

氏名	しま だ たか みつ 嶋 田 貴 充
学位論文題目	統合失調症患者における MRI と NIRS による脳形態と脳機能の研究

## 学位論文内容の要旨

### 研究目的

統合失調症は青年期に好発し、生涯発病率は約 1%の主要な精神疾患である。統合失調症患者では高次の知的機能や感情機能が不良であることから、前頭葉に障害が存在することが推定されている。このことを検証するために、統合失調症患者の前頭葉の脳形態および脳機能に着目した研究が行われているが、確定的な知見は得られていない。

近年の統合失調症患者の脳形態画像研究では、MRI をもちい、画像解析法として statistical parametric mapping (SPM) などの統計画像解析プログラムを使用し、全脳にわたって探索的に統計学的に有意な形態変化を示す脳部位を見出す voxel-based morphometry (VBM) による研究が広く行われている。一方、脳機能画像研究では、神経細胞活動を反映すると考えられている酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) を計測する近赤外線スペクトロスコピー (near-infrared spectroscopy; NIRS) により、言語流暢性課題 (verbal fluency test; VFT) などの前頭葉賦活課題をもちいて脳機能を検討する研究が広く行われている。

しかし、脳形態画像としての MRI による静的な体積変化と、脳機能画像としての NIRS による動的な血流変化とを同一対象で検討した報告は未だ行われていない。

本研究では、統合失調症患者と健常者を対象に、MRI から VBM をもちいて全脳灰白質体積を評価し、また VFT 遂行中に NIRS をもちいて脳血流変化を測定することにより、統合失調症の病態発現にかかわる脳形態と脳機能の変化を探ることを目的とした。

### 実験方法

本研究は金沢医科大学倫理審査委員会の承認を経た後、文書による説明と同意が得られた統合失調症患者 28 名 (男: 11 名, 女: 17 名, 平均年齢 36.6 歳) および年齢・性別を適合させた健常者 28 名を対象とし、同意取得後 1 ヶ月以内に頭部 MRI と NIRS を施行した。全ての患者は DSM-IV に基づく統合失調症の診断基準を満たし、陽性・陰性症状評価尺度 (positive and negative symptom scale; PANSS) をもちいて臨床症状を評価した。

頭部 MRI では 3T MRI 装置 (Magnetom Trio, Siemens, Germany) を使用して 3 次元 T1 強調画像を撮像し、また VBMS の多変量線形解析プログラムをもちい、2 群間の灰白質体積比較を行った。次に VBM にて有意差が認められた領域を関心領域 (region of

interest; ROI) として設定し、灰白質体積を算出した。

NIRS では全 52 チャンネルの NIRS 装置 (ETG-4000, 日立メディコ社, 日本) を使用し、前頭前野を中心に左右対称に装着し、福田による標準脳との対応表をもちい、各チャンネルの解剖学的部位を同定した。賦活課題として VFT をもちいた。その後、神経細胞活動の指標として、各チャンネルにおける課題遂行区間中の酸素化ヘモグロビン濃度 ([oxy-Hb]) の積分値を算出し、標準得点化を行い Z-score を得た。2 群間の比較には診断とチャンネルの 2 要因分散分析を行った。

次に ROI における灰白質体積と解剖学的に対応する NIRS チャンネルの Z-score との間のピアソン相関係数を算出した。それにより有意差が認められた ROI の灰白質体積ないし NIRS チャンネルの [oxy-Hb] の積分値をもちいて、PANSS による臨床症状評価スコアとの間のピアソン相関係数を算出した。

## 実験成績

VBM による灰白質体積の 2 群比較では、統合失調症患者でおもに左前頭葉領域にて有意な体積の減少が認められた ( $p < 0.001$ )。

VFT 施行中の NIRS における 2 群比較では、全チャンネルにおいて統合失調症患者で [oxy-Hb] の積分値が低いという診断の主効果がみられ ( $p < 0.05$ )、多重比較では全 52 チャンネル中 42 チャンネルにて有意差が認められた ( $p < 0.05$ )。

VBM での 2 群間比較にて有意差が認められた脳領域のうち、voxel 数が 30 以上と比較的広い範囲で違いを認めた領域を ROI として設定した後、各 ROI の灰白質体積と対応する NIRS チャンネルの [oxy-Hb] の積分値との間の相関分析を行った。その結果、左下前頭回三角部と Ch40 (Broca 野) との間で有意な負の相関が認められた ( $r = -0.386$ ,  $p < 0.05$ )。

左下前頭回三角部の灰白質体積ないし Ch40 (Broca 野) の [oxy-Hb] の積分値と、PANSS による臨床症状評価スコアとの間の相関分析では、下位項目のうち、陰性尺度 (N1: 情動の平板化) と灰白質体積との間に有意な負の相関が認められた ( $r = -0.429$ ,  $p < 0.05$ )。また陽性尺度 (P2: 概念の統合障害) と [oxy-Hb] の積分値との間に有意な負の相関が認められた ( $r = -0.472$ ,  $p < 0.05$ )。

## 総括および結論

脳形態画像として MRI、脳機能画像として NIRS をもちい、統合失調症患者の脳形態と脳機能の変化を検討した。統合失調症患者では健常者と比較し、前頭葉灰白質体積の減少や広範な脳賦活反応の低下が認められた。臨床症状との間では、統合失調症患者では前頭葉の形態変化は陰性症状と、機能変化は陽性症状との関連が認められた。また、MRI と NIRS で異常を認めた領域はともに Broca 野に位置していたことから、Broca 野における脳形態と脳機能の変化の間には関連があることが示唆された。この関連は灰白質体積と脳賦活反応との間で逆相関を示しており、何らかの機能的代償が示唆された。