



## Voxel-based structural MRI study of patients with early-onset schizophrenia

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2017-01-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 吉原, 雄二郎 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/794">http://hdl.handle.net/10271/794</a>

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 532号	学位授与年月日	平成21年 3月18日
氏名	吉原 雄二郎		
論文題目	Voxel-based structural MRI study of patients with early-onset schizophrenia (若年発症型統合失調症の画素準拠性形態 MRI 研究)		

博士(医学) 吉原 雄二郎

## 論文題目

Voxel-based structural MRI study of patients with early-onset schizophrenia

(若年発症型統合失調症の画素準拠性形態 MRI 研究)

## 論文内容の要旨

[はじめに]

統合失調症の症状は大きく2つに分けられる。陽性症状と陰性症状である。陽性症状とは、病前にはなかった症状が現れるというほどの意味で、簡単には、幻覚や妄想を指している。陰性症状とは、健康なときの特性が失われるという意味で、具体的には、豊かな感情表現が失われること（感情の平板化）、考えがまとまりにくく、複合的な思考が困難になること（思考の貧困化）、意欲が低下すること（意欲の欠如）などの症状を指している。統合失調症は典型的には成人初期に発症する（成人発症型統合失調症）。しかし、その割合は少ないが、18歳以下で発症する統合失調症（若年発症型統合失調症）がある。一般に、若年発症型は成人発症型よりも症状が重く、両者の病態発生のメカニズムは必ずしも同じではないと考えられる。

さて、統合失調症の病態研究の中で、最も精力的に研究されてきたものに、MRI（磁気共鳴画像）の計測技術を応用した形態MRI (structural MRI) 研究がある。成人発症型統合失調症で多くの知見が蓄積され、灰白質と白質の容積が減少していることについては一致した見解が得られている。より具体的には、灰白質の容積減少は上側頭回、前頭葉、側頭葉内側部などで、また、白質の容積減少は内包、下縦束、鉤状束、前頭葉、脳梁などで著明である。症状との関連性も調査されており、陽性症状が重度であるほど、上側頭回、島、紡錘状回、海馬傍回の容積が減少し、また、陰性症状が重度であるほど前頭葉の容積が減少しているという。

一方、容積MRIを用い、健常者の脳の発達を長期追跡した最近の研究により、小児期から成人初期における脳の発達は脳部位によって大きな差異があることが明らかとなっている。したがって、若年発症型統合失調症の容積MRI所見は成人発症型統合失調症とは異なっていることが推測される。しかし、若年発症型統合失調症で検討したものは極めて限定されており、わずかに、上側頭回、前頭葉、側頭葉内側の灰白質容積が減少しているとする報告があるにすぎない。そこで、我々は、若年発症型統合失調症を対象に容積MRI研究を行い、症状との関連性について検討した。

[対象者ならびに方法]

18歳以下発症の統合失調症患者18名（男性9名、女性9名）と、年齢、性別をマッチさせた健常者18名を調査対象とした。対象者には本研究の方法と目的に関して十分な説明を行い、参加者本人とその両親から文書により同意を得た。陽性症状と陰性症状はPANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) により評価した。

1.5 テスラ GE 社製 MRI スキャナを用いて、全脳の横断像のプロトン密度強調画像と T2 強調画像を撮像し、BAMM (Brain Analysis Morphological Mapping) ソフトウェアにより解析した。解析内容は次のようである。

1. 患者群と健常者群間の灰白質と白質の容積を t 検定により比較した。また、CSF（脳脊髄液）容積についても同様の検討を行った。
2. 患者群と健常者群の灰白質と白質の容積を、撮像時の年齢、性別、全脳容積を変量とした

共分散分析 (ANCOVA) を用い、画素 (voxel) 単位で比較した。

- 患者群で、PANSS の評価値と脳容積の関係を、灰白質と白質について一般線形モデルにより解析した。

#### [結果]

- 患者群と健常者群間の灰白質と白質の容積比較：
 

患者群では、健常者群と比較して灰白質、白質の容積はそれぞれ 5.5 %、3.9 % 減少し、CSF 容積は 11.5 % 増加していた。
- 患者群と健常者群間の灰白質と白質の画素単位の容積比較：
 

灰白質容積については、健常者群と比較して、患者群の左海馬傍回、左下前頭回、左上側頭回で有意な減少を認めた。白質容積については、健常者群と比較して、患者群の左内包後脚、左下縦束において有意な減少を認めた。
- 患者群における PANSS と脳容積の関係：
 

陽性症状が重度であるほど、両側後帯状回の灰白質容積が減少していた。また、陽性症状が重度であるほど、小脳虫部の白質容積が増大し、小脳半球と橋の白質容積が減少していた。一方、陰性症状が重度であるほど、右視床の灰白質容積が増大していた。

#### [考察]

本研究から、若年発症型統合失調症では、灰白質と白質の容積が減少していることが示された。これに対し、若年発症型統合失調症の CSF 容積は拡大していた。この結果は、成人発症型統合失調症における所見と一致している。

画素単位の容積比較では、左海馬傍回、左下前頭回、左上側頭回の灰白質容積が若年発症型統合失調症で低下し、また、左内包後脚と左下縦束の白質容積が低下していた。この結果も、成人発症型統合失調症におけるものと類似している。

一方、本研究では、後帯状回、小脳、橋が陽性症状と、また、視床が陰性症状と関連性があることが示された。これらの脳部位と精神症状との関連性は成人発症型統合失調症では指摘されていない。

以上から、若年発症型統合失調症では、成人発症型統合失調症に比較して、より広範囲な脳部位が病態発生に関与していることが示唆される。

### 論文審査の結果の要旨

統合失調症は多様な原因によることが明らかであり、その表現型である臨床形態も複雑である。その 2 大症状である陽性症状と陰性症状は治療戦略も異なる病態を呈している。陽性症状とは幻覚や妄想を代表とし、陰性症状とは感情の平板化や思考の貧困化、意欲の欠如を表す。統合失調症は人口の 1% に発症し、思春期と成人初期に発症することが多い。若年発症の方が一般的に予後不良である。申請者はこの年齢的違いに着目して、18 歳以下で発症する統合失調症（若年発症型統合失調症）と成人発症型の 2 群の病態的相違の研究が必要であると考えた。

研究の手段として考えたのが形態的 MRI（磁気共鳴画像法）である。その背景には成人発症型統合失調症患者の灰白質と白質の容積が減少し、特に上側頭回、前頭葉、側頭葉内側部の灰白質

や、内包、下縦束、鉤状束、前頭葉皮質下、脳梁の白質の容積の低下が指摘されていることがある。さらに陽性症状と上側頭回、島、紡錘状回、海馬傍回の容積の減少と、陰性症状と前頭葉容積の減少が相関しているという知見があった。一方、過去における若年発症型での研究は少なく、上側頭回、前頭葉、側頭葉内側の灰白質容積の減少が報告されているだけであった。これらのことから申請者は若年発症型統合失調症を対象に容積 MRI 研究を行い、症状との関連性について検討した。

対象者は、18 歳以下発症の統合失調症患者 18 名（男性 9 名、女性 9 名）と、年齢、性別をマッチさせた健常者 18 名とし、十分な説明後、本人と家族から文書による同意を得て研究を遂行した。陽性症状と陰性症状は PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) により評価した。1.5 テスラ GE 社製 MRI スキャナを用いて、全脳の横断像のプロトン密度強調画像と T2 強調画像を撮像し、画像解析を専用の BAMB (Brain Analysis Morphological Mapping) ソフトウェアを用いて行った。解析では年齢、性別、臨床スコアを共変量として扱い、2 群間での灰白質と白質の容積変化を voxel 単位で t 検定統計処理により比較検討した。

その結果、患者群の灰白質と白質容積はそれぞれ 5.5 %、3.9 % と減少し、CSF 容積は 11.5 % 増加していた。局所的な変化を見ると、患者群の左海馬傍回、左下前頭回、左上側頭回の灰白質で有意な減少を認め、左内包後脚、左下縦束の白質容積が有意な減少を示した。臨床スコアである PANSS との関係では、陽性症状が重度であるほど、両側後帯状回の灰白質容積が減少し、小脳虫部の白質容積が増大し、小脳半球と橋の白質容積が減少することが分かった。一方、陰性症状が重度であるほど、右視床の灰白質容積が増大していた。

これらのことから、申請者らは以下のように考察した。若年発症型統合失調症では、灰白質と白質の容積が減少し CSF 容積は拡大していたことから、脳全体の容積変化に関してはこれまで報告されている成人発症型統合失調症の脳容積変化と差がないこと、さらに、脳局所に着目しても、左海馬傍回、左下前頭回、左上側頭回の灰白質容積の低下と、左内包後脚と左下縦束の白質容積が低下という、成人発症型統合失調症における脳局所変化と同様であることが分かった。これらのことは形態的变化で若年型と成人型を区別することが困難であることを示唆している。しかし、臨床症状との関係を見ると、陽性症状と後帯状回、小脳、橋の容積が、陰性症状と視床容積が関連することが示され、成人発症型統合失調症ではこれらの関連がないことから、若年型統合失調症の臨床症状発現のメカニズムは、より傍辺縁系組織や小脳や脳幹の形態・機能異常と関連するのではないかと考えられた。脳の機能的発達過程の相違が 2 群で異なることが推察された。

審査委員会では、申請者が若年型統合失調症の病態を初めて画像的に描出した点を高く評価した。

審査の過程において、申請者に対して次のような質問がなされた。

- 2) 統合失調症の画像解析の現状と最新の仮説について
- 3) MRI を使った脳 volumetry と morphometry の違いについて
- 4) BAMB とはどのような解析か
- 5) 今回用いた大脳白質と灰白質の分割方法について
- 6) 灰白質と白質の容積低下の意味することについて
- 7) 後帯状回の機能的意義について
- 8) 統合失調症の発症年齢と病態の違い、男女差について

- 9) 統合失調症の陰性症状と MRI 所見との関連性について
- 10) 統合失調症の画像的早期診断について
- 11) 抗精神病薬の脳への影響について
- 12) 小脳や脳幹の機能と統合失調症の症状との関連について

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士（医学）の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 尾内 康臣

副査 中原 大一郎 宮嶋 裕明