

## NIRS を用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究

### 〔分担研究課題〕形態 MRI を用いた統合失調症鑑別ソフトウェアの開発

分担研究者 根本清貴（筑波大学医学医療系精神医学・講師）

#### 研究要旨

統合失調症では軽度ではあるものの、上側頭回、前頭葉内側面、海馬などに萎縮が認められることが明らかとなっている。統合失調症に特徴的な形態萎縮が認められるのであれば、MRI を用いた統合失調症の鑑別診断が可能となる。しかし、臨床で簡便に使うことのできるツールは開発されてこなかった。このため、本研究では統合失調症鑑別ソフトウェアの開発を行ってきた。昨年度に引き続き、今年度は施設間差補正も視野にいれた統計解析を行った。その結果、シンプルな指標を用いても異なる施設の統合失調症患者を ROC 解析にて AUC0.77-0.87 程度で判別することができた。

#### A. 研究目的

近年、統合失調症では側頭葉内側部や上側頭回の灰白質が減少すること、そしてこれらの萎縮の程度は陽性症状や認知機能と相関することなどが報告されている。しかし、統合失調症での萎縮は認知症性疾患など他の変性疾患に比して軽微であり、視察法にて萎縮を確認することは容易ではない。

一方、画像統計解析手法の発展に従って、客観的に患者の萎縮部位や脳血流低下部位を表示することのできるソフトウェアが開発されてきている。特に認知症を対象にしたソフトウェア（VSRAD, eZIS, 3D-SSP など）は既に臨床で広く普及している。これらのソフトウェアが広く普及している要因として、それまで読影に熟

練を要した脳血流 SPECT の血流低下部位や海馬傍回の萎縮を簡便に知ることができ、画像の解釈が容易になったことや、萎縮の程度を数値化できるようになったことが考えられる。

統合失調症においても早期診断・早期介入が有効であることが示されている現在、脳形態画像を用いて統合失調症のスクリーニングを行うことができるのであれば、その有用性は高いと考えられる。冒頭に述べたように統合失調症では萎縮部位があることが知られているが、これは集団での解析結果であり、臨床家がすぐに使えるようなソフトウェアはこれまで開発されてきていない。このため、本研究では、臨床の現場で用いることのできる脳 MRI 画像を用いた統合失調症鑑別ソフトウェアの開発を目的とする。一昨

年度は、ソフトウェア開発の第一段階として、関心領域の設定と、その関心領域を用いることによりどの程度の正診率で統合失調症と健常者が鑑別できるかを検討し、異なるデータセットを用いても ROC 解析において、AUC は 0.86 程度と比較的高い正診率で健常者と統合失調症患者を識別することができた。そして、昨年度は共同研究者の山下らとともに SPM のプラグイン（拡張プログラム）である iVAC を開発し、その結果をもとに判別分析を行った。今年度はさらにソフトウェアの汎用化のために、より多いデータセットで、施設間差を考慮した検討を行った。

## B. 研究方法

### (1) 統合失調症の関心領域の再作成

統合失調症の判別のためには、関心領域の作成が非常に重要である。普遍的な関心領域の作成のためには、被験者数が多い方が好ましい。また、施設間差をこえても認められる領域である必要がある。このために東京大学および大阪大学のデータセットから統合失調症患者 55 名、そして年齢・性別を合致させた健常者 55 名に対して VBM を用いて灰白質を抽出し、群間比較を行い、その結果から関心領域を設定した。

### (2) iVAC を用いた Z-score の算出

iVAC (individual Voxel-based morphometry Adjusting Covariates) は共同研究者の山下らとともに開発した年齢や性別などの共変量を調節したうえで正常範囲からの逸脱度を

z-score として算出する SPM のプラグイン（拡張プログラム）である。方法 (1) で用いたデータセットから健常者ノーマルデータベースを作成し、方法 (1) とは異なる統合失調症患者 55 名と年齢・性別が合致する健常者 55 名に対してこの iVAC を用いて各個人の Severity および Extent を算出した。Severity および Extent は以下のように定義される。

$$\text{Severity} = \frac{\text{ROI内でのZ-scoreの合計}}{\text{ROI内でのZ-scoreを示すVoxel数}}$$

$$\text{Extent} = \frac{\text{ROI内での}z>0\text{を示すVoxel数}}{\text{ROIのVoxel数}} \times 100$$

この結果を元に ROC 解析を行い、正診率を検討した。

## C. 研究結果

### (1) 対象者の属性

対象者の属性を表 1 に示す。Dataset A はノーマルデータベースおよび ROI 作成に用いたデータセット、Dataset B は ROC 解析に用いたデータセットである。診断ソフトウェアが有用なのは発症間もない頃であることから、20 代～30 代の年齢層を解析の対象とした。

		東大		阪大	
Patient		n	age	n	Age
Dataset A	Female	19	29.32	32	30.16
	Male	25	29.28	19	30.32
Dataset B	Female	19	29.42	32	30.44
	Male	25	29.48	19	30.32
Control		東大		阪大	
Dataset A	Female	19	29.16	32	30.44
	Male	25	29.28	19	30.68
Dataset B	Female	19	29.47	32	30.44
	Male	25	29.44	19	30.68

表 1 対象者の属性

## (2) 関心領域

方法(1)のデータセットで統合失調症と健常者を、SPM8 を用いて群間比較した結果 ( $p < 0.05$ , with multiple comparison) から得られた関心領域を図 1 に示す。これまでの報告と同様に、前頭葉内側面、上側頭回を中心とした領域が抽出された。

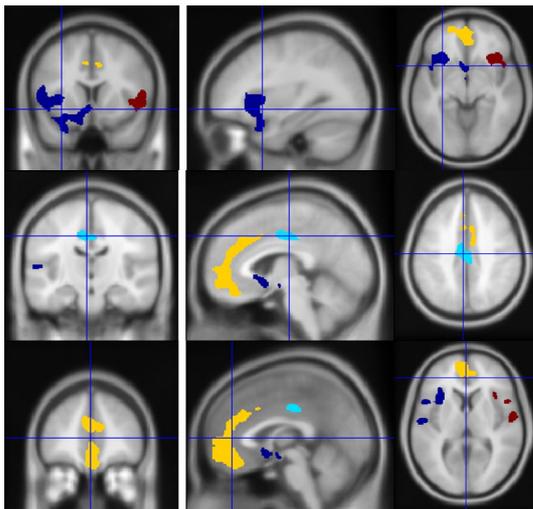


図 1 統合失調症の関心領域

## (3) ROC 解析

東京大学、大阪大学のデータをもとに行った ROC 解析の結果を図 2, 3 に示す。

Severity と Extent では Extent が判別能が高く、東京大学のデータセットでは、AUC 0.87 (95%信頼区間: 0.80-0.95), 感度 88.4%, 特異度 73.2% であり、大阪大学のデータセットでは、AUC 0.77 (95%信頼区間: 0.68-0.88), 感度 70.0%, 特異度 70.5% であった。

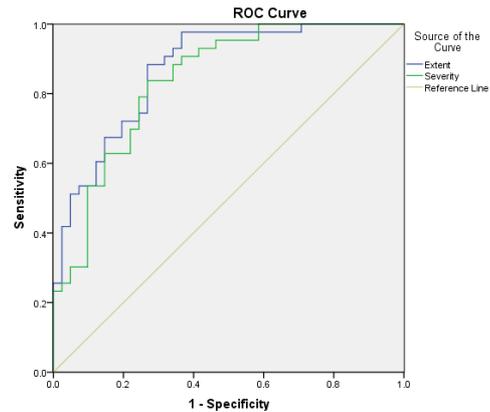


図 2 東京大学のデータの ROC 解析結果

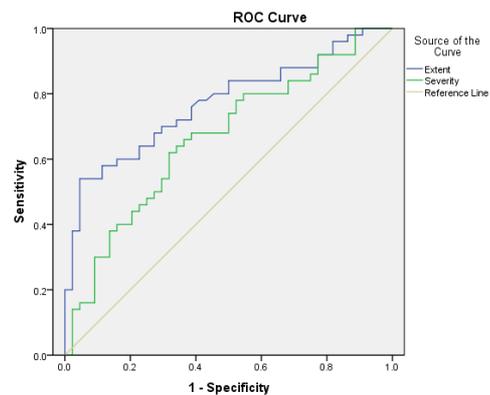


図 3 大阪大学のデータの ROC 解析結果

## D. 考察

今回、我々はより大きなデータセットを用いることでより普遍的な日本人の 20 - 30 代の統合失調症の関心領域を求めることを試みた。その結果、MRI 画像を用いることで一定の程度で健常者と統合失調症患者の判別をすることができることが確認された。さらに、Severity よりも

Extentの方が判別能は高いことが示された。統合失調症を早期で診断することは非常に重要である。様々な新規抗精神病薬が開発されている現在、早期治療が早期回復につながる事が知られており、逆に未治療期間が長いほど治療効果は乏しいことも知られている。また、統合失調症の特徴のひとつに病識に乏しいことがあげられる。このような脳の萎縮を客観的に表示できるようなプログラムが普及していくことは、患者の病識に影響を与え、治療アドヒアランスの向上につながる可能性がある。このプログラムは入力画像を指定するだけでそのほかの特別な設定は不要であり、なおかつ一例あたり20分程度で解析を終えることができる。臨床においては、操作性が単純であること、短時間で解析結果を出せることが求められる。このような点で、臨床のニーズにあったソフトウェアを開発できたと考えられる。

なお、今回は関心領域の設定には性差や施設間差を考慮したが、異なる施設で信頼される結果を出すためには、個々人の解析において性別や年齢などを共変量として調整することが必要である。iVACにはこの機能も備わっていることから、今後はそれらの共変量の調整を行った結果での解析も行い、より臨床で使いやすいものにしていく予定である。

#### E. 結論

形態MRI画像を用いた臨床応用可能な統合失調症補助診断プログラムを開発した。今後は精度をさらに高めていき、臨床場面での実用化を目指していく。

F. 健康危険情報：なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

###### 【英文雑誌】

- [1] Tagai K, Nagata T, Shinagawa S, Nemoto K, Inamura K, Tsuno N, Nakayama K. (2014) Correlation between both Morphologic and Functional Changes and Anxiety in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 38(3-4):153-160.
- [2] Shiratori Y, Tachikawa H, Nemoto K, Endo G, Aiba M, Matsui Y, Asada T. (2014) Network analysis for motives in suicide cases: A cross-sectional study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 68(4):299-307. doi: 10.1111/pcn.12132.

###### 【邦文雑誌】

- [3] 太田 深秀, 佐藤 典子, 石川 正憲, 堀 弘明, 篠山 大明, 服部 功太郎, 寺石 俊也, 大部 聡子, 中田 安弘, 根本 清貴, 守口 善也, 橋本 亮太, 功刀 浩. (2013) MRIによる女性統合失調症患者と女性健常群との判別分析. *精神神経学雑誌* 115:1171-1177.
- [4] 根本 清貴. (2013) 画像統計解析法 (MRI および PET/SPECT)の基礎. *老年精神医学雑誌* 24:399-406.
- [5] 根本 清貴. (2013) VBMの利点と問題点. *精神科* 22:401-404

##### 2. 学会発表

###### 【国際学会】

- [1] Nemoto K, Tamura M, Kato M, Matsuda H, Arai T, Soya H, Asada T. Mild intensity exercise regimen

preserves cerebral perfusion in precuneus and prefrontal in the elderly. Alzheimer's Association International Conference 2013 Boston, U.S.A., 2013.07.

- [2] Nemoto K, Yamashita F, Ohnishi T, Yamasue H, Yahata N, Takahashi T, Fukunaga M, Ohi K, Hashimoto R, Suzuki M, Kasai K, Asada T. Developing a computer aided diagnosis tool of schizophrenia using voxel-based morphometry. 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry Kyoto, Japan, 2013.06.

#### 【シンポジウム・招待講演】

- [3] 根本清貴. Voxel-based morphometry: 原理と多施設データを用いた解析. 第41回日本磁気共鳴医学会大会, 徳島, 2013.09.
- [4] 根本清貴, 笠井清登. 精神疾患のMRI 構造画像研究: 意義と voxel-based morphometry 入門. Neuro2013, 京都, 2013.06.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし