

博士(医学) 甲野智也

学位論文題名

Left temporal perfusion associated with
suspiciousness score on the Brief Psychiatric Rating Scale
in schizophrenia

(統合失調症における簡易精神症状評価尺度の
疑い深さスコアと相関する左側頭葉の血流)

学位論文内容の要旨

【背景】

近年の画像研究は positron emission tomography (PET) や single photon emission computed tomography (SPECT) を用いて、統合失調症の病態生理を解明することを試みている。しかしながら、PETやSPECTを用いて統合失調症患者の脳血流を調査した過去の研究では、統合失調症患者の脳血流に特徴的な所見が見出されていないだけでなく、部分的には矛盾した所見すら示されている。統合失調症は多彩な精神症状が出現する症候群であり、そのために病態生理の解明が妨げられている可能性がある。この問題を解決する一つの方法は、各々の精神症状と脳機能の関係を別々に調査することである。

【目的】

統合失調症患者の精神症状と脳血流を評価し、各々の精神症状の重症度と脳血流の間に相関があるかを調査した。

【対象】

北海道大学病院精神科神経科で統合失調症と診断された患者より選択された 29 例の患者を対象とした。男性 12 例、女性 17 例、平均年齢 31.7 ± 12.1 歳、発症年齢 22.9 ± 8.9 歳、罹病期間 107.6 ± 112.3 か月、内服していた抗精神病薬のクロルプロマジン換算量 804.3 ± 645.6 mg/日であった。

【方法】

^{123}I -IMP SPECT を施行して脳血流を評価し、Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) を用いて、SPECT 施行日の精神症状を評価した。Statistical Parametric Mapping (SPM99) を使用し、統計解析を行った。全患者の SPECT 画像の標準化、スムージングを行った。最初に、BPRS の各症状スコアと相対的血流の間に相関があるか、単回帰分析を行い調査した。相対的血流を従属変数、BPRS 症状スコアを独立変数とした。次に、BPRS の各症状スコアと相対的血流の間に相関があるか、重回帰分析を行い調査した。相対的血流を従属変数、BPRS 症状スコアを独立変数とした。BPRS 症状スコアの中で相関分析を行ったところ、それらの中に多数の相関があることが確認された。そのため、2 つの BPRS 症状スコアの間に相関がある場合 ($P\text{-value}: 0.05, r > 0.367$)、それら 2 つの BPRS 症状スコアを除外し、残りの BPRS 症状スコアを重回帰分析の独立変数として集約した。最後に、相対的血流、罹病期間、抗精神病薬のクロルプロマジン換算量の間の相関を調査するための重回帰分析を行った。相対的血流を従属

変数、罹病期間、抗精神病薬のクロルプロマジン換算量を独立変数とした。いずれの回帰分析においても、Corrected P-value<0.05 を統計学的に有意と判定した。

【結果】

単回帰分析において、疑い深さスコアと左下側頭回(max.: x=-64 mm, y=-10 mm, z=-30 mm; Z=3.42; P=0.030)の血流の間に正の相関が認められた。疑い深さスコアは、脳のどの領域の血流とも、負の相関を示さなかった。また、他のBPRS症状スコアは、脳のどの領域の血流とも、正及び負の相関を示さなかった。

相関分析の結果、相関が認められなかった4つのBPRS症状スコア（心気的訴え、感情的引きこもり、疑い深さ、興奮）を重回帰分析の独立変数とした。相対的血流を従属変数、4つのBPRS症状スコアを独立変数とした重回帰分析において、疑い深さスコアと左下側頭回(max.: x=-64 mm, y=-10 mm, z=-30 mm; Z-score=3.33; P=0.037)の血流の間に正の相関が認められた。疑い深さスコアは、脳のどの領域の血流とも、負の相関を示さなかった。また、他の3つのBPRS症状スコアは、脳のどの領域の血流とも、正及び負の相関を示さなかった。

また、相対的血流を従属変数、罹病期間、抗精神病薬のクロルプロマジン換算量を独立変数とした重回帰分析において、罹病期間、抗精神病薬のクロルプロマジン換算量は、脳のどの領域の血流とも、正及び負の相関を示さなかった。

【考察】

本研究は統合失調症患者におけるBPRSの疑い深さスコアと相関する正確な脳領域を見出した。疑い深さは被害妄想を反映する項目であり、本研究の所見は統合失調症における被害妄想と左下側頭回の異常の関連性を示唆した。疑い深さはBPRS陽性症状サブスケールの中の一項目である。統合失調症の陽性症状の重症度と左側頭葉における血流との正の相関を示した本研究の所見は、過去の研究の所見と一致する。

統合失調症患者の一部は、自分が精神的な病気であると考えておらず、現在の精神面の健康に満足しているほど、精神的な病気の兆候に不安が少ないほど、より自分が精神的な病気であると考えていない、と報告されている。自分が精神的な病気であると考えていない患者は、医師に被害妄想を含めた精神症状の存在を伝えない可能性が高いと考えられる。その結果、医師は患者の重症度を正確に把握できず、治療戦略の展開が遅れてしまう危険性がある。本研究の所見は、統合失調症患者の左下側頭回の血流を測定することにより、被害妄想の重症度を客観的に評価し、より迅速に治療戦略を展開することができる可能性を示唆した。

本研究では、BPRSの疑い深さスコアと左下側頭回における血流の相関以外の所見は示されなかった。しかしながら、過去の研究では統合失調症における他の精神症状と特定の脳領域の関連性が指摘されている。例えば、陰性症状は前頭葉、視床、基底核の血流異常と関連があること、幻聴が出現する時に聴覚野、前頭葉内側部、前頭前野が活性化することが報告されている。抗精神病薬は脳血流を低下させることが知られており、本研究において、このような症状と脳血流の関連性が見出されなかったのは、抗精神病薬の影響が関係しているのかもしれない。

【結論】

統合失調症患者において、BPRSの疑い深さスコアと左下側頭回の血流の間に正の相関が認められた。我々は、左下側頭回の血流を測定することにより、統合失調症の被害妄想の重症度を客観的に評価し、より迅速に治療戦略を展開できる可能性が示唆された。

学位論文審査の要旨

主査教授 佐々木秀直
副査教授 白土博樹
副査教授 小山司
副査教授 玉木長良

学位論文題名

Left temporal perfusion associated with suspiciousness score on the Brief Psychiatric Rating Scale in schizophrenia

(統合失調症における簡易精神症状評価尺度の
疑い深さスコアと相関する左側頭葉の血流)

近年の画像研究は positron emission tomography (PET) や single photon emission computed tomography (SPECT) を用いて、統合失調症の病態生理を解明することを試みている。しかしながら、PETやSPECTを用いて統合失調症患者の脳血流を調査した過去の研究では、統合失調症患者の脳血流に特徴的な所見が見出されていない。統合失調症は多彩な精神症状が出現する症候群であり、そのために病態生理の解明が妨げられている可能性がある。この問題を解決する一つの方法は、各々の精神症状と脳機能の関係を別々に調査することである。そこで、本研究は、統合失調症患者の精神症状と脳血流を評価し、各々の精神症状の重症度と脳血流の関係を統計解析により明らかにすることを目的とした。

統合失調症患者 29 例を対象とした。¹²³I-IMP SPECT を施行して脳血流を評価し、Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)を用いて、SPECT 施行日の精神症状を評価した。Statistical Parametric Mapping (SPM99)を使用し、統計解析を行った。最初に、BPRS の各症状スコアと相対的血流の間に相関があるか、単回帰分析を行い調査した。次に、BPRS の各症状スコアと相対的血流の間に相関があるか、重回帰分析を行い調査した。最後に、相対的血流、罹病期間、抗精神病薬のクロルプロマジン換算量の間の相関を調査するための重回帰分析を行った。いずれの回帰分析においても、Corrected P-value<0.05 を統計学的に有意と判定した。

単回帰分析において、疑い深さスコアと左下側頭回(max.: x=-64 mm, y=-10 mm, z=-30 mm; Z=3.42; P=0.030)の血流の間に正の相関が認められた。疑い深さスコアは、脳のどの領域の血流とも、負の相関を示さなかった。また、他の BPRS 症状スコアは、脳のどの領域の血流とも、正及び負の相関を示さなかった。一方、相関分析の結果、相関が認められなかった 4 つの BPRS 症状スコア（心気的訴え、感情的引きこもり、疑い深さ、興奮）を重回帰分析の独立変数とした。相対的血流を従属変数、4 つの BPRS 症状スコアを独立変数とした重回帰分析において、疑い深さスコアと左下側頭回(max.: x=-64 mm, y=-10 mm, z=-30 mm; Z-score=3.33; P=0.037)の血流の間に正の相関が認められた。疑い深さスコアは、脳のどの領域の血流とも、負の相関を示さなかった。また、他の 3 つの BPRS 症状スコアは、脳のどの領域の血流とも、正及び負の相関を示さなかった。また、相対的血流を従属変数、罹病期間、

抗精神病薬のクロルプロマジン換算量を独立変数とした重回帰分析において、罹病期間、抗精神病薬のクロルプロマジン換算量は、脳のどの領域の血流とも、正及び負の相関を示さなかった。

以上の結果から、統合失調症における疑い深さと左下側頭回の異常の関連性が示された。疑い深さは被害妄想を反映する項目であり、本研究の所見は、統合失調症患者の左下側頭回の血流を測定することにより、被害妄想の重症度を客観的に評価することができる可能性を示唆した。一方、本研究ではBPRSの疑い深さスコアと左下側頭回における血流の相関以外の所見は示されなかった。抗精神病薬は脳血流を低下させることが知られており、本研究において、このような症状と脳血流の関連性が見出されなかつたのは、抗精神病薬の影響が関係しているのかもしれない。

口頭発表に際し、白土教授から、健常者における疑い深さと脳血流の関係、抗精神病薬の脳血流に対する影響についての質問があった。小山教授から対象患者の日常生活能力、状態像、現在の治療状況、統合失調症の精神症状と脳の深部構造の関係、対象患者の脳MRIについての質問があった。主査の佐々木教授から統合失調症の精神症状と側頭葉底面の関係、薬物治療による精神症状の改善と脳血流の変化の関係についての質問がなされた。最後に、玉木教授から精神科領域のPET研究を行う場合に将来有望と考えられるPETトレーサーについての質問がなされた。いずれの質問に対しても、申請者は研究結果および文献的知識により、概ね適切に回答した。

この論文は、統合失調症患者において左下側頭回の血流を測定することにより、被害妄想の重症度を客観的に評価することができる可能性を示唆したということで意義のあるものと評価され、審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。