

目次

第 I 章 本研究の背景.....	4
I - 1 . 拡散テンソル tractography (diffusion tensor tractography; DTT) について	4
I - 2 . 統合失調症について	9
I - 3 . 上後頭前頭束について	10
第 II 章 統合失調症における大脳辺縁系の定量的解析—群間差の解析	13
II - 1 . 目的.....	13
II - 2 . 対象と方法.....	13
II - 3 . 結果	18
第 III 章 統合失調症における大脳辺縁系の定量的解析—臨床スコアとの相関解析	
III - 1 . 目的.....	32
III - 2 . 対象と方法.....	32

III-3. 結果	33
第IV章 統合失調症における上後頭前頭束の定量的解析—群間差の 解析.....	44
IV-1. 目的	44
IV-2. 対象と方法.....	44
IV-3. 結果	49
第V章 統合失調症における上後頭前頭束の定量的解析—臨床スコ アとの相関解析.....	53
V-1. 目的	53
V-2. 対象と方法.....	53
V-3. 結果	53
第VI章 全体の考察	58
第VII章 結論.....	69
謝辞.....	70
参考文献.....	71

付録：拡散テンソル画像法	81
--------------------	----

第 I 章 本研究の背景

I - 1. 拡散テンソル tractography (diffusion tensor tractography; DTT) について

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）がある。MRI により、ある条件を満たした撮像を行い、テンソル解析を行うことにより、主に白質線維に依存する拡散異方性の程度を定量的に測定することが可能である（Chenevert et al., 1990; Basser and Pierpaoli, 1996）。生体内の脳神経線維は、ミエリン鞘あるいは細胞膜の配列に一定の方向性を有するため、線維の配列方向には水分子の拡散は大きく、これと直交する方向では拡散が制限されることになる（図 1）。テンソル解析により、水分子が白質の方向に沿ってどの程度動きやすいか、また、白質線維と直角の方向に動きにくいのか、ということの程度を定量的に評価でき、さらに、白質線維の方向の情報も得ることができる。この方法により、従来の MRI 画像では均一に見えていた脳白質の線維構造を可視化することが可能となった。このように、この手法を用いることで、白質の密度や量に関連した拡散異方性が定量でき、かつ白質線維の方向もわかる、という 2 つの特徴を持つのが、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。

拡散テンソル tractography (diffusion tensor tractography; DTT) は非侵襲的に脳白質線維を描出することができる、比較的新しい方法である。この方法は、拡散方向を 3 つの固有値 (eigenvalues) と固有ベクトル (eigenvector) を用いることにより、生体内の脳白質内の拡散をあらゆる楕円として表現する（図 2 A、B）。

図 1. 脳神経線維内における拡散異方性の概念図

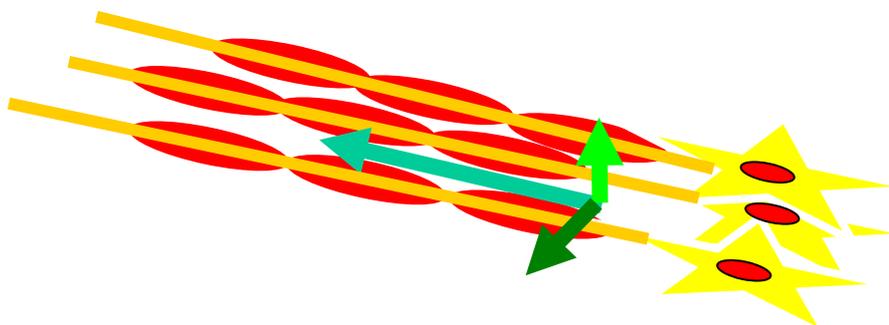


図 1 の説明. 神経線維などの構造物により水の拡散は異方性を持つ。方向のそろった神経線維では、線維と平行な方向への拡散は速く、直交する方向への拡散は遅い。

図 2 A.

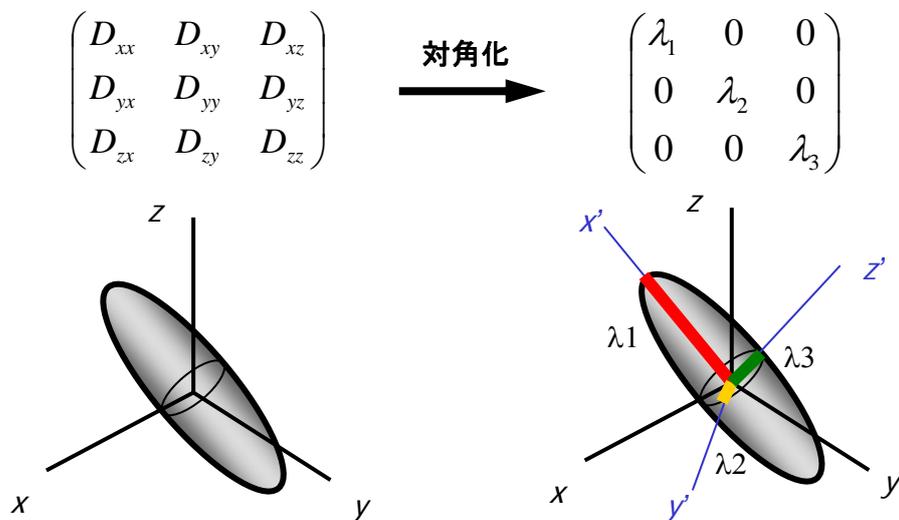


図 2 B.

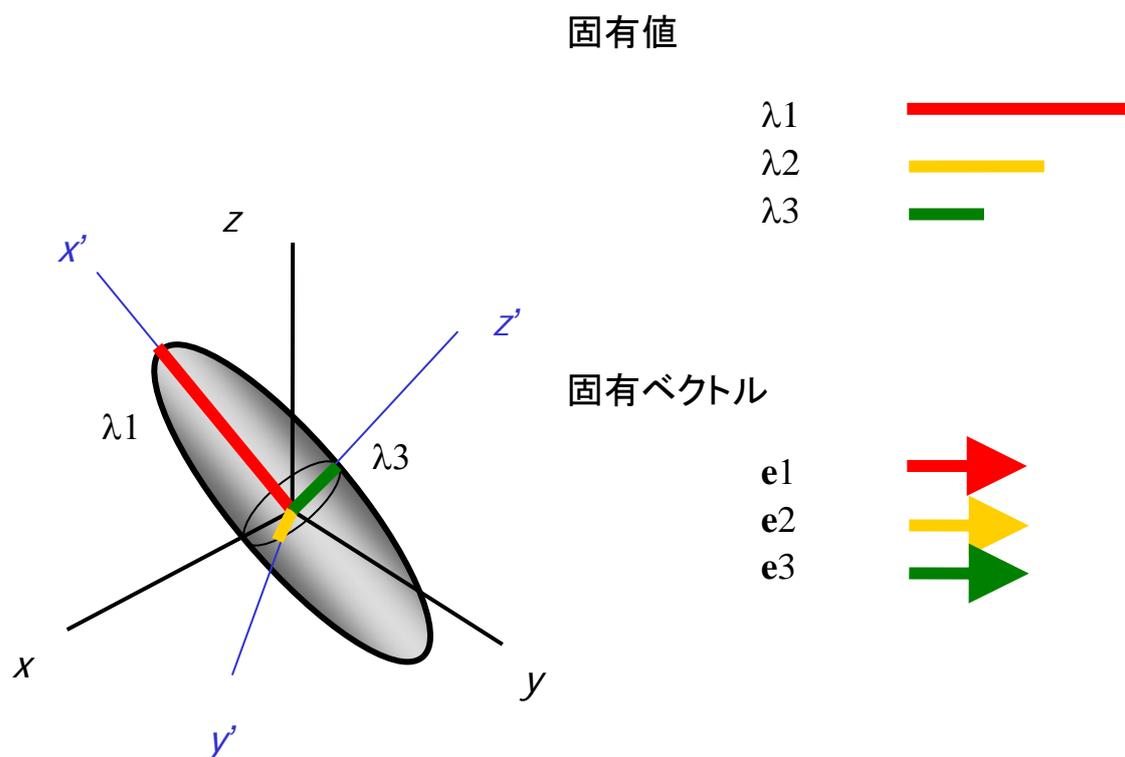


図 2 A、B の説明. MR 座標軸 (xyz) に対する拡散テンソルの対角化を行うことは、数学的には拡散テンソル楕円体の主軸とそれに直行する 2 軸を求めることに相当する。この計算により、 λ_1 、 λ_2 、 λ_3 として固有値表示 (図 2 A)、 e_1 、 e_2 、 e_3 として固有ベクトルを求められる (図 2 B)。

異方性のスカラ量としては fractional anisotropy (FA) が用いられることが多い (図 3)。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 (Le Bihan and van Zijl, 2002)、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の変化の定量的評価や統計学的検討である。加齢変化 (Abe et al., 2002)、多発性硬化症 (Guo et al., 2002)、筋萎縮性側索硬化症 (Aoki et al., 2005a)、統合失調症 (Agartz et al., 2001; Hoptman et al., 2002; Kubicki et al., 2005a; Kubicki et al., 2005b) など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。

図 3. FA の定義

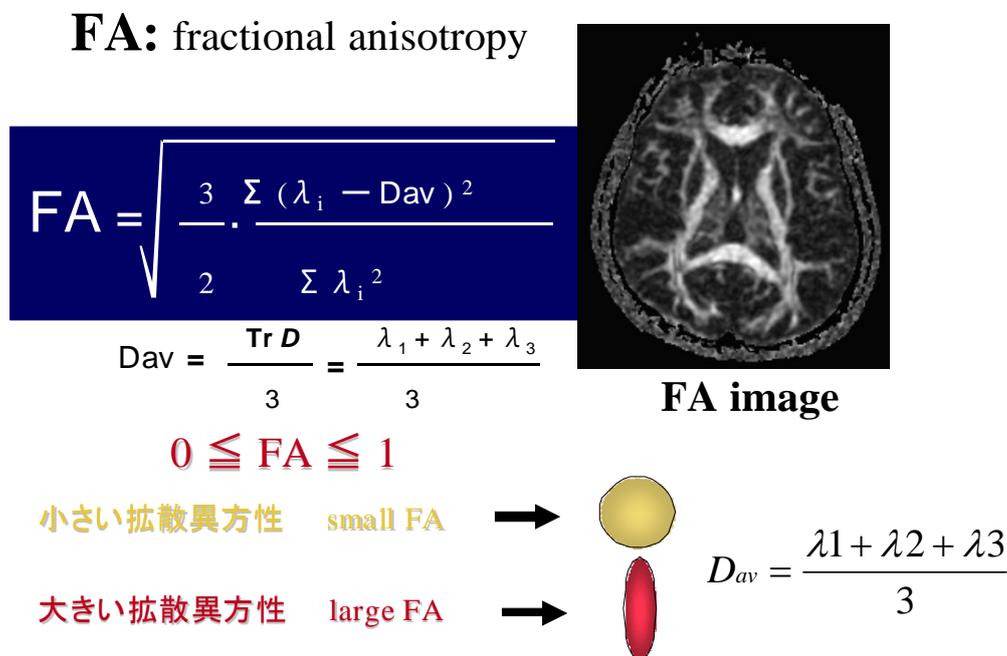


図 3 の説明. FA は、上記の式により計算され、拡散異方性が小さいほど円形に近く示される。

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。いままで半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束が個々に描出可能となる (図4)。

図4. 拡散テンソルの追跡軌跡

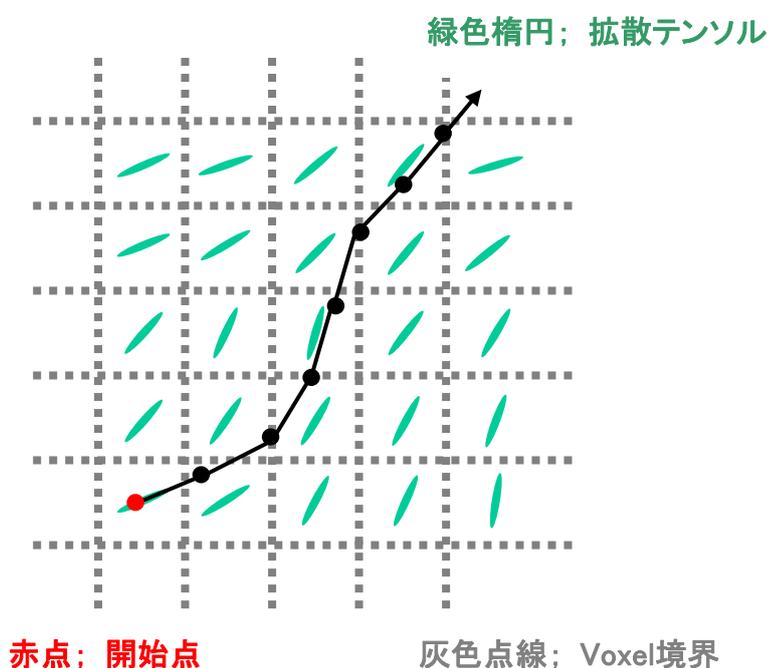


図4の説明. 拡散テンソルの方向性を追跡することにより、開始点 (seed) と終点 (target) を通過する拡散テンソルtractographyを描出することが可能となる。

I-2. 統合失調症について

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、その病因は未だ明らかにされていない。統合失調症の病態仮説としてもっともよく知られているものとして“ドパミン仮説”がある (Laruelle, 1998)。ド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* や、辺縁系の異常が取り上げられることが多く、視床前頭回路や海馬、前帯状束などの辺縁系に関連した線維連絡の変化が最近注目されている。Andreasen らは神経発達障害としての前頭前野－視床－小脳回路の障害が統合失調症に関連する、という仮説を提唱している (Andreasen, 1997)。また、Jones は、視床の集積的機能の故障によって統合失調症にみられる思考過程の断片化が生じるとしている (Jones, 1997)。また Weingberger らは、視床は前頭前野と側頭葉辺縁系皮質に重要な連絡線維をもっており、これらの部位が統合失調症の神経病理に関連していることを報告している (Weinberger, 1997)。これらの統合失調症の脳異常の報告を裏付ける、画像を用いた研究が盛んに行われている。PET (*positron emission tomography*)、SPECT (*single photon emission tomography*) などに加え、最近では、脳神経活動による還元ヘモグロビンの増加に伴う MR 信号変化を測定する BOLD (*blood oxygenation level dependent*) 法を用いた、*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 (*region of interest*) 法に加え、3次元 MRI 画像から灰白質、白質、脳脊髄液の信号に分離し灰白質容積の変化を定量的に評価する SPM (*statistical parametric mapping*) に基づく統計学的手法によるものが主体である。これらの手法と並んで、MRI による脳の各部位の拡散異方性の解析研究は、現在では脳異常の定量的解析の主流の一つであり、他の解析法と組み合わせる手法などにより、さらに多くの情報が得られ、*disconnection* や体積と脳機能異常との関連などの研究が注目されている。統合失調症の拡散 MR を用いた研究は近年多くみられており、白質全体 (Lim et al., 1999; Agartz et al., 2001; Minami et al., 2003)、前頭葉白質 (Hoptman et al., 2002; Wolkin et al., 2003)、鉤状束 (Kubicki et al., 2002; Burns et al., 2003)、前帯状束 (Kubicki et al., 2003; Wang et al., 2004)、弓状束 (Burns et al., 2003)、中小脳脚 (Okugawa et al., 2004) などの異常が報告されている。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いない。そのなかで統合失調症患者の前帯状束の FA の変化は、体積の変化との関連も報告されており (Suzuki et al., 2002; Yamasue et al.,

2004; Fujiwara et al., 2007a)、感情や認知機能の神経ネットワークとの関連が高いことも報告されている大脳辺縁系の一つである (Kopelman et al., 2005; Fujiwara et al., 2007a)。

I - 3. 上後頭前頭束について

統合失調症と視床前頭回路 (thalamo-prefrontal circuitry) 異常との関連についてのいくつかの報告がみられる (Rose et al., 2006)。背側前頭前皮質 (Goldman-Rakic, 1994)、視床 (Buchsbaum et al., 2006) の構造や機能異常、さらに上後頭前頭束の容積低下などが報告されている。しかし、視床前頭回路に対応する解剖学的な線維構造は未だに明かではない。

上後頭前頭束については解剖学的にも未だ意見の分かれるところである。一般的には、上後頭前頭束は、前頭葉と頭頂葉や後頭葉を連絡する線維束で、前頭葉から起こり、側脳室体部の上外側角に接して、脳梁の下方で尾状核体部の上外側、放線冠の内方を前後に走る、とされている(高橋昭喜, 2005)。また、拡散テンソル tractography を用いた上後頭前頭束の描出についても、その走行に関してはさまざまな報告がみられ (Catani et al., 2002; Mori et al., 2002; Mori et al., 2007)、現在のところ定説はないといえる。過去の文献では、上後頭前頭束は前頭前皮質から上頭頂回に向かうように後上方に向かって走行するように描出された (Catani et al., 2002)、上後頭前頭束といわれている白質線維は tractography にて明瞭には描出されなかった (Mori et al., 2002)、tractography にて上後頭前頭束は尾状核の上外側の線維束としてみられ、前頭葉白質から尾状核に沿って走行し、後方の放線冠内に合流するように描出された (Mori S, 2005)、拡散テンソル tractography による後頭前頭束を描出し、後頭前頭束は後頭葉と前頭葉を連絡するように走行していた (Makris et al., 2007)、などと報告されている。

しかし、最近の死体脳における解剖学的検討によれば、上後頭前頭束は視床に連なっており、現在まで比較的定説とされていた、前頭葉と後頭葉を結ぶいわゆる連合線維 (association fiber) ではなく、上視床脚の一部を構成し、前頭葉と視床を結ぶ投射線維 (projection fiber) である、との報告がある (Ture et al., 1997)。これらの知見から、われわれは、上後頭前頭束が視床前頭回路の一部を構成する線維であることを仮定し、拡散テンソル tractography を用いて上後頭前頭束を描出すること、および、統合失調症患者において、この線維の拡散異方性の有無を評価することを今回の研究目的の一つとした。一方、MRI においては、上後頭前頭束は、図 5 のように、T2 強調画像にて、側脳室体部に

沿うような束状の低信号域として、比較的明瞭に描出されることが知られている（高橋昭喜, 2005）。

図 5. 健常者の頭部 MRI

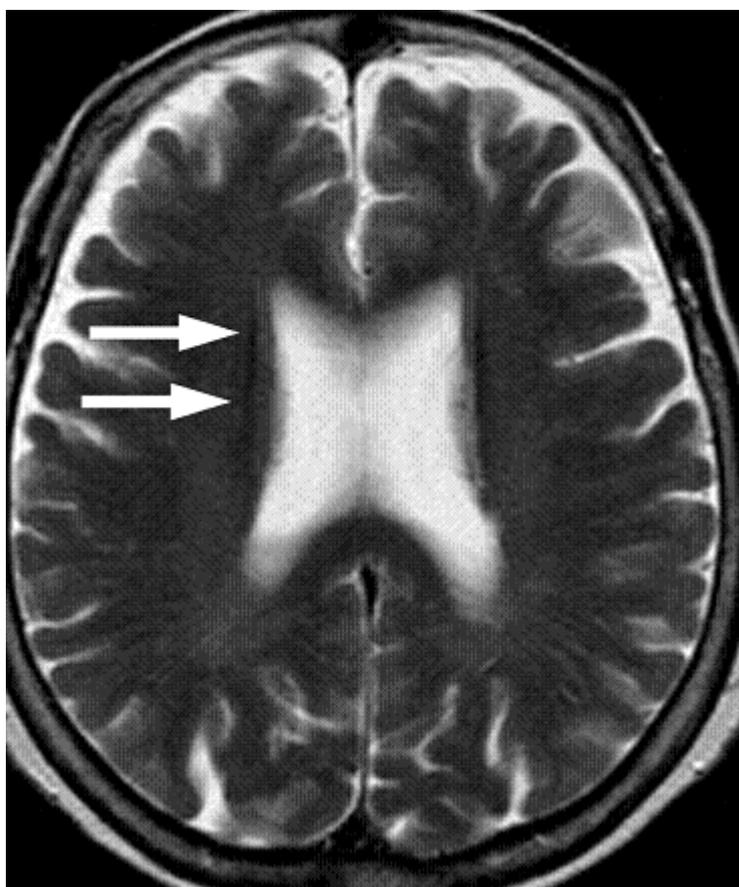


図 5 の説明. 正常の上後頭前頭束は、MRI T2 強調画像にて、側脳室体部外側に沿うように描出される、明瞭な帯状低信号域として認められる（矢印；右上後頭前頭束）。

これらをふまえて、今回我々は第一の研究目的として、統合失調症における白質異常が報告されている大脳辺縁系の前帯状束や鉤状束に加えて、中部帯状束、脳弓、皮質脊髄路、脳梁について健常者群との FA の差異の有無について検討をした。その際に、比較的新しい手法である、より客観的に ROI の設定を行うための新たな方法として拡散テンソル tractography を用いて ROI を半自動的に設定し、ROI 設定に関する恣意を出来る限り減らして評価することとした。また、第二の研究目的として、同様の手法で、解剖学的構造について未だ定説のない上後頭前頭束について拡散テンソル tractography を用いた描出を試み、上後頭前頭束 FA の統合失調症患者群と健常者群との差異の有無について検討することとした。第三の研究目的として、大脳辺縁系白質路および上後頭前頭束の FA と臨床スコアの関連の有無について、探索的追求をすることとした。

第Ⅱ章 統合失調症における大脳辺縁系の定量的解析

一群間差解析

Ⅱ-1. 目的

統合失調症患者群と健常者ボランティア群において、拡散テンソル tractography を用いて抽出した大脳辺縁系白質路の拡散異方性の定量を行い、FA の群間差の有無を統計学的に解析することにより、統合失調症における辺縁系白質路の関与を検討する。

Ⅱ-2. 対象と方法

Ⅱ-2-1. 対象

DSM-IV 診断基準で統合失調症と診断された男性患者 19 名、女性患者 20 名（年齢の最小値－最大値、平均±標準偏差：男性；18－43 歳、29.1±6.7, 女性；14－49 歳、29.8±7.0)および男女各 20 名の健常成人(男性；23－45 歳、30.0±5.2、女性；23－54 歳、29.9±8.05)について検討した。これらの対象は全員右利きである。男女とも、患者群と健常者群の年齢に有意差はなかった（女性； $p = 0.93$ 、男性； $p = 0.94$ ）。

Ⅱ-2-2. 方法

(1) MRI シークエンス

上記の被験者に対して、拡散テンソル画像を 1.5T MR 装置 (GE-YMS、Signa Lx ver 9.0) にて撮像した。撮像パラメータは EPI 法で、TR/TE 6000/78ms、MPG 6 軸、b 値 1000 s/mm²、128x128 Matrix、4NEX、5mm 厚/interleave、等方性ボクセルサイズ = 0.9 × 0.9 × 0.9 mm²、field of view = 24 × 24 cm²、撮

像時間 5 分である。

(2) 拡散テンソル tractography による fiber tracking

拡散テンソル解析ソフト dTV および VOLUME-ONE (東京大学放射線科画像処理室、<http://www.ut-radiology.umin.jp/people/masutani/dTV>) を用いて two-ROI method に基づき (Conturo et al., 1999)、T2 強調画像およびカラー表示された拡散強調画像上に、左右帯状束、左右脳弓、左右鉤状束、左右皮質脊髄路にそれぞれ相当する部位に seed (第 1 の ROI) および target (第 2 の ROI) を設置し、それぞれの線維に相当すると考えられる拡散テンソル tractography を作成した (図 6 A, B)。脳弓および脳梁は one-ROI にて拡散テンソル tractography を作成した。

(3) Tract specific analysis

描出された拡散テンソル tractography による line-tracking tractography を 3D 化 (Voxelize) し、既存の解剖学的見識に基づいて、あらかじめ決められた各線維の 2 断面の位置座標を計測した。計測した 2 断面間の距離に応じて、同じ方向の断面を等間隔に設定し、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計測対象となる ROI が設定される (図 7、8)。各部位の計測断面の ROI の数と設定する際の断面は、前帯状束 6 (軸位断)、中部帯状束 5 (冠状断)、脳弓 5 (冠状断)、鉤状束 5 (冠状断)、皮質脊髄路 6 (軸位断)、脳梁 6 (冠状断) である。

(4) 統計学的解析

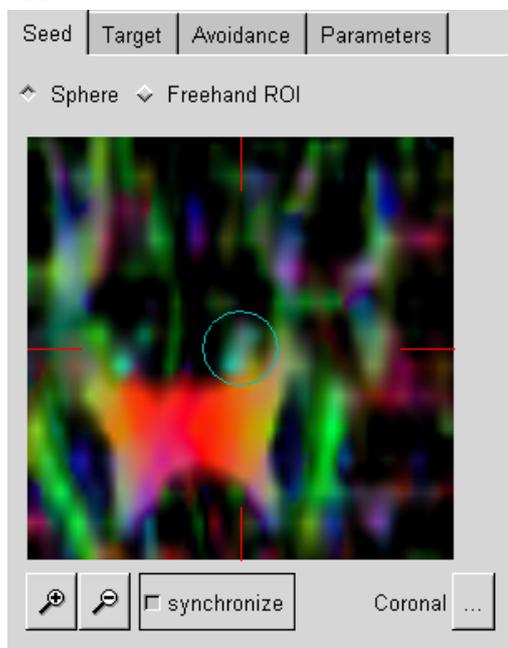
左右各部位の FA をそれぞれ測定し、上記の各断面の数の FA の平均値を求めた。各部位の FA の平均値について、健常者群および患者群間での群間の有意差の有無を、多重比較における Bonferroni/Dunn 補正をした t 検定により、 $p = 0.025 (0.05 / 2)$ を有意として検討した。統計学的検索には StatView software 5.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を使用した。

(5) 研究倫理とインフォームドコンセント

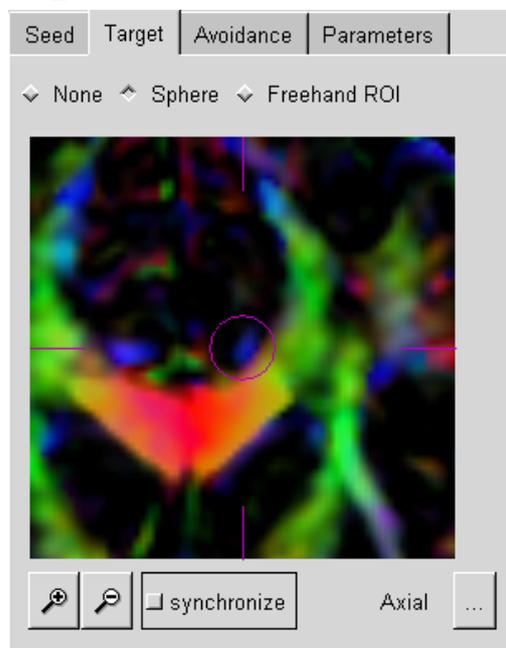
拡散テンソル解析を用いた臨床研究に関しては包括的に本学の倫理委員会の承認を得ている。本研究の被験者に対しては事前に書面によるインフォームドコンセントを得た。

図6. 拡散テンソル解析ソフト dTV 上の ROI 設置および拡散テンソル 3D カラー表示上に描かれた左右帯状束の tractography

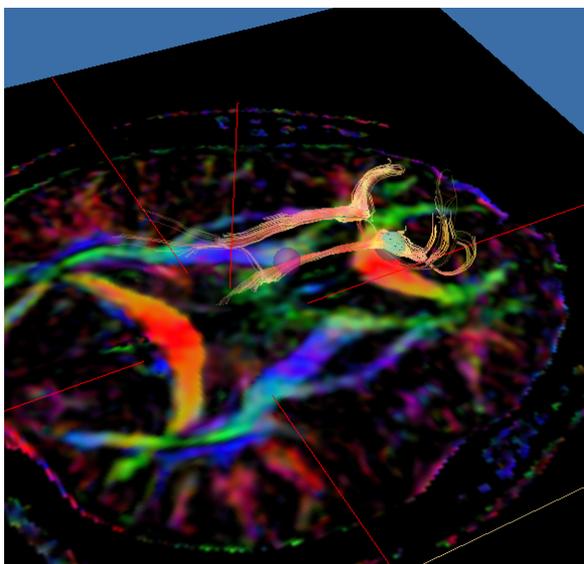
6 A



6 B



6 C



6 D

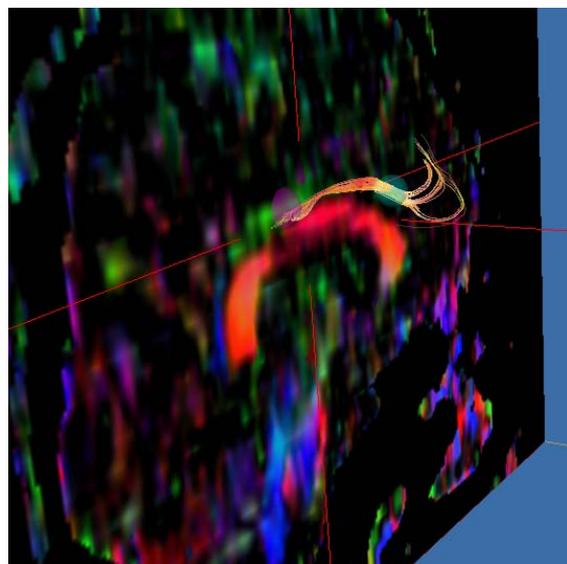


図6の説明. 拡散テンソル解析ソフト dTV を用いて、カラー拡散画像上に各線維に相当する seed (○; 6A) および target (○; 6B) を設置する(冠状断、帯状束)。6C; テンソルカラー表示画像軸位断上に描かれた左右帯状束の tractography。seed (第1の ROI、○)、target (第2の ROI、○) が左帯状束上に設置されている。6D; テンソルカラー表示画像矢状断上に描かれた左帯状束の tractography。

図7. 拡散テンソル tractography により描出された大脳辺縁系の ROI 設定

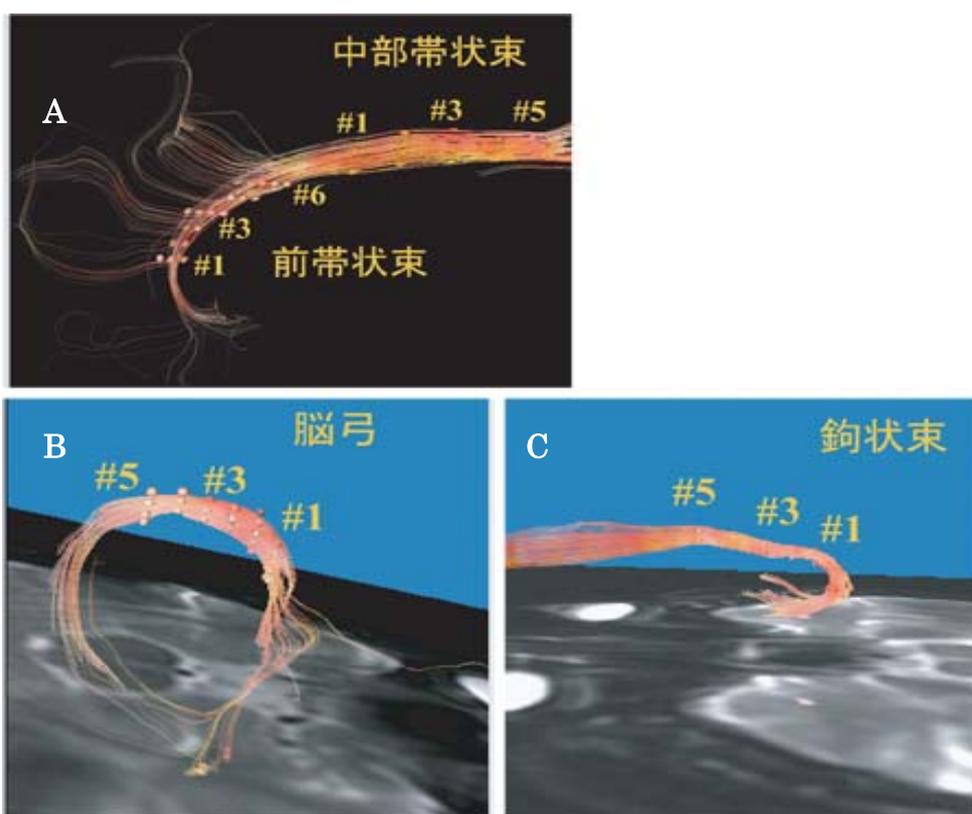


図7の説明. 拡散テンソル tractography により描出された、帯状束 (A)、脳弓 (B)、鉤状束 (C) 上に ROI 断面を等間隔に設定した。

図 8. 拡散テンソル tractography による白質の 3D 表示

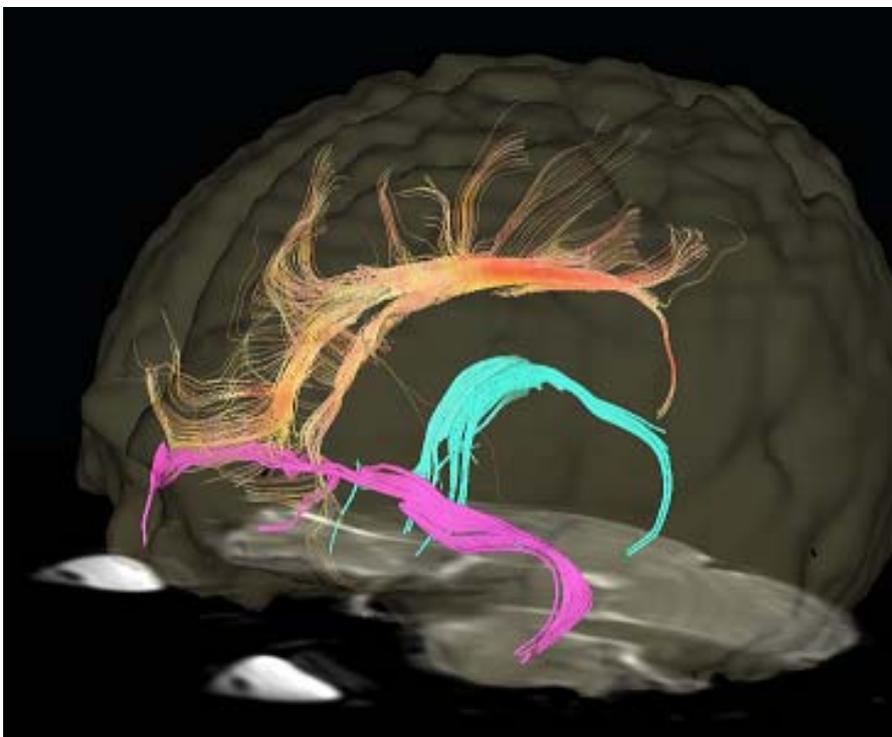


図 8 の説明. 拡散テンソル tractography により描出された帯状束 (オレンジ)、脳弓 (水色)、鉤状束 (ピンク)。

II-3. 結果

男女ともに、左右とも前帯状束、脳弓、鉤状束に患者群の FA に有意な低下がみられ、中部帯状束、皮質脊髄路、脳梁では左右とも患者群および患者群間の有意な差は見られなかった。患者群および患者群における、それぞれの部位の FA、および p 値を表 1 (男性)、表 2 (女性) にまとめた。また、患者群および健常者群の脳辺縁系 FA 値の棒グラフを図 9 (男性)、図 10 (女性) に表示し、さらに、各部位の群間差を箱ひげ図を用いて図 11 (男性)、図 12 (女性) にそれぞれ表記した。

表 1. 男性患者群および健常者群の脳辺縁系各部位 FA の群間差解析の結果

	健常者群 (平均±SD)	患者群 (平均±SD)	p 値
右前帯状束	0.363 ± 0.043	0.314 ± 0.046	0.0014
左前帯状束	0.398 ± 0.053	0.323 ± 0.032	< 0.0001
右中部帯状束	0.411 ± 0.411	0.401 ± 0.411	0.4309
左中部帯状束	0.446 ± 0.063	0.412 ± 0.040	0.0543
右脳弓	0.341 ± 0.043	0.306 ± 0.031	0.0068
左脳弓	0.345 ± 0.031	0.284 ± 0.030	< 0.0001
右鉤状束	0.435 ± 0.031	0.383 ± 0.029	< 0.0001
左鉤状束	0.423 ± 0.042	0.375 ± 0.023	0.0001
右皮質脊髄路	0.576 ± 0.026	0.568 ± 0.035	0.4315
左皮質脊髄路	0.573 ± 0.024	0.560 ± 0.031	0.1252
脳梁	0.644 ± 0.059	0.643 ± 0.065	0.9718

表 1 の説明. 左右とも前帯状束、脳弓、鉤状束に患者群の FA に有意な低下がみられ (網掛け行)、中部帯状束、皮質脊髄路、脳梁では左右とも有意な差は見られなかった。(平均 ; FA の平均値、SD ; 標準偏差、p 値 ; t 検定による p 値)

表 2. 女性患者群および健常者群の脳辺縁系各部位 FA の群間差解析の結果

	健常者群 (平均±SD)	患者群 (平均±SD)	p 値
右前帯状束	0.360 ± 0.037	0.308 ± 0.035	< 0.0001
左前帯状束	0.378 ± 0.044	0.342 ± 0.028	0.0034
右中部帯状束	0.404 ± 0.040	0.410 ± 0.043	0.6378
左中部帯状束	0.440 ± 0.047	0.424 ± 0.066	0.3872
右脳弓	0.335 ± 0.029	0.299 ± 0.028	0.0004
左脳弓	0.344 ± 0.039	0.288 ± 0.026	< 0.0001
右鉤状束	0.397 ± 0.032	0.374 ± 0.027	0.0153
左鉤状束	0.404 ± 0.036	0.377 ± 0.034	0.0220
右皮質脊髄路	0.572 ± 0.025	0.573 ± 0.039	0.8899
左皮質脊髄路	0.570 ± 0.023	0.562 ± 0.035	0.3744
脳梁	0.598 ± 0.067	0.583 ± 0.071	0.4847

表 2 の説明. 男性と同様に、左右とも前帯状束、脳弓、鉤状束に患者群の FA に有意な低下がみられ（網掛け行）、中部帯状束、皮質脊髄路、脳梁では左右とも有意な差は見られなかった。（平均；FA の平均値、SD；標準偏差、p 値；t 検定による p 値）

図 9. 男性患者群および健常者群の脳辺縁系 FA

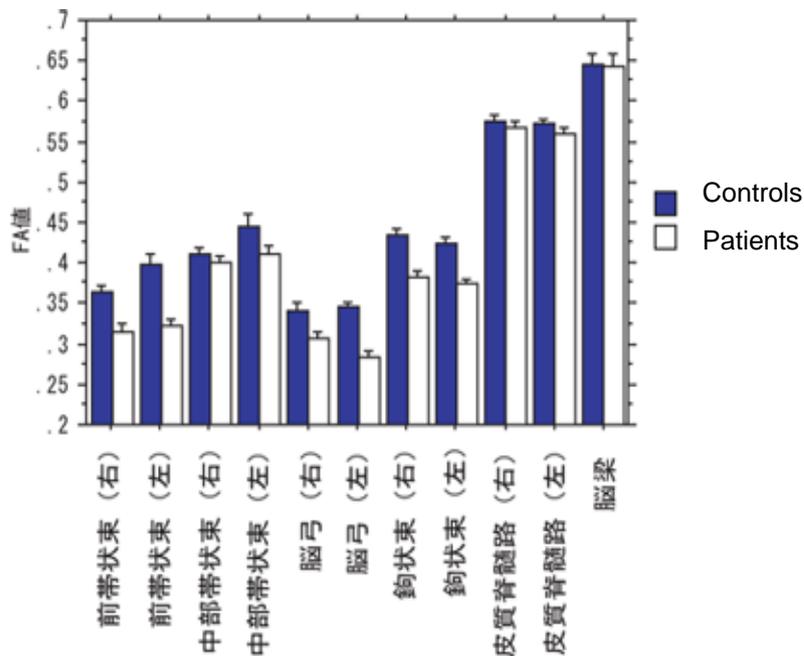


図 10. 女性患者群および健常者群の脳辺縁系 FA

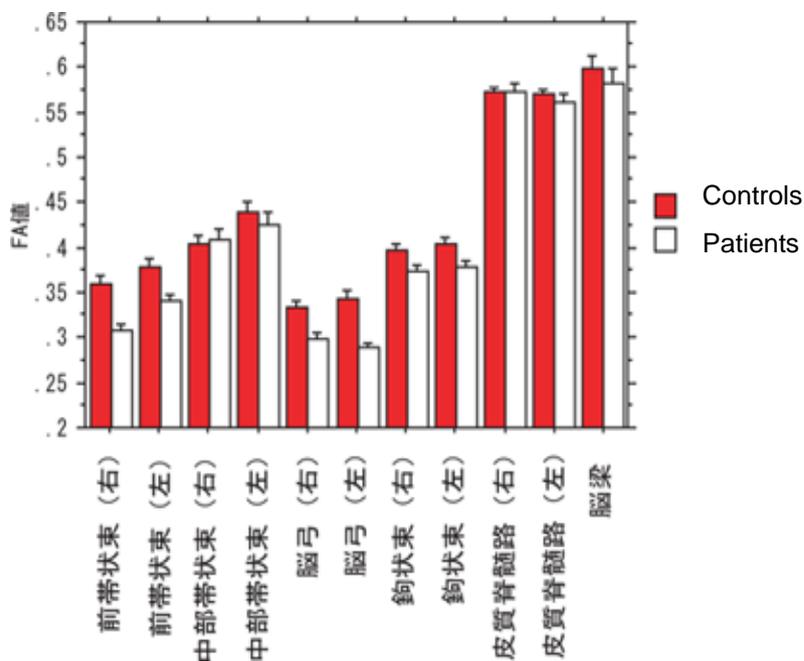
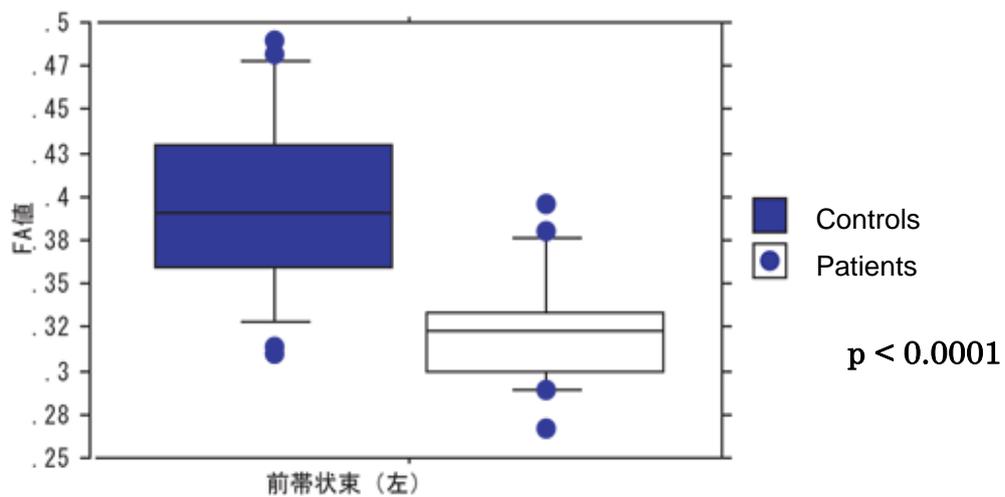
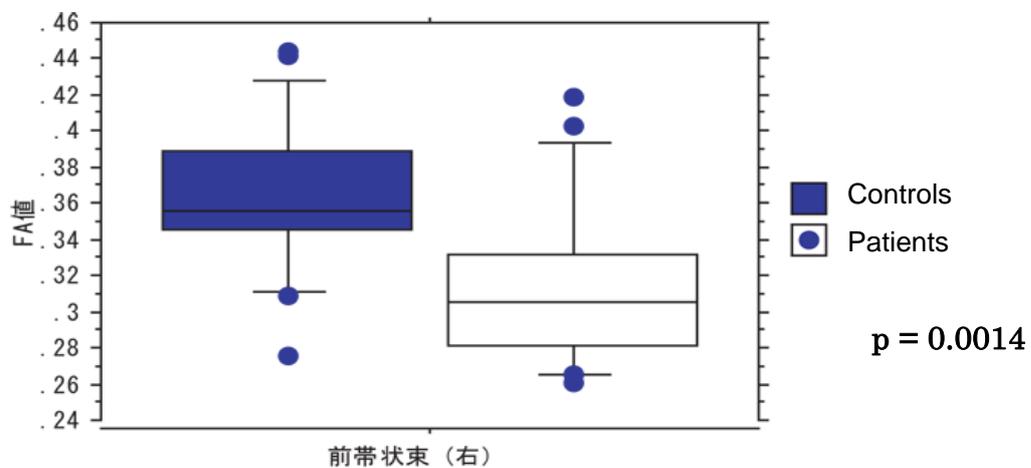
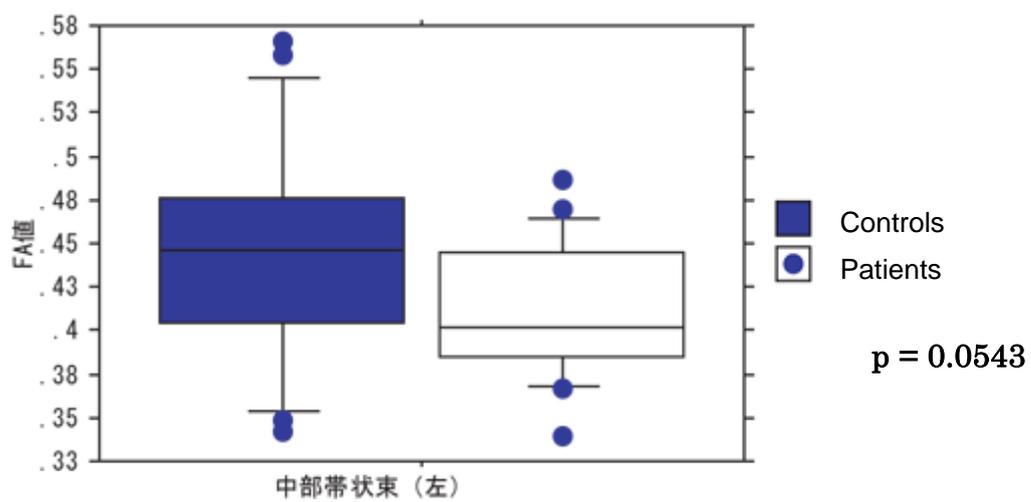
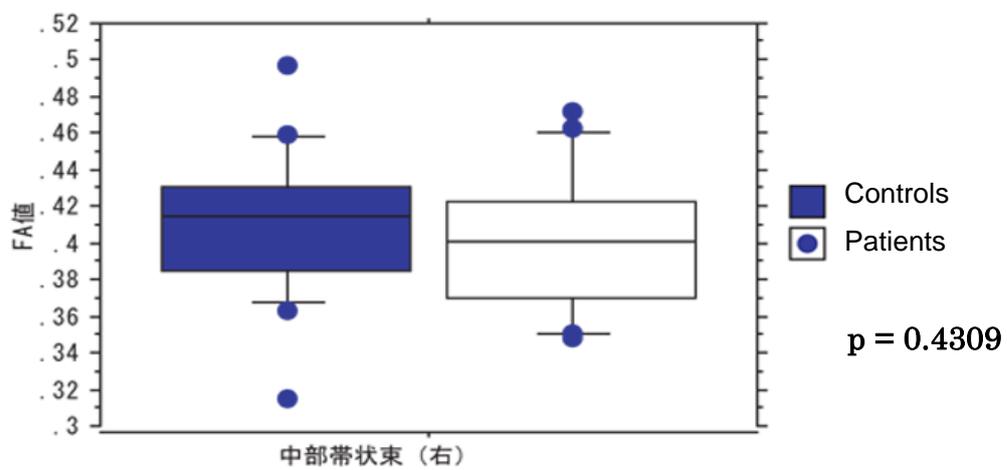
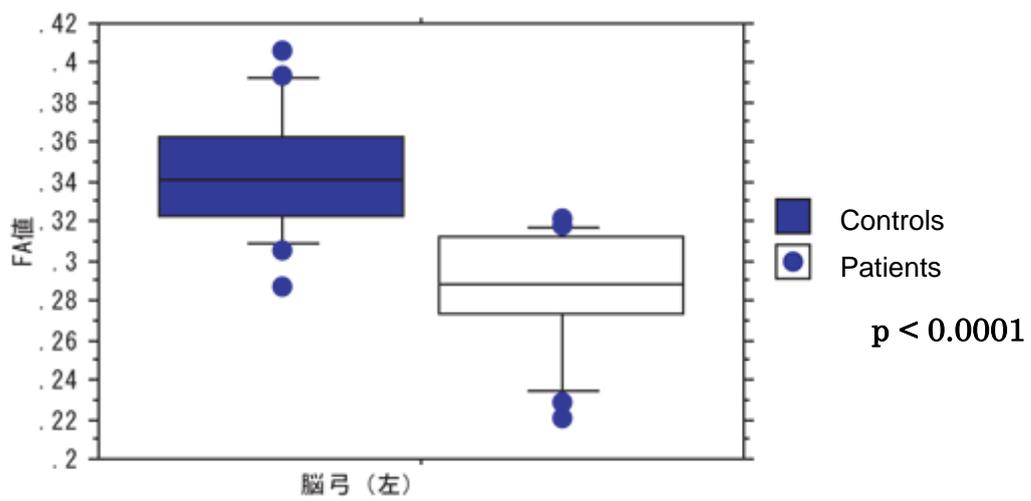
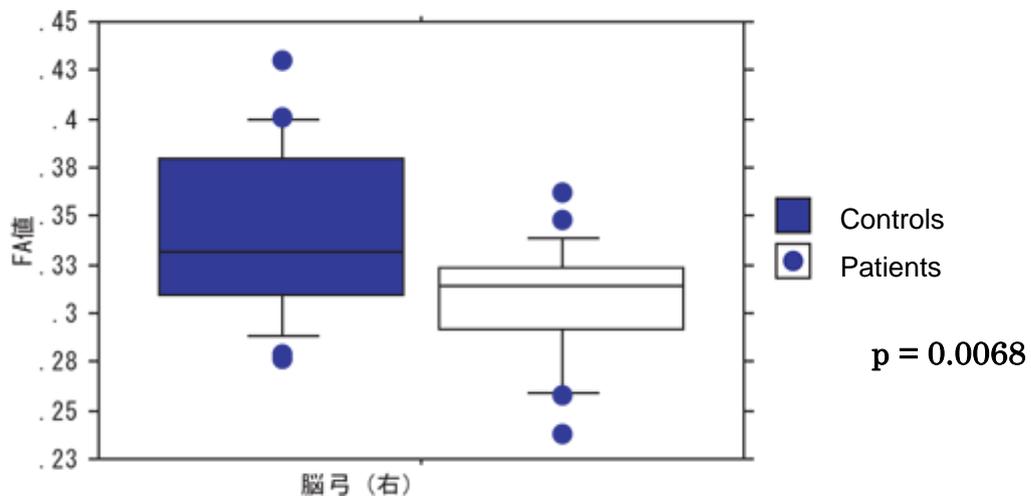


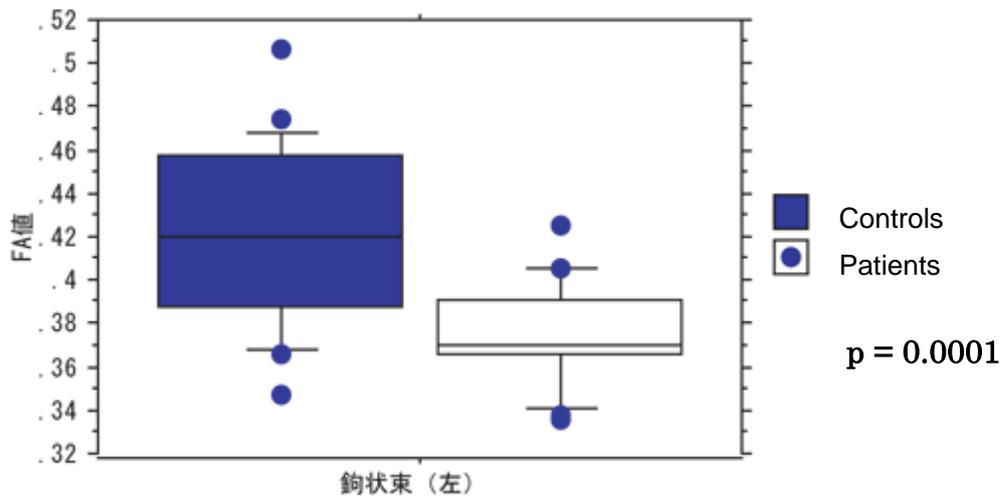
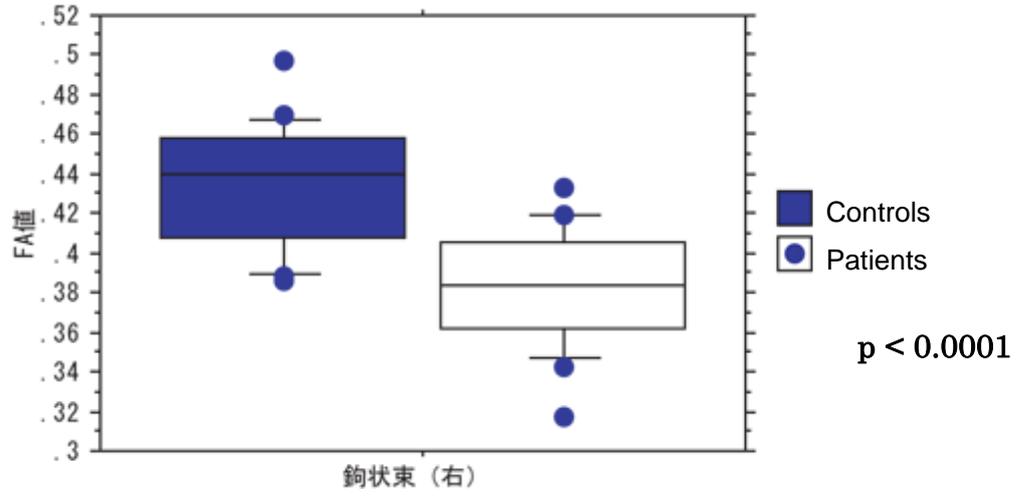
図 9、10の説明. 男性群 (図 9) および女性群 (図 10) の脳辺縁系 FA は、左右ともに、前帯状束、脳弓、鉤状束に患者群に有意な低下がみられ、中部帯状束、皮質脊髄路、脳梁には左右とも有意な差は見られなかった。

図 1 1. 男性患者群および健常者群の各大脳辺縁系別 FA









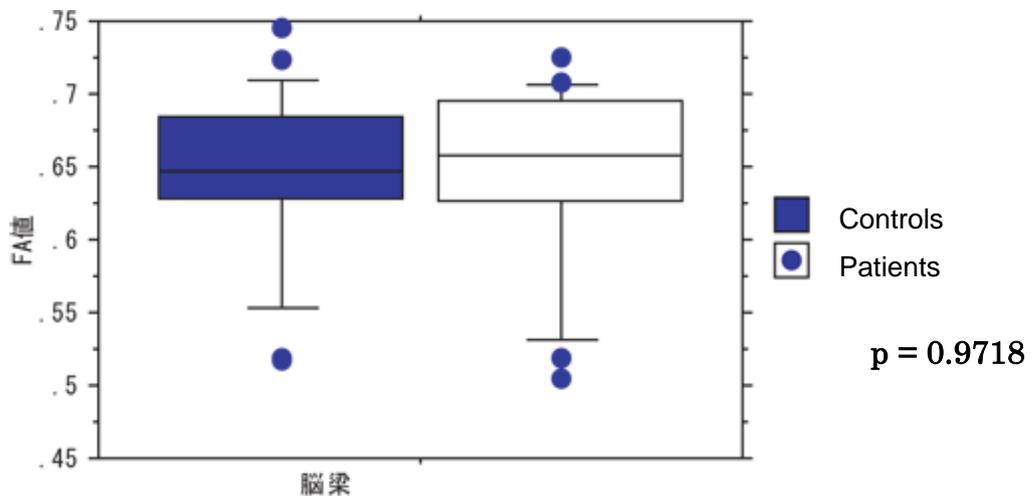
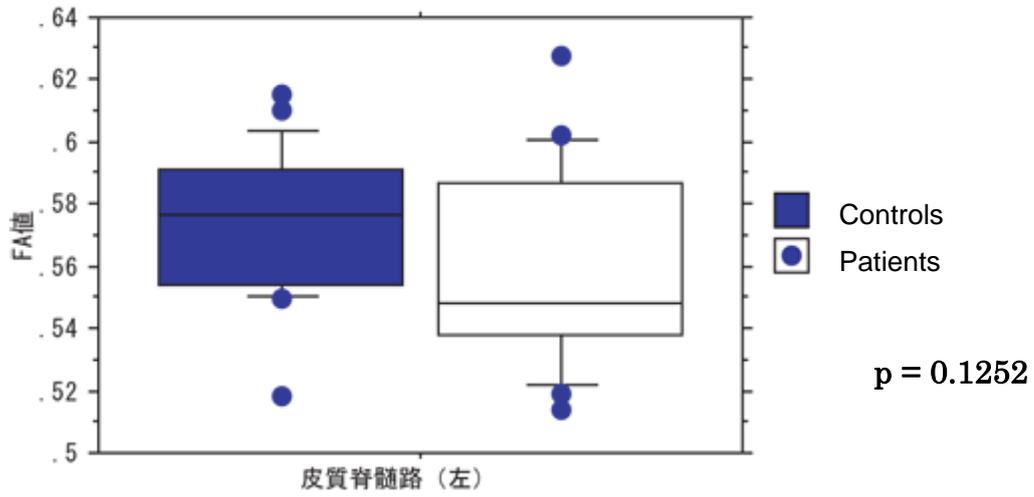
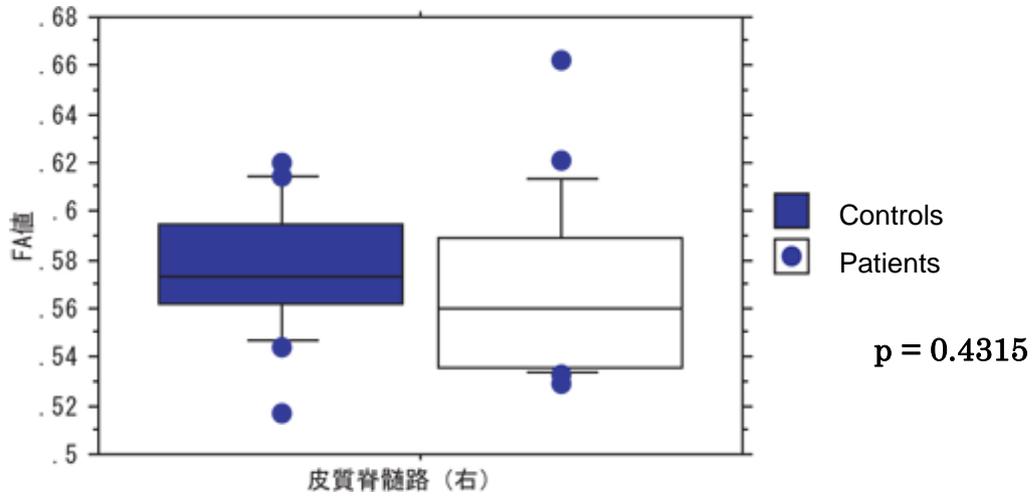
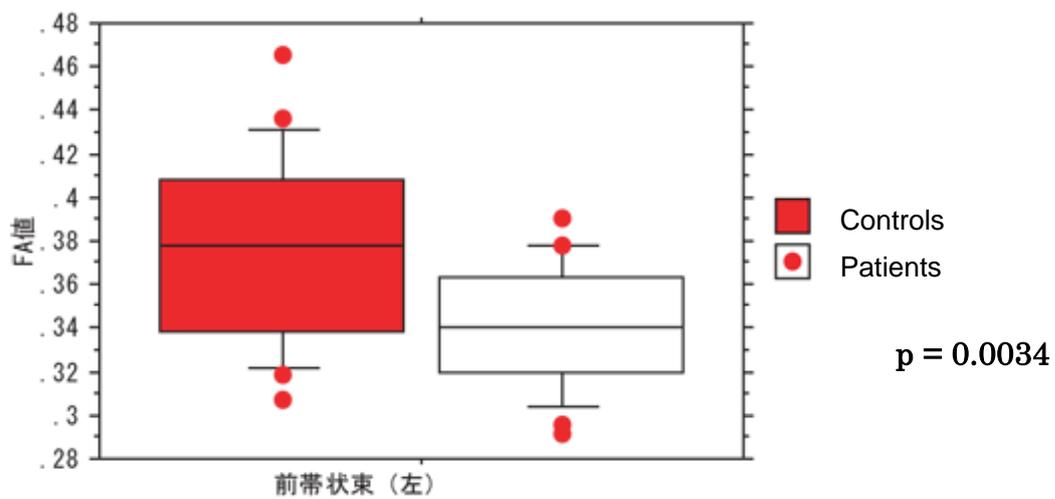
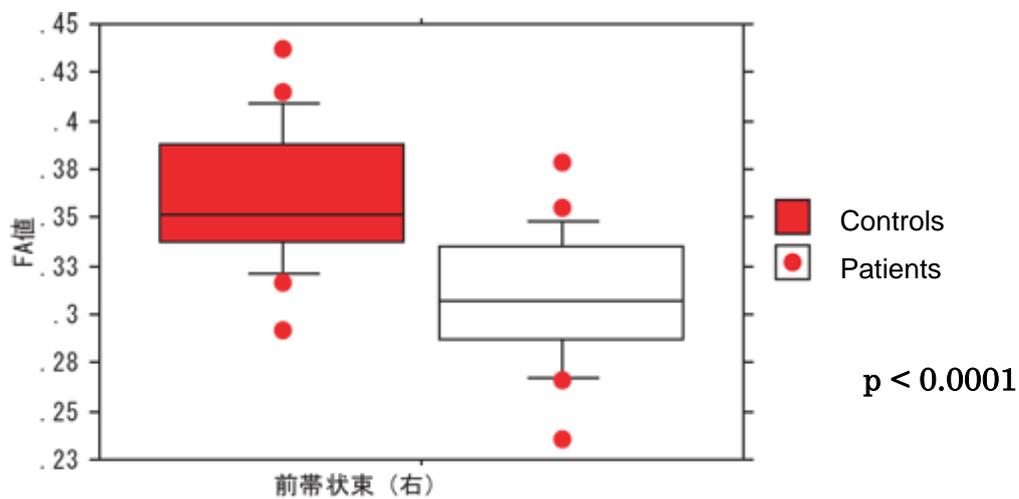
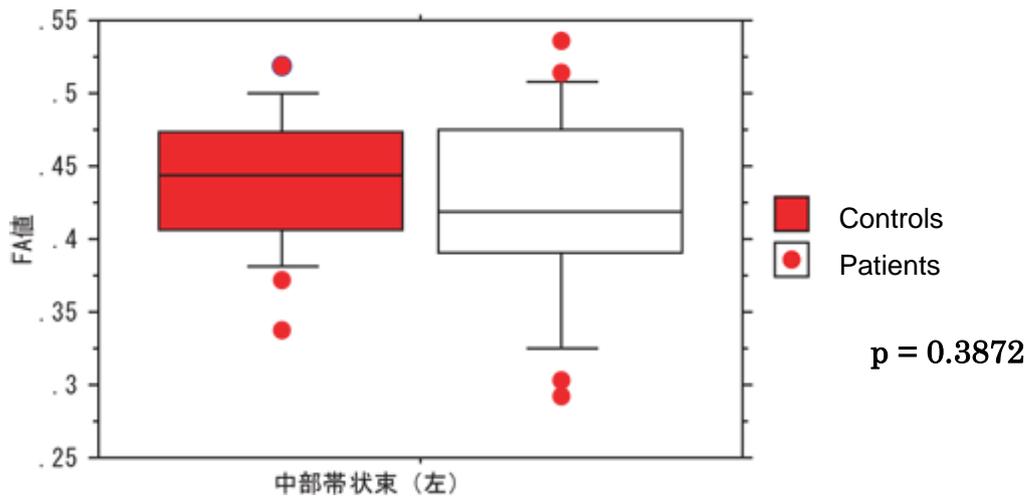
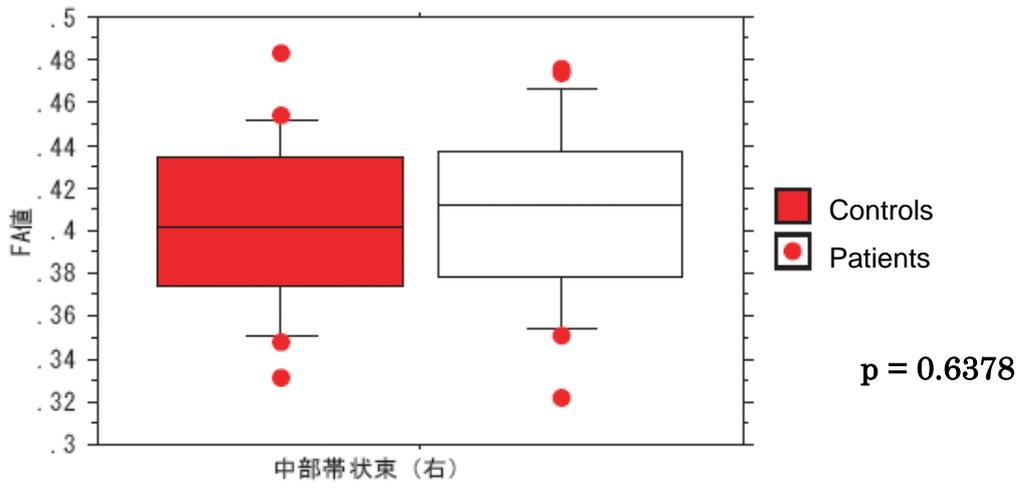
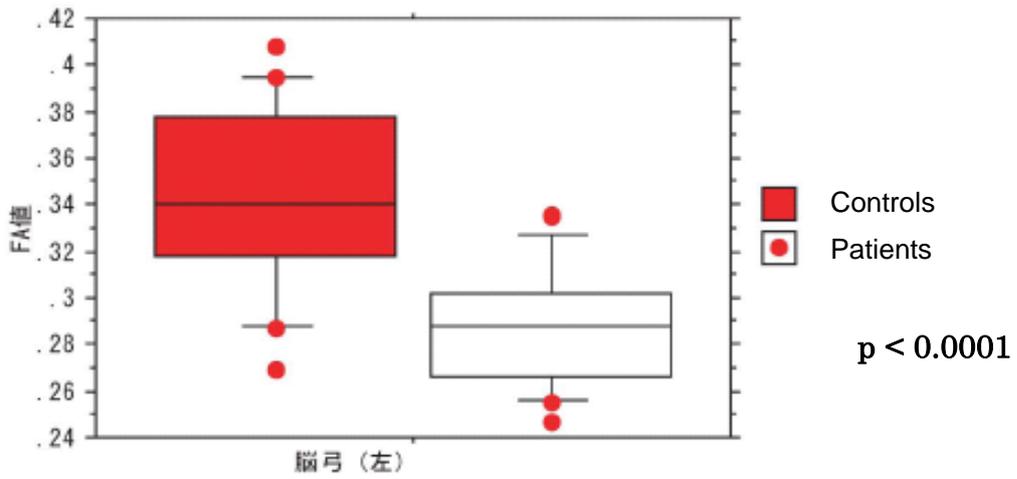
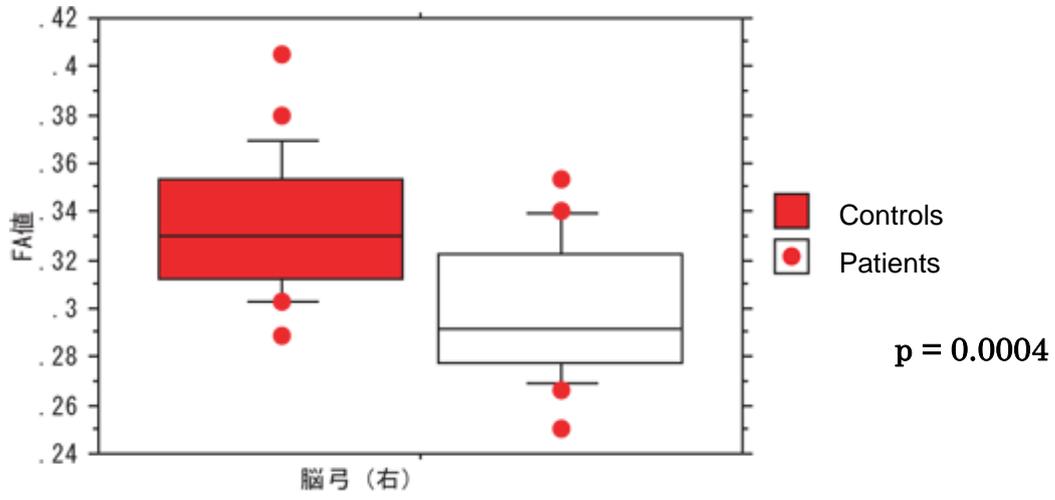
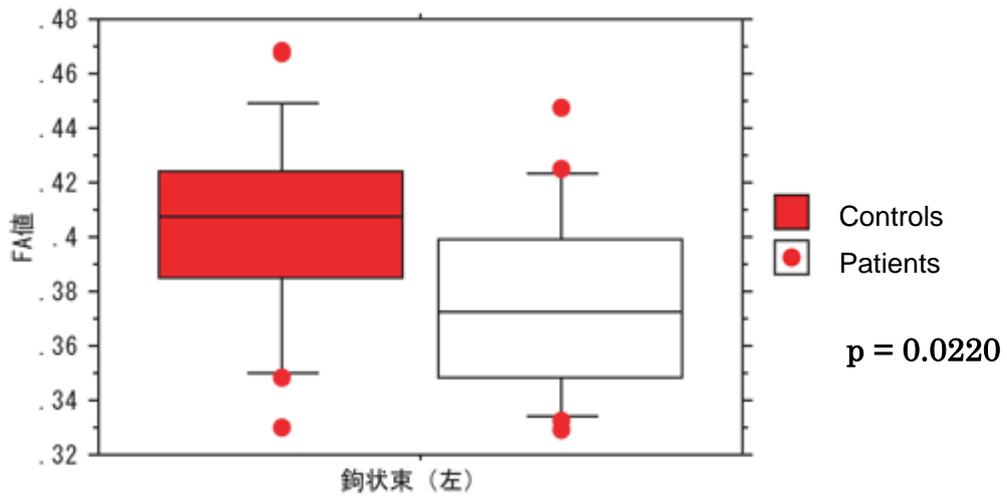
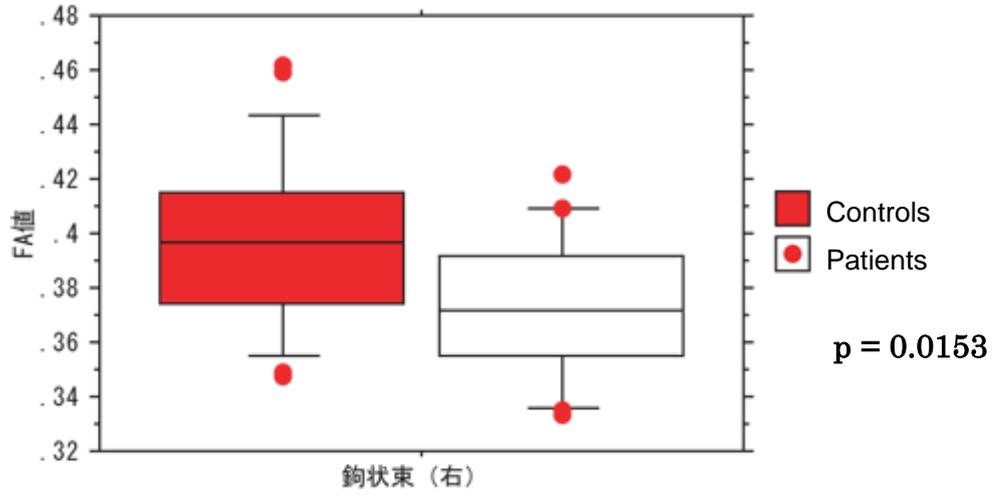


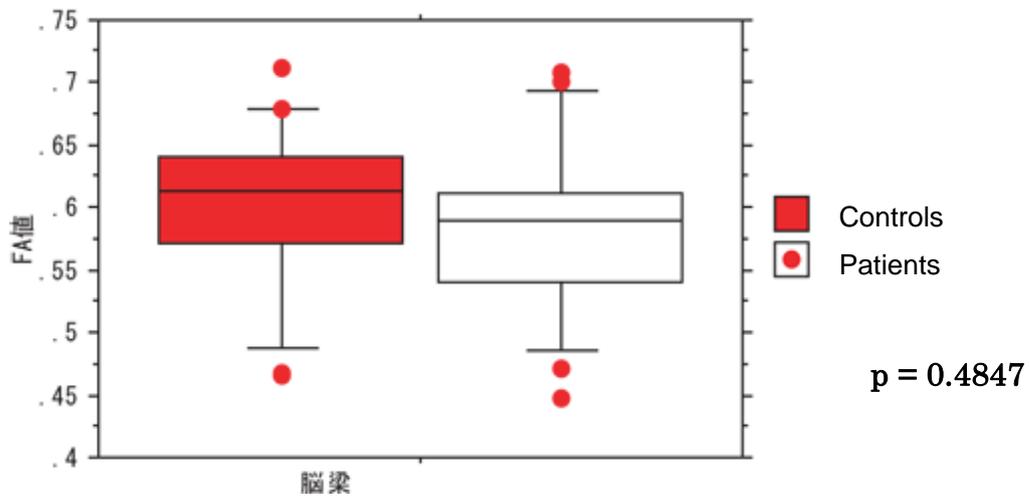
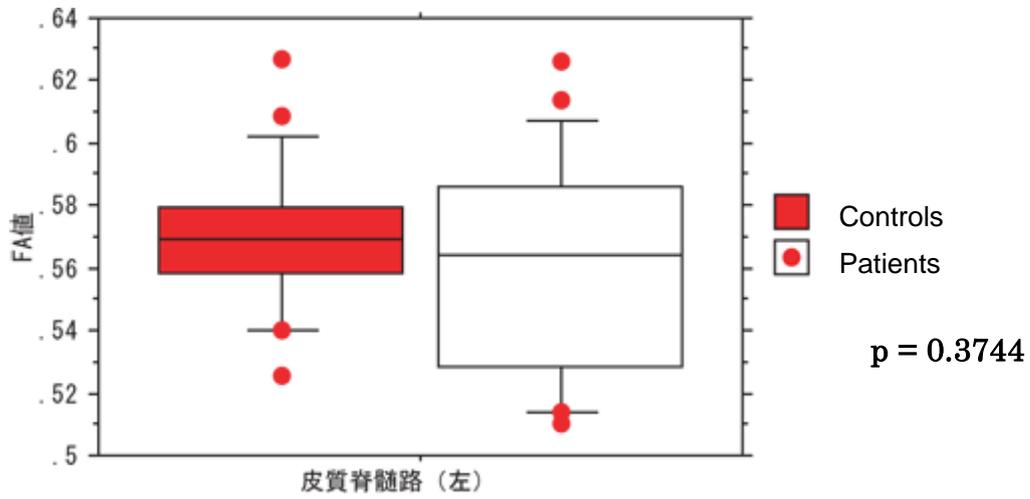
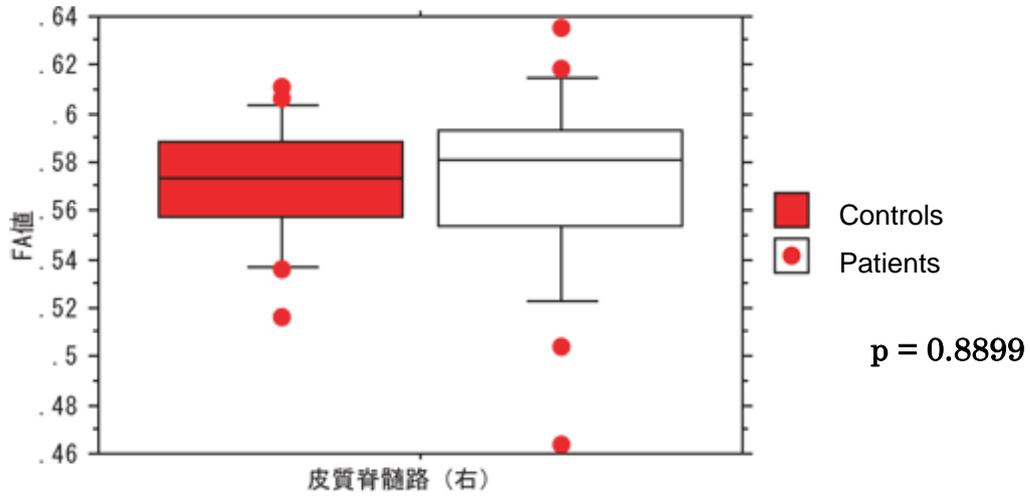
図 1 2. 女性患者群および健常者群の各大脳辺縁系別の FA











第Ⅲ章 統合失調症における大脳辺縁系の定量的解析

－臨床スコアとの相関解析

Ⅲ-1. 目的

大脳辺縁系 FA と臨床スコア（検査時の年齢、発症年齢、罹患期間、検査時の症状、検査時の投薬量）との関連の有無を評価する。

Ⅲ-2. 対象と方法

Ⅲ-2-1. 対象

第Ⅱ章で対象とした右利き男性患者 19 名、右利き女性患者 20 名、第Ⅱ章で対象とした右利き男性健常者 20 名、右利き女性健常者 20 名である。

Ⅲ-2-2. 方法

男女各統合失調症患者を別々に、各部位のFA値と年齢、発症年齢、罹患期間、検査時の症状として、陽性尺度、陰性尺度、総合神経病理尺度、検査時の投薬量について、各変数とFAとの相関関係をピアソンの相関分析を用いて統計的有意差の解析を行った。（サンプルサイズが変数の数に比較して、比較的小さいため、探索的解析としてピアソンの相関分析を用い、多変量解析はおこなわなかった。）有意水準は $p = 0.05$ とした。健常者群に関しては年齢とFAとの相関のみ検討した。症状としての陽性尺度、陰性尺度、総合神経病理尺度の評価は、Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) に基づきMRI検査当日に行われた。PANSS は、主として統合失調症の精神状態を全般的に把握することを目的として、Kayらによって作成された評価尺度であり (Kay et al., 1991)、統合失調症の臨床精神薬理学研究においてもっとも広く使用されている評価尺度の一つである。陽性尺度（妄想、概念の統合障害、幻覚、興奮、誇大

性、猜疑心、敵意) 7項目、陰性尺度(情動の平板化、情動的ひきこもり、疎通性の障害、受動性/意欲低下による社会的ひきこもり、抽象的思考の困難、会話の自発性と流暢さの欠如、常同的思考) 7項目、総合精神病理尺度(心気症、不安、罪責感、緊張、衝動性と不自然な姿勢、抑うつ、運動減退、非協調性、不自然な思考内容、失見当識、注意の障害、判断力と病識の欠如、意志の障害、衝動性の調節障害、没入性、自主的な社会回避) の16項目からなる7点法の評価尺度である。各項目の評点が低いほど症状が軽く、4点以上の項目は要注意、1点が正常値である。

健常者群に関しては、男女別に、検査時の年齢と大脳辺縁系FAとの相関の有無を検討した。

Ⅲ-2-3. 検討部位

男女ともに、第Ⅱ章で検討し、健常者群と患者群でFAに有意差の認められた左右前帯状束、脳弓、鉤状束。

Ⅲ-3. 結果

Ⅲ-3-1. 検討した臨床スコア

患者群に対する検討項目(7項目)と、それぞれの変数の最小値-最大値、平均値、および標準偏差を男女別に表3、4に示し、健常者群に対する検討項目(年齢)とその変数の最小値-最大値、平均値、および標準偏差を男女別に表5、6に示した。

表 3. 男性患者群の臨床スコアとその変数

臨床スコア	最小値 - 最大値	平均値 ± 標準偏差
検査時の年齢 (歳)	18 - 43	29.1 ± 6.7
発症年齢 (歳)	15 - 31	22.4 ± 5.3
罹患期間 (年)	0.1 - 19	6.69 ± 6.0
陽性尺度	9 - 27	19.0 ± 4.8
陰性尺度	12 - 29	21.2 ± 4.5
総合精神病理尺度	27 - 57	41.6 ± 9.5
投薬量 (クロールプロマジン 一日量換算 mg)	200 - 2400	1036.8 ± 640.0

表 4. 女性患者群の臨床スコアとその変数

臨床スコア	最小値 - 最大値	平均値 ± 標準偏差
検査時の年齢 (歳)	14 - 49	29.8 ± 7.0
発症年齢 (歳)	12 - 34	22.6 ± 5.4
罹患期間 (年)	0.13 - 22	7.33 ± 6.9
陽性尺度	10 - 26	16.9 ± 4.3
陰性尺度	14 - 28	19.2 ± 4.0
総合精神病理尺度	14 - 28	19.5 ± 4.2
投薬量 (クロールプロマジン 一日量換算 mg)	300 - 2600	790.0 ± 553.5

表 5. 男性健常者群の年齢

	最小値 - 最大値	平均値 ± 標準偏差
検査時の年齢 (歳)	23 - 45	30.0 ± 5.2

表 6. 女性健常者群の年齢

	最小値 - 最大値	平均値 ± 標準偏差
検査時の年齢 (歳)	23 - 54	29.9 ± 8.0

Ⅲ-3-2. 男性患者群の相関解析

男性患者群の結果を表7、図13-19にまとめて表記した。右前帯状束のFAと検査時の年齢および罹患期間に正の相関、左鉤状束のFAと年齢に負の相関、右鉤状束のFAと発症年齢に正の相関を認めた。罹患期間と発症年齢には負の相関の傾向がみられた。右前帯状束のFAと発症年齢には有意な相関はみられなかった。陽性尺度、陰性尺度、総合精神病理尺度、投薬量とFAの有意な相関を示す部位はなかったが、右脳弓のFAと陰性尺度に負の関係の傾向がみられた。男性健常者群では、男性健常者群の年齢と相関を示す部位はなかった。

表 7. 男性大脳辺縁系 FA と臨床スコアに相関又は相関の傾向がみられた部位

線維束	臨床スコア	相関係数	p 値
右前帯状束	年齢	0.481	0.0359
右前帯状束	罹患期間	0.502	0.0272
左鉤状束	年齢	-0.463	0.0451
右鉤状束	発症年齢	0.495	0.0298
右脳弓	陰性尺度	-0.451	0.0692

表 7 の説明. 右前帯状束の FA と検査時の年齢および罹患期間に正の相関、左鉤状束の FA と年齢に負の相関、右鉤状束の FA と発症年齢に正の相関を認めた。右脳弓の FA と陰性尺度に負の関係の傾向を認めた。

図 1 3. 右前帯状束 FA と検査時の年齢との回帰直線（実線）および 95%信頼区間（点線）

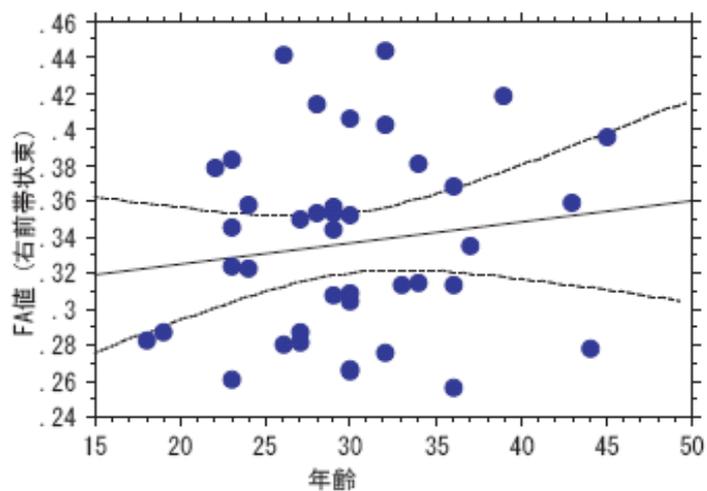


図 1 3 の説明. 右前帯状束の FA と検査時の年齢に正の相関 ($r = 0.481$ 、 $p = 0.0359$) を認めた。

図 1 4. 左鉤状束 FA と検査時の年齢との回帰直線（実線）および 95%信頼区間（点線）

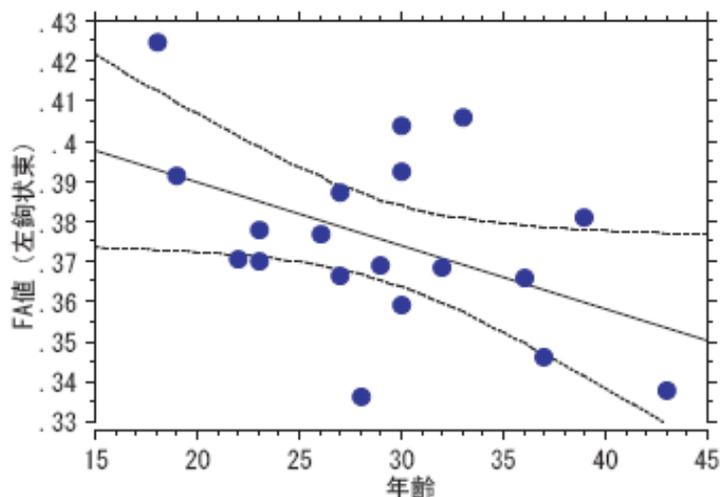


図 1 4 の説明. 左鉤状束 FA と検査時の年齢に負の相関 ($r = -0.463$ 、 $p = 0.0451$) を認めた。

図 1 5. 右鉤状束 FA と発症年齢との回帰直線 (実線) および 95%信頼区間 (点線)

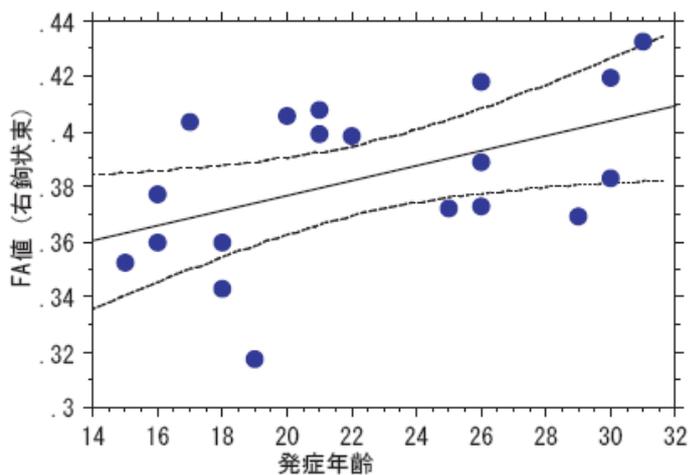


図 1 5 の説明. 右鉤状束の FA と発症年齢に正の相関 ($r = 0.495$ 、 $p = 0.0298$) を認めた。

図 1 6. 右前帯状束 FA と罹患期間との回帰直線 (実線) および 95%信頼区間 (点線)

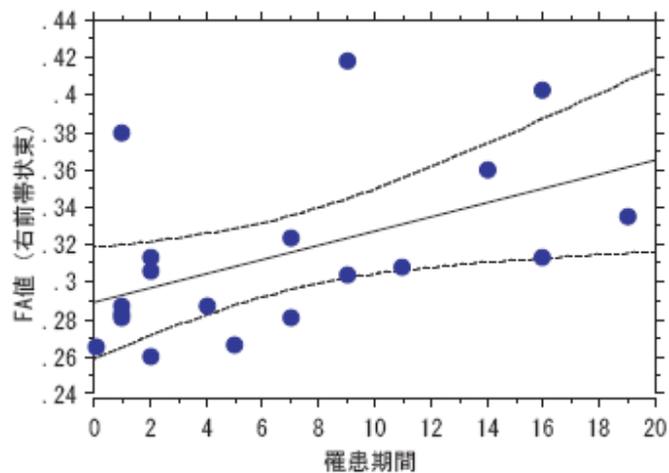


図 1 6 の説明. 右前帯状束の FA と罹患期間に正の相関 ($r = 0.502$ 、 $p = 0.0272$) を認めた。

図 1 7. 検査時の年齢と罹患期間の回帰直線（実線）および 95%信頼区間（点線）

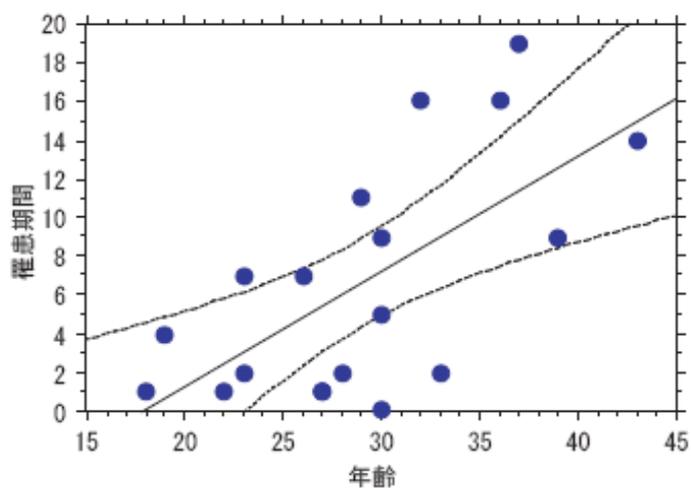


図 1 7 の説明. 検査時の年齢と罹患期間に正の相関の傾向 ($r = 0.656$ 、 $p = 0.0017$) を認めた。

図 1 8. 罹患期間と発症年齢の回帰直線（実線）および 95%信頼区間（点線）

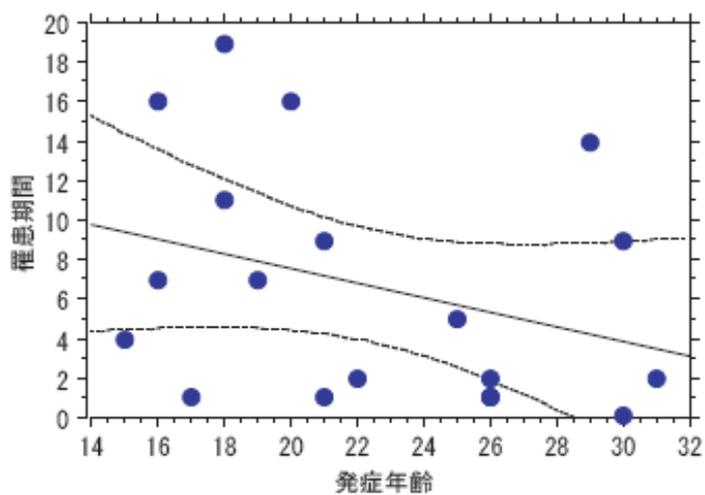


図 1 8 の説明. 罹患期間と発症年齢には負の相関の傾向 ($r = -0.326$ 、 $p = 0.1758$) を認めた。

図 1 9 . 右脳弓 FA と陰性尺度の回帰直線 (実線) および 95%信頼区間 (点線)

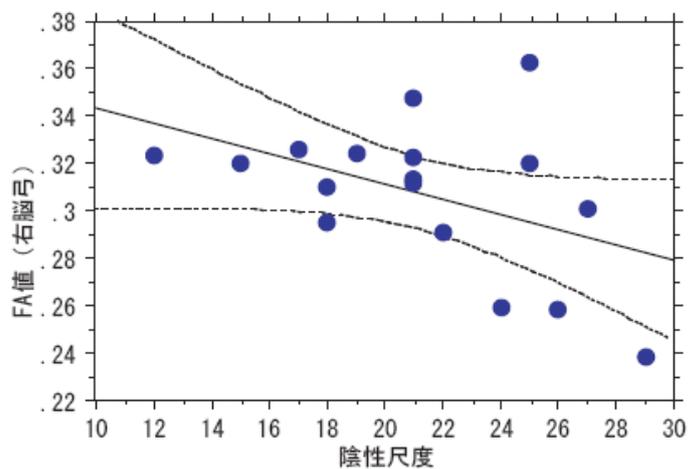


図 1 9 の説明. 右脳弓 FA と陰性尺度に負の相関の傾向 ($r = -0.451$ 、 $p = 0.0692$) を認めた。

Ⅲ-3-4. 女性患者群の相関解析

検査時の年齢、発症年齢、罹患期間、陽性尺度、陰性尺度投薬量と FA の有意な相関を示す部位はなかったが、左脳弓の FA と陽性尺度には負の関係の傾向がみられた ($r = -0.428$ 、 $p = 0.0591$) (図 2 1)。

図 2 1. 女性患者群の左脳弓 FA と陽性尺度との回帰直線 (実線) および 95% 信頼区間 (点線)

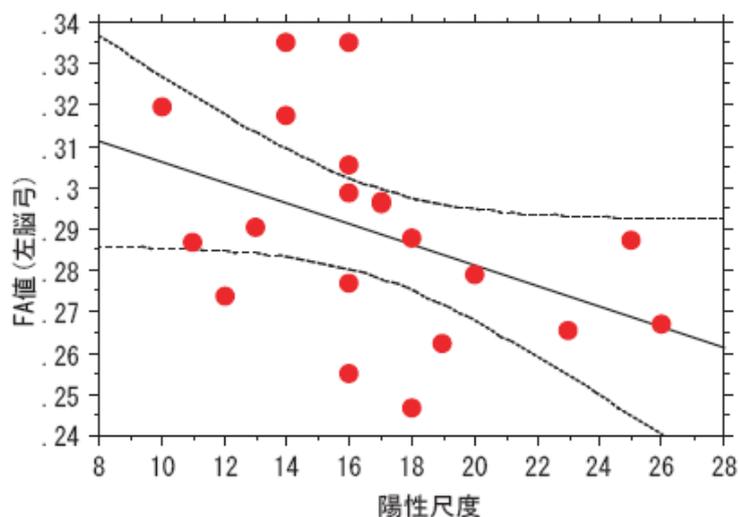


図 2 1 の説明. 女性患者群の左脳弓の FA と陽性尺度に負の相関の傾向 ($r = -0.428$ 、 $p = 0.0591$) を認めた。

Ⅲ-3-5. 女性健常者群の相関解析

女性健常者群の年齢と各部位の FA に有意な相関を示す部位はなかった。

第IV章 統合失調症における上後頭前頭束の定量的解析

一群間差解析

IV-1. 目的

1. 上後頭前頭束について拡散テンソル tractography を用いて fiber tracking を行い、描出された上後頭前頭束に相当する tractography が前頭部から視床に走行するかどうかを評価する。
2. 統合失調症患者において、上後頭前頭束の拡散異方性の定量を行い、健常者群との差異の有無を定量的に検討する。

IV-2. 対象と方法

IV-2-1. 対象

対象は DSM-IV 診断基準で統合失調症と診断された男性患者 19 名(年齢幅、平均年齢および標準偏差 ; 18–39 歳、 28.8 ± 7.0)、対照群は男性健常成人 20 名(23–43 歳、 29.5 ± 4.9)である。これらの対象は全員右利きである。患者群と健常者群の年齢に有意差はなかった ($p = 0.69$)。

IV-2-2. 方法

前述の第 II 章と同様、拡散テンソル画像は、1.5T MR 装置 (GE-YMS、Signa Lx ver 9.0) にて撮像、EPI 法を使用し、TR/TE 6000/78ms、MPG 6 軸、b 値 1000s/mm^2 、 128×128 matrix、4NEX、5mm 厚/interleave、等方性ボクセルサイズ = $0.9 \times 0.9 \times 0.9 \text{ mm}^2$ 、field of view = $24 \times 24\text{cm}^2$ 、撮像時間 5 分である。画像解析は dTV および VOLUME-ONE (東京大学放射線科画像処理室、<http://www.ut-radiology.umin.jp/people/masutani/dTV>)を用いて、MRI T2 強調画像および拡散テンソルカラー表示画像上に、上後頭前頭束上の seed ROI お

よび **target ROI** を設置し (図 2 2)、上後頭前頭束の **tractography** を左右とも作成 (図 2 3)、これを関心領域として **FA** を計測した。計測 **ROI** は 5 断面 (冠状断)、左右別々に上後頭前頭束の平均 **FA** について、健常者群および患者群間での群間の有意差の有無を、多重比較における **Bonferroni/Dunn** 補正をした **t** 検定により、有意差 $p = 0.025 (0.05 / 2)$ として検討した。統計学的検索には **StatView software 5.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)** を使用した。拡散テンソル解析を用いた臨床研究に関しては包括的に本学の倫理委員会の承認を得ている。また本研究の被験者に対しては書面によるインフォームドコンセントを得た。

図 2 2. 右上後頭前頭束上に ROI を設置した MRI 画像

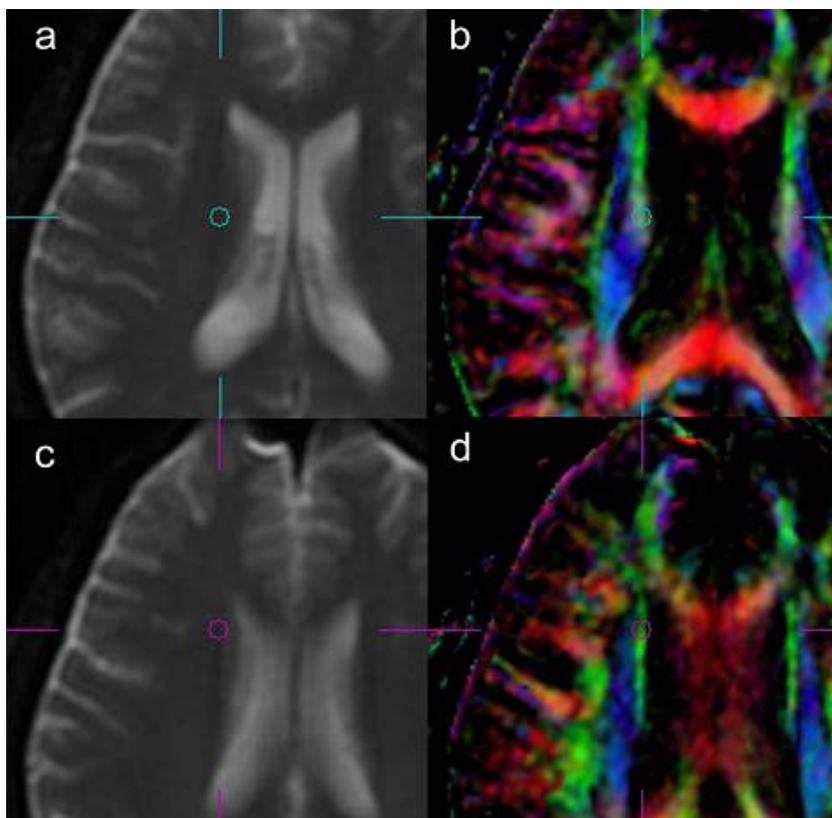


図 2 2 の説明. a ; MRI 軸位断 T2 強調画像上の seed (第 1 の ROI、○) b ; MRI 軸位断テンソルカラー表示画像上の seed c ; MRI 軸位断 T2 強調画像上の target (第 2 の ROI、○) d ; MRI 軸位断テンソルカラー表示画像上の target

図 2 3. 右上後頭前頭東の拡散テンソル tractography の 3D 表示画像

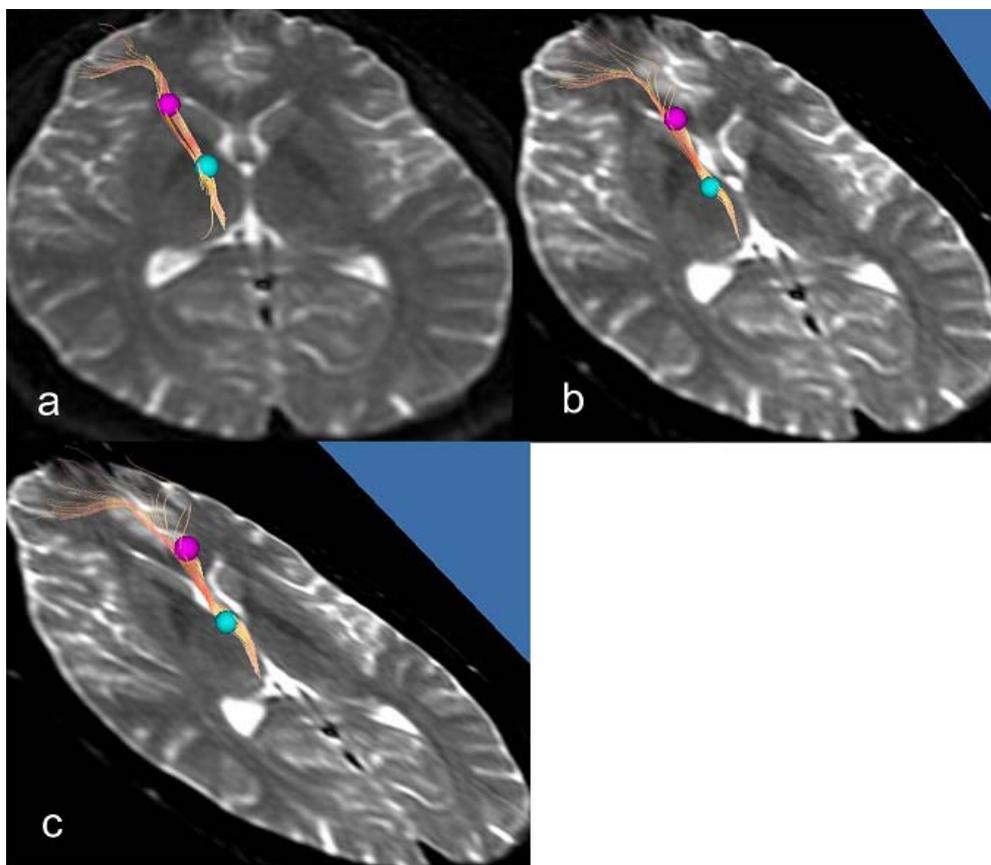


図 2 3 の説明. 拡散テンソル tractography により描出された右上後頭前頭東および 2 つの ROI (seed ; ●、target ; ●) を MRI T2 強調画像軸位断と共に 3D 表示した (a、b、c)。

図 2 4 . 左上後頭前頭東の拡散テンソル tractography 上の 5 断面 ROI を設置した 3D 表示画像

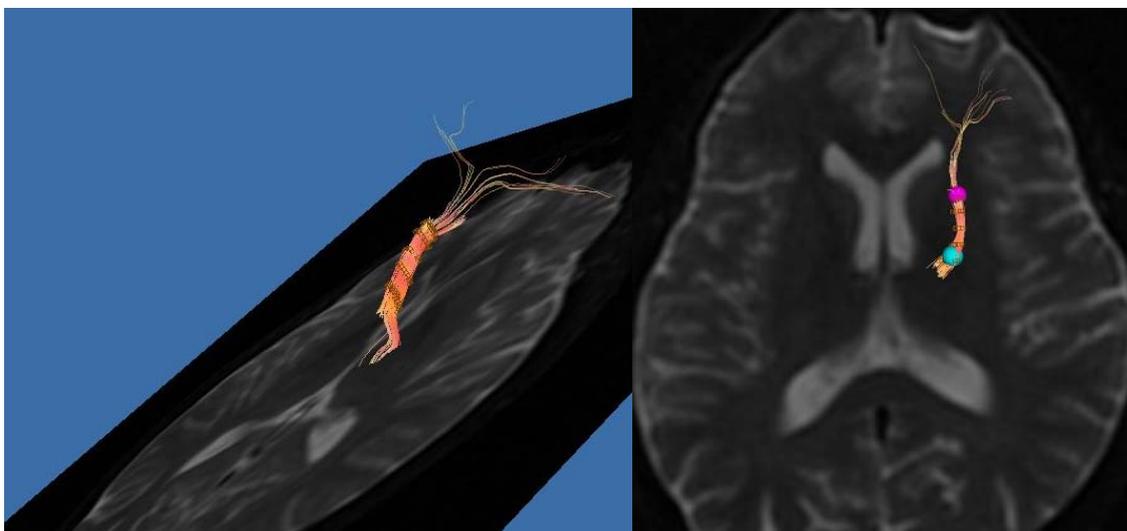


図 2 4 の説明 . 拡散テンソル tractography により描出された左上後頭前頭東上の 5 つの計測断面の ROI (seed ; ●、target ; ●)

IV-3. 結果

上後頭前頭束の拡散テンソル tractography は、健常者群、患者群ともに全症例で描出可能であった。この線維は広く前頭葉白質から尾状核の上外側を通過し、視床の背側の背内側核 (dorsomedial nucleus) あたりに投射されるように描出された (図 2 3、2 4、2 5)。上後頭前頭束の FA は左右とも患者群で有意な低下 (右 ; $p = 0.007$ 、左 ; $p < 0.0001$) を示した (表 8)。

図 2 5. 拡散テンソル tractography による左上後頭前頭束

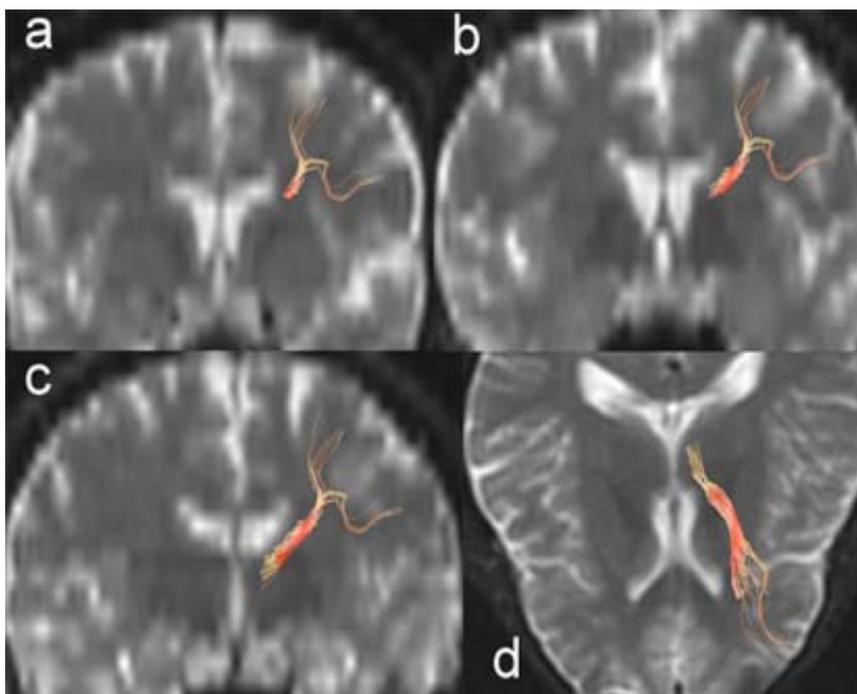


図 2 5 の説明. 拡散テンソル tractography による左上後頭前頭束は広く前頭葉白質から視床背側部に投射されるように描出された。(a、b、c ; 冠状断像、d ; 横断像)

表 8. 男性患者群および健常者群の上後頭前頭束 FA の群間差解析の結果

	健常者群 (平均±SD)	患者群 (平均±SD)	p 値
右 SOFF	0.410 ± 0.041	0.366 ± 0.033	0.007
左 SOFF	0.454 ± 0.037	0.387 ± 0.042	< 0.0001

表 8 の説明. 上後頭前頭束 (SOFF) の FA は左右とも患者群で有意な低下を示した。(平均 ; FA の平均値、SD ; 標準偏差、p 値 ; t 検定による p 値)

図 2 6 . 患者群および健常者群の上後頭前頭束 FA

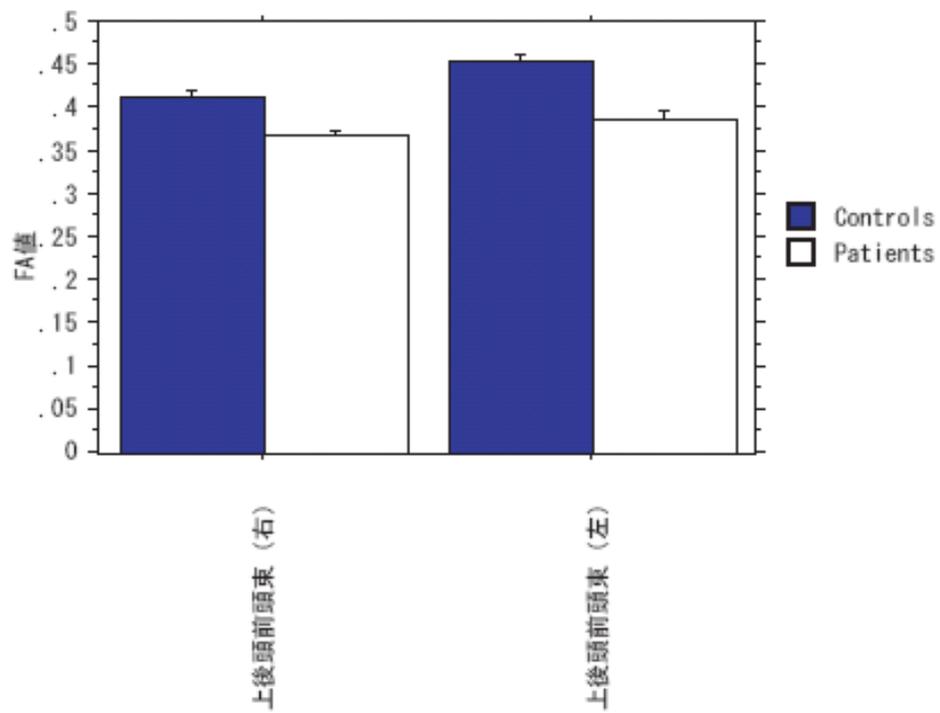


図 2 6 の説明 . 上後頭前頭束の FA は患者群で有意な低下を示した。

図 2 7. 男性患者群および健常者群の上後頭前頭束 FA

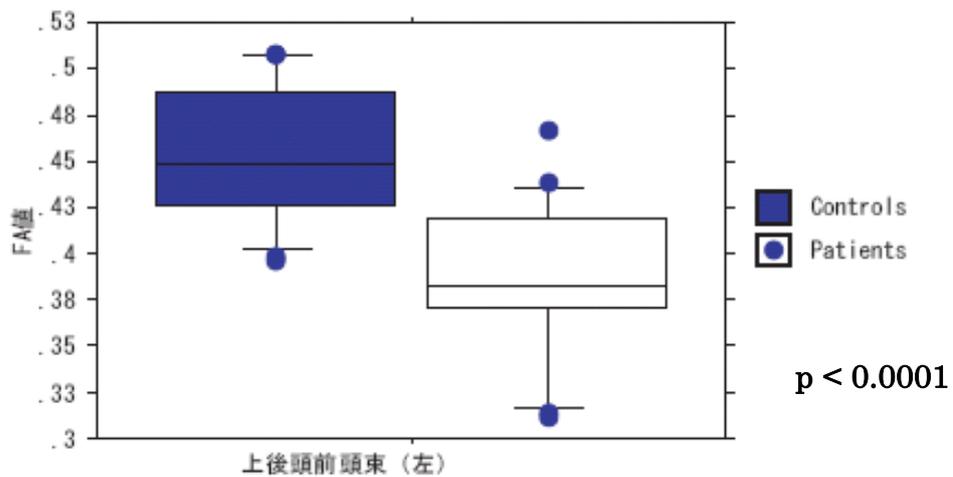
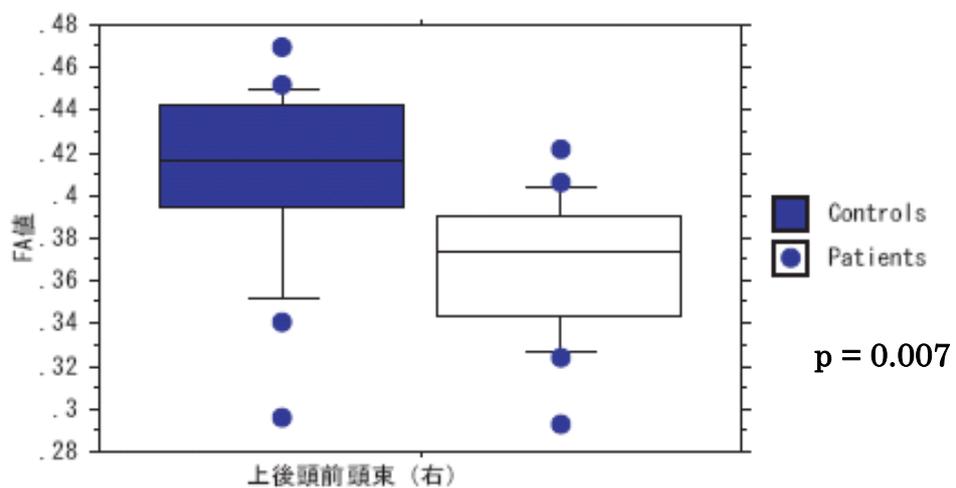


図 2 7 の説明. 上後頭前頭束の FA は患者群で有意な低下を示した。

第V章 統合失調症における上後頭前頭束の定量的解析

－臨床スコアとの相関解析

V-1. 目的

上後頭前頭束 FA と、臨床スコアとの相関の有無を統計学的に検討する。

V-2. 対象と方法

対象は第IV章と同様である。これらの対象について、第IV章で検討した左右上後頭前頭束の FA と各臨床スコアとの相関を統計学的に解析した。臨床スコアは、第III章と同様、年齢、発症年齢、罹患期間、検査時の陽性尺度、陰性尺度、総合神経病理尺度、検査時の投薬量である。これらの各変数と左右上後頭前頭束 FA との相関関係をピアソンの相関分析を用いて統計的有意差の解析を行った。有意水準は $p = 0.05$ とした。健常者群に関しては検査時の年齢と FA との相関のみ検討した。

V-3. 結果

V-3-1. 患者群の臨床スコアとその変数

患者群および健常者群の臨床スコアとその変数を表9、10に示した。

表 9. 患者群の臨床スコアとその変数

臨床スコア	最小値 - 最大値	平均値 ± 標準偏差
検査時の年齢 (歳)	18 - 39	28.8 ± 7.0
発症年齢 (歳)	15 - 30	21.9 ± 5.2
罹患期間 (年)	1 - 16	6.9 ± 6.0
陽性尺度	9 - 27	19.3 ± 4.3
陰性尺度	12 - 30	21.5 ± 4.8
総合精神病理尺度	27 - 57	42.0 ± 9.4
投薬量 (クロールプロマジン 一日量換算 mg)	200 - 2400	1035.3 ± 637.5

表 10. 健常者群の臨床スコアとその変数

	最小値 - 最大値	平均値 ± 標準偏差
検査時の年齢 (歳)	23 - 43	29.5 ± 4.9

V-3-2. 患者群の上後頭前頭束 FA と臨床スコアとの相関解析

患者群の右上後頭前頭束 FA と年齢に正の相関がみられた ($r = 0.684$ 、 $p = 0.0008$)。患者群の右上後頭前頭束 FA と罹患期間に正の相関の傾向がみられた ($r = 0.446$ 、 $p = 0.0549$)。患者群の罹患期間と年齢には正の相関がみられた ($r = 0.690$ 、 $p = 0.0007$)。発症年齢、陽性尺度、陰性尺度、総合神経病理尺度、投薬量と上後頭前頭束 FA との相関はみられなかった。

表 1 1. 患者群の上後頭前頭束 FA と相関のみられた臨床スコア

線維束	臨床スコア	相関係数	p 値
右上後頭前頭束	年齢	0.684	0.0008
右上後頭前頭束	罹患期間	0.446	0.0549

表 1 1 の説明. 右上後頭前頭束 FA と年齢に正の相関、右上後頭前頭束 FA と罹患期間に正の相関の傾向がみられた。

図 2 8. 右上後頭前頭東 FA と罹患期間との回帰直線（実線）および 95%信頼区間（点線）

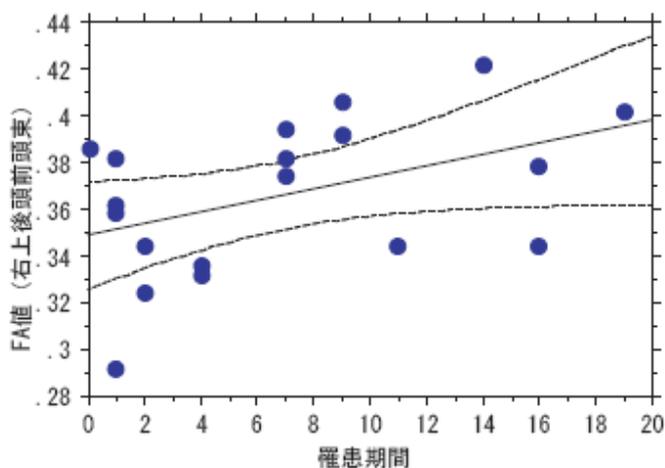


図 2 8 の説明. 患者群の右上後頭前頭東 FA と罹患期間に正の相関の傾向 ($r = 0.446$ 、 $p = 0.0549$) を認めた。

図 2 9. 右上後頭前頭東 FA と年齢との回帰直線（実線）および 95%信頼区間（点線）

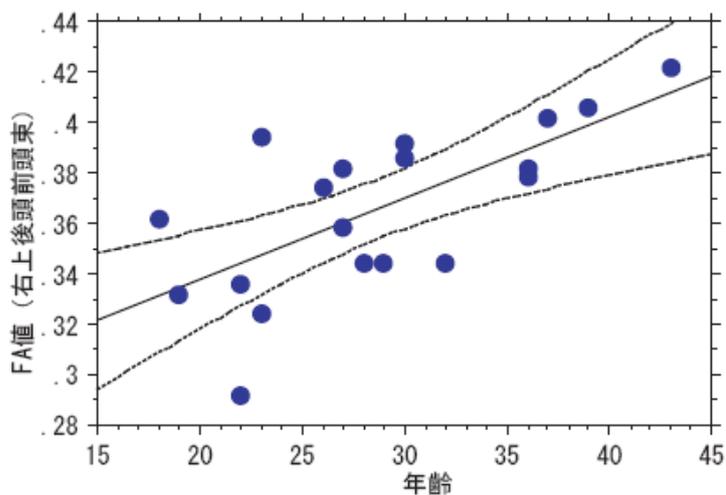


図 2 9 の説明. 患者群の右上後頭前頭東 FA と年齢に正の相関 ($r = 0.684$ 、 $p = 0.0008$) を認めた。

図 30. 年齢および罹患期間との回帰直線（実線）および 95%信頼区間（点線）

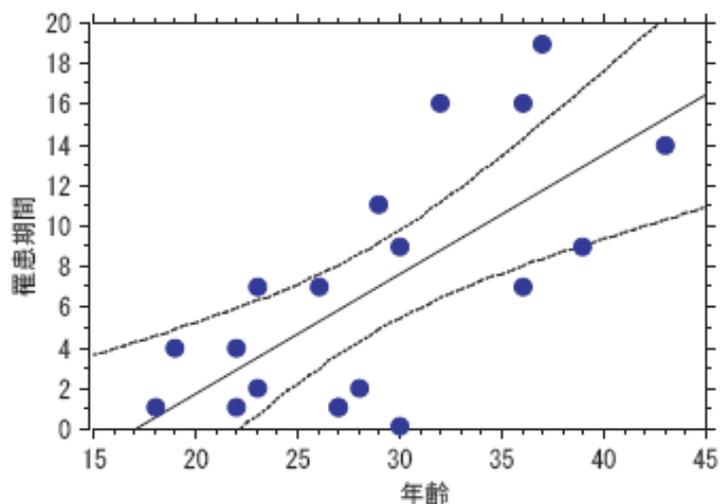


図 30 の説明. 患者群の罹患期間と年齢には正の相関 ($r = 0.690$ 、 $p = 0.0007$) を認めた。

V-3-3. 健常者群の上後頭前頭束 FA と年齢との相関解析

左右ともに、健常者群の上後頭前頭束 FA と年齢に有意な相関はみられなかった（右 ; $r = -0.263$ 、 $p = 0.2671$ 、左 ; $r = 0.028$ 、 $p = 0.9082$ ）。

第IV章 全体の考察

統合失調症において、前帯状束をはじめ、脳のある特定の部位の異常が多く報告されている。今回の研究で用いた、比較的新しい手法である MRI 拡散テンソル tractography による結果では、男女ともに、左右とも前帯状束、脳弓、鉤状束に患者群の FA に有意な低下がみられ、中部帯状束、皮質脊髄路、脳梁では有意な差は見られなかった。統合失調症患者群において、特定の白質線維の異常が検出されたことは、Benes (Benes, 2000) らや Friston (Friston and Frith, 1995; Friston, 1998) らによる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と考えた。また、解剖学的に不明な点の残る上後頭前頭東に対して、拡散テンソル tractography を用いて描出し、統合失調症患者群において上後頭前頭東の拡散異方性の低下を認めた。拡散テンソル tractography による上後頭前頭東が視床に向かって描出されたことは、死体脳で報告されている、上後頭前頭東が視床に向かう線維を含むことを裏付けると考え、さらに、上後頭前頭東が、統合失調症における異常が知られている視床前頭回路の一部である可能性を示唆すると考えた。また臨床スコアと FA の関連に関しては、男性の右前帯状束の FA と罹患期間および年齢とに正の相関、右鉤状束の FA と発症年齢とに正の相関、左鉤状束の FA と年齢に負の相関、右上後頭前頭東の FA と年齢および罹患期間に正の相関の傾向がみられた。加えて、男性の右脳弓 FA と陰性尺度に負の相関の傾向がみられ、女性患者の左脳弓の FA と陽性尺度に負の相関の傾向を認めた。拡散テンソル tractography の手法により、非侵襲的な方法で比較的少数の患者群と健常者群間で有意差が検出できたことから、今後、この手法は、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の一つになり得る可能性があると考えられた。

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）がある。MRI により、ある条件を満たした撮像を行い、テンソル解析を行うことにより、主に白質線維に依存する拡散異方性の程度を定量的に測定することが可能である (Chenevert et al., 1990; Basser and Pierpaoli, 1996)。異方性のスカラ量として用いられる FA の変化は主に、神経線維の整合性(white matter integrity)の消失を表していると言われており、線維そのものの異常、および線維周囲の環境の変化を反映すると考えられている (Basser and Jones, 2002)。つまり、FA の異常は神経線維及び神経周囲の構造の変化に対応しており、このような構造変化が起これば、神経線維の機能異常

につながる事が予測される。例えば、脱髄疾患である多発性硬化症で病変部位の FA が低下することが報告されている(Andrade et al., 2007; Ohgiya et al., 2007; Rueda et al., 2008)。また筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、運動ニューロン障害であり、大脳皮質運動野を刺激して、中枢を含む運動ニューロン機能評価を行う経頭蓋磁気刺激検査で異常を示すことが知られている疾患であるが、ALS においても皮質脊髄路および皮質延髄路の FA 低下が知られており(Abe et al., 2004; Aoki et al., 2005b; Aoki et al., 2007; Iwata et al., 2008)、FA と神経伝導に何らかの関連がある可能性が考えられる。

FA と白質路の神経線維伝導速度機能との関連に関する明確な見解は現在のところない。fMRI により神経活動電流を検出する感度は理論的には 1ms の時間分解能、1mm の空間分解能が必要といわれており、これに近づくための超高磁場 MRI による技術開発研究が進んでいる。将来、これらの技術により、神経伝導と FA との関連を調べることにより、神経伝導と FA との関連を含めた脳機能の解析が進歩すると期待される。

PET による、ドパミン D2 受容体に対する親和性の高い^[11C]FLB457 を用いたドパミン D2 受容体結合能を測定した研究で、前帯状回の結合能の低下を認めた、との報告がある(Suhara et al., 1999)。前帯状回は実行機能や選択的注意にかかわり、その機能障害は思考解体や幻聴などの陽性尺度と関連を有すると考えられている。また同様に PET により、視床背内側核および視床枕を含む領域におけるドパミン D2 受容体結合能の低下も報告されており(Yasuno et al., 2004)、統合失調症の病態に深く関わる構成要素と考えられている。これらの PET による神経伝達機能異常は主に受容体機能異常、すなわち神経細胞の異常を評価していると考えられる。これまで知られている前帯状回および視床のドパミン D2 受容体機能異常に加えて、今回の研究ではそれらを連絡する神経線維と考えられる上後頭前頭束の FA 異常が認められたことは、統合失調症の disconnection 仮説を支持するものと考えられる。

統合失調症の拡散MRを用いた研究は近年多くみられており、白質全体 (Lim et al., 1999; Agartz et al., 2001; Minami et al., 2003)、前頭葉白質 (Hoptman et al., 2002; Wolkin et al., 2003)、鉤状束 (Kubicki et al., 2002; Burns et al., 2003)、前帯状束 (Kubicki et al., 2003; Wang et al., 2004)、弓状束 (Burns et al., 2003)、中小脳脚 (Okugawa et al., 2004)などの異常が報告されている。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。そのなかで統合失調症患者の前帯状束の変化は、体積等FA以外の指標の異常も報告されており (Suzuki et al., 2002; Yamasue et al., 2004; Fujiwara et al., 2007a)、感情や認知機能の神経ネットワークとの関連が高いことも報告されている大脳辺縁系の一つである (Kopelman et al., 2005;

Fujiwara et al., 2007a)。今回のわれわれの手法でも、前帯状束、鉤状束のFA低下がみられ、過去の報告と一致することはこの手法の信憑性を裏付けるといえる。また、脳弓は辺縁系のなかでも、特に統合失調症患者の異常が報告されている海馬と他の部位を連絡する線維の一つであり、大脳辺縁系に属する線維として統合失調症における変化が予測されるが、小さいため現在まで拡散MRIを用いた報告はこれまでのところはまだ少ない。脳弓に関しても今回の結果で患者群のFA低下がみられ、さらに、症状との関連も示唆されたことは統合失調症の病態究明に新たな見解を付与したと考えている。

また、統合失調症患者においては、視床前頭回路 (thalamo-prefrontal circuitry) 異常との関連についてのいくつかの報告がみられ (Lewis and Lieberman, 2000; Rose et al., 2006)、動物モデルを用いた背側前頭前皮質に関連した認知機能低下 (Goldman-Rakic, 1994)、視床のドーパミンレセプター機能低下 (Buchsbaum et al., 2006)、などが報告されている。しかし、視床前頭回路に対応する解剖学的な線維構造は未だに明かではない。我々は、視床前頭回路は、解剖学的に未だ明らかにされていない点も多い上後頭前頭束の一部が担う可能性について考慮し、上後頭前頭束の拡散テンソル tractography を描出し、統合失調症患者におけるこの線維の FA 低下の結果を示した。上後頭前頭束に関しては、最近の死体脳を用いた研究で、上後頭前頭束は視床に連なっており、上視床脚の一部を構成し、前頭葉と視床を結ぶ投射線維である、との報告 (Ture et al., 1997) がある。この報告に基づいて、今回の研究では、上後頭前頭束が視床前頭回路の一部を構成する線維の一部である可能性を考慮し、拡散テンソル tractography を用いてこの線維を抽出し、統合失調症患者におけるこの線維の異常の有無を評価した。

拡散テンソル tractography を用いた上後頭前頭束の描出に関する研究に関する過去の報告はいくつかみられるが (Catani et al., 2002, Mori et al., 2002, Mori S, 2005)、定説はまだないといえる。過去の文献では、上後頭前頭束は前頭前皮質から上頭頂回に向かうように後上方に向かって走行するように描出された (Catani et al., 2002)、上後頭前頭束といわれている白質線維は tractography にて明瞭には描出されなかった (Mori et al., 2002)、tractography にて上後頭前頭束は尾状核の上外側の線維束としてみられ、前頭葉白質から尾状核に沿って走行し、後方の放線冠内に合流するように描出された (Mori S, 2005)、拡散テンソル tractography による後頭前頭束を描出し、後頭前頭束は後頭葉と前頭葉を連絡するように走行していた (Makris et al., 2007)、などの報告がみられる。

動物を用いた研究では、Schmahmann らは、アイソトープを用いた手法にて、サルの上後頭前頭束は頭頂-後頭領域から背外側運動前野およ

び前頭前野をつなぐ連合線維(association fiber)であり、前頭葉から大脳半球下部に向かう線維も含むと報告し、さらに、以前は同一のものとされていた、上後頭前頭束と Muratoff の梁下束 (subcallosal fasciculus) は 2 つの分離した存在である、としている(Schmahmann and Pandya, 2007)。サルを用いたオートラジオグラフィによる解剖学的研究では、後頭前頭束は前頭前部の下部から始まり、尾状核の背外側を通り、頂間溝に向かった後、後頭頭頂部の内側に終わる(Petrides and Pandya, 2006)、との報告がある。

上後頭前頭束については解剖学的にも未だ意見の分かれるところである。一般的には、上後頭前頭束は、前頭葉と頭頂葉や後頭葉を連絡する線維束で、前頭葉から起こり、側脳室体部の上外側角に接して、脳梁の下方で尾状核体部の上外側、放線冠の内方を前後に走る、とされている(高橋昭喜, 2005)。主要な解剖学教科書内の上後頭前頭束の走行に関する記載は、前述の Ture らが記載しているように (Ture et al., 1997)、明確かつ詳細に記載されているものは少なく、不明な点があると思われる (Crosby E, 1962; Duvernoy, 1991; Anderson, 1994; Heimer, 1995; Parent, 1996; Ture et al., 1997; Bourgouin, 1999)。今回の研究では、拡散テンソル tractography による上後頭前頭束は、前頭部白質の末梢では広くまばらに描出され、尾状核の上外側を通過し、視床の背内側核 (dorsomedial nucleus) に投射されるように描出された (図 2 5)。視床の背内側核は前頭前野に広範に投射し、感情や情緒的行動と関係するといわれている。この投射線維の一部が上後頭前頭束を構成している一部である可能性が考えられる。

上後頭前頭束の走行に関して、今回の研究結果と過去の報告との合致する点と相違点について、以下のように考察した。Makrins らの tractography 描出は one-ROI の手法であり、後頭前頭束の幹部に設定した、と記載されている。今回の我々の研究では two-ROI 法であり、後頭前頭束の幹部から後下方に向かう線維を抽出するように設定している。Makris らの報告では、後頭前頭束の tractography は幹部前後に走行し、後方では後頭葉上部に向かって終わっている。我々の結果でも幹部は同様の走行であるが、ROI の設定により、特に後方の線維は尾側に向かう成分のみを選択的に抽出している可能性があり、後頭前頭束は幹部では明瞭であるが、後方部分は不明瞭である、との過去の見解 (Mori S, 2005; 高橋昭喜, 2005) と合わせると、後方成分は後頭葉上部に向かう成分と尾側に向かう成分に分かれる可能性があるかと推察される。また、Catani らの報告では、拡散テンソル tractography にて描出された上後頭前頭束は主に、背外側の前頭前皮質から上頭頂回を連絡するように走行する (Catani et al., 2002)。彼らの手法は two-ROI 法であり、我々と同様であるが、彼らは、Dejerine (Dejerine, 1895)、Crosby (Crosby E, 1962) など過去の解剖学に基づいて上後頭

前頭束の ROI 設置を行った、と記載しており、これらの過去の古典的な見解では、この線維は外側前頭前皮質、下および中前頭回から始まり、側脳室前角レベルで太い束を構成し、尾状核の上外側を通過して後方に走行し、上頭頂回に終わる、と記載されており、この見解を参考にして ROI を 2 つ設定した、Catani らの論文の結果と、我々の今回の方法の様に、後頭前頭束の幹部から後下方に向かう線維を抽出するように ROI を設定する手法では結果が異なった可能性が考察される。Ture らによる、死体脳を用いた脳線維の走行の検討方法は、**fiber dissection** の手法であり、脳組織はホルマリン固定後、洗浄してホルマリンを除去後に凍結させたものを、水に浸して解凍し、解離して線維の走行を評価している (Ture et al., 1997)。彼らの手法では、上後頭前頭束とされている線維は後方で尾側に曲がり、視床へ走行する上視床脚に属する、と記載されている。彼らの手法である、標本を凍結後融解することによる、水の入り込みを用いた解離から線維の方向を評価する手法と、水分子の拡散を利用して、線維の走行を描出する拡散テンソル **tractography** の手法は、原理は異なるが“水”の流れを利用することに関しては類似しており、結果が同様であったことと手技とに関連があることが予想される。

上後頭前頭束と統合失調症の関連に関しては、容積低下 (Suzuki et al., 2002) の報告はあるが、この線維の拡散テンソル **tractography** を用いた FA 低下の報告は検索しうる範囲では我々が初めてである (Kunimatsu et al., 2008)。今回の研究では、**Tract-specific analysis** を用いたことにより、ROI 設置に関連する恣意を出来る限り減らした方法で、解剖学的位置を確認しながら上後頭前頭束の FA の検討が行うことが出来た。今後この手法を用いることにより、統合失調症に関連する可能性のある他の線維の異常の有無の検討や、解剖学的に不明確な他の線維の解剖学的解明にも応用できる可能性が示唆された。

統合失調症において、症状と脳の特定の部位の容積や FA との関連については近年注目されるどころであり、最近これに関する報告が増えているが、結果はそれぞれであり、定説はまだない。Skelly らは左鉤状束に陽性尺度と FA との負の相関があると報告している (Skelly et al., 2008)。Sigmundsson らは陰性尺度と左辺縁系の白質容積に負の相関、陽性尺度と基底核の容積に正の相関がみられる、と報告している (Sigmundsson et al., 2001)。また、Paillere-Martinot らは陰性尺度と帯状束の白質容積に負の相関があると報告している (Paillere-Martinot et al., 2001)。Fujiwara らは前帯状束および後部帯状束の FA は統合失調症患者で低下しており、後部帯状束の FA は陽性症状と負の相関がある、と報告している (Fujiwara et al., 2007b)。Mitelman らは、患者群の右半球の FA 低下は陽性尺度が強い人にみられ、陰性尺度が強い人は、両側半球とも FA の低下が目立たない傾向にあったと報告している (Mitelman et al.,

2007)。このように多彩な報告がみられ、白質FAと症状には負の相関がみられる傾向があるが、対象群や手法の違いもあり、未だ一定の説はないといえる。今回の研究の相関解析の結果では、男性患者群では、右脳弓FAと陰性尺度に負の関係の傾向がみられ、女性患者群では左脳弓のFAと陽性尺度に負の関係の傾向がみられ、過去の報告と比較的合致する。統合失調症患者の症状と脳の異常の程度の間連については前述のように、帯状束や鉤状束などの辺縁系白質を主体に報告が散見されるが、脳弓に関連する報告は少ない。脳弓の平均拡散能低下と意味記憶に関連がある、との報告や (Takei et al., 2008)、functional MRIを用いた研究による、海馬と脳弓のfunctional disconnectivity (機能連結障害)の報告などがごく最近みられ (Zhou et al., 2008)、脳弓の異常と統合失調症との関連性が注目されつつあるところである。脳弓とPANSS尺度との関連についての報告は検索する限りみられず、新たな見解であると考えられる。

また年齢や罹患期間、発症年齢などの臨床スコアと統合失調症患者の脳白質のFAとの関連についてもいくつかの報告がみられる。Jonesらは患者群の上縦束に関して、正常者群と比較して有意なFAの低下を認め、さらに正常者群ではFA値と年齢に負の相関を認めたが、患者群ではその傾向はなく、逆に年齢が高いほどFAが高い傾向があり、年齢が上がるにつれて、患者と健常者群のFAの差が縮まった、と報告している。この考察として被験者の検査時の年齢と発症年齢には正の相関がみられ、若年発症の患者は強い何らかの脳白質線維異常があり、それがFAの異常の大きさに現れている可能性を示唆している (Jones et al., 2006)。またKyriakopoulosらは若年発症の統合失調症患者では、両側頭頂葉の灰白質と左中小脳脚の容積低下がみられたことを報告している (Kyriakopoulos et al., 2008)。今回のわれわれの相関解析では、男性において、発症年齢と右鉤状束のFAの正の相関を認めた。これは、右鉤状束は発症年齢が高いほどFAが比較的保たれことになり、若年発症患者ほど、ある部位の神経線維の異常が顕著である傾向がある、という過去の報告を支持する結果といえる。他の線維束ではこのような結果は出ておらず、今回の結果からは、部位によって、白質線維異常の程度と発症年齢の間連とに差異があると考察される。

また、検査時の年齢と男性の右前帯状束および右上後頭前頭束のFAに正の相関がみられ、罹患期間と右前帯状束のFA、右上後頭前頭束のFAに正の相関の傾向を認めた。健常者群では男女とも年齢とFAに相関のみられた白質線維はなかったことと、今回の対象となった患者群では年齢と罹患期間に有意な正の相関がみられたことから、罹患期間とFAに正の相関がみられた可能性が考えられる。この結果からは、罹患期間が長くなると、ある特定の線維のFAは健常者群に近づく、と考察できる。これは、評価した線維は異なるが、前述のJonesらの報告と類似している結果である。発症直後の急性期よりも、その

後の投薬や環境の変化等、何らかの治療後の慢性期、臨床的ないわゆる消耗期から回復期には FA も回復している可能性が考察される。この結果が得られた線維である前帯状束は、統合失調症患者の FA や体積の異常が比較的多く報告されており、統合失調症における異常が比較的認知されている部位でもある。一般的には、健常者の白質 FA と年齢には負の相関がみられる、と報告されている (Abe et al., 2002; Jones et al., 2006)。これとは反対に、帯状束の FA と年齢には弱い正の相関がみられたとの報告もある (Stadlbauer et al., 2008)。今回の研究で対象とした健常者群では年齢と前帯状束および上後頭前頭束の FA との有意な相関はみられなかった。また別の報告では、罹患期間と鉤状束、帯状束の白質容積の関係に関して、罹患期間と共に白質容積は低下する、との結果もみられ (Mori et al., 2007)、白質異常と罹患期間や発症年齢の関連に関しては、まだ統一された見解のないところであり、さらなる検討を要する課題と思われる。

男性患者群の検査時の年齢と左鉤状束の FA には負の相関を認めた。この結果からは、年齢が高いと FA が低下する傾向がみられることになる。Rosenberger らは統合失調症患者の鉤状束の FA は年齢と共に低下する、と報告しており (Rosenberger et al., 2008)、われわれの結果を支持する。前述のように、一般的には、健常者の白質 FA と年齢には負の相関がみられる、とされている (Abe et al., 2002)が、統合失調症患者群と健常者群では年齢と FA の関連に差異がみられるとの報告もみられ (Jones et al., 2006; Rosenberger et al., 2008)、今回の研究結果も年齢と FA との相関は患者群と健常者群で部位により異なる結果となった。ただし、罹患期間と年齢との関連も交絡因子となる可能性がある。今回の研究では探索的研究としてピアソンの相関分析のみを行っている。

また、各線維の FA と臨床スコアとの関連に関する左右差や男女差についての考察は、健常者を対象とした脳科学においては、脳の男女差や左右差についても知られているところである (Huster et al., 2007; Oh et al., 2007; Hsu et al., 2008)。本研究の被験者は全員右利きである。今回の結果では、過去の報告と同様、各線維内でも左右によって臨床スコアとの関連は異なる。既存の報告でも、統合失調症患者の FA に関して、左右による違いに関する報告は多くみられており、解釈はさまざまである。左右を分けた臨床スコアと脳定量的解析における異常との関連について、症状に関しては、過去の報告では、陽性尺度と左鉤状束 FA とに負の相関 (Skelly et al., 2008)、陽性尺度と右半球 FA に負の相関 (Mitelman et al., 2007)、陰性尺度と左辺縁系の白質容積に負の相関 (Sigmundsson et al., 2001)等、ウエクスラー式知能テストと右鉤状束 FA は正の相関、ウエクスラー記憶検査と左鉤状束 FA は正の相関 (Kubicki et al., 2002)等、多彩な報告がみられ、定説はない。今回の研究結果では、男性患者の右脳

弓 FA と陰性尺度に負の相関、女性患者の左脳弓 FA と陽性尺度に負の相関がみられ、症状と各線維の FA との負の相関を示す傾向は、過去の報告に合致しているが、脳弓に特定した白質異常と症状との関連についての報告はなく、また、左右の違いに関しても原因は明らかではない。また、罹患期間や年齢、発症年齢と FA との関連についての過去の報告では、左右別に検討している報告は検索しうる限りではみつからない。今回の結果で右側の線維束に多く相関の傾向が認められたことの原因は明らかではない。統合失調症の脳の左右の違いに関しては、過去には、健常者群で認められる脳定量値の左右差が、統合失調症患者やハイリスク群では減少する傾向があることが報告されている。Kubicki らによれば、鉤状束 FA で健常者群に認められる、左が右より FA が高い左右差（左 > 右）が、患者群では消失していた(Kubicki et al., 2002)との報告や、前帯状束の FA は、健常者群でみられる左が右より FA が高い左右差（左 > 右）が患者群では消失していた(Wang et al., 2004)、さらに多くの白質線維でも健常者群に認められる FA の左右差が患者群では減少または消失していた、との報告がある(Park et al., 2004)。また、統合失調症ハイリスク群では健常者群で認められる、被殻の D2 レセプターの左右差が消失していた(Lee et al., 2008)などの報告がみられる。Normal asymmetry の消失と、片側の線維束のみの FA と臨床スコアとの相関の傾向がみられた今回の結果との関連は明かではないが、統合失調症患者において、何らかの脳の左右の違いに関する変化が認められる背景から、今回の結果も何らかの原因により片側の線維束のみの FA と臨床スコアとの相関の傾向がみられた可能性も考えられる。

今回の研究結果では、男性の上後頭前頭束 FA に関しては、健常者群、患者群共に、左が右より高い（左 > 右）傾向が見られ、その傾向は健常者群に強かった。他の辺縁系線維 FA は、男性群、女性群ともに、患者群、健常者群共、前帯状束は左 > 右、鉤状束は右 > 左、脳弓は健常者群では左 > 右、患者群では右 > 左の傾向であった。

FA が左 > 右の傾向を示した右前帯状束および右鉤状束、右上後頭前頭束と臨床スコアに正の相関がみられたことは、統計解析的に FA の平均値が低い右側の方が、より鋭敏に臨床スコアとの正の相関を検出し得た可能性も考えられる。

また、利き手に関しては、患者群、健常者群ともに、脳灰白質の厚さへの影響がある、との報告(Hamilton et al., 2007)、灰白質の形態の左右差に影響がある、との報告がある。今回の対象は全て右利きであるので、利き手による影響は排除されていると考えられる。

統合失調症患者に関して、投薬と脳の異常との関連についての報告はいくつかみられるが、関連がある、との報告と、関連はない、との報告が混在

しており、定説はまだない。投薬効果の乏しい患者はより FA 低下が目立つ、との報告 (Mitelman et al., 2007) や、左前頭葉白質の FA は投薬量が多いほど高い、との報告 (Minami et al., 2003) などがみられる。また脳弓に関しての統合失調症患者の拡散テンソル tractography を用いた報告では、FA と投薬量との関連に関して、有意な相関なかった、とされている (Kuroki et al., 2006)。Buchsbaum らは投薬開始前の患者群と投薬開始後の患者群との前頭前白質の FA に差はみられなかったと報告している (Buchsbaum et al., 2006)。対象や、手法の違いによっても異なる可能性もあると考える。

FA 低下が統合失調症の発症の原因なのか、発症後の変化なのかは明確には解明されていない。過去の文献から、患者群の年齢と白質の FA は正の相関を示す、との報告 (Jones et al., 2006) がある。反対に、年齢や罹患期間と白質全体の FA は負の相関を示す (Mori et al., 2007)、とも報告されている。今回の結果では、罹患期間と男性の右前帯状束、右上後頭前頭束の FA に正の相関がみられ、罹患後の治療等の変化によって一部の線維の FA は正常群に近づくような変化を示す可能性が考えられた。これらから推察すると、統合失調症患者の白質の FA 異常は、発症早期からみられ、発症後も変化すると考えられる。原因であるか否かは、ハイリスク群などを対象に FA の変化の有無を評価する必要があると考えられ、今後の課題である。

本手法は、拡散テンソル tractography により分画化した白質線維束上に関心領域 (region of interest; ROI) を設定することにより、断層画像に手動で ROI を設定する manual ROI 法に比較して、より客観的に目的とする白質線維上に FA 測定のための ROI 設定を行うことができる方法である。本手法の限界としては、拡散テンソル tractography を描出するための seed および target の設定は手動で行うため、ROI の設定場所により、描出される拡散テンソル tractography は変化することになる。これは、別の観点からすると、目的とする特定の白質線維のみを選択的に抽出できるように ROI 設定することが可能であり、この手法の利点でもある。ROI 設定の際には、3D 撮像による拡散強調画像を軸位断、冠状断、矢状断を用いており、目的とする線維上に安定して ROI を設定することは十分に可能と考える。

拡散 MRI を用いた研究では、FA の他に、拡散異常の指標の一つである mean diffusivity (MD) と統合失調症との関連も報告されている (Jones et al., 2006; Kuroki et al., 2006; Rose et al., 2006)。今回の研究においても、FA と共に MD も測定し、統計解析したが、群間差解析や相関解析の結果は、MD よりも FA の方がより明確に関連が認められたため、MD に関しては今回の結果には呈示していない。

一般的な拡散テンソル解析の注意点としては、現状では、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 (Pierpaoli et al., 1996; Wiegell et al., 2000)。1つのボクセルに1つの ellipsoid を仮定しているためである (図3 1)。

図3 1. 交差線維による FA の問題点

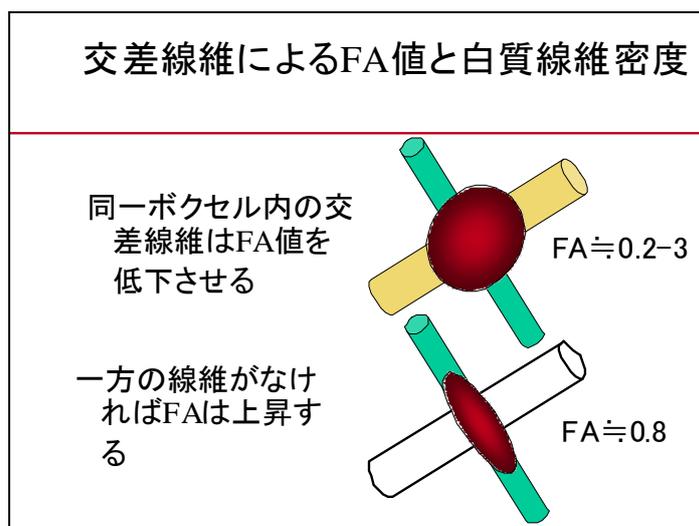


図3 1の説明. 同一ボクセル内に存在する交差線維の影響により、目的とする線維の FA は交差線維のない場合の FA よりも見かけ上、低下する。

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が、FA の定量には帯状回などからのわずか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る、描かれた tract を解剖学的に確認し、FA による定量の結果の解釈には交叉線維に対する考慮も必要と思われる。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、過去の報告を参考にすれば、患者群および健常者群間の FA による定量化の有意差が出難くなることが予想される。これらの交差線維を含む可能性がある白質線維に関し

ても、有意差が検出された部位では、有意差の信憑性は比較的高いと思われる。

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本研究の方法は、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持つ。この手法の限界のひとつとしては、特定の白質路を抽出して評価するため、あらかじめ関心を持ち、予定した線維以外の変化は検出できないことが挙げられる。また、拡散テンソル **tractography** を用いた定量解析の利点としては、**FA** のように白質と灰白質の値が大きく異なる画像上では、**manual ROI** 法による **ROI** 設定では客観性に欠けることが予想されるが、**tract-specific analysis** を用いることにより、より客観的に **ROI** を設定することができる。また画像統計解析の主流の一つである **SPM** による手法は、広く脳全体を評価できる反面、脳弓などの小構造の評価には向かないが、**tract-specific analysis** では、線維束を描出し、ある程度小さい関心領域に関しても **FA** の変化を評価できる、という利点が挙げられる。このように、今回の研究で用いた拡散テンソル **tractography** を用いた定量解析法は、より客観的であり、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。

第Ⅶ章 結論

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の一つである **FA** を半自動的 **ROI** にて定量化する比較的新しい手法を用いて、統合失調症患者の脳辺縁系白質路および上後頭前頭束の **FA** は健常者群と比較して有意に低下する結果が観察された。

非侵襲的な検査である **MRI** 拡散テンソル **tractography** を用いて、特定の白質路を抽出し、統合失調症患者において、白質路の変化の指標である **FA** の低下が観察されたことは、統合失調症患者の客観的なデータを得る手法のひとつとして、**tract-specific analysis** の病態の解明等への応用への期待につながると思われた。加えて臨床スコアと **FA** との関連を示唆する結果が得られたことから、今後のさらなる検討により、治療方針決定、治療効果判定、予後の評価等に拡散テンソル **tractography** 解析が役立てられる可能性も示唆される、と考えた。

また、上後頭前頭束の検討では、この線維の少なくとも一部は、拡散テンソル **tractography** を用いて視床に向かって走行するように描出され、死体脳で報告されている解剖学的な新たな知見を拡散テンソル **tractography** により裏付ける結果が得られた。さらに統合失調症における上前頭後頭束の異常が認められたことは、これまで知られていなかった新たな統合失調症の白質異常部位が本研究により同定され、我々の仮説である、上後頭前頭束が視床前頭回路の一部を構成する線維である可能性を示唆すると考えた。

謝辞

本論文を作成するにあたりご助言ご指導をいただきました東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻放射線医学講座教授大友邦先生、同准教授阿部修先生、同講師増谷佳孝先生、順天堂大学医学部放射線医学講座教授青木茂樹先生、症例および臨床データのご提供ならびに御助言をいただきました精神神経科教授笠井清登先生、同講師山末英典先生をはじめとする東京大学大学院医学系研究科神経精神科の先生方に深謝致します。

放射線診断学講座	大友	邦	先生
同	阿部	修	先生
同	増谷	佳孝	先生
精神神経科学講座	笠井	清登	先生
同	山末	英典	先生
順天堂大学医学部放射線医学講座教授	青木	茂樹	先生

参考文献

Abe, O., Aoki, S., Hayashi, N., Yamada, H., Kunimatsu, A., Mori, H., Yoshikawa, T., Okubo, T., Ohtomo, K., 2002. Normal aging in the central nervous system: quantitative MR diffusion-tensor analysis. *Neurobiol Aging* 23, 433-441.

Abe, O., Yamada, H., Masutani, Y., Aoki, S., Kunimatsu, A., Yamasue, H., Fukuda, R., Kasai, K., Hayashi, N., Masumoto, T., Mori, H., Soma, T., Ohtomo, K., 2004. Amyotrophic lateral sclerosis: diffusion tensor tractography and voxel-based analysis. *NMR Biomed* 17, 411-416.

Agartz, I., Andersson, J.L., Skare, S., 2001. Abnormal brain white matter in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Neuroreport* 12, 2251-2254.

Andrade, R.E., Gasparetto, E.L., Cruz, L.C., Jr., Ferreira, F.B., Domingues, R.C., Marchiori, E., Domingues, R.C., 2007. Evaluation of white matter in patients with multiple sclerosis through diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Arq Neuropsiquiatr* 65, 561-564.

Andreasen, N.C., 1997. The role of the thalamus in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 42, 27-33.

Aoki, S., Iwata, N.K., Masutani, Y., Yoshida, M., Abe, O., Ugawa, Y., Masumoto, T., Mori, H., Hayashi, N., Kabasawa, H., Kwak, S., Takahashi, S., Tsuji, S., Ohtomo, K., 2005a. Quantitative evaluation of the pyramidal tract segmented by diffusion tensor tractography: feasibility study in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Radiat Med* 23, 195-199.

Aoki, S., Iwata, N.K., Masutani, Y., Yoshida, M., Abe, O., Ugawa, Y., Masumoto, T., Mori, H., Hayashi, N., Kabasawa, H., Kwak, S., Takahashi, S., Tsuji, S., Ohtomo, K., 2005b. Quantitative evaluation of the pyramidal tract segmented by diffusion tensor tractography: feasibility study in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Radiat Med* 23, 195-199.

Aoki, S., Masutani, Y., Abe, O., 2007. [Magnetic resonance diffusion tractography in the brain--its application and limitation]. *Brain Nerve* 59, 467-476.

Basser, P.J., Jones, D.K., 2002. Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review. *NMR Biomed* 15, 456-467.

Basser, P.J., Mattiello, J., LeBihan, D., 1994. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 66, 259-267.

Basser, P.J., Pierpaoli, C., 1996. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B* 111, 209-219.

Basser, P.J., Pierpaoli, C., 1998. A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images. *Magn Reson Med* 39, 928-934.

Benes, F.M., 2000. Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 31, 251-269.

Buchsbaum, M.S., Christian, B.T., Lehrer, D.S., Narayanan, T.K., Shi, B., Mantil, J., Kemether, E., Oakes, T.R., Mukherjee, J., 2006. D2/D3 dopamine receptor binding with [F-18]fallypride in thalamus and cortex of patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 85, 232-244.

Burns, J., Job, D., Bastin, M.E., Whalley, H., Macgillivray, T., Johnstone, E.C., Lawrie, S.M., 2003. Structural disconnectivity in schizophrenia: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 182, 439-443.

Catani, M., Howard, R.J., Pajevic, S., Jones, D.K., 2002. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage* 17, 77-94.

Chenevert, T.L., Brunberg, J.A., Pipe, J.G., 1990. Anisotropic diffusion in

human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. *Radiology* 177, 401-405.

Conturo, T.E., Lori, N.F., Cull, T.S., Akbudak, E., Snyder, A.Z., Shimony, J.S., McKinstry, R.C., Burton, H., Raichle, M.E., 1999. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 10422-10427.

Crosby E, H.T., Lauer E, 1962. White matter of the hemisphere, telencephalon. *Correlative anatomy of the nervous system*. MacMillan, New York, pp. 398-409.

Dejerine, J., 1895. *Anatomie des Centres Nerveux*. Rueff et Cie, Paris.

Friston, K.J., 1998. The disconnection hypothesis. *Schizophr Res* 30, 115-125.

Friston, K.J., Frith, C.D., 1995. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clinical neuroscience (New York, N.Y.)* 3, 89-97.

Fujiwara, H., Hirao, K., Namiki, C., Yamada, M., Shimizu, M., Fukuyama, H., Hayashi, T., Murai, T., 2007a. Anterior cingulate pathology and social cognition in schizophrenia: a study of gray matter, white matter and sulcal morphometry. *Neuroimage* 36, 1236-1245.

Fujiwara, H., Namiki, C., Hirao, K., Miyata, J., Shimizu, M., Fukuyama, H., Sawamoto, N., Hayashi, T., Murai, T., 2007b. Anterior and posterior cingulum abnormalities and their association with psychopathology in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Schizophr Res* 95, 215-222.

Goldman-Rakic, P.S., 1994. Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 6, 348-357.

Guo, A.C., MacFall, J.R., Provenzale, J.M., 2002. Multiple sclerosis: diffusion tensor MR imaging for evaluation of normal-appearing white matter. *Radiology* 222, 729-736.

Hamilton, L.S., Narr, K.L., Luders, E., Szeszko, P.R., Thompson, P.M., Bilder, R.M., Toga, A.W., 2007. Asymmetries of cortical thickness: effects of handedness, sex, and schizophrenia. *Neuroreport* 18, 1427-1431.

Hoptman, M.J., Volavka, J., Johnson, G., Weiss, E., Bilder, R.M., Lim, K.O., 2002. Frontal white matter microstructure, aggression, and impulsivity in men with schizophrenia: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 52, 9-14.

Hsu, J.L., Leemans, A., Bai, C.H., Lee, C.H., Tsai, Y.F., Chiu, H.C., Chen, W.H., 2008. Gender differences and age-related white matter changes of the human brain: a diffusion tensor imaging study. *Neuroimage* 39, 566-577.

Huster, R.J., Westerhausen, R., Kreuder, F., Schweiger, E., Wittling, W., 2007. Hemispheric and gender related differences in the midcingulum bundle: A DTI study. *Hum Brain Mapp*.

Iwata, N.K., Aoki, S., Okabe, S., Arai, N., Terao, Y., Kwak, S., Abe, O., Kanazawa, I., Tsuji, S., Ugawa, Y., 2008. Evaluation of corticospinal tracts in ALS with diffusion tensor MRI and brainstem stimulation. *Neurology* 70, 528-532.

Jones, D.K., Catani, M., Pierpaoli, C., Reeves, S.J., Shergill, S.S., O'Sullivan, M., Golesworthy, P., McGuire, P., Horsfield, M.A., Simmons, A., Williams, S.C., Howard, R.J., 2006. Age effects on diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography measures of frontal cortex connections in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 27, 230-238.

Jones, E.G., 1997. Cortical development and thalamic pathology in schizophrenia. *Schizophr Bull* 23, 483-501.

Kay, S.R., Opler, L.A., Spitzer, R.L., Williams, J.B., Fiszbein, A., Gorelick, A., 1991. SCID-PANSS: two-tier diagnostic system for psychotic disorders. *Compr Psychiatry* 32, 355-361.

Kopelman, A., Andreasen, N.C., Nopoulos, P., 2005. Morphology of the

anterior cingulate gyrus in patients with schizophrenia: relationship to typical neuroleptic exposure. *Am J Psychiatry* 162, 1872-1878.

Kubicki, M., McCarley, R., Westin, C.F., Park, H.J., Maier, S., Kikinis, R., Jolesz, F.A., Shenton, M.E., 2005a. A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 41, 15-30.

Kubicki, M., Park, H., Westin, C.F., Nestor, P.G., Mulkern, R.V., Maier, S.E., Niznikiewicz, M., Connor, E.E., Levitt, J.J., Frumin, M., Kikinis, R., Jolesz, F.A., McCarley, R.W., Shenton, M.E., 2005b. DTI and MTR abnormalities in schizophrenia: analysis of white matter integrity. *Neuroimage* 26, 1109-1118.

Kubicki, M., Westin, C.F., Maier, S.E., Frumin, M., Nestor, P.G., Salisbury, D.F., Kikinis, R., Jolesz, F.A., McCarley, R.W., Shenton, M.E., 2002. Uncinate fasciculus findings in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry* 159, 813-820.

Kubicki, M., Westin, C.F., Nestor, P.G., Wible, C.G., Frumin, M., Maier, S.E., Kikinis, R., Jolesz, F.A., McCarley, R.W., Shenton, M.E., 2003. Cingulate fasciculus integrity disruption in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 54, 1171-1180.

Kunimatsu, N., Aoki, S., Kunimatsu, A., Yoshida, M., Abe, O., Yamada, H., Masutani, Y., Kasai, K., Yamasue, H., Ohtsu, H., Ohtomo, K., 2008. Tract-specific Analysis of the Superior Occipitofrontal Fasciculus in Schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 164, 198-205.

Kuroki, N., Kubicki, M., Nestor, P.G., Salisbury, D.F., Park, H.J., Levitt, J.J., Woolston, S., Frumin, M., Niznikiewicz, M., Westin, C.F., Maier, S.E., McCarley, R.W., Shenton, M.E., 2006. Fornix integrity and hippocampal volume in male schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 60, 22-31.

Kyriakopoulos, M., Vyas, N.S., Barker, G.J., Chitnis, X.A., Frangou, S., 2008. A diffusion tensor imaging study of white matter in early-onset schizophrenia. *Biol Psychiatry* 63, 519-523.

Laruelle, M., 1998. Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis. *Q J Nucl Med* 42, 211-221.

Le Bihan, D., van Zijl, P., 2002. From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. *NMR Biomed* 15, 431-434.

Lee, K.J., Lee, J.S., Kim, S.J., Correll, C.U., Wee, H., Yoo, S.Y., Jeong, J.M., Lee, D.S., Lee, S.I., Kwon, J.S., 2008. Loss of asymmetry in D2 receptors of putamen in unaffected family members at increased genetic risk for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 118, 200-208.

Lewis, D.A., Lieberman, J.A., 2000. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron* 28, 325-334.

Lim, K.O., Hedehus, M., Moseley, M., de Crespigny, A., Sullivan, E.V., Pfefferbaum, A., 1999. Compromised white matter tract integrity in schizophrenia inferred from diffusion tensor imaging. *Arch Gen Psychiatry* 56, 367-374.

Makris, N., Papadimitriou, G.M., Sorg, S., Kennedy, D.N., Caviness, V.S., Pandya, D.N., 2007. The occipitofrontal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Neuroimage* 37, 1100-1111.

Minami, T., Nobuhara, K., Okugawa, G., Takase, K., Yoshida, T., Sawada, S., Ha-Kawa, S., Ikeda, K., Kinoshita, T., 2003. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of disruption of regional white matter in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 47, 141-145.

Mitelman, S.A., Torosjan, Y., Newmark, R.E., Schneiderman, J.S., Chu, K.W., Brickman, A.M., Haznedar, M.M., Hazlett, E.A., Tang, C.Y., Shihabuddin, L., Buchsbaum, M.S., 2007. Internal capsule, corpus callosum and long associative fibers in good and poor outcome schizophrenia: a diffusion tensor imaging survey. *Schizophr Res* 92, 211-224.

Mori, S., Kaufmann, W.E., Davatzikos, C., Stieltjes, B., Amodei, L., Fredericksen, K., Pearlson, G.D., Melhem, E.R., Solaiyappan, M., Raymond, G.V., Moser, H.W., van Zijl, P.C., 2002. Imaging cortical association tracts in

the human brain using diffusion-tensor-based axonal tracking. *Magnetic Resonance in Medicine* 47, 215-223.

Mori S, W.S., Nagele-Poetscher LM, van Zijl PC, 2005. *Three-Dimensional Atlas of Brain White Matter Tracts. MRI atlas of human white matter.* Elsevier, Amsterdam, p. 26.

Mori, T., Ohnishi, T., Hashimoto, R., Nemoto, K., Moriguchi, Y., Noguchi, H., Nakabayashi, T., Hori, H., Harada, S., Saitoh, O., Matsuda, H., Kunugi, H., 2007. Progressive changes of white matter integrity in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging. *Psychiatry Res* 154, 133-145.

Oh, J.S., Song, I.C., Lee, J.S., Kang, H., Park, K.S., Kang, E., Lee, D.S., 2007. Tractography-guided statistics (TGIS) in diffusion tensor imaging for the detection of gender difference of fiber integrity in the midsagittal and parasagittal corpora callosa. *Neuroimage* 36, 606-616.

Ohgiya, Y., Oka, M., Hiwatashi, A., Liu, X., Kakimoto, N., Westesson, P.L., Ekholm, S.E., 2007. Diffusion tensor MR imaging of the cervical spinal cord in patients with multiple sclerosis. *Eur Radiol* 17, 2499-2504.

Okugawa, G., Nobuhara, K., Minami, T., Tamagaki, C., Takase, K., Sugimoto, T., Sawada, S., Kinoshita, T., 2004. Subtle disruption of the middle cerebellar peduncles in patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology* 50, 119-123.

Paillere-Martinot, M., Caclin, A., Artiges, E., Poline, J.B., Joliot, M., Mallet, L., Recasens, C., Attar-Levy, D., Martinot, J.L., 2001. Cerebral gray and white matter reductions and clinical correlates in patients with early onset schizophrenia. *Schizophr Res* 50, 19-26.

Park, H.J., Westin, C.F., Kubicki, M., Maier, S.E., Niznikiewicz, M., Baer, A., Frumin, M., Kikinis, R., Jolesz, F.A., McCarley, R.W., Shenton, M.E., 2004. White matter hemisphere asymmetries in healthy subjects and in schizophrenia: a diffusion tensor MRI study. *Neuroimage* 23, 213-223.

Petrides, M., Pandya, D.N., 2006. Efferent association pathways originating

in the caudal prefrontal cortex in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 498, 227-251.

Pierpaoli, C., Jezzard, P., Basser, P.J., Barnett, A., Di Chiro, G., 1996. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 201, 637-648.

Rose, S.E., Chalk, J.B., Janke, A.L., Strudwick, M.W., Windus, L.C., Hannah, D.E., McGrath, J.J., Pantelis, C., Wood, S.J., Mowry, B.J., 2006. Evidence of altered prefrontal-thalamic circuitry in schizophrenia: an optimized diffusion MRI study. *Neuroimage* 32, 16-22.

Rosenberger, G., Kubicki, M., Nestor, P.G., Connor, E., Bushnell, G.B., Markant, D., Niznikiewicz, M., Westin, C.F., Kikinis, R., A, J.S., McCarley, R.W., Shenton, M.E., 2008. Age-related deficits in fronto-temporal connections in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Schizophr Res* 102, 181-188.

Rueda, F., Hygino, L.C., Jr., Domingues, R.C., Vasconcelos, C.C., Papais-Alvarenga, R.M., Gasparetto, E.L., 2008. Diffusion tensor MR imaging evaluation of the corpus callosum of patients with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 66, 449-453.

Schmahmann, J.D., Pandya, D.N., 2007. The complex history of the fronto-occipital fasciculus. *J Hist Neurosci* 16, 362-377.

Sigmundsson, T., Suckling, J., Maier, M., Williams, S., Bullmore, E., Greenwood, K., Fukuda, R., Ron, M., Toone, B., 2001. Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *Am J Psychiatry* 158, 234-243.

Skelly, L.R., Calhoun, V., Meda, S.A., Kim, J., Mathalon, D.H., Pearlson, G.D., 2008. Diffusion tensor imaging in schizophrenia: relationship to symptoms. *Schizophr Res* 98, 157-162.

Stadlbauer, A., Salomonowitz, E., Strunk, G., Hammen, T., Ganslandt, O.,

2008. Quantitative diffusion tensor fiber tracking of age-related changes in the limbic system. *Eur Radiol* 18, 130-137.

Suhara, T., Sudo, Y., Okauchi, T., Maeda, J., Kawabe, K., Suzuki, K., Okubo, Y., Nakashima, Y., Ito, H., Tanada, S., Halldin, C., Farde, L., 1999. Extrastriatal dopamine D2 receptor density and affinity in the human brain measured by 3D PET. *Int J Neuropsychopharmacol* 2, 73-82.

Suzuki, M., Nohara, S., Hagino, H., Kurokawa, K., Yotsutsuji, T., Kawasaki, Y., Takahashi, T., Matsui, M., Watanabe, N., Seto, H., Kurachi, M., 2002. Regional changes in brain gray and white matter in patients with schizophrenia demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Schizophr Res* 55, 41-54.

Takei, K., Yamasue, H., Abe, O., Yamada, H., Inoue, H., Suga, M., Sekita, K., Sasaki, H., Rogers, M., Aoki, S., Kasai, K., 2008. Disrupted integrity of the fornix is associated with impaired memory organization in schizophrenia. *Schizophr Res* 103, 52-61.

Ture, U., Yasargil, M.G., Pait, T.G., 1997. Is there a superior occipitofrontal fasciculus? A microsurgical anatomic study. *Neurosurgery* 40, 1226-1232.

Wang, F., Sun, Z., Cui, L., Du, X., Wang, X., Zhang, H., Cong, Z., Hong, N., Zhang, D., 2004. Anterior cingulum abnormalities in male patients with schizophrenia determined through diffusion tensor imaging. *Am J Psychiatry* 161, 573-575.

Weinberger, D.R., 1997. On localizing schizophrenic neuropathology. *Schizophr Bull* 23, 537-540.

Wiegell, M.R., Larsson, H.B., Wedeen, V.J., 2000. Fiber crossing in human brain depicted with diffusion tensor MR imaging. *Radiology* 217, 897-903.

Wolkin, A., Choi, S.J., Szilagyi, S., Sanfilippo, M., Rotrosen, J.P., Lim, K.O., 2003. Inferior frontal white matter anisotropy and negative symptoms of schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry* 160,

572-574.

Yamasue, H., Iwanami, A., Hirayasu, Y., Yamada, H., Abe, O., Kuroki, N., Fukuda, R., Tsujii, K., Aoki, S., Ohtomo, K., Kato, N., Kasai, K., 2004. Localized volume reduction in prefrontal, temporolimbic, and paralimbic regions in schizophrenia: an MRI parcellation study. *Psychiatry Res* 131, 195-207.

Yasuno, F., Suhara, T., Okubo, Y., Sudo, Y., Inoue, M., Ichimiya, T., Takano, A., Nakayama, K., Halldin, C., Farde, L., 2004. Low dopamine d(2) receptor binding in subregions of the thalamus in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161, 1016-1022.

Zhou, Y., Shu, N., Liu, Y., Song, M., Hao, Y., Liu, H., Yu, C., Liu, Z., Jiang, T., 2008. Altered resting-state functional connectivity and anatomical connectivity of hippocampus in schizophrenia. *Schizophr Res* 100, 120-132.

高橋昭喜, 2005. 脳 MRI 1. 正常解剖 第 2 版, 秀潤社, 東京.

付録：拡散テンソル画像法

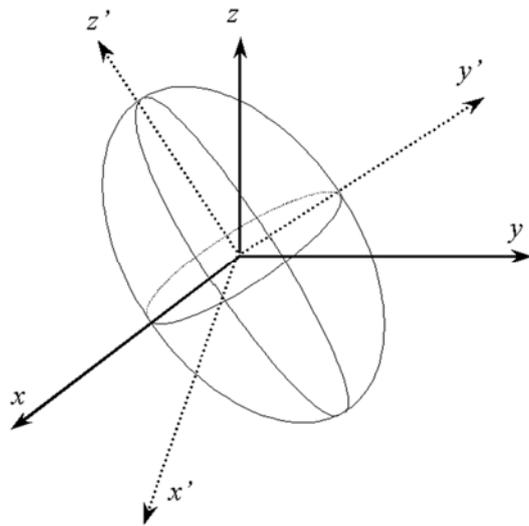
(1) 原理

MRによる拡散強調画像法 (diffusion-weighted imaging: DWI) はその有用性がすでに確立されており、細胞レベルでの物質の拡散という機能的情報を描出可能である。しかし従来の1方向のみの拡散運動検出傾斜磁場 (motion probing gradient: MPG) 印加では、実際には立体的な生体内拡散現象をMR軸に投影しての評価にならざるを得なかった。

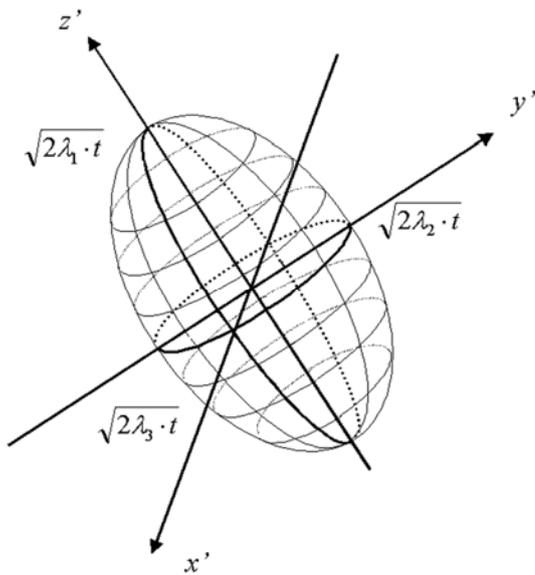
拡散テンソル (diffusion tensor) の概念の導入により、拡散現象をより正確に評価することが可能となり、異方性の評価ならびに異方性を排した純粋な拡散の評価を、臨床MR装置を用いて容易に施行できるようになってきた。

単純な水溶液中における拡散モデルと異なり、生体における拡散は細胞膜や蛋白分子などの障壁のために、その方向による違いが生じる。すなわち脳脊髄の白質神経線維においては、ミエリン鞘の細胞膜が水分子の拡散を制限するために、線維に平行な方向に比べ、垂直な方向の拡散は低下する。このように拡散の方向性に一定の制限がある状態を異方性拡散 (anisotropic diffusion)、水溶液中のように3次的に全方向に等しい状態を等方性拡散 (isotropic diffusion) と呼ぶ。この特定の方向によって拡散が異なるという性質を拡散異方性 (diffusion anisotropy) という (青木茂樹, 他, 2005)。

水溶液中のような等方性拡散の計測においては、従来の拡散強調画像法で行われてきたように運動検出傾斜磁場 (motion probing gradient: MPG) を1方向与えれば十分である。しかしながら、実際の生体内は前述のごとく等方性拡散ではありえないので、MPGを加えた1方向のみを計測するだけでは、立体的な生体内拡散現象をMR軸に投影しての評価となり、正確な拡散を評価したことにはならない。あるボクセルを原点とすると、原点に存在する物質がガウス分布に従って拡散する場合、一定時間後には楕円体によって示される領域内に存在すると理解される (拡散の確率密度分布) (Basser et al., 1994)。この楕円体に直交する3軸が基本軸となるが、この軸は必ずしも観察座標系に一致しない。このため通常のMR装置軸 (観察座標系) に対する対象の固定方向により測定値の再現性が低下し、同一対象内であっても撮像時期が異なると比較が困難になる原因となる (図 1A) (阿部修, 他, 2000)。



A



B

図1 拡散テンソルの楕円体 (ellipsoid) 表示

A : MR 座標軸(xyz)と拡散テンソル楕円体基本軸(x'y'z')の関係

B : 基本軸と楕円体の関係

基本軸はボクセル毎によって異なる。基本軸との交点はそれぞれ根平均二乗距離に一致する (詳細は本文参照)。

以上の拡散異方性を定量的に扱うべく、1994年に「拡散テンソル」の概念が Bassar らによって MR 拡散画像の分野に導入された(Bassar et al., 1994)。テンソルとは座標変換の際にある決まった変換法則を満たすものの総称

であり、簡便に言えば行列の概念を拡大したものである。

スカラは大きさのみを持ち、大きさ、密度、速さなどがその例である。ベクトルは大きさと方向を持ち、力、運動量、速度などが例である。これらに対して、テンソルも大きさと方向を持つが、方向は1つではなく、各方向について独立した成分を持つ。3次元空間におけるベクトルが3つの成分をもつのに対し、テンソルは $3 \times 3 = 9$ つの成分により定義される。すなわち

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{yx} & D_{zx} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{zy} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

ここで、 $D_{xy} = D_{yx}$ 、 $D_{yz} = D_{zy}$ 、 $D_{zx} = D_{xz}$ 、すなわち空間的に対称であるとして差し支えないので、

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{zx} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad (1)$$

と6つの独立成分からなる対称行列で表現できる。これらの各成分は、それぞれ添字の方向にMPGを印加した場合のADCに相当する。

一般的に拡散する物質に対して、MPGの印加方向 $\mathbf{G} = \begin{pmatrix} G_x \\ G_y \\ G_z \end{pmatrix}$ により得

られるあるボクセルの信号値 S は、MPG印加のない場合の信号値を S_0 とすると次の式で与えられる。

$$S = S_0 \exp(-b\mathbf{G}^T \mathbf{D} \mathbf{G}) \quad (2)$$

ここで b はパルスシーケンスにより決まる定数で、いわゆる b 値 (b factor) と呼ばれる。この式(1)、(2)により D_{xx} 、 D_{yy} 、 D_{zz} 、 D_{xy} 、 D_{yz} 、 D_{zx} を

解とする一次方程式を得ることができる。すなわち、

$$\begin{aligned}
 \ln \frac{S}{S_0} &= -b \mathbf{G}^T \mathbf{D} \mathbf{G} = -b (G_x \quad G_y \quad G_z) \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{zx} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} G_x \\ G_y \\ G_z \end{pmatrix} \\
 &= -b (G_x^2 D_{xx} + G_y^2 D_{yy} + G_z^2 D_{zz} + 2G_x G_y D_{xy} + 2G_y G_z D_{yz} + 2G_z G_x D_{zx}) \\
 &= -b \begin{pmatrix} G_x^2 & G_y^2 & G_z^2 & 2G_x G_y & 2G_y G_z & 2G_z G_x \end{pmatrix} \begin{pmatrix} D_{xx} \\ D_{yy} \\ D_{zz} \\ D_{xy} \\ D_{yz} \\ D_{zx} \end{pmatrix} \quad (3)
 \end{aligned}$$

拡散テンソルの成分となる未知数が6つあるので、この連立方程式が成立するためには少なくとも6つの式、すなわち6方向のMPG印加とそれに対応する画像と、MPG印加のない場合の画像、すなわちT2強調画像が必要となる(図2A~G)(Basser and Pierpaoli, 1998)。具体的にはMPGを少なくとも6通りに印加して、MPGを印加しないT2強調画像の撮像と合わせて7通りの画像を得る。MR装置によってその印加パターンは様々だが、単位ベクトルで表現すると例えば $(G_x, G_y, G_z) = (1/\sqrt{2}, 0, 1/\sqrt{2}), (-1/\sqrt{2}, 0, 1/\sqrt{2}), (0, 1/\sqrt{2}, 1/\sqrt{2}), (0, 1/\sqrt{2}, -1/\sqrt{2}), (1/\sqrt{2}, 1/\sqrt{2}, 0), (-1/\sqrt{2}, 1/\sqrt{2}, 0)$ のように対称に印加するなどの手法が採られる。最近ではMR装置により13方向や55方向などといった多軸のDTIも撮像可能であるが、この場合は方程式の数が解の数を上回ることとなり、最小二乗法による近似によって成分を決定することになる(増谷佳孝, 他, 2002)。

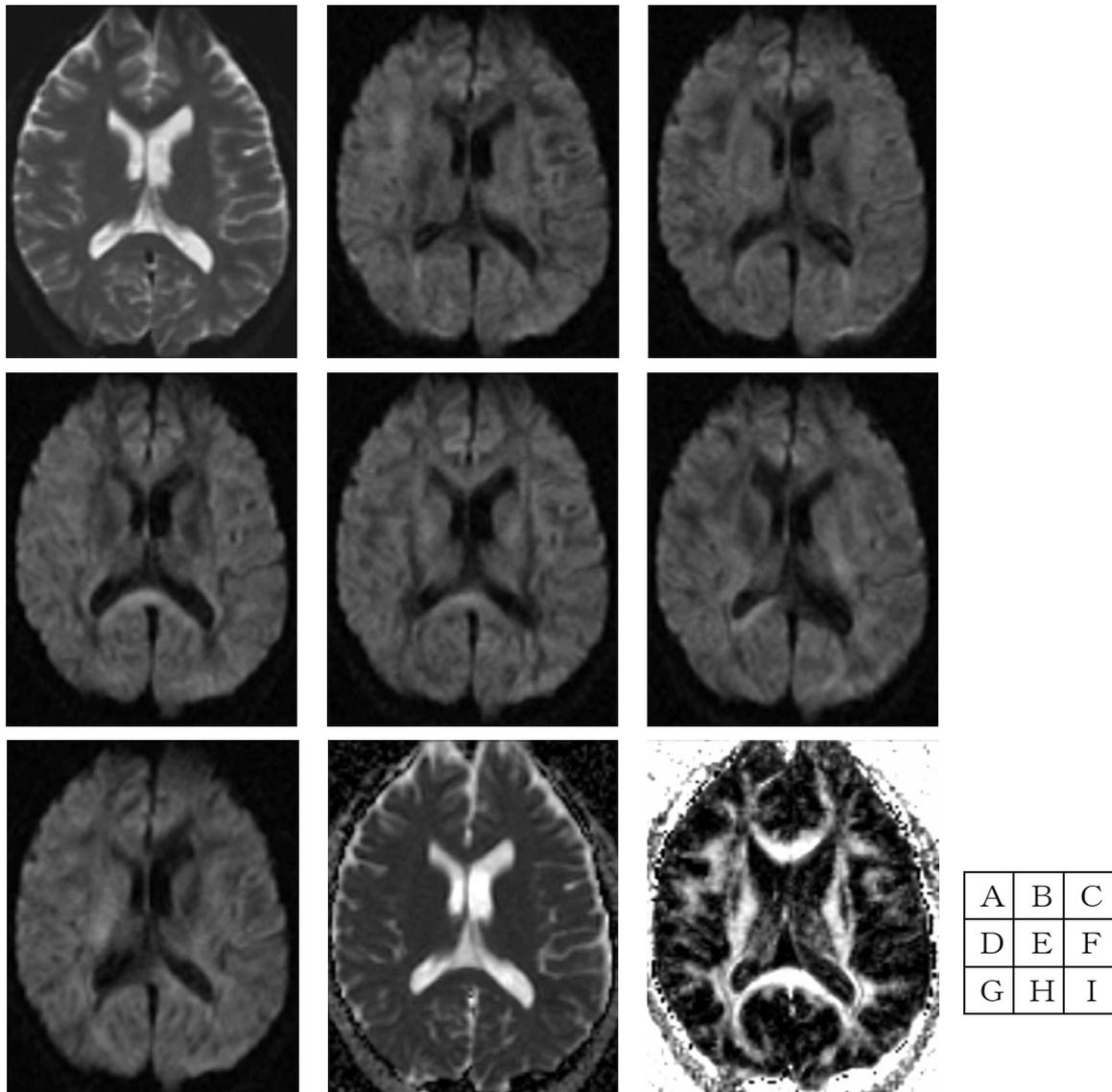


図2 拡散テンソル元画像と計算画像、32歳男性健常例
(SE-EPI、TR/TE=5000/102ms、 $b=500\text{s/mm}^2$ 、4回加算)

A : T2 強調画像

B~G : 6方向にMPGを印加することにより得られた拡散強調画像

H : A~Gの画像をボクセル毎に計算することにより得られたADC計算画像

I : A~Gの画像をボクセル毎に計算することにより得られたFA計算画像

(2) 画像表示法

以上のように決定された拡散テンソルは、MR座標軸における「みかけの」拡散テンソルに相当し、ボクセル毎に異なっている。この拡散テンソルに対し対角化 (diagonalization) を施すことで、拡散テンソルの直交する基本軸における主方向および主方向の拡散係数が、それぞれ対応する固有ベクトル

(eigenvector) および固有値 (eigenvalue) として一義に得られる。固有値 (固有方程式における変数) を λ とすると、固有方程式は恒等行列を \mathbf{E} として、行列式を用いて

$$|\lambda\mathbf{E} - \mathbf{D}| = \begin{vmatrix} \lambda - D_{xx} & -D_{xy} & -D_{zx} \\ -D_{xy} & \lambda - D_{yy} & -D_{yz} \\ -D_{zx} & -D_{yz} & \lambda - D_{zz} \end{vmatrix} = 0 \quad (4)$$

で表される。実際の固有値を λ_1 、 λ_2 、 λ_3 とすると

$$(\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3), (\lambda - \lambda_1)(\lambda - \lambda_2)(\lambda - \lambda_3) = 0 \quad (5)$$

と表現できる。この固有値を用いると、前述の拡散テンソル楕円体は

$$\left(\frac{x'}{\sqrt{2\lambda_1 t}}\right)^2 + \left(\frac{y'}{\sqrt{2\lambda_2 t}}\right)^2 + \left(\frac{z'}{\sqrt{2\lambda_3 t}}\right)^2 = 1 \quad (6)$$

という式で表現できる。この楕円体と基本軸($x'y'z'$)との交点は拡散に要した時間 (拡散時間) t を用いると、それぞれ $\sqrt{2\lambda_1 t}$ 、 $\sqrt{2\lambda_2 t}$ 、 $\sqrt{2\lambda_3 t}$ となる。

これは物質が時間 t に拡散した根平均二乗距離に一致する (図 1B)。

さて、式(3)、(4)を開いて変数 λ の係数を比較すると

$$I_1 = D_{xx} + D_{yy} + D_{zz} = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (7)$$

$$I_2 = \begin{vmatrix} D_{xx} & D_{xy} \\ D_{xy} & D_{yy} \end{vmatrix} + \begin{vmatrix} D_{yy} & D_{yz} \\ D_{yz} & D_{zz} \end{vmatrix} + \begin{vmatrix} D_{zz} & D_{zx} \\ D_{zx} & D_{xx} \end{vmatrix} = \lambda_1\lambda_2 + \lambda_2\lambda_3 + \lambda_3\lambda_1 \quad (8)$$

$$I_3 = \begin{vmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{zx} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{yz} & D_{zz} \end{vmatrix} = \lambda_1\lambda_2\lambda_3 \quad (9)$$

という 3つの関係式が導かれる。拡散テンソル \mathbf{D} が MR 装置の観察

座標系と物質の位置関係に依存する量であるのに対し、これら I_1 、 I_2 、 I_3 は不変量 (tensor invariance) と呼ばれ、MR 装置の観察座標系に依存しないボクセル固有のスカラ量である。臨床的にはみかけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient: ADC、平均拡散能 mean diffusivity: MD とほぼ同義) を反映する、不変量 $I_1/3$ を信号強度に置き換えた画像 (いわゆる trace 画像、ADC 計算画像) がよく用いられる (図 2H)。すなわち、

$$Tr(\mathbf{D}) = D_{xx} + D_{yy} + D_{zz} = I_1 \quad (10)$$

$$ADC = \frac{I_1}{3} = \frac{D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}}{3} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (11)$$

となる。これは固有値の相加平均にほかならず、また MPG を x 軸、y 軸、z 軸それぞれ単独に印加した場合の拡散係数 (D_{xx} 、 D_{yy} 、 D_{zz}) の相加平均にも相当する。ADC からは組織の本来の拡散異方性は排除され、梗塞や腫瘍などによる病変部についての拡散について評価可能となる。この等式からわかるように、拡散テンソルの対角成分が求まれば、全ての成分が判らなくても、ADC を求めることは可能である。

上記とは逆に拡散異方性を反映する指標として代表的なものに fractional anisotropy (FA) がある (Basser et al., 1994)。これは 3 次元的に全ての方向に拡散する状態、すなわち等方性拡散からどれだけ外れているかを示し、やはり不変量 I_1 、 I_2 、 I_3 を用いて FA 画像として表示することが可能である (図 2I)。FA の定義は次式で表される。

$$FA = \sqrt{\frac{3 \cdot (\lambda_1 - I_1/3)^2 + (\lambda_2 - I_1/3)^2 + (\lambda_3 - I_1/3)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \left(= \sqrt{\frac{I_1^2 - 3I_2}{I_1^2 - 2I_2}} \right) \quad (12)$$

この定義から理解されるように、FA は ADC と異なり無名数であり、等方性拡散の場合は $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3 = I_1/3$ となり $FA = 0$ 、異方性が極めて大きい場合は、 $\lambda_1 \doteq I_1 \gg \lambda_2 \geq \lambda_3 \doteq 0$ となり $FA \doteq 1$ となる。白質線維のように拡散に一定の方向性がある状態、すなわち異方性拡散を評価するためには適切な指標となりうると考えられる。

付録内の参考文献

Basser, P.J., Mattiello, J., LeBihan, D.,1994. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 66, 259-267.

Basser, P.J., Pierpaoli, C.,1998. A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images. *Magn Reson Med* 39, 928-934.

Lewis, D.A., Lieberman, J.A.,2000. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron* 28, 325-334.

青木茂樹, 阿部修, 増谷佳孝. 新版 これでわかる拡散 MRI. 東京: 秀潤社, 2005.

阿部修, 山田晴耕, 大久保敏之, 林直人, 大友邦, 梶沢宏之, 他. 2000. 拡散強調画像とテンソル. *日本磁気共鳴医学会雑誌* 20, 272-290.

増谷佳孝, 阿部修, 青木茂樹, 森壘, 増本智彦, 吉川健啓, 他. 2002. MR 拡散テンソル画像の解析による脳白質神経線維追跡 追跡の信頼性を考慮した選択的 Tractography. *日本医用画像工学会誌* 20, 584-591.