べて細いこともあり、拡散テンソル画像の撮像条件 (本研究では 15 軸) を考慮すると reconstruction そのものの信頼性が不十分と考えて断念した。VBM による容積比較では、尾状核の中でも前頭前野と連絡の強い尾状核頭部の容積変化を仮説として立てていたが緊張病症状の有無による大脳基底核の容積の差はみられなかった。

(4-2)方法論的考察

緊張病の有病率は 3.4%~10.3%と診断基準によるばらつきがあり (Sarkar ら 2016)、その中でさらに双極性障害を基礎疾患とする有病率はさらに下がる。その中でサンプルの均質性を得ることを優先したため、一般的な統計的群間解析を行うために十分なサンプル数を確保することができなかった。

TBSS での 1 対多数例解析では陽性所見が得られてはいるが、対照群の双極性障害群が精神病症状を伴うものと伴わないものの混在である点、年齢・性別も比較対象である 1 例とマッチングできていない点を考慮して解釈する必要がある。TBSS の 1 対多数例では年齢、性別、スキャナーのちがいを共変量として設定したが、skeletonized-ROI では z 値による比較であり、共変量を設定できないため、TBSS と skeletonized-ROI では解析結果が不一致であった背景として無視できない要因であると考えられる。

上述の方法的限界はサンプル数の蓄積により解決されるはずであるが、多施設共同研究では撮像時の諸パラメータを共有することは可能でも撮像スキャナーのちがいが課題となる。今回の研究では同一施設でも研究期間内に撮像スキャナーの更新があったために異なるスキャナーでの撮像が数例あり、撮像スキャナーのちがいの拡散テンソルデータへの結果の影響も論議されていることから (高尾 2016)、今回のデータの解釈の上でも考慮すべき点である。

緊張病症状の脳器質性所見が報告によって一致しない原因のひとつは緊張病症状の基礎疾患も多岐にわたることが考えられ、本研究では双極性障害を背景として緊張病症状を伴うものと伴わないものとで比較することを試みたが、サンプル数の不足からデータとして

の頑健性が不十分である。データの頑健性を高めるためには、今後も同一施設で撮像条件を一定にして長期にわたるサンプルの蓄積が必要となるが、その過程で研究環境の変化としてスキャナーの老朽化に伴うメンテナンスによる撮像スキャナーの更新も生じうるため、一般線形モデルにおける統計解析においてスキャナーのちがいを共変量に入れて解析することが次善の策と考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 0 件）

〔学会発表〕（計 2 件）

1. 精神病性・非精神病性双極性障害における白質神経束微細構造の解析

城山 隆、前田 正幸、元村 英史、谷井 久志、鈴木 大、松本 龍介、岡田 元広

第 38 回日本生物学的精神医学会・第 59 回日本神経化学学会合同年会

福岡国際会議場（福岡県福岡市）

2016-09-08

2. 「満田・鳩谷の非定型精神病」における白質障害の解析

城山 隆、前田 正幸、谷井 久志、元村 英史、鈴木 大、榎本 香苗、吉田 司、松本 龍介、

中野 智介、岡田 元宏

第 114 回日本精神神経学会学術総会

神戸国際会議場

2018-06-23

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

6. 研究組織

研究分担者氏名：前田 正幸

ローマ字氏名：(Maeda, Masayuki)

所属研究機関名：三重大学

部局名：医学系研究科

職名：教授

研究者番号（8 桁）：70219278