

## 論文目録

岐阜大学

報告番号 甲第**211**号 氏名 上松正幸

### 主論文

核磁気共鳴断層撮影 (MRI) による精神分裂病の臨床的脳形態学的研究 1冊  
平成2年3月発行予定 岐阜大医紀 38(2): 掲載予定

### 参考論文

- 1) Mid-sagittal brain feature of schizophrenia by MRI with special references to family history 1冊  
昭和62年6月発行 In: Cerebral Dynamics, Laterality and Psychopathology Elsevier 389~397
- 2) 強迫性障害と精神分裂性障害 1冊  
—強迫症状で発症した慢性精神分裂病—  
昭和63年9月発行 精神科治療学 3(5): 707~714
- 3) アルコール依存者における flashback 現象について 1冊  
昭和63年8月発行 臨床精神医学 17(8): 1235~1238
- 4) Cerebellar vermal size predicts drug response in schizophrenic patients: A magnetic resonance imaging (MRI) study 1冊  
昭和63年11月発行 Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat. 12: 837~848
- 5) The morphology of the corpus callosum in schizophrenia An MRI study 1冊  
昭和63年12月発行 Schizophr. Res. 1(6): 391~398
- 6) 精神分裂病の核磁気共鳴断層撮影 (MRI) による臨床的計量形態学的研究 1冊  
平成元年9月発行 精神科治療学 4(9): 1127~1138
- 7) Computerised tomography in schizophrenia Familial versus non-familial forms of illness 1冊  
平成元年10月発行 Br. J. Psychiatry 155: 444~450
- 8) Midsagittal cortical pathomorphology of schizophrenia: A magnetic resonance imaging study 1冊  
平成元年10月発行 Psychiatry Res. 30: 11~20

# 主論文

②

岐阜大学医学部紀要

第38巻第2号別刷

平成2年3月

## 核磁気共鳴断層撮影 (MRI) による精神分裂病の 臨床的脳形態学的研究

上松正幸

岐阜大学医学部神経精神医学教室 (主任 若林慎一郎教授)

Clinico-pathomorphological study on schizophrenia using Magnetic  
Resonance Imaging(MRI)

Masayuki UEMATSU

*Department of Neurology and Psychiatry, Gifu University School of Medicine*  
(Director: Prof. S. WAKABAYASHI)

Reprinted from  
ACTA SCHOLAE MEDICINALIS UNIVERSITATIS IN GIFU  
Vol. 38 No. 2 March 1990.

核磁気共鳴断層撮影 (MRI) による精神分裂病の  
臨床的脳形態学的研究

上 松 正 幸

岐阜大学医学部神経精神医学教室 (主任 若林慎一郎教授)

Clinico-pathomorphological study on schizophrenia using Magnetic  
Resonance Imaging(MRI)

Masayuki UEMATSU

Department of Neurology and Psychiatry, Gifu University School of Medicine  
(Director: Prof. S. WAKABAYASHI)

Forty two schizophrenic patients and 28 normal controls underwent magnetic resonance imaging (MRI) examination of the brain. All subjects were consenting males under 50 years old. The enlargement of the third ventricle, anterior one third of the corpus callosum, and the septum pellucidum significantly differentiated schizophrenics from controls by a discriminant analysis. These findings may not be changes that appeared in the process of illness, but might have existed before the onset of the disorder. MRI measurements which significantly differentiated familial patients from non-familial patients using a discriminant analysis included the enlargement of the third ventricle, the cerebellar vermis, and the septum pellucidum. Negative symptoms and anergia symptoms depended on the degree of atrophy of the frontal lobe and the enlargement of the septum pellucidum. Poor heterosexual relations and low levels of education depended on the enlargement of the anterior one third of the corpus callosum. The good therapeutic response to neuroleptics in schizophrenics was associated with a small cerebellar vermis. All these findings suggested that combining morphological changes in the brain as illustrated by MRI with clinical variables may provide a useful new approach to subclassifying of schizophrenia.

緒 言

近年の内因性精神病の研究において Emil Kraepelin の業績が、以下に述べる 2 点で再び注目され始めている。その第一は、DSM-III-R<sup>1)</sup> に代表されるように、精神分裂病の診断基準において病前の生活機能の低下が必要条件とされ、経過診断の重要性が指摘されていることである。第二には、精神病の病因研究の為に Nissl や Alzheimer を共同研究者として Kraepelin が力を注いだ脳の形態学的研究の復興である。この後者の機運の大きな発火点になったのは、英国の Crow のグル

ープによる精神分裂病のコンピューター脳断層撮影 (CT) 研究である。1974 年に英国で CT が開発され間もなく、Johnstone ら<sup>2)</sup> は 17 名の慢性分裂病の側脳室拡大を証明し、この所見が認知障害と関連することを示唆した。さらに、1980 年代になり脳の画像診断技術が発展し、核磁気共鳴断層撮影 (MRI)、ポジトロンエミッション断層撮影 (PET)、脳血流描写装置、脳電位分布図などを使用した研究が盛んに行なわれるようになった。これらの技術の進歩は、精神疾患の生物学的解明に新たな情報を提供する可能性を持つ。多くの CT スキャン研究により、精神分裂病患者の一部に脳

1989 年 11 月 8 日受理

の形態学的変化が存在することが明らかとなっている。しかしながら、CTは病変の性質についての情報を提供するような脳形態学的異常を視覚化するほど十分な画像解析能力はない。一方、MRIは放射性物質を使用しないため侵襲が少なく、安全性が高く、繰り返し検査も可能であるといった多くの利点を持っている。それゆえ、血縁者も含め

健常者にも実施しやすく正常対照の検索もしやすい。またMRIでは矢状断、冠状断、水平断面を含めた多方向の断面のスライスを得ることができ、前頭前野や大脳基底核あるいは、扁桃核、海馬および海馬傍回のような大脳辺縁系を含む脳局所部位の構造をある程度まで把握することが可能である。

表1 対象各群の臨床的特徴

臨床項目	正常対照群 (n=28)	精神分裂病群		
		全患者群 (n=42)	家族歴無群 (n=25)	家族歴有群 (n=17)
現病歴				
年齢 (歳)	31.0±5.64	32.1±6.54	35.5±5.99	34.6±6.72*
発症年齢 (歳)		21.3±4.45	21.1±4.12	21.5±5.01
罹病期間 (月)		130.9±72.6	111.9±58.4	158.9±83.7*
入院期間 (月)		46.4±52.8	41.1±45.2	54.1±62.9
入院回数		3.21±3.05	2.84±2.67	3.76±3.54
抗精神病薬服用量 (mg/日)		464±432	512±478	394±354
薬物治療反応		2.12±0.83	2.16±0.80	2.06±0.89
自殺企図既往 (%)		7.14	12	0
早期離別体験 (%)		9.52	4	17.6
出産時障害 (%)		9.52	16	0
冬生まれ (%)	34.8	40.5	48	29.4
検査時入院患者率 (%)		57.1	60	52.9
病前機能				
就業状況		1.93±1.31	1.96±1.24	1.88±1.45
社交性		1.15±1.28	1.16±1.25	1.13±1.36
異性関係		0.73±1.39	0.96±1.54	0.38±1.09
教育歴	6.0±0	3.59±1.75#	3.84±1.62#	3.24±1.92#
BPRS 症状群				
不安・抑うつ		3.46±3.56	3.71±4.04	3.12±2.83
エネルギー減弱		8.76±4.74	7.84±4.21	10.1±5.25
思考障害		5.61±4.72	6.04±4.89	4.94±4.51
興奮性		2.32±2.96	2.80±3.21	1.56±2.42
敵意・疑惑		2.66±3.38	2.92±2.87	2.50±4.15
総合評価				
BPRS 総評点		22.9±10.6	24.0±9.75	21.1±11.9
陰性症状		10.9±4.27	10.6±4.15	11.3±4.54
陽性症状		5.76±3.46	6.32±4.43	4.94±4.16
WAIS				
言語性 IQ		82.1±17.7	80.7±15.3	84.2±21.3
動作性 IQ		82.9±14.5	83.2±12.2	82.5±18.1
総合 IQ		80.6±16.8	79.6±14.2	82.1±20.7

群間の比較は Student's t test, Wilcoxon test あるいは  $\chi^2$  test で処理した

\* p<0.05 (家族歴無群との比較), # p<0.001 (正常対照群との比較)

Mathew ら<sup>3)</sup>はMRIを使用し、18名の精神分裂病患者の脳梁の前後径と透明中隔一脳比を測定し、18名の正常対照者に比べそれらが有意に大きいことを初めて報告した。本邦における精神分裂病の脳形態学的変化について述べたMRI研究は、1987年になされた Uematsu ら<sup>4)</sup>、Kojima ら<sup>5)</sup>の報告が嚆矢である。この精神分裂病とMRI所見に関する研究は、現在までに世界中で20編以上のものが公にされているにすぎない。

現在、精神分裂病の研究において最も重要な課題の一つは、種々な病因が推定される精神分裂病症候群の中から明瞭な生物学的マーカーを持った亜群を抽出することである。さらに、各亜群に最も適当な治療法と予後が明らかにされ、亜群が疾病単位として確立されることである。この課題に対して精神分裂病のMRI研究は有力な戦術になると考えられる。本稿では、精神分裂病のMRI所見と種々な臨床的因子との関係を明らかにし、精神分裂病の亜群分類の可能性を追究する。

#### 研究対象と方法

##### 対象

DSM-III-R<sup>6)</sup>の精神分裂病の診断基準をみたす男性患者42名(18~49歳、平均年齢32.1±6.54歳)を研究対象とした。全被験者とその家族には研究の趣旨を口頭で説明し、同意書の得られた者についてMRI検査を実施した。

正常者では50歳を過ぎると加齢と共に脳の萎縮が顕著になることが明らかにされており<sup>7)</sup>、また、脳梁の形態には性差がある<sup>8)</sup>とされているため、本研究は50歳以下の男性のみを対象とした。対照は28名の健康な正常ボランティア(22~46歳、平均年齢31.0±5.64歳)である。精神薄弱、アルコールおよび薬物常用歴、神経学的異常所見、MRIやCT所見上粗大な病変のある者は除外した。研究対象についての背景因子は表1に示した。

##### 病歴

すべての精神分裂病患者は検査時に既に6カ月以上持続的に抗精神病薬の治療を受けていた。以下の病歴が調査された。

(1)発症年齢(歳)、(2)罹病期間(月)、(3)入院回数、(4)累積罹病期間(月)、(5)精神分裂病の家族歴。患者の第2度親族内に精神分裂病患者がいるかどうかを本人および家族から慎重に問診した。(6)自殺企図既往の有無、(7)15歳未満における両親との離別体験の有無、(8)冬生まれの有無(12月~3月の間に出生した者を冬生まれとした)、(9)出産時障害の有無(未熟児、2.5kg未満の低出生体重児、仮死、妊娠中毒症、人工分娩を含む)、(10)病前の就業状況。検査時より過去1年間の状態を評価(4:1年以上完全に持続、3:1年以上ほぼ完全に持続、2:1年の50~80%の期間後見人がいて持続、1:1年の30~50%の期間後見人がいて持続、0:不能)<sup>9)</sup>、(11)社交性(友人に会う、グループ活動に出席(4:週に2回以上、3:週に1回、2:月に2回以上、1:月に1回、0:なし)<sup>9)</sup>、(12)異性関係(4,3:結婚している、または恋人がいる。2,1:離婚・別居中である、異性の友人がある。0:結婚したことはない。異性の友人はいない)<sup>9)</sup>、(13)教育歴(8:博士、7:修士、6:大学卒、5:高等専門学校、4:高校卒+専門学校、3:高校卒、2:中学卒+専門学校、1:中学卒、0:普通の義務教育を受けず(不就学、特殊学級))。

##### 症状評価

MRI検査施行に前後した時期に陽性症状および陰性症状を区別して精神症状を評価した。陽性症状は、Spitzer らによる Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS)<sup>10)</sup>を用いて5つの症状(幻覚、妄想、思考障害、奇異な行動、緊張病症状)について各々6段階に評価した。陰性症状は Andreasen による Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)<sup>11)</sup>に基づく5項目(情動の平板化・鈍麻、思考の貧困、意欲・発動性欠如、快感消失・非社交性、注意の障害)について各々6段階に評価した。

さらに18項目の症状を含む Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)<sup>12)</sup>を各々7段階に評点し、5つの症状群(1)不安・抑うつ、(2)エネルギー減弱、(3)思考障害、(4)興奮性、(5)敵意・疑惑に分け評価した。

知能検査

Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) を施行し、言語性 IQ、動作性 IQ、総合 IQ、さらにそのすべての下位尺度を評価した。

服薬量と治療反応

服薬量は最近 3 カ月間の抗精神病薬平均服用量を Chlorpromazine 力価に換算し 1 日量 (mg/日) として示した。換算には Davis<sup>12)</sup> の表に修正を加え用いた。抗精神病薬に対する反応は与薬開始後 3 カ月以内に陽性症状の消退が完全であれば 3 :

良好、陽性症状が 50 % 以上消失したならば 2 : 中等度、50 % 以下ならば 1 : 不良の 3 段階に評点した。

MRI 撮影条件

MRI 撮影装置は、磁場 0.5 テスラ、直径 30 cm の RF コイルを装備していた。画像は 256 × 256 マトリックスで得られた。解像力は 1.7 × 1.7 mm、スライスの厚さは約 10 mm であった。正中矢状断と水平断の反転回復像 (repetition time: 2000 msec, inversion time: 500msec) を計測対象とし

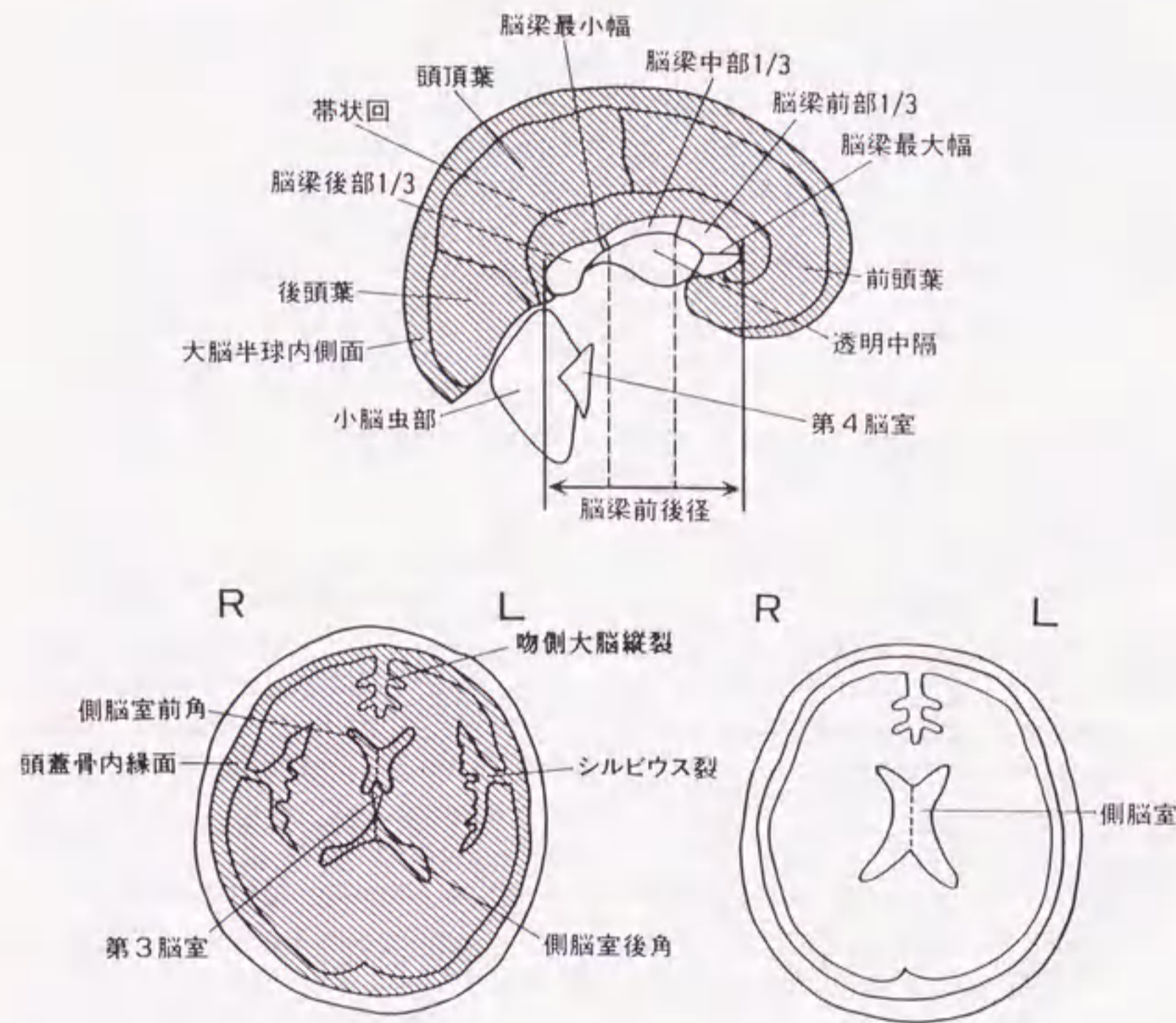


図1 脳の MRI 正中矢状断および水平断面像の測定部位  
上図の斜線部分は大脳半球内側面  
下図左の斜線部分は頭蓋骨内縁面

た。

計測方法

原画像より投影器用ポジフィルムを作製し、これを Leitz 社製 Prado Universal Type 31 プロジェクターで数倍に投影し、紙の上に画像をトレースし、プラニメーターおよびノギスを用いて面積および長さを測定した。結果は 5 回の計測の平均値で示し、実際の大きさに換算した。同一測定者の 5 回の測定値の一致率は 0.95 ( $p < 0.001$ )<sup>13)</sup> であった。

測定部位

図 1 に示したごとく正中矢状断においては透明

中隔が撮影された断面の左半球側を使用した。(1) 大脳半球内側面(図 1 上における斜線の部分)、(2) 前頭葉、(3) 頭頂葉、(4) 後頭葉、(5) 帯状回、(6) 透明中隔、(7) 小脳虫部、(8) 第四脳室、(9) 脳梁、(10) 脳梁前部 1/3、(11) 脳梁中部 1/3、(12) 脳梁後部 1/3、(13) 脳梁の前後径、(14) 脳梁の最大幅、最小幅についての面積または長さを測定した。

また図 1 下のごとく水平断面像は OM ラインに平行な断面を用い以下の面積を測定した。(1) 頭蓋骨内縁面積(図 1 左下の斜線部分)、(2) 左右側脳室(体部の出現する最大面積を示す断面で測定)、(3) 左右側脳室前角(側脳室前角の出現する最大面

表 2 各群における MRI 正中矢状断および水平断面像の各部位の測定結果

測定項目	正常対照群 (n=28)	精神分裂病群		
		全患者群 (n=42)	家族歴無群 (n=25)	家族歴有群 (n=17)
<b>正中矢状断面</b>				
大脳半球内側面積	90.3 ± 5.78	90.7 ± 6.38	91.5 ± 6.80	89.4 ± 5.66
透明中隔-脳比	3.29 ± 0.99	4.18 ± 1.20****	3.68 ± 1.01	4.92 ± 1.09****+++
前頭葉-脳比	37.9 ± 2.31	37.7 ± 2.95	37.4 ± 3.14	38.2 ± 2.66
頭頂葉-脳比	27.8 ± 1.44	28.0 ± 2.60	28.1 ± 2.42	27.9 ± 2.91
後頭葉-脳比	16.4 ± 2.17	16.1 ± 2.15	16.8 ± 1.99	15.1 ± 2.01*++
帯状回-脳比	17.8 ± 2.18	18.1 ± 2.52	17.7 ± 2.26	18.8 ± 2.78
脳梁-脳比	8.02 ± 0.64	8.23 ± 1.20	7.97 ± 1.15	8.60 ± 1.22
脳梁前部1/3-脳比	3.16 ± 0.35	3.45 ± 0.61**	3.34 ± 0.59	3.62 ± 0.61***
小脳虫部-脳比	14.3 ± 1.46	14.9 ± 2.36	14.1 ± 1.79	16.1 ± 2.66*+++
<b>水平断面</b>				
頭蓋骨内縁面積	214.4 ± 13.7	208.9 ± 10.8	210.2 ± 10.6	207.1 ± 11.3
側脳室-脳比	4.78 ± 0.89	5.67 ± 1.41****	5.19 ± 1.24	6.37 ± 1.39****+++
右	2.33 ± 0.46	2.72 ± 0.68***	2.55 ± 0.66	2.98 ± 0.66****+
左	2.45 ± 0.49	2.95 ± 0.78****	2.65 ± 0.63	3.38 ± 0.79****+++
側脳室前角-脳比	1.78 ± 0.56	2.19 ± 0.63***	2.09 ± 0.48*	2.36 ± 0.79***
右	0.88 ± 0.28	1.08 ± 0.30***	1.04 ± 0.23*	1.13 ± 0.39**
左	0.89 ± 0.29	1.12 ± 0.35***	1.05 ± 0.27	1.23 ± 0.43****
第3脳室-脳比	0.25 ± 0.07	0.33 ± 0.09****	0.29 ± 0.07*	0.38 ± 0.09****+++
シルビウス裂-脳比	8.32 ± 1.16	8.19 ± 1.25	7.93 ± 1.09	8.57 ± 1.41
右	3.91 ± 0.67	3.99 ± 0.83	3.86 ± 0.69	4.18 ± 0.99
左	4.42 ± 0.68	4.19 ± 0.71	4.07 ± 0.66	4.39 ± 0.76
吻側大脳縦裂-脳比	3.12 ± 0.30	3.11 ± 0.38	3.11 ± 0.37	3.10 ± 0.40

群間の比較は Student's t test で処理した

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.02$ , \*\*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*\*  $p < 0.005$ , \*\*\*\*\*  $p < 0.001$  (正常対照群との比較)  
+  $p < 0.05$ , ++  $p < 0.02$ , +++  $p < 0.01$ , ++++  $p < 0.005$ , +++++  $p < 0.001$  (家族歴無群との比較)

表3 病歴の違いによるMRI測定結果の比較

測定項目	冬生まれ		出産時障害		薬物治療反応	
	有群 (n=17)	無群 (n=25)	有群 (n=4)	無群 (n=36)	良好群 (n=17)	不良群 (n=12)
正中矢状断面						
大脳半球内側面積	91.5±6.90	90.1±6.09	91.9±5.33	90.9±6.50	90.0±5.25	90.9±7.17
透明中隔一脳比	3.74±1.17	4.48±1.15*	3.28±0.22	4.28±1.25***	3.94±0.96	4.55±1.56
前頭葉一脳比	38.1±2.29	37.4±3.34	37.0±3.99	37.8±2.95	37.5±2.87	37.5±3.09
頭頂葉一脳比	28.1±2.56	27.9±2.68	29.1±1.82	27.7±2.56	28.5±2.67	27.1±2.01
後頭葉一脳比	16.2±2.13	15.9±2.20	18.2±1.85	15.9±2.09*	15.9±2.14	16.7±1.82
帯状回一脳比	17.5±2.35	18.6±2.59	15.7±2.32	18.5±2.42*	17.9±1.87	18.7±1.75
脳梁一脳比	8.13±0.99	8.29±1.34	7.52±0.92	8.32±1.24	8.29±1.08	8.47±1.41
脳梁前部1/3一脳比	3.38±0.53	3.50±0.66	3.24±0.53	3.48±0.63	3.50±0.59	3.51±0.67
小脳虫部一脳比	14.1±2.37	15.5±2.24	13.4±0.95	14.9±2.37	13.9±1.65	16.0±2.16**
水平断面						
頭蓋骨内縁面積	209.3±11.2	208.7±10.8	205.9±15.5	209.9±10.4	210.1±10.6	206.4±12.9
側脳室一脳比	5.30±1.66	5.92±1.19	4.51±0.83	5.79±1.45	5.36±1.08	5.77±1.78
右	2.53±0.76	2.86±0.61	2.15±0.19	2.78±0.71	2.59±0.52	2.68±0.83
左	2.77±0.95	3.06±0.64	2.36±0.67	3.0±0.79	2.76±0.60	3.09±0.96
側脳室前角一脳比	2.19±0.60	2.21±0.66	2.03±0.55	2.23±0.65	2.12±0.63	2.21±0.74
右	1.06±0.28	1.09±0.32	1.01±0.17	1.09±0.31	1.06±0.30	1.05±0.36
左	1.13±0.33	1.11±0.36	1.02±0.38	1.13±0.35	1.06±0.34	1.15±0.38
第3脳室一脳比	0.30±0.08	0.34±0.09	0.26±0.08	0.33±0.09	0.33±0.11	0.32±0.07
シルビウス裂一脳比	8.23±1.56	8.16±1.03	7.59±0.83	8.27±1.31	8.37±1.23	7.85±1.29
右	4.22±1.04	3.83±0.63	3.59±0.54	4.03±0.87	4.15±0.75	3.87±0.91
左	4.0±0.63	4.33±0.75	4.0±0.32	4.24±0.76	4.22±0.71	3.97±0.71
物側大脳縦裂一脳比	3.08±0.44	3.13±0.33	3.29±0.29	3.09±0.39	3.11±0.32	2.99±0.37

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001 (各群間の比較は Student's t test で処理した)

積を示す断面で測定), (4)第3脳室(第3脳室の出現する最大面積を示す断面で測定), (5)(4)と同じ断面における物側大脳縦裂面積, (6)(4)と同じ断面の左右シルビウス裂面積。

測定の結果は正中矢状断においては大脳半球内側面積に対する比で, また水平断面像においては頭蓋骨内縁面積に対する比で以下のごとく示した。

(A)前頭葉一脳比, (B)頭頂葉一脳比, (C)後頭葉一脳比, (D)帯状回一脳比, (E)透明中隔一脳比, (F)小脳虫部一脳比, (G)第四脳室一脳比, (H)脳梁一脳比, (I)脳梁前部1/3一脳比, (J)脳梁中部1/3一脳比, (K)脳梁後部1/3一脳比, (L,M)左, 右側脳室一脳比, (N,O)左, 右側脳室前角一脳比, (P)第3脳室一脳比, (Q)物側大脳縦裂一脳比, (R,S)左, 右シルビウス裂一脳比。

統計的解析方法

結果は平均値±標準偏差で示した。データは中

山書店発行の "STAX<sub>α</sub>" プログラムを使用してマイクロコンピュータ(PC 9801 VM)に入力し, 統計学的処理には Student's t test, Wilcoxon T test,  $\chi^2$  検定, Spearman の相関係数を用いた。また重回帰分析や判別分析といった多変量解析には共立出版発行の "MREG2<sub>α</sub>" と "DSCRT3<sub>α</sub>" プログラムを使用した。一般に有意レベル(p値)は0.05以下とし, 多変量解析においては0.10とした。

結 果

表1に病歴, 症状評価の結果および知能検査の結果を示した。表2に精神分裂病と対照群のMRI測定結果を示した。また表3, 表4にMRI所見と臨床項目との関係を示した。

1. 精神分裂病群を対照群から判別するMRI所見について

表5(1)に判別分析の結果を示した。どのMRI

表4 MRI測定結果と臨床項目との相関関係

臨床項目	正中矢状断面					水平断面			
	透明中隔一脳比	前頭葉一脳比	脳梁前部1/3一脳比	小脳虫部一脳比	側脳室一脳比	側脳室前角一脳比	第3脳室一脳比	シルビウス裂一脳比	物側大脳縦裂一脳比
現病歴									
年齢				0.27*					
発症年齢						0.33**			
入院回数					-0.37***				
抗精神病薬服用量		-0.28*		0.27*					
薬物治療反応				-0.38***					
家族歴	0.58****			0.40****	0.42****		0.53****		
自殺企図既往		0.27*							
早期離別体験								-0.29*	0.30*
冬生まれ	-0.43****			-0.30*	-0.27*				
病前機能									
異性関係	-0.32**			-0.49****	-0.42****		0.28*		0.37**
教育歴				-0.45****					
BPRS 症状群									
不安・抑うつ	0.27*								0.26*
エネルギー減弱	0.39***	-0.45****			0.29*	0.33**	0.39***		
思考障害				0.26*					
敵意・疑惑					0.27*				
精神症状総合評価									
BPRS 総評点	0.30*	-0.37***			0.31**				
陰性症状	0.39***	-0.68****			0.32**	0.36**	0.38***	0.35**	

Spearman's coefficient で有意であった相関係数を示した

\* p<0.05, \*\* p<0.02, \*\*\* p<0.01, \*\*\*\* p<0.005, \*\*\*\*\* p<0.001

表5 精神分裂病の診断および家族歴の有無を判別するMRI所見(判別分析)

Group variables	Group 1	Group 2	Wilk's A	ANOVA F
				Partial F
診断	精神分裂病群	正常対照群	0.735	7.81***
(1)	第3脳室一脳比	39.947	29.949	7.99***
	脳梁前部1/3一脳比	14.139	12.089	4.15*
	透明中隔一脳比	2.219	1.795	2.87
	Constant	-33.666	-25.761	
家族歴	家族歴有群	家族歴無群	0.589	8.59***
(2)	第3脳室一脳比	74.987	60.619	7.19**
	小脳虫部一脳比	3.745	3.339	4.17*
	透明中隔一脳比	1.273	0.644	2.86
	Constant	-47.203	-33.585	

無印は p<0.10, \* p<0.05, \*\* p<0.02, \*\*\* p<0.001

ANOVA: analysis of variance

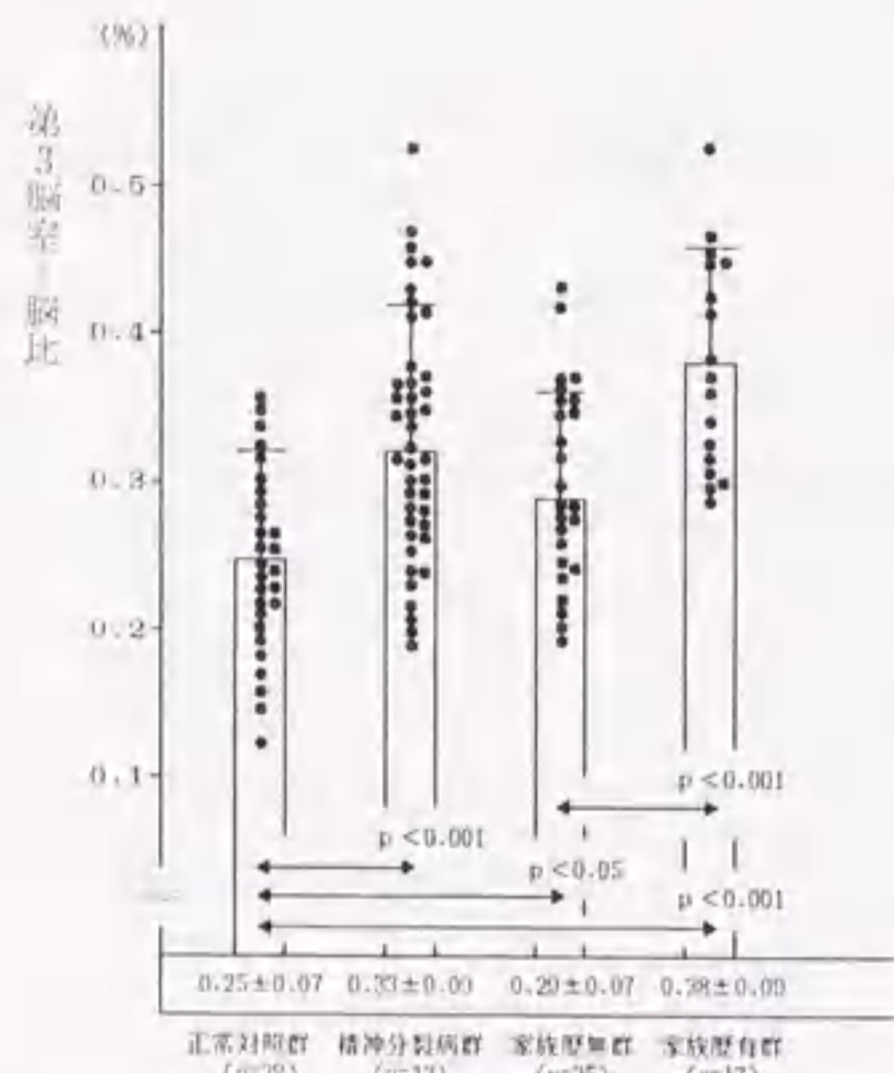


図2 各群における第3脳室-脳比の分布

測定項目により精神分裂病群が対照群から判別されるかを検討するため表2に示した正常対照群と全患者群間の2群比較で有意に大きかった透明中隔-脳比、脳梁前部1/3-脳比、側脳室-脳比、側脳室前角-脳比および第3脳室-脳比を変数として判別関数を計算した。その結果、精神分裂病群の診断に意義のあるMRI所見は第3脳室-脳比(図2)、脳梁前部1/3-脳比および透明中隔-脳比が高いことであった。

## 2. MRI所見と臨床的事項との関係

### (1) 精神分裂病患者において家族歴有群を家族歴無群から判別するMRI所見について

表5(2)に判別分析の結果を示した。MRI測定項目に関し遺伝歴有群を遺伝歴無群から判別するため、変数として表2に示した家族歴無群と有群の2群比較で有意に大きかった透明中隔-脳比、小脳虫部-脳比、側脳室-脳比、第3脳室-脳比を変数とした。その結果、遺伝歴有群を判別するMRI所見は第3脳室-脳比(図2)、小脳虫部-脳比および透明中隔-脳比が高いことであった。

### (2) 冬生まれの有無を判別するMRI所見

MRI測定項目に関し冬生まれ群を非冬生まれ群から判別するため、表3の2群比較で有意差のあった透明中隔-脳比、また大きい傾向( $p < 0.10$ )にあった小脳虫部-脳比および側脳室-脳比を変数として判別分析をした。その結果、冬生まれ群を判別できる所見は確認できなかった。

### (3) 出産時障害の有無を判別するMRI所見

どのMRI測定項目が出産時障害有群を出産時障害無群から判別できるかを検討するため、表3の2群比較で有意に大きかった透明中隔-脳比、後頭葉-脳比および帯状回-脳比を変数として判別関数を計算した。その結果、出産時障害有群を判別できるMRI所見は認められなかった。

### (4) MRI所見と罹病期間との関係

精神分裂病群において罹病期間と関連したMRI所見は認められなかった。

### (5) MRI所見と発症年齢との関係

精神分裂病群において側脳室前角-脳比は発症年齢と正の相関を示した( $r = 0.33, p < 0.02$ ) (表4)。しかし、側脳室前角-脳比を目的変数とし、年齢、発症年齢および罹病期間を説明変数として重回帰分析を行なった結果、有意な関係は認められなかった。

### (6) MRI所見と入院期間との関係

精神分裂病群においてMRI所見と入院期間との間に有意な関係は認められなかった。

### (7) MRI所見と入院回数との関係

精神分裂病群において脳梁前部1/3-脳比は入院回数と負の相関( $r = -0.37, p < 0.01$ )を示した(表4)。しかし、脳梁前部1/3-脳比を目的変数とし、入院回数、入院期間、年齢、発症年齢および罹病期間を説明変数として重回帰分析を行なった結果、有意な関係は認められなかった。

### (8) MRI所見と病前機能との関係

精神分裂病群において病前機能項目中、異性関係は脳梁前部1/3-脳比、小脳虫部-脳比、透明中隔-脳比と負の相関を示し、吻側大脳縦裂-脳比および第3脳室-脳比と正の相関を示した。この異性関係と最も関係するMRI所見を確認するため重回帰分析を行なった。異性関係を目的変数と

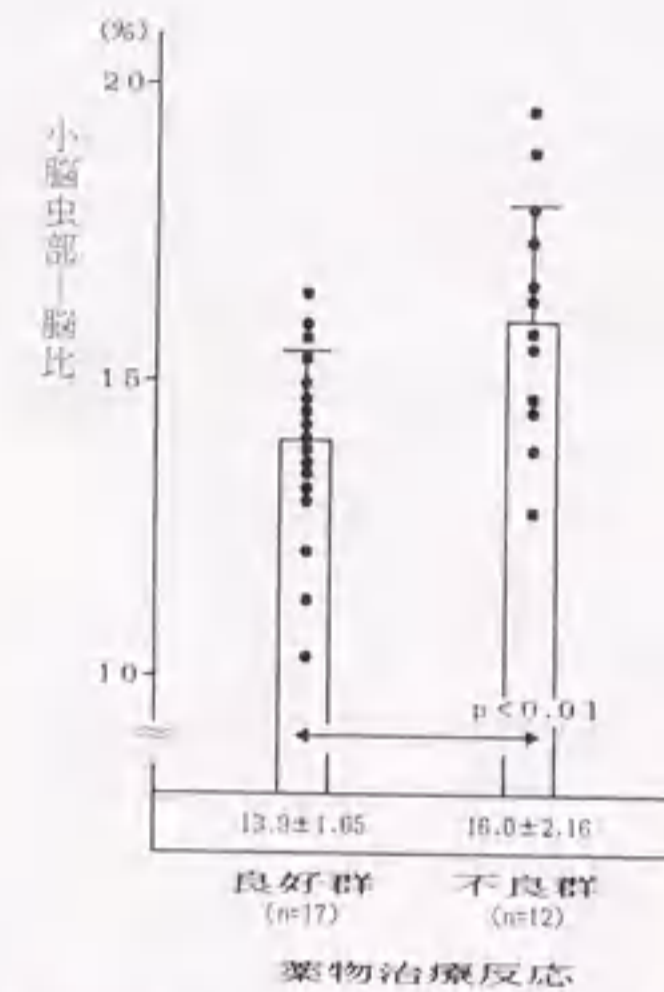


図3 薬物治療反応における小脳虫部-脳比の分布

し、異性関係と有意な相関を示した上記のMRI所見を説明変数として評価した。その結果、脳梁前部1/3-脳比、透明中隔-脳比の高いこと、および第3脳室-脳比の低いことが異性関係の悪いことに依存していた。また教育歴は脳梁前部1/3-脳比と負の相関( $r = -0.45, p < 0.005$ )を示した(表4)。

## 3. MRI所見と抗精神病薬服用量および治療反応との関係

検査前3カ月間の1日の抗精神病薬平均服用量は前頭葉-脳比と負の相関( $r = -0.28, p < 0.05$ )を認め、小脳虫部-脳比とは正の相関( $r = 0.27, p < 0.05$ )を示した(表4)。

抗精神病薬に対する反応は小脳虫部-脳比と負の相関( $r = -0.38, p < 0.01$ )が認められた(表3)。抗精神病薬に対する反応良好群と不良群の小脳虫部-脳比をt検定すると前者は後者に比し有意に低かった( $t = 3.00, p < 0.01$ ) (図3)。

## 4. MRI所見と精神症状との関係

表4にMRI所見と精神症状との関係を示し

た。

### (1) 陽性症状(SADS)との関係

陽性症状と相関するMRI所見は認められなかった。

### (2) 陰性症状(SANS)との関係

陰性症状と有意な相関を示したのは前頭葉-脳比、透明中隔-脳比、第3脳室-脳比、側脳室前角-脳比、シルビウス裂-脳比および側脳室-脳比であった。この陰性症状に最も強く依存するMRI所見を確認するために重回帰分析を行なった。陰性症状を目的変数とし、陰性症状と有意な相関を示した上記のMRI所見を説明変数として評価した。その結果、陰性症状は前頭葉-脳比の低いことおよび透明中隔-脳比が高いことに依存していた(表6(1)) (図4)。

さらに精神分裂病において陰性症状が年齢、罹病期間、抗精神病薬あるいは遺伝負因の影響を受けている可能性があるため陰性症状を目的変数とし、年齢、罹病期間、抗精神病薬服用量、家族歴および前頭葉-脳比と透明中隔-脳比を説明変数として重回帰分析を行なった。その結果、陰性症状は上記の臨床的因子の影響を補正した後でも前頭葉-脳比の低いことおよび透明中隔-脳比の高いことのみ有意に依存していた(表7)。

### (3) 不安・抑うつ症状群(BPRS)との関係

精神分裂病群では不安・抑うつ症状は透明中隔-脳比( $r = 0.27, p < 0.05$ )とシルビウス裂-脳比( $r = 0.26, p < 0.05$ )と正の相関を示した(表4)。

### (4) エネルギー減弱症状群(BPRS)との関係

エネルギー減弱症状群と有意な相関を示したのは前頭葉-脳比、透明中隔-脳比、第3脳室-脳比、側脳室前角-脳比および側脳室-脳比であった。このエネルギー減弱症状群と最も関係するMRI所見を確認するために重回帰分析を行なった。エネルギー減弱症状群を目的変数とし、エネルギー減弱症状群と有意な相関を示した上記のMRI所見を説明変数として評価した。その結果、エネルギー減弱症状群は前頭葉-脳比の低いことおよび透明中隔-脳比が高いことに依存していた(表6(2))。

表6 重回帰分析による精神症状とMRI測定結果の関係

Dependent variable	R <sup>2</sup>	AIC	ANOVA(F)
Independent variables	β(Standard error)	Partial correlation	Partial F
陰性症状	0.56	204.75	24.25***
(1) 前頭葉-脳比	-0.85(0.15)	-0.68	33.32***
透明中隔-脳比	1.24(0.37)	0.48	11.38**
Constant	37.75(5.93)		
エネルギー-減弱	0.34	230.75	9.79***
(2) 前頭葉-脳比	1.52(0.50)	0.44	9.20**
透明中隔-脳比	-0.59(0.20)	-0.43	8.66*
Constant	23.26(8.46)		

\* p<0.01, \*\* p<0.005, \*\*\* p<0.001

AIC: Akaike's information constant, ANOVA: analysis of variance

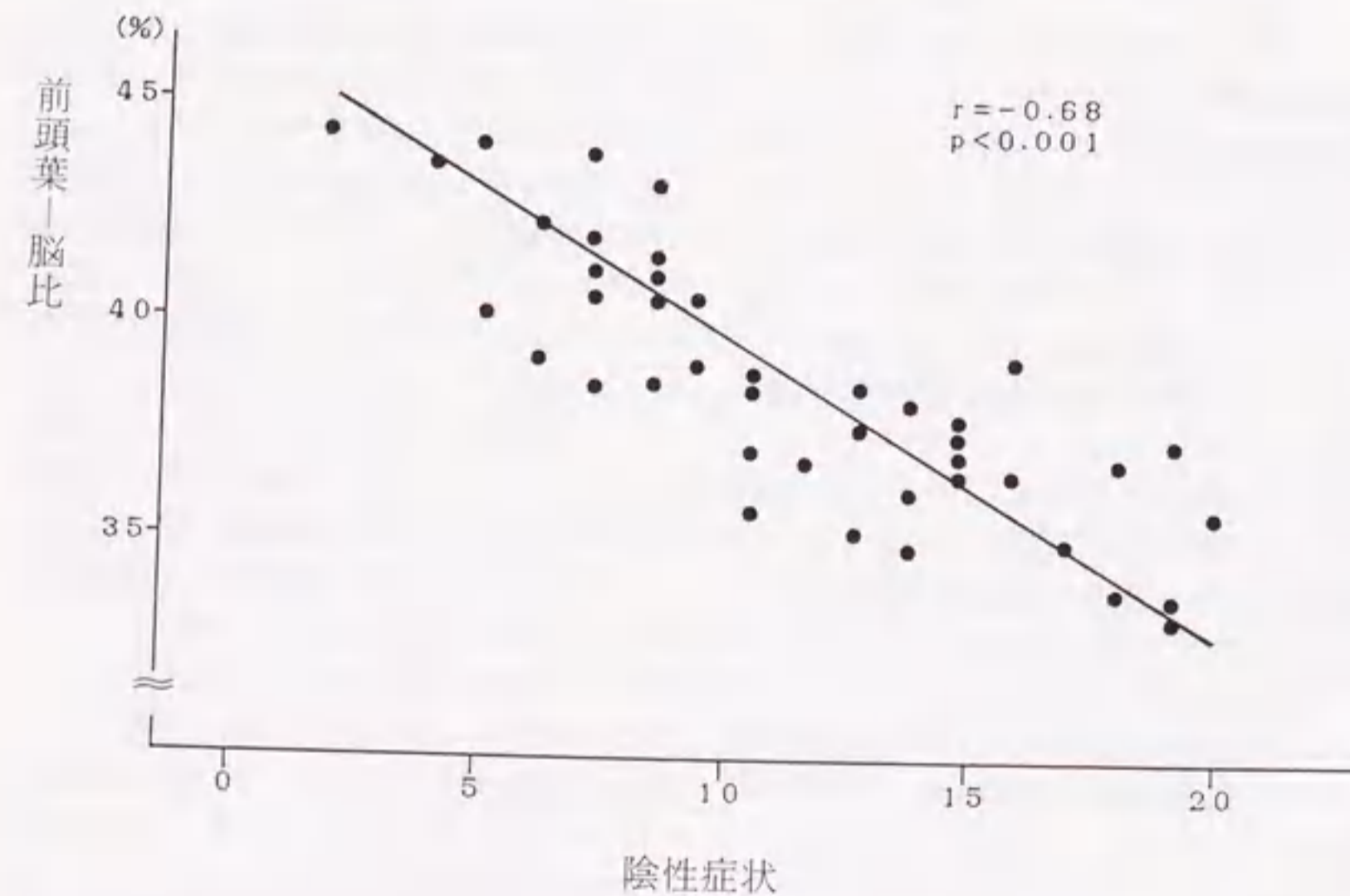


図4 前頭葉-脳比と陰性症状との相関

表7 重回帰分析による陰性症状とMRI測定結果および臨床的因子の関係

Dependent variable	R <sup>2</sup>	AIC	ANOVA(F)
Independent variables	β(Standard error)	Partial correlation	Partial F
陰性症状	0.58	219.68	8.07**
前頭葉-脳比	-0.878(0.164)	-0.67	28.57**
透明中隔-脳比	1.508(0.473)	0.47	10.15*
抗精神病薬服用量	-0.001(0.0012)	-0.14	0.74
年齢	0.083(0.107)	0.13	0.60
罹病期間	-0.0067(0.0096)	-0.12	0.49
家族歴	-0.635(1.263)	-0.08	0.25
Constant	36.65(7.32)		

\* p<0.005, \*\* p<0.001

AIC: Akaike's information constant, ANOVA: analysis of variance

(5) 思考障害症状群 (BPRS) との関係

精神分裂病群において思考障害症状群は小脳虫部-脳比の大きさと正の相関 (r=0.26, p<0.05) を示した (表4)。

(6) 興奮症状群 (BPRS) との関係

興奮症状群と相関するMRI所見は認められなかった。

(7) 敵意・疑惑症状群 (BPRS) との関係

精神分裂病群において敵意・疑惑症状群は側脳室-脳比と正の相関 (r=0.27, p<0.05) を示した (表4)。

5. MRI所見と知能検査との関係

結果は表8に示した。前頭葉-脳比と側脳室-脳比がWAISの結果に意義の多いMRI所見と考えられた。精神分裂病においてWAISの結果が陰性症状あるいは抗精神病薬の影響を受けている可能性が考えられるので、総合IQを目的変数とし、前頭葉-脳比、側脳室-脳比、陰性症状および抗精神病薬服用量を説明変数として重回帰分析を行った。その結果、WAISの総合IQの低さは抗精神病薬服用量に有意に依存していた (表9)。

6. MRI所見間の相互関係

MRI所見間に有意な相関のあったものを表10に示した。側脳室-脳比は透明中隔-脳比、側脳室前角-脳比および第3脳室-脳比の大きさとそれぞれ正の相関(p<0.001)を示した。上記のMRI所見をそれぞれ目的変数としてこれらの相互関係

を調べるため重回帰分析を行なった。その結果、側脳室-脳比は透明中隔-脳比および側脳室前角-脳比に依存していた。また側脳室前角-脳比は側脳室-脳比の高いことに依存していた。しかし第3脳室-脳比は側脳室や側脳室前角-脳比および透明中隔-脳比の高さのいずれにも依存していなかった (表11)。

考 察

1. 精神分裂病群のMRI所見について

本研究において第3脳室、脳梁前部1/3および透明中隔が精神分裂病群で拡大していることが示された。CTスキャンを用いた精神分裂病の研究によると第3脳室の拡大<sup>14)~16)</sup>、側脳室の拡大<sup>17)~19)</sup>、前頭葉萎縮<sup>14)20)21)</sup>、小脳虫部の萎縮<sup>22)~24)</sup>、正常対照者とは逆の大脳非対称性<sup>25)26)</sup>やX線吸収度の異常<sup>15)27)</sup>などが報告されている。しかし脳室拡大<sup>28)29)</sup>や大脳非対称の逆転はみられない<sup>30)31)</sup>とする報告もある。

MRI研究では正常対照と比較した精神分裂病の有意な所見として側脳室拡大<sup>32)</sup>、透明中隔の拡大<sup>33)34)</sup>および脳梁の増大<sup>33)34)35)</sup>、前頭葉の萎縮<sup>36)</sup>、頭蓋面積の減少<sup>36)</sup>などが報告されている。

次に判別分析により精神分裂病診断に意義があると考えられたMRI所見について考察を進める。

(1) 第3脳室拡大



本研究では精神分裂病群を正常対照群から有意に判別する最も意義のある所見として第3脳室の拡大が上げられた。正常対照者と精神分裂病者を比較した過去のCT研究のうち70-80%が第3脳室の有意な拡大を報告している。DeMeyerら<sup>27)</sup>はCT研究において精神分裂病群で第3脳室幅が有意に大きいことを示した。Kelsoeら<sup>28)</sup>はMRIの冠状断において精神分裂病群で第3脳室の容積の拡大を示した。一方、最近のMRI研究においてOlsonら<sup>29)</sup>は男性の精神分裂病群と正常対照群の間で第3脳室の大きさに有意差はないことを報告した。第3脳室の拡大を報告したMRI研究は数少なく、今後なお追試される必要がある。

本研究では第3脳室と年齢、罹病期間および抗精神病薬服用量との間に有意な関係は認められなかったが、遺伝歴と有意な関係が示された。CT研究において精神分裂病の高齢群で第3脳室の拡大が有意であったという報告<sup>30)</sup>がある。DeMeyerら<sup>27)</sup>は精神分裂病群で有意に第3脳室幅が大きく、特に服薬が3年以上の患者で高値で、罹病期間が5年以上の患者でさらに著明であることを示した。またNybackら<sup>31)</sup>や足立<sup>32)</sup>のCT所見のように第3脳室の拡大が側脳室の大きさと相関するという報告がある。このような年齢、罹病期間、抗精神病薬の服用期間あるいは他の部位の変化と相関して出現した第3脳室の拡大は進行性非特異的病変と考えられる。

一方、若年の精神分裂病患者でもCT研究において著しい第3脳室の拡大が認められている<sup>33)</sup>。また罹病期間1年未満の精神分裂病患者において著名な第3脳室の拡大を報告したCT研究がある<sup>34)</sup>。数編のCT研究においては第3脳室の拡大は年齢、罹病期間、抗精神病薬の服用期間とは相関しなかった<sup>35)</sup>。また第3脳室の拡大が出産時障害とは関連しないことを報告したMRI研究もある<sup>36)</sup>。またKelsoeら<sup>28)</sup>は精神分裂病群のMRIの冠状断において前頭葉、側頭葉、側脳室、扁桃核-海馬および大脳半球の変化とは独立した第3脳室容積の増大を認めた。このようなグループの第3脳室拡大は他の脳部位の変化からは独立し、臨床的因子と相関せず、病初期から存在する

特異的な病変と推測される。本研究の判別分析の結果は、精神分裂病群において最も意義のあるMRI所見として第3脳室が拡大していることを示した。この第3脳室拡大は年齢、罹病期間、服薬量といずれも相関せず、むしろ家族歴と関連があった。さらに本研究では第3脳室拡大は精神分裂病でみられたその他のMRI所見の変化とは全く相関しなかった。つまり、本研究が対象とした精神分裂病では第3脳室の拡大は発症前か病初期から既に存在する特異的な病変であると考えられる。

## (2) 脳梁の拡大

本研究は精神分裂病群では正常対照群に比し脳梁前部1/3が有意に大きいことを示した。この結果はこれまでの神経病理学的な研究と一部一致している。すなわち、Rosenthalら<sup>37)</sup>、およびBigelowら<sup>38)</sup>は精神分裂病の剖検脳研究において脳梁が大きいことを示した。Mathewら<sup>39)</sup>はMRI研究において18人の精神分裂病患者と18人の正常対照者の脳梁の大きさを比較し、前者において脳梁の前後径が有意に長いことを報告した。これらの報告とは反対にRossiら<sup>40)</sup>は精神分裂病患者の脳梁が正常対照者に比し小さく、側脳室の拡大とは関連がないことを示した。脳梁が縮小しているという所見は本研究とは逆の結果を示している。MRI研究において正常者の脳梁は加齢に伴い萎縮することが示されている<sup>41)</sup>。また剖検脳では加齢に伴う脳梁の萎縮は精神分裂病でより著明であるという報告<sup>42)</sup>があることから、Rossiら<sup>40)</sup>は精神分裂病で強調された加齢変化を観察したのかもしれない。Smithら<sup>43)</sup>はMRI検査で面積法によっても線分法によっても精神分裂病患者と正常対照者との間に脳梁の有意差を示すことができなかった。このように精神分裂病の脳梁の計量形態学に関しては一定の見解は得られていない。これは各研究により対象とした精神分裂病群のホモロジーが異なるためと解釈される。本研究においては脳梁前部の拡大は側脳室の拡大や前頭葉萎縮とは関連せず、他の脳部位の変化に引続き二次的に生じたものとは考えられない。さらに、この脳梁前部の拡大は年齢、罹病期間、発症年齢といった病歴と

の相関は認められず、精神分裂病の経過とともに生じる二次的な変化ではなく発症以前からの所見であると推定される。

Bleierら<sup>44)</sup>は大脳皮質の神経細胞は脳機能の分化とともに不必要なものは退化し、半球間情報連絡の必要性が減るに従い脳梁の繊維束はしだいに退縮すると推測している。我々の観察した精神分裂病群における脳梁前部1/3の拡大所見は、出生前後に何らかの障害が起こり、脳機能の分化が不十分で、脳梁繊維が正常の退縮を起さなかったためであると解釈されるかもしれない。Feinberg<sup>45)</sup>はこういった思春期における脳の成熟過程の障害が精神分裂病として発症してくると推測している。精神分裂病が思春期に頻発するのはこの時期に心理的社会的ストレスが強く生じるためと一般に考えられている。しかし、上述した脳の形態学的変化を基盤とした思春期の脳機能の変化も重要であると考えられる。

## (3) 透明中隔の拡大

MRIを使用したMathewら<sup>39)</sup>の最初の報告によると、精神分裂病群では正常対照群よりも透明中隔、透明中隔-脳比が有意に大きかった。これは本研究の結果と一致している。本研究において透明中隔-脳比と側脳室-脳比と高い相関( $r=0.70, p<0.001$ )を示したことより、透明中隔の大きさは側脳室の拡大と関連があると考えられる。またMathewら<sup>39)</sup>は精神分裂病群において透明中隔の拡大が罹病期間と正の相関があることを示した。我々の結果は罹病期間との相関は認められなかった。しかし、透明中隔の拡大は遺伝歴と有意な関係があり、精神分裂病の経過中に生じた所見ではないと考えられた。

## 2. MRI所見と遺伝負因との関係

本研究では第3脳室、透明中隔および小脳虫部の拡大が精神分裂病群の中で、家族歴有群と家族歴無群を判別するのに最も意義があった。しかし、最近のMRI研究において家族歴のある男性患者群で頭蓋、大脳、前頭葉、側脳室が有意に小さいという報告<sup>46)</sup>や、側脳室の大きさと家族歴の関連を確認できなかったという報告<sup>39)</sup>がある。

ところで透明中隔は側脳室と相関が高いので両

者をほぼ同じ変化とみなし遺伝歴と側脳室の関係についてのCT研究をみると以下の如く報告があった。Nasrallahら<sup>47)</sup>は側脳室拡大群は非拡大群に比べ有意に第1度親族内の精神分裂病の遺伝歴が多いと述べた。Reveleyら<sup>48)</sup>によれば精神分裂病を一方のみが発症している一卵生双生児7ペアの側脳室は発症例では非発症例よりも有意に大きかった。さらに非発症例は正常対照例に比し側脳室が大きい傾向にあった。Owenら<sup>49)</sup>によれば、遺伝歴のある精神分裂病では側脳室-脳比が平均値より小さいことはまれで、平均より1標準偏差値を越えたあたりであることが最も多く、それよりもさらに側脳室-脳比が大きくなると遺伝歴のある精神分裂病は少なくなった。

本研究では側脳室は1検定による2群比較で家族歴の有る患者群では無い患者群に比し有意に大きかった。しかし判別分析では側脳室拡大は家族歴有群と無群の判別に意義を持たなかった。本研究と同じように判別分析を用いたCT研究<sup>50)</sup>においては、シルビウス裂拡大と頭頂葉萎縮が家族歴有群を無群から判別する所見であった。このように脳の形態学的変化と遺伝との関係について一定の見解は得られていない。

Crow<sup>51)</sup>は病気の素因となる遺伝子とウイルスとが相互に影響し合って病因となりうることを論じ、遺伝負因を持つものが例えば可動性の遺伝要素の一つであるレトロウイルスのような感染源に近づいたために感染を受け精神分裂病が発症するのではないかと推測している。精神分裂病のウイルス病因仮説を支持する事実として、精神分裂病患者はウイルス感染を起こし易い冬期に出生することが多いという報告<sup>52)</sup>や、さらに、冬生まれは家族歴あるいは出生後脳損傷既往歴の無い患者に多いという報告<sup>53)</sup>がある。本研究では遺伝負因と出産時脳障害および冬生まれとの間の関係は確認できなかった。

## 3. MRI所見と抗精神病薬の治療反応との関係

本研究では小脳虫部の大きさが抗精神病薬の治療反応と負の相関があることを示した。この所見は別の論文でも述べた<sup>54)</sup>。小脳が抗精神病薬の治療反応と関係していることは精神分裂病のドパミ

仮説と深く関係していると考えられる。Sniderら<sup>62)</sup>は動物実験において小脳虫部の限局した部位の障害が前頭前野のドーパミンレベルを上昇させることを示した。さらにSniderら<sup>63)</sup>およびHeathら<sup>64)</sup>は小脳虫部が大脳辺縁系と解剖学的、かつ機能的な関連をもち、精神分裂病の成因と関連があると述べている。つまり小脳から大脳へのドーパミン抑制性の繊維が存在し、小脳が障害された場合、前頭前野のドーパミン機能が脱抑制状態となり、精神症状が出現してくると考えられる。このようなドーパミン機能過剰状態に対してはドーパミン節断薬が奏効すると考えられる。一般に、緊張型精神分裂病は薬物治療反応がよいと考えられている。それ故、Josephら<sup>65)</sup>のCTスキャンにおいて緊張型精神分裂病で小脳虫部の萎縮が有意であったという所見は本研究の結果と考え合わせると興味を持たれる。すなわち、小脳虫部による大脳のドーパミン機能の抑制が减弱している症例にはドーパミン節断薬が奏効すると考えることができる。

#### 4. MRI 所見と精神症状との関係

本研究において陰性症状は前頭葉の小さいことに依存していることが示された。Andreasenら<sup>36)</sup>はMRIで大脳、頭蓋面積の小さいものは陰性症状や認知障害と相関していることを示し、精神分裂病症状と前頭葉機能障害との関連性を述べている。本研究では精神分裂病における前頭葉の萎縮は確認できなかったが、前頭葉の小さいことが精神分裂病の陰性症状と関係していることが示された。この所見は我々のCT研究の結果<sup>10,61)</sup>を支持している。以前の報告<sup>66)</sup>で述べたように、陰性症状は前頭葉萎縮に関連して生じるという考えと抗精神病薬を服用しているため陰性症状が出現してくるという考え方が可能であるが、重回帰分析の結果から陰性症状は服薬量に依存せず、前頭葉萎縮と強い相関を示した。つまり陰性症状は薬物の影響で起こるのではなく前頭葉萎縮により出現していると解釈することができる。Weinbergerら<sup>67)</sup>は前頭前野のドーパミン系に一次性障害が存在し、これが陰性症状に対応する。そして前頭前野から抑制を受けていた辺縁系のドーパミン系の脱抑制によりドーパミン過活動状態が生じ、陽性症状を二次

的に発現させると考えた。精神分裂病の一次的障害はドーパミン活動の低下であり、それに引き続き二次的にドーパミン過活動が生じてくるという考え方は、今後、精神分裂病を考える上で重要であると考えられる。

精神分裂病の陰性症状は年齢、罹病期間、抗精神病薬あるいは遺伝負因の影響を受けている可能性があるため、陰性症状を目的変数とし、年齢、罹病期間、抗精神病薬服用量、家族歴および前頭葉一脳比と透明中隔一脳比を説明変数として重回帰分析を行なった。その結果、陰性症状は上記の臨床的因子の影響を補正した後も前頭葉萎縮および透明中隔の拡大に依存していた。すなわち、陰性症状は抗精神病薬服用量、遺伝負因、年齢および罹病期間の影響を受けず、その根底に前頭葉および透明中隔の形態学的変化があると推測された。

#### 5. MRI 所見と知能検査との関係

本研究では前頭葉の大きさは総合IQや言語性IQと正の相関を示した。これは特に言語性検査のうち一般的知識および一般的理解の得点との相関が著しかった。また、側脳室の大きさと総合IQが負の相関を示した。なかでも言語性検査の一般的理解と側脳室拡大との間に高い負の相関が示された。これらの所見はWAISの結果が脳の形態学的変化を基盤としている可能性も示唆するが、しかし陰性症状あるいは抗精神病薬服用の影響を受けている可能性も考えられる。つまり陰性症状の存在や抗精神病薬を服用しているため注意や集中力あるいは持続力の低下が起こり、WAISの結果が低くなるという考え方ができる。この仮説を検討するため重回帰分析を行なった。その結果、総合IQは脳の形態学的変化に関係するというよりも抗精神病薬服用量に依存して低くなっているものと考えられた。Kemaliら<sup>68)</sup>は、精神分裂病者の知能検査の結果をCT所見の脳室拡大群と正常脳室群と比較し、両群間のWAISの総得点には差がないが、言語性検査の算数、数唱問題および動作性検査の符号、積木問題において脳室拡大群では正常脳室群に比し有意に低い成績であったことを示した。Lawsonら<sup>69)</sup>はCT研究において脳室拡大

表8 MRI測定結果とWAIS検査結果との相関関係

	透明中隔 一脳比	前頭葉 一脳比	側脳室 一脳比	側脳室前角 一脳比	シルビウス裂 一脳比
WAIS					
言語性 IQ		0.29*			
動作性 IQ					
総合 IQ		0.32*	-0.29*		
下位尺度					
一般的知識		0.39**			
一般的理解	-0.31*	0.36**	-0.39**		
算数問題					0.32*
類似問題		0.30*			
符号問題				-0.31*	0.30*
積木問題					0.31*

Spearman's coefficient で有意であった相関係数を示した

\* p<0.05, \*\* p<0.02

表9 重回帰分析によるWAIS総合IQとMRI測定結果および臨床的因子の関係

Dependent variable	R <sup>2</sup>	AIC	ANOVA(F)
Independent variables	$\beta$ (Standard error)	Partial correlation	Partial F
WAIS 総合 IQ	0.34	276.82	3.68*
抗精神病薬服用量	-0.0185(0.0057)	-0.52	10.42**
側脳室一脳比	-1.276(1.869)	-0.13	0.466
前頭葉一脳比	0.709(1.207)	0.11	0.346
陰性症状	-0.367(0.863)	-0.08	0.181
Constant	74.25(50.71)		

\* p<0.02, \*\* p<0.005

AIC: Akaike's information constant, ANOVA: analysis of variance

のある精神分裂病群は正常脳室群に比しWAISの成績が悪いことを示した。DeMyerら<sup>70)</sup>は精神分裂病のMRI研究において前頭葉の大きさが言語性IQと有意な正の相関があることを示した。種々の神経心理学的テストを使用して精神分裂病の認知障害を明らかにした研究のいくつかは、これら心理学テスト結果と側脳室拡大との関係を明らかにすることができなかった<sup>71,72)</sup>。本研究は重回帰分析の結果からは知能検査とMRI所見上の脳形態学的変化との間の有意な関係を見いだすことができなかった。

#### 6. MRI 所見間の相互関係

本研究は側脳室が透明中隔および側脳室前角の大きさに依存していることを示した。Nyback

ら<sup>41)</sup>や足立<sup>42)</sup>のCT所見のように第3脳室の拡大が側脳室の大きさと相関するという報告がある。また側脳室拡大群では大脳皮質萎縮の頻度が高いとする報告<sup>73)</sup>や、側脳室前角の拡大が前頭葉萎縮に関係するという報告<sup>74)</sup>もある。他方、側脳室拡大と大脳皮質萎縮の間には相関がないとする研究も多い<sup>43,75,76)</sup>。Kelsoeら<sup>38)</sup>はMRIの冠状断において精神分裂病群で第3脳室や側脳室が前頭葉、側頭葉、扁桃核、海馬および大脳半球の大きさと関係がないと報告した。本研究の結果は、Mori-hisaら<sup>77)</sup>、DeLisiら<sup>78)</sup>が報告したような側脳室あるいは側脳室前角の拡大と前頭葉萎縮との相関を見いだせなかった。

本研究では透明中隔拡大と側脳室拡大との間に

表10 精神分裂病におけるMRI正中矢状断および水平断面像の測定結果間の相関関係

	带状回 -脳比	小脳虫部 -脳比	側脳室 -脳比	側脳室前角 -脳比	第3脳室 -脳比	シルビウス裂 -脳比
透明中隔-脳比		0.40***	0.70****	0.42***	0.45***	0.31**
前頭葉-脳比	-0.30*					
脳梁前部1/3-脳比		0.30*				
側脳室-脳比				0.65****	0.54****	0.34**
側脳室前角-脳比					0.40***	

Spearman's coefficient で有意であった相関係数を示した

\* p&lt;0.05, \*\* p&lt;0.02, \*\*\* p&lt;0.005, \*\*\*\* p&lt;0.001

表11 重回帰分析によるMRI測定結果間の関係

	Dependent variable	R <sup>2</sup>	AIC	ANOVA(F)
	Independent variables	$\beta$ (Standard error)	Partial correlation	Partial F
(1)	側脳室-脳比	0.66	109.42	24.06**
	透明中隔-脳比	0.53(0.13)	0.55	16.14**
	側脳室前角-脳比	0.87(0.24)	0.51	13.02**
	第3脳室-脳比	2.56(1.86)	0.23	1.89
	Constant	0.595(0.625)		
(2)	透明中隔-脳比	0.49	112.69	11.79**
	側脳室-脳比	0.57(0.14)	0.55	16.14**
	第3脳室-脳比	1.55(1.88)	0.13	0.68
	側脳室前角-脳比	-0.14(0.29)	-0.07	0.23
	Constant	0.714(0.647)		
(3)	側脳室前角-脳比	0.43	65.39	9.16**
	側脳室-脳比	0.29(0.08)	0.51	13.02**
	第3脳室-脳比	0.55(1.06)	0.08	0.26
	透明中隔-脳比	-0.04(0.09)	-0.07	0.23
	Constant	0.511(0.360)		
(4)	第3脳室-脳比	0.31	-87.95	3.08
	側脳室-脳比	0.022(0.016)	0.23	1.89
	透明中隔-脳比	0.011(0.014)	0.13	0.68
	側脳室前角-脳比	0.013(0.025)	0.08	0.26
	Constant	0.118(0.053)		

\*\* p&lt;0.001

AIC: Akaike's information constant, ANOVA: analysis of variance

相互関係が存在していたが、第3脳室拡大は側脳室や透明中隔の拡大とは関係していなかった。このことは第3脳室の拡大が側脳室や透明中隔の変化とは独立した変化であることを示唆している。

## 結 語

1) 精神分裂病群を正常対照群から判別するMRI測定項目は第3脳室、脳梁前部1/3および透明中隔の拡大であった。これらの変化は年齢、発症年齢、罹病期間、および抗精神病

薬服用量といった病歴との相関は認められないことから、精神分裂病の経過とともに生じる二次的なものではなく、発病以前に存在していたと推測された。

- 2) 精神分裂病群において家族歴有群を無群から判別するMRI測定項目は第3脳室、小脳虫部および透明中隔の拡大であった。
- 3) 陰性症状およびエネルギー減弱症状群は前頭葉萎縮および透明中隔の拡大に依存していた。
- 4) 異性関係や教育歴などの病前機能の低さは脳梁前部1/3の拡大と関連していた。
- 5) 抗精神病薬に対する治療反応は小脳虫部の大きさと負の相関関係を示した。
- 6) 知能検査の結果はMRI所見上の脳形態学的変化に関係するというよりも、抗精神病薬服用量に依存して低くなっていると推測された。
- 7) 本研究は、MRIによる脳の形態学的変化と遺伝素因および臨床的因子との関係を検討することが精神分裂病を亜型分類する上で重要であることを示唆した。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました若林順一郎教授に深謝します。また終始御指導いただきました当教室具谷久宜講師ならびに教室の諸氏に深く感謝いたします。

## 文 献

- 1) American Psychiatric Association (高橋三郎, 花田耕一, 藤縄昭訳): DSM-III-R. 精神障害の分類と診断の手引き, 2版, 東京, 医学書院, 1988. 290 p.
- 2) Johnstone, E. C., Crow, T. J., Frith, C. D., Husband, J. and Kreel, L.: Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*, **2**, 924-926 (1976)
- 3) Mathew, R. J., Partain, C. L., Prakash, R., Kulkarni, M. V., Logan, T. P. and Wilson, W. H.: A study of the septum pellucidum and corpus callosum in schizophrenia with MR imaging. *Acta Psychiatr. Scand.*, **72**, 414-421 (1985)
- 4) Uematsu, M., Kaiya, H., Eguchi, K., Mizutani, H., Nishida, A., Ofuji, M., Mori-kiyo, M., Yamashita, M., Amaki, Y., Kodama, Y. and Takeuchi, K.: Mid-sagittal brain feature of schizophrenia by MRI with special references to family history. In: *Cerebral Dynamics, Laterality and Psychopathology*, Takahashi, R., Flor-Henry, P., Gruzelier, J. and Niwa, S., ed. Amsterdam, Elsevier, 1987. 389-397
- 5) Kojima, H., Yamada, S., Nakamura, J., Inanaga, I., Miura, C., Arikawa, K., Shibata, D., Ishii, K., Abe, T. and Koga, K.: Morphological changes of the brain in chronic schizophrenia. In: *Cerebral Dynamics, Laterality and Psychopathology*, Takahashi, R., Flor-Henry, P., Gruzelier, J. and Niwa, S., ed. Amsterdam, Elsevier, 1987. 381-388
- 6) Miller, A. K. H., Alston, R. L. and Corsellis, J. A. N.: Variation with age in the volumes of grey and white matter in the cerebral hemispheres of man. Measurements with an image analyser. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, **6**, 119-132 (1980)
- 7) de Lacoste-Utamsing, C. and Holloway, R. L.: Sexual dimorphism in the human corpus callosum. *Science*, **216**, 1431-1432 (1982)
- 8) Strauss, J. S. and Carpenter, W. T.: The prediction of outcome in schizophrenia. II. Relationships between predictor and outcome variables. *Arch. Gen. Psychiatry*, **31**, 37-42 (1974)
- 9) Endicott, J. and Spitzer, R. L.: A diagnostic interview. The schedule for affective disorders and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, **35**, 837-844 (1978)
- 10) Andreasen, N. C. and Olsen, S.: Negative v

- positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch. Gen. Psychiatry*, **39**, 789-794 (1982)
- 11) Overall, J. E. and Gorham, D. R.: The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep*, **10**, 799-812 (1962)
- 12) Davis, J. M.: Comparative doses and costs of antipsychotic medication. *Arch. Gen. Psychiatry*, **33**, 858-861 (1976)
- 13) Bartko, J. J. and Carpenter, W. T.: On the methods and theory of reliability. *J. Nerv. Ment. Dis.*, **163**, 307-317 (1976)
- 14) Takahashi, R., Inaba, Y., Inanaga, K., Kato, N., Kumashiro, H., Nishimura, T., Okuma, T., Otsuki, S., Sakai, T., Sato, T. and Shimazono, Y.: CT scanning and the investigation of schizophrenia. In: *Biological Psychiatry*. Perris, C., Struwe, G. and Jansson, B., ed. Amsterdam, Elsevier, 1981. 259-268
- 15) Dewan, M. J., Pandurangi, A. K., Lee, S. H., Ramachandran, T., Levy, B., Boucher, M., Yozawitz, A. and Major, L. F.: Central brain morphology in chronic schizophrenic patients. A controlled CT study. *Biol. Psychiatry*, **18**, 1133-1140 (1983)
- 16) Boronow, J., Pickar, D., Ninan, P. T., Roy, A., Hommer, D., Linnoila, M. and Paul, S. M.: Atrophy limited to the third ventricle in chronic schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, **42**, 266-271 (1985)
- 17) Moriguchi, I.: A study of schizophrenic brains by computerized tomography scans. *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn.*, **35**, 55-72 (1981)
- 18) Weinberger, D. R., DeLisi, L. E., Perma, G. P., Targum, S. and Wyatt, R. J.: Computed tomography in schizophreniform disorder and other acute psychiatric disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*, **39**, 778-783 (1982)
- 19) Andreasen, N. C., Smith, M. R., Jacoby, C. G., Dennert, J. W. and Olsen, S. A.: Ventricular enlargement in schizophrenia. Definition and prevalence. *Am. J. Psychiatry*, **139**, 292-296 (1982)
- 20) Shelton, R. C., Karson, C. N., Doran, A. R., Pickar, D., Bigelow, L. B. and Weinberger, D. R.: Cerebral structural pathology in schizophrenia. Evidence for a selective prefrontal cortical defect. *Am. J. Psychiatry*, **145**, 154-163 (1988)
- 21) Doran, A. R., Boronow, J., Weinberger, D. R., Wolkowitz, O. M., Breier, A. and Pickar, D.: Structural brain pathology in schizophrenia revisited. Prefrontal cortex pathology is inversely correlated with CSF levels of homovanillic acid. *Neuropsychopharmacology*, **1**, 25-32 (1988)
- 22) Weinberger, D. R., Torrey, E. F. and Wyatt, R. J.: Cerebellar atrophy in chronic schizophrenia. *Lancet*, **1**, 718-719 (1979)
- 23) Dewan, M. J., Pandurangi, A. K., Lee, S. H., Ramachandran, T., Levy, B. F., Boucher, M., Yozawitz, A. and Major, L.: Cerebellar morphology in chronic schizophrenic patients: A controlled computed tomography study. *Psychiatry Res.*, **10**, 97-103 (1983)
- 24) Heath, R. G., Franklin, D. E., Walker, C. F. and Keating, J. W., Jr.: Cerebellar vermal atrophy in psychiatric patients. *Biol. Psychiatry*, **17**, 569-583 (1982)
- 25) Luchins, D. J., Weinberger, D. R. and Wyatt, R. J.: Schizophrenia. Evidence of a subgroup with reversed cerebral asymmetry. *Arch. Gen. Psychiatry*, **36**, 1309-1311 (1979)
- 26) Luchins, D. J., Weinberger, D. R. and Wyatt, R. J.: Schizophrenia and cerebral asymmetry detected by computed tomography. *Am. J. Psychiatry*, **139**, 753-757 (1982)
- 27) Coffman, J. A. and Nasrallah, H. A.: Brain

- density patterns in schizophrenia and mania. *J. Affective Disord.*, **6**, 307-315 (1984)
- 28) Glück, E., Radü, E. W., Mundt, C. and Gerhardt, P.: A computed tomographic projective trohoc study of chronic schizophrenics. *Neuroradiology*, **20**, 167-171 (1980)
- 29) Benes, F., Sunderland, P., Jones, B. D., LeMay, M., Cohen, B. M. and Lipinski, J. F.: Normal ventricles in young schizophrenics. *Br. J. Psychiatry*, **141**, 90-93 (1982)
- 30) Andreasen, N. C., Dennert, J. W. and Olsen, S. A. and Damasio, A. R.: Hemispheric asymmetries and schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, **139**, 427-430 (1982)
- 31) Jernigan, T. L., Zatz, L. M., Moses, J. A., Jr. and Cardellino, J. P.: Computed tomography in schizophrenics and normal volunteers. II. Cranial asymmetry. *Arch. Gen. Psychiatry*, **39**, 771-773 (1982)
- 32) Besson, J. A. O., Corrigan, F. M., Cherryman, G. R., and Smith, F. W.: Nuclear magnetic resonance brain imaging in chronic schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, **150**, 161-163 (1987)
- 33) Uematsu, M. and Kaiya, H.: Midsagittal cortical pathomorphology of schizophrenia. A magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res.*, **30**, 11-20 (1989)
- 34) Uematsu, M. and Kaiya, H.: The morphology of the corpus callosum in schizophrenia. An MRI study. *Schizophr. Res.*, **1**, 391-398 (1988)
- 35) Nasrallah, H. A., Andreasen, N. C., Coffman, J. A., Olson, S. C., Dunn, V. D., Ehrhardt, J. C. and Chapman, S. M.: A controlled magnetic resonance imaging study of corpus callosum thickness in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, **21**, 274-282 (1986)
- 36) Andreasen, N. C., Nasrallah, H. A., Dunn, V., Olson, S. C., Grove, W. M., Ehrhardt, J. C., Coffman, J. A. and Crossett, J. H. W.: Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, **43**, 136-144 (1986)
- 37) DeMeyer, M. K., Gilmor, R., DeMeyer, W. E., Hendrie, H., Edwards, M. and Franco, J. N.: Third ventricle size and ventricular/brain ratio in treatment-resistant psychiatric patients. *J. Operat. Psychiatry*, **15**, 2-8 (1984)
- 38) Kelsoe, J. R., Cadet, J. L., Pickar, D. and Weinberger, D. R.: Quantitative neuroanatomy in schizophrenia. A controlled magnetic resonance imaging study. *Arch. Gen. Psychiatry*, **45**, 533-541 (1988)
- 39) Olson, S. C., Schwarzkopf, S. B., Coffman, J. A., McLaughlin, J. A., Bornstein, R. A., Torello, M. A. and Nasrallah, H. A.: Anterior coronal brain and ventricular measures in male schizophrenics using MRI. *Schizophr. Res.*, **2**, 126 (1989)
- 40) Tanaka, Y., Hazama, H., Kawahara, R. and Kobayashi, K.: Computerized tomography of the brain in schizophrenic patients. *Acta Psychiatr. Scand.*, **63**, 191-197 (1981)
- 41) Nybäck, H., Wiesel, F.-A., Berggren, B.-M. and Hindmarsh, T.: Computed tomography of the brain in patients with acute psychosis and in healthy volunteers. *Acta Psychiatr. Scand.*, **65**, 403-414 (1982)
- 42) 足立總一郎：精神分裂病の頭部コンピュータ断層撮影(CT)による臨床的遺伝学的研究。岐阜大医紀, **34**, 862-883 (1986)
- 43) 三上昭広, 渡辺 博：精神分裂病の頭部CT所見—特に経過及び状態像との関連について—。精神医学, **23**, 505-515 (1981)
- 44) 穂山明正：精神分裂病のCT-スキャンによ

- る研究—主として面積法による分析から—, 長崎大神経情報研年報 9, 1-19 (1982)
- 45) Rosenthal, R. and Bigelow, L. B.: Quantitative brain measurements in chronic schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, **121**, 259-264 (1972)
- 46) Bigelow, L. B., Nasrallah, H. A. and Rauscher, F. P.: Corpus callosum thickness in chronic schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, **142**, 284-287 (1983)
- 47) Rossi, A., Stratta, P., Gallucci, M., Passariello, R. and Casacchia, M.: Brain morphology in schizophrenia by Magnetic Resonance Imaging(MRI). *Acta Psychiatr. Scand.*, **77**, 741-745 (1988)
- 48) 吉井文均, Duara, R.: 健常者およびアルツハイマー病患者の脳梁の大きさについて. 磁気共鳴画像法による検討. *臨床神経*, **29**, 1-7 (1989)
- 49) Smith, R. C., Baumgartner, R. and Calderon, M.: Magnetic resonance imaging studies of the brains of schizophrenic patients. *Psychiatry Res.*, **20**, 33-46 (1987)
- 50) Bleier, R., Houston, L. and Byne, W.: Can the corpus callosum predict gender, age, handedness, or cognitive differences? *Trends Neurosci.*, **9**, 391-394 (1986)
- 51) Feinberg, I.: Schizophrenia. Caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J. Psychiatr. Res.*, **17**, 319-334 (1983)
- 52) Schwarzkopf, S. B., Nasrallah, H. A., Olson, S. C., Coffman, J. C. and McLaughlin, J. A.: Smaller MRI brain measures in familial vs sporadic schizophrenics. A replication. *Schizophr. Res.*, **2**, 128 (1989)
- 53) Nasrallah, H. A., Kuperman, S., Hamra, B. J. and McCalley-Whitters, M.: Clinical differences between schizophrenic patients with and without large cerebral ventricles. *J. Clin. Psychiatry*, **44**, 407-409 (1983)
- 54) Reveley, A. M., Reveley, M. A., Clifford, C. A. and Murray, R. M.: Cerebral ventricular size in twins discordant for schizophrenia. *Lancet*, **1**, 540-541 (1982)
- 55) Owens, D. G. C., Johnstone, E. C., Crow, T. J., Frith, C. D., Jagoe, J. R. and Kreel, L.: Lateral ventricular size in schizophrenia. Relationship to the disease process and its clinical manifestations. *Psychol. Med.*, **15**, 27-41 (1985)
- 56) Kaiya, H., Uematsu, M., Ofuji, M., Nishida, A., Morikiyo, M. and Adachi, S.: Computerised tomography in schizophrenia. Familial versus non-familial forms of illness. *Br. J. Psychiatry*, **155**, 444-450 (1989)
- 57) Crow, T. J.: Occasional survey. Is schizophrenia an infectious disease? *Lancet*, **1**, 173-175 (1983)
- 58) Crow, T. J.: A re-evaluation of the viral hypothesis. Is psychosis the result of retroviral integration at a site close to the cerebral dominance gene? *Br. J. Psychiatry*, **145**, 243-253 (1984)
- 59) Hare, E. H. and Walter, S. D.: Seasonal variation in admissions of psychiatric patients and its relation to seasonal variation in their births. *J. Epidemiol. Community Health*, **32**, 47-52 (1978)
- 60) Kinney, D. K. and Jacobsen, B.: Environmental factors in schizophrenia. New adoption study evidence. In: *The nature of schizophrenia*. Wynne, L. C., Cromwell, R. L. and Matthysse, S., ed. New York, John Wiley and Sons, 1978, 38-51
- 61) Uematsu, M. and Kaiya, H.: Cerebellar vermal size predicts drug response in schizophrenic patients. A magnetic resonance imaging(MRI) study. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.*, **12**, 837-848 (1988)

- 62) Snider, S. R. and Snider, R. S.: Alterations in forebrain catecholamine metabolism produced by cerebellar lesions in the rat. *J. Neural. Transm.*, **40**, 115-128 (1977)
- 63) Snider, R. S., Maiti, A. and Snider, S. R.: Cerebellar pathways to ventral midbrain and nigra. *Exp. Neurol.*, **53**, 714-728 (1976)
- 64) Heath, R. G., Dempsey, C. W., Fontana, C. J. and Myers, W. A.: Cerebellar stimulation. Effects on septal region, hippocampus, and amygdala of cats and rats. *Biol. Psychiatry*, **13**, 501-529 (1978)
- 65) Joseph, A. B., Anderson, W. H. and O'Leary, D. H.: Brainstem and vermis atrophy in catatonia. *Am. J. Psychiatry*, **142**, 352-354 (1985)
- 66) 上松正幸, 江口 研, 西田 朗, 水谷秀子, 児玉佳也, 高井昭裕, 森清幹也, 貝谷久宣: 精神分裂病の核磁気共鳴断層撮影(MRI)による臨床的計量形態学的研究. *精神科治療学*, **4**, 1127-1138 (1989)
- 67) Weinberger, D. R., Berman, K. F. and Zec, R. F.: Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch. Gen. Psychiatry*, **43**, 114-124 (1986)
- 68) Kemali, D., Maj, M., Galderisi, S., Ariano, M. G., Cesarelli, M., Milici, N., Salvati, A., Valente, A. and Volpe, M.: Clinical and neuropsychological correlates of cerebral ventricular enlargement in schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.*, **19**, 587-596 (1985)
- 69) Lawson, W. B., Waldman, I. N. and Weinberger, D. R.: Schizophrenic dementia. Clinical and computed axial tomography correlates. *J. Nerv. Ment. Dis.*, **176**, 207-212 (1988)
- 70) DeMyer, M. K., Gilmor, R. L., Hendrie, H. C., DeMyer, W. E., Augustyn, G. T. and Jackson, R. K.: Magnetic resonance brain images in schizophrenic and normal subjects. Influence of diagnosis and education. *Schizophr. Bull.*, **14**, 21-37 (1988)
- 71) Kling, A. S., Kurtz, N., Tachiki, K. and Orzeck, A.: CT scans in subgroups of chronic schizophrenics. *J. Psychiatr. Res.*, **17**, 375-384 (1983)
- 72) Kolakowska, T., Williams, A. O., Ardern, M., Reveley, M. A., Jambor, K., Gelder, M. G. and Mandelbrote, B. M.: Schizophrenia with good and poor outcome. I: Early clinical features, response to neuroleptics and signs of organic dysfunction. *Br. J. Psychiatry*, **146**, 229-246 (1985)
- 73) Jeste, D. V., Kleinman, J. E., Potkin, S. G., Luchins, D. J. and Weinberger, D. R.: Ex uno multi: Subtyping the schizophrenic syndrome. *Biol. Psychiatry*, **17**, 199-222 (1982)
- 74) DeLisi, L. E., Schwartz, C. C., Targum, S. D., Byrnes, S. M., Cannon-Spoor, E., Weinberger, D. R. and Wyatt, R. J.: Ventricular brain enlargement and outcome of acute schizophreniform disorder. *Psychiatry Res.*, **9**, 169-171 (1983)
- 75) Weinberger, D. R., Torrey, E. F., Neophytides, A. N. and Wyatt, R. J.: Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, **36**, 735-739 (1979)
- 76) Smith, R. C., Largent, J., Calderon, M., Schooler, J., Shvartsburd, A. and Ravichandran, G. K.: CT scans and neuropsychological tests as predictors of clinical response in schizophrenics. *Psychopharmacol. Bull.*, **19**, 505-509 (1983)
- 77) Morihisa, J. M. and McAnulty, G. B.: Structure and function. Brain electrical activity mapping and computed tomography in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, **20**, 3-19 (1985)

