

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 15 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591507

研究課題名（和文） フラクタル解析を用いた自閉脳スクリーニング法の開発

研究課題名（英文） Developing screening method of autism using fractal analysis

研究代表者：

北村 秀明（KITAMURA HIDEAKI）

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：00361923

研究成果の概要（和文）：

広汎性発達障害と定型発達対照者の脳 MR 画像を得て、これに最適なフラクタル解析を行うための画像前処理法、フラクタル次元算出法を考案し、両者のフラクタル次元を比較して、簡便なスクリーニング方法として利用できるか検討した。全脳にわたる高解像度 3 次元 MR 画像と、フラクタル解析専用ソフトウェア Benoit for Matlab を用いて、大脳皮質と小脳皮質を対象として 3 次元フラクタル次元を求めた。結果、定型発達対照者と比較して、広汎性発達障害の大脳皮質ではフラクタル次元は小さく、小脳皮質では大きかった。広汎性発達障害におけるマクロな非定型的脳形態形成の存在と、その方向性はテント上下の脳領域で異なる方向性が示された。広く自閉脳のスクリーニング法として活用できるかもしれない。

研究成果の概要（英文）：

The aim of the present study was to apply fractal analysis of the human brain morphology to efficient screening of the autistic brains. Individuals with pervasive developmental disorders (PDD) and controls with typical development were recruited from clinic and community samples. Original MR images were then converted to BMP axial images and analyzed with Benoit for Matlab® specialized for fractal analysis of the imaging data. Three-dimensional fractal dimension (FD) was calculated as an index for estimating the complexity of the cortical folding and/or cortical volume. As predicted, two diagnostic groups were different both in cerebral and cerebellar FD. Compared to the controls, the PDD had smaller cerebral FD and larger cerebellar FD, suggesting aberrant or compensatory neurodevelopment in PDD and possible clinical use of the fractal analysis in this field.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	400,000	120,000	520,000
2011年度	100,000	30,000	130,000
年度			
年度			
総計	1,200,000	360,000	1,560,000

研究分野：精神神経科学

科研費の分科・細目：精神神経科学

キーワード：自閉症、アスペルガー障害、MRI、脳、フラクタル解析

## 1. 研究開始当初の背景

「雲は球形でなく、山は円錐形でない、海岸線も円形でないし、樹皮もなめらかでなく、また稲妻も一直線に進まない」と、B. Mandelbrot は、自身の記念碑的著作であるフラクタル幾何学（広中平祐監訳、筑摩書房）に記した。古代ギリシャ以来、西洋科学の中心であったユークリッド幾何学から見れば、「雲、山、海岸線、樹皮」のかたちは、「例外、非典型、とるに足らないもの」であった。しかし B. Mandelbrot はその独創と博学をもって、ほんの一握りの先駆的学者が行っていた重要な観察と考察を、「フラクタル幾何学」に一つのケースブックとして総括し、そこに共通する数学的基礎を与えた。いまや彼のフラクタル幾何学は、自然界の事物や事象を理解するために必須の学問領域であり、またフラクタル画像圧縮など、工学的応用もなされている。

フラクタル幾何学を基礎とするフラクタル解析は、医学生物学への応用も盛んである。時系列データを扱った研究もあるが、その多くは形態解析であり、ヒト脳の成長 (Blanton et al 2001) や老化に伴うフラクタル次元の変化のほか、様々な神経精神疾患：てんかん (Cook et al 1995; Free et al 1996; Lin et al 2006)、脳動脈硬化 (Takahashi et al 2006)、統合失調症 (Narr et al 2001; Bullmore et al 1994; Ha et al 2005; Sandu et al 2008)、双極性障害 (Bullmore et al 1994)、強迫性障害 (Ha et al 2005)、神経性無食欲症 (Hentschel et al 1997) の病態解明に利用されてきた。ニューロンは脳室周囲の神経幹細胞に起源を有し、支持細胞の梯子を渡りながら inside-out で所定の位置に配置するが、マクロな視点からは脳の形態形成プロセスは単純な運動の繰り返しである。その結果、必然的に脳皮質は、「自己相似性」を有するフラクタル構造の典型となる。脳皮質表面積は著しく増大し、有限の頭蓋内に億を超えるニューロンのネットワークが実現する。今や高解像度 MRI を用いることで、皮質情報を簡単に入手することができ、in vivo 脳形態フラクタル解析は臨床家にとって最も手軽な技術となったが、我々の知る限り、広汎性発達障害に対する応用例はない。

## 2. 研究の目的

幼少期より対人相互反応の障害や常同的行為など特有の症候群を呈する自閉症やアスペルガー障害（広汎性発達障害）が、脳の発達障害であることに疑いの余地はない。就学前には脳全体はむしろ定型発達者より増大傾向を示すが、大脳辺縁系や扁桃体・海馬領域、視床、小脳の体積は逆に小さいなど、いくつかの脳形態異常が知られている。また陽

電子断層撮影法を用いた研究では、セロトニントランスポーター発現量の低下など分子レベルの異常も指摘されている。しかしその診断となると現在でも、エキスパートの診察と養育者の行動観察を根拠になされており、その特有の症候群が軽度である場合は、しばしば正確な診断が困難である。早期診断が遅れて事態が複雑化し、虐待を受けたり不良化したり、あるいは他の精神障害を合併するなど、二次障害を呈している症例もけっして稀ではない。

ゆえに診察や行動観察に加えて、広汎性発達障害の脳障害に関係した何らかの客観的指標があれば、補助的スクリーニング法として有用と思われる。我々はそのために、広汎性発達障害が疑われる症例の脳 MR 画像をフラクタル解析することで、広汎性発達障害の早期診断および病態解明に貢献できないかと考えた。脳 MR 画像のフラクタル解析は、臨床研究者に対して、高解像度 MRI による局所脳体積測定よりも解析に要する労務負担が軽く、PET を用いた受容体密度測定よりも費用負担がはるかに少ないといった利点を有することから、多くの対象を扱うスクリーニング法の開発といった本研究の目的に有利と思われる。

## 3. 研究の方法

対象は、連携研究者の行う広汎性発達障害専門外来に通院するか、広告により地域から募集された広汎性発達障害患者と、性別と年齢をマッチさせた大学コミュニティ、および広告により地域から募集された定型発達対照者である。広汎性発達障害は、DSM-IV-TR で診断された自閉症、アスペルガー障害、特定不能の広汎性発達障害（ただしてんかんの併存など、器質的要因のある患者は除く）を含めた。患者群と対照群の最小人数は各 24 名とした。その根拠は、 $\alpha = 0.05$ ,  $\beta = 0.8$  に設定し、過去の研究等を参考にして、各群はその平均値の 10% 程度の標準偏差をもち、両群は 1 標準偏差程度の差をもつと仮定した場合、t 検定に必要なサンプル数は各群 24 名となるからである。年齢はすべて 20 歳未満とした。なお、すべての対象者から、書面で研究参加の同意を得た。

MRI の撮影は、新潟大学医歯学総合病院 (General Electric)、および一部の対象については国立病院機構西新潟中央病院の 1.5 テスラ MRI 装置 (Siemens) を用いた。全脳にわたる高解像度 3 次元 MR 画像 (3D-SPGR sequence) を得る。撮影パラメータは次のとおり：sagittal plane; field of view, 256 × 256 mm; matrix size, 256 × 256; slice thickness, 1.0 mm。

大脳皮質に対するデータ解析の具体的な

手順は以下のとおりであった。1) MRI 装置からデータを DICOM 出力、2) フォーマット変換の後に MRIcron で読み込み、Benoit for Matlab® で扱うために、さらに BMP フォーマットに変換、3) Benoit for Matlab® を用いて、脳中心部の 100 枚前後の全軸位断画像から、ボックスカウント法を用いて 3 次元フラクタル次元を算出した。一方、小脳白質に対するデータ解析の具体的な手順は以下のとおりであった。1) Dr. View/LINUX を用いて解像度を維持しながら ( $1.0 \times 1.0 \times 1.0 \text{ mm}^3$  の等ボクセル)、前交連と後交連を結ぶライン (AC-PC line) に直交する冠状断ヘリスライス、2) 決められたレベルで前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、小脳を同定して画像分離、3) その各を適切な域値で 2 値化し、孤立点を除去、4) さらに細線化、5)

PopImaging3.80® を用いてフラクタル次元を求める。PopImaging3.80® では、フラクタル次元算出法として、ごく一般的なボックスカウント法が採用されている。なお、大脳白質と小脳白質の大きさや基本的構造上の相違から、統一された解析法を用いることができなかったが、画像前処置を正しく行えば、同じボックスカウント法を用いているので、フラクタル次元の算出には大差ないと考えた。

最後に、フラクタル次元のスクリーニング能力に関する指標 (感度・特異度など) を、大規模地域サンプルで確認する計画を立てたが、現在、実施途中であり、完了していない。ROC 分析などから、最適の感度と特異度を算出し、対照群や他の症候群 (統合失調症など) と峻別可能か否か、検討している。

#### 4. 研究成果

予備的検討では、定型発達対照群と比較して、大脳皮質のフラクタル次元は広汎性発達障害群で小さく、小脳皮質では大きい傾向があった (Kitamura et al. 2nd World Federation of Societies of Biological Psychiatry, 11-13 September 2008 Toyama, Japan)。本研究では統計学的パワーを増して、同様の解析を行ったところ、同じ方向の有意な差を認めた。定型発達対照群と比較して、大脳皮質のフラクタル次元は広汎性発達障害群で小さく、小脳皮質では大きかった。

B. Mandelbrot の「フラクタル幾何学」でも解説されている自然界の例としての海岸線、幾何学図形のコッホ曲線のフラクタル次元は、線でありながら 1 を超えている。これは、我々に馴染み深い従来の次元 (= 相関次元) とは異なり、フラクタル次元で評価すれば、相関次元 = 1 である同じ線でも、その複雑性をフラクタル次元 = 1 ~ 2 で定量評価できるということである。そのアナロジーから、広汎性発達障害群の大脳皮質の相対的に小さなフラクタル次元は複雑性の減少を、小脳

皮質の相対的に大きなフラクタル次元は複雑性の増加を示唆している。で小さく、では大きかった。その神経生物学的基盤については、本研究の結果からは直接に導きえないので推測の域を出ないが、大脳皮質については folding の減少、小脳皮質については folding の増加が関係している可能性がある。別の可能性として、前者については、広汎性発達障害では扁桃体などは体積が増加している可能性があるものの、大脳皮質全体を俯瞰すれば、2, 3 歳以降は徐々に体積は減少と言われていているので、その影響があるかもしれない。大脳皮質の萎縮はフラクタル次元と負の相関をするからである。一方、後者については、発達障害脳で時に microgyri が見られることから、それに類した変化が生じている可能性が想定される。広汎性発達障害の剖検脳研究で、最も多くの (発達) 異常が見出されるのは小脳であり、大脳皮質の変化よりも早期の異常がフラクタル次元に反映されたのかもしれない。

まとめると、定型発達対照群と比較して、広汎性発達障害の大脳皮質ではフラクタル次元は小さく、小脳皮質では大きかった。広汎性発達障害におけるマクロな非定型的脳形態形成の存在と、その方向性はテント上下の脳領域で異なる方向性が示された。この技術的に簡便な画像解析方法は、解像度がさほど高くない脳画像からも十分算出可能であるので、広く自閉脳のスクリーニング法として活用できるかもしれない。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Tamura R, Kitamura H, Endo T, et al. Decreased leftward bias of prefrontal activity in autism spectrum disorder revealed by functional near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Res Neuroimaging* (2012 印刷中) 査読有
- ② Egawa J, Watanabe Y, Kitamura H, et al. Reduced thalamus volume in non-right-handed male patients with autism spectrum disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 65, 395, 2012. 査読有
- ③ Kitamura H, Sugai T, Orime N, Someya T. Six-year complete remission in a patient with disorganized schizophrenia during maintenance electroconvulsive therapy without antipsychotic medication. *Psychiatry Clin Neurosci* 65, 164-165, 2012. 査読有

[その他]  
ホームページ等  
<http://www.niigata-dp.org>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北村 秀明 (KITAMURA HIDEAKI)  
新潟大学・医歯学系・准教授  
研究者番号：00361923

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし