

# 精神分裂病研究における多変量解析

出 宮 一 徳

## I 緒 言

精神分裂病の病因解明の研究史は希望と失敗の繰り返しであった。一つの有力な仮説が報告されると、研究テーマが流行のように集中し、精神分裂病者の副腎皮質機能不全説にみられたように、次第に初期の結果の解釈が書き換えられ、やがては否定的運命をたどってそれ以上の追求がなされなくなる。その間、測定法はラジオイムアッセイや高速液体クロマトグラフィなどの開発により、微量測定が可能となり、研究が洗練され厳密性の増大をみ、脳の形態、機能に関する知見の拡大深化があったのは事実だが、基礎的研究のめざましい発展にもかかわらず臨床的研究あるいは純粋な理論とその応用とのギャップはますます広がり、それを埋める研究は極めて乏しい。そして今なお分裂病に関して多くの人の承認を得た学説がないのが現状である。

精神分裂病研究の新しい動向を展望すると生物学的接近において、1) 抗精神病薬の作用機序からの病因解明、2) 脳の構造と機能のコンピュータによる画像解析、3) 実験精神病などが代表として挙げられるが、データ解析についての配慮に乏しく、やはり甲論乙駁に終始している。

そこでその失敗の原因をつきつめてみると、先に分裂病の疾病性とその診断にまつわる困難性が多くの学者から指摘されている。国際的規模で解決のためのパイロット研究も行われた。しかしここでは視点を全くかえて、精神病理よりも諸々のデータ解析即ち情報処理の立場からみると、1) 臨床医学の研究が疾病指標の特異性指向に寄りすぎて、非特異的指標の役割を軽視する傾向があったこと、2) 異常値の決定に際して平均と標準偏差を求め、少数例の平均値の有意差検定で足りりとして、情報の損失に、顧慮しなかったこと、3) 臨床医学データは複雑で多要因が交絡したものが殆んどで、限界のある人間の経験的直観のパターン認識に頼り数理学等の採用に積極でなく、更に専門的単純化の方向にはしり、データを一次元で見て、多次元で解析することが少なかったことなどが失敗の理由として考えられる。

今日では、自然科学ばかりでなく、人文・社会科学に

まで積極的に数理学が用いられるようになった。これは近年のコンピュータの急速な進歩におうことは周知のことだが、パーソナル・コンピュータと云われるごとく、研究室に居ながらにして複雑な解析法がコンピュータの利用で行いえるようになった。しかもシュミレーション実験すら可能なのである。研究論文上でも回帰モデルや多元分散分析(MANOVA)が用いられるのが一般的になってはいるが、未だ形式的記述にとどまりその意味を真に理解し十分に活用しきれず、誤用、乱用すら見受けることがある。また計量医学の語も定着し、その研究は内科、婦人科、脳外科、眼科など盛んであるが、精神医学領域においては関心が乏しく、多変量解析法を用いた研究報告例をみても、その数は決して多くない。

そこで本小論では、日常の身近に入手出来る既報のデータをパーソナル・コンピュータを用いて再検討し、主として病態生化学的データの数理モデルによって病因、経過、診断に接近しうる可能性を示した。分裂病のような病因不明な疾患の解明には数理学の応用は有力な戦術と戦略を与えるものである。

## II 対象と方法

解析の対象となったデータは既報の中から正常対照群として25才から32才まで(平均年齢 28.3 才)の男子16名を選び、検査台帳より17才から26才まで(平均年齢 20.5 才)の入院時で無与薬の男子分裂病の新鮮例10名と、18才から28才まで(平均年齢 23.2 才)の1年以上を経過した慢性的経過を示し、しかも一時休業中の分裂病患者10名で合計36名のデータを主成分分析と判別関数法によって再検討した。尿の内分泌検査法は今日ルーチンで行われて居り、その測定法は省略する。

多変量解析は渡らのプログラムリストを参考にして固有ベクトルとZスコアを出力できるよう本研究用にプログラムを改変し、マイクロコンピュータ(PC 8001)を使用して計算図示した。

## III 解析結果

1. 主成分分析法による尿中コルチコイド像の評価  
副腎皮質機能に関する7つの特性値

- X1 年齢
- X2 17 KS *mg/day*
- X3 17 OHCS 総量 *mg/dl*
- X4 遊離型 (Free) *mg/dl*
- X5 結合型 (Conj.) *mg/dl*
- X6 F/C × 100%
- X7 C/T × 100%

について主成分分析を行うと、表1の相関行列が出力される。年齢とFree, F/C, C/Tとの間に有意の相関があり、17 KSと他の特性値の間に有意の相関はみられない。

次に各成分の固有値と寄与率及び累積寄与率が得られる。

成分	固有値	寄与率%	累積寄与率%
1	3.306	47.2	47.2
2	2.112	30.2	77.4
3	0.977	14.0	91.4
4	0.513	7.3	98.7
5	0.076	1.1	99.8
6	0.016	0.2	100.0

通常固有値は1以上、寄与率は80%が基準とされるが第2主成分までで77.4%が説明されることが分かる。

Table 1 CORRELATION MATRIX

(N = 36)

	Age	17KS	17OHCS Total	Free	Conj.	F/C	C/T
Age	1.000						
17KS	0.316	1.000					
17OHCS Total	-0.318	-0.145	1.000				
Free	** -0.582	-0.189	** 0.589	1.000			
Conj.	0.002	-0.051	** 0.836	0.050	1.000		
F/C	** -0.455	-0.120	0.031	** 0.765	** -0.481	1.000	
C/T	** 0.524	0.144	-0.087	** -0.815	** 0.446	** -0.978	1.000

\* P < 0.05

\*\* P < 0.01

第1主成分は

$$\begin{aligned}
 Z_1 = & -0.3897 X_1 \text{ (Age)} \\
 & -0.1613 X_2 \text{ (17 KS)} \\
 & +0.1720 X_3 \text{ (17 OHCS総量)} \\
 & +0.5033 X_4 \text{ (Free)} \\
 & -0.1288 X_5 \text{ (Conj.)} \\
 & +0.5018 X_6 \text{ (F/C)} \\
 & -0.5205 X_7 \text{ (C/T)}
 \end{aligned}$$

であり、年齢の増加により減少、17 KSと結合型の係数が負でX1とX2、X5は抑制変数となっている。Freeの係数(固有ベクトル)が正で一番大きい。この成分は情動の変化による17 OHCS特にFreeの尿中排泄増加を主とする副腎皮質機能の大きさの成分とみることができる。

第2主成分は

$$\begin{aligned}
 Z_2 = & -0.1489 X_1 \text{ (Age)} \\
 & -0.1419 X_2 \text{ (17 KS)} \\
 & +0.6382 X_3 \text{ (17 OHCS総量)} \\
 & +0.1903 X_4 \text{ (Free)} \\
 & +0.6599 X_5 \text{ (Conj.)} \\
 & -0.2172 X_6 \text{ (F/C)} \\
 & +0.1777 X_7 \text{ (C/T)}
 \end{aligned}$$

であり、X3, X4, X5が正で大きな係数はX5である。17 KS, F/Cに負の係数がかかっている。この係数は、尿中排泄の結合型を主とする副腎皮質機能の反応タイプを示す成分とみることができる。

図1-1は、横軸にZ1の因子負荷量を縦軸にZ2の因子負荷量、図1-2は、同様に横軸にZ2の因子負荷量を縦軸にZ3の因子負荷量をとったものである。半径

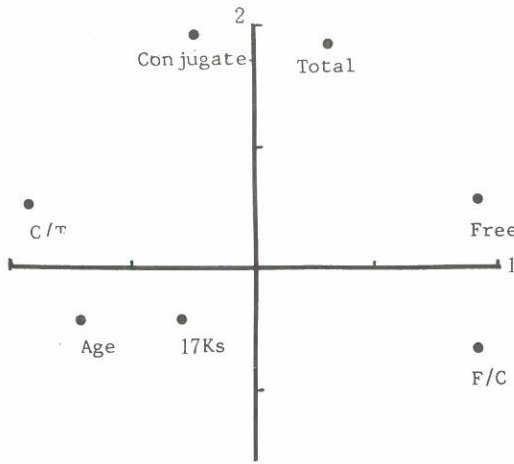


Figure 1-1 FACTOR LOADING

1 の円を書き加えると円に近い変量は、2つの主成分でよく説明される変量である。図1-2では17KS、17OHCSのTotal, Conj. が円に近く夫々2つの主成分でよく説明される変量である。このグラフから各変量間の関連具合が視覚的にとらえることができる。

各人の第1主成分と第2主成分得点をプロットしたグラフが図2である。図の分布から第1主成分と第2主成分が独立して得られたことが分かるし、正常群、急性群、慢性群の占有する空間に重なりはあるものの正常群と分裂病群に、又その中で急性期と慢性期で異なる特徴があり病状の経過がわかる。各患者の特徴について評価することもできる。F/C, C/Tなど変量に工夫を加えて試行を繰り返すことによって新しい知見が得られるのである。

各変量の単位の違いがあるのでZ\*は標準化された測定値を代入してある。

## 2. 判別関数法による分裂病の診断

前同様の7つの特性値を用いて次の判別式を得た。判別関数は、

$$\begin{aligned}
 Z(X) = & -1.79577 \\
 & + 0.01977X_1 \\
 & + 0.01349X_2 \\
 & - 0.04120X_3 \\
 & + 0.11396X_4 \\
 & + 0.00695X_5 \\
 & + 0.00100X_6 \\
 & + 0.01609X_7
 \end{aligned}$$

mahalanobis の距離は

$$D^2 = 10.277$$

F-Value は  $F(7.28) = 10.7472$

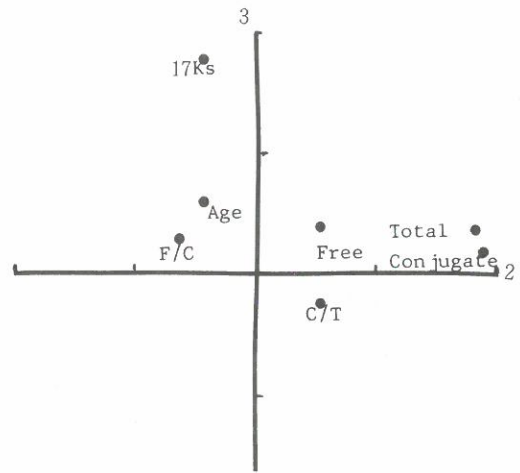


Figure 1-2 FACTOR LOADING

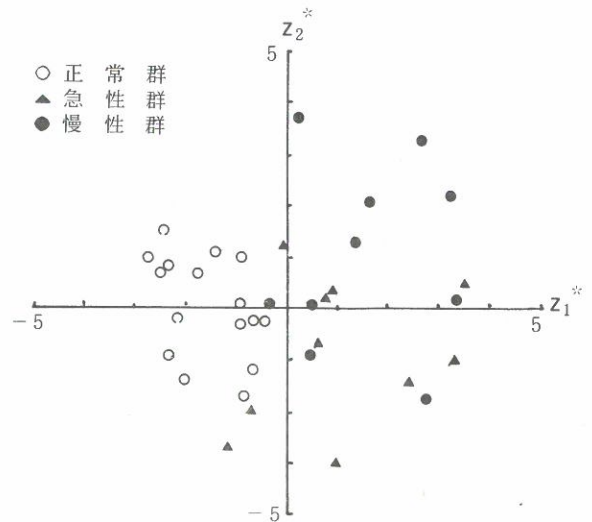


Figure 2 Z-Score

判別のCriterionは1.79577で2群に分けることができる。

その結果は表2に示す。誤判率は正常群を分裂病患者と誤って判別する確率は0%、分裂病患者を正常群と誤って判別する確率は5%である。日常臨床では特別の場合以外は結合型を測定しないが、一つの特性値に遊離型をえらんで判別した場合が表3である。この時の判別関数は

$$Z(X) = 0.0739 - 0.05129X_4$$

Mahalanobis の距離は

$$D^2 = 2.49807$$

F-Value は  $F(1.34) = 22.20510$

判別のCriterionは-0.08739である。

Table 2 Result of the Discrimination

Rank	No.	Normal Control Function Value	No.	Schizophrenic Patient Function Value
1	5	2.11654 ( 0.321 )		
2	9	2.07889 ( 0.283 )		
3	4	2.06635 ( 0.271 )		
4	8	2.06557 ( 0.270 )		
5	6	1.99185 ( 0.196 )		
6	11	1.98803 ( 0.192 )		
7	10	1.98075 ( 0.185 )		
8	7	1.97376 ( 0.178 )		
9	3	1.90564 ( 0.110 )		
10	12	1.89333 ( 0.098 )		
11	13	1.86523 ( 0.069 )		
12	16	1.86466 ( 0.069 )		
13	14	1.85323 ( 0.057 )		
14	2	1.85063 ( 0.055 )		
15	15	1.84022 ( 0.044 )		
16	1	1.81574 ( 0.020 )		
17			32	1.80742 ( 0.012 )
18			19	1.78694 (-0.009 )
19			27	1.76299 (-0.033 )
20			25	1.74014 (-0.056 )
21			34	1.68840 (-0.107 )
22			36	1.68082 (-0.115 )
23			28	1.67722 (-0.119 )
24			22	1.67491 (-0.121 )
25			18	1.65916 (-0.137 )
26			20	1.65745 (-0.138 )
27			30	1.65504 (-0.141 )
28			21	1.65033 (-0.145 )
29			26	1.63779 (-0.158 )
30			35	1.63018 (-0.166 )
31			33	1.58051 (-0.215 )
32			29	1.55053 (-0.245 )
33			23	1.54670 (-0.249 )
34			17	1.53776 (-0.258 )
35			31	1.48439 (-0.311 )
36			24	1.48405 (-0.312 )
Mean		1.94690 ( 0.151 )		1.64464 (-0.151 )
S.D.		0.09512 ( 0.095 )		0.08981 ( 0.090 )
Criterion				1.79577

Table 3 Result of the Discrimination

Rank	No.	Normal Control Function Value	No.	Schizophrenic Patient Function Value
1	4	-0.01026 ( 0.077 )		
2	5	-0.01539 ( 0.072 )		
3	8	-0.01539 ( 0.072 )		
4	7	-0.02564 ( 0.062 )		
5	11	-0.02564 ( 0.062 )		
6	3	-0.03590 ( 0.051 )		
7	9	-0.03590 ( 0.051 )		
8			34	-0.04103 ( 0.046 )
9			22	-0.04616 ( 0.041 )
10	6	-0.05129 ( 0.036 )		
11	10	-0.05129 ( 0.036 )		
12	15	-0.05129 ( 0.036 )		
13	1	-0.05642 ( 0.031 )		
14	2	-0.06155 ( 0.026 )		
15			19	-0.06668 ( 0.021 )
16			25	-0.06668 ( 0.021 )
17	16	-0.08719 ( 0.000 )		
18			32	-0.08719 ( 0.000 )
19	12	-0.09232 (-0.005 )		
20			29	-0.09232 (-0.005 )
21	13	-0.09745 (-0.010 )		
22	14	-0.09745 (-0.010 )		
23			33	-0.09745 (-0.010 )
24			26	-0.10258 (-0.015 )
25			18	-0.10771 (-0.020 )
26			21	-0.10771 (-0.020 )
27			36	-0.10771 (-0.020 )
28			27	-0.11797 (-0.031 )
29			23	-0.12310 (-0.036 )
30			35	-0.12310 (-0.036 )
31			30	-0.17951 (-0.092 )
32			31	-0.17951 (-0.092 )
33			24	-0.18464 (-0.097 )
34			20	-0.20516 (-0.118 )
35			17	-0.21542 (-0.128 )
36			28	-0.23080 (-0.143 )
Mean		-0.05065 ( 0.037 )		-0.12412 (-0.037 )
S.D.		0.02895 ( 0.029 )		0.05480 ( 0.055 )
Criterion				-0.08739

この場合は正常群16例中の5例が分裂病群に入り誤判率 31.3 % , 分裂病群中3例が正常群に入り誤判率15% となり、一特性値だけの判別がいかに危険かが示された。

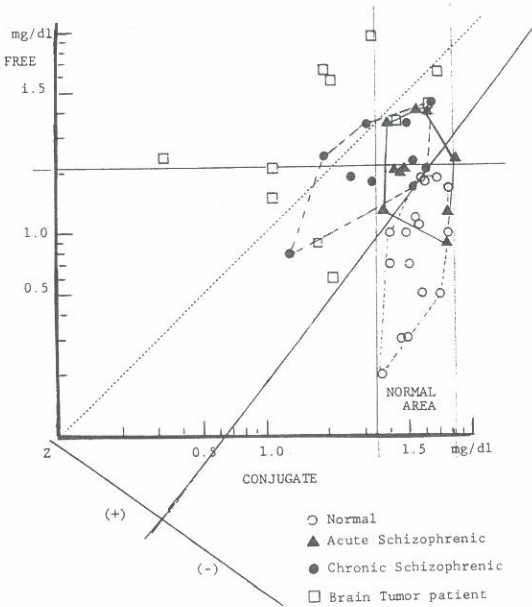


Figure 3 Urinary 17hydroxycorticoid in Schizophrenics

結果の中で遊離型の変化、特に結合型との比が病像と関係が深いので図3に両対数グラフを用いて関係を示した。両対数グラフではF/Cが視覚的にとらえられ、図3で判別関数直線の勾配が1より大きいことは遊離型の変化速度と結合型の変化速度が異なることを示し、病因解明の手がかりが得られる。

参考までに脳腫瘍の患者のデータを書き加えた。慢性期の分裂病群はコルチコイド像が脳の器質的異常の患者とは占有空間が異っている。

#### IV 考 察

##### 1. 精神医学領域における多変量解析法

多変量解析の研究が始ったのは今世紀の初めで、1904年にCharles Spearmanの因子分析の論文が出発点とみなされる。<sup>4)</sup>

生物学的研究分野では、F. Galton, K. Pearson, R. A. Fisher, P. C. Mahalanobis, C. R. Rao, 心理学の領域ではC. Spearman, L. L. Thurstone, H. Hotelling によって発展した。そしてC. A. B. Smith は1947年に精神病を計量的に判別関数を用いて診断し、<sup>5)</sup> 1949年にはRaoとSlaterは神経症の群別け

を同じように判別分析している。<sup>6)</sup>これが精神医学領域での臨床での応用のはじめと考えられる。

わが国の精神科領域で因子分析を用いてクレッペリンの精神作業検査を再検討した出宮らの報告が<sup>7)</sup>1961年が最初で、多変量解析法による精神科疾患の診断への接近は欧米よりかなり遅かった。まして多忙な診療に従事するものにとって多変量間の相関行列を求めることは大変な作業で、精神作業検査の因子分析の結果を治療の経過や診断に用いることの難しさもあって学会の反響は極めて乏しかった。

すでに述べたように病因指標指向で、且経験的直観によるパターン認識になれて臨床診断を常としている医師にとって、数学的解析の結果を待つまでもなく用をたせし、ましてそのための相関行列を求めるための計算に時間を消費する余裕がなかったことで精神科医の関心を呼ばなかったとも言える。

大型コンピュータの利用が臨床医学で活発になった1971年、荒は向精神薬の標的類型の設定を考へて精神分裂病病状を因子分析法で類型化しようとした。精神分裂病の数多い症状項目を変量として主成分分析し、因子軸と関連づけることで症状を幾つかの群にまとめ、精神症状の輪郭を把握したり、他の患者との状態像の成りたちの相違を知ること、即ち精神分裂病症状の類型化の可能性を明確にするため分析した。そのため精神の異常性を言葉で総計1742の語句を分類整理し、精神分裂病患者について観察評価すべき172の症状項目を見出し、主成分分析で95%の累積率に達するまで実に59の因子を要し、末端の因子でもそれなりの寄与率があり、精神分裂病の症状には独立した因子が多数あって、すべての症状が形成に関与し、本疾患の症状全体を少数の因子によって類型化することは不可能で、第10因子までで本疾患の症状の約半分(累積率0.48469)しかおおうことができないと云う。このことは精神分裂病を精神病理学的症状に多変量解析を応用して疾病構造を明確にする困難さを示すものだが、第1因子の解釈に抑うつ的な特徴を有する自責、自己否定、抑うつ、悲哀、孤独、不安の因子とし、第2因子は情意鈍麻に関する因子、第3因子は幻覚、妄想に関連すると思われる因子など10因子まで名称を列記している。<sup>8)</sup>これらは満足のいく結果ではないが、数学的方法により研究者間に共通の言葉で議論を可能としたものと云える。

症状分析とは別に臨床検査より得た生化学的研究データに多変量解析法を用いたものは、比較的よい結果を得ている。その1つは、石丸らが精神病院入院患者114名

の血液理化学検査データを判別関数法で分析し、内因性精神病と中毒性精神病を分類したものである。その結果内因性精神疾患は精神症状のみならず身体機能にも何らかの差があることが示唆されると報告した。<sup>9)</sup>

次に最も有効に使われ、臨床で応用されるであろうと思われるのが、向精神薬血中濃度測定によって、向精神薬が患者に有効(good responder)か、無効(non responder)か予め知るのに判別関数法を用いて予測することである。内科領域では高血圧症の降圧剤の適用に用いられた例がある。<sup>10)</sup>

高橋らは、向精神薬の血中濃度測定において、臨床治療上の意義のほか、発見的・研究上の意義として、(1)無反応群の原因解明への寄与、(2)各病型に対する適用薬剤の判定への寄与、(3)病態生化学的仮説の臨床的検証への寄与を挙げ、薬物力学Pharmacodynamicsと薬物動態Pharmacokineticsの研究を進め、抗精神薬のChlorpromazineやHaloperidolの血中薬物量とその代謝物質を測定して、その結果を重回帰分析や判別分析を用いて臨床精神医学への応用研究を勢力的に行っている。<sup>11)</sup>

精神医学領域での多変量解析について総説は、川北らの因子分析と成因論がある。その中で伝染病の病因追求を中心テーマの一つとして発展してきた医学が近年の慢性疾患の研究が進むにつれて、多くの変量を多面的に、多次元的に立体的にみることの重要性が指摘され、局所的な関連を組み立てて総合するという方向とは逆に、多くの変量間の関連を俯瞰的に眺めて、それらを要約し、全体的な関連をまず把握するということが、その手段として多変量解析を利用することが最も適した方法ではないかと指摘している。<sup>12)</sup>

このことから脳波解析や脳の画像解析に用いられており、これから多変量解析法は広く応用される傾向にあると云える。

## 2. 計量精神医学の視点

本研究の目的は分裂病の病因を明らかにしようとしたものではない。分裂病のドーパミン仮説やうつ病のセロトニン仮説にしても、一次元で平均値の差の検定論で議論するかぎり矛盾した事実の解消は不可能である。精神病に関与するであろうと考えられる物質を多次元空間で見ることによって一部の矛盾が解消する。又神経伝達物質の基礎的研究が臨床と結びつくにもこの視点なくしてなし得ないのである。

もとより尿中に排泄される物質でもって脳の病が分るというのではない。研究結果は非特異的指標であっても可成り正確に計量診断が行うことを示した。遊離型

と結合型の比にみるように、物質濃度の相対的な変化速度が病態と密接な関係にあることを見逃してはならない。

心理学においては、(1)心理学統計法、(2)計量心理学 (Psychometrics)、(3)数理心理学 (mathematical psychology) の分野があり、精神病について心理学者が計量医学の誕生以前に研究していた。これらの研究をふまえて生物学的精神医学研究がなされるならば、精神医学研究は一段と科学性を増すと考える。そのためには卒業教育のカリキュラムに数理科学とその応用がもり込まれ、計量精神医学の新しい研究者の増加と新しい理論の生まれることが望まれる。

## V 結 語

複雑な要因が関係する精神分裂病の病因解明のため研究に多変量解析法は有力な戦術となり、その結果から高等な戦略を与えてくれる。目的規準のない時には主成分分析やクラスタ分析で有効な分類を得、予測に用いるには判別関数法や重回帰分析法などを用いて従来の解析に優るとも劣らない知見が得られる。更に、数量化理論も精神医学領域において応用すれば、共通の言語をもって質的な精神現象を明確に表現し、科学的に近づくことができるのである。

## 引 用 文 献

- 1) 小林潤三；分裂病の内分泌学的考察，岡山医学会雑誌，74，（8，9），652，1962
- 2) 高坂睦年，小林潤三，辻治憲，出宮一徳他；ステロイドの体内代謝，77，4，714，1965
- 3) 渡正堯，岸学；多変量解析，付8-14-15工学図書，1981
- 4) C. Spearman；General intelligence objectively determine and measured，Amer. J. Psychol.，15，201-293，1904
- 5) C. A. B. Smith；Some examples of determination，Ann. Eugen. Lond.，13，272，1947
- 6) C. R. Rao. Slater；Multivariate analysis applied to differences between neurotic group.，Brit. J. psychol.，2，17，1949
- 7) 出宮；精神分裂病患者におけるクレペリンテストの再検討，第15回中国・四国精神神経学会，山口，口演，1961
- 8) 荒正；因子分析による精神分裂症状の類型化の試み，精神神経誌，78，758，1971
- 9) 石丸寅之助，山田通夫；精神分裂病・躁うつ病，アルコール中毒患者の血液理化学検査の差異に関する統計的研究，精神神経誌，79，24，100，1977
- 10) 河野他；本態性高血圧患者の血漿レニン活性，アルドステロン濃度；日本臨床，31，3177，1973
- 11) 高橋良，吉本静志；向精神薬血中濃度測定の臨床的意義，臨床精神医学，8，7，747-759，国際医書出版，1979
- 12) 川北幸男，鈴木尊志；因子分析と成因論，現代精神医学大系2A，41-85，1980

昭和59年3月31日受理