

| | |
|---------|---|
| 氏名 | にしかわ ゆみこ 西川 祐美子 |
| 学位の種類 | 博士 (医学) |
| 学位記番号 | 富生命博甲第70号 |
| 学位授与年月日 | 平成27年3月24日 |
| 専攻名 | 認知・情動脳科学専攻 |
| 学位授与の要件 | 富山大学学位規則第3条第3項該当 |
| 学位論文題目 | Orbitofrontal sulcogyral pattern and olfactory sulcus depth in the schizophrenia spectrum (統合失調症スペクトラム障害における眼窩前頭皮質の脳溝脳回パターンと嗅溝の深さ) |
| 論文審査委員 | |
| (主査) | 教授 田中 耕太郎 |
| (副査) | 教授 井ノ口 馨 |
| (副査) | 教授 西条 寿夫 |
| (副査) | 教授 將積 日出夫 |
| 指導教員 | 教授 鈴木 道雄 |

【学位論文内容の要旨】

【はじめに】

統合失調型障害は、軽度または萌芽的な統合失調症様症状を有するが、明らかで持続的な精神病症状を示さないことを特徴とし、統合失調症スペクトラムの一部をなす障害と考えられている。磁気共鳴画像 (MRI) による先行研究において、統合失調型障害と統合失調症には一部類似の脳形態変化が報告されている。これらの変化の背景として神経発達障害が想定され、統合失調症スペクトラムに共通の生物学的脆弱性を反映すると考えられている。両疾患における神経発達障害の生じる時期やその程度の違いを明らかにすることは、統合失調症の病態と発症機序の解明に有用と考えられるが、今のところそれらはほとんど知られていない。そこで申請者らは、高解像度 MRI を用いて統合失調症患者および統合失調型障害患者を対象に、胎生中期～後期の神経発達の指標とされる眼窩前頭皮質 (OFC) の脳溝脳回パターンおよび胎生早期の指標とされる嗅溝の深さを評価し、健常者と比較した。またこれらの神経発達指標と臨床的特徴の関連についても検討した。

【対象・方法】

対象は、ICD-10 研究用の診断基準を満たす統合失調症患者 102 例 (男性 55 例、女性 47 例、平均年齢 25.5 歳)、統合失調型障害患者 47 例 (男性 29 例、女性 18 例、平均年齢 25.0 歳)、および年齢・性別をマッチングさせた健常対照者 84 例 (男性 47 例、女性 37 例、平均年齢 24.5 歳) である。患者群に対し、陰性症状評価尺度 (SANS) および陽性症状評価尺度 (SAPS) を用いて臨床症状評価を行った。本研究は富山大学の倫理委員会の承認に基づき、全対象者に目的と方法を説明し、文書での同意を得て行われた。

全例を対象に 1.5T の Siemens 社製 MR スキャナを用い全脳の三次元撮像を行い、 1mm^3 のボクセルからなる高解像度 T1 強調画像を画像解析ソフトウェア Dr View (AJS) を用いて解析した。OFC の脳溝脳回パターン分類には、Chiavaras と Petrides (2000) の定義を用いた。すなわち 3 方向 (矢状断、水平断、および冠状断) から内眼窩溝、外眼窩溝、および横眼窩溝を正確に同定し、各脳溝の連続性に基づき Type I～Type III に分類した。また前後交連線に垂直な 1mm 厚の連続冠状断スライスを用いて、嗅溝が確認可能な全スライスでその深さを測定した。

統計学的解析は、脳溝脳回パターンについては χ^2 検定、嗅溝の深さ（全スライスの平均値）については繰り返し測定のある共分散分析と Scheffé 法による多重比較検定を用いて群間差を調べた。また共分散分析（脳溝脳回パターン）および Pearson 偏相関（嗅溝）を用いてこれらの神経発達指標と臨床指標との関連を調べた。統計学的有意差は $p < 0.05$ とした。なお脳溝脳回パターンが Type I～III に該当しない稀な症例（3 例）については統計学的解析から除外した。

【結果】

右半球において脳溝脳回パターンの分布に有意な群間差が認められ、統合失調症群では健常群と比較して有意に Type I の頻度が低く ($\chi^2 = 5.62, p = 0.018$)、また健常群 ($\chi^2 = 8.37, p = 0.004$) および統合失調型障害群 ($\chi^2 = 5.32, p = 0.021$) と比較して有意に Type III の頻度が高かった。一方、統合失調型障害の脳溝脳回パターンには、健常群と比較して有意差はみられなかった。

嗅溝の深さについては、健常群と比較して統合失調型障害群で有意に浅く ($p < 0.001$)、また統合失調型障害群と比較して統合失調症群で有意に浅かった ($p < 0.001$)。

全疾患群において、右半球の脳溝脳回パターンが Type II の患者群は Type I ($p = 0.011$) および Type III ($p = 0.033$) の患者群と比較して有意に SAPS 得点が低かった。嗅溝の深さと臨床指標の間に有意な相関は認めなかった。

【考察】

本 MRI 研究は、統合失調症および統合失調型障害を対象に、形成時期の異なる 2 つの神経発達指標の変化を検討した。嗅溝は胎生 16 週頃に形成されるとされ、その深さは比較的早期の神経発達を反映すると考えられる。今回の結果では、その程度は統合失調症群でより強かったものの、統合失調型障害群において健常群と比較して有意に嗅溝が浅かった。一方、胎生中期以降（28 週以降）の神経発達を反映すると考えられる OFC の脳溝脳回パターンの変化は統合失調症群に特異的であった。また OFC の脳溝脳回パターンは陽性症状の重症度と関連していた。これらの結果から、統合失調症スペクトラムにはある程度共通する、特に胎生早期の神経発達の偏りが存在するが、より重度かつ遷延化する神経発達の変化が、明らかな精神病症状を示す統合失調症の発症と関連する可能性が示唆された。

【論文審査の結果の要旨】

【目的】

統合失調型障害は、軽度または萌芽的な統合失調症様症状を有するが、明らかで持続的な精神病症状を示さないことを特徴とし、統合失調症スペクトラムの一部をなす障害と考えられている。磁気共鳴画像（MRI）による先行研究において、統合失調型障害と統合失調症には一部類似の脳形態変化が報告されている。これらの変化の背景として神経発達障害が想定され、統合失調症スペクトラムに共通の生物学的脆弱性を反映すると考えられている。両疾患における神経発達障害の生じる時期やその程度の違いを明らかにすることは、統合失調症の病態と発症機序の解明に有用と考えられるが、現在ほとんど未知である。そこで申請者らは、高解像度 MRI を用いて統合失調症患者および統合失調型障害患者を対象に、胎生中期～後期の神経発達の指標とされる眼窩前頭皮質（OFC）の脳溝脳回パターンおよび胎生早期の指標とされる嗅溝の深さを評価し、健常者と比較した。またこれらの神経発達指標と臨床的特徴の関連についても検討した。

【方法】

対象は、ICD-10 研究用の診断基準を満たす統合失調症患者 102 例（男性 55 例、女性 47 例、平均年齢 25.5 歳）、統合失調型障害患者 47 例（男性 29 例、女性 18 例、平均年齢 25.0 歳）、および年齢・性別をマッチングさせた健常対照者 84 例（男性 47 例、女性 37 例、平均年齢 24.5 歳）である。患者群に対し、陰性症状評価尺度（SANS）および陽性症状評価尺度（SAPS）を用いて臨床症状評価を行った。本研究は富山大学の倫理委員会の承認に基づき、全対象者に目的と方法を説明し、文書での同意を得て行われた。

全例を対象に 1.5T の Siemens 社製 MR スキャナを用い全脳の三次元撮像を行い、 1mm^3 のボクセルからなる高解像度 T1 強調画像を画像解析ソフトウェア Dr View（AJS）を用いて解析した。OFC の脳溝脳回パターン分類には、Chiavaras と Petrides (2000) の定義を用いた。すなわち 3 方向（矢状断、水平断、および冠状断）から内眼窩溝、外眼窩溝、および横眼窩溝を正確に同定し、各脳溝の連続性に基づき Type I～Type III に分類した。また前後交連線に垂直な 1mm 厚の連続冠状断スライスを用いて、嗅溝が確認可能な全スライスでその深さを測定した。

統計学的解析は、共分散分析と Scheffé 法による多重比較検定を用いて群間差を調べた。また共分散分析（脳溝脳回パターン）および Pearson 偏相関（嗅溝）を用いてこれらの指標と臨床指標との関連を調べた。統計学的有意差は $p < 0.05$ とした。

【結果】

右半球において脳溝脳回パターンの分布に有意な群間差が認められ、統合失調症群では健常群と比較して有意に Type I の頻度が低く ($\chi^2 = 5.62, p = 0.018$)、また健常群 ($\chi^2 = 8.37, p = 0.004$) および統合失調型障害群 ($\chi^2 = 5.32, p = 0.021$) と比較して有意に Type III の頻度が高かった。統合

失調型障害の脳溝脳回パターンには、健常群と比較して有意差はみられなかった。嗅溝の深さについては、健常群と比較して統合失調型障害群で有意に浅く ($p < 0.001$)、また統合失調型障害群と比較して統合失調症群で有意に浅かった ($p < 0.001$)。全疾患群において、右半球の脳溝脳回パターンが Type II の患者群は Type I ($p = 0.011$) および Type III ($p = 0.033$) の患者群と比較して有意に SAPS 得点が低かった。嗅溝の深さと臨床指標の間に有意な相関は認めなかった。

【総括】

本研究は、統合失調症、統合失調型障害および健常者を対象とした MRI の解析により、形成時期の異なる2つの神経発達指標の変化を検討し、以下のことを示した。嗅溝は胎生16週頃に形成されるとされ、その深さは比較的早期の神経発達を反映すると考えられる。今回の結果では、その程度は統合失調症群でより強かったものの、統合失調型障害群において健常群と比較して有意に嗅溝が浅かった。一方、胎生中期以降(28週以降)の神経発達を反映すると考えられる OFC の脳溝脳回パターンの変化は統合失調症群に特異的であった。また OFC の脳溝脳回パターンは陽性症状の重症度と関連していた。これらの結果から、統合失調症スペクトラムにはある程度共通する胎生早期の神経発達の違いが存在するが、より重度かつ遷延化する神経発達の変化が、明らかな精神病症状を示す統合失調症の発症と関連する可能性が示唆された。また、これらの所見が統合失調症への脆弱性の指標として、早期診断の一助となる可能性が示唆された。

以上のことから、本研究は統合失調症スペクトラムと眼窩前頭皮質の発達の関連を初めて明らかにした点には新規性があり、詳細な MRI 画像データの統計的解析より得られた結果であることから医学における学術的重要性も高く、本研究結果が統合失調症の早期診断の一助となる可能性があり臨床的発展性が期待できる。

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。