



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	拡散尖度画像を用いた統合失調症の白質構造変化について [全文の要約]
Author(s)	成田, 尚
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号 : 2224 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12120号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61868
Type	doctoral thesis
File Information	Hisashi_Narita_summary.pdf



学位論文（要約）

拡散尖度画像を用いた統合失調症の白質構造変化について

(Mean kurtosis alterations of cerebral white matter in patients with schizophrenia revealed by diffusion kurtosis imaging.)

2016年3月

北海道大学

成田 尚

学位論文（要約）

拡散尖度画像を用いた統合失調症の白質構造変化について

(Mean kurtosis alterations of cerebral white matter in patients with schizophrenia revealed by diffusion kurtosis imaging.)

2016年3月

北海道大学

成田 尚

統合失調症は多くは青年期に発症し、幻聴や妄想を特徴とし慢性に進行する精神疾患である。その有病率は人口の 0.30～0.66%と報告されており頻度の高い疾患であるが¹、その病因については未だ明らかでないところが多い。その発症機序の一つと考えられている、前頭側頭葉における神経発達障害仮説²に基づき、統合失調症の脳白質に着目した多くの研究が行われている。

拡散テンソル画像(diffusion tensor imaging : DTI) は非侵襲的に脳白質の微細構造を評価できる磁気共鳴画像 (MRI) の手法の一つである³。統合失調症を対象として、DTI を用いて白質の構造異常を検討した報告は数多く存在しており⁴、前頭葉^{5,6}、鉤状束^{7,8}、脳梁^{9,10}、小脳脚¹¹での異常が報告されている。また白質の構造異常と統合失調症の陽性症状との相関についての報告も複数存在する^{12,13}。しかし、その報告にはばらつきも大きく、未だ一定の見解には至っていないのが現状である。

DTI は、ガウス分布 (正規分布) を前提として脳内の水分子の挙動を測定することで、白質の構造異常を検出するものである¹⁴。生体内の水分子の拡散は、生体内の神経線維方向に沿って大きくなる。DTI では、この線維走行に依存する拡散異方性を定量的に評価することができると考えられている (図 1-1、2)。

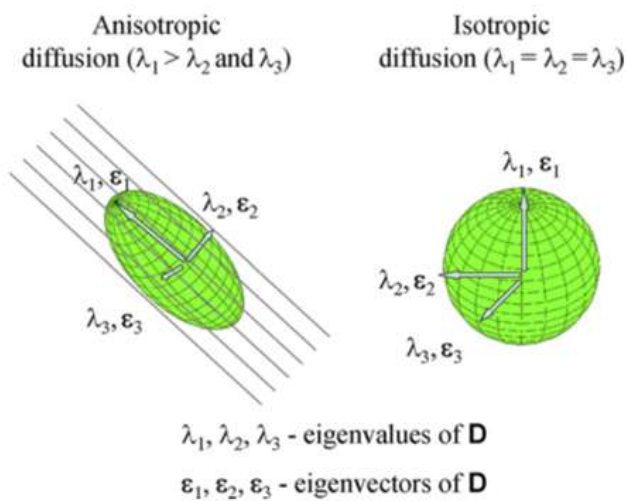


図 1-1 拡散異方性の概念図

DTI では最低 6 方向軸以上の拡散強調画像の情報からテンソルを用いて、3 次元の拡散楕円を単位画素ごとに算出する。3 次元の楕円が示すものは、拡散の程度（速度）、拡散の様式（異方性、等方性）、異方性拡散の 3 次元の方向性である。得られたテンソルを対角化することで、楕円の形状と方向を規定する 6 つのパラメータを得ることができる。楕円の形状を規定する長さを示す 3 つの値を固有値、楕円の方向性を規定する 3 つのベクトルを固有ベクトルと呼ぶ¹⁵。

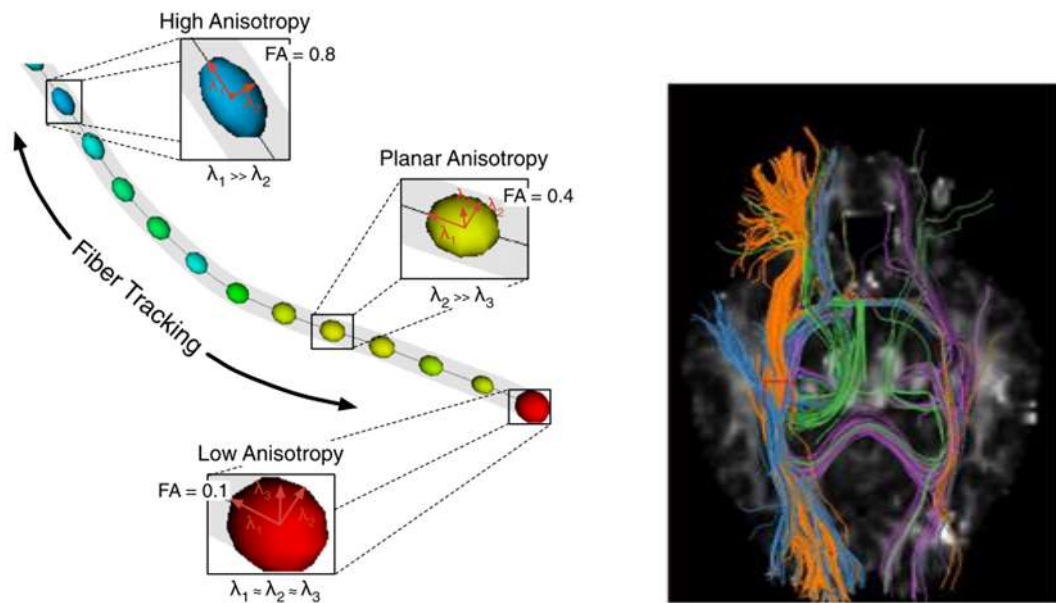


図 1-2 拡散テンソルの追跡軌跡

固有値は異方性の程度を示す指標の算出、固有ベクトルは神経繊維束の走行の 3 次元での可視化、にそれぞれ用いられる。追跡アルゴリズムを用いて脳全体での神経繊維束の走行パターンを三次元で可視化することができる¹⁶。

いくつか存在する DTI パラメータにおいて、異方性を示す尺度として fractional anisotropy (FA) が最も一般的に使用されている¹⁷。FA は以下の (式 1) によって定義される。

$$(式 1) \quad FA = \sqrt{\frac{3}{2} \frac{(\lambda_1 - \hat{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \hat{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \hat{\lambda})^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

FA は 0 から 1 の間の値をとり、FA 値が小さいほどその拡散が円形に近いことを表す。FA 値の低下が認められた場合の考えられる原因として、ニューロンの因子として軸索密度の低下、軸索の損傷や浮腫が、グリアの因子としては髄鞘化の障害や髄鞘の浮腫があげられている¹⁶。

しかしながら、生体内での水分子の挙動は、その近傍にある微小構造の存在のためガウス分布によらないと考えられており、近年の研究でガウス分布を前提とした DTI は白質構造の評価に適切ではない可能性が示唆されている¹⁸⁻²¹。また、神経線維の走行が交差する部分では、FA 値はボクセルあたりの数値が低く算出されることが知られている²¹。その結果、神経線維の交差部と神経線維に変

性が起きている領域では、FA 値が近似する場合があることも明らかとなっている²¹。

そこで近年、非ガウス分布を前提として解析可能な新規の撮像法が提唱されている。Diffusion spectrum imaging²²や Q-space imaging²³といった手法が確立されてきた。しかし、これらの手法はより長い撮像時間や、より高性能のMRI 装置が必要であることから、一般の臨床への導入は困難と考えられている。

拡散尖度画像 (diffusion kurtosis imaging : DKI) は非正規分布を前提としてを行う撮像法の一つであり、比較的短時間で、一般的に臨床に用いられているMRI 装置で撮像が可能なものである。DKI では、分子拡散の制限や空間的非一様性により、信号減衰が単一指数関数から乖離する度合いを2次項として計算する。(図1-3)。DKI では従来のDTI で取得可能な指標に加え、mean kurtosis (MK)、axial kurtosis (AK)、radial kurtosis (RK)といった拡散尖度画像に特徴的な指標も取得できる¹⁹。またその代表的な指標であるMK 値は以下の(式2)によって定義されている。

(式2)

$$MK = (1/n) \sum_i^n (K_{app})_i$$

三次元

$$S(\mathbf{n}, b) = S_0 \text{Exp} \left(-b D_{\mathbf{n}, app} + \frac{1}{6} b^2 D_{\mathbf{n}, app}^2 K_{\mathbf{n}, app} \right)$$

$$D_{\mathbf{n}, app} = \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 n_i n_j D_{ij}$$

$$K_{\mathbf{n}, app} = \frac{MD^2}{D_{\mathbf{n}, app}^2} \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 \sum_{k=1}^3 \sum_{l=1}^3 n_i n_j n_k n_l W_{ijkl}$$

$\mathbf{n}$: b-vector の単位ベクトル
 b : b-vector の絶対値
MD : mean diffusivity

D_{ij} : 拡散テンソル2階対称(未知数6)
 b 2点, 6軸以上必要

W_{ijkl} : 尖度テンソル4階対称(未知数15)
 b 3点, 15軸以上必要

図1-3 Diffusion kurtosis imaging (DKI) の解析方法の原理

3次元空間での方向性を考慮すると、4階対称の尖度テンソルを計算する必要があり、多くのb-vectorを変化させた計算が必要となる¹⁹。

DKI はガウス分布に基づくものではないため、白質構造においてより正確な評価が可能であると考えられている^{19, 24-27}。実際に脳腫瘍 (glioma)^{25, 28}やパーキンソン病^{29, 30}、アルツハイマー型認知症³¹においてDKIを用いた研究が行われており、各疾患の病理学的変化に関して、従来のDTIの結果より高い感度及び特異度を示したことが報告されている。

統合失調症において、DKI を用いて白質構造異常について検討した研究は我々の知る限り、これまでに原著論文が一つあるのみである³²。この研究では、tract-based spatial statistics (TBSS)³³を用いて、統合失調症患者と健常者の MK 値、AK 値、RK 値を比較し、前頭前野など神経線維の交差部が多く存在する領域において DKI のパラメータがより高い感度で白質の構造異常を検出したと報告されている。しかしながら、DKI パラメータと統合失調症の臨床症状の相関を検討したものは、これまでに報告がない。

そこで今回我々は、統合失調症群において、DKI の最も代表的な指標である MK 値と臨床症状の相関を検討することを目的とした。統合失調症群と健常者群での MK 値の比較には、大脳白質全域での探索的な検出を目的に voxel-based analysis (VBA)を用いた。両群で差を認めた部位を関心領域とし、関心領域内の MK 値と統合失調症の臨床症状、特に臨床上問題となる幻聴や妄想といった陽性症状の重症度との相関について検討した。また、同様の解析を DTI の指標である FA 値に関しても行い、両者の結果を比較した。我々は、MK 値を用いた解析は、FA 値を用いる場合と比較して、より広範な領域における白質異常を検出し、より高い臨床症状との相関を認めることを想定している。

本研究では Philips 社の 3 テスラの MRI を用いて、統合失調症患者 31 名と年齢、性別、利き手を適合させた健常者 31 名において撮像を行い、MK 値および FA 値を抽出した。その後、VBA を用いて、FA 値及び MK 値の群間差をボクセル毎に t 検定で検討した。family-wise error 法を用いて多重比較補正を行い、P 値 < 0.05 を有意水準とした。また、前述の解析により有意差を認めた白質の領域を関心領域として、関心領域内の FA 値および MK 値と、統合失調症の臨床症状の相関について解析を行った。統合失調症の臨床症状は、the positive and negative syndrome scale (PANSS) を用いて評価し、陽性尺度・陰性尺度・総合精神病理尺度の三つの下位尺度を指標とした。Bonferroni 法により多重比較補正を行い、P 値 < $0.05/3=0.017$ を有意水準とした。その結果、MK 値では左辺縁葉、左前頭葉、左頭頂葉、左上縦束、右後部放線冠、右前部放線冠、右上縦束、右大脳白質(sub-lober)の領域において、FA 値では左前部放線冠、右前部放線冠の領域において、統合失調症の MK 値また FA 値が健常者と比較して有意に低下していた。また、これらの領域の MK 値または FA 値と PANSS の下位尺度の相関の検討では、左上縦束の MK 値と陽性症状の重症度との有意な負の相関 ($r=-0.451$, $p=0.011$) を認めた。FA 値の関心領域と PANSS の下位尺度との相関では、いずれの領域でも有意な相関は認めなかった。さらに、左上縦束の MK 値と PANSS の陽性症状を構成する 7 つの下位項目との相関について、また、全関心領

域の MK 値または FA 値と年齢、罹病期間、薬剤使用量との相関についても同様の解析を行った。有意水準は P 値 <0.05 （多重比較補正なし）とした。その結果、左上縦束の MK 値と幻覚による行動、興奮、猜疑心、敵意の重症度の間に負の有意な相関を認めた。FA 値ではいずれの領域においても有意な相関は認めなかった。また MK 値、FA 値いずれも年齢、罹病期間、薬剤使用量との間に有意な相関は認めなかった。

本研究から、DKI によって得られる MK 値は、従来の DTI の指標と比較して、白質の構造異常をより高い感度で検出できる可能性があること、統合失調症の臨床症状とのより強い相関が認められる可能性があることが示唆された。