

# 統合失調症における大脳辺縁系白質路の拡散テンソル tractography の定量的解析の初期検討

青木茂樹<sup>1</sup>, 山田晴耕<sup>1</sup>, 阿部 修<sup>1</sup>, 吉田茉莉子<sup>1</sup>,  
山末英典<sup>2</sup>, 笠井清登<sup>2</sup>, 増谷佳孝<sup>1</sup>, 森 壘<sup>1</sup>,  
増本智彦<sup>1</sup>, 吉川健啓<sup>1</sup>, 林 直人<sup>1</sup>, 梶沢宏之<sup>1</sup>,  
伊藤大輔<sup>1</sup>, 井野賢司<sup>1</sup>, 大友 邦<sup>1</sup>, 加藤進昌<sup>2</sup>

<sup>1</sup>東京大学医学部附属病院放射線部/科 <sup>2</sup>同精神科

## はじめに

脳には白質線維の方向による水の拡散のしやすさの違い(拡散異方性, diffusion anisotropy)があり, 条件を満たした撮像を行い, それをテンソルで解析すると白質による拡散異方性の程度(白質によりどれだけ水分子が白質の方向に沿って動きやすく, 白質と直角の方向に動きにくいかの程度)が定量化でき, さらに白質線維の方向も知ることができる<sup>1)~5)</sup>. つまり, 白質の密度や量に関連した拡散異方性が定量化でき, かつ白質の方向もわかるという二つの特徴をもつのが, 拡散テンソルに代表される拡散異方性の画像解析である.

異方性のスカラー量としては fractional anisotropy FA が用いられることが多い. 拡散異方性の定量値の変化は, 白質線維の質的・量的な変化と関連していると考えられ<sup>1)</sup>, 種々の神経疾患に応用されている. FA の真価が発揮されるのは, ワーラー変性や脱髄・変性疾患などで従来の撮像法では異常が指摘できなかった白質(normal appearing white matter)の変化の定量的評価や統計学的検討である. 加齢変化<sup>6)</sup>, 多発性硬化症<sup>7)</sup>, 筋萎縮性側索硬化症 ALS<sup>8)</sup>, Parkinson 病<sup>9)</sup>, Alzheimer 病<sup>10)</sup>, 統合失調症<sup>11),12)</sup>などで FA を中心とした拡散テン

ソルの異方性の示標に変化があることが報告されている.

脳白質路をある始点から始めて追跡していく方法として, tractography (fiber tracking) がある. 拡散テンソルの方向性を利用した手法である<sup>13),14)</sup>. いままで卵円中心などとして無構造の白質としてしか認識できなかった白質の主要線維が個々に描出可能となる. 脳腫瘍や脳梗塞では, 錐体路などの重要な白質線維と病巣との立体的な関係が明瞭に描出され, 圧排による偏位, 異方性の変化などの各種の状態が観察される. 脳梗塞では, 放線冠など従来の方法では錐体路の部位を正確に知ることが困難であった部位でも, 病変と皮質脊髄路の部位を詳細に検討可能で, 特に予後予想に有用と思われる結果が得られている<sup>15),16)</sup>. 脳腫瘍では, 術前に腫瘍と錐体路の関係を立体的に知ることができ<sup>17)~19)</sup>. 特に腫瘍により圧排・偏位した場合にも皮質脊髄路の位置が容易に予測できる点で有用性が高い. 術中ナビゲーションシステム上に表示することも可能である. AVM でも nidus との関係がよくわかる.

我々は, 拡散テンソル tractography で皮質脊髄路や皮質橋路を作成し, 抽出された tract の FA を計測することにより, ALS の tract における FA が正常より有意に低下し, さらに

キーワード diffusion tensor imaging, diffusion, magnetic resonance, brain, diffusion tensor tractography

ALS の subtype 間にも有意差が見られることを報告した (ISMRM 2004)<sup>9)</sup>. 拡散テンソル tractography は特定の白質路を抽出して、それを定量的に解析する手段としても有用と考えられるため、統合失調症での有用性を検討することとした.

統合失調症 Schizophrenia は青年期に発症し、慢性に経過する内因性精神疾患である. 人口の約1%に発生する頻度の高い疾患であるが、その病因はいまだ明らかにされていない. ドーパミン仮説を軸とする生化学的手法や遺伝子解析など様々の手法による病因解析が試みられており、なかでも線維連絡の異常に注目した disconnection hypothesis<sup>20),21)</sup> や辺縁系の特に前帯状回の線維連絡の変化が最近注目されている. 画像を用いた研究としては、PET, SPECT などに加え、最近では functional MRI や MRI の 3D 撮像法による体積計測による報告も多い. 体積計測では従来の ROI 法に加え、より客観的な SPM を用いた統計学的手法によるものが最近の主流である. 拡散を用いた解析の報告は 5 年ほど前からみられ、この 1 年では拡散テンソル解析による報告が倍増している<sup>22)~34)</sup>.

今回我々は統合失調症と正常ボランティアにおいて、拡散テンソル tractography を用いて segmentation した大脳辺縁系白質路の拡散異方性の定量を行い、この新たな手法による差異があるかどうか検証し、統合失調症による白質路の関与を検討した.

### 対象および方法

DSM-IV 診断基準で統合失調症と診断された男女患者 14 名 (平均年齢 32.8 歳) および 15 名の健常成人 (平均年齢 31.2 歳) について、拡散テンソル画像を 1.5T MR 装置 (GE-YMS, Signa Lx ver 9.0) で撮像した. 撮像パラメー

タは EPI 法で、TR/TE 6000/78 ms, MPG 13 軸, b 値 1000 s/mm<sup>2</sup>, 128×128 matrix, 2NEX, 5 mm 厚/interleave, 撮像時間 5.5 分である. 拡散テンソル解析ソフト dTV (東京大学放射線科画像処理室, <http://www.ut-radiology.umin.jp/people/masutani/dTV.htm>) および VOLUME-ONE を用いて帯状束, 脳弓, 鉤状束に相当すると考えられる DTT を作成し (Fig. 1), 描かれた tract の fractional anisotropy (FA) を計測した.

拡散テンソル tractography を用いた白質の半自動的 ROI 解析の手法は以下のとおりに、描かれた Tract 上で ROI をできるだけ客観的になるよう設定し (Fig. 2), FA, ADC を計測した. 具体的には下記のごとくである.

1. 描出した line-tracking tractography を 3D 化 (voxelize) する.
2. 解剖学的にあらかじめ決めておいた 2 断面の位置座標を計測する.
3. 2 で計測した 2 断面間の距離に応じて、2 と同じ方向の断面を、等間隔に設定する.
4. 3 で設定した断面上に 3D 化された tractography を 2 値表示すると自動的に ROI が設定される.

設定した ROI の数 (計測断面) は以下のごとく: 前帯状束 6 (軸位断), 中部帯状束 5 (冠状断), 脳弓体部 5 (冠状断), 鉤状束 5 (冠状断).

### 結 果

前帯状束 (患者群 0.325, 健常者群 0.365), 脳弓 (0.299, 0.347), 鉤状束 (0.377, 0.411) で FA の有意な低下がみられた. 中部 (体部) 帯状束では患者群と健常者群 (0.380, 0.398) に有意な差は見られなかった (Table).

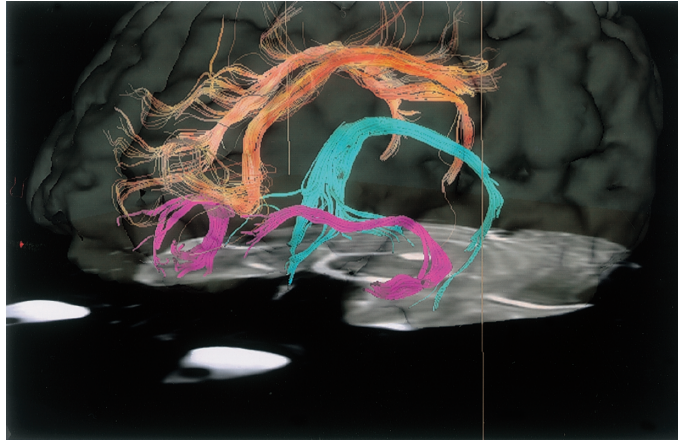


Fig. 1. Diffusion tensor tractography of the uncinate fasciculus (pink), cingulum (orange) and fornix (cyan)

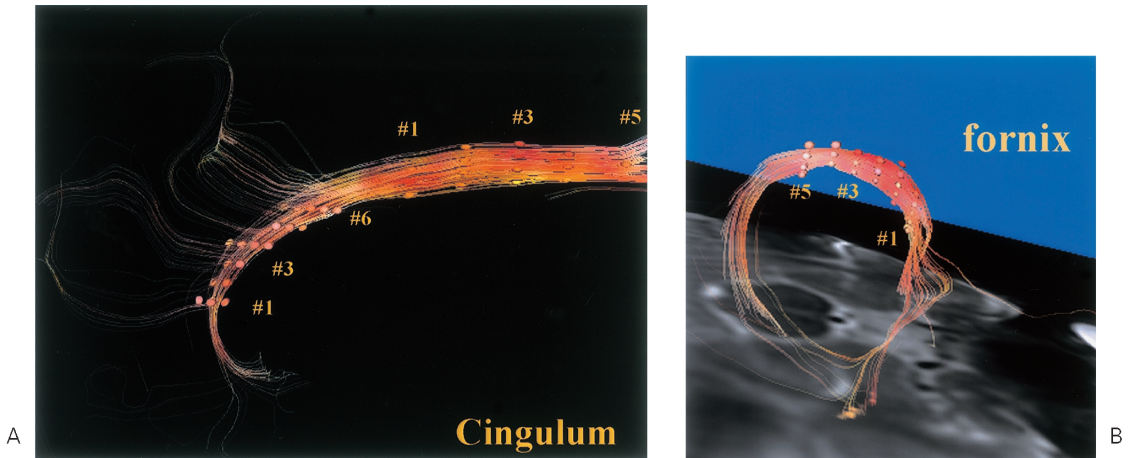


Fig. 2. ROIs on the diffusion tensor tractography  
A : anterior and posterior cingulum, B : fornix

## 考 察

統合失調症の特定の白質路の異常が検出されたことは、Benes FM<sup>20)</sup> らや Friston KJ<sup>21)</sup> らの辺縁系の線維連絡が病態に関与するという仮説を支持するもので、統合失調症の病態の解明に役立つ。さらに非侵襲的な手法で比較的少数

の検者間で有意差が検出できたことで、客観的な評価の難しい統合失調症における有用な検査法になり得ることが示唆された。今後、治療効果の判定などでの役割が期待できる。

統合失調症の拡散 MR を用いた報告が近年相次いでいる。広く白質全体 (Lim 1999<sup>22)</sup>, Agartz 2001<sup>23)</sup>, Minami 2003<sup>24)</sup>), 脳梁

Table.

DTT-anterior Cingulum	FA	SD	p
Schizophrenia	0.325	0.039	p < 0.05
Normal	0.365	0.044	
DTT-body of Cingulum	FA	SD	p
Schizophrenia	0.380	0.030	none
Normal	0.398	0.039	
DTT-uncinate fasciculus	FA	SD	p
Schizophrenia	0.377	0.028	p < 0.01
Normal	0.411	0.033	
DTT-fornix	FA	SD	p
Schizophrenia	0.299	0.022	p < 0.01
Normal	0.347	0.035	

(Foong 2000<sup>25</sup>, Agartz 2001), 前頭葉白質 (Hoptman 2002<sup>26</sup>, Wolkin 2003<sup>27</sup>), 鉤状束 (Kubicki 2002<sup>28</sup>, Burns 2003<sup>29</sup>), 前帯状束 (Kubicki 2003<sup>30</sup>, Wang 2004<sup>31</sup>), 弓状束 (Burns 2003), 中小脳脚 (Okugawa 2004<sup>32</sup>) などでの報告がある。ADCの上昇, FAの低下を認めたものがほとんどである。異常の見られる部位に関してはまだ一定の結論は得られておらず, ばらついている。そのなかで前帯状束の変化は, 体積計測の報告とも一致しており, 信頼性が高い。脳弓は辺縁系に属する線維として統合失調症における変化が期待されるが, 小さいため現在まで拡散MRIを用いた報告はない。

現在の拡散テンソル解析の問題点としては, 交叉線維のある部位では tractography, FAとも正確に評価できないということが挙げられる<sup>35,36</sup>。一つのボクセルに一つの ellipsoidを仮定しているためである。今回検討した線維のうち脳弓に関しては比較的孤立した線維であるので問題は少ないと考えられる。帯状束の

tractographyも太い線維との交叉はなく, 描かれた tractographyは解剖学的にも問題ないと考えるが, FAの定量には帯状回からの小さな線維が交叉することも考慮する必要があるかもしれない。他の線維では描かれた tract, FAとも交叉線維による影響も考慮する必要があり, 解剖学的に tractを確認し, FAによる定量の結果の解釈には交叉線維に対する注意を必要とする。ただし, 今回の我々の方法では, tractographyが真の白質路を正確に描出していない場合には, FAによる定量化の有意差が出難くなると予想されるので, それでも有意差が検出可能であった部位での有意差の確度は高いと思われる。

拡散テンソル tractographyで分画化した白質路をFAにより定量的に検討する我々の方法は客観的に特定の白質路を評価でき, 脳弓のような小さな構造の評価が可能であるという特徴をもつ。欠点としては, 特定の白質路を抽出して評価するため, 予想外の線維の変化は検出できない点がある。脳全体のSPMを用いた評価との組み合わせで, ある程度は補える。FAのように白質と灰白質の値が大きく異なる画像では, manual ROI法は客観性に欠ける。逆に画像統計解析の主流であるSPMによる手法は, 脳弓などの小構造の評価には向かない。今回の我々の新たな手法は, 比較的客観的で, かつ脳弓, 帯状束といった小構造の評価が可能であるという特徴がある。我々はこの手法をALS患者の錐体路の評価に使い, ALS患者群での有意なFA低下という良好な結果を得ている<sup>8</sup>。

## 結 語

拡散テンソル tractographyにより分画化した白質路の拡散異方性の示標 (FA)を半自動的ROIで定量化する新たな手法により, 統合失調症患者の大脳辺縁系白質路では正常者よりFAが有意に低下することが観察された。

非侵襲的な検査で比較的少数例で有意差が得

られたことは、統合失調症の病態の解明や、治療法の評価における客観的なデータを得る手法として、今後の発展・臨床応用が期待できると思われた。さらに他の変性疾患への応用も期待できる。

拡散テンソル tractography を利用して特定の白質路を抽出し、その FA を計測することにより、白質路の微細な変化が観察され、病態の解明に役立つ可能性が示唆された。

## 文 献

- 1) Le Bihan D, van Zijl P, et al. : From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. *NMR Biomed* 2002 ; 15 : 431-434
- 2) Chenevert TL, Brunberg JA, Pipe JG, et al. : Anisotropic diffusion in human white matter : demonstration with MR techniques *in vivo*. *Radiology* 1990 ; 177 : 401-405
- 3) Basser PJ, Pierpaoli C : Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson* 1996 ; 111 : 209-219
- 4) Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D, et al. : Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson* 1994 ; 103 : 247-254
- 5) Nakada T, Matsuzawa H : Three-dimensional anisotropy contrast magnetic resonance imaging of the rat nervous system : MR axonography. *Neuroscience Research* 1995 ; 22 : 389-398
- 6) Abe O, Aoki S, Hayashi N, et al. : Normal aging in the central nervous system : quantitative MR diffusion-tensor analysis. *Neurobiol Aging* 2002 ; 23 : 433-441
- 7) Guo AC, MacFall JR, Provenzale JM : Multiple sclerosis : diffusion tensor MR imaging for evaluation of normal-appearing white matter. *Radiology* 2002 ; 222 : 729-736
- 8) Aoki S, Iwata N, Masutani Y, et al. : Quantitative evaluation of the pyramidal tract segmented by diffusion tensor tractography : feasibility study of the patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Radiation Medicine*, in press
- 9) Yoshikawa K, Nakata Y, Yamada K, et al. : Early pathological changes in the parkinsonian brain demonstrated by diffusion tensor MRI. *Neurology, Neurosurgery Psychiatry* 2004 ; 75 : 481-484
- 10) Yoshiura T, Mihara F, Ogomori K, et al. : Diffusion tensor in posterior cingulate gyrus : correlation with cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 2002 ; 13 : 2299-2302
- 11) Lim KO, Helpert JA : Neuropsychiatric applications of DTI-a review. *NMR Biomed* 2002 ; 15 : 587-593
- 12) Taylor WD, Hsu E, Krishnan KR, MacFall JR : Diffusion tensor imaging : background, potential, and utility in psychiatric research. *Biol Psychiatry* 2004 ; 55 : 201-207
- 13) Mori S, Crain BJ, et al. : Three dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1999 ; 45 : 265-269
- 14) Masutani Y, Aoki S, Abe O, Hayashi N, Ohtomo K : MR diffusion tensor imaging : recent advance and new techniques for diffusion tensor visualization. *Eur J of Radiology* 2003 ; 46 : 53-66
- 15) Yamada K, Mori S, Nakamura H, et al. : Fiber-tracking method reveals sensorimotor pathway involvement in stroke patients. *Stroke* 2003 ; 34 : E159-162
- 16) Kunitatsu A, Aoki S, Masutani Y, Abe O, Mori H, Ohtomo K : Three-dimensional white matter tractography by diffusion tensor imaging in ischaemic stroke involving the corticospinal tract. *Neuroradiology* 2003 ; 45 : 532-535
- 17) Mori S, Frederiksen K, van Zijl PC, et al. : Brain white matter anatomy of tumor patients evaluated with diffusion tensor imaging. *Ann Neurol* 2002 ; 51 : 377-380
- 18) Melhem ER, Mori S, Mukundan G, Kraut MA, Pomper MG, van Zijl PC : Diffusion tensor MR imaging of the brain and white matter tractography. *Am J Roentgenol* 2002 ; 178 : 3-16
- 19) Yamada K, Kizu O, Mori S, et al. : Brain fiber tracking with clinically feasible diffusion-tensor MR imaging : initial experience. *Radiology* 2003 ; 227 : 295-301
- 20) Benes FM : Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia. *Brain Research*

- Reviews 2000 ; 30 : 251-269
- 21) Friston KJ : The disconnection hypothesis. *Schizophrenia Research* 1998 ; 30 : 115-125
  - 22) Lim KO, Hedehus M, Moseley M, et al. : Compromized white matter tract integrity in schizophrenia inferred from diffusion tensor imaging. *Arch Gen Psychiatry* 1999 ; 56 : 367-374
  - 23) Agartz I, Andersson JLR, Skare S : Abnormal brain white matter in schizophrenia : a diffusion tensor imaging study. *Neuroreport* 2002 ; 12 : 2251-2254
  - 24) Minami T, Nobuhara K, Okugawa G, et al. : Diffusion tensor magnetic resonance imaging of disruption of regional white matter in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2003 ; 47 : 141-145
  - 25) Foong J, Maier M, Clark CA, Barker GJ, Miller DH, Ron MA : Neuropathological abnormalities of the corpus callosum in schizophrenia : a diffusion tensor imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 ; 68 : 242-244
  - 26) Hoptman MJ, Volavka J, Johnson G, Weiss E, Bilder RM, Lim KO : Frontal white matter microstructure, aggression, and impulsivity in men with schizophrenia : a preliminary study. *Biol Psychiatry* 2002 ; 52 : 9-14
  - 27) Wolkin A, Choi SJ, Szilagyi S, Sanfilippo M, Rotrosen JP, Lim KO : Inferior frontal white matter anisotropy and negative symptoms of schizophrenia : a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry* 2003 ; 160 : 572-574
  - 28) Kubicki M, Westin CF, Maier SE, et al. : Uncinate fasciculus findings in schizophrenia : a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry* 2002 ; 159 : 813-820
  - 29) Burns J, Job D, Bastin ME, et al. : Structural disconnectivity in schizophrenia : a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry* 2003 ; 182 : 439-443
  - 30) Kubicki M, Westin C-F, Nestor PG, et al. : Cingulate fasciculus integrity disruption in schizophrenia : a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 2003 ; 54 : 1171-1180
  - 31) Wang F, Sun Z, Cui L, Du X, Wang X, Zhang H, Cong Z, Hong N, Zhang D : Anterior cingulum abnormalities in male patients with schizophrenia determined through diffusion tensor imaging. *Am J Psychiatry* 2004 ; 161 : 573-575
  - 32) Okugawa G, Nobuhara K, Minami T, et al. : Subtle disruption of the middle cerebellar peduncles in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2004 ; 50 : 119-123
  - 33) Sun Z, Wang F, Cui L, et al. : Abnormal anterior cingulum in patients with schizophrenia : a diffusion tensor imaging study. *Neuroreport* 2003 ; 14 : 1833-1836
  - 34) Buchsbaum MS, Tang CY, Peled S, et al. : MRI white matter diffusion anisotropy and PET metabolic rate in schizophrenia. *Neuroreport* 1998 ; 9 : 25-30
  - 35) Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G : Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 1996 ; 201 : 637-648
  - 36) Wiegell MR, Larsson HB, Wedeen VJ : Fiber crossing in human brain depicted with diffusion tensor MR imaging. *Radiology* 2000 ; 217 : 897-903

**Quantitative Evaluation of the White Matter Tracts of the Limbic System  
Segmented by Diffusion Tensor Tractography with Schizophrenia :  
A Preliminary Study**

Shigeki AOKI<sup>1</sup>, Haruyasu YAMADA<sup>1</sup>, Osamu ABE<sup>1</sup>,  
Mariko YOSHIDA<sup>1</sup>, Hidenori YAMASUE<sup>2</sup>, Kiyoto KASAI<sup>2</sup>,  
Yoshitaka MASUTANI<sup>1</sup>, Harushi MORI<sup>1</sup>, Tomohiko MASUMOTO<sup>1</sup>,  
Takeharu YOSHIKAWA<sup>1</sup>, Naoto HAYASHI<sup>1</sup>, Hiroyuki KABASAWA<sup>1</sup>,  
Daisuke ITO<sup>1</sup>, Kenji INO<sup>1</sup>, Kuni OHTOMO<sup>1</sup>,  
Nobumasa KATO<sup>2</sup>

*Department of <sup>1</sup>Radiology and <sup>2</sup>Psychiatry, University of Tokyo  
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655*

In this study, the clinical feasibility of combined technique with diffusion tensor tractography (DTT) and fractional anisotropy (FA) analysis in patients with schizophrenia is evaluated. Fourteen patients with schizophrenia and 15 age-matched volunteers were studied on a 1.5T MR imager. DTT of the fornix, anterior and posterior cingulum, and uncinate fasciculus were visualized by dTV (free software by Masutani Y, URL : <http://www.ut-radiology.umin.jp/people/masutani/dTV.htm>) and VOLUME-ONE. ROIs were semi-automatically placed on the tracts and FA values were calculated. FA values on the anterior cingulum, fornix and uncinate fasciculus of the schizophrenia patients were significantly lower than those of the volunteers. This combined method may be useful in evaluating subtle changes in the white matter tracts in patients with schizophrenia.