

82. 統合失調症の社会機能障害の神経基盤の解明

村井 俊哉

京都大学 大学院医学研究科 脳病態生理学講座 精神医学

Key words : 統合失調症, Quality of Life, MRI

緒 言

統合失調症は青年期に好発し、幻覚・妄想などの陽性症状、感情鈍麻・自閉などの陰性症状、ならびに全般的な認知機能の低下を伴って、慢性的に経過する精神疾患である。現在利用可能な治療薬は陽性症状には効果があるが、陰性症状および認知機能障害への効果は限定的であり、これらが患者の社会機能（家庭内生活の質や職場復帰の可能性など）を阻害する主たる要因となっている。

統合失調症の治療のゴールは何かということ突き詰めて考えれば、それは幻覚や妄想などの症状をどれだけ減らすかということよりも、社会機能（就労や学業、家庭内生活など）を改善し、そしてそのことが当事者にとっての満足度、生活の質（Quality of Life: QOL）の上昇につながることであろう。ところが、これまでの神経画像研究は、そのような方向性での研究が意外なほど乏しい状況にあった。その理由は、社会機能やQOLのように複合的要因で決定されている包括的指標には、脳の機能的・形態学的変化が直接に影響するとは考えにくいという直感があったかもしれない。

しかし、全面的にはないにせよ、形態学的な脳の変化は、社会機能や生活の質（QOL）を説明する重要な因子の一つであることは十分に予想される。実際、筆者らの最近の研究からも、統合失調症の主観的QOL低下と関連する大脳皮質体積の減少が、右背外側前頭前皮質など、複数の領域に認められている¹⁾。

筆者らの研究¹⁾では局所灰白質体積と主観的QOLの関係を見たものであった。しかし、統合失調症の場合、自己の病態に対する意識自体が、疾病の影響で変化を受けることを考慮に入れる必要がある²⁾。そこで、今回は、他者評価によるQOLと、その基盤となる脳構造の関連を検討した³⁾。

方 法

33名の統合失調症患者群及び42名の健常群を対象とした。精神医学的診断および精神症状の重症度は、構造化面接および定量的評価尺度・質問紙を用いて確定した。また、客観的QOLについては、Heinrichs *et al.* (1984)⁴⁾によるQuality of Life Scale (QLS)を用いて、構造化面接により評価した。このスケールは、(1)「精神内界の基礎」(2)「対人関係」(3)「家事や仕事などの社会的役割遂行」(4)「一般的所持品および活動」の4つのサブスケールから構成される。併せて、Wilkinson *et al.* (2000)⁵⁾による自己記入式質問票であるSchizophrenia Quality of Life Scale (SQLS)の、(1)「心理社会領域」(2)「動機/活力」(3)「症状/副作用」の3つのサブスケールを用いて主観的QOLを評価した。

被験者の脳画像は、Voxel-based morphometry (VBM)を用いて、全脳灰白質における、統合失調症群と健康被験者群の2群間の局所体積の差異、ならびに、統合失調症群内での、QLSとの関連部位を解析した。次にVBMで得られた結果について、教育年数や知的能力、罹病期間や投薬量、そして陽性症状および陰性症状の影響を検討するために、それぞれの値を共変量として、偏相関分析を段階的に用いて解析した。

さらに、局所の灰白質体積変化が陽性症状・陰性症状を介して客観的QOLに与える影響について、媒介分析により詳細に検討した。最後に主観的QOLと客観的QOLにおける結果の相違について、それぞれのサブスケール間の相関分析を実施し検討した。

結 果

健常群と比較して、統合失調症群では両側の前頭皮質領域、扁桃体、島皮質などの広汎な領域で灰白質体積の減少を認めた¹⁾ (図 1)。

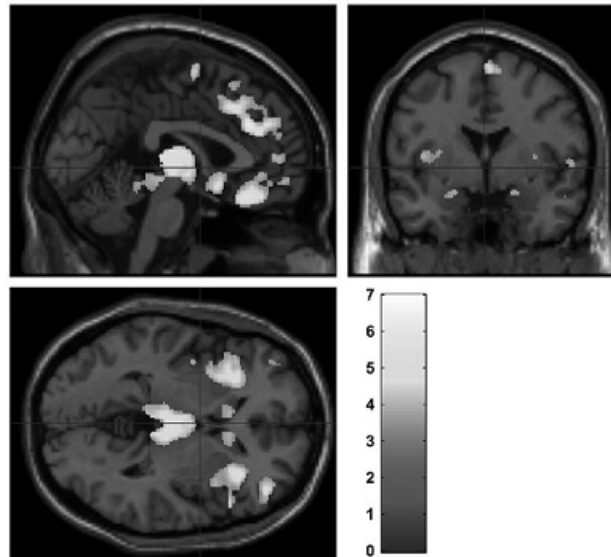


図 1. 統合失調症群での局所灰白質体積減少部位

健常群に比して統合失調症群で体積が減少している灰白質領域を白色で示す。統合失調症群では両側の前頭皮質領域、扁桃体、島皮質などの広汎な領域で灰白質体積の減少を認めた¹⁾。

続いて、体積減少を認めた領域内の灰白質体積と QLS のサブスケールの相関について、VBM を用いて解析したところ、右前部島皮質の灰白質体積と「社会的役割遂行」サブスケールスコアのみ有意な相関を認めた¹⁾ (図 2)。

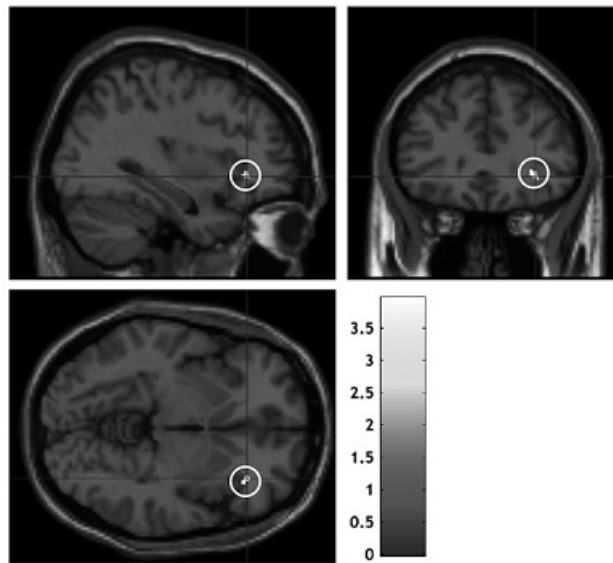


図2. 局所灰白質体積と QOL サブスケールとの相関

統合失調症群内で灰白質体積と QOL 尺度との相関が認められた領域を白色で示す。右前部島皮質の灰白質体積と「社会的役割遂行」サブスケールスコアのみに有意な相関を認めた¹⁾。

この領域における灰白質体積の固有値を取り出し、共変量因子を段階的に投入して偏相関分析を実施した結果、全ての因子を投入した後も当初認めた相関の有意性は保たれていた。陽性症状および陰性症状を媒介変数として行った媒介分析では、島皮質灰白質体積と「社会的役割遂行」サブスケールスコアについて、陰性症状が二者の相関を部分的に媒介していたのに対し、陽性症状の媒介は認めなかった。また、QLS と SQLS のそれぞれのサブスケールについて相関分析を行った結果、QLS の「社会的役割遂行」サブスケールは SQLS のいずれのサブスケールとも相関を認めなかった。

考 察

本研究は、統合失調症の脳体積と客観的 QOL との相関を検討した最初の研究である。統合失調症における QOL 評価は、リカバリーにつながる社会的機能を評価するものとして重視されてきたが、主観的尺度と客観的尺度による結果の相違についての見解は、その要因が多岐にわたるために一定せず、基盤となる神経生物学的要因を明らかにすることが求められてきていた⁶⁾。

VBM を用いた解析の結果、客観的 QOL を構成する「社会的役割遂行」能力の低下、つまり、「家事や仕事など、社会の中でその人に期待される役割を十分に果たせていない」程度と、右前部島皮質の体積低下が、いくらかの陰性症状の影響も受けつつ相関していることが明らかになった。島皮質は様々な身体感覚と感情を結びつけることによって情動に関わり、特に前部島皮質は、対人社会機能において重要な役割を果たす表情認知や共感に関わる部位とされている⁷⁾。また近年の研究では島皮質のネットワークコネクティビティにおける機能不全と陰性症状との関連が報告されており⁸⁾、本研究における右前部島皮質の体積減少と陰性症状を介した「社会的役割遂行」能力の低下はこれらの知見と一致すると言えるだろう。本研究は先行研究の、背外側前頭皮質と主観的 QOL との関連およびそれを陽性症状が媒介していたという結果とは異なっており、これまでの、主観的 QOL と客観的 QOL における結果の乖離の一部を説明する結果となった⁹⁾。一方で、今回の研究では、「社会的役割遂行」項目以外のサブスケールについては、局所灰白質体積との有意な相関を認めなかった。

本研究は、統合失調症の客観的 QOL 低下の神経基盤の一部を明らかにした。特に、主観的 QOL 評価と客観的 QOL 評価に生じている解離が、関連する神経基盤の局在の相違によるものである可能性を示唆している。統合失調症における QOL 指標は単に治療の目標としての意味を持つだけでなく、その病態、病因を明らかにしていく上でも重要な指標であり、今後、より多くの被験者を対象とし、評価項目を統制した研究の実施が望まれる。

共同研究者

本研究の共同研究者は、京都大学大学院医学研究科の、上床輝久、吉住美保、宮田淳、生方志浦、藤原広臨、川田良作、久保田学、笹本彰彦、杉原玄一、麻生俊彦、浦山慎一、福山秀直、および高橋英彦である。

文 献

- 1) Uwatoko T, Yoshizumi M, Miyata J, Ubukata S, Fujiwara H, Kawada R, Kubota M, Sasamoto A, Sugihara G, Aso T, Urayama S, Fukuyama H, Murai T, Takahashi H. Insular Gray Matter Volume and Objective Quality of Life in Schizophrenia. *PLoS One*. 2015 6;10(11):e0142018. doi: 10.1371/journal.pone.0142018.
- 2) Ubukata S, Miyata J, Yoshizumi M, Uwatoko T, Hirao K, Fujiwara H, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Kubota M, Sasamoto A, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T. Regional gray matter reduction correlates with subjective quality of life in schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2013 Apr;47(4):548-54. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.01.002. Epub 2013 Feb 5. PMID: 23391130.
- 3) Margariti M, Ploumpidis D, Economou M, Christodoulou GN, Papadimitriou GN. Quality of life in schizophrenia spectrum disorders: associations with insight and psychopathology. *Psychiatry Res*. 2015 Feb 28;225(3):695-701. doi: 10.1016/j.psychres.2014.11.016. Epub 2014 Nov 15. PMID: 25544550.
- 4) Heinrichs DW, Hanlon TE, Carpenter WT Jr. The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophr Bull*. 1984;10(3):388-98. PMID: 6474101.
- 5) Wilkinson G, Hesdon B, Wild D, Cookson R, Farina C, Sharma V, Fitzpatrick R, Jenkinson C. Self-report quality of life measure for people with schizophrenia: the SQLS. *Br J Psychiatry*. 2000 Jul;177:42-6. PMID: 10945087.
- 6) Awad AG, Voruganti LN. Measuring quality of life in patients with schizophrenia: an update. *Pharmacoeconomics*. 2012 Mar;30(3):183-95. doi: 10.2165/11594470-000000000-00000. PMID: 22263841.
- 7) Wylie KP, Tregellas JR. The role of the insula in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010 Nov;123(2-3):93-104. doi: 10.1016/j.schres.2010.08.027. Epub 2010 Sep 15. PMID: 20832997.
- 8) Manoliu A, Riedl V, Doll A, Bäuml JG, Mühlau M, Schwerthöffer D, Scherr M, Zimmer C, Förstl H, Bäuml J, Wohlschläger AM, Koch K, Sorg C. Insular Dysfunction Reflects Altered Between-Network Connectivity and Severity of Negative Symptoms in Schizophrenia during Psychotic Remission. *Front Hum Neurosci*. 2013 May 20;7:216. doi: 10.3389/fnhum.2013.00216. eCollection 2013. PMID: 23730284.
- 9) Eack SM, Newhill CE. Psychiatric symptoms and quality of life in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2007 Sep;33(5):1225-37. Epub 2007 Jan 4. PMID: 17204532.