

## 統合失調症を脳画像で診断するための VBM

川崎康弘<sup>1</sup>, 鈴木道雄<sup>2</sup><sup>1</sup>金沢医科大学精神神経科学 <sup>2</sup>富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学講座

## はじめに

統合失調症の疾病概念を確立した Kraepelin は、患者は前頭葉と側頭葉に病的な侵襲を被っており、臨床症状を脳機構と結びつけて理解することができる」と述べている。しかしながら 20 世紀前半の研究総括ともいえる 1952 年の国際神経病理学会において、気脳写などの脳画像を含むさまざまな組織・形態学的所見は、疾病特異性に乏しく健常者でも認められる範囲を越えないとされたため、「統合失調症患者の脳に病理変化は見られない」と結論されるに至った。Plum が「神経病理学者の墓場」と称した脳研究の衰退期に新たな道標を示したのは、1976 年の X 線 computed tomography (CT) をもちいた Johnstone ら<sup>1)</sup>による脳室拡大所見の報告である。その後、脳室拡大を多くの CT 研究が追認するにおよんで、脳イメージングは再び統合失調症の脳病理の解明に向けてルネサンスを迎えることとなった。

## 形態画像研究

90 年代に入ると magnetic resonance imaging (MRI) の普及により脳部位を解剖学的に細分化し、灰白質と白質を分割して評価する詳細な

検討が可能となった。MRI を用いた形態脳画像研究における解析法には、手書き manual tracing により関心領域を設定する region of interest (ROI) 法と voxel-based morphometry (VBM) に代表される統計画像解析がある。統合失調症患者における脳形態変化は Alzheimer 病をはじめとする進行性の脳変性疾患に比べて軽度である。変化は全脳にわたって認められるも相対的に前頭-側頭領域において顕著である。Shenton ら<sup>2)</sup>が報告した ROI 法による研究 193 編のレビューによると、海馬、上側頭回などの側頭葉灰白質の体積減少は一貫しており、下前頭回、眼窩野、前部帯状回などの前頭領域の体積減少の報告が複数の施設からなされているという。ROI 法による研究 100 編のメタ解析を行った Davidson と Heinrichs<sup>3)</sup>によると、effect size からみた体積減少は右海馬-0.58、左海馬-0.55、左上側頭回-0.55、左右あわせた前頭葉-0.44 の順に顕著であった。

VBM を中心とした統計画像解析では 15 研究のメタ解析を Honea ら<sup>4)</sup>が報告しており、多くの脳部位での体積減少が報告されているが、左上側頭回と左内側側頭葉は半数以上の研究で体積減少を認めることから主要な病変部位であると述べている。また Ellison-Wright ら<sup>5)</sup>

第 39 回日本磁気共鳴医学会大会シンポジウム 4「精神疾患における脳 MRI 解析研究」における講演をまとめたものである。

キーワード schizophrenia, neuroimaging, voxel-based morphometry

は初回エピソードの患者群と慢性患者群に分けて健常者との比較を行った合計 27 研究のメタ解析を行っている。両患者群ともに体積減少が見られたのは視床、左扁桃体領域、両側の島回、前部帯状回であった。慢性患者の方がより広範な体積減少がみられるが、両側の尾状核頭部だけは初回エピソード患者で減少していた。統計画像解析研究結果からメタ解析を行うには activation likelihood estimation (ALE) という機能画像研究で用いられる方法を応用している。この方法を用いれば三次元の標準脳上に、統計学的に有意であると報告されたピーク座標を図示することができ、近傍に有意であるとされた座標が多いほど所見が確からしいと判定できる。

近年、精神病の早期介入が推進され、発症前駆状態における脳形態変化に関心がよせられている。いまのところ、精神病の前駆状態を診断する明らかな手がかりがないため、精神病を発症するリスクが高い状態 at risk mental state (ARMS) を特定する操作的基準を設けて、統合失調症を中心とした精神病の前駆状態にある対象を絞り込む方法が国際的に普及しつつある。この ARMS 対象に予防的介入を行っているメルボルンの臨床プロジェクトから、精神病発症前後の脳形態変化に関する研究が報告されている。Panteris ら<sup>6)</sup>は VBM を用いて全脳における解析を行っているが、発症群では発症しなかった群に比べ、右の海馬・海馬傍回、上側頭回、下前頭回、両側の帯状回で灰白質減少がみられた。発症前後の同一例の追跡研究では、発症前に比べて左の海馬傍回・紡錘状回、眼窩前頭葉、小脳、両側の帯状回に進行性灰白質減少を認めた。Borgwardt ら<sup>7)</sup>の VBM を用いた検討では、2年の経過の後に統合失調症を発症した対象はそうでない対象に比べて、左の上側頭回後方部と島、後部帯状回と楔前部の灰白質減少、発症群で右の島と上側頭回前方部の灰白

質により減少がみられた。

## 診断への応用

統合失調症における脳形態異常は、ある程度特徴的な脳内分布を示すので、複数の脳部位の計測値の組み合わせにより、統合失調症患者と健常者の判別が可能かもしれない。このような考えに基づいて、Leonard ら<sup>8)</sup>は、33名の男性健常対照者と37例の男性統合失調症患者を対象に、MRIによる判別を試みている。彼らが指標としたのは、大脳半球体積、第三脳室容積(左右別)、各種脳溝の目印位置(帯状溝後節の前端、下前頭溝後端、シルビウス裂後水平枝後端)である。これら10変数による判別分析により、健常対象者の79%、統合失調症患者の76%が正しく判別された。

筆者らも Nakamura ら<sup>9)</sup>が臨床応用を念頭に置いた解析を行っており、対象は健常対照者47(男性25, 女性22)名と統合失調症患者57(男性30, 女性27)例である。前交連-後交連線(AC-PC line)に垂直で乳頭体をよぎる3枚の冠状断画像から、左右合わせて14部位の面積を計測し、計測値を用いて健常対照者と統合失調症患者の判別分析を行った。判別分析の結果、男性では、第三脳室、右側脳室体部、左上側頭回白質、大脳縦裂、左シルビウス裂、左側脳室体部、右上側頭回白質、右シルビウス裂が判別分析の変数として選択された。男性健常者の25名中20名(80%)、男性患者の30例中24例(80%)が正しく判別された。女性では、左シルビウス裂、左側脳室下角、左上側頭回白質、左側頭葉、右側頭葉、右上側頭回灰白質が選択され、女性健常者の22名中19名(86.4%)、女性患者の27例中21例(77.7%)が正しく判別された。

定量評価法として従来から用いられている関心領域法は、測定者間や試行-再試行間の計測

2012年2月10日受理

別刷請求先 〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1 金沢医科大学精神神経科学 川崎康弘

値変動を小さくするために、関心領域の設定基準を厳密に定義する必要があり、またそれを厳格に遵守する必要がある。臨床応用の段階で測定を無作為化するにはダミー例を必要とするだろう。したがって測定所要時間などの物理的な労力を無視することはできない。これらの困難を克服して得られたのが上述の所見であるが、MRIによる判別はかなりの程度で可能であり、客観的補助診断法に応用できる可能性が示されたといえるだろう。

筆者らのVBMによる検討<sup>10)</sup>では、罹病期間3.5年と比較的病初期にある統合失調症患者21(男性12,女性9)例と健常者42(男性24,女性18)名の灰白質の相対値(gray matter concentration)を比較した。平均年齢は統合失調症患者群25.0(4.9)歳、健常者群25.5(6.8)

歳であった。健常者と比較した灰白質の減少部位を標準脳座標上に示した(Fig. 1)が、健常者群と比べて患者群では、第三脳室周囲やシルビウス裂の吻側部周囲、内側側頭葉領域の灰白質に有意な減少が認められた。シルビウス裂周囲の変化は左半球に強く、下前頭回や島回、上側頭回などの領域を含んでいる。さらに、内側前頭葉領域の灰白質減少が顕著で、背外側前頭葉領域にも変化がおよんでいた。

群間比較で示された所見が個々の症例の形態変化を反映しているか検討するために、21例の症例ごとに健常者42名と比較するsingle case analysis<sup>11)</sup>を行った。典型的と思われる8例をFig. 2に示したが、Fig. 1に示されたSPMの群間比較の結果と類似した灰白質減少パターンが患者の各例においても認められてい

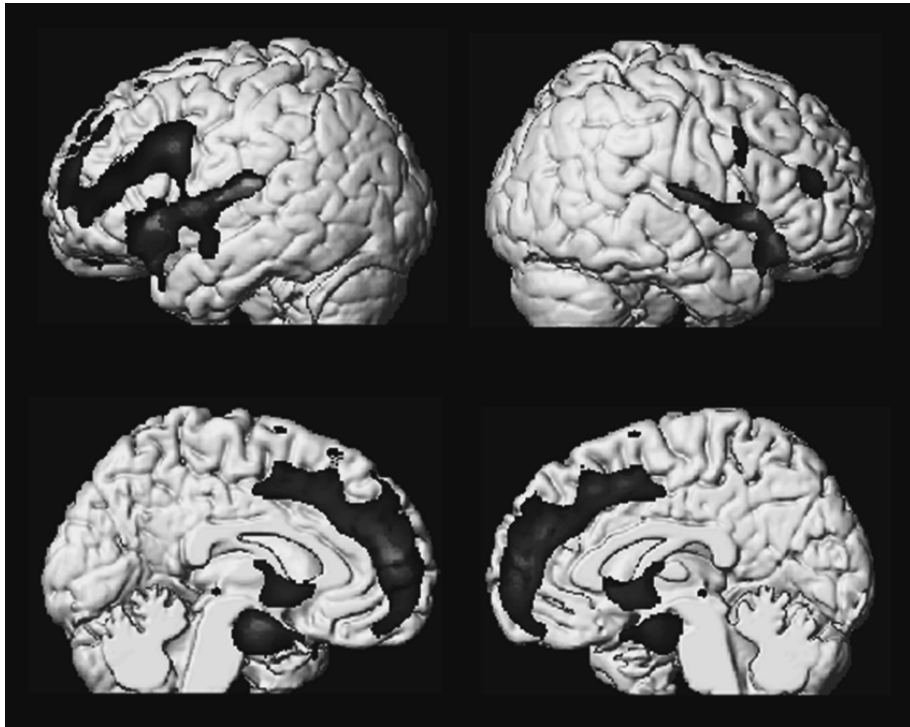


Fig. 1. Glass brain showed decreased gray matter concentration in schizophrenia patients compared to healthy subjects demonstrated by voxel-based morphometry.

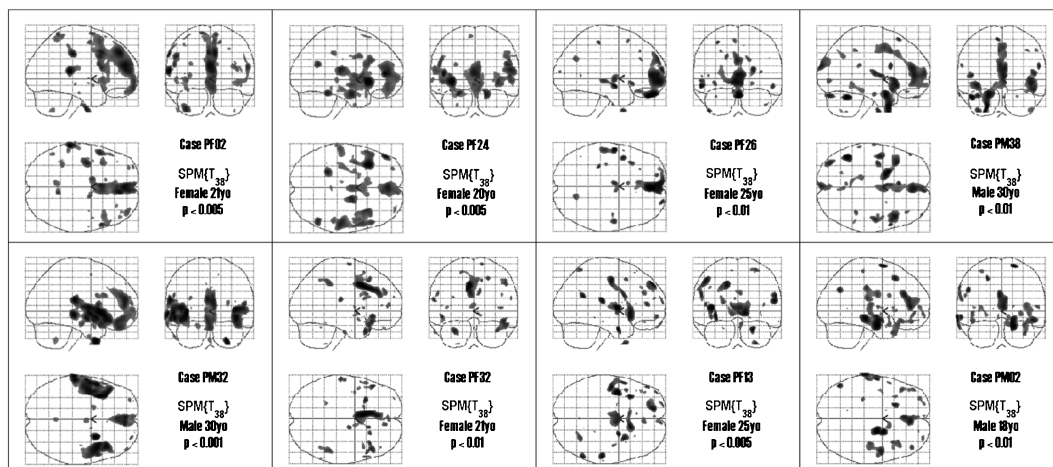


Fig. 2. Glass brain showed decreased gray matter concentration pattern of individual schizophrenia patient demonstrated by single case analysis of voxel-based morphometry.

る。注意すべきことは uncorrected P 値が 0.001 から 0.01 と各例において有意水準によるピークボクセルの表示条件が異なっていることである。このことは、灰白質減少の程度が各例によって異なるものの、統合失調症患者は一定した灰白質減少の部位分布を呈しており、このパターンにより患者と健常者を識別できる可能性を示唆している。

VBM による群間比較ではボクセルごとに検定を行うが、ボクセル間すなわち脳部位間の関連性は問わない単解析の繰り返しであり、ボクセルごとの識別感度は関心領域法とさほど変わらない。そこで、ボクセル間の関連性、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方法を考案した。この方法をもちいれば、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一定のパターンをもっていれば、特定の群に含まれると判定できるため、識別感度が高まることが期待される。そこで SPM の拡張プログラムである MM toolbox (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/ext/#MM>) を用いて、統合失調症患者と健常者の判別を行った<sup>12)</sup>。対象は、第 1 群として、説明と同

意が得られた男性の健常対照者 30 名 (平均年齢 25.4 歳) と統合失調症患者 30 例 (平均年齢 24.7 歳)、第 2 群として、男性の健常対照者 16 名 (平均年齢 24.0 歳) と統合失調症患者 16 例 (平均年齢 28.6 歳) である。標準的な VBM により第 1 群の患者と健常者の間で群間比較を行い、その違いを最もよく表す灰白質分布パターンを MM toolbox によって抽出した。その結果、第 1 群から得られた灰白質パターン (eigenimage) は前頭前野、島、側頭葉、視床などが正に加重され、被殻や小脳が負に加重されていた。その eigenimage の表現値は、健常者が正、統合失調症患者が負の値を取り、その平均は健常者 0.4、統合失調症患者 -0.4 であった。また、これにより健常者の 30 名中 27 名 (90%)、統合失調症患者の 30 例中 27 例 (90%) が正しく判別された。この eigenimage を第 2 群に適用したところ、表現値の平均は健常者 0.4、統合失調症患者 -0.3 であり、健常者の 16 名中 13 名 (81%)、統合失調症患者の 16 例中 14 例 (87%) が正しく判別された。すなわち感受性が 87%、特異性が 81% であった。

ペンシルバニア大学の Davatzikos ら<sup>13)</sup>は、上記の方法と基本的に共通の考え方にに基づき、多変量解析による形態学的特徴のパターンを用いて、MRI の統合失調症の補助診断法としての可能性を検討した結果を発表している。彼らは、69 例の統合失調症患者(男性 46, 女性 23)と健常対照者 79 名(男性 41, 女性 38)から得た T1 強調画像を、deformation-based morphometry により解析した。灰白質、白質、脳室の体積の群間比較を行うとともに、すべてのボクセルの非線形多変量解析による 2 群の判別を試みた。Jackknife 法による検証の結果は、男女合わせた場合の感受性は 87%、特異性は 74%、男性のみの感受性は 78%、特異性は 91%、女性のみの感受性は 87%、特異性は 74%であった。

#### 今後の課題

ある検査を診断指標とみなすためには、患者と健常者の分離が良好であるという精度の高さが求められる。すなわち測定結果の変動性を、できる限り減少ないし修正することが必要である。変動性の原因としては測定技術の限界による変動性と、被験者に関連した要因の変動性の二つがある。前者を解決する実現可能な方法は、最適化・標準化された測定法や解析法を共有することである。被験者に関連した変動性は、複数の要因をもつために事前の統制が困難で結果の解釈を複雑にしているが、以下のようなものを考慮する必要がある。第一は疾患特異性に関連した変動性である。統合失調症の場合は気分障害など他の精神障害を含め、どの程度判別ができるかを検討する必要がある。また、栄養障害や頭部外傷など疾病の病理と直接関連しない脳形態変化が重畳する症例もあるであろう。第二は脳形態の縦断的变化など疾病そのものによって生ずる変動性である。統合失調症においては、前駆症状を呈する時期から初回エピソードにかけて(いわゆる臨界期において)、

脳形態変化が進行することが示唆されている。また最近、抗精神病薬投与に関連した脳体積の変化が報告されている。

確実な診断基準となるようなデータの集積には、これらの要因を統制した対象を募ることが不可欠である。また、これらの要因を有した対象からは、相関解析を通じて疾患の経過や服薬の影響による脳形態の縦断的变化を評価することもできるだろう。さらには、症例が疾病経過のどの段階に位置しており、どのような経過を取ると予測されるかを、共変量を組み込んだ統計画像解析法を用いて推定することも可能かもしれない。

#### 文 献

- 1) Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, et al.: Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 1976; 2: 924-926
- 2) Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW: A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49: 1-52
- 3) Davidson LL, Heinrichs RW: Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2003; 122: 69-87
- 4) Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE: Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2233-2245
- 5) Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, et al.: The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1015-1023
- 6) Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, et al.: Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003; 361: 282-288
- 7) Borgwardt SJ, Riecher-Rossler A, Dazzan P, et

- al. : Regional gray matter volume abnormalities in the at risk mental state. *Biol Psychiatry* 2007 ; 61 : 1148–1156
- 8) Leonard CM, Kulda JM, Breier JI, et al. : Cumulative effect of anatomical risk factors for schizophrenia : an MRI study. *Biol Psychiatry* 1997 ; 46 : 374–382
- 9) Nakamura K, Kawasaki Y, Suzuki M, et al. : Multiple structural brain measures obtained by three-dimensional MRI to distinguish between schizophrenia patients and normal subjects. *Schizophrenia Bull* 2004 ; 30 : 393–404
- 10) Kawasaki Y, Suzuki M, Nohara S, et al. : Structural brain differences in patients with schizophrenia and schizotypal disorder demonstrated by voxel-based morphometry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004 ; 254 : 406–414
- 11) Woermann FG, Free SL, Koepp MJ, et al. : Voxel-by-voxel comparison of automatically segmented cerebral gray matter—A rater-independent comparison of structural MRI in patients with epilepsy. *Neuroimage* 1999 ; 10 : 373–384
- 12) Kawasaki Y, Suzuki M, Kherif F, et al. : Multivariate voxel-based morphometry successfully differentiates schizophrenia patients from healthy controls. *Neuroimage* 2007 ; 34 : 235–242
- 13) Davatzikos C, Shen D, Gur RC, et al. : Whole-brain morphometric study of schizophrenia revealing a spatially complex set of focal abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 2005 ; 62 : 1218–1227

## **Voxel-based Morphometry as a Promising Tool for the Diagnosis of Schizophrenia**

Yasuhiro KAWASAKI<sup>1</sup> and Michio SUZUKI<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>Department of Neuropsychiatry, Kanazawa Medical University  
1-1 Daigaku, Uchinada, Ishikawa 920-0293*

*<sup>2</sup>Department of Neuropsychiatry, University of Toyama Graduate School  
of Medicine and Pharmaceutical Sciences*

In the first half of the last century, following Alzheimer's reports, schizophrenia was the subject of some 200 neuropathological studies. Differences observed in the brains of patients with schizophrenia were believed to be due to pre- or postmortem changes unrelated to the disease. In this review we emphasize that recent advances in neuroimaging techniques allow precise evaluation of the etiology of schizophrenia. Several meta-analyses of brain abnormalities in patients with schizophrenia have found larger ventricles, reversed asymmetry in the superior temporal gyrus, and smaller volume of the frontal and temporal lobes and limbic system. Association has been postulated between psychotic state and patterns of subtle gray matter abnormalities. Although current operational diagnostic systems for schizophrenia are based solely on clinical manifestations, it has been suggested that multiple laboratory tests permits more refined classification of mental disorders and improves homogeneity and etiologic validity. We introduce several techniques for analyzing the entire brain structure, such as voxel-based morphometry by using statistical parametric mapping (SPM, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), freeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>), and FMRIB's Software Library (FSL; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/index.html>) and emphasize their clinical feasibility.