

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 25 年 5 月 22 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591332

研究課題名（和文） 多軸拡散テンソル画像による統合失調症の画像解析の検討

研究課題名（英文） Investigation of the image analysis of schizophrenia with the high-angular diffusion tensor imaging

研究代表者

小西 淳也（KONISHI JUNYA）

神戸大学・大学院医学研究科・特命准教授

研究者番号：40403290

研究成果の概要（和文）：

統合失調症では大脳皮質の異常よりも、神経細胞におけるシナプス伝達の異常が指摘されている。そのため通常の放射線学的検査では病態を捉えることは難しく、多軸拡散テンソル画像による解析を試みた。その結果、右前頭葉において白質の異常を描出することができ、統合失調症などの精神疾患に対する多軸拡散テンソル画像の有用性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Abnormality of the synaptic transmission in nerve cells is pointed out than cerebrocortical abnormality for schizophrenia. Therefore it was difficult to catch clinical condition by the normal radiographic studies. We tried analysis with the high-angular diffusion tensor imaging. As a result, we could depict white matter abnormality in right frontal lobe, and a utility of the high-angular diffusion tensor imaging for mental disorder such as schizophrenia was suggested.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研ひの分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：拡散テンソル画像・3テスラ MRI・統合失調症

1. 研究開始当初の背景

統合失調症やうつ病はじめとする精神疾患の総患者数は増加傾向にある。厚生労働省の調査によると、統合失調症は単独の疾患としては入院率が高く入院患者数も多い。そのため社会的なコストも大きく、また初期で見られる妄想などは犯罪も誘発する。このような背景から原因究明のために様々な研究が行われているが、未だ確定的な知見は得られておらず、より幅広い視点からの病態解明が求

められている。近年、統合失調症の関連遺伝子、うつ病や神経症に影響する遺伝子の発見などのゲノム研究が進展し、原因が分子レベルで解明されると予測している。一方で核磁気共鳴画像（Magnetic Resonance Imaging：以下 MRI）などの脳機能を評価する非侵襲な計測技術が近年急速に発展し、脳画像解析研究が病態の解明に貢献している。精神疾患における画像解析研究では、陽電子放射断層撮影（Positron Emission Tomography：以下 PET）

といった核医学研究や、課題試験中の高速 MR 撮像により試験中の脳活動を測定する機能的 MRI (functional MRI : 以下 fMRI) といった脳機能画像を用いて数多くの研究が報告されている。また近年では高分解能 MR 画像を用いて脳容積を計測し定量的評価をする手法や、全脳領域の画像のボクセル単位での灰白質濃度の統計検定を行う形態計測 (voxel-based morphometry : 以下 VBM) を用い局所的な脳容積 (灰白質) の変化を解析する画像統計学的手法が盛んに行われており、精神疾患の画像解析にも応用されている。さらに最近では MRI 装置の高磁場化が進んでおり、脳 MRI では従来よりも空間分解能の高い画像を得ることができるようになった。拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging : 以下 DTI) は、水分子 (プロトン) の拡散運動 (ブラウン運動) を解析することで、白質線維などのマイクロ構造の変化を反映した画像を得ることができ、白質神経線維の状態を定量的に評価することが可能である。さらに最近では、DTI での解析を高度に発展させた multi-tensor imaging や確率的トラクトグラフィなどの多軸拡散テンソル画像 (High-angular diffusion tensor imaging : 以下多軸 DTI) を用いた研究が欧米研究施設にて行われ始め (Poupon(他 5 名). Magn Reson Med. 2008;60(6):1276-83、 Klein(他 5 名). Neuroimage. 2007;34(1):204-11.)、脳白質変化を評価する新たな解析法として注目されている。これらの最新の画像解析手法である VBM や多軸 DTI を用いることで精神疾患の病態評価や診断、治療効果などの評価方法として臨床的に利用できないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、MRI による画像解析が統合失調症の病態評価に寄与できるかを、最新の画像解析手法を駆使して検証することである。日常臨床では統合失調症が疑われる患者に対して MRI が行われ、その意義は疾患自体の評価ではなく、統合失調症以外の器質的な疾患の除外に重点が置かれた“消極的な”MRI 検査である。画像解析のための MRI 撮像時間は 20 分程度であり、その撮像を追加しても患者への過度の負担を生じずに画像データを得られると考える。これらの画像解析と臨床的機能評価と合わせて整合性を評価する。本研究では、研究期間内に MRI を用いた統合失調症の病態評価の有用性を証明する。その有用性が証明された次の段階として、画像解析法の簡易化を図り、統合失調症の日常臨床で利用可能な“積極的な”MRI 検査の実現へと繋げ、さらにうつ病などの他の精神疾患への応用も検討する。

3. 研究の方法

(1) 対象

2010 年から 2012 年にかけて健常ボランティアおよび統合失調症患者に対して画像統計解析のための MRI 撮像を行った。統合失調症の診断は精神科専門医により DSM-IV を用いて行われた。MRI にて器質的な疾患を認めたものは除外した。健常ボランティア 17 名、統合失調症患者 33 名の画像データを得た。また倫理委員会による承認を得て、全対象に対し書面での同意を得た。

(2) MRI 撮像法

① 至適画像条件の決定

健常ボランティア 10 名の画像データを用いて、骨や副鼻腔由来の歪みの低減を試みるとともに、ボクセルサイズや b 値の設定、撮像時間などの至適画像条件を決定した。

② MRI 撮影条件

3 テスラ MRI 装置 (フィリップスメディカルシステムズ) を用いて撮像を行った。Volume データを得るために T1-weighted turbo field echo (T1-TFE) 画像 (TR = 7.6 ms; TE = 4.3 ms; flip angle = 8° ; slice thickness = 0.9 mm; FOV = 230 mm; matrix = 512 × 512)、多軸 DTI データを得るために single-shot echo-planar 画像 (TR = 6000 ms, TE = 88 ms, flip angle of 90°, b-value 800 s/mm², 64 gradient orientations) の撮像法を用いた。

(3) 解析法

① 脳容積の解析

脳容積の統計学的画像解析には、FMRIB Analysis Group (Oxford 大学) が開発した FMRIB Software Library (FSL) に含まれる解析法である FSL-VBM、SIENAX および FIRST を用いた。FSL-VBM を用いて、対象群間における各ボクセルの信号強度を解析し、局所の容積変化を統計学的手法を用いて評価した。次に SIENAX を用いて、各対象の脳容積を全脳、灰白質および白質に分類して測定した。さらに FIRST を用いて、海馬、扁桃核、視床、被殻などの脳内灰白質の各領域の容積変化を評価した。

② 脳白質 (神経線維) の解析

FSL 中の解析法の 1 つである Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) を用いた。脳白質の異常は、水の異方性拡散 (Fractional anisotropy: FA) を測定することで評価することができる。対象者の各 FA 画像を VBM と同様にボクセル毎の統計学的解析を行う場合、画像の標準化を行う必要がある。この標準化アルゴリズムが FA 画像の不適切な解析の原因となり得る。TBSS では、平均 FA 画像から主要白質線維路の中心を表わす平均 FA スケルトンを作成することで、対象群間の FA 変化を高い感度で解析することができる手法である。

③ 臨床学的機能評価との対比

各種神経心理テストや評価スケールなどの臨床的機能評価と、画像解析結果との比較検討を行った。統合失調症のタイプ（妄想型、破瓜型、緊張型）による画像変化の他に、陽性尺度、陰性尺度、認知機能などとの対比を行った。

4. 研究成果

健常ボランティア 17 名および統合失調症患者 33 名に対して MRI 撮像を行い、全対象者において画像解析に利用可能なデータを得ることができた。

(1) 容積変化の解析

画像解析ソフト SIENAX および FIRST を用いて、全体的な脳容積および局所脳容積を測定した（表）。全体的な脳容積（全脳、灰白質、白質）については、標準脳に変換した後に測定し、個人的な頭部の大きさに左右されない標準化した容積を測定した。全脳、灰白質、白質において、患者群の容積が有意に少なかった。特に灰白質の容積の低下が明らかであった。次に局所脳（灰白質）について、その容積を測定した。左側の扁桃、両側の視床、両側の被殻、右側坐核において、患者群で有意に少なかった。

	Controls (n = 17)	Patients (n = 33)	p-value
Age, mean (SD), y	29 (3.0)	28 (6.4)	
Women (%)	4 (24)	13 (39)	
Volume, cm ³			
normalized TB	1529.44	1466.68	0.004
normalized GM	7833.43	7564.19	0.037
normalized WM	7460.95	7102.59	0.004
L_Hipp_Volume	3.33	3.35	0.903
R_Hipp_Volume	3.79	3.55	0.099
L_Amyg_Volume	1.5	1.17	0.008
R_Amyg_Volume	1.33	1.18	0.221
L_Thal_Volume	7.72	7.14	0.019
R_Thal_Volume	7.44	6.77	0.001
L_Caud_Volume	3.72	3.49	0.109
R_Caud_Volume	3.8	3.65	0.325
L_Puta_Volume	5.04	4.6	0.034
R_Puta_Volume	5.06	4.63	0.022
L_Pall_Volume	1.74	1.64	0.148
R_Pall_Volume	1.78	1.69	0.118
L_Accu_Volume	0.54	0.48	0.235
R_Accu_Volume	0.44	0.36	0.042
BrStem_Volume	23.59	22.26	0.088

Abbreviations: TB, total brain. GM, gray matter. WM, white matter. L, left. R, right. Hipp, hippocampus. Amyg, amygdala. Thal, thalamus. Caud, caudate. Puta, putamen. Pall, pallidum. Accu, accumbens. BrStem, brain stem.

表. 脳容積

voxel-based morphometry (VBM) を用いた統計学的容積解析では、健常者群と患者群で有意な容積変化は認めなかった（図 1）。ただ両側の側頭葉前部において、患者群の容積が少ない傾向にあった。

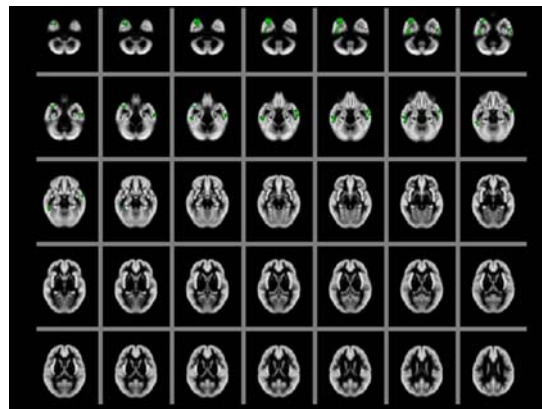


図 1. voxel-based morphometry

(2) 白質変化の解析

Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) を用いて白質線維路の異常の有無を統計学に解析した（図 2）。患者群において、右前頭葉の下前頭回・中前頭回の FA 値が有意に低下していた。また右視床背側にも FA 値の低下が認められた。

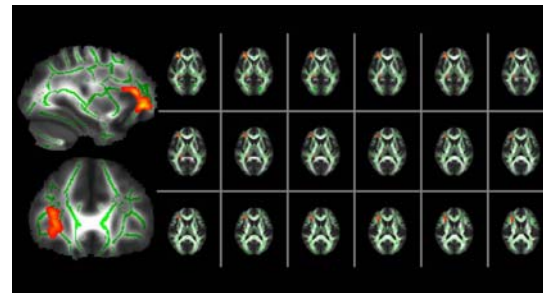


図 2. Tract-Based Spatial Statistics

(3) 臨床学的機能評価との関連

統合失調症のタイプ（妄想型 22 名、破瓜型 7 名、緊張型 4 名）との間に大きな違いはみられなかったが、本研究では妄想型が多くを占めるため有意な結果を得ることができなかったと考えられる。また陽性尺度や陰性尺度の大きさとの関連は見いだすことができなかった。認知機能については、容積変化では左扁桃体に有意差がみられたが認知機能との有意な関連は見いだすことができなかった。

(3) まとめ

統合失調症患者では、全体的な脳容積は灰白質、白質ともに有意に少なく、特に白質容積の低下が強くみられた。さらに多軸拡散テンソル画像の解析では、統合失調症患者の右前頭葉において、白質の異常が描出された。しかし、同領域の容積測定においては有意な異常は認めなかった。統合失調症では大脳皮質における病理学的な異常についての報告はほとんどなく、神経細胞におけるシナプス伝達の異常が指摘されている (Yamasaki (他 20 名). Mol Brain. 2008;1(1):6.、Han (他 9 名).

Synapse. 2009;63(8):625-35)。これはつまり、画像上の局所的な皮質の異常(容積変化)よりも線維連絡(白質)の異常の方が早期に病態を評価できることを示しているのかも知れない。つまり多軸拡散テンソル画像による新しい神経線維連絡の解析法が統合失調症の病態解明に繋がる可能性が示されたと考える。

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)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小西 淳也 (Junya Konishi)
神戸大学・大学院医学研究科・特命准教授
研究者番号：40403290

(2) 研究分担者

藤井 正彦 (Masahiko Fujii)
神戸大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：00228959

杉村 和朗 (kazuro Sugimura)
神戸大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：50167459

菱本 明豊 (Hishimoto Akitoyo)
神戸大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号：50529526

大野 良治 (Ohno Yoshiharu)
神戸大学・大学院医学研究科・特命教授
研究者番号：30324924

(3) 連携研究者

()

研究者番号：