

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））
（総合）研究報告書

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、これまで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。具体的には、最初に日本人の 20 代～30 代の統合失調症患者に特徴的な関心領域を抽出し、その領域から得られる指標を用いての判別能を検討した。次に、臨床でも使いやすいようにユーザーインターフェイスも考慮したツールボックスの開発を行った。その後、汎用性および診断精度を高めるためにより多くのデータセットから関心領域およびノーマルデータベースを作成し直した。その結果、関心領域の中で健常者に比べて萎縮している領域の占める割合に着目することで、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ならば、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した。初年度は、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た。第 2 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。最終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

統合失調症を鑑別するソフトウェアに

必要な要素は以下の 3 つに大別できる。

- ・画像から得られる指標
- ・関心領域
- ・ユーザーインターフェイス

このことから、まず画像から得られる指標と関心領域を決定し、それらによってどれだけ統合失調症患者と健常者を判別できるか検討した〔第 1 年度〕。次に、ユーザビリティを高めるためのユーザーインターフェイスを検討した〔第 2 年度〕。そして、汎用性を高めるため、指標および関心領域を再検討し、より多くのデータセットでの検証を行った〔第 3 年度〕

具体的な方法は以下に示すとおりである。

1. 灰白質の抽出
灰白質の抽出は、ロンドン大学で開発されている SPM8 と SPM のプラグイン（拡張プログラム）である VBM8 を用いて行った。
2. 関心領域（ROI）の設定
抽出された灰白質を用いて健常者と統合失調症患者の群間比較を行い、統計学的に有意な領域を求め、その領域を関心領域に設定した。そのために、SPM のプラグインである Marsbar を用いて、関心領域のマスク画像を作成した。
3. 指標の抽出
初年度は関心領域内の平均容積を算出した。その後、データの正規化のために、Severity と Extent という指標を

導入した。Severity および Extent は以下で定義される。

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

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

4. ROC 解析および判別分析

初年度は関心領域内の平均容積を用いて ROC 解析および判別分析を行った。第3年度はより個々の症例に注目していくという観点から、判別分析は行わず、上述の Severity と Extent を用いて ROC 解析を行った。

5. ユーザーインターフェイスおよび解析フローの開発

臨床でも使いやすいソフトウェアにするには、以下を考慮する必要がある。

- a. ユーザビリティの高いインターフェース
- b. 解析フローができるだけ自動化されている
- c. 結果の出力がわかりやすい

共同研究者の山下とともに上記を満たすソフトウェアを開発した。

C. 結果

(1) 関心領域

より多くのデータを用いて健常者と統合失調症患者の群間比較を行うことにより、統合失調症で萎縮しやすい

領域を同定することができ、その領域を関心領域として設定した。(図1)

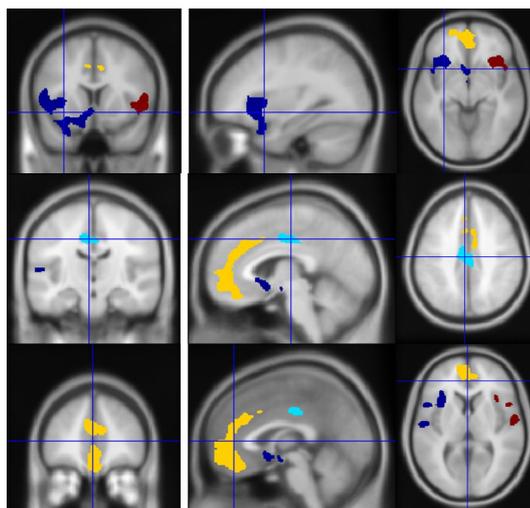


図1：統合失調症の関心領域

(2) ソフトウェア：iVAC

SPM のプラグインとして配布可能なプラグイン iVAC を開発した。これによって SPM を経験したことがある個人ならば直感的に使えるプログラムとなった。

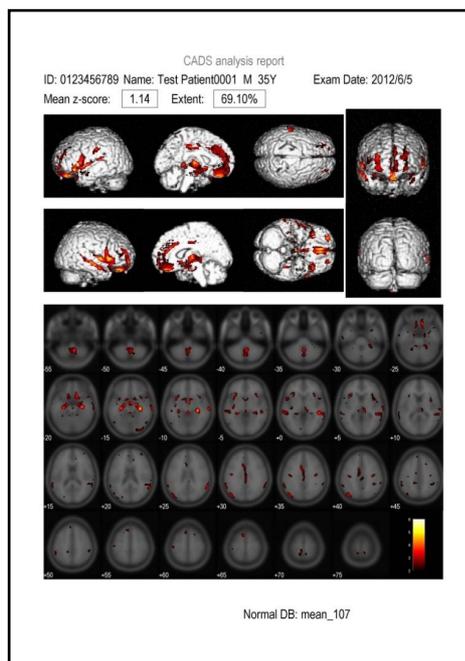


図2：iVAC のレポート例

(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。

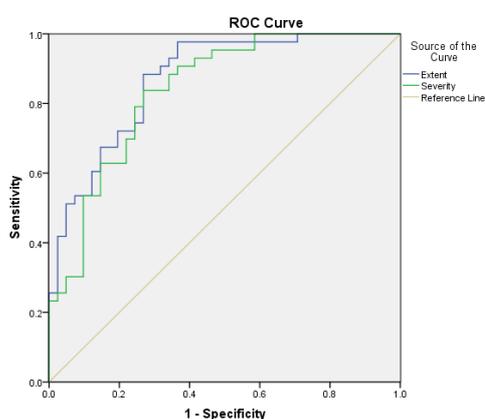


図 2 東京大学のデータの ROC 解析結果

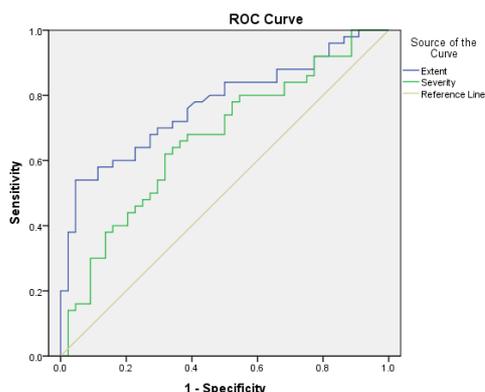


図 3 大阪大学のデータの ROC 解析結果

D. 考察

今回、形態 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。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。しかし、現在のところ、統合失調症の診断に直結するバイオマーカーはまだ知られていない。そのような点で、このように MRI を用いることで診断の補助になる可能性があるとするならば、より質の高い医療が提供できる可能性につながると考えられる。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、ひいては治療アドヒアランスの向上につながる可能性がある。このソフトウェア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。

しかし、これらのソフトウェアが普及するには課題がある。まず、解析の原理の理解が必要である。そうしないと結果を適切に解釈できないおそれがある。また、年齢や性別の調整をより検討していく必要がある。iVAC には年齢・性別の調整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.
- [3] Nakamura K, Takahashi T, Nemoto K, Furuichi A, Nishiyama S, Nakamura Y, Ikeda E, Kido M, Noguchi K, Seto H, Suzuki M. Gray matter changes in subjects at high risk for developing psychosis and first-episode schizophrenia: a voxel-based structural MRI study. *Front Psychiatry.* 2013;4:16. doi: 10.3389/fpsyt.2013.00016.
- [4] Ota M, Sato N, Ishikawa M, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Obu S, Nakata Y, Nemoto K, Moriguchi Y, Hashimoto R, Kunugi H. Discrimination of female schizophrenia patients from healthy women using multiple structural brain measures obtained with voxel-based morphometry. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2012 Dec;66(7):611-7. doi: 10.1111/j.1440-1819.2012.02397.x.
- [5] Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, Imabayashi E, Sato N, Asada T. Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated Lie algebra improves the diagnosis of probable Alzheimer Disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 Jun;33(6):1109-14. doi:10.3174/ajnr.A2935.
- [6] Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Nemoto K, Ohnishi T, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Impact of the genome wide supported NRGN gene on anterior cingulate morphology in schizophrenia. *PLoS One.* 2012;7(1):e29780. doi: 10.1371/journal.pone.0029780.
- [7] Ota M, Fujii T, Nemoto K, Tatsumi M, Moriguchi Y, Hashimoto R, Sato N, Iwata N, Kunugi H.: A polymorphism of the ABCA1 gene confers susceptibility to schizophrenia and related brain changes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 35(8):1877-83.

【邦文雑誌】

- [8] 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.

- [9] 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.
- [10] 根本 清貴. (2013) VBM の利点と問題点. 精神科 22:401-404
- [11] 高橋 卓巳, 根本 清貴, 川西 洋一, 水上 勝義, 朝田 隆 (2012) 両側高頻度反復経頭蓋磁気刺激により臨床症状が改善するとともに脳血流 SPECT で血流改善を認めた大うつ病性障害の 1 例. 精神科治療学 27:1059-1064
- [12] 根本 清貴 (2012) 精神科領域の用語解説 VBM. 分子精神医学 12:210-211
- [13] 根本清貴: 脳血流 SPECT による認知症の画像診断. PET Journal 14:26-28, 2011.
- [14] 根本清貴, 朝田隆: 高齢者の地域疫学研究における画像所見. Dementia Japan 25(1) 69-73, 2011.

【書籍】

- [1] 根本清貴 (2012) 脳画像解析ソフトの利用法. In: 三國雅彦, 福田正人, 功刀浩 編集『精神疾患診断のための脳形態・機能検査法』, 新興医学出版社, pp.150-160.
- [2] 笠井清登, 川崎康弘, 鈴木道雄, 根本清貴, 橋本龍一郎, 八幡憲明, 山下典生 (2012) MRI を用いた多施設共同研究へ向けた技術開発. In: 三國雅彦, 福田正人, 功刀浩 編集『精神疾患診断のための脳形態・機能検査法』, 新興医学出版社, pp.126-136.
- [3] 横田 修, 根本 清貴, 新井 哲明: 非アルツハイマー型の認知症とは? 認知症診療の実践テクニック (朝田隆編), 医学書院, pp.82-122, 2011.
- [4] 根本 清貴: 構造 MRI 解析. 精神医学キーワード事典 (松下正明編), 中山書店, pp. 534-535, 2011.

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. 11th World Congress of Biological Psychiatry Kyoto, Japan, 2013.06.
- [3] Tamura M, Nemoto K, Kawaguchi A, Kakuma T, Matsuda H, Arai T, and Asada T: Exercise prevents gray matter atrophy in anterior cingulate and supplementary motor area in the elderly. Alzheimer's Association International Conference 2012 Vancouver, Canada, 2012.07.
- [4] Nemoto K, Dan I, Tamura M, Asada T. Lin4Neuro: a customized Linux which enables researchers to share the analysis

environment. Alzheimer's Imaging Consortium at Alzheimer's Association International Conference. Paris, France, 15 July 2011.

【国内学会】

- [5] 大井 一高, 橋本 亮太, 安田 由華, 根本 清貴, 大西 隆, 福本 素由己, 山森 英長, 岩瀬 真生, 数井 裕光, 武田 雅俊. 統合失調症における全ゲノム関連解析によるNRGN遺伝子は前帯状回体積と関連する 第 108 回日本精神神経学会学術総会, 札幌, 2012.5
- [6] 福井俊哉, 中野正剛, 根本清貴. 認知症の治療に活かす画像診断. 第 53 回日本神経学会学術大会イブニングセミナー, 東京, 2012.05
- [7] 田村 昌士, 根本 清貴, 川口 淳, 角間 辰之, 松田 博史, 新井 哲明, 朝田 隆. 有酸素運動が健常高齢者の灰白質容積にもたらす影響 地域縦断コホート研究から 第 31 回日本認知症学会学術集会, つくば, 2012.10

【シンポジウム・招待講演】

- [1] 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
- [2] 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
- [3] 根本清貴. VBM 入門 第 35 回日本神経科学大会・サテライトシンポジウム, 名古屋, 2012.09
- [4] Nemoto K: Lin4Neuro: a customized

Linux distribution ready for neuroimaging analysis. UK-JAPAN workshop in multimodal brain imaging. London, UK, 2012.02

- [5] 根本清貴: 認知症における脳機能統計解析ソフトの有用性. 第 165 回日本核医学技術学会東海地方会, 名古屋, 2012.01
- [6] 根本清貴: VBM 解析入門. 第 39 回日本磁気共鳴医学会大会, 北九州, 2011.09

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし