

## 論文の内容の要旨

論文題目

Alzheimer病における後部帯状束の拡散テンソル解析：

他の臨床・画像指標との比較

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

氏名 中田 安浩

### <要旨>

【背景】 頭部領域のMRIにおいて拡散テンソル画像では細胞レベルでの物質の拡散の固有値および固有ベクトルを求めることができ、これらから求められるmean diffusivity (MD) や fractional anisotropy (FA) などの拡散テンソルパラメータは物質固有の値として評価、比較ができる。様々な精神神経疾患において拡散テンソル解析を行うことで、従来のMRIでは描出困難であった白質の変化を非侵襲的に捉えられるようになった。拡散テンソルトラクトグラフィ (DTT) は拡散テンソル画像を用いて神経線維を可視化する方法で、これを用いて特定

の線維における拡散テンソル解析を行うことができる。

一方、Alzheimer 病 (AD) は痴呆の原因として最多で、その病因は依然不明な点も多いが、近年コリンエステラーゼ遮断薬が病勢の進行を遅らせることが判明した。これにより AD の病勢を客観的に捉える指標が重要視されるようになった。一方、後部帯状束は空間記憶やエピソード記憶に関与する多シナプス回路の一部を形成し、海馬との線維連絡がある。AD において後部帯状回の拡散テンソル解析を行うことで、病勢の進行の客観的な指標を知ることができる可能性があると考えられる。

**【目的】** AD において DTT を用いた拡散テンソル解析を行い、後部帯状回の白質の異常について検討した。(1) まず初めに、AD と健常者の両群において、後部帯状回の拡散テンソルパラメータの比較を行った。(2) 次に、AD の患者群のみにおいて、後部帯状回の拡散テンソルパラメータと海馬の体積、臨床症状との相関の有無について検討した。

#### **(1) 後部帯状回の拡散テンソルパラメータの AD 群、健常群での比較**

**【方法】** AD 群 25 名（男性 11 名、女性 14 名、平均年齢  $72.9 \pm 8.3$  歳、年齢層 55-85 歳、Mini-Mental State Examination (MMSE) の平均値  $21.8 \pm 3.9$ ）と健常群 18 名（男性 5 名、女性 13 名、平均年齢  $69.4 \pm 4.7$  歳、年齢層 63-80 歳、MMSE の平均値  $28.8 \pm 1.2$ ）で 1.0 テスラの MR 装置を用い、拡散テンソル画像 (b value

= 700 s/mm<sup>2</sup>を12軸とb value = 0 s/mm<sup>2</sup>を1軸)を撮影し、後部帯状束の DTT を描出した。DTT の描出にはカラーマップを用い、脳梁後端レベルと脳梁中央レベルにおける再構成の冠状断像においてそれぞれ後部帯状束を含む seed-ROI と target-ROI を描き、両者を通る DTT を描出し(図 1-1)、seed-ROI と target-ROI の間の DTT を voxelize 処理し(図 1-2)、内部の mean diffusivity (MD) と fractional anisotropy (FA) を測定した。得られた値を Student の *t* 検定を用いて群間比較を行った。

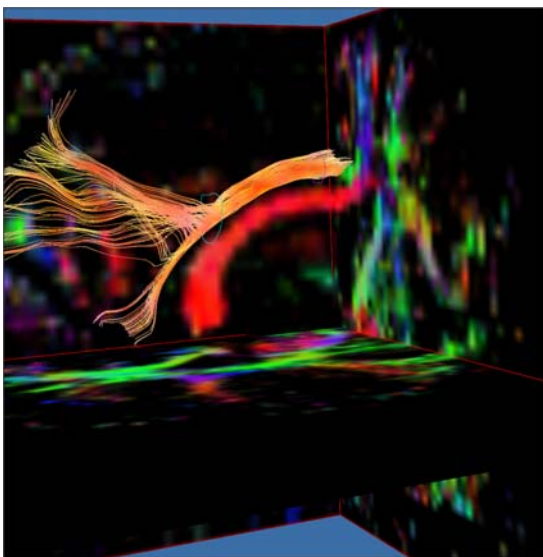


図 1-1 後部帯状束の DTT  
(左後方より見た 3 次元表示)

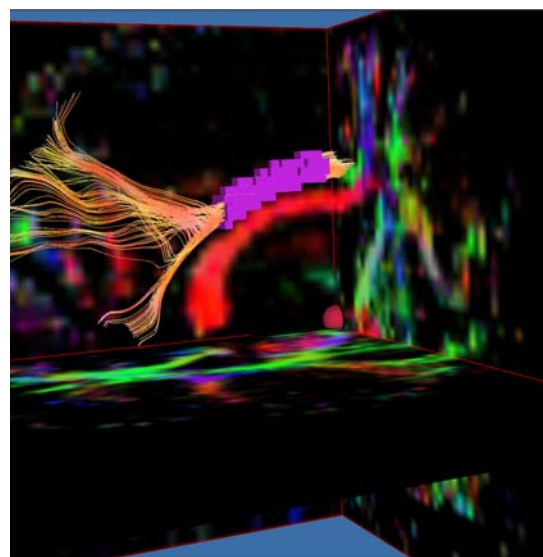


図 1-2 後部帯状束の DTT  
(同、voxelize 処理後)

【結果】後部帯状束の MD および FA の値は以下の図 1、図 2 に示すとおりである。

後部帯状束の MD は AD 群では健常群に比べて有意に高く ( $p < 0.05$ )、後部帯状束の FA は AD 群では健常群に比べて有意に低かった ( $p < 0.05$ )。

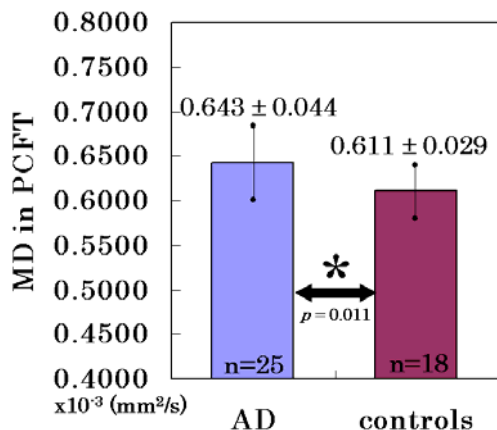


図 1-3 後部帯状束(PCFT)の MD

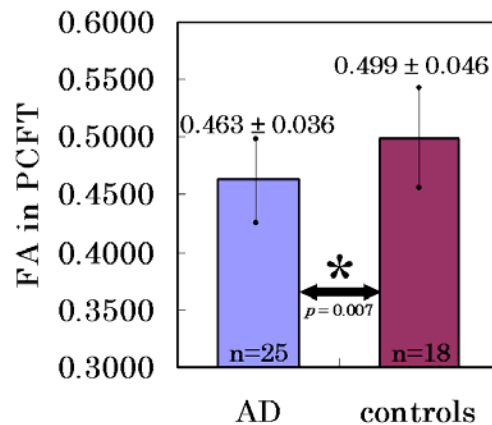


図 1-4 後部帯状束(PCFT)の FA

## (2) AD 群における後部帯状束の拡散テンソルパラメータ、海馬の体積、臨床症状との相関の有無についての検討

【方法】 AD 患者のみ 25 名について、矢状断の 3D-MPRAGE 画像を撮像して

optimized VBM の手法に準じて海馬の灰白質の体積を測定した(図 2-1)。得られた画像を optimized VBM の手法に準じて標準脳に変換することで灰白質の信号強度が灰白質の体積の指標となり、体積が測定できる。(1)の検討で測定した後部帯状束の MD と FA、海馬の体積、MMSE の三者における相関関係の有無について二変量相関分析 (Pearson' s  $r$ ) を使用して検討した。

【結果】 海馬の体積は左右合計で平均  $5.04 \pm 0.68$  ml であった。後部帯状束の MD、FA とも海馬の体積との間に有意な相関は認めなかった ( $p > 0.05$ )。MMSE と後部帯状束の MD の間には有意な相関を認めた ( $p < 0.05$ )。MMSE と後部帯状束の FA の間、および MMSE と海馬の体積の間には有意な相関を認めなかった ( $p > 0.05$ )。

図 2-2 および図 2-3 にこれらの結果をまとめた。

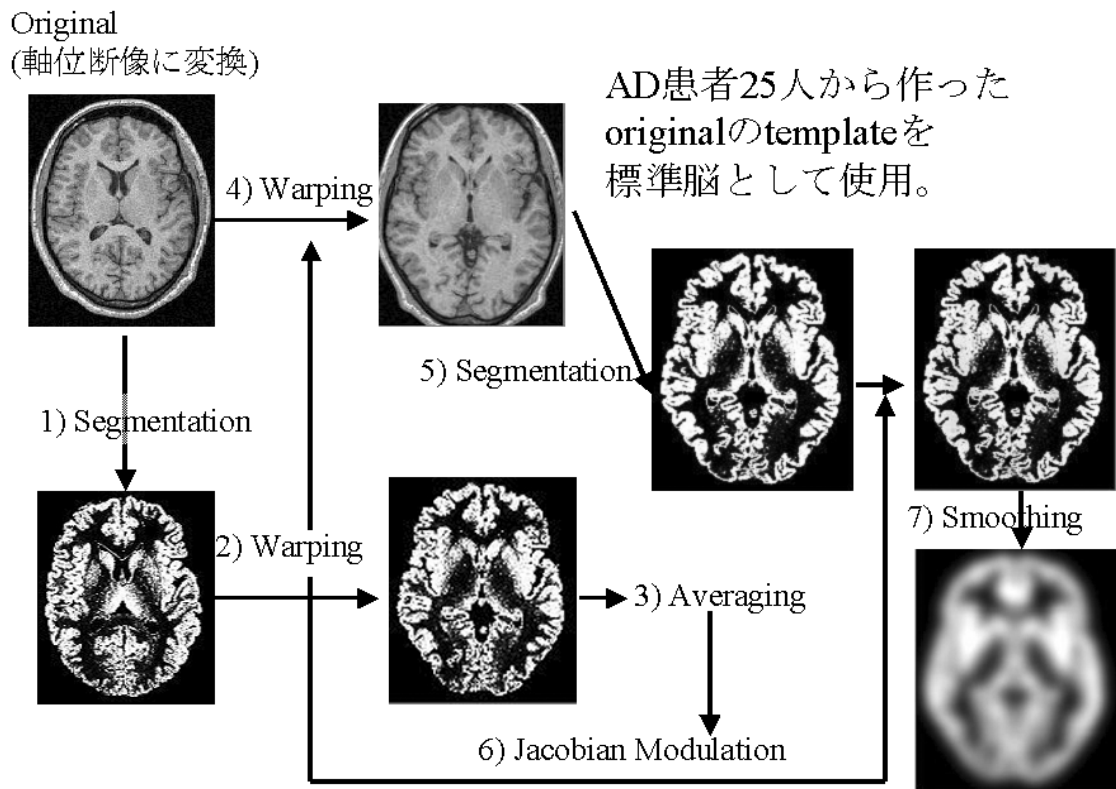


図 2-1 optimized VBM に準じた海馬の灰白質の体積測定

【考察・結論】 AD 群における後部帯状束の有意な MD 上昇と FA 低下が認められたことで、後部帯状束における白質の変化を in vivo で非侵襲的に確認できた。また DTT を用いた拡散テンソル解析の有効性が示唆された。後部帯状束での MD 上昇と FA 低下の原因としては、おそらく水分子の動きを制限する神経線維が減少し白質組織の拡散異方性が低下しているためと予想されるが、これは軸索や oligodendrocyte の減少などの Alzheimer 病における白質の病理学的変化に合致する。この結果については過去の多くの報告と一致している。

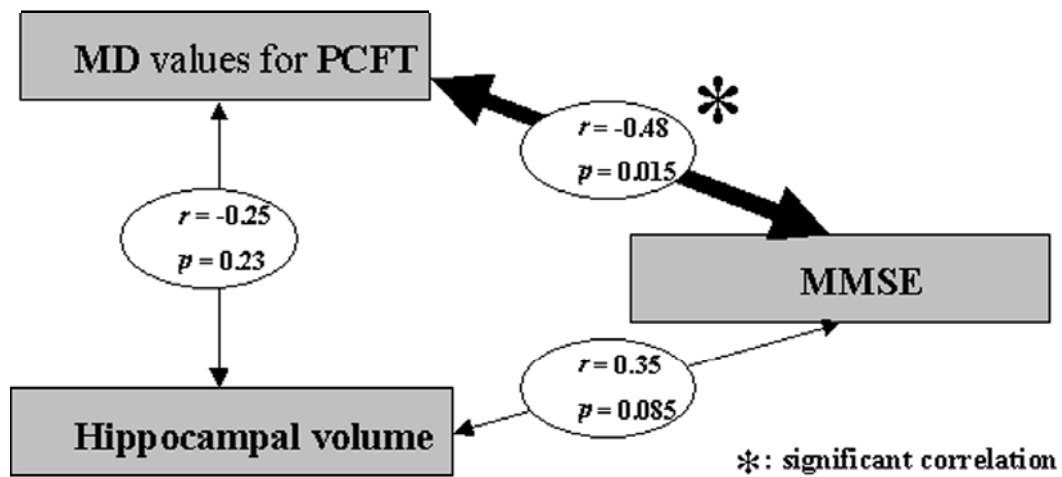


図 2-2 後部帯状束(PCFT)の MD および FA、海馬の体積、MMSE の相関

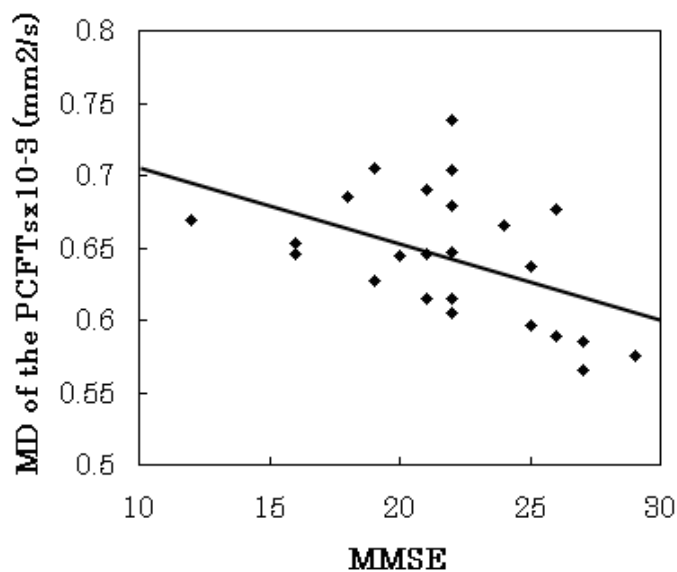
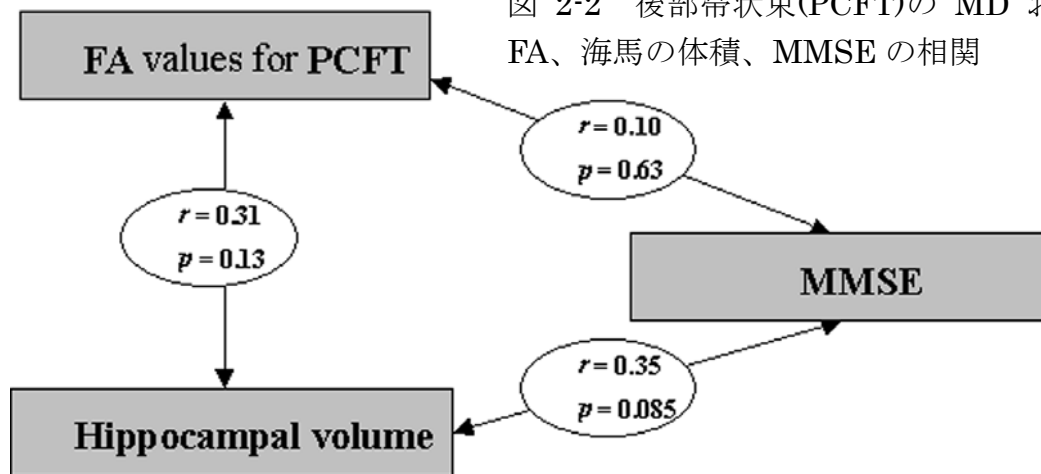


図 2-3 後部帯状束(PCFT)の MD および MMSE の相関(散布図)

また後部帯状束の MD と MMSE の間に有意な相関を認め、後部帯状束の MD は Alzheimer 病における病勢の進行を客観的に捉える有用な生物学的指標となる可能性が示唆された。また後部帯状束の FA と MMSE の間には有意な相関を認めなかったが、後部帯状束の MD は FA に比べて Alzheimer 病の病勢をより鋭敏に反映している可能性がある。

AD 患者において拡散テンソル解析を行った過去の報告はいくつかあるが、DTT を用いたものは非常に少ない。本研究は DTT を用いる事により、手描きの関心領域を用いた拡散テンソル解析に比べて脳脊髄液や他の神経線維の混入や操作者の恣意の介入する余地が少なくなり、より厳密で再現性の高い測定結果が得られたと考えられる。また拡散テンソル解析と海馬の体積測定を同時に行った過去の報告もわずかしかない。

本研究では AD 群、健常群とも限られた人数での検討であり、使用した MR 装置は 1.0 テスラのものである。より多くの Alzheimer 病症例において、より高磁場でより多軸の MPG 印加の拡散テンソル画像を応用した拡散テンソル解析を行うことで、より詳細な検討を行うことが可能と考えられる。またコリンエステラーゼ遮断薬による治療前後での検討を行うことで治療効果を判定できる視標が発見できたり、MCI の患者を数年にわたって追跡することで将来的な病勢を予測できる視標が発見できたりする可能性がある。