

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

齋藤淳一より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 591 号

学位申請者 : さい とう じゅん いち  
齋 藤 淳 一

学位審査論文: Longitudinal study examining abnormal white matter integrity using a tract-specific analysis in individuals with a high risk for psychosis

(精神病発症危険状態における脳梁の白質統合性と精神症状の  
関連についての縦断的研究: Tract-specific analysis を用いて)

著 者 : Junichi Saito, Masaaki Hori, Takahiro Nemoto, Naoyuki Katagiri, Keigo Shimoji, Shinya Ito, Naohisa Tsujino, Taiju Yamaguchi, Nobuyuki Shiraga, Shigeki Aoki, Masafumi Mizuno

公 表 誌 : Psychiatry and Clinical Neurosciences 71 (8) : 530-541, 2017

論文内容の要旨 :

【緒言】統合失調症患者において脳梁の白質統合性が障害された結果、精神症状が出現することが報告されている。白質統合性は拡散テンソル画像(Diffusion tensor imaging ; DTI)を用いて調べられる。近年、統合失調症の発症予防の観点から早期介入の重要性が指摘され、精神病発症危険状態(at risk mental state ; ARMS)の病態が注目されている。ARMS では白質統合性の障害は前頭葉領域や、脳梁幹部、膨大部で報告されている。また、ARMS の予後を予測する試みがなされており、縦断的研究では統合失調症発症者の脳梁の統合性は非発症者よりも障害されることや、脳梁の統合性と陽性症状(幻覚や妄想)との関連が示唆されているが、精神症状に対して脳梁のどの部位が関与しているのか一致した見解が得られていない。さらに、陽性症状だけでなく、その他の精神症状(陰性症状、解体症状、一般症状)に対する評価も必要であると考えられた。今回、我々は Masutani et al. により開発された tract-specific analysis (TSA) を用いて検討した。ARMS は統合失調症への進行過程であるため白質統合性の障害は微小であると考えられ、TSA は他の tractography よりも高感度であるため、その変化を検出できると考えられた。TSA により脳梁の線維束を部位ごとに抽出して白質統合性と精神症状との関連を縦断的に調べ、ARMS の予後予測に関する因子を明らかにすることが本研究の目的である。

【対象と方法】東邦大学医療センター大森病院精神神経科を受診した 40 歳以下の者に対して、Prevention Through Risk

Identification, Management and Education (PRIME) Screen-Revised を実施し、ARMS の疑いがある者にさらに前駆症状用構造面接 (the Structured Interview for Psychosis-Risk Syndromes ; SIPS) と前駆症状評価スケール(the Scale of Prodromal Symptoms ; SOPS) を実施して ARMS の診断を行い、46 名が登録された。対照群は年齢と教育歴が一致する健常者 16 名が登録された。神経疾患、アルコールおよび物質依存症の既往のある者は除外した。ARMS と診断された者に MRI を実施し DTI を取得した。ベースラインと同様に 52 週後にも SIPS/SOPS と MRI を実施した。健常群に対しては MRI を 1 回実施した。解析は TSA を用い、大脳正中矢状断において脳梁前部 1/6 を膝部、後部 1/4 を膨大部、中央部分を幹部とし、線維束を抽出した。白質統合性の指標として fractional anisotropy (FA) 値を用いた。SOPS は 5 項目の陽性症状項目 (P-score)、6 項目の陰性症状項目 (N-score)、4 項目の解体症状項目 (D-score)、4 項目の一般症状項目 (G-score) からなり 7 段階で評価される。ARMS の診断は主に P-score のいずれかの項目で、3-5 点が最近 1 年以内に出現し少なくとも週 1 回の割合で出現する場合になされる。精神病状態(顕在発症)の診断は主に P-score のいずれかの項目が 6 点で、最近 1 か月間に週 4 回以上出現する場合になされる。データの横断面での解析は Mann-Whitney U 検定を、相関係数の解析は Spearman の順位相関係数を用いた。

**【結果】** ARMS 対象者を 52 週間追跡した結果、精神病顕在発症 (ARMS-P) が 7 名、精神病非発症 (ARMS-NP) が 39 名だった。

**脆弱性に関する要因:** ARMS 群と健常群の FA 値はベースラインではそれぞれ、脳梁全体 ( $0.45 \pm 0.01$ ,  $0.46 \pm 0.01$ ;  $p < 0.00$ )、膝部 ( $0.47 \pm 0.02$ ,  $0.48 \pm 0.02$ ;  $p = 0.02$ )、幹部 ( $0.41 \pm 0.02$ ,  $0.43 \pm 0.02$ ;  $p < 0.00$ )、膨大部 ( $0.47 \pm 0.02$ ,  $0.48 \pm 0.02$ ;  $p = 0.03$ ) であった。

**精神病発症を予測する因子:** ARMS-P 群と ARMS-NP 群の FA 値はベースラインではそれぞれ、膝部 ( $0.48 \pm 0.01$ ,  $0.47 \pm 0.02$ ;  $p = 0.01$ )、幹部 ( $0.44 \pm 0.03$ ,  $0.42 \pm 0.02$ ;  $p = 0.01$ )、膨大部 ( $0.48 \pm 0.02$ ,  $0.47 \pm 0.02$ ;  $p = 0.31$ ) であり、52 週後では膝部 ( $0.47 \pm 0.01$ ,  $0.47 \pm 0.02$ ;  $p = 0.25$ )、幹部 ( $0.43 \pm 0.02$ ,  $0.41 \pm 0.02$ ;  $p = 0.01$ )、膨大部 ( $0.48 \pm 0.02$ ,  $0.47 \pm 0.01$ ;  $p = 0.06$ ) であった。SOPS スコアはベースラインではそれぞれ、P-score ( $19.14 \pm 4.67$ ,  $17.94 \pm 4.32$ ;  $p = 0.67$ )、N-score ( $18.86 \pm 8.11$ ,  $19.32 \pm 4.40$ ;  $p = 0.99$ )、D-score ( $8.57 \pm 3.69$ ,  $8.38 \pm 3.66$ ;  $p < 1.00$ )、G-score ( $15.43 \pm 2.94$ ,  $12.91 \pm 3.29$ ;  $p = 0.10$ ) であり、52 週後では P-score ( $15.83 \pm 4.36$ ,  $13.68 \pm 5.52$ ;  $p = 0.41$ )、N-score ( $14.33 \pm 4.50$ ,  $15.55 \pm 5.95$ ;  $p = 0.52$ )、D-score ( $5.33 \pm 4.27$ ,  $5.23 \pm 3.79$ ;  $p = 0.96$ )、G-score ( $9.50 \pm 4.59$ ,  $8.86 \pm 4.45$ ;  $p = 0.78$ ) であった。下位項目の「ストレス耐性の低下」はベースラインで ( $5.57 \pm 0.53$ ,  $4.18 \pm 1.19$ ;  $p < 0.05$ ) であった。

**FA 値と精神症状について:** ARMS 群において、ベースラインでの膝部、幹部、膨大部の FA 値はベースラインや 52 週後の SOPS スコアと有意な相関を示さなかった。52 週間の追跡では、膝部の FA 値の減少は N-score の増悪と有意な相関 ( $r = -0.539$ ,  $P = 0.004$ ) を示した。

**【考察】** 脳梁各領域の FA 値は ARMS の段階で低下し始めることが見出され、特に膝部での低下は新たな知見であった。また、ARMS 対象者を縦断的に追跡し、脳梁膝部の FA 値の変化と陰性症状の変化との関連を新たに見出した。SOPS の下位項目に注目するとストレス耐性の低下が発症危険因子として関与することが示唆された。当初の仮説に反し、膝部と幹部において ARMS-NP 群の FA 値が ARMS-P 群よりも小さかった。これはベースラインの対象者が疾病経過中の様々な段階にいたためと考えられた。

統合失調症患者では脳梁膝部の FA 値と陰性症状との関連が報告されており、陰性症状は統合失調症の不良な転帰を予測するものであることが報告されている。脳梁膝部が連絡している前頭葉機能と関連した認知機能の低下も ARMS の段階で始まり、白質統合性の障害の進行に伴い障害や症状が増悪していく可能性が示唆された。

今回は、TSA という検出感度の高い方法を用いたことにより、これらの知見が得られた。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 591 号	氏 名	齋 藤 淳 一
学位審査担当者	主 査	西 脇 祐 司
	副 査	桂 川 修 一
	副 査	寺 田 一 志
	副 査	榊 原 隆 次
	副 査	端 詰 勝 敬

学位審査論文の審査結果の要旨 :

Tract-specific analysis (TSA)により脳梁の線維束を部位ごとに抽出し、白質統合性と精神症状との関連を縦断的に調べ、精神病発症危険状態(at risk mental state ; ARMS)の予後予測に関する因子を明らかにすることを目的に行われた研究である。ARMS と診断された者 46 名については、MRI および前頭症状用構造化面接 (SIPS) と前頭症状評価スケール (SOPS) をベースライン時と 52 週後に実施した。健常群 16 名に対しては MRI を 1 回実施した。解析は TSA を用い、脳梁全体、膝部、膨大部、幹部について線維束を抽出した。白質統合性の指標として fractional anisotropy (FA) 値を用いた。ARMS 対象者を追跡した結果、精神病顕在発症 (ARMS-P) が 7 名、精神病非発症 (ARMS-NP) が 39 名だった。ベースライン時、ARMS 群の FA 値は健常群より脳梁全体、膝部、幹部、膨大部で小さかった。ARMS-NP 群の FA 値は ARMS-P 群よりベースラインで膝部、幹部が、52 週では幹部のみ小さかった。SOPS の各症状項目の合計は両群間でいずれの時点も差はなかったが、下位項目「ストレス耐性の低下」はベースラインで ARMS-P 群が高かった。52 週では、ARMS 群の膝部の FA 値減少が陰性症状増悪と相関していた。以上より、脳梁各領域の FA 値は ARMS の段階で低下し始めること、ストレス耐性の低下が発症危険因子として関与する可能性が示された。また、縦断的解析により、脳梁膝部の白質統合性の低下が陰性症状増悪と関連することが示された。脳梁膝部は左右の前頭前野を連絡することから、認知機能障害に関与している可能性が示唆された。

過日行われた学位審査会では、以下のような多くの質問がなされた。すなわち、本研究での MRI 撮影上の方法論の詳細、脳梁の定義、スタンダードな方法なのかどうか、ARMS-P 群と ARMS-NP 群で SIPS/ SOPS スコアに差がなかった理由、ARMS-NP 群の FA 値が ARMS-P 群より小さかったという仮説と反対の現象に対する説明、52 週時の SOPS のスコアがベースラインより低下しているのはなぜか、FA 値に男女差がないのか、脱落によるバイアスの可能性、そもそも白質統合性とは何を指すのか、などである。これに対し申請者は、一つ一つの質問に対して的確な回答ができた。さらに、今後の研究の必要性などについて、申請者は自分自身の考えを述べた。ARMS においては白質統合性の変化は微小だが、比較的高感度な TSA によりその変化の検出が可能となり、本研究の成果に結実した。とくに膝部の FA 値の減少が陰性症状増悪と関連している可能性を縦断的解析により明らかにできたのは新知見である。以上より、本研究は精神神経医学分野において、重要な知見をもたらすものとして評価され、十分に学位に値するものと判断された。