

# 論文の内容の要旨

論文題目 拡散テンソルtractographyを用いた統合失調症における大脳辺縁系白質路の定量的解析

指導教員 大友 邦 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成17年4月入学

医学博士課程

生体物理医学専攻

國松 奈津子

## I. 研究の背景と目的

拡散テンソル tractography (diffusion tensor tractography; DTT) は、白質線維の方向に依存する水の拡散のしやすさの違い（拡散異方性）を利用して、非侵襲的に脳白質線維を描出し得る比較的新しい方法である。拡散異方性のスカラ量の一つとして fractional anisotropy (FA) が用いられ、その定量値の変化は、白質線維の質的・量的な変化と関連していると考えられている。また拡散異方性を3次元的に利用し、脳白質路を追跡していく tractography により、目的とする白質線維束を個々に描出することが可能となる。

統合失調症は、ドパミン仮説を軸として様々な手法による病因解析が試みられているが、その病因は未だ明らかではない。最近の研究では、辺縁系の線維連絡や

視床前頭回路系の変化等、線維連絡の異常が注目され、MRI、PET等、画像を用いた研究も盛んに行われている。脳の各部位の拡散異方性の解析研究は、脳異常の定量的解析の主流の一つであるが、その中でもDTTを用いる手法は、特定の線維を抽出し、恣意を減らした方法で脳の各部位の拡散異方性を定量的に解析できる。

これらを背景として、本研究の目的は、DTTを用いた、1. 統合失調症における大脳辺縁系白質路の定量的解析、2. 視床前頭回路系との関連が示唆される上後頭前頭束 (SOFF) の描出および、統合失調症における、DTT上のSOFFの定量的解析、3. 大脳辺縁系白質路およびSOFFのFAと臨床スコアの関連の有無の探索、とした。

## II. 統合失調症における大脳辺縁系の定量的解析

### 目的

大脳辺縁系白質路FAの定量的解析により、患者群と健常者群の差異の有無を検討する。

### 対象と方法

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 名および、年齢を合わせた男女各 20 名の健常成人に対して、拡散テンソル画像を 1.5T MR 装置にて撮像し、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>)を用いて帯状束、脳弓、鉤状束、皮質脊髄路、脳梁に相当する DTT を作成し、描かれた tract 上の FA を計測した。DTT を用いた半自動的 ROI 解析の手法により、描かれた tract 上に ROI を設定、FA を計測した。健常者群および患者群間で各部位の FA の群間差の有無を、有意差  $p = 0.025 (0.05 / 2)$  として t 検定により検討した。

## 結果

男女共に、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 (表 1、2)。

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

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

### Ⅲ. 大脳辺縁系の FA と臨床スコアとの相関解析

#### 目的

大脳辺縁系の FA と臨床スコアとの関連の有無を評価する。

#### 対象と方法

対象は第Ⅱ章と同様。男女別々に、各部位の FA 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、有意水準  $p = 0.05$  として統計的有意差の解析を行った。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。健常者群は年齢と FA の相関のみ検討した。

#### 結果

男性患者群の各変数と各部位の FA の相関のある部位および男性健常者群の年齢と各部位の FA の相関のある部位を表 3 に示した。女性患者群では、左脳弓の FA と陽性尺度の FA のみに負の関係の傾向がみられた ( $r = -0.428$ ,  $p = 0.0591$ )。

男女とも健常者群の年齢と FA とに相関はなかった。

表 3. 男性患者群大脳辺縁系 FA と臨床スコアと相関または相関の傾向がみられた部位、相関係数、p 値

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

#### IV. 統合失調症における SOFF の定量解析

##### 目的

拡散テンソル tractography を用いて SOFF を描出し、その走行を評価し、

FA の定量的解析により、患者群と健常者群の差異の有無を検討する。

## 対象と方法

男性統合失調症患者 19 名および男性健常者 20 名に対して、第 II 章と同様の手法により、SOFF に相当する DTT を作成し、描かれた tract 上で FA を計測し群間差解析を行った。

## 結果

DTT による SOFF は、前頭葉白質から視床の背側に投射されるように描出された。左右とも SOFF の FA は患者群で有意な低下を示した (表 4)。

表 4. 患者群および健常者群の SOFF の 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

## V. SOFF の FA と臨床スコアとの相関解析

### 目的

SOFF の FA と、臨床スコアとの相関の有無を評価する。

## 対象と方法

対象は第IV章と同様。第IV章で検討した左右 SOFF の FA と第III章と同様の各臨床スコアとの相関を統計学的に解析した。これらの各変数と左右 SOFF の 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。健常者群は年齢と FA との相関のみ検討した。

## 結果

患者群の右 SOFF の FA と年齢に正の相関、罹患期間に正の相関の傾向がみられた (表 5)。健常者群の FA と年齢に有意な相関はなかった。

表 5. 患者群 SOFF FA と相関または相関の傾向がみられた臨床スコア、相関係数、

p 値

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

## VI. 考察

統合失調症において、前帯状束をはじめ、脳のある特定部位の白質線維の FA の低下等、白質の異常が報告されている。今回の研究では、非侵襲的な手法で前帯状束、脳弓、鉤状束に患者群の FA に有意な低下を認めた。これは、過去に報告されている、大脳辺縁系の線維連絡が統合失調症の病態の一部に関与するという説を支持するものと考えた。また臨床スコアと FA との関連に関しては、男性の罹患期間および年齢と右前帯状束および右 SOFF の FA に正の相関、発症年齢と右鉤状束の FA の正の相関、年齢と左鉤状束の FA に負の相関を認め、男性の右脳弓 FA と陰性尺度に負の相関、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。臨床症状や罹患期間、発症年齢と脳の定量的解析結果の関連については、最近注目されており、報告も多いが結果はそれぞれである。今回の結果では、報告の少ない脳弓 FA に関して臨床症状と FA との関連を認め、罹患期間や年齢、発症年齢と FA との関連は過去の報告と比較的合致していた。

また、統合失調症患者における視床前頭回路異常についてのいくつかの報告がみられ、背側前頭前皮質に関連した認知機能低下、視床のドーパミンレセプター機能低下などが報告されているが、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。最近の死体脳を用いた研究で、SOFF 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、との報告がある。こ

れに基づき、我々は、SOFF が視床前頭回路を構成する線維の一部である可能性を考慮し、DTT を用いて SOFF を抽出し、SOFF の FA を測定し、統合失調症患者群の FA 低下を認めた。Tract-specific analysis を用いたことにより、この線維の解剖学的位置を確認でき、恣意を出来る限り減らした方法で FA の検討が出来た。

## VII. 結論

DTT により分画化した白質路の拡散異方性の示標 (FA) を半自動的 ROI にて定量化する手法により、統合失調症患者の脳辺縁系白質路では健常者より FA が有意に低下することが観察された。

非侵襲的な検査である本手法にて統合失調症患者の特定の白質線維拡散能異常を認めたことから、脳の客観的データを得る手法として、tract-specific analysis の今後の臨床応用が期待できると思われた。SOFF の検討では、解剖学的な走行を DTT により三次元的に描出し評価できた。さらに、統合失調症における SOFF の FA 低下を認めたことは、統合失調症における新たな白質異常部位を見出せた、といえる。また相関解析で臨床スコアと FA との関係が示唆されたことに基づき、統合失調症の病態解明や治療効果判定等に本手法が役立てられる可能性が示唆された。