

MRIによる女性統合失調症患者と女性健常群との判別分析

太田深秀¹⁾, 佐藤典子²⁾, 石川正憲³⁾, 堀 弘明¹⁾, 篠山大明¹⁾,
服部功太郎¹⁾, 寺石俊也¹⁾, 大部聡子¹⁾, 中田安弘²⁾, 根本清貴⁴⁾,
守口善也²⁾, 橋本亮太^{1,5,6)}, 功刀 浩¹⁾

Miho Ota, Noriko Sato, Masanori Ishikawa, Hiroaki Hori, Daimei Sasayama, Kotaro Hattori,
Toshiya Teraishi, Satoko Obu, Yasuhiro Nakata, Kiyotaka Nemoto, Yoshiya Moriguchi,
Ryota Hashimoto, Hiroshi Kunugi

これまで統合失調症を診断するために様々な手法が研究されてきたが、十分な感度、特異度をもつ検査法は開発されていない。このたび我々は、統合失調症患者におこる特異的な局所脳変化を複数組み合わせることで統合失調症と健常群との鑑別が可能となるか検証を行った。最初に105名の健常女性と38名の女性統合失調症患者の核磁気共鳴画像 (MRI) を撮影し、各被験者の局所ごと的大脑皮質容量および髄液腔の容量を測定した。ここで得られた局所容量を判別分析にかけ、判別関数を作成した。次に、最初の解析とは異なる23名の健常女性と23名の女性統合失調症患者の局所脳容量を先に得られた判別関数に代入し、判別率を算出した。その結果、最初の被験者群では健常者を0.72の正解率で、統合失調症患者を0.76の正解率で判別した。次の被験者群でも健常者を正解率0.70、統合失調症における正解率も0.74とほぼ同等の成績で判別した。このことから、女性の統合失調症では複数箇所の特異的な脳形態変化を呈することが明らかとなった。また、その変化様式に注目することにより統合失調症と健常群との判別が可能となる可能性が示唆された。

<索引用語：判別分析，核磁気共鳴画像 (MRI)，統合失調症，voxel-based morphometry (VBM)>

はじめに

現在Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed (DSM-IV)における統合失調症の診断は臨床症状や心理社会的な障害の有無に基づいている。疾患の定義づけがなされて以降、これまでに核磁気共鳴画像 (magnetic reso-

nance imaging: MRI) などを用いた脳画像イメージング研究によって統合失調症における局所脳形態変化が明らかとなっており、脳室の開大や前頭葉、側頭葉などの皮質容量の低下が広く知られるようになった^{7,9,24)}。またこれらの知見を受けて、脳画像情報から統合失調症と健常者を判別する手

著者所属：1) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第三部 2) 国立精神・神経医療研究センター病院放射線診療部 3) 国立精神・神経医療研究センター病院精神科 4) 筑波大学人間総合科学研究科 5) 大阪大学大学院連合小児発達学研究所附属子どものこころの分子統御機構研究センター疾患関連分子解析部門 6) 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座精神医学教室

本論文は、PCN誌に掲載された最新の研究論文¹⁵⁾を編集委員会の依頼により、著者の1人が日本語で書き改め、その意義と展望などにつき加筆したものである。

法についての研究も報告されるようになった^{13,14,17,21}。最近では脳画像情報を voxel-based morphometry (VBM) や Freesurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) というフリーソフトを用いた全自動で検査者の技術差による影響を含まない解析手法で解析した判別分析の報告もみられている^{1,5,11,12,22}。しかしこれらの報告の大半は1つの被験者集団を対象に判別関数を算出している^{5,11,13,14,17,21}。複数の集団を対象に追試実験まで行っている報告もわずかにみられるが^{1,12,22}、それも少数の症例を用いたものである。

大脳は疾患特異的な形態変化の他に、正常な加齢性変化によってもその形態を変化させる。判別分析を行う際、正常加齢性変化をどう扱うかは重大な問題である。正常加齢性変化は大脳全体で認められるとする報告や^{6,23}、加齢性変化は頭頂葉、後頭葉、後部帯状回や島などで強くみられるとする報告もある^{8,19}。さらに、加齢性変化は脳局所領域ごとにその進行する速度が異なることも指摘されており、特に前頭葉や側頭葉で萎縮の程度が強いと述べているものや²³、左右非対称性の変化を確認したものもある¹⁷。

今回我々は、統合失調症に特異的な局所脳形態の変化様式に焦点をあてた統合失調症と健常者の判別分析を行った。第1段階として、診断が確定している統合失調症群と健常群の脳画像情報から判別関数を作成し、その関数上の項の臨床的意義を検討した。第2段階として、別に用意した被験者群の画像情報をその判別関数に代入し、同様の判別率が得られるかを検証した。

I. 研究の方法および結果

1. 対象と方法

被験者はその研究参加時期により2群に分割された。第1被験者群はDSM-IVの診断基準に合致した女性統合失調症患者38名と健常女性135名で構成、第2被験者群は女性統合失調症患者23名と健常女性23名で構成された(表1)。統合失調症患者は熟練した2人の精神科医によって診断された。健常者は日本語版 Mini-International Neuro-

表1 被験者データ

a. 第1被験者群		
	統合失調症	健常群
	女性 (n=38)	女性 (n=105)
	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差
年齢 (年)	46.6±14.0	42.0±13.0
教育歴 (年)	12.6±2.4*	15.3±2.8
大脳容量 (L)	1.1±0.1	1.1±0.1
発症年齢 (年)	28.6±11.0	
抗精神病薬 (mg/day)**	709.4±584.7	

* : $p < 0.05$
** : クロルプロマジン換算値

b. 第2被験者群		
	統合失調症	健常群
	女性 (n=23)	女性 (n=23)
	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差
年齢 (年)	42.4±13.2	46.4±9.7
教育歴 (年)	13.4±2.5	13.9±2.6
大脳容量 (L)	1.1±0.1	1.1±0.1
発症年齢 (年)	23.7±9.5	
抗精神病薬 (mg/day)**	594.9±534.9	

** : クロルプロマジン換算値

psychiatric Interview (MINI) を用いて現在の精神疾患の存在を否定されており¹⁶、また精神科受診歴や過去に精神疾患がある場合も除外された。被験者は中枢神経疾患や頭部外傷の既往がある場合除外された。本研究は国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会の承認を得た。被験者には本研究の主旨を十分に説明し、書面にて同意を得た。

第1被験者群のMRI撮影にはSiemens社製1.5テスラのMagnetom Vision Plus systemが用いられた。T1強調画像はMagnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MPRAGE)によって矢状断方向に144枚撮影された〔echo time (TE)/repetition time (TR) : 4.4/11.4 ms ; flip angle : 15 degrees ; matrix : 256×256 ; 1NEX, field of view (FOV) : 315×315 mm² ; slice thickness : 1.23 mm〕。第2被験者群のMRI撮影にはSiemens

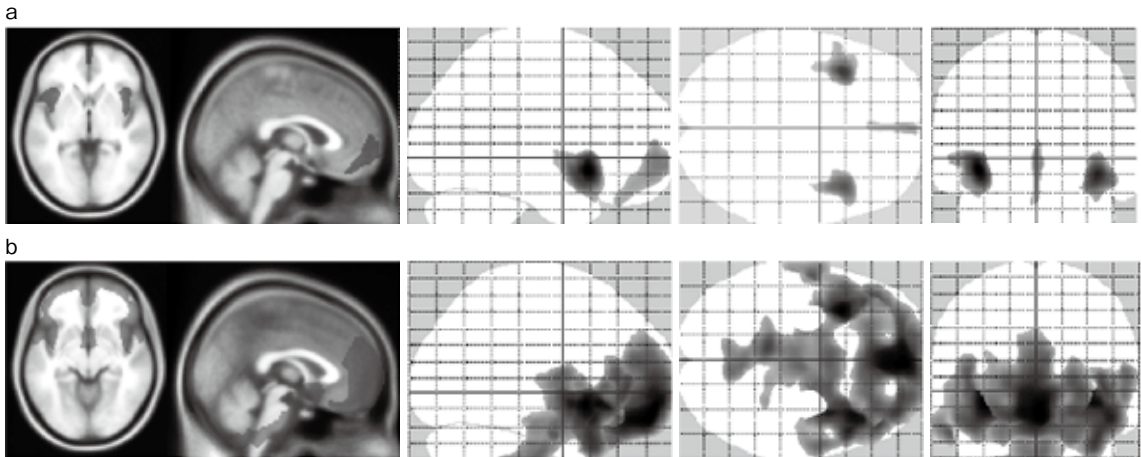


図1 女性統合失調症患者で脳の形態変化が確認された領域

- a：健常女性と比較して女性統合失調症患者で大脳皮質容量が低下している領域を検証したところ、両側島と内側前頭葉の皮質容量の減少が認められた。
- b：同様に髄液腔の容量の差を検証した結果、女性統合失調症群では第3脳室、シルビウス裂や前頭葉周辺領域の髄液腔が開大していることが明らかとなった。

社製1.5テスラのMagnetom Symphonyが使用された。T1強調画像は同様に矢状断方向に144枚撮影された（TE/TR：2.64/1,580 ms；flip angle：15 degrees；slab thickness：177 mm；matrix：208×256；1NEX，FOV：256×315 mm²；slice thickness：1.23 mm）。撮影された3次元T1強調画像はStatistical Parametric Mapping 5 (SPM5) software (Welcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) 用に開発されたoptimized VBMという手法により処理された⁸⁾。標準化の際に生じる誤差を減弱する目的で、各被験者の標準化後の画像に半値幅12 mmのsmoothing処理を行った。

統計処理ではまず女性統合失調症群と女性健常群に年齢や教育歴、大脳容量の差がないか2標本t検定で検証した。統計にはSPSS software ver. 11 (SPSS Japan, Tokyo, Japan) を用いた。その後、第1被験者群の女性統合失調症群と女性健常群の間で局所大脳皮質や髄液腔の容量に差があるかをSPM5による年齢を共変量にした共分散解析で検証した。ボクセル単位の有意水準は $p < 0.001$ (uncorrected)、クラスター単位の有意水準は $p < 0.05$ に設定した。次に統合失調症群と健常

群の皮質や髄液腔の局所容量を独立変数とした判別分析を行った。まず上述の健常者と統合失調症患者群間での画像解析および先行の統合失調症研究の結果をふまえて標準脳上に関心領域を設定した（“2. 結果”の第2段落参照のこと）^{7,9,24)}。各被験者の標準化後の画像にその関心領域を転載し、その関心領域内のボクセル平均値を各被験者の局所容量として扱った。関心領域中の平均局所容量はMarsBarを用いて算出した⁴⁾。判別分析はWilksのラムダを用いたステップワイズ法で行った。ステップワイズの投入の基準となるF値は $F=1$ 、除去の基準は $F=0.5$ とした。統計にはSPSS software ver. 11を用いた。

最後にこの判別関数の有用性を確認する目的で、第2被験者群から得られた局所脳容量をこの判別関数に代入してその判別得点を検証した。

2. 結果

第1被験者群を対象に女性健常群と女性統合失調症群で大脳皮質容量を比較したところ、統合失調症群において両側島と内側前頭葉の皮質容量の有意な減少が認められた。統合失調症群において皮質が増加した領域は認められなかった(図1a)。

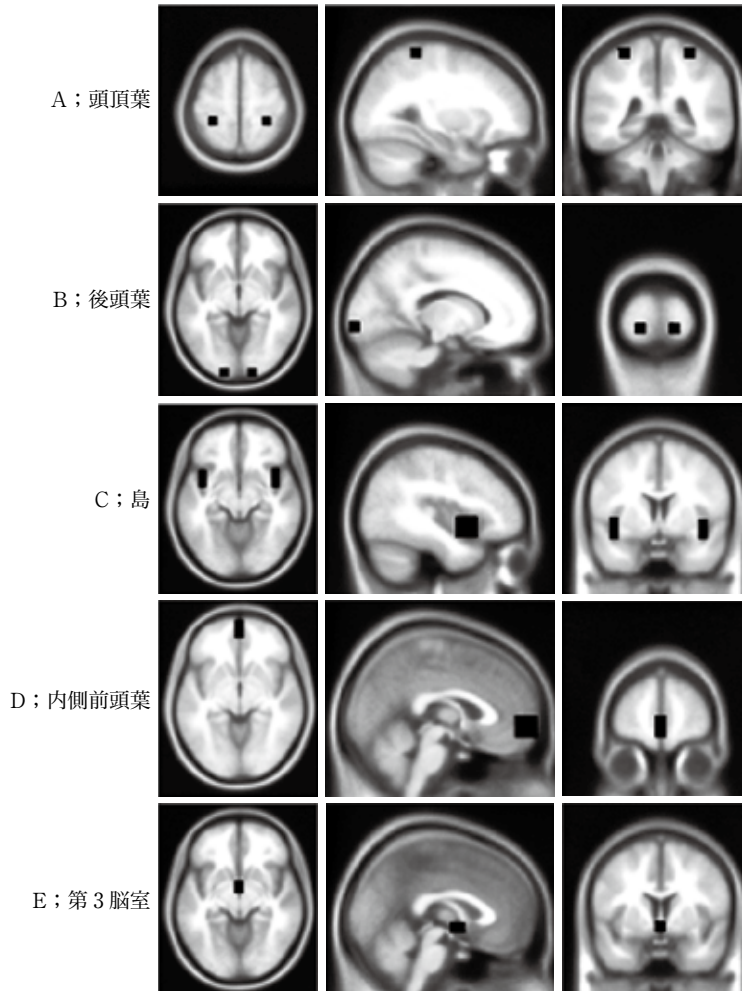


図2 関心領域

関心領域はA; 頭頂葉, B; 後頭葉, C; 島, D; 内側前頭葉, E; 第3脳室, に設置した.

次に髄液腔の容量の差を検証した結果, 統合失調症群では第3脳室, シルビウス裂や前頭葉周辺領域の髄液腔が開大していることが明らかとなった(図1b). 統合失調症群における上頭頂葉領域や後頭葉の皮質容量減少は明らかではなかった.

上記結果をふまえて判別分析を行った. 関心領域は統合失調症による変化は起きにくく, 加齢性による変化を呈しやすいとされる A; 両側上頭頂葉, B; 両側後頭葉と, 統合失調症で萎縮することが知られている C; 両側島, D; 内側前頭葉, E; 第3脳室の計8箇所を設置した(図2). ステッ

プワイズ法により右島, 内側前頭葉, 右頭頂葉, 第3脳室の容量を判別分析に用いることとなった. 判別係数はそれぞれ-8.7, -10.3, 19.7, 4.9であり, 定数は1.2であった. 第1被験者群を対象とした判別分析では統合失調症群を0.76の正解率で, 健常群を0.72の正解率で判別した ($F=8.40$; $df=4, 138$; $p<0.001$; Wilksのラムダ=0.80)(図3a). 第2被験者群の右島, 内側前頭葉, 右頭頂葉, 第3脳室の容量をこの判別関数に代入した結果, 統合失調症群を正解率0.74で, 健常群を0.70の正解率で判別した(図3b).

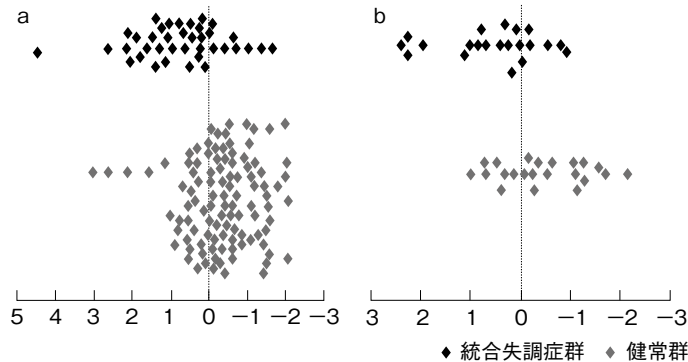


図3 判別得点の分布図

判別分析の結果を示す。0以上が統合失調症、0未満が健常群と判別された症例。

- a：105名の女性健常者と38名の女性統合失調症患者を対象に判別分析を行い、得られた判別得点。
 b：23名の女性健常者と23名の女性統合失調症患者に、先に得られた判別関数を用いた際の判別得点。

II. 考 察

今回の結果から、局所脳形態の変化を複数組み合わせさせて解析を行うことで、女性統合失調症患者と健常女性とを高い感度、特異度をもって判別することが可能であることが明らかとなった。今回用いた全自動の解析手法は、これまでの熟練した研究者による手動での局所脳容積測定の結果と同様の結果を得ることができており、検査者の恣意性を含まない方法であるということが出来る。

まず、女性統合失調症患者において第3脳室や大脳縦裂、両側シルビウス裂の開大や内側前頭葉、上側頭葉、島の萎縮が確認されたが、これは先行の論文が示しているものと同じ結果であった^{9,14}。その後、8箇所設置された関心領域のうちステップワイズ法により右島、右上頭頂葉、内側前頭葉、第3脳室が判別分析に有用と統計的に判断され、これらの独立変数から良好な判別率をもった判別関数を得ることができた。頭頂葉領域では正常加齢性の変化が強くみられることが指摘されており⁸、一方統合失調症に特異的な局所脳形態変化が上頭頂葉では乏しいことも知られている^{7,9,24}。今回の判別関数で正の係数を示した項のみならず、負の係数を示した右上頭頂葉の項が存在したことが、判別率の上昇につながったものと

推測された。また、正常加齢性変化は非優位半球でより強く認められるとする報告があり³、このことが左ではなく右上頭頂葉がステップワイズ法で選択された要因と推測された。同様に右島をふくむ項の係数が内側前頭葉の項と比較して低かった理由もこの点にあるものと思われた。

今回の2つの被験者群はそれぞれ異なるMRI器を用いて画像を収集されており、そのMRI器ごとの画像の歪み補正などは行っていない。しかし第1被験者群、第2被験者群の両群からともに同様の判別率を得ている。これは特定の大脳領域の容量の絶対値ではなく複数領域の形態変化の組み合わせを対象とした解析を行ったためと推測された。このことは、同手法を多施設に適用するにあたり有益な点であると思われた。

現在被験者のMRI情報を標準化する手法として主流となっているのはDiffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie algebra (DARTEL)法であり²、すでにoptimised VBMよりも高い精度で標準化ができることが知られている。しかしDARTEL法とは、被験者群全体から、その群に特異的な平均画像を標準画像として一旦作成し、それに対して被験者画像を変形させていくという過程を繰り返すことによってその高

い変形精度を得ている。つまり2つ以上の対照群の画像を個別に標準化しようとした場合、対照群ごとに一旦は異なる標準脳に合わせ込むこととなる。一方 optimised VBM では SPM に内蔵された標準脳に対して被験者画像を1件ずつ標準化していくので、被験者群数を考慮に入れる必要はない。今回は追試実験まで予定していたため optimised VBM による標準化を選択したが、今後精度の高い標準化法が開発されれば、判別率の上昇につながると期待される。

今回の研究で算出された判別関数の各項は先行論文における統合失調症の特異的形態変化部位に合致するものであった。この無作為的な手法による判別分析は臨床における統合失調症鑑別の補助的な役割を担うことができる可能性が示唆された。

おわりに

——本論文の意義と今後の展望——

今回の論文では女性統合失調症患者と健常女性における判別分析を行ったものであるが、男性での判別にはふれていない。これは健常群においても大脳形態に性差があることが指摘されていることのみならず^{8,18)}、統合失調症では疾患早期におこる脳形態変化および発症後の変化の程度にも性差があることが知られているためである²⁰⁾。今回の検討では罹病期間を制御していないが、女性統合失調症では男性と比較して発症後の脳形態変化がやや緩やかであることなどが¹⁰⁾、男性よりも先に女性における判別分析の開発に成功した要因の1つであろうと推測される。今後は内服薬の影響や罹病期間の違い、さらには性差にも対応できる判別分析法の開発が期待される。

なお、本論文に関して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Ardekani, B. A., Tabesh, A., Sevy, S., et al.: Diffusion tensor imaging reliably differentiates patients with schizophrenia from healthy volunteers. *Hum Brain Mapp*, 32; 1-9, 2011
- 2) Ashburner, J.: A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, 38; 95-113, 2007
- 3) Bonilha, L., Eckert, M. A., Fridriksson, J., et al.: Age-related relative volume preservation of the dominant hand cortical region. *Brain Res*, 1305; 14-19, 2009
- 4) Brett, M., Anton, J. L., Valabregue, R., et al.: Region of interest analysis using an SPM toolbox [abstract]. Presented at the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 2-6, Sendai, Japan. Available on CD-ROM in *Neuroimage*, 16 (2); 2002
- 5) 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
- 6) Giorgio, A., Santelli, L., Tomassini, V., et al.: Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood. *Neuroimage*, 51; 943-951, 2010
- 7) Glahn, D. C., Laird, A. R., Ellison-Wright, I., et al.: Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: Application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biol Psychiatry*, 64; 774-781, 2008
- 8) Good, C. D., Johnsrude, I., Ashburner, J., et al.: Cerebral asymmetry and the effect of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, 14; 685-700, 2001
- 9) Honea, R., Crow, T. J., Passingham, D., et al.: Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry*, 162; 2233-2245, 2005
- 10) Irlé, E., Lange, C., Ruhleder, M., et al.: Hippocampal size in women but not men with schizophrenia relates to disorder duration. *Psychiatry Res*, 192; 133-139, 2011
- 11) Karageorgiou, E., Schulz, S. C., Gollub, R. L., et al.: Neuropsychological testing and structural magnetic resonance imaging as diagnostic biomarkers early in the course of schizophrenia and related psychoses. *Neuroinformatics*, 9; 321-333, 2011
- 12) Kawasaki, Y., Suzuki, M., Kherif, F., et al.: Multivariate voxel-based morphometry successfully differentiates schizophrenia patients from healthy controls. *Neuroimage*, 34; 235-242, 2007
- 13) Leonard, C. M., Kuldau, J. M., Breier, J. I., et al.:

Cumulative effect of anatomical risk factors for schizophrenia : an MRI study. *Biol Psychiatry*, 46 ; 374-382, 1999

14) 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

15) Ota, M., Sato, N., Ishikawa, M., et al. : Discrimination of female schizophrenia patients from healthy women using multiple structural brain measures obtained with voxel-based morphometry. *Psychiatry Clin Neurosci*, 66 ; 611-617, 2012

16) Otsubo, T., Tanaka, K., Koda, R., et al. : Reliability and validity of Japanese version of the Mini-International Neuropsychiatric Interview. *Psychiatry Clin Neurosci*, 59 ; 517-526, 2005

17) Pardo, P. J., Georgopoulos, A. P., Kenny, J. T., et al. : Classification of adolescent psychotic disorders using linear discriminant analysis. *Schizophr Res*, 87 ; 297-306, 2006

18) Pruessner, J. C., Collins, D. L., Pruessner, M., et al. : Age and gender predict volume decline in the anterior and posterior hippocampus in early adulthood. *J Neurosci*, 21 ; 194-200, 2001

19) Smith, C. D., Chebrolu, H., Wekstein, D. R., et al. :

Age and gender effects on human brain anatomy : a voxel-based morphometric study in healthy elderly. *Neurobiol Aging*, 28 ; 1075-1087, 2007

20) Suzuki, M., Nohara, S., Hagino, H., et al. : Regional change in gray and white matter in patients with schizophrenia demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Schizophr Res*, 55 ; 41-54, 2002

21) 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 Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34 ; 10-17, 2010

22) Takayanagi, Y., 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

23) Tisserand, D.J., van Boxtel, M.P., Pruessner, J.C., et al. : A voxel-based morphometric study to determine individual differences in gray matter density associated with age and cognitive change over time. *Cereb Cortex*, 14 ; 966-973, 2004

24) Yu, K., Cheung, C., Leung, M. : Are bipolar disorder and schizophrenia neuroanatomically distinct? An anatomical likelihood meta-analysis. *Front Hum Neurosci*, 26 ; 189, 2010