

氏名	たかやなぎ みずほ 高柳 みずほ
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	富生命博乙第3号
学位授与年月日	平成26年8月28日
学位授与の要件	富山大学学位規則第3条第4項該当
学位論文題目	Reduced anterior cingulate gray matter volume and thickness in subjects with deficit schizophrenia. (deficit 統合失調症患者における前部帯状回灰白質の体積及び皮質厚の減少について)
論文審査委員	
(主査)	教授 將積 日出夫
(副査)	教授 田村 了以
(副査)	教授 西条 寿夫
(副査)	教授 黒田 敏
紹介教員	教授 鈴木 道雄

【学位論文内容の要旨】

(目的)

統合失調症は、その多様な臨床症状や経過から疾患異種性が指摘されている。その中で、陰性症状（感情鈍麻、思考貧困、意欲低下など）が主症状となる一群は、その他の患者群との比較で、リスクファクター、神経心理学的指標、治療反応性や予後などにおいても違いが認められ、**deficit syndrome of schizophrenia(D-SZ)** という臨床亜型としてそれ以外の **non-deficit form of schizophrenia (ND-SZ)** との疾患異種性について議論されてきた歴史がある。

近年、核磁気共鳴画像 (**magnetic resonance imaging: MRI**) をはじめとした脳形態画像診断の進歩に伴い、統合失調症における皮質のさまざまな領域の異常が指摘され、関心領域 (**region of interest: ROI**) に的を絞った ROI 法や、全脳的に探索を行う **voxel-based morphometry (VBM)** 法などにより、前頭葉や側頭辺縁-傍辺縁系構造の灰白質の体積減少が相次いで報告されている。

我々が先に行った VBM による MRI 画像研究では、陰性症状が主体の D-SZ 群では ND-SZ 群と比較して、前部帯状回 (**anterior cingulate gyrus : ACG**)、上側頭回、上前頭回等で灰白質体積の減少を認めた。また、**labeled cortical distance mapping (LCDM)** という脳内局所の灰白質測定に優れた新手法を用いた別の先行研究では、統合失調症患者群で健常群と比較して ACG 皮質の体積減少と皮質厚の菲薄化を認め、更に左の ACG 皮質の菲薄化は罹病期間の長さ及び精神症状の重症度と相関するとの結果を得た。ACG は大脳辺縁系で各部位を結びつける役割を果たし、共感や情動、意思決定などを司る部位であり、陰性症状との関連性が想定されている。そこで本研究では、ACG 皮質の形態学的異常と陰性症状との関連性に注目し、先に VBM 法により検討した同一対象群に対し、より精度の高い **pooled labeled cortical distance mapping (pooled LCDM)** という解析手法を採用して、ACG 皮質の体積、皮質厚、表面積の測定を行い、両群を鑑別するために脳形態学的指標を用いることの有用性について検討した。

(方法並びに成績)

対象は、統合失調症患者 48 名（男性 35 名、女性 13 名）と健常者 82 名（男性 40 名、女性 42 名）である。患者群は、Johns Hopkins 大学の外来及び入院患者を対象とし、アメリカ精神医学会の精神障害の診断と統計の手引き (**Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV:DSM IV**) に基づき診断され、さらに半構造的面接 (**Schedule for the Deficit Syndrome**) により、18 名が陰性症状主体の D-SZ 群、30 名が ND-SZ 群と判定された。健常群は大学近郊のエリアで、ランダムな電話による要請に応じた群から抽出された。

対象群は 2000 年から 2004 年にかけて同一の 1.5T 3D-MRI により撮像された。各 MRI

脳画像は、Free Surfer(FS) で全自動前処理され、灰白質/白質の表面の描出と各関心領域 (ROI) への分割を行った。その後、LCDM を用いて ACG 皮質の ROI を更に voxel に分割し、それぞれの灰白質内の voxel と FS が描き出した灰白質/白質表面との距離を $1 \times 1 \times 1 \text{mm}$ の解像度で計算することにより灰白質の皮質厚を測定した。表面積は FS より算出され、それをもとに体積は計算された。

さらに、D-SZ 群、ND-SZ 群、健常群のグループ間の差を詳細に検討するために、pooled LCDM による検討を行った。これは、LCDM により得られた各 voxel から灰白質/白質表面との距離の値を 3 群ごとにそれぞれでプールすることにより、各個体による誤差を減らし各群内で共通する形態学的特徴を抽出する手法である。

各群における背景因子の比較では、D-SZ 群が他群に比較し有意に若く、患者群では健常群に比較し有意に女性の比率が低かった。また D-SZ 群は健常群との比較で教育年数が有意に短く、また推定知能指数が低かった。臨床的特徴の比較では、D-SZ 群が ND-SZ 群よりも罹病期間が短く、陰性症状尺度が高く陽性症状尺度は低く、そして抗うつ薬による治療を受けているものはより少数であった。

FS および LCDM で得られた ACG 皮質の体積、皮質厚、表面積に対し、3 群間で年齢、性別、頭蓋内容積を共変量とし、左右半球を被験者内因子として共分散分析 (ANCOVA) にて検討した。D-SZ 群は健常群と比較して右の ACG 灰白質の体積が有意に小さく、Bonferroni の補正後もその差は有意であった ($p=0.005$)。一方、皮質厚、表面積などでは 3 群間における有意差は認めなかった。また、これらの測定値と、臨床的変数 (陽性陰性症状尺度、投薬量、推定 IQ 値、発症年齢、罹病期間など) に対する分散分析 (ANOVA) では、特に相関はみられなかった。

Pooled LCDM では、統合失調症患者群で健常群と比較して ACG の皮質が両側性に有意に菲薄化しており (Mann-Whitney-U test: $p<0.0001$, Kolmogorov-Smirnov test: $p<0.0001$, Welch's t-test: $p<0.0001$)、更に D-SZ 群は ND-SZ 群との比較でも両側性に有意に菲薄化していた (Mann-Whitney-U test : $p<0.0001$, Kolmogorov-Smirnov test: $p<0.0001$, Welch's t-test: $p<0.0001$)。

(総括)

本研究にて、統合失調症患者群では、健常群と比較して ACG 皮質が両側で菲薄化しており、更には陰性症状が主体の D-SZ 群においては ND-SZ 群と比較してより ACG 皮質の菲薄化が強いことが示された。また、右 ACG の灰白質体積が D-SZ 群でより減少していた。

我々のデータは、D-SZ 群では ND-SZ 群との間に、分類学的な解剖学的差があることを示しており、右の ACG の形態学的異常が統合失調症患者における deficit syndrome への進行を予測する因子として臨床で活用できる可能性を示唆している。

【論文審査の結果の要旨】

背景と目的

統合失調症は臨床的異種性が認められ、deficit schizophrenia(D-SZ)は重篤で持続性の一次性陰性症状（感情鈍麻、意欲の低下など）によって定義される。D-SZの神経生物学的基盤を明らかにする客観的な診断方法の確立は統合失調症の病態生理解明に結びつくと期待されている。

近年、磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging: MRI）による脳の画像解析法が統合失調症研究に用いられ、voxel based morphometry（VBM）法などにより大脳全体で皮質構造の形態計測が行われてきた。新しい画像解析法である labeled cortical distance mapping（LCDM）法は、情動や意欲を司る前部帯状回（anterior cingulate gyrus: ACG）に対して確立された自動解析法であり、従来の自動解析法に比べて精度に優れていることが報告されている。しかしこれまで、D-SZにおけるACGの形態学的変化についてLCDM法で検討されてはいなかった。本研究で高柳みずほ氏は、LCDMおよびより新しい解析手法である pooled LCDM を用いて、ACGの灰白質体積、皮質厚、皮質表面積について、D-SZと非D-SZ（ND-SZ）の比較を行った。

方法

対象は Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 第4版（DSM-IV）により診断された統合失調症患者48名と健常対照者82名である。患者群は、半構造的面接である Schedule for the Deficit Syndrome により、18名がD-SZ群、30名がND-SZ群と判定された。臨床症状は陽性および陰性症状評価尺度により評価した。1.5テスラMRIスキャナーにより3次元T1強調画像を撮像した。各MRI画像から、画像解析ソフトウェアFreeSurfer（FS）を用いて灰白質/白質境界表面の描出と関心領域への分割を行ってから、LCDMにより、ACG灰白質における各voxelと灰白質/白質境界表面との距離を計測した。その後、LCDMにより、ACG灰白質における各voxelと灰白質/白質境界表面との距離を $1 \times 1 \times 1\text{mm}$ の解像度で計算して皮質厚を決定し、またACGの体積と表面積を計算した。さらに、D-SZ群、ND-SZ群、健常群の差を詳細に検討するために、LCDMにより得られた各voxelから灰白質/白質境界表面との距離の値を各群でプールして（pooled LCDM）それぞれの群における個体差を減らし、共通する形態特徴を抽出して比較した。

結果

各群における背景因子の比較では、D-SZ群は他群より年齢が低く、両患者群では健常群より女性の比率が低かった。D-SZ群は健常群より教育年齢が短く、推定病前知能指数が低かった。D-SZ群はND-SZ群よりも罹病期間が短く、陰性症状尺度が高く、陽性症状尺度が低く、抗うつ薬を投与されている者が少なかった。

FSおよびLCDMで得られたACG皮質の体積、皮質厚、表面積について、年齢、性、頭蓋内容

積を共変量とした共分散解析により3群間で比較すると、D-SZ群は健常群と比較して右側のACG灰白質体積が有意に小さかった。皮質厚、表面積には3群間に有意差はなかった。またこれら測定値と臨床症状や背景情報の間には有意な相関はなかった。Pooled LCDMでは、両側ACGの皮質厚は、D-SZ群およびND-SZ群において健常群より小さく、またD-SZ群ではND-SZ群より小さかった。

総括

本研究で高柳みずほ氏は、新しい脳MRI画像解析法であるLCDM (labeled cortical distance mapping) 法より前部帯状回 (ACG) の計測を行い、D-SZ群では健常群に比べて右側のACGの体積が減少していることを明らかにした。さらに、より新しい画像解析法であるpooled LCDM法により健常群に比べて統合失調症患者群では両側のACGの皮質厚に菲薄化がみられ、陰性症状の強いD-SZ群ではND-SZ群に比べてさらに菲薄化していることを明らかにした。以上のことから、本研究は、統合失調症において陰性症状の強いD-SZ群に新しい脳MRI画像解析法であるLCDM法を初めて応用した点で新規性があり、統合失調症の陰性症状にACGの形態学的な変化が関与していること示唆した点で医学における学術的重要性も高く、また統合失調症の新しい客観的評価法の確立という臨床的発展性も期待できる。

以上より本審査会は本論文を博士（医学）の学位に十分値すると判断した。