

## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 成田 尚

### 学位論文題名

拡散尖度画像を用いた統合失調症の白質構造変化について

(Mean kurtosis alterations of cerebral white matter in patients with schizophrenia revealed by diffusion kurtosis imaging)

【背景と目的】統合失調症は、多くは青年期に発症し幻聴や妄想を特徴とし慢性に進行する精神疾患である。その有病率は人口の 0.30~0.66%と報告されており頻度の高い疾患であるが、その病因については未だ明らかでないところが多い。その発症機序の一つと考えられている、前頭側頭葉における神経発達障害仮説に基づき、統合失調症の大脳白質に着目した多くの研究が行われている。拡散強調画像 (Diffusion tensor imaging : DTI) は非侵襲的に大脳白質の微細構造を評価できる磁気共鳴画像 (MRI) の手法の一つである。統合失調症を対象として、DTI を用いて白質の構造異常を報告した研究は数多く存在しており、前頭葉、鉤状束、脳梁、小脳脚、での異常が報告されている。また白質の構造異常と統合失調症の陽性症状との相関についての複数の研究も報告されている。しかし、その報告にはばらつきも大きく、未だ一定の見解には至っていないのが現状である。DTI は、ガウス分布 (正規分布) を前提として脳内の水分子の挙動を測定することで、白質の構造異常を検出するものである。しかしながら、生体内での水分子の挙動は、その近傍にある微小構造の存在によりガウス分布によらないと考えられており、近年の多くの研究でガウス分布を前提とした DTI は白質構造の評価に適切でない可能性が示唆されている。そこで近年、非ガウス分布を前提として解析可能な Diffusion spectrum imaging や Q-space imaging といった手法が確立されているが、これらの手法は撮像時間が長時間必要であることや、撮像する MRI 装置がより高性能であることが必要であることなど、一般の臨床への導入は困難と考えられている。拡散尖度画像 (Diffusion kurtosis imaging : DKI) は非正規分布を前提として解析を行う手法の一つであり、比較的短時間で一般的に臨床に用いられている MRI 装置での撮像によりその画像の取得が可能なるものである。統合失調症において DKI を用いた研究は、我々の知る限り、これまでに原著論文では一つのみである。この研究では、Tract-based spatial statistics (TBSS) を用いて、前頭前野など神経線維の交差部が多く存在する領域において DKI のパラメータが従来の DTI と比べて高い感度で白質の構造異常を検出したと報告している。しかしながら、DKI パラメータと統合失調症の臨床症状について相関を検討したものは、これまでに報告がない。そこで今回我々は、Voxel-based analysis (VBA) を用い、DKI の最も代表的な指標である Mean kurtosis (MK) 値において統合失調症患者群と健常群を比較し、その差を検討することを目的とした。更に、統合失調症群において、その MK 値と臨床症状、特に臨床上問題となる幻聴や妄想といった陽性症状の重症度との相関についても検討することとした。我々は、DKI によるパラメータは、従来の DTI により検出された白質の構造異常より広範な領域における異常を検出し、より高い臨床症状との相関を認めることを想定した。

【方法】本研究では Philips 社の 3 テスラの MRI を用いて、統合失調症患者 31 名と年齢、性別、利き手を適合させた健常者 31 名において撮像を行い、MK 値および従来の DTI の指標である Fractional anisotropy (FA) 値を抽出した。その後、VBA を用いて、MK 値及び FA 値の群間差をボクセル毎に t 検定で検討した。Family-wise error 法を用いて多重比較補正を行い、P 値 < 0.05 を有意水準とした。また、前述の解析により有意差を認めた白質の領域を関心領域として、統合失調症の臨床評価尺度である The positive and negative syndrome scale (PANSS) を用いて、陽性尺度・陰性尺度・総合精神病理尺度の三つの下位尺度との

相関について解析を行った。Bonferroni 法により多重比較補正を行い、 $P$  値  $< 0.05/3=0.017$  を有意水準とした。

【結果】MK 値では left limbic lobe、left frontal lobe、left parietal lobe、left superior longitudinal fasciculus (SLF)、right posterior corona radiata、right anterior corona radiata、right SLF、right sub-lobar の領域に、FA 値では left anterior corona radiata、right anterior corona radiata の領域において統合失調症群が健常者群と比較して有意に低下していた。また、これらの領域の MK 値または FA 値と PANSS の下位尺度の相関の検討では、left SLF の MK 値と陽性症状との有意な相関 ( $r = -0.451$ ,  $p = 0.011$ ) を認めた。FA 値の関心領域と PANSS の三領域との相関では、いずれの領域でも有意な相関は認めなかった。さらに left SLF の MK 値と PANSS の陽性症状を構成する 7 つの下位項目との相関について、また、全関心領域と年齢、罹病期間、薬剤使用量との相関についても同様に相関解析を行った。有意水準は  $P$  値  $< 0.05$  (多重比較補正なし) とした。その結果、left SLF において MK 値と幻覚による行動、興奮、猜疑心、敵意において有意な相関を認めた。FA 値ではいずれの領域においても PANSS のスコアと有意な相関は認めなかった。また MK 値、FA 値いずれも年齢、罹病期間、薬剤使用量との有意な相関は認めなかった。

【考察】本研究での VBA の結果で有意な減少を認めた領域は、FA 値と比較して MK 値ではより広汎に認められた。この結果は、MK 値は統合失調症においても、白質構造異常が従来の DTI の指標で確認された領域より、より広範に存在する可能性を示唆するものと考えられ、先行研究と同様に DKI は従来の DTI よりも白質の微小構造変化の評価により適している可能性を支持するものである。また、統合失調症の MK 値の減少は、軸索方向に沿った大脳白質の複雑性の減少に起因すると報告されており、これらの構造学的な変化が統合失調症の病態に関連しているものと考察される。また、left SLF における関心領域の MK 値は陽性症状の重症度と有意な負の相関を示し、探索的な解析においてではあるが、同関心領域の MK 値は幻覚による行動、興奮、猜疑性、敵意と有意な負の相関を認めた。SLF は同側大脳半球の前頭葉、頭頂葉、側頭葉を繋ぎ、前頭から後頭へと広がる連合線維で多数の神経線維交差を含んでおり、その結果複雑な神経線維の方向性を呈すると考えられている。また、SLF は言語領域である前頭葉のブローカ野と側頭頭頂葉のウェルニッケ野とを連絡する神経線維を含むとも報告されており、SLF における局所的な白質の構造変化は、統合失調症における精神症状との関連を反映している可能性も示唆され、本研究の結果もその可能性を支持するものと考えられる。DKI は従来の DTI 指標と比較して、複雑な走行を示す白質線維の領域においても、その構造変化と陽性症状との関連を高い感度で評価することが可能であると考えられる。

【結論】本研究から、DKI によって得られる MK 値は、従来の DTI の指標と比較し、白質の構造異常をより高い感度で検出することが可能性があること、統合失調症の臨床症状とのより強い相関が認められる可能性があることが示唆された。