

図5 症例4：CNS ループス

- a：海馬が右優位にDWI高信号となっている（矢印）。
 b：同部はADCでは信号低下を認めない。
 c：造影では後頭葉脳表に異常な増強を認める（矢頭）。
 d：2か月後には異常な造影効果は消失した。

症例5

38歳，女性。

2歳半頃，けいれん初発。左手を伸展・強直させる数十秒の発作が一日に何度も起こり，特に夜間睡眠中や午前中に多い。発作時は意識が保たれていることがほとんどだが，時に運動発作後半で意識を消失する。抗てんかん薬の効果はあるが，けいれん発作を消失させるまでには至らない。

診断：局所皮質異形成，前頭葉てんかん（図6）。

解説：部分てんかんの原因として皮質異形成（cortical dysplasia）は重要な病変であるが，CTやT1WI，T2WIでは見えにくかったものが，FLAIR画像や高磁場MRIの登場で発見されることが多くなった。てんかん患者の検査ではFLAIR画像を撮影することが望ましい。

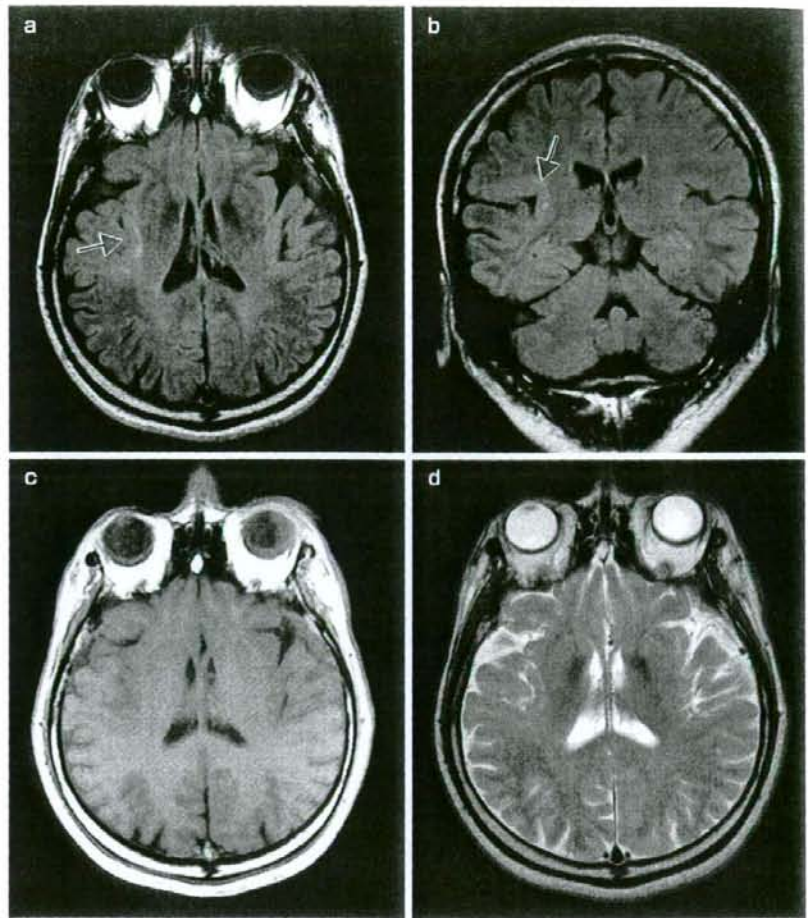


図6 症例5：局所皮質異形成，前頭葉てんかん

- a：右前頭葉～島皮質に FLAIR 画像で高信号の病変を認める（矢印）。
- b：冠状断 FLAIR 画像。
- c, d：T1WI (c) および T2WI (d) では病変を鑑別するのが難しい。

症例6

34 歳，女性。

12 歳時に意識消失発作初発。会話中に突然しゃべらなくなったり，そのあいだ口をもぐもぐとさせたり，つばを飲みこんだりする。発作の前に恐怖感が出現したり，急に鳥肌が立ったりする。多いときは一日に何度も起こる。

診断：海馬硬化，側頭葉てんかん（図7）。

解説：てんかんのなかには運動を伴わない発作も多い。側頭葉にてんかん性放電のある複雑部分発作では，前兆として恐怖（扁桃核）や上腹部不快感（島皮質）を伴った後，意識が減損し，自動症（口をもぐもぐさせたり，手遊びをしたりといった一見自然な動き）を呈することが多い。前兆だけしかないときは，精神疾患との鑑別が困難である。MRI 画像ではどのような断面をとるかも重要で，側頭葉てんかんを疑う場合には海馬軸に平行

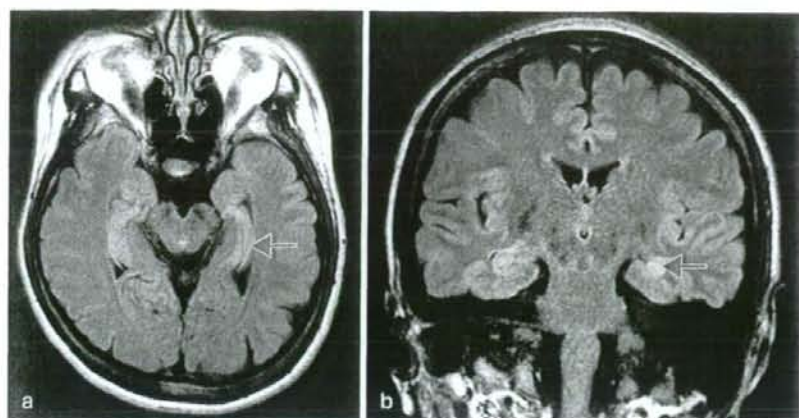


図7 症例6：海馬硬化，側頭葉てんかん

- a：海馬軸に平行に撮影された画像では左海馬が右に比べて小さく，FLAIR画像で高信号を呈しているのがわかる（矢印）。
- b：冠状断で左右の海馬を比較すると左海馬が高信号を呈していることがさらにわかりやすい（矢印）。

な断面と冠状断の撮影を行う必要がある。

症例7

54歳，男性。

1年前に交通事故で頭蓋骨骨折，硬膜外血腫，硬膜下血腫，くも膜下出血，左前頭葉・側頭葉脳挫傷を生じ，開頭血腫除去術を施行された。事故2か月後には麻痺・知能低下なく退院し，警備の仕事ができていた。しかし，処方されていた抗てんかん薬を服用しなかったり，アルコール多飲があったりして，てんかん重積を起こし，緊急入院，ICU管理となった。重積は終息したが，以後，自発語が少なくなり，つじつまの合わないことをしゃべるようになった。

診断：脳挫傷後遺症，けいれん重積後遺症（図8）。

解説：脳挫傷の既往がある人が，けいれん重積を契機に知能低下，失語をきたした症例である。もともと症候性てんかんをもつ人が精神症状をきたしたとき，それがてんかんの原因である原疾患によるものなのか，てんかん重積によるものなのか，新たに脳炎を生じたのか，鑑別困難なことがある。画像だけでなく脳波，髄液検査が必要となってくる。図8bに示した superficial siderosis は，外傷時に皮質出血を起こした痕跡と考えられる。

症例8

50歳，女性。

17歳時の交通外傷で脳挫傷を起こした。軽度の運動失語と症候性てんかんはあるが，抗けいれん薬を服用し社会生活は比較的保たれている。

診断：脳挫傷後遺症，症候性てんかん（図9）。

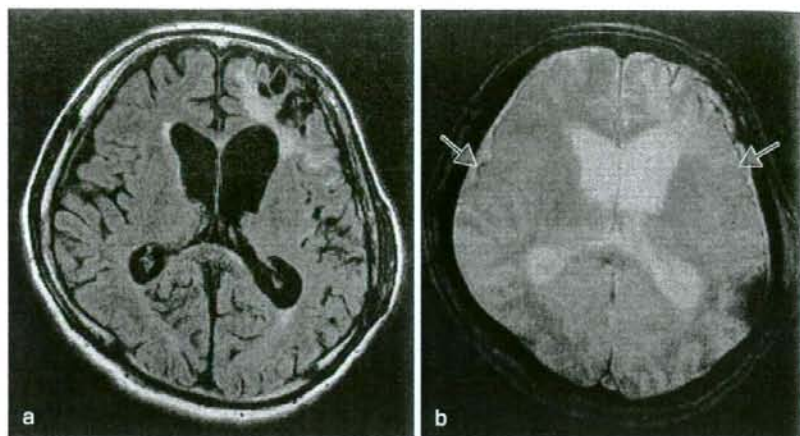


図8 症例7：脳挫傷後遺症，けいれん重積後遺症

a：FLAIR画像。左前頭葉に脳挫傷を認める。脳室拡大あり。

b：T2* image。両側前頭葉に superficial siderosis を認める（矢印）。

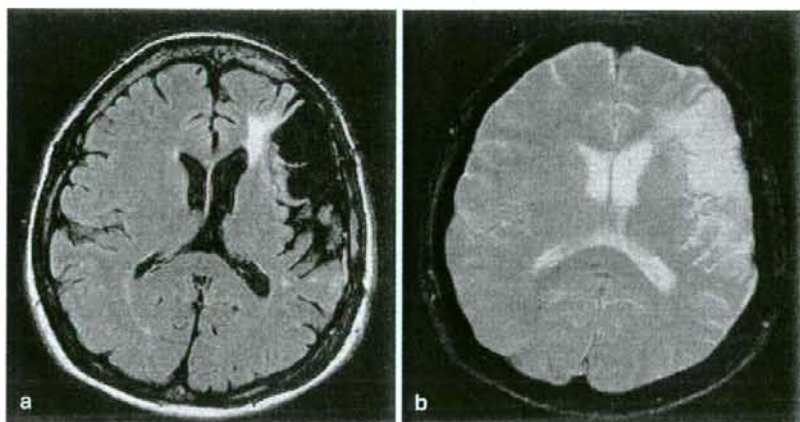


図9 症例8：脳挫傷後遺症，症候性てんかん

a：FLAIR画像。左前頭葉に脳挫傷を認める。

b：T2* image。

解説：本症例は，症例7と同じような損傷であるが，日常生活・社会生活は可能である。

症例9

61歳，男性。

3年前からふらつきを自覚。2年前からは，ろれつが回りにくく，便秘や頻尿が出現してきた。

診断：多系統萎縮症（multiple system atrophy：MSA）のオリブ橋小脳萎縮（olivopontocerebellar atrophy：OPCA）型（図10）。

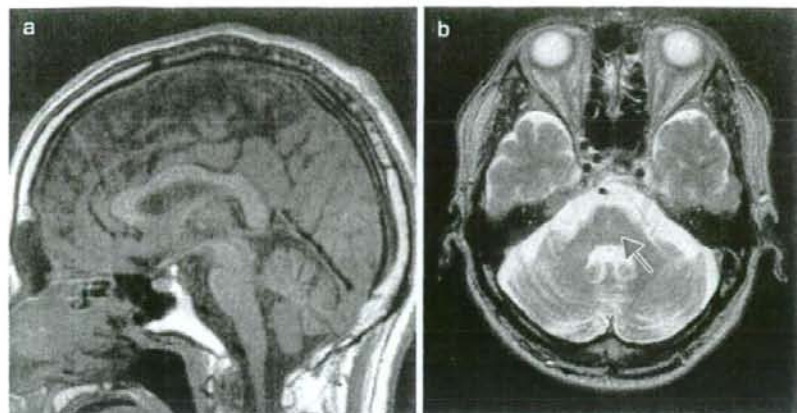


図 10 症例 9：多系統萎縮症

a：橋の萎縮、小脳の萎縮を認める。

b：軸位 T2WI では橋正中心を通り前後左右に走る十字型の高信号域が見られ（十字サイン、矢印）、橋横走線維の線維化を示唆している。



図 11 症例 10：錐体外路症状の強い多系統萎縮症

被殻部の T2WI で高信号を認める（矢頭）。

症例 10

48 歳，女性。

錐体外路症状の強い MSA 患者。

診断：MSA の線条体黒質変性 (striatonigral degeneration：SND) 型 (図 11)。

解説：ふらつきやししゃべりにくさを訴える人のなかには、器質的に小脳・脳幹部が障害を受けている患者もいる。神経所見や画像診断にて器質的な異常を鑑別する必要がある。MSA は、小脳、錐体外路、自律神経などさまざまな系統が障害される。障害される部位や症状により、小脳症状が強い型は OPCA、錐体外路症状が強い型は SND、自律神経障害が強い型は SDS (Shy-Drager syndrome) に分類はされているが、小脳症状が強いものを MSA-C、錐体外路症状の強いものを MSA-P と分類することもある。

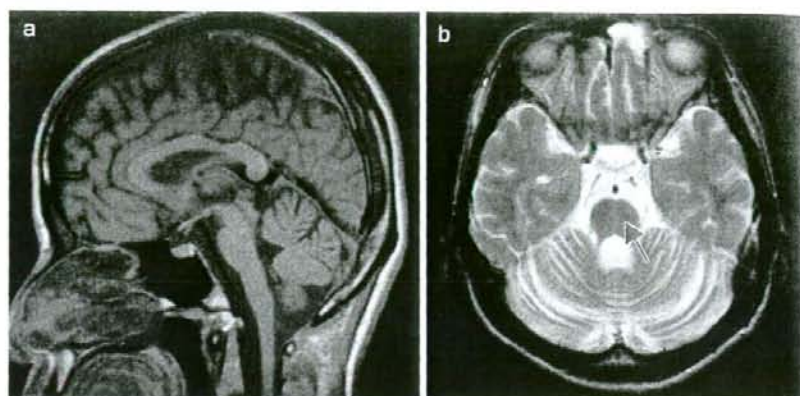


図 12 症例 11：遺伝性脊髄小脳変性症
脳幹・小脳の萎縮 (a) と T2WI で橋に十字サイン (b, 矢印) を認める。

症例 11

41 歳，女性。

5 年前からふらつきがあり，3 年前から複視の訴えがある。

診断：遺伝性脊髄小脳変性症 (spinocerebellar ataxia-3：SCA-3 <Machado-Joseph disease：MJD>) (図 12)。

解説：ふらつきを訴え，かつ家族歴のある場合は遺伝性脊髄小脳変性症である可能性を考えなければならない。ここに示した SCA-3 以外に日本では SCA-6，歯状核赤核淡蒼球レイ体萎縮症 (dentatorubral-pallidolusian atrophy：DRPLA) が多い。

症例 12

32 歳，男性。

ふらつきが 2 年前から出現し，徐々に増悪している。ろれつが回りにくい。

診断：多発性硬化症 (図 13)。

解説：多発性硬化症は視力低下や脳脊髄の神経脱髄症状の再発・寛解を繰り返す脱髄疾患であるが，視力低下を示さないものや，寛解することなく徐々に進行する病型もあり，ふらつきを主訴に来院するものの鑑別として重要である。大脳脱髄病変は脳室周囲や脳梁に出現するので，それらを抽出しやすい断面を撮影することが重要である。

症例 13

20 歳，男性。

18 歳で仕事を始めたときから夜尿あり，一時軽快したものの，2 年後，転動後から再び夜尿出現。まっすぐ歩けていないと指摘されていた。中学生のときに口腔内アフタ，高校生のときに陰部潰瘍を頻繁に認めていた。

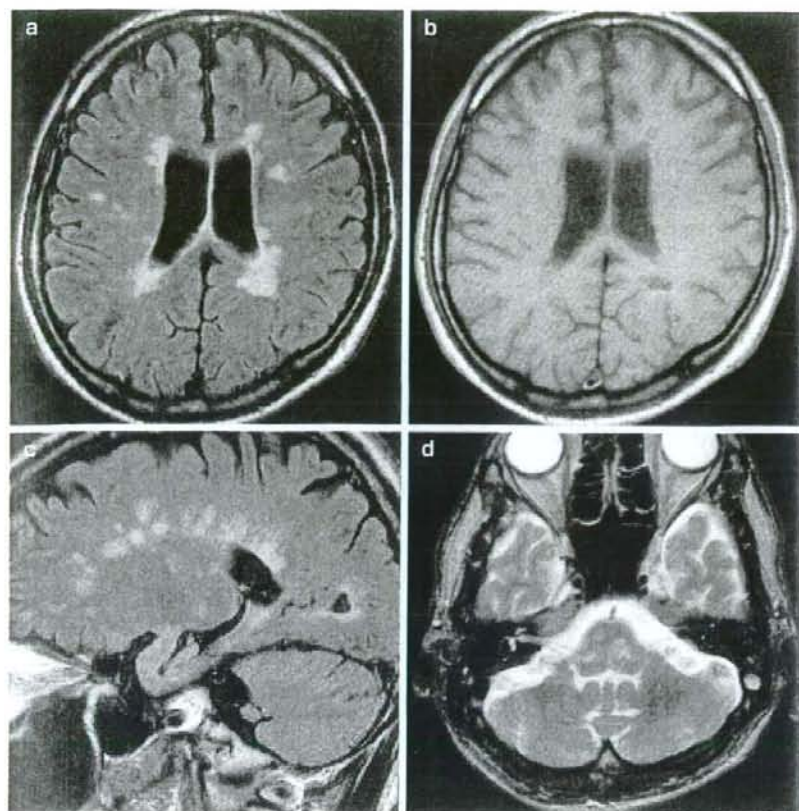


図 13 症例 12：多発性硬化症

- a：脳室周囲白質に FLAIR 画像で高信号。
 b：同部は T1WI で白質が脱落している部分もある。
 c：矢状断で脳室周囲に放射状に FLAIR 画像高信号。
 d：脳幹部にも病変を認める (T2WI)。

診断：Behçet 病 (図 14)。

解説：夜尿やふらつきは初期には心因性的のものと診断されることがある。Behçet 病は若年者に多く、日本人に多い。病理上は炎症であるが、画像上では炎症はとらえられず、萎縮としてしか出現しないことも多い。陰部潰瘍、口腔内アフタなどの身体所見がないかを確認することが重要である。

症例 14

80 歳，女性。

2 年前から同じことを何度も言うようになった。同じ食事ばかりつくり、愛想はよいが、部屋にこもってふさぎこむことが多い。

診断：Alzheimer 型老年認知症 (図 15)。

解説：Alzheimer 型老年認知症では、記憶障害が中核となり、MRI では側頭葉の萎縮、脳血流シンチグラムでは側頭・頭頂葉の血流低下がみられる。病理所見にて大脳皮質への β アミロイドの蓄積がみられる。

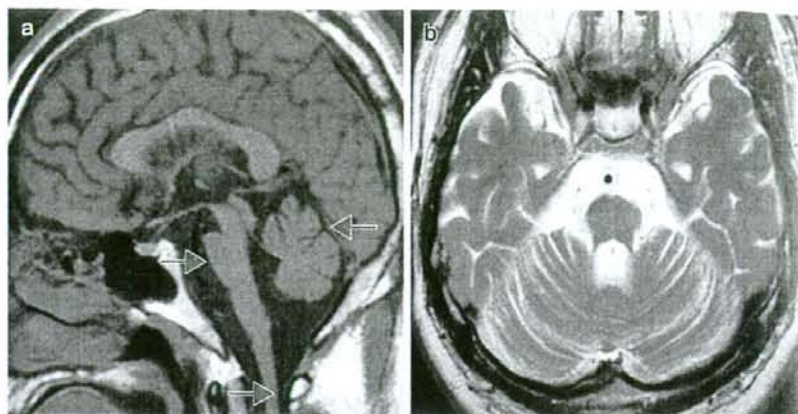


図 14 症例 13 : Behçet 病

脳幹・小脳・頸髄の萎縮 (a, 矢印) に加え、大脳も軽度萎縮している (b)。



図 15 症例 14 : Alzheimer 型老年認知症

びまん性脳萎縮，特に側頭葉の萎縮 (矢印) が目立つ。

症例 15

71 歳，男性。

2 年前から表情がなくなり，動きが遅くなった。

診断：Parkinson 病 (図 16)。

解説：Parkinson 病は寡動，筋強剛，振戦，姿勢反射障害をきたす変性疾患で，中脳黒質のドーパミン細胞の減少と病理学的には同部に Lewy 小体が見られる疾患である。振戦がみられず寡動が主症状である場合，うつ状態との鑑別が難しいことがある。また，幻視を伴い，無気力から興奮といった情動不安定を呈し，パーキンソン症状を伴い，病理学的に大脳皮質にもびまん性に Lewy 小体を認める Lewy 小体型認知症との鑑別が必要である。



図 16 症例 15: Parkinson 病

大脳皮質、脳幹部とも年齢相応で萎縮はみられない。

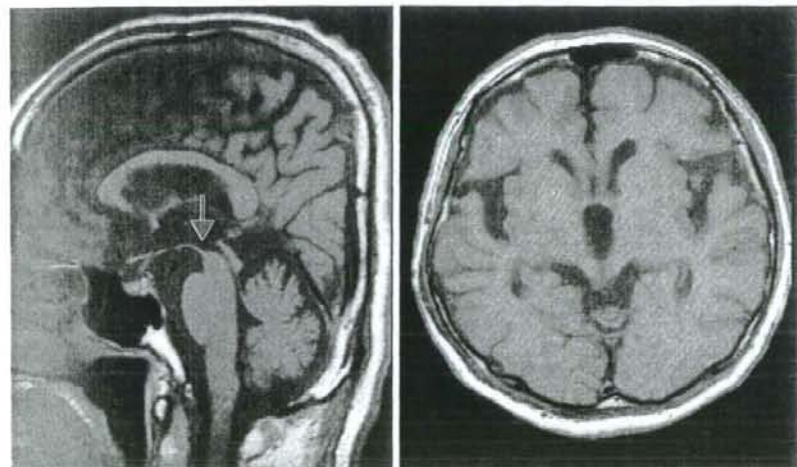


図 17 症例 16: 進行性核上性麻痺

びまん性の脳萎縮を認める。特に中脳被蓋部・橋の萎縮が矢状断でみられ、その形が長いくちばしをもつ「はちどり」に似ているのでハミングバードサインといわれる(矢印)。

症例 16

79 歳、男性。

2 年前から聞き取りにくい言葉を話すようになったが、原因がわからなかった。1 年前から転倒しやすく、下を向きにくくなってきた。

診断: 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP) (図 17)。

解説: PSP は、構音障害、体幹に強い筋強剛、眼球運動障害をきたす疾患で、思考緩慢や注意力低下といった前頭葉症状をきたす。病理学的に神経細胞・グリア細胞にタウ蛋白の蓄積を認め、次に述べる前頭側頭葉型認知症(症例 17)、皮質基底核変性症などとともに病理学的側面からタウオ



図 18 症例 17：前頭側頭葉型認知症
左優位の側脳室下角の開大，側頭葉の萎縮を認める。

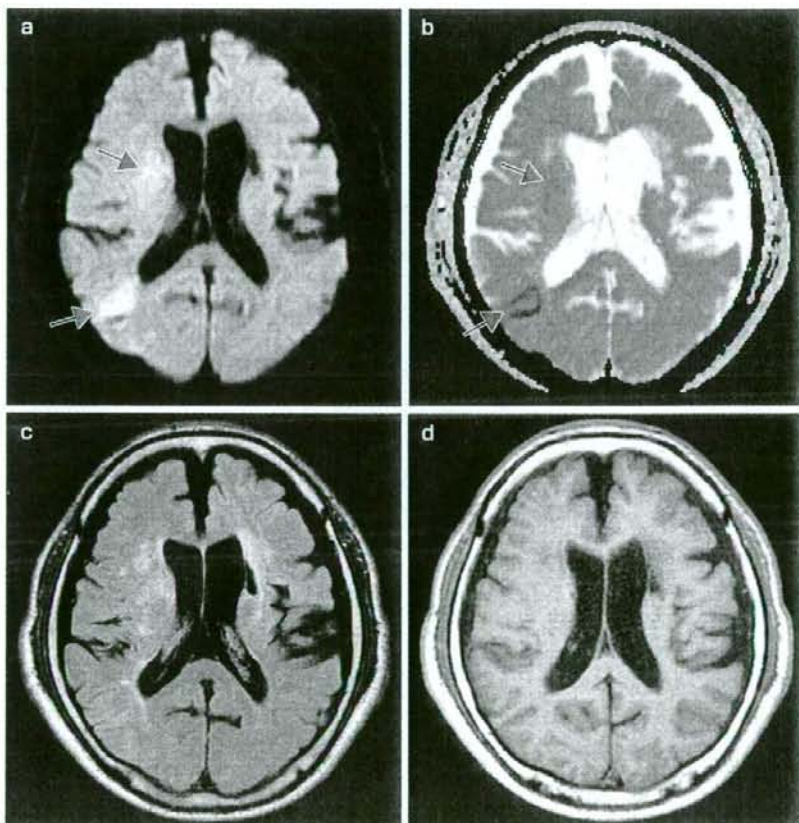


図 19 症例 18：脳梗塞急性期，右中大脳動脈領域
a：DWI では高信号（矢印）。
b：ADC map では低信号（矢印）。
c，d：FLAIR 画像（c）や T1WI（d）では急性期脳梗塞ははっきりしない。

パチーと称される。

症例17

69歳，女性。

診断：前頭側頭葉型認知症（図18）。

症例18

65歳，男性。

突然の意識障害と左片麻痺が出現。47歳時に麻痺はないものの右上肢と口周囲にジンジン感が出現し，脳梗塞と診断されたことがある。

診断：脳梗塞急性期，右中大脳動脈領域（図19）。

解説：脳梗塞急性期にはCT，MRIでは病変がはっきりしないことが多く，DWI撮影を行う必要がある。この患者の場合，今回の右半球病変以外にもFLAIR画像で高信号の陳旧性脳梗塞があり，運動症状がみられない感覚異常やめまいといった症状はCT，MRI撮影を行ったとしても診断できず，心因性と診断されるおそれもある。

本項では，MRIの原理および疾患のMRI画像を示すことで，精神科一般診療に役立つ内容を目指し，解説を行った。本項を参照することで，神経疾患の診断までつけられなくとも，精神科診療における脳器質性疾患の除外の参考となればさいわいである。

（鬼塚俊明，重藤寛史）

引用文献

- 1) 片山 仁，ほか。MRIのABC。日本医師会雑誌特別号1999; 121 (12)。
- 2) 成瀬昭二，田中忠蔵。拡散強調画像の可能性。最新医学2005; 60 (5): 952-964。
- 3) 宮内 哲，三崎将也。機能的磁気共鳴画像の計測と解析。最新医学2005; 60 (5): 1025-1035。
- 4) 松田博史。MRI標準データベースを使用したアルツハイマー型痴呆の早期診断を考える。老年精神医学雑誌2005; 16: 38-44。

Further reading

神経画像解析を学びたい人のために。

・鬼塚俊明，sMRI-ROI。平安良雄，ほか（編）。精神疾患の脳画像解析・診断学。東京：南山堂；印刷中。

精神疾患の 脳画像解析・診断学

横浜市立大学 平安良雄
東京大学 笠井清登 編

南山堂

I.

脳画像検査の実際

A. 検査機器・システム

1. sMRI-ROI

はじめに

精神疾患においては、1980年代より統合失調症者において側脳室拡大があることが繰り返し報告されてきたが、1990年代に入ると高解像度 magnetic resonance imaging (MRI) を使用した研究が盛んになった。現在ではさまざまな精神疾患において、健常者との微細な脳構造の違いが検出できるようになっている。

MRIによる脳構造研究には主に voxel-based morphometry (VBM) を用いて検索する方法と、手書きにより関心領域 region of interest (ROI) 体積を測定する方法とがある。しかし、手書きによる関心領域体積測定法 (sMRI-ROI) で検出された脳体積の違いが VBM 法では検出されない、VBM 法では検出されても sMRI-ROI では検出されないということもある。一致した意見が得られているわけではないが、VBM 法は脳構造の違いがどこに見られるかという仮説生成に役立つ方法であると考えられており (Giulianiら, 2006)、脳構造研究においては、VBM 法で検出された違いを sMRI-ROI で確認するということが、研究の方略の一つと考えられる。

手書きにより関心領域体積を測定する方法は、熟練した研究者が行う必要があり、かつ計測に多くの時間がかかるという欠点がある。しかし、VBM 法に比べ単純な方法であり、今日でもスタンダードな方法の一つであるといえる。本項では sMRI-ROI 研究をどのように進めればよいか、具体的に説明する。

a. 研究デザイン

1) 被験者

横断的研究であれば、患者群は一定の期間に何名の者をリクルートし、何名が同意をして研究に参加したかを明示したほうがよい。バイアスが少なくなるようあらかじめリクルートの期間を決めて研究を行うべきである。健常対照者には構造化面接を行い、精神疾患を除外した上で研究に参加してもらう。縦断的研究は横断的研究に比べ、被験者を集めることが難しいと考えられるので、横断的研究の被験者をフォローアップするようなデザインが自然であろう。その際には

何%の被験者がフォローアップできたかを明示したほうがよい。被験者数は無論多いほどよいが、手書きの時間を考慮するとROIの大きさにもよるが、一群が20~40人程度となるデザインが現実的なように思われる。疾患群と健常対照群との脳構造の違いがMRIで検出できる閾値付近にある場合、研究対象者の偏りに結果（有意差を認めるか否か）が大きく左右されるということも考慮しておく必要がある。

2) サンプル評価

被験者の両親の社会経済状況 socioeconomic status (SES) は調べておくほうがよい。被験者の両親のSESがその被験者の脳発育に影響を及ぼす可能性があるためである。被験者の利き手も評価したほうがよい。特に言語野に関連したROIの体積を調べる場合には必須であろう。

3) 仮説

研究を始める前に仮説を立てておく必要がある。MRI研究の場合、先行MRI研究や脳機能研究により、その疾患において、どのROIに注目するかを決定する。そのROIに注目する必然性を明らかにしておけば、その後の論文作成に役立つ。またROIと症状/神経心理の相関研究、ROIと脳機能の相関研究でも、どのような相関に注目するかを決めておくべきである。また、先行研究から疾患群と健常対照群の差異が比較的小さいと予想される場合には、被験者数を多くしたデザインを組む必要があるかもしれない。どのような仮説を立てて研究を進めるかは、後の項で述べるが、どのような統計解析モデルを用いるかにも関わってくるので、慎重に決めたほうがよい。

b. 撮像条件

1) T1 強調撮像

それぞれの施設により、設定条件が異なると思われるが、1.5TのMRIであれば、1.5mmスライス、ギャップなしで撮像することが望ましい。無論スライス幅は小さいほどよい。General Electric製スキャナの場合SPGRで撮像する。その後、各MRI機器にて設定されているフィルタをかける。本項以降の項で述べられると思うが、撮像方向・各種パラメータはVBM、多施設研究も行うことを考慮して決めたほうがよいかもしれない。

2) T2 強調撮像

sMRI研究ではintracranial volume (ICV) を算出するために撮像することが多い。撮像しておけば、脳脊髄液・脳実質の体積を評価するような研究にもデータを使用できる。以降の項で述べるが、ROIの体積をICV、全脳、全灰白質体積などで補正する必要があるため、そのためにわれわれの施設ではT2撮像を行っている。

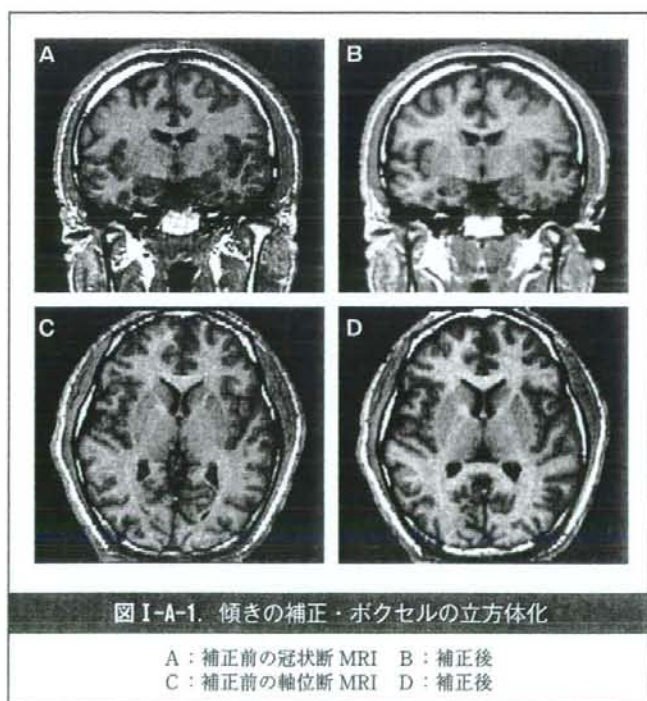
c. 撮像画像処理

1) 傾きの補正

特に体積の小さな ROI (例えば扁桃体) を計測する際には、大脳の傾きにより大きく見え方が変わることが多く、手書きでトレースを行う前に傾きを補正する必要がある。また、縦断的研究のように、微小な体積変化を捉えたいという研究デザインであれば、傾きの補正は必須であるし、補正とともにボクセルを立方体しておくといふ。図 I-A-1 に MRI の傾き補正の例を示す。冠状面で手書きを行う場合には AC-PC line、大脳縦裂をもとに傾きを補正する。

2) 灰白質・白質の分離

手書きを行う前に、大脳における基本的な組織である灰白質・白質の分離をしておくといふ。例えば、統合失調症の白質体積には変化がないという報告が多く (例えば、Kasai ら, 2003)、そのような疾患の場合、灰白質・白質を混在させた ROI 定義を行うと群間体積有意差の検出力が低下する。手書きにより分離することに多くの時間がかかる場合には、ある程度自動的に分離を行い、その後手書きにて補正を行うこともある。また、当初より灰白質のみを手書きで計測してもよい。白質体積には有意差がなく、灰白質体積に特異的に有意差があるという仮説を立てて研究を行う場合 (例えば、前頭前野や側頭極を ROI とする場合など)、分離は重要である。



d. 関心領域の計測

1) 関心領域の定義

sMRI-ROI 研究においては、関心領域の定義は非常に重要である。多くの研究者がその定義をみて妥当であると判断し、かつ定義がわかりやすく、追試ができる必要がある。神経解剖学的に信頼できるランドマークを選ぶ必要があり、できればROIの中にそのランドマークが含まれるほうがよい（例えば、ランドマークがROI外にあり、ROIとの距離が離れている場合、ROIの開始・終了スライスが頭の傾きによる影響を受けやすい）。また、できる限り、ROIは機能と関連するように定義したほうがよい（例えば、ヘシユル回は主に聴覚一次野、側頭平面は主に聴覚連合野に相当するし、側頭葉は脳回ごとにその機能がある程度分かれている）。例として、表 I-A-1 に筆者らが行った sMRI-ROI 研究でのランドマークを示す。

2) ソフトウェア

筆者らはハーバード大学とマサチューセッツ工科大学の研究室で共同開発され無料で提供されている 3D slicer (<http://www.slicer.org/>) を用いて、矢状面・軸位面を参考にしながら、冠状面の MRI 上に ROI を描いている。他の代表的なソフトウェアとしては、MRlcro, ANALYZE, BRAINS などがある。ROI の描出には 3 次元の情報が必要なので、冠状面だけでなく、矢状面・軸位面も同時に表示できるソフトウェアが望ましい。

表 I-A-1. sMRI-ROI 研究のランドマーク

ROI	前側境界 (冠状断)	後側境界 (冠状断)	下側 (または内側) 境界	上側 (または外側) 境界
superior temporal gyrus	temporal stem が認められる最初のスライス	crux of fornix を認める最後のスライス	superior temporal sulcus	lateral sulcus
middle temporal gyrus	temporal stem が認められる最初のスライス	parietooccipital sulcus の先端を含むスライス	inferior temporal sulcus	superior temporal sulcus
inferior temporal gyrus	temporal stem が認められる最初のスライス	parietooccipital sulcus の先端を含むスライス	occipitotemporal sulcus	inferior temporal sulcus
fusiform gyrus	mamillary body より 1 スライス後ろのスライス	parietooccipital sulcus の先端を含むスライス	collateral sulcus	occipitotemporal sulcus
anterior amygdala-hippocampal complex (mainly amygdala)*	temporal stem が認められる最初のスライス	mamillary body が出現する 1 スライス前	スライスごとに描出	スライスごとに描出
posterior amygdala-hippocampal complex (mainly hippocampus)*	mamillary body が出現するスライス	crux of fornix を認める最後のスライス	スライスごとに描出	スライスごとに描出

*詳細は Shenton ら (1992) を参照

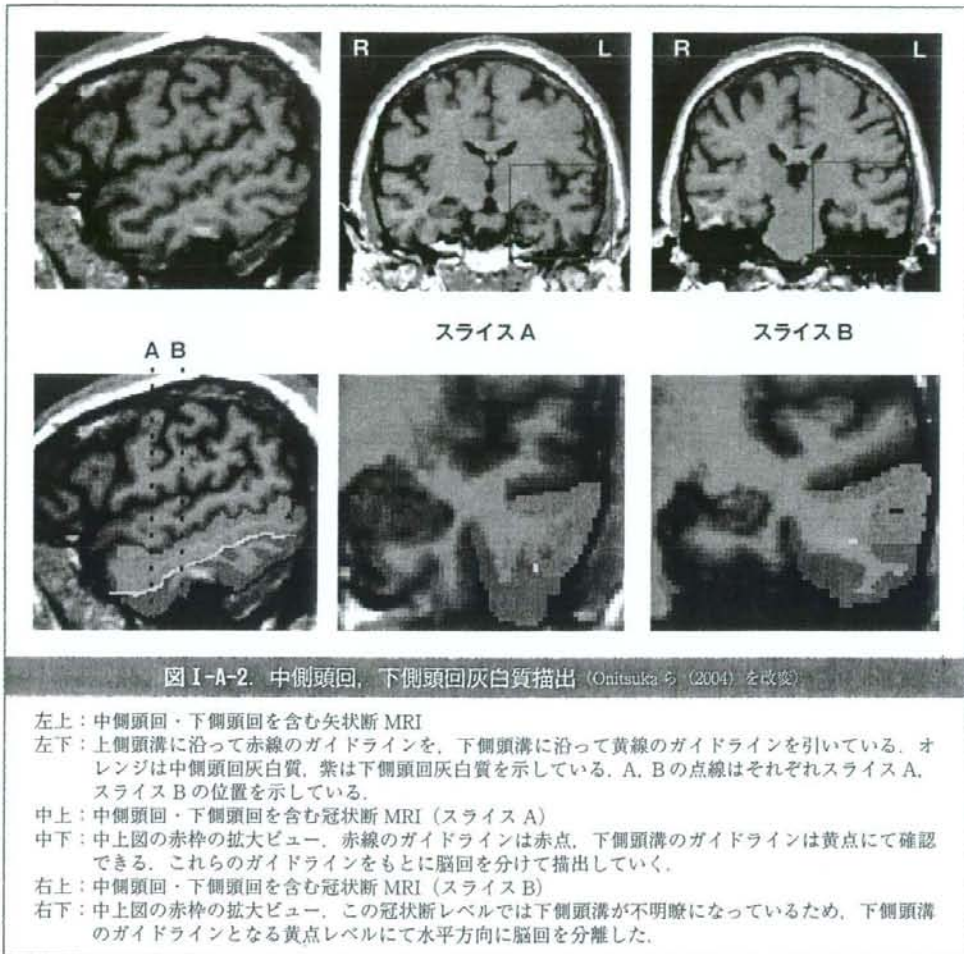


図 I-A-2. 中側頭回、下側頭回灰白質描出 (Onitsuka ら (2004) を改変)

左上：中側頭回・下側頭回を含む矢状断 MRI

左下：上側頭溝に沿って赤線のガイドラインを、下側頭溝に沿って黄線のガイドラインを引いている。オレンジは中側頭回灰白質、紫は下側頭回灰白質を示している。A、Bの点線はそれぞれスライス A、スライス B の位置を示している。

中上：中側頭回・下側頭回を含む冠状断 MRI (スライス A)

中下：中上図の赤線の拡大ビュー。赤線のガイドラインは赤点、下側頭溝のガイドラインは黄点にて確認できる。これらのガイドラインをもとに脳回を分けて描出していく。

右上：中側頭回・下側頭回を含む冠状断 MRI (スライス B)

右下：中上図の赤線の拡大ビュー。この冠状断レベルでは下側頭溝が不明瞭になっているため、下側頭溝のガイドラインとなる黄点レベルにて水平方向に脳回を分離した。

3) ROI 描出

ROI 描出をする検者は、診断についてブラインドでなければならない。筆者らが行った、統合失調症の中側頭・下側頭回灰白質描出の例を示す(図 I-A-2)。実際の脳では脳溝は複雑なパターンを示していることも多いので、われわれは矢状面にて ROI を分けるためのガイドラインを引いた上で、冠状面に ROI を描出した。このような方法をとることで、後述の検者間の信頼性を高めることができる。

4) 信頼性の検討

検者間の信頼性 inter-rater reliability が高いほうがよい。一般的には inter-rater reliability は 0.85 以上であるべきと考えられる。できれば、0.9 以上が望ましい。体積値が検者間で近ければよいというわけではなく、検者の傾向が一定であれば inter-rater reliability は高くなる(例えば、大きく ROI を描きやすい検者がいたとしても、一定に大きければよい)。また、同一検者が

ある期間において再度 ROI を描くような場合、検者内での信頼性 intra-rater reliability も調べたほうがよい、フォローアップ研究において、同一検者がある期間において再度 ROI を描くような場合、一定期間においても体積値が近くならなければいけない。

e. 統計解析

1) ROI の有意差検定

一般線形モデルを用いた繰り返しのある分散分析により検定することがスタンダードとなっている。例えば、「海馬と扁桃体の体積を調べ、疾患群において、特異的に左側の海馬のみが有意に小さい」という仮説をもって研究を行ったのであれば、ROI (海馬・扁桃体)、半球 (左・右) を被験者内要因とし、群 (罹患群・健常群) を被験者間要因、ICV を共変数とした共分散分析 analysis of covariance (ANCOVA) を施行することが一般的である。その解析で、ROI—半球—群の交互作用が有意で、その後各 ROI ごとに 2 群の t 検定を行い、左海馬の体積のみで有意に罹患群が小さい体積を示すという結果が得られれば、「海馬と扁桃体の体積を調べ、疾患群において、特異的に左側の海馬のみが有意に小さい」という結果を示しているといえるであろう。ROI を被験者内要因とした場合で、非常に小さい体積の ROI と大きい ROI が混在している場合には、以下の式を用いて ROI の体積値を Z スコアに変換して分散分析を行うほうがよい (個人の Z スコア = [個人の ROI 値 - 健常対照者の平均 ROI 値] / 健常対照者の ROI 値の標準偏差)。またある灰白質 (ROI) が全脳灰白質の中で、特異的に減少 (あるいは増大) していることを調べるためには、全脳灰白質体積を共変数とした ANCOVA を施行する必要があるだろう。

2 群以上の群を比較する場合には、その統計手法はより複雑になる。また、縦断的研究 (フォローアップ研究、例えば time 1 の時点と time 2 の時点での体積の比較) では、時間 (time 1 - time 2) を被験者内要因に加えて分散分析を行うか、時間という要因はなくして、time 1, time 2 の体積変化率に関して分散分析を行うようである。

2) ROI と臨床指標の相関

疾患群で ROI の体積が健常対照者と比べて有意に小さい (大きい場合もある) という結果が得られても、それが臨床的にどのような意義があるか不明である。あくまで、有意に相関するか否かを調べるのみであるが、有意差の意義を解釈するには ROI と臨床指標の相関を調べる必要がある。また、相関解析は、前述のように仮説を立ててから行うべきである。ROI と症状・神経心理検査の相関などがよく調べられている。

3) ROI と脳機能の相関

さらに ROI の体積の相違と脳機能の関連を調べることも有用である。例えば、誘発電位の振幅と ROI 体積との相関を調べることで、科学的な解釈を多少加えることができる。そのような研究デザインの場合、できる限り誘発電位の発生源を ROI として定義するべきである (聴覚誘発 P50 や聴覚誘発 mismatch negativity はヘシクル回由来の神経活動を反映していると考えられる)。聴

覚 P300 などいくつかの発生源が関与していると考えられている成分については、発生源すべてを ROI として計測する必要があるかもしれない。近年では、誘発脳磁図との関連を調べた研究も散見される。

4) その他の解析

いくつかの ROI の相関解析をする場合がある。いくつかの ROI が神経解剖学的に結びつきが強いと考えられる部位であれば、相関解析には意味があると考えられる。疾患群ではそれぞれの ROI 体積が対照者に比べ有意に小さくなっており、ROI の体積間に有意な相関が認められるが、健常対照群では、有意な相関が認められないという場合には、「疾患群において、それらの ROI を含む神経ネットワークの障害がある」と解釈できるかもしれない。この場合健常対照群・疾患群のそれぞれの相関係数が有意に異なるか否かを検討する必要があるだろう。

また、尾状核や海馬、扁桃体などの形体 (shape) を解析する研究もある。この場合、ROI の曲率をパラメータとして、左右、疾患群と健常対照者とで比較し、shape analysis を行う。この場合には解析を行うプログラマーの協力が必須であろう。別のアプローチとして透明中隔腔の有無を調べた MRI 研究もある。透明中隔腔が疾患群において有意に多く認められるという場合、その疾患において脳の発達障害を示唆する可能性があるといわれている。さらには、遺伝子と sMRI の相関解析も盛んになってきている。例えば、遺伝子型を被験者間要因とした一般線形モデルを用いた繰り返しのある分散分析を行って、遺伝子型の効果を検討した研究も行われている。

f. 解釈

MRI 研究はその所見の積み重ねが重要である。追試として、同じ疾患群の同じ ROI を調べても、必ずしも positive な所見が出るわけではなく、negative となることもある。特に疾患群と健常対照者との脳構造の違いが現在の MRI で検出できる閾値付近にある場合には、どのようなサンプルを被験者としたかという研究対象者の偏りに大きく結果が左右されると考えられる。重要なことは、脳の傾きの補正や、緻密な ROI 定義、検者間の信頼性の向上を図った上で、MRI 研究を進め、その所見を積み重ねていくことである。

表 I-A-2. 統合失調症の病態解明の手がかりとなる問題

1. 統合失調症において、どの脳部位に変化・障害が認められるか
2. どのライフステージで脳構造異常が生じるか、その異常は進行性か否か
3. 脳構造異常の原因
4. 脳構造異常と臨床症状の関連
5. 統合失調症の構造 MRI 所見と精神病症状を伴う感情障害での所見の違い
6. どのような治療が効果的か、治療は神経保護的に作用するか

McCarley ら (1999) の表をもとに作成

疾患群でROIの体積が健常対照者と比べて有意に異なるという結果が得られた場合、それが病態・臨床的にどのような意義があるかを考察するためには臨床指標などとの関連を調べる必要がある。前述のように、症状、認知機能、脳機能、遺伝子型などとの関連を調べることで、精神疾患の病態、予後、さらにはヒトの脳と機能の関連までsMRI研究で明らかになる可能性がある。McCarleyら(1999)が統合失調症のMRI研究にてどのようなことが明らかになり得るかを総説で述べているので、そのポイントを表I-A-2に示す。このような観点から、MRI研究は統合失調症のみならずさまざまな精神疾患の病態解明に役立つ可能性があると思われる。

おわりに

本項では手書き法によるMRI研究をどのように進めればよいか、研究デザインから解釈までなるべく具体的に説明した。sMRI研究に限らず研究という性質上、positive studyが多く公表されやすいというバイアスがあるということに留意しておく必要があるが、正確かつ緻密なROI計測を行いその所見を積み重ねていくことで、精神疾患の病態解明、さらにはヒトの脳の機能局在までがMRI研究で明らかになる可能性がある。今後、一人でも多くの研究者がMRI研究に興味をもち、多くの施設からの所見が蓄積されることを期待して本項の結びとする。

参考文献

- 1) Giuliani NR, Calhoun VD, Pearlson GD, Francis A, Buchanan RW: Voxel-based morphometry versus region of interest: a comparison of two methods for analyzing gray matter differences in schizophrenia. *Schizophr Res* 74, 135-147, 2005.
- 2) Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Onitsuka T, Toner SK, Yurgelun-Todd D, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW: Insular and temporal pole MRI gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia and affective psychosis: differences and similarities. *Arch Gen Psychiatry* 60, 1069-1077, 2003.
- 3) McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fischer IA, Shenton ME. MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 45, 1099-1119, 1999.
- 4) Onitsuka T, Shenton ME, Salisbury DF, Dickey CC, Kasai K, Toner SK, Frumin M, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW: Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: An MRI study. *Am J Psychiatry* 161, 1603-1611, 2004.
- 5) Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak SD, LeMay M, Wible CG, Hokama H, Martin J, Metcalf D, Coleman M, McCarley RW. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia: a quantitative MRI study. *N Engl J Med*. 327, 604-612, 1992.

(鬼塚俊明)