

拡散テンソル解析の基礎と精神疾患研究のための解析手法

青木茂樹¹, 堀 正明¹, 鎌形康司¹, 阿部 修²

¹順天堂大学医学部放射線医学講座 ²日本大学医学部放射線医学系画像診断学分野

はじめに

MR を用いて生体内の水分子の拡散現象のモデルとして、拡散テンソルを用いた手法は 1994 年に Basser により報告され¹⁾, 1999 年には Mori によりそれを用いた fiber tracking (diffusion tensor tractography) が報告された²⁾. 拡散テンソル解析の特徴は、主に白質線維に起因する水分子の拡散を解析することで、特定の白質路の可視化 (カラーマップや tractography)^{3),4)} と、白質の密度や病的変化に関連した fractional anisotropy などの指標の定量的評価が可能となる点である (Table 1, Fig. 1). 90 年代には年に数報であった関連論文数は 2010 年には 1000 報を超え (Fig. 2), 既に脳画像解析の一つのツールとして定着している. 精神疾患への応用も早くからはじまり, 統合失調症⁵⁾, うつ病⁶⁾, アルコール障害⁷⁾, post traumatic stress disease (PTSD)⁸⁾ など多くの疾患で, 前頭前野や側頭葉, 辺縁系に関連する白質路を主体とした変化が報告されている⁹⁾.

3D T₁ 強調像や拡散テンソルを用いた精神・神経疾患は障害部位の特定のみならず, 臨床的評価の難しい高次機能障害や精神症状を補う客観的な臨床指標として注目されている. 認知症

などでは, MRI を biomarker として薬剤の効果を判定しようという動きもある¹⁰⁾. ここでは, そのような状況を踏まえて, 拡散テンソルを用いた解析法の基礎と種々の手法の特徴を簡単にまとめる.

Diffusion tensor imaging (DTI) の特徴と基礎

水分子の拡散は, 周囲に障害のない状態では球形に広がるが, 脳白質では白質線維の存在により, 線維の方向に動きやすく, それと直角の

Table 1. Advantages of diffusion tensor imaging

- Segmentation and visualization of WM
 - White matter atlas
 - Visualize brain network
 - Navigation for Neurosurgery
- Quantification of WM
 - Neurodegenerative/psychiatric disorders, dementia
 - Explore specific location of function
 - Measure degree of changes in that location
 - Biomarker
 - Function and Connectivity

WM: white matter

第 39 回日本磁気共鳴医学会大会シンポジウム 4 「精神疾患における脳 MRI 解析研究」における講演をまとめたものである.

キーワード diffusion tensor imaging, psychiatric disorder, tract-specific analysis, tract-based special statistics

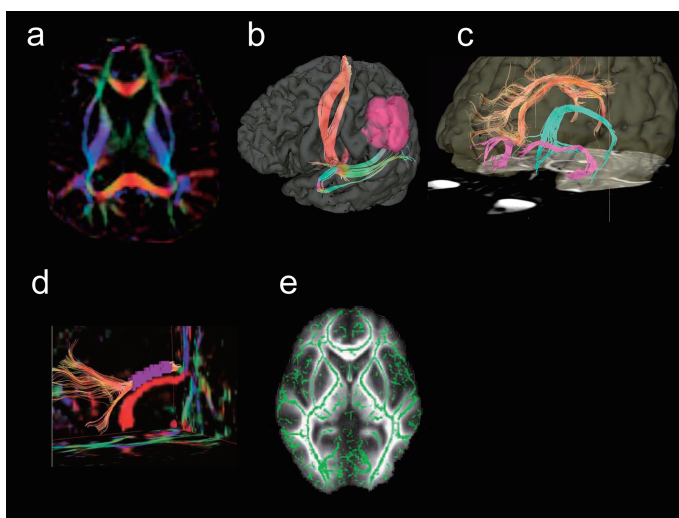


Fig. 1.
 a : diffusion tensor color map : axial plane through the basal ganglia
 b : occipital brain tumor (oligodendroglioma) and diffusion tensor tractography of optic radiation and corticospinal tract
 c : diffusion tensor tractography of limbic system (cingulum, fornix and uncinate)
 d : voxels for tract-specific analysis of cingulum
 e : white matter skeleton of tract-based spatial statistics

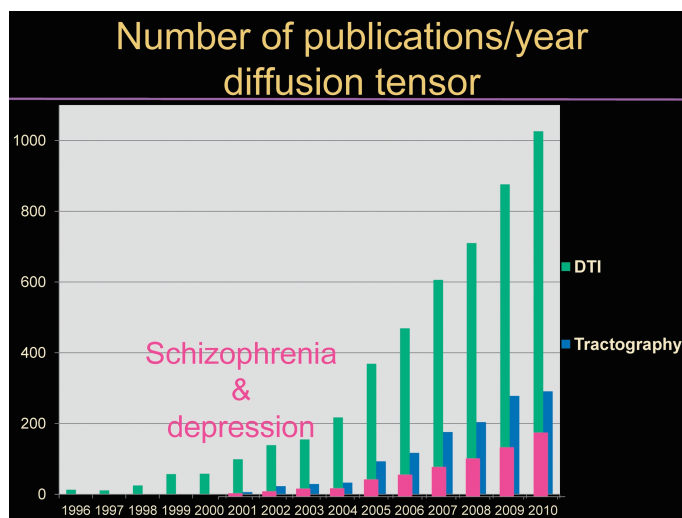


Fig. 2. Number of citation of DTI per year (1996–2010)
 Number of scientific papers searched by “diffusion tensor” in PubMed is increasing rapidly and it is now over 1000 papers/year. Within those papers, about 200 papers were related to psychiatry. Papers using the words “diffusion tensor tractography” or synonyms become over 300/year.

方向には動きにくくなる．これを拡散異方性という．一つのボクセルの拡散を 3×3 の対称行列で表したモデルが拡散テンソルで，これを対角化することで拡散の方向分布を楕円体で近似した場合の三つの主方向（固有ベクトル），および三つの大きさ（固有値）が決定できる（Fig. 3）^{1),11)}．

画像化においては，線維の方向の違いを色で表示する color map や，FACT 法（fiber assignment by continuous tracking）^{2),3)}を用いて，拡散テンソル楕円体の長軸をたどり神経線維自体を描出する拡散テンソル tractography（diffusion tensor tractography: DTT）などが用いられている．DTT により描出された白質路は，組織学的あるいは小病変の症状と画像の検討で知られている脳の白質路とよく一致する¹²⁾．精神疾患と関連するとされる⁹⁾，帯状束，鉤状束¹³⁾，脳弓，脳梁など（の少なくとも一部は）比較的容易に描出可能である^{4),14)}．

定量値においては，拡散テンソル楕円体の形と大きさを示す三つの固有値 $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3 \geq 0$ (mm^2/s) を用いて，異方性の指標である fractional anisotropy (FA) や，方向を平均化した apparent diffusion coefficient (ADC)（または mean diffusivity (MD)) を算出し，解析におけるスカラー量として用いる．三つの固有値のうち， λ_1 は神経線維方向に平行な方向の拡散

であると考えられ， λ_2 および λ_3 はそれに直行する方向の拡散となる． λ_1 (axial diffusivity) は虚血後などで見られる軸索損傷で値が低下するのに対し⁷⁾， λ_2 および λ_3 の平均 (radial diffusivity = $(\lambda_2 + \lambda_3)/2$) は，多発性硬化症などで見られる脱髄において上昇することが報告されており¹⁵⁾，より病理学的背景を反映した値としても注目されている．

DTI の問題として，一つのボクセルに一つのテンソルを仮定しているため，partial volume effect により交叉部での線維の追跡が困難で定量値も変わること，拡散に正規分布を仮定していることがある．これを解決するために，高角度分解能拡散強調像 (high angular resolution diffusion imaging; HARDI) により詳細な拡散情報を得て，テンソルモデルによらない解析を行う手法がある^{16),17)}．最大固有ベクトルを用いた DTT に対し，確率分布を考慮して複数の方向にベクトルを描いていく probabilistic tractography は，大脳皮質と視床との線維連絡¹⁸⁾や，頭蓋底部における脳神経の描出など，交叉部や比較的異方性の小さい部分でとくに有効とされる．Q-space imaging (QSI) は，正規分布を仮定しないノンパラメトリックな手法であり，正規分布に従わない生体内での水分子の動きをより正確に評価できる．水分子の変位確率分布を，平均飛翔距離 (full width at half maximum; FWHM または mean displacement) などを用いて一次元で表現する q-space imaging (QSI)¹⁹⁾，正規分布からの偏差を示す尖度を利用した diffusion kurtosis imaging (DKI)^{20),21)}などが臨床例でも行われてきている (Fig. 4)．

Diffusion tensor ellipsoid

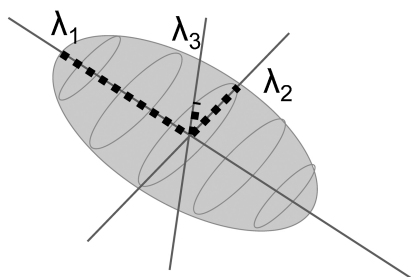


Fig. 3. Diffusion tensor ellipsoid

種々の拡散テンソル解析法

DTI の解析法としては，既知の解剖学的知識をもとに得られた画像上に region of interest (ROI) をおいて解析を行う方法，DTT により視覚的に描出した特定の神経線維について定量

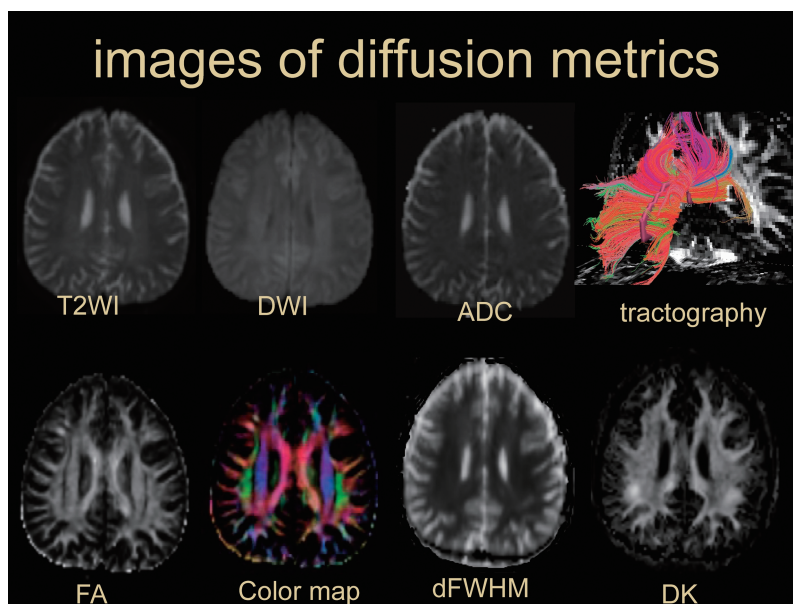


Fig. 4. Images of diffusion metrics
dFWHM : diffusional full-width half-maximum of probability distribution function of Q-space imaging
DK : diffusional kurtosis

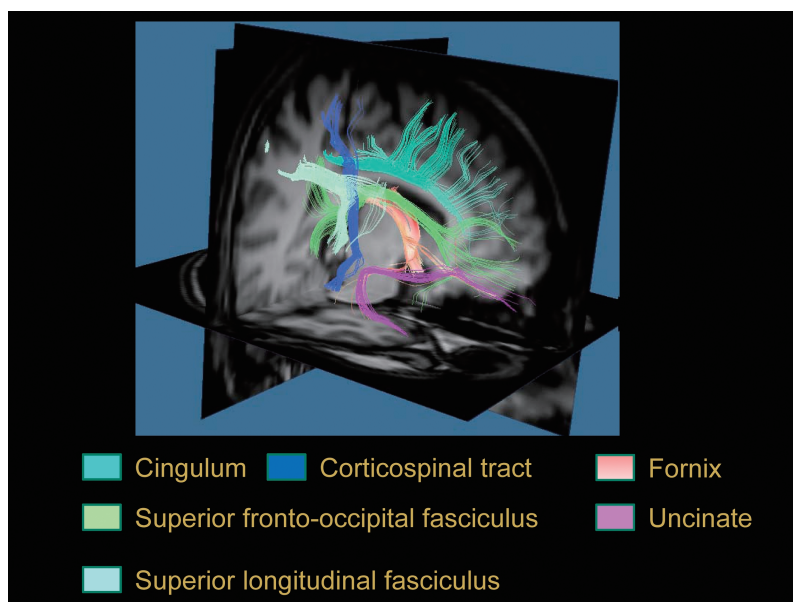


Fig. 5. Diffusion tensor tractography of limbic system and other long association fibers

値を解析する tract-specific analysis (TSA) または tract of interest (TOI), 標準脳へ位置あわせを行って全脳の画像統計解析を行う voxel-based morphometry (VBM) や白質の skeleton を作って白質ほぼ全体の画像統計解析を行う tract-based spatial statistics (TBSS)²²⁾ などがある. 種々の手法の長所短所については Tables 2, 3 にまとめた. 精神科領域における DTI 解析の結果については既に種々の報告があるのでそれを参考されたい^{9),23),24)}.

ROI 法では, 画像で認識できる構造をヒトが認識し manual で ROI を決めてその部分の FA や ADC, λ_1 , radial diffusivity などを計測し, 疾患と対照群を比較したり, 臨床指標との相関を見たりする. ROI は白質構造が分かる color map を用いることが多いが, 解析のため

に必ず撮られる MPG を掛けない EPI の T₂ 強調画像で決めることもある. FA 上で ROI を決めるととくに恣意が入りやすいと考える. 特定の領域のみを解析するため, 多重比較の問題は少ない. そのため感度は高いが, 全脳を解析して新たな障害部位を見いだすような探索的な検討はできない. 特殊な解析ソフトを必要としないため, 簡便に行える. Tract specific analysis や画像統計解析の手法が確立される以前には, ROI 法を単独で用いた研究が主体であったが, 最近では TBSS や VBM で障害部位を検出し, それを確認したり, 他の指標との相関をみたりするために用いられることが多い.

TSA あるいは TOI は ROI 法の一つではあるが, 半自動 ROI 法とも言える手法で, 特定の白質路においた二つ (あるいは三つ) の

Table 2. Quantitative analysis of DTI

	ROI	Tract-specific	Statistical analysis
method	Manually placed ROIs on color map (or other image)	1. Visualize tractography 2. Measure FA, ADC, etc, within the tract.	SPM Atlas-based TBSS
advantage	Easy to perform (but takes time) No software needed Sensitive Less multiple comparison	Less subjective than manual ROI Detect changes of specific tract Sensitive Less multiple comparison	highly objective Whole brain analysis (SPM, Atlas-based)
disadvantage	Needs human time Highly subjective Less reproducible	Limited to some specific tracts Not exploratory	Multiple comparison Registration

Table 3. Imaging statistical analysis of DTI

	Voxel based	Atlas based	TBSS
software	SPM	DTI studio, DiffeoMap/RoiEditor	FSL
methods/ advantage	Similar to 3D T ₁ WI (VBM.) Reduce individual variability	White matter atlas based ↓ Name the white matter	WM specific analysis ↓ WM Skeleton
disadvantage	Registration Different result by setting (such as Smoothing)	Based on one specific brain Registration	Long calculation time some programming needed

manual ROI から拡散テンソル tractography を描き、その tract が通る voxel の定量値を計測するものである²⁵⁾。特定の白質路が視認できる部位に ROI を置けば、あとは拡散テンソル tractography のアルゴリズム fiber assignment by continuous tracking (FACT) に従って自動的に tract が描かれ、それが通る voxel 内の定量値を自動的に算出する手法であり、ROI 法より恣意が入りにくい割には、特定の領域のみに限った解析となる²⁶⁾。辺縁系白質路は拡散テンソル tractography は比較的描出しやすく、評価しやすい (Fig. 5)²⁷⁾。末梢や辺縁を自動的に削って白質路の中核のみを計測する手法も追加できる²⁸⁾。完全に自動化することが難しく多数の対象の研究は難しいことと、種々のパラメータの設定により定量値が異なるため標準化や多施設共同研究が難しいことなどが挙げられる。

拡散テンソルの定量値を用いた画像統計解析は、VBM でも T₁強調像と同様に SPM を使って行うこともできる。Tract-based spatial statistics (TBSS) は白質に特化した手法で、2006年の Neuroimage で詳しく解説された²²⁾。それは個々の FA を標準脳に正確に合わせる必要がない手法で、1. FA の大まかな Nonlinear registration, 2. FA に基づく白質路の骨組み (skeleton) の作成, 3. Skeleton 上に FA 値が反映される, 4. Skeleton 上の FA を用いて統計解析を行うというものである。空間的平滑化が不要で registration の問題も少ない点の特徴である。VBM で用いられる画像統計解析における平滑化は、位置あわせの不良を補う、対象とする構造の大きさと平滑化の程度がマッチした場合は感度が上がる、という利点があるが、平滑化の程度に原則がない、分解能の低い核医学画像には向くが MRI ではせっかくの高空間分解能の利点が生かせない、などの問題がある。

精神疾患研究のための問題点と展望

個々の施設の特定の MR 装置で種々の精神疾患で拡散に異常が報告されている現状で、次の段階の臨床応用では多施設共同研究が重要となる。しかし、拡散テンソルでは拡散強調像が発見途上であったことから、撮像法の標準化もなされておらず、ファントムがないことから定量値の標準化も難しい。現状では施設間の共同研究では、同じ vendor の同等の装置（できれば同一 version）で異方性のあるヒトやアスパラガスを使って検証し、同じパラメータで撮像したものを使う程度が許容範囲である。同じ製品でも撮像法が異なると定量値が異なる（おもに partial volume のためと考えている）ため、多施設での研究の可能性のある場合には、同じ撮像法を用いておくことが望ましい^{29),30)}。日本磁気共鳴医学会のスタンディンググループでは、Table 4 のような一般的な撮像法を提唱するとともに、vendor ごとの詳細を標準化してきている。特定の vendor では既に標準的な撮像法の問い合わせがあれば、研究サイトにはそれを提供できるようになっている。標準的撮像法が普及すれば、対照群などを共用したい場合、自分と同じ装置を使っている施設を見つければ、比較的容易に多施設共同研究が可能となると思

Table 4. DTI protocol for psychiatric research

- Number of MPG : 30 (Jones**)
- Number of EPI T₂WI (b=0) : 5
- b value : 1000 s/mm²
- Voxel size : 2×2×2 mm
- Whole brain coverage : 15 cm
- No oblique
- SENSE factor : 2
 - * at 3T MRI
 - ** Proposed by Jones (30)

This has been proposed by us in the study group of diffusional anisotropy of Japanese society of magnetic resonance in medicine in 2011.

われる。

拡散テンソルのモデルは拡散に正規分布を仮定しているため、制限拡散と考えられるようになった生体では、モデルに限界がある³¹⁾。そのため拡散に正規分布を仮定しない解析法が多く提唱されている。なかでも、Q space imaging (QSI)^{19),32)}や diffusional kurtosis (DKI)¹⁾は臨床応用もあり、今後報告が増すと考えられる。

ま と め

拡散テンソル解析は脳白質路を可視化し、白質を定量できるというユニークな手法であり、精神疾患においても障害部位を特定し、その障害程度を評価可能である。拡散テンソル解析の手法としては、ROI法、tract-specific analysis、画像統計解析 (VBM, TBSS) があり、最近ではそれを合わせて検討するようになっていく。撮像法や定量値の標準化が今後の課題である。

文 献

- 1) Bassar PJ, Mattiello J, LeBihan D : MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994 ; 66 : 259-267
- 2) Mori S, Crain BJ, Chacko VP, et al. : Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1999 ; 45 : 265-269
- 3) Masutani Y, Aoki S, Abe O, et al. : MR diffusion tensor imaging : recent advance and new techniques for diffusion tensor visualization. *Eur J Radiol* 2003 ; 46 : 53-66
- 4) Catani M, Howard RJ, Pajevic S, et al. : Virtual *in vivo* interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage* 2002 ; 17 : 77-94
- 5) Lim KO, Hedehus M, Moseley M, et al. : Compromised white matter tract integrity in schizophrenia inferred from diffusion tensor imaging. *Arch Gen Psychiatry* 1999 ; 56 : 367-374
- 6) Abe O, Yamasue H, Kasai H, et al. : Voxel-based analyses of gray/white matter volume and diffusion tensor data in major depression. *Psychiatry Res* 2010 ; 181 : 64-70
- 7) Sasaki H, Abe O, Yamasue H, et al. : Structural and diffusional brain abnormality related to relatively low level alcohol consumption. *Neuroimage* 2009 ; 46 : 505-510
- 8) Abe O, Yamasue H, Kasai K, et al. : Voxel-based diffusion tensor analysis reveals aberrant anterior cingulum integrity in posttraumatic stress disorder due to terrorism. *Psychiatry Res* 2006 ; 146 : 231-242
- 9) Agarwal N, Port JD, Bazzocchi M, et al. : Update on the use of MR for assessment and diagnosis of psychiatric diseases. *Radiology* 2010 ; 255 : 23-41
- 10) Holland D, Brewer JB, Hagler DJ, et al. : Subregional neuroanatomical change as a biomarker for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009 ; 106 : 20954-20959
- 11) 青木茂樹, 阿部 修, 増谷佳孝. これでわかる拡散MRI. 秀潤社 (東京), 2005 ; 463
- 12) Kunimatsu A, Aoki S, Masutani Y, et al. : Three-dimensional white matter tractography by diffusion tensor imaging in ischaemic stroke involving the corticospinal tract. *Neuroradiology* 2003 ; 45 : 532-535
- 13) 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
- 14) Voineskos AN, Lobaugh NJ, Bouix S, et al. : Diffusion tensor tractography findings in schizophrenia across the adult lifespan. *Brain* 2010 ; 133 (Pt 5) : 1494-1504
- 15) Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, et al. : Demyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage* 2002 ; 17 : 1429-1436
- 16) Tuch DS, Reese TG, Wiegell MR, et al. : High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity. *Magn Reson Med* 2002 ; 48 : 577-582
- 17) Tuch DS : Q-Ball imaging. *Magn Reson Med*

- 2004 ; 52 : 1358–1372
- 18) Behrens TE, Johansen-Berg H, Woolrich MW, et al. : Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nature Neuroscience*, 2003 ; 6 : 750–757
 - 19) Hori M, Motosugi U, Fatima Z, et al. : A comparison of mean displacement values using high b-value Q-space diffusion-weighted MRI with conventional apparent diffusion coefficients in patients with stroke. *Acad Radiol*, 2011 ; 18 : 837–841
 - 20) Raab P, Hattingen E, Franz K, et al. : Cerebral gliomas : diffusional kurtosis imaging analysis of microstructural differences. *Radiology*, 2010 ; 254 : 876–881
 - 21) Wang JJ, Lin WY, Lu CS, et al. : Parkinson disease : diagnostic utility of diffusion kurtosis imaging. *Radiology*, 2011 ; 261 : 210–217
 - 22) Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al. : Tract-based spatial statistics : voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 2006 ; 31 : 1487–1505
 - 23) Douaud G, Smith S, Jenkinson M, et al. : Anatomically related grey and white matter abnormalities in adolescent-onset schizophrenia. *Brain* 2007 ; 130 (Pt 9) : 2375–2386
 - 24) Kubicki M, McCarley R, Westin CF, et al. : A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2007 ; 41 : 15–30
 - 25) Takei K, Yamasue H, Abe O, et al. : Disrupted integrity of the fornix is associated with impaired memory organization in schizophrenia. *Schizophr Res* 2008 ; 103 : 52–61
 - 26) Aoki S, Iwata NK, Masutani Y, et al. : Quantitative evaluation of the pyramidal tract segmented by diffusion tensor tractography : feasibility study in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Radiat Med* 2005 ; 23 : 195–199
 - 27) Yasmin H, Aoki S, Abe O, et al. : Tract-specific analysis of white matter pathways in healthy subjects : a pilot study using diffusion tensor MRI. *Neuroradiology* 2009 ; 51 : 831–840
 - 28) Yasmin H, Nakata Y, Aoki S, et al. : Diffusion abnormalities of the uncinate fasciculus in Alzheimer’s disease : diffusion tensor tract-specific analysis using a new method to measure the core of the tract. *Neuroradiology* 2008 ; 50 : 293–299
 - 29) Mukherjee P, Chung SW, Bermar JL, et al. : Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography : technical considerations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008 ; 29 : 843–852
 - 30) Jones DK : The effect of gradient sampling schemes on measures derived from diffusion tensor MRI : A Monte Carlo study. *Magn Reson Med* 2004 ; 51 : 807–815
 - 31) 荒木 力. 拡散 MRI—ブラウン運動, 拡散テンソルから q 空間へ—. 秀潤社 (東京), 2006 ; 239
 - 32) Fatima Z, Motosugi U, Hori M, et al. : q-space imaging (QSI) of the brain : comparison of displacement parameters by QSI and DWI. *Magn Reson Med Sci* 2010 ; 9 : 109–110

Diffusion Tensor Imaging of Psychiatric Disorders : Fundamentals and Methodology of Analysis

Shigeki AOKI¹, Masaaki HORI¹, Koji KAMAGATA¹,
Osamu ABE²

*¹Department of Radiology, Juntendo University School of Medicine
2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421*

²Department of Radiology, Nihon University School of Medicine

Recent developments in diffusion tensor imaging (DTI) allow the extraction and quantitative analysis of specific white matter tracts. We can visualize the specific white matter pathway and measure its integrity using DTI parameters, such as fractional anisotropy (FA), apparent diffusion coefficient (ADC), Lambda 1, and radial diffusivity (mean of Lambda 2 and 3).

The several methods to analyze DTI data include : region of interest (ROI) method, tract-specific analysis (TSA) or tract-of-interest (TOI) method, and voxel-wise statistical analysis, such as voxel-based morphometry (VBM) or tract-based special statistics (TBSS).

VBM and TBSS are new methods that permit objective and reliable use of automated special statistical analysis.

There are over 200 articles/year dealing with diffusion tensor and psychiatric disorders.