

多発性脳梗塞における脳梁の拡散異方性評価 — 拡散係数比と精神機能低下の関係について —

石原眞木子¹, 林 宏光¹, 天野康雄¹, 高木 亮¹,
中原 円¹, 趙 圭一², 岡田 進², 隈崎達夫¹

¹日本医科大学付属病院放射線科 ²同付属千葉北総病院放射線科

はじめに

血管性痴呆の背景として重要な多発性脳梗塞¹⁾の病態として、近年連合皮質間の disconnection が指摘されている²⁾。すなわちその終末像は本質的に Binswanger 病と同等で³⁾ 髄質動脈や穿通枝の細動脈硬化と側副血行の未発達による白質の組織脆弱性が神経路遮断をもたらし連合機能低下を招くとされている。特に剖検例^{4)~6)}や画像研究⁷⁾から前頭部病変と精神機能低下との関連性が示唆されている。

水分子拡散は核磁気共鳴で測定しうる重要な生物物理学的現象の一つで、MRI 研究初期から注目されていたものである^{8)~9)}。原法では spin echo 法に motion probing gradient (MPG) pulse を印加していたため検体の動きに弱いのが難点であったが、近年の高速撮像法、特に echo planar imaging (EPI)¹⁰⁾の応用により短時間に確実な画像データを得ることが可能となった¹¹⁾。この現象は組織構築の影響を大きく受け、印加する MPG pulse の方向により測定値が異なる (拡散異方性)¹²⁾ことから、白質線維の発達や脱髄に関する研究に利用されてきた^{13)~15)}。現時点ではその定量性に問題を残す

ものの¹⁶⁾、脳梁や大脳脚など組織構築が比較的単純な主要神経路では、従来の画像的手法と異なった観点からその病的変化を捕えられる可能性がある。

そこで我々は、多発性脳梗塞における連合皮質間の disconnection の指標として脳梁の拡散異方性を EPI 拡散強調像にて評価し、特に脳梁膝の拡散異方性と精神機能レベルとの関係を検討したので報告する。

対象と方法

対象は多発性脳梗塞 (ML) 群 29 例 (男性 16 例, 女性 13 例, 平均年齢 74±8 歳) と正常対照 (NC) 群 8 例 (男性 5 例, 女性 3 例, 平均年齢 55±14 歳) である。ML 群には MRI 検査時に精神機能評価として mini-mental state examination (MMSE; 30 点満点) を施行し、24 点以下の低 MMSE 群 (n=16, 男性 7 例, 女性 9 例, 平均年齢 75±7 歳, 平均 MMSE スコア 18±5 点) と 25 点以上の高 MMSE 群 (n=13, 男性 9 例, 女性 4 例, 平均年齢 71±8 歳, 平均 MMSE スコア 27±2 点) の 2 群に分類した。なお、ML 群の選択に

キーワード multiple lacunar infarcts, diffusion-weighted echo planar imaging, anisotropy, corpus callosum, cognitive impairment

関しては一過性脳虚血発作の既往や高血圧などの罹患歴から臨床的にその存在が疑われ、MRI 上明瞭な T₁, T₂ 延長を示す多発小軟化巣を有するものとし、皮質梗塞や出血の既往を有するものは除いた。

撮像機種は GE 社製 Signa HORIZON 1.5 T で、MPG 設定を b=0 および x, y 各軸で b=710 とし、計 3 シリーズの EPI 拡散強調横断像 (epidw_g.psdTM, TR/TE=6500/120 ms, single shot, matrix 128×128, FOV=24 cm, 7 mm slice thickness, 1 mm skip) を全脳に対して施行した。

拡散異方性の指標としては、Sakuma ら¹³⁾や Doeuk ら¹⁷⁾の方法に従い、3 シリーズの撮像にて得られた信号強度 S₀, S_x および S_y から以下の (1), (2) 式に示される x 軸方向と y 軸方向のみかけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient; ADC) ADC(x) と ADC(y) を求め、(3) 式の ADC 比を算出した。元画像から (1)~(3) を画素ごとに算出するため画像データをワークステーション (Sun SPARC20) に転送し、対話式プログラミング言語 (IDLTM) を用いて各々の計算画像を作成した。

$$ADC(x) = \ln[S_0/S_x] / [b_x - b_0] \dots\dots\dots (1)$$

$$ADC(y) = \ln[S_0/S_y] / [b_y - b_0] \dots\dots\dots (2)$$

$$ADC \text{ rate} = ADC(x) / ADC(y) \dots\dots\dots (3)$$

最後に (1)~(3) の計算画像上で、脳梁膝、脳梁膨大部および control として視放線を含む後頭葉白質に 100~200 画素の関心領域を設定した (Fig. 1)。

統計解析には市販の統計解析ソフト (StatviewTM Ver 4.0) を用い、関心領域データを群間で比較、群間差の検定には one-way ANOVA を用い危険率 5% 以下を有意と判定した。

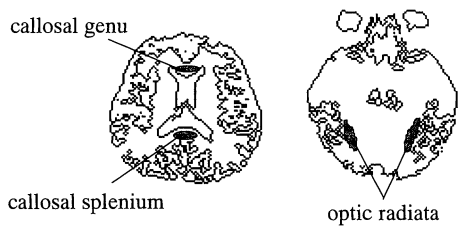


Fig. 1. Scheme for the ROI placement. Ellipsoid ROI in the size of 100~200 pixels was placed on the callosal genu, callosal splenium, and bilateral optic radiata of a representative transaxial level on each parametric images.

結 果

低 MMSE 群, 高 MMSE 群および NC 群の脳梁膝, 脳梁膨大部, 右側視放線および左側視放線の各領域における ADC(x), ADC(y) をそれぞれ Figs. 2, 3 に示す。3 群の ADC(x) はそれぞれ脳梁膝で $1.7 \pm 0.3 (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$, 1.7 ± 0.4 , 1.5 ± 0.1 , 脳梁膨大部で 1.6 ± 0.5 , 1.6 ± 0.5 , 1.6 ± 0.1 , 右側視放線で 0.6 ± 0.2 , 0.6 ± 0.3 , 0.6 ± 0.1 , 左側視放線で 0.6 ± 0.3 , 0.7 ± 0.3 , 0.6 ± 0.1 と、明らかに脳梁で高値, 視放線で低値を示したが、いずれの領域においても群間差は乏しかった。一方, ADC(y) はそれぞれ脳梁膝で $1.3 \pm 0.8 (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$, 0.9 ± 0.5 , 0.6 ± 0.3 , 脳梁膨大部で 0.8 ± 0.4 , 0.7 ± 0.3 , 0.5 ± 0.3 , 右側視放線で 1.0 ± 0.3 , 0.9 ± 0.2 , 1.0 ± 0.3 , 左側視放線で 1.2 ± 0.4 , 1.1 ± 0.2 , 1.2 ± 0.3 であり、脳梁では NC 群, 高 MMSE 群, 低 MMSE 群の順に値の上昇が認められるのに対し、視放線ではこの傾向はなく、群間差が乏しかった。一方、領域間差は ADC(x) と比して小さいものの、NC 群では ADC(x) と逆の傾向が明らかで脳梁で低値, 視放線で高値を示した。

また 3 群の ADC 比は、脳梁膝で 1.5 ± 0.7 , 2.3 ± 1.0 , 3.5 ± 1.7 , 脳梁膨大部で 2.6 ± 1.3 , 3.0

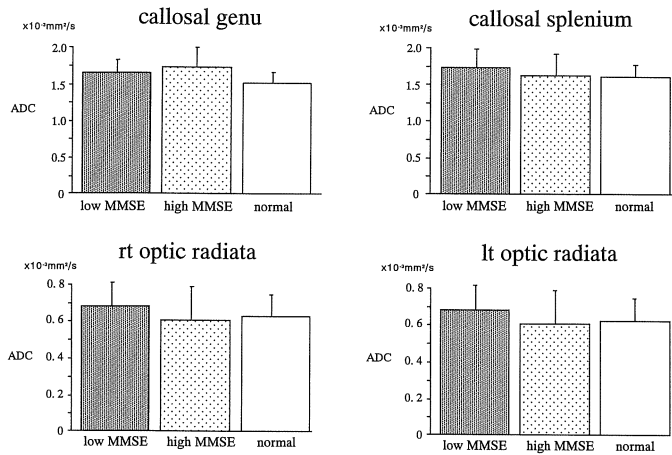


Fig. 2. Comparison of regional ADC(x) differences between the low-MMSE, high-MMSE and normal control groups. Although the ADC(x)s were markedly larger in the corpus callosum than in the optic radiata, their differences between the groups were relatively small.

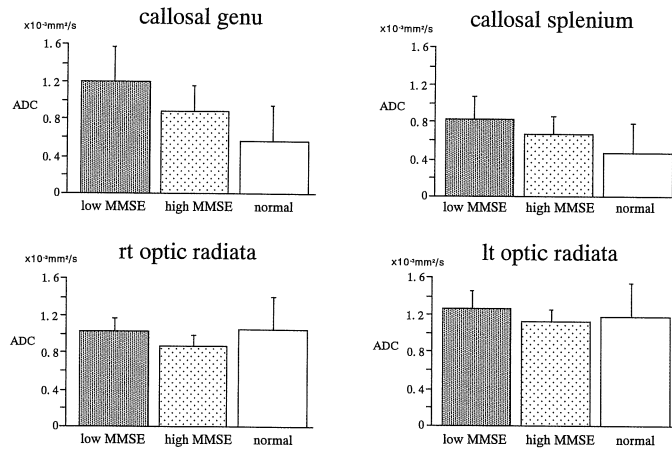


Fig. 3. Comparison of regional ADC(y) differences between the low-MMSE, high-MMSE and normal control groups. The ADC(y)s were slightly larger in optic radiata than in the corpus callosum, showing an inverse trend of the ADC(x)s. Also, in the corpus callosum, they increased with the order of disease severity.

±2.1, 4.2±2.3, 右側視放線で 0.7±0.2, 0.7±0.3, 0.6±0.1, 左側視放線で 0.5±0.2, 0.6±0.2, 0.6±0.1 であり, 視放線の ADC rate には群間差がなかったのに対し, 脳梁膝および膨大

部では NC 群, 高 MMSE 群, 低 MMSE 群の順に値が低下した. 特に脳梁膝では有意な群間差を認め, 低 MMSE 群と高 MMSE 群の間にもほぼ有意な ADC 比の差異を認めた (p=

多発性脳梗塞における脳梁の拡散異方性評価

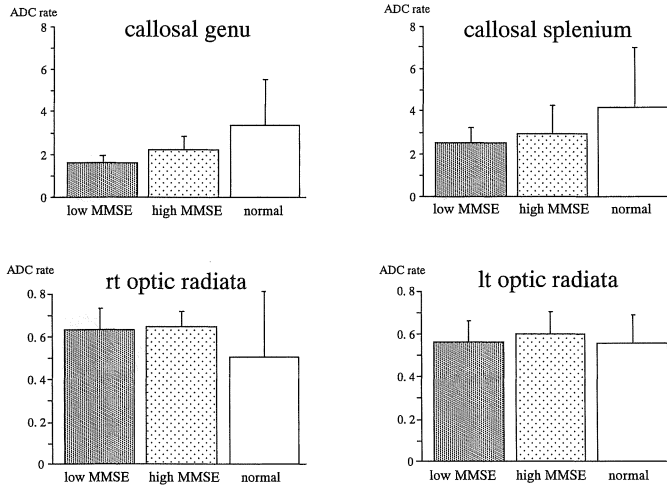


Fig. 4. Comparison of regional ADC rate differences between the low-MMSE, high-MMSE and normal control groups. A significant difference was seen in the callosal genu between the three groups ($p < 0.05$).

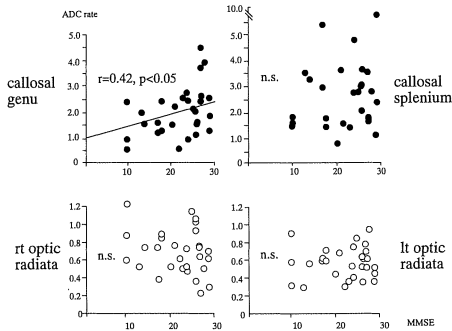


Fig. 5. Correlation between the MMSE scores and the ADC rate of each region in multiple lacunar patients. There was a slight positive correlation between the ADC rate and the MMSE scores ($p < 0.05$, $r = 0.42$).

0.05, Fig. 4).

更に各領域のADC比とMMSE scoreの相関を求めると、脳梁膝のADC比とMMSE scoreとの間において弱い正相関を($r = 0.42$, $p < 0.05$)を認めた(Fig. 5).

IDL™にて作成したNC群および低

MMSE群の代表的な計算画像をFig. 6に示す。

考 察

本結果の意義を考察する前に、拡散係数と拡散異方性の計測における方法論的限界に言及しておく必要がある。第1点として、傾斜磁場2軸の拡散係数比を組織拡散異方性の指標とする方法^{13),17)}は、二次元のみの評価であることから神経線維の三次元的広がりによる個体差や頭位の回転による誤差を無視していることである。今回、脳梁および視放線が横断面のXおよびY軸方向に多数並走していることを前提に頭位の左右方向の傾きやねじれを慎重に設定した上で撮像したが体軸方向の回転は矯正し得ず、ROIの大きさも均一でないことから、線維が放散するROI辺縁部での個体間誤差が比較的大きかったと考えられる。第2点として、single shot EPIの根本的欠点である幾何学的不正確さによりADC(x)画像とADC(y)画像の座標点がずれる可能性があることである。

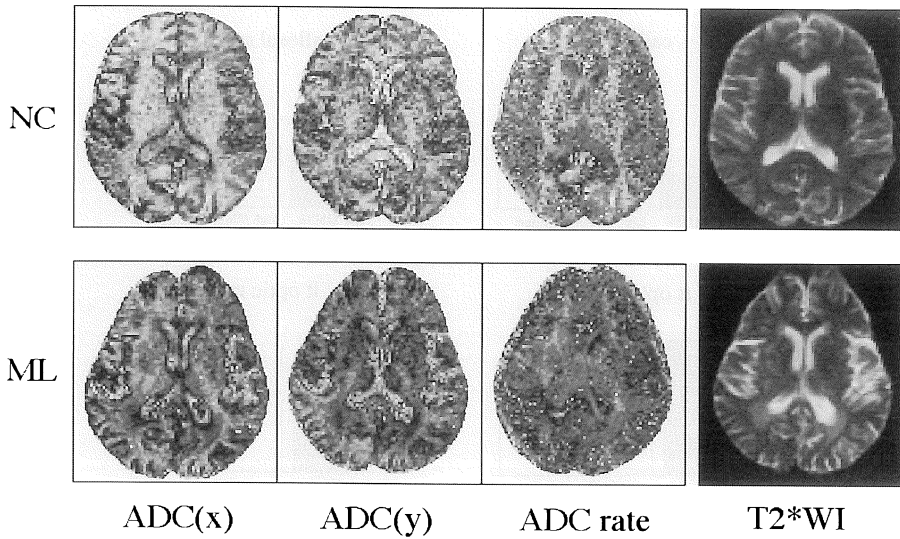


Fig. 6. The ADC(x), ADC(y), and ADC rate parametric images of a multiple lacunar patient (76 years, female, MMSE=22) and a normal control (35 years, male). Note that gray scale contrast between the corpus callosum and subcortical white matter was striking in normal than lacunar patient.

もしこのずれが1画素をはるかに上回るものであるならば、個体内誤差の原因となりADC比画像を作成し画素ごとに検討する意味自体が失われる。今回検討した部位はEPI画像のゆがみが強く生じるとされる頭蓋底や前頭洞近傍ではなくROI全体の平均値としては比較的小さいものとどまると思われるが、今後この点の基礎的評価が必要と考える。第3点として、本検討で用いたb値 (b=710) において脳脊髄液の信号が完全に消失しないため特に脳梁で脳脊髄液の信号混入によるpartial volume effectが無視できないことである。これは脳脊髄液抑制パルスを加えた拡散強調像を撮像することで回避できる可能性があり¹⁸⁾、次の検討課題と考えている。

以上の点を考慮した上で本結果から示唆される重要な事項は、多発性脳梗塞における脳梁、特に脳梁膝の拡散異方性低下と精神機能低下との関連性であり、大脳前部病変と痴呆との関係を示したこれまでの検討^{4)~7)}と矛盾しないと

思われる。本結果はデータの定量性や再現性に関して更なる評価が必要であるものの多発性脳梗塞における脳梁膝の病的変化を拡散異方性の観点から捕えた点で興味深いと考えている。では我々が拡散異方性の指標として用いた直交2組の拡散係数比の低下はどのような病態的意義を有するのであろうか。NC群の脳梁膝および膨大部での拡散係数比は3.5~4で、Pierpaoliらの報告¹⁶⁾とほぼ一致していた。これらの比はML2群では1.5~3と低下し特に脳梁膝で有意な群間差を示した。一方、拡散係数自体はy軸方向での群間差が強いことから、拡散係数比の低下はy軸の拡散係数の上昇によるところが大きいと考えられる。局所拡散係数の上昇は細胞外液の増加を意味することから¹⁵⁾、脳梁膝では線維の減少による細胞間隙の増大や萎縮性変化を見ているのではないかと推定される。これまでの形態学的研究でも痴呆と周囲病変に伴う二次的な脳梁膝萎縮との関係が論議されている¹⁹⁾。ただし本結果が連合皮質間のdis-

connection をどの程度反映しているかについては、いまだ十分な精神機能評価が必要と思われる。また両群の年齢差の要因についても再評価しなければならない。すなわち2群間の拡散係数比の差には加齢による萎縮性変化も少なからず含まれていると思われ、今後 age-match した上での評価が必要と考えられる。

拡散強調像を応用した近年の脳研究は、脳実質自体の拡散異方性をどのように扱うかで大別されると考えられる。一方は虚血や腫瘍などの発症において拡散係数の局所の変化が鋭敏かつ早期におこることを利用してその病態把握や早期診断に用いようとするもので、この分野における臨床的有用性が既に確立していることは言うまでもない^{20)~21)}。もう一方は本検討のように既存の拡散異方性自体に焦点を当てて白質線維の構築やその発達程度の評価^{13)~14)}、脱髄などの病的変化を捕えようとする試み¹⁵⁾である。この研究分野において種々の脳疾患の診断治療に有用な検査と位置づけるためにはこれまで述べた多くの定量的問題を解決する必要がある、今後更なる検討が期待される。

結 語

多発性脳梗塞における脳梁の拡散異方性をEPI 拡散強調像にて得られる傾斜磁場2軸の拡散係数比から評価した。その結果、本疾患における脳梁膝の拡散異方性と精神機能低下との関連性が示唆された。拡散異方性を用いた白質評価は従来の画像的手法とは異なった観点から多発性脳梗塞の病的変化を捕えられる可能性があり、臨床的有用性に関する更なる検討が必要と思われた。

本論文の要旨は、第25回日本磁気共鳴医学会大会(1997年9月、大宮)で発表した。

なお、本研究の遂行にあたって御協力頂きました日本医大付属病院放射線科土橋俊男技師、榎利夫技師並びに佐々木偵之技師に深甚なる謝意を表します。またIDL™による計算画像作

成に対し御指導御協力下さいましたアダムネット(株)露木正樹氏、宮口肇氏に深謝いたします。

文 献

- 1) Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J : Multi-infarct dementia : a cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974 ; 27 : 207-209
- 2) Terayama Y, Meyer JS, Kawamura J, Weathers S, Mortel KF : Patterns of cerebral hypoperfusion compared among demented and nondemented patients with stroke. *Stroke* 1992 ; 23 : 686-692
- 3) DeReuck J, Crevits L, Coster W, Sieben G, Vander Eecken H : Pathogenesis of Binswanger chronic progressive subcortical encephalopathy. *Neurology* 1980 ; 30 : 920-928
- 4) 亀山正邦 : 痴呆の臨床と鑑別-内科の立場から- 前頭葉連合野の血管障害と痴呆. *神経進歩* 1973 ; 15 : 357-366
- 5) 杉野正一 : 脳血管性痴呆の成因. *臨床神経* 1987 ; 27 : 1291-1297
- 6) Ishii N, Nishihara Y, Imamura T : Why do frontal lobe symptoms predominate in vascular dementia with lacunae? *Neurology* 1986 ; 36 : 340-345
- 7) Fukuda H, Kobayashi S, Okada K, Tsunematsu T : Frontal white matter lesions and dementia in lacunar infarction. *Stroke* 1990 ; 21 : 1143-1149
- 8) Stejskal EO, Tanner JE : Spin echoes in the presence of time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965 ; 42 : 288-292
- 9) Stejskal EO : Use of spin echoes in a pulsed magnetic field gradient to study anisotropic, restricted diffusion and flow. *J Chem Phys* 1965 ; 43 : 3597-3606
- 10) Mansfield P : Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *J Phys C* 1977 ; 10 : L55, 349-352
- 11) Turner R, Le Bihan D, Chesnick AS : Echo-planar imaging of diffusion and perfusion. *Magn Reson Med* 1991 ; 19 : 247-253
- 12) Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari HS, Wendland MF, Tsuruda J, Norman D : Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nerv-

- ous system. *Radiology* 1990 ; 176 : 439-445
- 13) Sakuma H, Nomura Y, Takeda K, Tagami T, Nakagawa T, Tamagawa Y, Ishii Y, Tsukamoto T : Adult and neonatal human brain : diffusion anisotropy and myelination with diffusion weighted MR imaging. *Radiology* 1991 ; 180 : 229-233
 - 14) Rutherford MA, Cowan FM, Manzur AY, Dubowitz LMS, Pennock JM, Hajnal JV, Young IR, Bydder GM : MR imaging of anisotropically restricted diffusion in the brain of neonates and infants. *J Comput Assist Tomogr* 1991 ; 15 : 188
 - 15) Larsson HBW, Thomsen C, Frederiksen J, Stubgaard M, Henriksen O : In vivo magnetic resonance diffusion measurement in the brain in patients with multiple sclerosis. *Magn Reson Imag* 1992 ; 10 : 7-12
 - 16) Pierpaoli C, Basser PJ : Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med* 1996 ; 36 : 893-906
 - 17) Douek P, Turner R, Pekar J, Patronas N, Le Bihan D : MR color mapping of myelin fiber orientation. *J Comput Assist Tomogr* 1991 ; 15 : 923-929
 - 18) Falconer JC, Narayana PA : Cerebrospinal fluid-suppressed high-resolution diffusion imaging of human brain. *Magn Reson Med* 1997 ; 37 : 119-123
 - 19) Tanaka Y, Tanaka O, Mizuno Y, Yoshida M : A radiologic study of dynamic process in lacunar dementia. *Stroke* 1989 ; 20 : 1488-1493
 - 20) Moseley ME, Butts K, Yenari MA, Marks M, DeCrespigny A : Clinical aspects of DWI. *NMR Biomed* 1995 ; 8 : 387-396
 - 21) Lutsep HL, Albers GW, DeCrespigny A, Kamat GN, Marks MP, Moseley ME : Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ischemic stroke. *Annals Neurol* 1997 ; 41 : 574-580

Assessment of Diffusional Anisotropy of the Corpus Callosum in Patients with Multiple Lacunar Infarcts : Relationship between the Apparent Diffusion Coefficient Ratio and Global Cognitive Impairment

Makiko ISHIHARA¹, Hiromitsu HAYASHI¹, Yasuo AMANO¹,
Ryo TAKAGI¹, Madoka NAKAHARA¹, Keiichi CHO²,
Susumu OKADA², Tatsuo KUMAZAKI¹

*¹Department of Radiology, Nippon Medical School
1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603*

²Department of Radiology, Nippon Medical School, Chiba-Hokuso Hospital

The purpose of the present study is to evaluate diffusional anisotropy of white matter in patients with multiple lacunar infarcts using diffusion-weighted echo-planar imaging (DW-EPI), and to examine the relationship between diffusional anisotropy and global cognitive ability as assessed by the mini-mental status examination (MMSE). In particular, we focused on the parameter changes for the corpus callosum as a marker for disconnection of the associative cortices. Twenty-nine patients divided into 2 cognitive level groups (low MMSE, n=16, mean age 75 ± 7 years; high MMSE, n=13, mean age 71 ± 8 years) and 8 normal controls (mean age 55 ± 14 years) were examined with a GE 1.5 T Horizon system. Three series of DW-EPI images were obtained using the following `epidw_g.psd`TM sequence : TR/TE=6500/120 ms, single shot, 6.5 mm slice thickness and 1.5 mm gap transaxial sections of the whole brain, with b-factors of 0 and 710 along each x- and y-axial direction. The parametric maps for apparent diffusion coefficient (ADC) in each direction, ADC(x) and ADC(y), and their rate map ($\text{ADC rate} = \text{ADC}(x) / \text{ADC}(y)$) were created on a pixel-by-pixel basis. Regions of interest (ROI) data were extracted from images of the corpus callosum (genu and splenium) and bilateral optic radiata. As a result, the ADC(x) was markedly larger for corpus callosum than that for optic radiata, whereas the ADC(y) showed an inverse trend, attributable to regional differences of diffusional anisotropy. In corpus callosum, however, the ADC(y) values were observed to increase with the level of disease severity (normal control < high MMSE < low MMSE), resulting in a decrease of the ADC rate. Notably, there was a significant difference between the three groups for callosal genu ($p < 0.05$), with a slight positive correlation between the ADC rate and the MMSE scores ($p < 0.05$, $r = 0.42$). Our study suggests that a relationship exists between the reduction of diffusional anisotropy in callosal genu and the global cognitive impairment seen in patients with multiple lacunar infarcts.