

特集 当事者に届く生物学的精神医学研究：バイオマーカーを用いた精神疾患の客観的補助診断法の開発

構造 MRI による統合失調症の補助診断の可能性

鈴木 道雄¹⁾、川崎 康弘^{1,2)}、高柳 陽一郎^{1,3)}、中村 主計¹⁾、高橋 努¹⁾

磁気共鳴画像 (MRI) は低侵襲で、脳構造に関する安定した信頼性の高い情報が得られる。臨床的情報の補助のために、客観的バイオマーカーとして MRI を利用できれば、統合失調症のより良い早期診断および治療に有用と考えられるが、個々の脳部位の体積測定値は大半が健常者とオーバーラップするので、MRI はこれまで臨床診断に用いられて来なかった。しかし、複数の脳部位の計測値の組み合わせ、あるいは脳全体における形態変化のパターンにより、統合失調症患者を健常者や他の精神疾患患者と判別することが可能かもしれない。本稿では、関心領域法、voxel-based morphometry、あるいは脳全体の皮質領域の自動計測による変数を用いて、良好な正診率を示した MRI による判別研究について概説する。

<索引用語：磁気共鳴画像、統合失調症、判別研究、バイオマーカー>

1. 統合失調症と構造 MRI

磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging : MRI) の普及により、脳実質を解剖学的領域に細分化し、灰白質と白質を分割して評価・計測することが可能になった。MRI は侵襲性が低く、安静を保つだけで被検者に特段の努力を要求せず、比較的短時間で施行が可能であり、再現性の高い豊富な客観的情報を得られることが利点である。

MRI による研究は、統合失調症の病態理解の手がかりとなる多くの重要な所見を提供してきた。それは統合失調症患者の脳に軽度ながら形態学的異常が存在するという共通認識をもたらし、現在では、前頭-側頭辺縁-傍辺縁系領域を中心に、軽度だが有意な灰白質減少などの構造変化が認められることは確立した所見と言える。しかしながら、統合失調症の臨床においては、これまで、MRI は粗大な器質病変がないことを確認するために、すなわち除外診断のために用いられ、積極的に活用されることはなかった。

統合失調症における脳体積の減少の程度は軽く、個々の脳部位の体積測定値の大半が健常者とオーバーラップするので、単一の脳部位によって患者と健常者を区別することはできない。しかし、統合失調症における脳形態変化は、ある程度特徴的な分布を示すので、複数の脳部位の計測値の組み合わせ、あるいは脳全体における形態変化のパターンにより、統合失調症患者を健常者と判別することが可能かもしれない。このような発想に基づき、MRI を統合失調症の補助診断法として応用することを目指して、筆者らが行ってきた検討結果を中心に以下に述べる。

2. 簡便な関心領域 (ROI) 法による判別

1つの ROI の計測でも多大な時間を要するという難点を回避するために、統合失調症において重要と考えられる複数の脳部位を計測可能なスライスを選んで検討した。

著者所属：1) 富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学

2) 金沢医科大学精神神経科学

3) 東京都立松沢病院精神科

1) 乳頭体をよぎる冠状断スライスによる検討
Nakamura ら⁴⁾は、男性統合失調症患者 30 名 (平均年齢 26.2 ± 5.6 歳) と男性健常対照者 25 名 (25.1 ± 5.5 歳), 女性統合失調症患者 27 名 (29.3 ± 7.6 歳) と女性健常対照者 22 名 (26.3 ± 7.1 歳) を対象に、乳頭体をよぎる 1 mm 厚の冠状断 T1 強調画像 3 枚から、画像解析ソフトウェア Dr. View を用いて、大脳縦裂、側脳室体部、側脳室下角、第三脳室、シルビウス裂、上側頭回灰白質および白質、側頭葉全体を関心領域として面積を計測した。それらの計測値による判別分析の結果、男性健常者の 80%, 男性患者の 80%, 女性健常者の 86.4%, 女性患者の 77.8% が正しく判別された (交差妥当化なし)。

2) 乳頭体および脳梁膝前端をよぎる冠状断スライスによる検討

Takayanagi ら⁶⁾は、初回エピソードの男性統合失調症患者 17 名 (平均年齢 29.3 ± 6.6 歳) と男性健常対照者 24 名 (30.8 ± 5.4 歳), 女性統合失調症患者 17 名 (28.8 ± 6.1 歳) と女性健常対照者 24 名 (29.8 ± 5.8 歳) を対象に、Nakamura ら⁴⁾の乳頭体をよぎる冠状断画像だけでなく、脳梁膝前端をよぎる冠状断画像からの関心領域として、上・中・下前頭回、眼窩前頭回、前部帯状回、大脳縦裂を加えて、同様の検討を行った。交差妥当化後に男性健常者の 83%, 男性患者の 65%, 女性健常者の 83%, 女性患者の 82% が正しく判別され、慢性期患者に比較して脳構造変化が軽い初回エピソード患者においてもほぼ遜色ない結果が得られた。

3. Voxel-based morphometry (VBM) による判別

一般的な VBM による群間比較は、それぞれのボクセルを別々に比較検討する「単変量解析の集合」であるが、以下に紹介する方法では、単に全脳のボクセル情報を利用するだけでなく、ボクセル (脳部位) 間の関連性、すなわち脳形態変化のパターンを、多変量解析により抽出する。こ

の方法によれば、個々の部位における変化の程度は軽くても、ボクセル間の変動がある一定のパターンを持っていれば、群としての分離が良好になることが期待される。

Kawasaki ら²⁾の研究では、第 1 群として、統合失調症患者 30 名 (24.7 ± 4.4 歳) と男性の健常対照者 30 名 (平均年齢 25.4 ± 4.4 歳) を対象とした。まず、T1 強調画像を statistical parametric mapping (SPM) 99 を用いて前処理し、患者と健常者の間で AnCova model による通常の群間比較を行った後、拡張プログラムである MM toolbox を用いて、線形多変量解析により、患者と健常者の違いをもっともよく表す灰白質分布パターン (eigenimage) を抽出した。交差妥当化の結果、健常者の 77%, 患者の 77% が正しく判別された。

次に第 2 群として、新たな統合失調症患者 16 名 (28.6 ± 5.2 歳) と男性健常対照者 16 名 (24.0 ± 5.1 歳) を対象とした。第 2 群を、第 1 群から得られた eigenimage に当てはめて妥当性を検証した結果、健常者の 81%, 統合失調症患者の 87% が正しく判別された。

筆者らの検討以外にも、同様の視点から machine-learning methods を用いた多変量解析による検討が行われている。Davatzikos ら¹⁾は、灰白質、白質、脳室のすべてのボクセルの非線形多変量解析による統合失調症患者と健常者の判別を行い、また Sun ら⁵⁾は、cortical pattern matching による灰白質密度を用いた多変量パターン解析を用いて初発精神病と健常者の判別を行い、いずれも良好な成績を報告している。さらに、Koutsouleris ら³⁾は、at risk mental state (ARMS) 患者を対象に support vector machines による非線形多変量解析による判別を検討しているが、早期 ARMS と後期 ARMS、精神病に移行した ARMS と移行していない ARMS が良好に判別されることを示し、将来の顕在発症の予測にも有用である可能性を報告している。

表1 皮質体積および皮質厚の自動計測値による判別成績

A. 第一群	男性 (n = 36)		女性 (n = 30)	
	推定診断		推定診断	
	健常	統合失調症	健常	統合失調症
臨床診断				
健常	15	1	13	0
統合失調症	4	16	1	16
正診率 Accuracy (%)	86.1		96.7	
感受性 Sensitivity (%)	80.0		94.1	
特異性 Specificity (%)	93.8		100.0	
陽性的中率 PPV (%)	94.1		100.0	
陰性的中率 NPV (%)	78.9		92.9	
偽陽性率 FPR (%)	5.9		0.0	
B. 第二群	男性 (n = 15)		女性 (n = 11)	
	推定診断		推定診断	
	健常	統合失調症	健常	統合失調症
臨床診断				
健常	5	1	5	0
統合失調症	1	8	2	4
正診率 Accuracy (%)	86.7		81.2	
感受性 Sensitivity (%)	88.9		66.7	
特異性 Specificity (%)	83.3		100.0	
陽性的中率 PPV (%)	88.9		100.0	
陰性的中率 NPV (%)	83.3		71.4	
偽陽性率 FPR (%)	11.1		0.0	

FPR, false, positive rate ; NPV, negative predictive value ; PPV, positive predictive value.

4. 局所の灰白質体積および皮質厚の自動計測値による判別

自動的に脳領域の区分を行い、それぞれの領域の灰白質体積および皮質の厚さを計測可能な画像解析ソフトウェアである Freesurfer を用いて、同様の判別研究を行った。

Takayanagi ら⁷⁾は、第1群として、初回エピソードの男性統合失調症患者20名(平均年齢 27.8 ± 6.0 歳)と男性健常対照者16名(29.9 ± 5.6 歳)、女性統合失調症患者17名(28.1 ± 5.8 歳)と女性健常対照者13名(27.5 ± 4.8 歳)を

対象とした。T1強調画像を用いて、Freesurferにより、大脳皮質を各脳回に区分し、それぞれの脳回の皮質厚と、それらに扁桃体と海馬を加えた領域の灰白質体積を計算した。合計128の変数を用いた判別分析の結果、交差妥当化後に男性健常者の93%、男性患者の80%、女性健常者の100%、女性患者の94%が正しく判別された(表1)。

次に第2群として、新たな男性統合失調症患者9名(平均年齢 27.9 ± 6.8 歳)と男性健常対照者6名(30.8 ± 6.0 歳)、女性統合失調症患者6名(28.3 ± 8.6 歳)と女性健常対照者5名($28.4 \pm$

3.8歳)を対象とした。第2群を、第1群から得られた判別式に当てはめて妥当性を検証した結果、男性健常者の83%、男性患者の88%、女性健常者の100%、女性患者の66%が正しく判別された(表1)。

5. 実用化に向けて

MRIが統合失調症の実用的な補助診断法たりうするためには、①通常の臨床診断と同等かそれ以上の精度が必要であるとともに、②解析がなるべく簡便あるいは自動化されていることや、③異なる施設のデータにも用いられる汎用性が望まれる。

今後の実用化に向けての重要な課題は、統合失調症以外の精神疾患を含めた疾患特異性の検討である。また、統合失調症の異種性や脳構造変化の縦断的進行を考慮して、臨床的下位分類や疾患ステージに基づく検討を行うことも必要である。これらの検討は、統合失調症の補助診断法としてのMRIの臨床的有用性が、診断が困難な症例、初発の病像が未分化で特異的診断が困難な時期、あるいはARMSの状態から近い将来の顕在発症予測などにおいて高いであろうことから、特に重要と考えられる。

文 献

- 1) Davatzikos, C., Shen, D., Gur, R.C., et al.: Whole-brain morphometric study of schizophrenia revealing a spatially complex set of focal abnormalities. *Arch Gen Psychiatry*, 62; 1218-1227, 2005
- 2) Kawasaki, Y., Suzuki, M., Kherif, F., et al.: Multivariate voxel-based morphometry successfully differentiates schizophrenia patients from healthy controls. *Neuroimage*, 34; 235-242, 2007
- 3) Koutsouleris, N., Meisenzahl, E.M., Davatzikos, C., et al.: Use of neuroanatomical pattern classification to identify subjects in at-risk mental states of psychosis and predict disease transition. *Arch Gen Psychiatry*, 66; 700-712, 2009
- 4) Nakamura, K., Kawasaki, Y., Suzuki, M., et al.: Multiple structural brain measures obtained by three-dimensional magnetic resonance imaging to distinguish between schizophrenia patients and normal subjects. *Schizophr Bull*, 30; 393-404, 2004
- 5) Sun, D., van Erp, T.G.M., Thompson, P.M., et al.: Elucidating magnetic resonance imaging-based neuroanatomic biomarker for psychosis: classification analysis using probabilistic brain atlas and machine learning algorithms. *Biol Psychiatry*, 66; 1055-1060, 2009
- 6) Takayanagi, Y., Kawasaki, Y., Nakamura, K., et al.: Differentiation of first-episode schizophrenia patients from healthy controls using ROI-based multiple structural brain variables. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 34; 10-17, 2010
- 7) Takayanagi, T., Takahashi, T., Orikabe, L., et al.: Classification of first-episode schizophrenia patients and healthy subjects by automated MRI measures of regional brain volume and cortical thickness. *PLoS ONE*, 6; e21047, 2011

**Structural MRI-based Classification :
Possible Contributions to Clinical Diagnosis of Schizophrenia**

Michio SUZUKI¹⁾, Yasuhiro KAWASAKI^{1,2)}, Yoichiro TAKAYANAGI^{1,3)},
Kazue NAKAMURA¹⁾, Tsutomu TAKAHASHI¹⁾

- 1) *Department of Neuropsychiatry, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences*
- 2) *Department of Neuropsychiatry, Kanazawa Medical University*
- 3) *Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital*

Magnetic resonance imaging (MRI) is a non-invasive technique which provides with stable and reliable information of brain structure. Although utilizing MRI as an objective biological marker adjunct to clinical information would be useful for better early detection and treatment of schizophrenia, it has not been applied to the clinical diagnosis because of a considerable between-group overlap in each anatomical variable. However a combination of brain anatomical variables or a pattern of disease-related anatomical changes would possibly differentiate patients with schizophrenia from healthy subjects or patients with other psychiatric disorders. In this article, we review several MRI-based classification studies that showed favorable classification accuracy using measures of multiple regions of interest, voxel-based morphometry, and automatically parcellated cortical regions of the entire cerebral cortex.

<Authors' abstract>

<**Key words** : magnetic resonance imaging (MRI), schizophrenia, classification study, biomarker>
