

論文の内容の要旨

論文題目 近赤外線スペクトロスコピーを用いた発症早期の統合失調症
における自殺企図に関連する脳血流動態の特徴

氏名 松岡 潤

背景：

自殺は世界的な公衆衛生上の問題である。自殺者の約 90%が何らかの精神疾患を有しており、原因疾患の一つとして統合失調症が挙げられる。統合失調症の死因の 5%は自殺で、一般人口の 10 倍の自殺リスクがあり、特に発症早期に自殺企図に及ぶ。治療者は、自記式の心理指標や対面での医療面接によって患者の自殺の危険性を評価する。しかし、患者は必ずしも医療者に対して自殺念慮や自殺企図歴などの病歴を正確に述べるとは限らない。また、統合失調症の半数は明確な契機がないまま唐突に自殺に及ぶ。したがって、医療者による観察や患者による主体的な情報提供を前提とした従来の診察方法に加えて、自殺リスクを評価する客観的な指標が開発されることが望ましい。統合失調症では、前頭前野や側頭葉において脳機能障害を呈するが、脳部位によっては発症早期の段階では機能低下を認めない領域がある。また、統合失調症の自殺企図と前頭前野の機能低下は関連があると考えられている。しかし、統合失調症の脳基盤と、統合失調症における自殺企図の脳基盤の関連性については不明な点が多い。自殺リスクの高い発症早期統合失調症の脳血流変化に関する近赤外線スペクトロスコピーを (NIRS) を用いた報告はない。NIRS により自殺企図者に特徴的な血流動態を特定することができれば、簡易、非侵襲的な検査方法で自殺リスクを客観的に評価できる可能性がある。NIRS を用いて文字版語流暢性課題中の酸素化ヘモグロビン濃度変化量を測定することで、自殺企図歴のある統合失調症の脳血流変化

の特徴を解析した

方法：

86名の発症早期の統合失調症患者と、年齢、性別、タスク成績を一致させた119名の健常者を対象とした。患者群は精神科医の診察によって、精神疾患の診断統計マニュアル第4版による診断を行った。NIRS機器は、52チャンネルのNIRS装置（日立メディコ社製、ETG-4000）を使用した。計測時に、陽性・陰性症状評価尺度を用いた統合失調症の重症度の判定、知的機能の簡易評価を用いた統合失調症発症以前の知能指数の推定、生活における全般的な機能の評価のために機能の全体的評定尺度を用いた症状・機能の評価を行った。向精神薬による薬物治療中の被験者に関しては、抗精神病薬、抗不安薬、抗パーキンソン病薬についてそれぞれ、クロルプロマジン換算量（mg/day）、ジアゼパム換算量（mg/day）、ピペリデン換算量（mg/day）を算出した。認知賦活課題は、先行研究でも用いられている文字版言語流暢性課題を採用した。発症早期統合失調症群に対しては、問診およびカルテ情報を基にして、十分な臨床経験のある精神科医が研究担当者として自殺企図歴を取得した。さらに発症早期統合失調症群を、自殺企図の既往があるものを自殺企図群、自殺企図の既往がないものを非自殺企図群とした。課題区間中の平均酸素化ヘモグロビン濃度量変化については、先行研究と同様のNIRS検査パラダイムを用いて、自殺企図群、非自殺企図群、健常群の3群間において、一元配置分散分析を用いて有意差があるかを検討した。多重比較の補正にはFalse Discovery Rate（FDR）法を使用した。FDR補正後にチャンネルに関しては、Post hoc Tukey's HSD検定を用いて群間差を検討した。また、同チャンネルについて、交絡因子となりうる項目の影響を考慮してもなお自殺企図の有無と酸素化ヘモグロビン濃度量変化量に関連があるかを調べるため、自殺企図歴の有無を従属変数、酸素化ヘモグロビン濃度、年齢、性別、病前推定知能、課題成績、陽性症状評価点数を独立変数とするロジスティック回帰分析を行った。さらに、同チャンネルの酸素化ヘモグロビン濃度量変化量を閾値として、自殺企図の有無を判別するROC曲線を描いた。

結果：

発症早期統合失調症群と健常群の比較では、発症早期統合失調症群における病前推定知能指数が有意に低かった。自殺企図群と非自殺企図群の比較では、自殺企図群における陽性症状評価尺度、陰性症状評価尺度が有意に低かった。認知機能賦活課題成績を含むその他の項目には有意差を認めなかった。課題中の酸素化ヘモグロビン濃度変化量は、3群間の比較に関しては34チャンネルで有意差を認めた（Ch11, 13, 14, 15, 17, 21, 23, 24-29, 31-36, 38-52; $F = 3.20$ to 17.59 , FDR 補正 $p < 0.0024$ ）。これらは両側の背外側前頭前野、腹外側前頭前野、眼窩皮質前頭前野、前頭極前頭前野など前頭前野の広範な領域と両側前部側頭皮質に対応した。Post-hoc Tukey HSD 検定を行ったところ、これらのチャンネルでは、自殺企図群と非自殺企図群の両群あるいは自殺企図群のみが健常群よりも酸素化ヘモグロビン濃度変化量が減少していた。特に、Ch15は自殺企図群と非自殺企図群で有意な差のあったチャンネルであり、右背外側前頭前野に対応した。Ch15の酸素化ヘモグロビン濃度変化量、年齢、性別、病前推定IQ、文字版語流暢性課題成績、陽性症状評価尺度を独立変数として導入したロジスティック回帰分析では、酸素化ヘモグロビン濃度変化量が自殺企図の有無と有意な関連を示した（ $\beta = 8.810$, $p = 0.009$ ）。さらに自殺企図歴を判別するROC曲線をNIRSによる酸素化ヘモグロビン濃度変化量を閾値として描いたところ、カットオフ値を0.027とした際に、感度73.9%、特異度68.9%であった。

考察：

本研究は、発症早期統合失調症の自殺企図群、非自殺企図群、健常対象群について文字版語流暢性課題中の前頭側頭部の脳血流変化を52チャンネルNIRS装置により測定し、自殺企図を有する統合失調症の脳血流変化を解析した最初の報告であった。本研究では、自殺企図歴を有する統合失調症では、右背外側前頭前野における脳血流変化量が小さいことを発見した。右背外側前頭前野は、眼窩皮質前頭前野や腹外側前頭前野などと同様に衝動性の制御を担う領域である。統合失調症の脳画像研究では、前頭葉機能の低下と衝動性の制御障害について報告されている。ま

た、統合失調症における自殺企図症例は、非自殺企図症例に比べて衝動性がさらに亢進していることが知られている。本研究の結果は、右背外側前頭前野が発症早期の統合失調症の自殺に関連した衝動性の制御を担う可能性を示唆している。

結論：

自殺リスクの高い発症早期の統合失調症群に対して、52チャンネルNIRSを用いて、文字版流暢性課題中の前頭側頭部の脳血流変化を自殺企図歴の有無に着目して検討した。自殺企図群では右背外側前頭前野での脳血流の低下がみられ、これは自殺企図群を非自殺企図群、健常群と弁別する血流動態であった。本研究には改善すべきいくつかの限界点がみとめられるが、NIRSは統合失調症の自殺の危険性を客観的に評価する可能性があると考えられた。

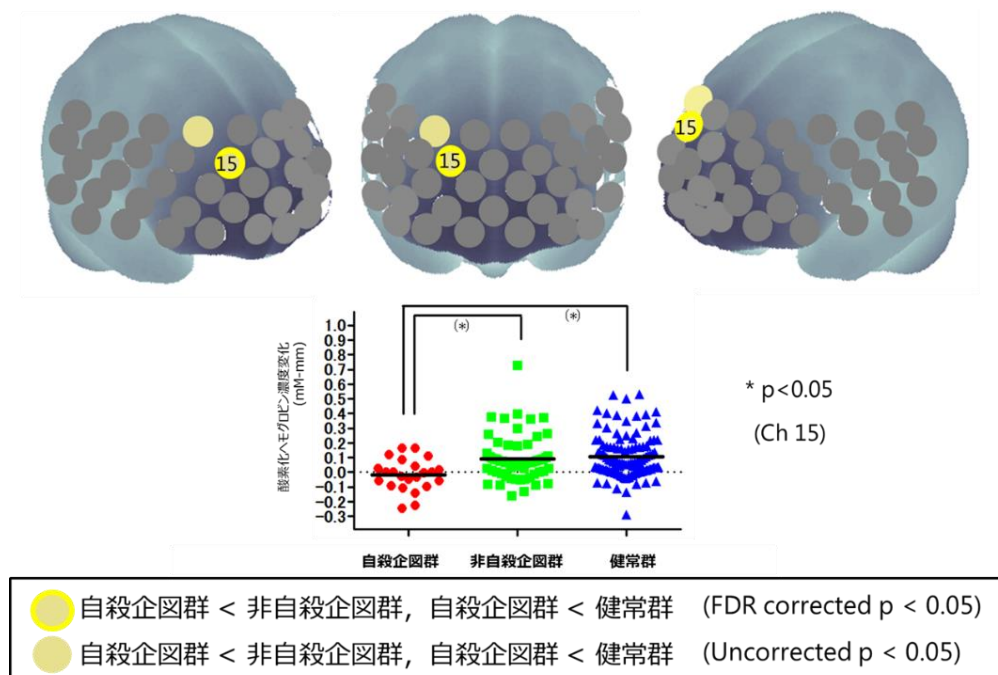


図. 自殺企図の有無に基づいた血流変化のパターン

上段：自殺企図群に特徴的な血流変化パターンを呈した Ch15 の脳部位との対応。Ch15 は右背外側前頭前野に相当する。

下段：Ch15 では、自殺企図群は非自殺企図群および健常群よりも有意に酸素化ヘモグロビン濃度平均変化量が小さかった。