

慢性統合失調症患者における日本語版 BACS スコアと全脳構造の関連：ボクセル単位形態計測および拡散テンソル画像研究

秀瀬真輔, 太田深秀, 松尾淳子, 石田一希, 平石萌子,
寺石俊也, 服部功太郎, 功刀 浩

Shinsuke Hidese, Miho Ota, Junko Matsuo, Ikki Ishida, Moeko Hiraishi,
Toshiya Teraishi, Kotaro Hattori, Hiroshi Kunugi

統合失調症認知機能簡易評価尺度 (BACS) は、統合失調症の認知機能障害の評価用に開発された簡易テストである。本研究は BACS スコアと全脳構造が関連する可能性を、核磁気共鳴画像法 (MRI) を用いて比較的多症例で調べた。研究の対象は、日本語版 BACS を施行した慢性期の統合失調症患者 116 名 (平均年齢 39.3±11.1 歳, うち男性 66 名) と健常対照者 118 名 (平均年齢 40.0±13.6 歳, うち男性 58 名) で、すべて日本人であった。MRI の容量と拡散テンソル画像のデータは、ボクセル単位形態計測と神経束空間統計でそれぞれ処理した。統合失調症患者群で、健常対照群と比べて、灰白質容量と異方性比率 (FA) 値に有意な低下を認めた。灰白質領域では、患者群において、作業記憶スコアが前部帯状回および内側前頭皮質の容量と有意な正の相関を示した。白質領域では、患者群において、運動速度スコアが脳梁、内包、上放線冠、および上縦束の FA 値と有意な正の相関を示した。一方、健常対照群では、灰白質と白質領域に有意な相関はみられなかった。本研究の結果は、日本語版 BACS の作業記憶と運動速度スコアが統合失調症患者の脳構造変化に関連することを示唆する。

<索引用語：灰白質, 構造 MRI, 全脳解析, 日本語版 BACS, 白質>

はじめに

統合失調症は、陽性症状、陰性症状に加えて、認知機能障害に特徴づけられる精神疾患である¹⁶⁾。統合失調症認知機能簡易評価尺度 (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia : BACS) は、統合失調症で特徴的に障害される認知機能の評価するために設計された簡便なツールである¹⁰⁾。統合失調症の認知機能障害と脳構造異

常の関連を核磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging : MRI) で調べた一連の研究があり²⁾、統合失調症に関連する白質領域の異常が、拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging : DTI) で検出されることが報告されている³⁾。全脳神経束空間統計 (tract-based spatial statistics : TBSS) による白質の研究では、25 名の統合失調症患者で精神科認知障害スクリーニング (Screen

著者所属：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

本論文は PCN 誌に掲載された最新の研究論文⁵⁾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。

for Cognitive Impairment in Psychiatry : SCIP) の処理速度スコアが局所的な異方性比率 (fractional anisotropy : FA) 値と正に相関し⁹⁾, 17 名の統合失調症患者で MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) コンセンサス認知機能評価バッテリー (MATRICS Consensus Cognitive Battery : MCCB) の処理速度, 言語学習, 視覚学習スコアが局所的な FA 値と正に相関した¹²⁾. 全脳ボクセル単位形態計測 (voxel-based morphometry : VBM) による研究では, 17 名の統合失調症患者で BACS の作業記憶, 注意, 実行機能スコアが灰白質領域の容量と正に相関したが¹⁹⁾, BACS スコアと DTI の関連についてはまだ報告がない.

1. 研究の位置づけ

MRI を用いた認知機能と灰白質および白質の全脳相関分析は, 包括的認知機能バッテリー SCIP, MCCB, BACS を用いて, アメリカ, アジア (中国), スペインで行われた^{9,12,19)}. しかし, それらの結果には差異がみられた. そのため, より多症例で灰白質と白質の両方を解析することは重要であり, 有効なデータの蓄積に貢献すると考えた. 本研究は, 比較的多症例の統合失調症患者と健常対照者において, 全脳 VBM および DTI で BACS スコアと脳構造に関連が見出されることを仮説とした. また, これまで報告された知見がアジア (日本) の患者で再現されるか検証することを目的とした.

I. 研究の方法および結果

1. 方法

1) 被験者と臨床評価

慢性期の統合失調症患者 116 名と (平均年齢 39.3 ± 11.1 歳, うち男性 66 名) と年齢と性別がマッチした健常対照者 118 名 (平均年齢 40.0 ± 13.6 歳, うち男性 58 名) を対象とした. 対象者はすべて 65 歳未満の日本人であった. 日本語版 Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)¹⁴⁾ を用いて, 精神科医が I 軸の精神疾患をス

クリーニングした. 診断は, 精神疾患の診断・統計マニュアル (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM) 第 4 版の基準¹⁾ に準拠した. 研究プロトコルは国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会で承認された. すべての参加者から研究への同意が書面で取得され, 参加者のプライバシーは保護された. データは最新版ヘルシンキ宣言²¹⁾ に従い収集された. 認知機能は日本語版 BACS (BACS-J)⁸⁾ を用いて, 臨床心理士が評価した.

2) MRI データの収集と処理

1.5 テスラ MAGNETOM Symphony Scanner (Siemens, Erlangen, Germany) で, 三次元 T1 強調画像と拡散強調画像が撮像された. VBM は Statistical Parametric Mapping (SPM) 12 内で VBM8 ツールボックスを用いて行われた¹¹⁾. DTI の測定値は TBSS で計算された¹⁸⁾. VBM 解析の有意水準はピークレベル $P < 0.001$ (未補正) およびクラスターレベル $P < 0.05$ [FDR (false discovery rate) 補正] に設定した. DTI からスケルトン化された FA 値は, Functional MRI of the Brain Software Library (FSL) の randomize メニューにおける 10,000 permutation で補正され, 有意水準は $P < 0.05$ [FWE (family-wise error)] に設定した. 灰白質容量と白質 FA 値の患者群と健常対照群の差異は, 年齢と性別を統制して比較した. BACS-J スコアと局所的な灰白質容量と白質 FA 値の相関解析は, 患者で年齢・性別・向精神薬使用を, 健常対照者で年齢・性別を統制して行った.

2. 結果

1) VBM による灰白質解析

患者群で健常対照群と比べて容量が有意に減少した灰白質領域が前頭, 側頭, 傍辺縁皮質, および視床にみられたが (ピークレベル $t = 10.81$, クラスターレベル FDR 補正 $P \ll 0.001$, 図 1 上段), 有意に上昇した領域はみられなかった. その領域内で, 患者群で BACS-J の作業記憶スコアは前部帯状回および内側前頭皮質からなるクラスター容

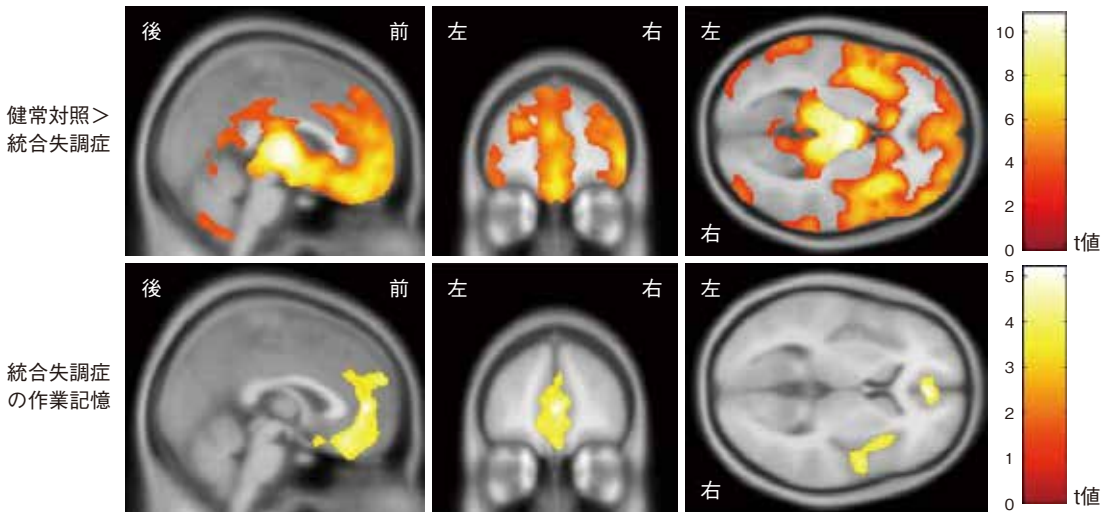


図1 統合失調症患者群で健常対照群と比べてより低い容量を呈した灰白質領域（上段）および統合失調症患者群でその容量がBACS-Jで測定される作業記憶と関連した灰白質領域（下段）
（文献5より和訳して引用）

量と有意に正に相関したが（ピークレベル $t=5.19$ ，クラスターレベル FDR 補正 $P \ll 0.001$ ，図1下段），健常対照群では有意に相関しなかった．その他のBACS-Jスコアは，患者群と健常対照群で，局所的な灰白質容量と有意に相関しなかった．

2) TBSSによる白質解析

DTIでは，患者群で健常対照群と比べて白質領域のFA値が広範性に有意に低下していた（FWE補正 $P < 0.05$ ，図2上段）．患者群でBACS-Jの運動速度スコアが白質FA値と広範性の領域（脳梁，内包，上放線冠，および上縦束）で有意に正に相関したが（FWE補正 $P < 0.05$ ，図2下段），健常対照群では有意に相関しなかった．その他のBACS-Jスコアは，患者群と健常対照群で，局所的な白質FA値と有意に相関しなかった．

II. 考 察

—本論文の意義—

BACS-Jスコアと全脳構造の関連を比較的多症例で調べ，BACS-Jの作業記憶スコアは，統合失調症患者において前部帯状回・内側前頭皮質の灰白質容量と，運動速度スコアは脳梁・内包・上放線冠・上縦束の白質FA値と関連していた．本研

究は，BACS-Jで測定される認知機能障害と脳構造の相関関係を，日本人の統合失調症患者で初めて明らかにした．

患者で灰白質容量が減少した脳領域は，メタアナリシス⁴⁾やメタレビュー¹⁷⁾で報告されていた前頭，側頭，傍辺縁皮質，および視床などの領域と一致していた．灰白質容量が減少した領域のうち，前部帯状回および内側前頭皮質が，慢性統合失調症患者における作業記憶スコアの構造的基盤として示唆された．運動速度スコアは，患者で広範性に減少した脳梁，内包，上放線冠，上縦束の白質統合性と関連していた．統合失調症における白質統合性の障害のなかで，脳梁の運動線維は両半球の一次運動野を結び²⁰⁾，内包と上放線冠の大線維は運動皮質を基底核や脊髄と結び¹³⁾，上縦束の反回線維は頭頂皮質と運動前皮質を相互接続する¹⁵⁾という報告がある．統合失調症でこれらの白質線維の統合性が障害されることで運動速度が障害されることが示唆された．この結果は，著者らの統合失調症患者の手先の巧緻運動が白質のDTI測定値と相関するという続報と一致していた⁶⁾．一方，BACS-Jの言語記憶，文字流暢，言語流暢，注意，実行機能，総合スコアと脳構造に

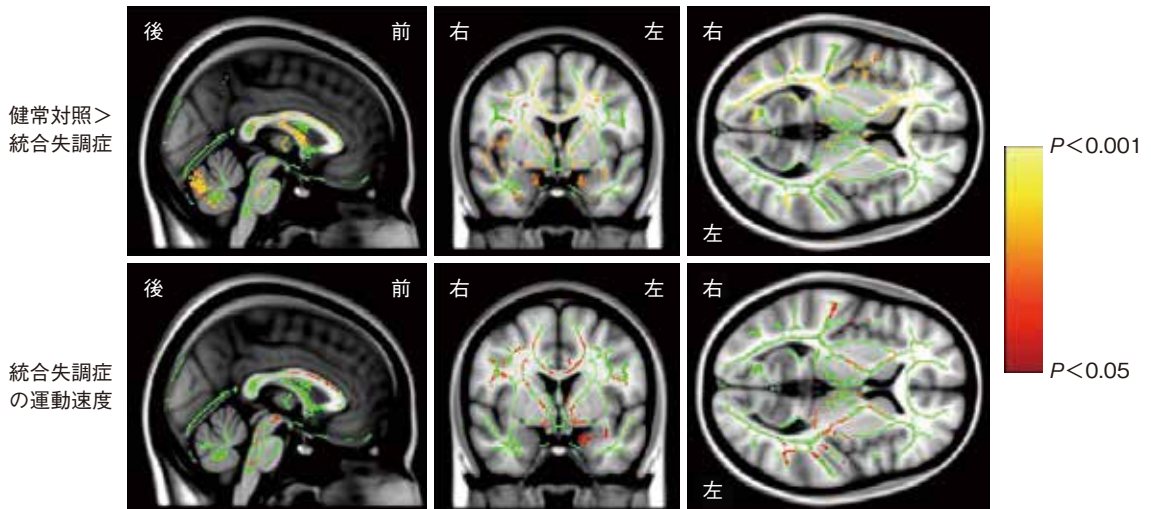


図2 統合失調症患者群で異方性比率値が減少した白質領域 (上段) および統合失調症患者群で異方性比率値がBACS-Jで測定される運動速度に関連した白質領域 (下段)
(文献5より和訳して引用)

は相関がなく、SCIP⁹⁾、MCCB¹²⁾、BACS¹⁹⁾による、アメリカ、アジア (中国)、スペインの知見は、アジア (日本) の患者では再現されなかった。その理由は明確ではないが、統合失調症の神経心理的異質性による可能性がある。健常対照者で、BACS-J スコアと灰白質および白質構造に相関がなかったことは、BACS-J スコア、灰白質容量、白質 FA 値が患者と比べて十分に高かったことによる天井効果を示唆した。

リミテーションとして、本研究は年齢、性別、薬物の効果を統制した解析を行ったが、相関がみられたのは一部の BACS-J スコアであったため、統合失調症の認知機能障害に寄与する脳構造とは別の多くの因子の存在が示唆された。関連して、著者らは BACS-J スコアと握力が正に、体格指数が負に相関することを報告している⁷⁾。また、本研究は比較的長い罹病期間の患者群を対象としており、慢性の経過や治療が、結果に影響した可能性がある。初回エピソードの統合失調症患者の研究が、その可能性を除外するうえで有用と考えられる。

おわりに

— 展 望 —

本研究は、統合失調症の認知機能障害と脳構造変化の関係を、包括的認知機能検査バッテリーと全脳解析で総合的に調べた。精神疾患と高次脳機能への著者の関心から、統合失調症の認知機能の器質的基盤に着目して研究を始めたが、関連する局所解析研究は数多くあり、全脳解析に焦点を絞って引用するように工夫した。結果として、本研究は、患者群、健常対照群ともに 100 名以上の参加者からなる単一施設として最多症例の全脳解析となった。統計学的に第一の過誤、第二の過誤はともに症例数の影響を受けることから、今後は多施設によるより大規模な脳画像研究が重要になると考えられる。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed (DSM-IV). American Psychiatric Association, Washington, D. C., 1994 (高橋三郎, 大野 裕, 染矢俊幸訳 : DSM-IV 精神疾

患の診断・統計マニュアル. 医学書院, 東京, 1995)

- 2) Antonova, E., Sharma, T., Morris, R., et al. : The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia : a selective review. *Schizophr Res*, 70 (2-3) ; 117-145, 2004
- 3) Fitzsimmons, J., Kubicki, M., Shenton, M. E. : Review of functional and anatomical brain connectivity findings in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 26 (2) ; 172-187, 2013
- 4) 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 (9) ; 774-781, 2008
- 5) Hidese, S., Ota, M., Matsuo, J., et al. : Association between the scores of the Japanese version of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia and whole-brain structure in patients with chronic schizophrenia : a voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 71 (12) ; 826-835, 2017
- 6) Hidese, S., Ota, M., Sasayama, D., et al. : Manual dexterity and brain structure in patients with schizophrenia : a whole-brain magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 276 ; 9-14, 2018
- 7) Hidese, S., Matsuo, J., Ishida, I., et al. : Relationship of handgrip strength and body mass index with cognitive function in patients with schizophrenia. *Front Psychiatry*, 9 ; 156, 2018
- 8) Kaneda, Y., Sumiyoshi, T., Keefe, R., et al. : Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia : validation of the Japanese version. *Psychiatry Clin Neurosci*, 61 (6) ; 602-609, 2007
- 9) Karbasforoushan, H., Duffy, B., Blackford, J. U., et al. : Processing speed impairment in schizophrenia is mediated by white matter integrity. *Psychol Med*, 45 (1) ; 109-120, 2015
- 10) Keefe, R. S., Goldberg, T. E., Harvey, P. D., et al. : The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia : reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res*, 68 (2-3) ; 283-297, 2004
- 11) Kurth, F., Luders, E., Gaser, C. : VBM8 Toolbox Manual. 2010 (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm8/vbm8-manual.pdf>) (参照 2018-09-18)
- 12) Liu, X., Lai, Y., Wang, X., et al. : Reduced white matter integrity and cognitive deficit in never-medicated chronic schizophrenia : a diffusion tensor study using TBSS. *Behav Brain Res*, 252 ; 157-163, 2013
- 13) Moeller, K., Willmes, K., Klein, E. : A review on functional and structural brain connectivity in numerical cognition. *Front Hum Neurosci*, 9 ; 227, 2015
- 14) Otsubo, T., Tanaka, K., Koda, R., et al. : Reliability and validity of Japanese version of the Mini-International Neuropsychiatric Interview. *Psychiatry Clin Neurosci*, 59 (5) ; 517-526, 2005
- 15) Ptak, R. : The frontoparietal attention network of the human brain : action, saliency, and a priority map of the environment. *Neuroscientist*, 18 (5) ; 502-515, 2012
- 16) Reichenberg, A. : The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*, 12 (3) ; 383-392, 2010
- 17) Shepherd, A. M., Laurens, K. R., Matheson, S. L., et al. : Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*, 36 (4) ; 1342-1356, 2012
- 18) Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., et al. : Tract-based spatial statistics : voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, 31 (4) ; 1487-1505, 2006
- 19) Suazo, V., Diez, Á., Montes, C., et al. : Structural correlates of cognitive deficit and elevated gamma noise power in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 68(3) ; 206-215, 2014
- 20) Wahl, M., Lauterbach-Soon, B., Hattingen, E., et al. : Human motor corpus callosum : topography, somatotopy, and link between microstructure and function. *J Neurosci*, 27 (45) ; 12132-12138, 2007
- 21) World Medical Association : World Medical Association Declaration of Helsinki : ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 310 (20) ; 2191-2194, 2013