

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 4月16日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21791219

研究課題名（和文） 統合失調症の前駆状態，発症早期における脳の構造変化：MRI撮像の最適化

研究課題名（英文） The structural change in the brain of the people with an At Risk Mental State (ARMS) for psychosis :the optimization of MR imaging for analysis

研究代表者

堀 正明 (HORI MASAOKI)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：40334867

研究成果の概要（和文）：我々は，統合失調症の前駆状態，発症早期の状態における対象群の脳の構造変化を，1.5テスラのMRIによる容積および拡散テンソル画像を用いてその解析を試みた．正常ボランティア群と比較し，後に統合失調症が発症しない群においても前駆状態にある対象群では初回検査時より脳の一部（嗅内野等）における委縮と，拡散テンソル解析による帯状束や前頭葉白質における異常が見られ，統合失調症への脆弱性を示唆するものであると考えられた．

研究成果の概要（英文）：We tried to analyze the structural change in the brain of the people with an At Risk Mental State (ARMS) for psychosis by using Voxel based morphometry (VBM) and diffusion tensor imaging (DTI) at 1.5 T MRI. At the first MR examination, partial brain atrophy such as entorhinal cortex and DTI abnormalities in the cingulum and frontal white matter have been observed in the objects with an ARMS who did not develop psychosis later, compared with normal controls. The results suggested vulnerability to psychosis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
総計	2,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：神経放射線診断学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：MRI，前期状態，拡散テンソル，画像統計解析，統合失調症

1. 研究開始当初の背景

現在，精神科領域の疾患，特に従来画像診断の対象とならなかったような分野でMRI撮像による評価の重要性が指摘されている．特

に統合失調症は，その早期介入としての抗精神病薬の投与に関しては，従来の面接や心理テストを根拠とした精神医学的診断学では，甚だ根拠が希薄といわざるをえない。しかし，

新たな統合失調症の慢性患者を生み出さないためには、時宜を得た早期発見・早期治療こそが重要であり、精神科臨床においてきわめて重要な課題となっている。近年、統合失調症の前駆期あるいは発症ごく早期における適切な薬物療法の開始は、その後の顕在発症を予防しうる可能性も多数の研究で示されている。そこで、早期介入の根拠として、客観的手法となりうるMRI画像検査による診断法の確立は重要であると言える。

2. 研究の目的

統合失調症の前駆状態、あるいは発症早期における脳の微細な形態的、形態的变化を画像統計解析の手法を用いてMRIにて評価し、指摘な撮像手法を明らかにするのを目的とする。また、抗精神病薬の投与による症状の反応と脳の形態的变化の相関を可能な限り追跡し、経時的にも解析する。最終的には、統合失調症の前駆状態、あるいは発症早期におけるMRIによる形態的な診断の基準（抗精神病薬の投与の適応の有無を含む）の確立を目指す。

3. 研究の方法

(1) 対象は統合失調症の前駆状態、あるいは発症早期にあると思われる患者で、SIPS (Structured Interview for Prodromal Syndromes) を用い、COPS (The Criteria of Prodromal Syndromes) の診断基準を満たす患者で、15歳から40歳で抗精神病薬未服用の者。診断がついた時点で1.5テスラMRI装置（既に設置済み）にて頭部MRIの撮像を行った。その後、抗精神病薬の投与の有無にかかわらず、1年おきに同様の撮像を行った。得られたデータは新規購入した外部メディア（CD-R等）にて搬送し、独立したPCに転送し、画像統計解析ソフトウェアにて、解析を行った。また、途中、年齢の一致した正

常ボランティアを16名程、同様の撮像手法にて撮像し、比較検討の対照とした。

(2) MRI撮像のプロトコールは、位置決め画像を撮像したのち、全脳を含むように3次元高空間分解能のT1強調像を撮像した。さらに、それに準じた詳細なT2強調像および拡散テンソル撮像を行った。拡散テンソル画像からは、FA (fractional anisotropy, 異方性) やADC (apparent diffusion coefficient, 見た目の拡散係数) map といった計算画像も作成し、それらの解析も行った。具体的なMRI撮像のプロトコールは以下の通りである。

① 3DのT1強調像：エコー時間= 5.5 ms, 繰り返し時間= 24.4 ms, 撮像視野= 25 x 25 cm, スライス枚数=160枚, スライス厚・スライス間隔= 1.0 mm/0.0 mm, マトリックスサイズ= 128 x 128 voxels, 撮像加算回数= 1

② 拡散テンソル画像：エコー時間= 100 ms, 繰り返し時間= 7670 ms, 撮像視野= 26 x 26 cm, スライス枚数= 30枚, スライス厚・スライス間隔= 5.0 mm/0.0 mm, マトリックスサイズ= 128 x 128 voxels, 撮像加算回数= 3

(3) 使用した解析のソフトウェアとしては、MATLAB, SPM (Statistical Parametric Mapping, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), MRI Studio (<https://www.mristudio.org/>), FSL (www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/), dTV (<http://www.ut-radiology.umin.jp/people/masutani/dTV.htm>) および VolumeOne (<http://www.volume-one.org/>) である。

4. 研究成果

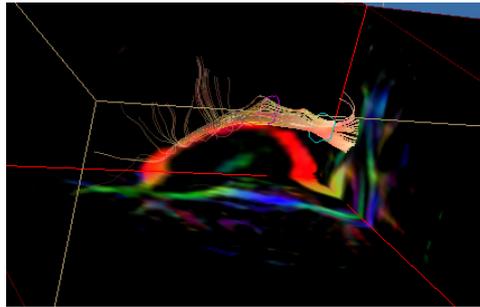
(1) 選択基準を満たす患者対象群 40 数名において、計画に沿ったMRI撮像が行われた。ただし、撮像時の画質の劣化（撮像時の被検者の体動等による）が数例で認められ、大規

模な画像統計解析を念頭においた場合、データの収集数は最終的にも若干不足していると推測される。途中の段階で、比較的小人数のデータであるという限界はあるが、健常群および統合失調症の前駆状態、あるいは発症早期にあると思われる患者において、1年後の経過観察のMRIデータ取得が可能であったものうち、健常群と発症した群において、画像統計解析の手法で2つの点において有意な異常所見が見られた。すなわち、T1強調像を用いたMRI Studio (<https://www.mristudio.org/>) のアトラスベースの解析による脳の容積測定では、発症群において、発症前と比して左嗅内野の容積の有意な減少が見られ (図1)、dTV (<http://www.ut-radiology.umin.jp/people/masutani/dTV.htm>) およびVolumeOne (<http://www.volume-one.org/>) を使用した拡散テンソルによる白質のトラクト特異的な解析では、発症群において、帯状束部でのFA値の低下が認められた (図2)。前者に関しては、2010年11月の国際早期精神医学会にて、また後者は2011年3月の欧州放射線学会にて発表を行った。

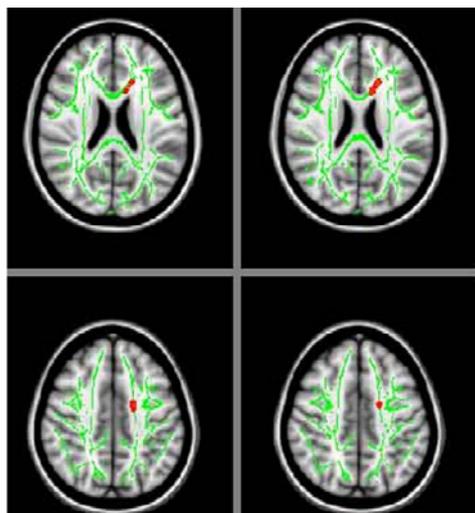
図1



図2



(2) 最終年度終了の現時点で、健常群および統合失調症の前駆状態、あるいは発症早期にあると思われる患者において、1年後の経過観察のMRIデータ取得が可能であったものうち、健常群と発症した群において、画像統計解析の手法で前年度と異なる新たな有意な異常所見が見られた。すなわち、FSL (www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/) を用いた **Tract-based spatial statistics** の手法による拡散テンソルによる大脳白質解析では、発症しなかった群においても、前頭葉白質等でのFA値の低下が認められた。この結果は、統合失調症の前駆状態において既に大脳白質のネットワークにおける何らかの脆弱性を示唆するものと考えられ、治療の早期介入の根拠となりうる重要な知見である (図3)。



(3) 上記拡散テンソル解析による手法では、統合失調症の前駆状態、あるいは発症早期にあると思われる患者でその後発症した群としなかった群で有意差は見られなかった。少

ない患者数が統計的検出力に影響しているとも考えられるが、従来のMR I撮像手法そのものの内包する技術的限界である可能性も鑑みて、近年提唱されている非ガウス分布解析を導入した拡散強調像 (q-space imaging や拡散尖度画像等) の検討を、器質的疾患である脳梗塞群患者で試行した。その結果、これらの新手法を用いることで、従来の撮像法と比し新たな、かつ従来とは異なる脳実質の情報が得られることが示唆され、今後、本研究対象群にも応用することで、さらなる早期診断能の向上等臨床応用を視野においた場合でも、その結果の改善に寄与するものと確信できた。

(4) さらに、厳密には、本研究の対象群には含まれないが、同様に東邦大学医療センター大森病院の精神神経科受診者の慢性群において、本研究の MRI プロトコールにて試験的に撮像したもののうち、比較的特徴的かつ画像の解析結果が症状をよく説明しうる症例が存在したので、英文誌 (The Neuroradiology Journal, 査読あり) にて報告を行った。

(5) また、近年提唱されている新しい Voxel based morphometry (VBM) の手法である Diffeomorphic anatomical registration through exponentiated lie algebra (DARTEL) を用いて追加解析を行っている。現在その解析は終了していないが、その途中経過において ARMS 群では、正常群と比しその後の統合失調症の発症の有無に関わらず初回検査より脳の一部において委縮傾向が有意差を示して観察されるという比較的臨床的有用性を有すると思われる結果が得られており、最終的なその結果の学会発表、論文による公表も行う予定である。

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 4 件)

- ① Hori M, Aoki S, 他 3 名, A new diffusion metric, diffusion kurtosis imaging, used in the serial examination of a patient with stroke, 査読あり, 1 巻, 2 0 1 2, DOI: 10.1258/arsr.2011.110024
- ② 青木茂樹, 堀正明 他 4 名, 拡散MRI の臨床応用, 査読なし, 51 巻, 2 0 1 1, 9 5 5
- ③ Hori M, Motosugi U, Fatima Z, Kumagai H, Ikenaga S, Ishigame K, Aoki S, 他 3 名, A comparison of mean displacement values using high b-value Q-spacediffusion-weighted MRI with conventional apparent diffusion coefficients in patients with stroke, 査読あり, 18 巻, 2 0 1 1, 837-41
- ④ Hori M, Mizuno M, 他 5 名, Dyke-Davidoff-Masson Syndrome Demonstrated by Current MR images A Case Report, 査読あり, 2 2 巻, 2 0 0 9, 546-549

[学会発表] (計 3 件)

- ① Suzuki K, Hori M, 他 6 名, Diffusion tensor tract-specific analysis of the anterior cingulate gyrus in subjects with suspected pre-psychotic state, European congress of radiology, 2011 年 3 月 3 日～8 日, ウィーン国際会議場
- ② Katagiri N, Hori M, 他 6 名, Longitudinal morphological changes of the brain in individuals with an at-risk mental state (ARMS), 7th International Conference on Early Psychosis, 2010 年 11 月 29 日～12 月 1 日, Amsterdam
- ③ 片桐 直之, 堀 正明, 他 6 名, At Risk Mental State (ARMS) における脳MRIの縦断的研究, 第 5 回統合失調症学会 2009 年 3 月 27 日, 九州大学医学部百年講堂

[その他]

ホームページ等

<http://www.lab.toho-u.ac.jp/med/mori/mentalhealth>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

堀 正明 (HORI MASA AKI)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号: 40334867

(2) 連携研究者

水野 雅文 (MIZUNO MASAFUMI)

東邦大学・医学部・教授
研究者番号：80245589

石亀 慶一 (ISHIGAME KEIICHI)
山梨大学・医学部・助教
研究者番号：30360358

青木茂樹 (AOKI SHIGEKI)
順天堂大学・医学部・教授
研究者番号：80222470