

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 18 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591512

研究課題名（和文）拡散テンソル画像を用いた非定型精神病における視床下部へのフィードバック障害の解析

研究課題名（英文）A diffusion tensor imaging study of the microstructural abnormalities in the feedback pathways to the hypothalamus in atypical psychosis

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

研究成果の概要（和文）：

満田・鳩谷の非定型精神病患者群 9 例（男性 2 例、女性 7 例）と健常群 10 例を対象に、拡散テンソル画像を用いて脳弓体部の微細構造を比較した。患者群では FA 高値と低値の両方の異常がみられ、脳弓微細構造の障害機序の異種性が示唆された。患者群で共通する脳弓微細構造の障害は、海馬から視床下部への抑制性フィードバックに障害をきたして HPA 系の恒常性の維持に影響し、非定型精神病的病態に関与すると考えられた。

研究成果の概要（英文）：

The microstructural abnormalities in the body of fornix in patients with atypical psychosis defined by Mitsuda and Hatotani were studied using diffusion tensor imaging. Our results suggested dysfunction of negative feedback pathway to the hypothalamus from hippocampus in atypical psychosis despite heterogeneity of the microstructural pathologies in the fornix.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	700,000	210,000	910,000
2010 年度	500,000	150,000	650,000
2011 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	1,800,000	540,000	2,340,000

研究分野：精神医学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経学

キーワード：非定型精神病、視床下部、脳弓、脳白質

## 1. 研究開始当初の背景

## (1)

我が国の満田・鳩谷の非定型精神病概念の提示した「間脳系の脆弱性」は、視床下部—下垂体—副腎皮質系（HPA 系）の恒常性が破綻しやすい個体におけるストレス負荷下の精

神疾患の発症・再発脆弱性や、再発・症状遷延による不可逆的な認知機能低下の問題に通じる。HPA 系が亢進してコルチゾール分泌が増加すると、前頭前野と海馬は抑制性の、扁桃体は亢進性のフィードバックを視床下部に与えるとされるが、本研究では、非定型

精神病の患者ではHPA系の恒常性の維持に脆弱性があるという内分泌学的研究の知見をもとに、その背景にHPA系へのフィードバック入力障害があるという仮説を立てた。

## (2)

MRI装置を用いた脳のDiffusion Tensor Imaging (DTI)は、神経線維束内の水分子の拡散の異方性に着目した技術である。fractional anisotropy; FAなどの数値を指標としてさまざまな脳領域をつなぐネットワークの実体である神経線維群の微細構造の異常を検出することによって、内因性精神病における脳のネットワークの障害を研究することが可能となった。

## 2. 研究の目的

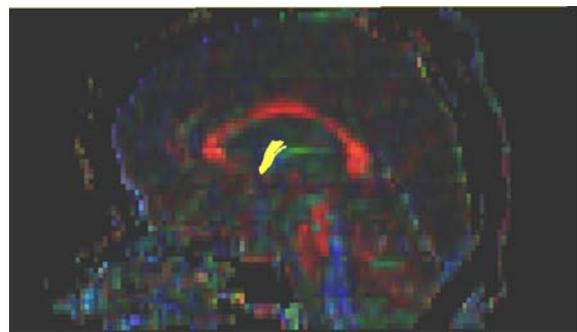
非定型精神病患者において内分泌学的研究の知見から視床下部へのフィードバック入力障害があると考え、海馬からの抑制性入力経路(脳弓)の微細構造についてDTIを用いて調べることを目的とした。

## 3. 研究の方法

満田・鳩谷の規定した非定型精神病に該当する患者群9例(男性2例、女性7例)と年齢・性の一致する健常群10例を対象に、拡散テンソル画像により脳弓体部線維束の構造障害を調べた。患者群はDSM-IV診断では失調感情障害2例、統合失調症様障害1例、精神症状を伴う双極性障害4例、および統合失調症2例と診断され、統合失調症2例はLeonhardの分類(Leonhard K:Classification of endogeneous psychoses and their differentiated etiology. Second, revised and enlarged edition. Edited by Helmut Beckmann. Springer-Verlag, Wien, 1999)では非系統性統合失調症に該当した。DTIstudio (version 3.02; Johns Hopkins University, Baltimore, USA)を用いてFACT法によるfiber trackingを施行したのちに、脳弓のreconstructionをおこなった。脳弓のreconstructionの程度は被験者によって差がみられたため、同一条件で比較するため

に被験者全員においてreconstructionが可能であった脳弓体部にreconstructionを限局した。すなわち、吻側端は前交連レベル、尾側端は中小脳脚の前端レベルとして、吻尾ともに脳弓の左右に分枝しない部分を脳弓体部と定義して解析した。reconstructionされた線維群の通過したVoxel数は両群で差は無かった( $P=0.34$ )。図1は、神経線維群の走行方向を色分けしたカラーマップ(前後方向:緑、左右方向:赤、上下方向:青)の矢状断であり、中央にreconstructionされた脳弓体部線維群の一例を黄色で示した。

(図1 脳弓体部のreconstructionの一例)



脳弓の線維構造評価の指標としてFA, Trace, Radial diffusivity (RD), およびAxial diffusivity (AD)を求め、それぞれの平均値を患者群と健常群で比較した。

評価者間信頼性について、FA, Trace, RD, ADのCronbach  $\alpha$  値はそれぞれ0.993, 0.970, 0.975, 0.943であった。患者群ではFA, Trace, RD, ADと年齢、初発年齢、罹病期間、再発回数、GAFとの相関も調べた。

統計解析にはSPSS PASW Statistics 18を用いた。

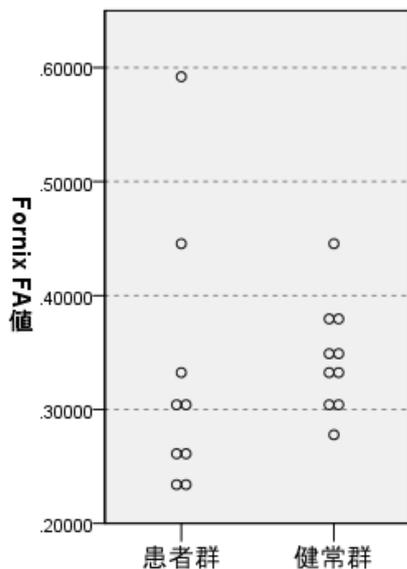
## 4. 研究成果

### (1)

患者群と健常群におけるFA値, Trace値, RD値, AD値の分布を比較すると、4つの指標ともに患者群では健常群に比べて大きなばらつきを示し、高値と低値の両方の異常がみられた。患者群では図2に示すように2例のFA値は健常群の最大値よりも高値であった。この2例はTrace, RDでは著しく低値を示し、ADにおいても2例ともに他の患者に比べて

明らかに低値であり、とくに1例は著しい低値を示した。この2例を除いて解析すると（2例を除いても年齢・性の分布は両群で差はない）、患者群では健常群に比べてFA低値（ $P=0.007$ ）、Trace, RD, ADが高値（それぞれ $P=0.003$ ,  $P=0.003$ ,  $P=0.004$ ）であった。

（図2 患者群・健常群の脳弓体部FA値）



DTI を用いた白質神経束の研究では、統合失調症ではFA低値の報告のみであることに対して双極性障害ではFA高値と低値の両方の異常がみられた白質領域も報告されているが、脳弓のFA値は統合失調症と双極性障害ともに低下の報告のみであり、FA高値の報告はない。

一般的に健常群に比べて患者群でFA値が低い場合には神経線維群の統合性の障害や、軸索密度の低下、軸索障害、髄鞘化の障害、などが示唆されるが、FA高値の場合には神経線維群の統合性が高度となっていることが示唆される。FA高値の2例ではAD低値であることから軸索障害が示唆され、RDが著しい低値であることから神経束内の交叉線維群の障害が示唆され、神経束の走行方向と平行に走る縦走線維群よりも交叉線維群が相対的に減少あるいは障害されたことに

よる見かけ上のFA高値である可能性もあると考えられた。また、FA増加が急性炎症においてもみられるという報告もあり、FA高値の2例では脳弓の炎症性変化を反映している可能性もあると考え、精神疾患の自己免疫仮説など神経系—内分泌系—免疫系の相関が非定型精神病をはじめとした精神疾患の成因仮説として古くから議論されており、今後も他の臨床所見と関連した検証が必要である。上記の2例を除いた他の患者群では健常群に比べてFA低値・RD高値であるため、軸索密度の低下や神経線維群の統合性障害、髄鞘化の障害も考えられるが、AD高値であるため軸索の障害は考えにくい。FA低値、Trace高値であることから、虚血性変化や軸索外のグリア細胞の浮腫、とくに髄鞘形成に関与するオリゴデンドロサイトの障害の可能性もある。Luら(2011)によれば、初発で未治療の統合失調症と双極性障害のいくつかの脳白質ではRDとADともに健常群よりも増加しており、オリゴデンドロサイトの障害など軸索外の障害が示唆されたという。オリゴデンドロサイトの障害が両疾患に共通して存在する可能性については遺伝学的研究や薬剤の影響などに関連して議論があり、今回の結果との関連について興味もたれる。

脳弓におけるRDとADの変化については従来の報告ではほとんど検討されておらず、Abdul-Rahmanら(2011)の統合失調症における報告のみであり、今回のFA低値群と同様のFA低値、RDとAD高値が左脳弓脚の上部でみられたと記載されているが、オリゴデンドロサイトの障害の可能性については論じられていない。今回の非定型精神病のFA低値群のRDとADの変化が統合失調症と同様のパターンを示していることについて、満田・鳩谷の非定型精神病と診断される患者群は操作的診断基準では統合失調症と診断される可能性があり、操作的診断基準による統合失調症患者の研究データを解釈する際に注意が必要であることは林ら(2000)によって従来から指摘されており、この点についても考慮しておく必要があると思われる。

非定型精神病の異種性については古くから指摘されているが、今回の研究では、従来の解析方法のような FA と Mean Diffusivity(=Trace/3) のみの検討でなく RD, AD も含めて検討した結果、神経線維群の障害機序に関して詳細な情報が得られ、患者群のなかでの FA 高値群と FA 低値群では脳弓微細構造の障害が存在することは共通するが障害機序は異なる可能性があり、非定型精神病そのものが単一疾患ではなく生物学的に多様な背景を有することが脳弓の微細構造においても示唆された。今回の結果についてさらにサンプル数を増やして論文投稿を準備中である。

(2)

従来から健常者の脳弓の加齢に伴う FA 値の変化や、非定型精神病における罹病期間とシルビウス裂の開大の相関が報告されているが、今回の結果では、全被験者の年齢、および患者群の年齢、初発年齢、罹病期間、再発回数と脳弓の FA, Trace, RD, AD との相関はなかった。

(3)

GAF 値は寛解状態にある患者 (7 例) でも高値と中等度の値に 2 極化し、FA との正の相関および、Trace, RD との負の相関がみられた。患者群の寛解状態における GAF 値の差異は、状態依存性の脳弓微細構造の変化の可能性や、予後の問題と関連する。寛解状態にある患者群には、FA が健常群の最大値よりも高値である前述した 2 例が含まれており、その 2 例が GAF 高値であった。その 2 例の診断は精神病症状を伴う双極性障害 1 例と統合失調症様障害 1 例であったが、後者は無投薬であった。統合失調症 1 例 (Leonhard の分類では非系統性統合失調症に該当した) でも同様に無投薬であったが、GAF も FA 値もともに低いことから、無投薬が GAF と FA 高値に影響したとは考えにくい。

上記 2 例は予後の良い非定型精神病の典型と考えられ、GAF 低値群との所見のちがいは今後も検討を要する。2 例のうちの精神病症状を伴う双極性障害 1 例は今回のデータ取得

後に再発しており、GAF 低値の患者群とは障害様式が異なるものの脳弓微細構造の障害が共通して存在することが GAF 高値群でも再発脆弱性に関与するののかという問題について、(2)に示したように再発回数と FA, Trace, RD, AD に相関はみられなかったが、今後の研究において、サンプル数を増やし、非定型精神病群のなかでも寛解状態で GAF 高値であるサンプルに限った解析も必要と思われる。

(4)

脳弓は海馬の出入力経路であり陳述記憶や認知機能にも関与しているが、Takei ら (2008) は統合失調症における記憶階層化の障害と脳弓の微細構造障害との関連を報告している。鳩谷らのグループによる非定型精神病の予後調査では 15%がある種の残遺状態に至るが、現実志向的で感情的疎通が良好である点が統合失調症の残遺状態とは異なるとされている。非定型精神病の残遺状態に関しては従来から論議があり、統合失調症の残遺状態との比較に関して、記憶などの認知機能についても検討が必要と思われる。今回のサンプルに含めた DSM-IV で統合失調症と診断されるが Leonhard の分類では非系統性統合失調症に該当した 2 例のうち、1 例は寛解状態ではなく FA 低値で GAF も低値であったが、1 例は寛解状態でありながら GAF 中等度で FA 低値であり、このようなケースは、非定型精神病群の残遺状態としてサンプル細分化・均質化の選択肢のひとつであり、サンプルを増やして統合失調症や健常群と比較して脳弓構造と認知機能との関連を調べることも非定型精神病の残遺状態に関する研究として重要であると思われた。

(5)

患者群・健常群を問わず、全例を同一の条件で撮像し、同一パラメータの FACT 法による fiber tracking をおこなっても、reconstruction される線維数には差異が生じた。双極性障害患者と健常群で带状束や扁桃体・海馬領域の白質を比較して、FA 値に差はなくても reconstruction される線維群の数に差があったとする報告もある。今回の研

究でも、被験者によって脳弓の reconstruction の程度に差があるため、全被験者で共通して reconatruction が可能な部分として、脳弓体部に限局して解析した。視床下部へのフィードバック経路に関して、前頭前野および扁桃体のネットワークについて、前部帯状束、帯状束後部、鉤状束などの白質神経束も解析中であるが、fiber tracking による reconstruction の程度は被験者によって異なることが課題である。高度の inter-rater reliability を保てるような reconstruction 方法について、今回の脳弓に関しておこなったように、神経束全体を reconstruction するのではなく、神経束の解剖学的・機能的な構成単位に限局した rconstruction を定義することが重要であると考えられ、現在も慎重に検討中である。こういった reconstruction の線維数の問題は、fiber treaking に伴う方法上の限界であるのか、reconstruction の線維数が少ないこと自体を白質神経束の統合性障害の所見として考えるべきなのか、今後も検討を要する課題である。

(6)

精神病症状を伴う双極性障害一例では3年間にわたり拡散テンソルデータをフォロー

アップしたところ、いくつかの神経束において経時的な FA 値の変化がみられた。3年間の状態像の変化や薬物療法との関連について、変化のみられた白質の機能的考察も含めて論文投稿を準備中である。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計0件)

[学会発表] (計0件)

[図書] (計0件)

## 6. 研究組織

### (1) 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

### (2) 研究分担者

前田 正幸 (Maeda Masayuki)  
三重大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：70219278