拡散テンソルの臨床応用

坂口 雅州¹⁾ 阿部 修¹⁾ 佐瀬 航¹⁾ 相澤 拓也¹⁾
 栗石 崇¹⁾ 菊田 潤子¹⁾ 田中 生恵¹⁾ 前林 俊也¹⁾
 矢野希世志¹⁾ 阿部 克己¹⁾ 鈴木 雄一²⁾

¹⁾日本大学医学部放射線医学系放射線医学分野

²⁾東京大学医学部附属病院放射線部

Clinical Application of Diffusion Tensor

Masakuni SAKAGUCHI¹⁾, Osamu ABE¹⁾, Wataru SASE¹⁾, Takuya AIZAWA¹⁾,
 Takashi SHIZUKUISHI¹⁾, Jyunko KIKUTA¹⁾, Ikue TANAKA¹⁾, Toshiya MAEBAYASHI¹⁾,
 Kiyoshi YANO¹⁾, Katsumi ABE¹⁾ and Yuichi SUZUKI²⁾

¹⁾Department of Radiology, Nihon University School of Medicine

²⁾Department of Radiological Technology, University of Tokyo Hospital

Over the past decade, diffusion tensor imaging (DTI) has offered researchers and clinicians a new noninvasive window into the human brain. DTI infers the trajectory and location of large white matter tracts by measuring anisotropic diffusion of water. DTI data may then be analyzed and presented as fractional anisotropy (FA) mapping, vector map, Ellipsoid image, and 3D fiber tractography. Three-dimensional fiber tractography based on DTI is useful for neurosurgical planning, and stereotactic radiotherapy, which present relationship between tumor and white matter tracts. Furthermore, several studies have suggested disorganization of the specific tract in Alzheimer disease, schizophrenia, and amyotrophic lateral sclerosis, etc. In this article, first, we briefly explain the basic physics of diffusion-weighted imaging (DWI) and DTI, and then present some clinical applications.

Key words: diffusion-weighted imaging, diffusion tensor, diffusion tensor tractography

拡散強調像, 拡散テンソル, 拡散テンソルトラクトグラフィ

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2011; 70 (3): 141–144)

はじめに

拡散テンソル画像とは脳や脊髄の神経線維の方向や拡散の大きさを画像に表す方法である。MRI (magnetic resonance imaging) の拡散強調像を適切に解析することにより拡散テンソルが得られ、コンピュータグラフィックを用いることで、3 次元的に表現することが可能になる。脳腫瘍や脳梗塞などの可視病変と白質路の立体的関係、従来は描出されなかった白質の微細な変化も評価可能となる。ここでは拡散強調像や拡散テンソルの簡単な原理、表示方法、臨床応用を紹介する。

I. 拡散強調像と拡散テンソル

拡散強調像において、臨床的に観察しているのは水の拡散現象 (ブラウン運動) である。MRI 信号を得る過程で 2 つの強い傾斜磁場を時間をおいて印加することで拡散強調像 (diffusion-weighted imaging: DWI) を得ることができる。印加する傾斜磁場を motion probing gradient (MPG), その強さを b 値と言う。また拡散の大きさを表すためには拡散係数を用いるが、MRI においては微小灌流など純粋な拡散以外の因子も関与するため、みかけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient: ADC) と呼ばれ

ている。ADC は拡散の方向とは無関係に拡散の大きさそのものを表す指標である。拡散現象の簡単な例を挙げると、水滴の上に花粉をかけて顕微鏡で観察する場合、花粉は細かいジグザグ運動をするが、これがブラウン運動である。水の分子のミクロの動きを花粉を通して観察しているということになる。コップの中の水も同様に前後、左右、上下にブラウン運動をしている。しかし、人体、特に脳や脊髄の水は白質神経線維においてミエリン鞘および軸索の細胞膜が水分子の透過を制限するため、白質線維の走行に垂直な方向の水分子の拡散は平行な方向の拡散に比較し低下する。方向によって拡散の速さが異なる性質のことを拡散異方性 (diffusion anisotropy) という。一方、水溶液中を考えると、上下、左右、前後の方向にかかわらず同じ速さで拡散する。方向にかかわらず、拡散の速さが等しいという性質を拡散等方性 (diffusion isotropy) という。脳槽内の脳脊髄液は 3 次元的におよそ同じ速さで拡散しているので等方的であるといえる。

拡散の異方性を表現するためには、まず一定方向に神経線維が走行するモデルを考え、その中の 1 点に注目してみる。この点における拡散の特徴を表すためには、神経線維方向 (z' 軸方向) の拡散の速さ、神経線維と直行す

Fig. 1 Ellipsoid representation of the diffusion tensor.

る 2 方向 (x' 軸方向と y' 軸方向) の拡散の速さ, そして神経線維の方向ベクトル (z' 軸が MRI 撮像装置の xyz 座標からみてどちらを向いているか) とそれに直交する 2 方向ベクトルを記述しなければならない。拡散の異方性を細かく表現するには 1 つのスカラや 1 つのベクトルでは十分でなく, テンソルが導入される。詳細は成書に譲るが, 拡散は 3 次元の方向とその方向ごとの大きさの 6 個の未知数からなり, 最低 6 種類の印加方向の異なる MPG を印加すれば, 拡散テンソルの各要素を求めることができる。こうして求められる拡散テンソルは, 水の拡散がラグビーボールのような楕円体, すなわち長軸と 2 つの短軸をもった形となるモデルと言える (Fig. 1)。これにより, 白質による拡散異方性の程度が定量化でき, 異方性の強さの指標としては FA (fractional anisotropy) が用いられる。さらには白質の方向もわかるという 2 つの特徴を持つ。脳白質のような線維がある場合には, 白質に平行な方向がラグビーボールの長軸となり, 白質の方向性が解析可能となる^{1,2)}。

II. 拡散テンソルの表示方法

拡散テンソル解析に含まれる情報はスカラである ADC に比べ非常に豊富であり, 含まれる情報の一部を切り出す方法が提案されている²⁾。表示方法には方向をカラー表示する color map, 2 次元の画像上でベクトルとして表示する, vector map, ラグビーボールそのものを表示する Ellipsoid image, 長軸方向を 3 次元的に追跡する拡散テンソル tractography がある。color map は MRI 座標系の x, y, z 方向を赤, 緑, 青に割り当てて 2 次元で表示する方法で, 脳梁のように左右に走行する線維が赤, 上縦束のように前後に走行するものが緑, 内包後脚のように上下に走行するものが青で表示され, 拡散の大きさについてはこれらカラーの濃淡で表現する。これ

により, 放線冠レベルにおける白質構造を錐体路, 脳梁, 上縦束などに区別できる。この表示方法では色によりピクセルごとの神経線維の方向を表現するもので, 結果を画像データとして保存するため, 3 次元コンピュータグラフィックスを必要とせず, モニターや DICOM (Digital Imaging and COmmunication in Medicine, 医療画像を扱うための標準形式) 形式がカラーに対応していれば, 既存の PACS (Picture Archiving and Communication Systems, 画像保存通信システム) で表示することも可能である。

vector map は拡散テンソルの固有値をその大きさとし, 固有ベクトルの方向を画像上の各点に表示する方法である。拡散テンソルを測定すると, 1 つの画素につき 6 個の独立した測定値が得られる。6 個の量のうち, 3 個は 3 つの固有値で残りの 3 個は固有ベクトルの方向を表す。固有ベクトルは空間内の向きを持たない線分で表現できる。2 次元の画像上では奥行きがないため, 最大固有ベクトルを矢印で表示する方法や 2 本の矢印で深さ方向と大きさを表す方法がある。

Ellipsoid image はベクトル表示をさらに発展させて, 3 次元コンピュータグラフィックスの手法により, 任意位置で拡散テンソルの近似楕円体そのものを表示する手法である。このとき楕円体の大きさは拡散係数の大きさを考慮して決定する。楕円体の表示とともに色づけも視覚的認知に重要となる。テンソルの主方向に対する色づけや異方性に対する色づけが行われている。

III. 拡散テンソル tractography と FA (fractional anisotropy)

線維追跡 (fiber tracking) は拡散テンソル MRI の解析に基づき脳白質の線維束などを抽出, 表示するための手法であり, その表示結果はトラクトグラフィ (tractography) と呼ばれている。すでに述べたように 6 軸以上の方向について, 拡散強調像を撮影すると, 拡散テンソルを計算することができる。このテンソル (ラグビーボールのような楕円体) は立体空間で方向を持っているので, それぞれ長軸方向に辿っていくと特定の神経線維を擬似的・立体的に表現することができる (Fig. 2)。拡散テンソル画像を含む拡散 MRI の処理および表示には, 幾つかのソフトが提示されており, dTV (diffusion TENSOR Visualizer.) や FSL がある。実際には特定の白質路が通過すると知られている関心領域を指定して, その部位から拡散テンソルの長軸方向に進んで行くことにより特定の白質路を描出していく。病変と錐体路などの関係を 3 次元的に描出したり, 特定の白質路を抽出して定量的に評価することができる。tracking を行うには dTV では 3 種類の ROI が定義されている。seed ROI は追跡開始点を発生させる ROI であり, target ROI は表示を限定させるための ROI である。すなわち seed ROI から発生

Fig. 2 The direction of the long axis of the ellipsoidal body is assumed to be a direction of cerebral white matter. The starting point is given and the line is connected along the direction of the long axis.

Fig. 3 Diffusion tensor tractography in a normal subject.

Target ROIs are defined as activated cerebral cortices when moving hand and foot using functional MRI. Seed ROI is set at the ipsilateral cerebral peduncle in the midbrain. FA threshold for fiber tracking is set at 0.17. Corticospinal tracts descending to hand and foot can be separately shown.

して target ROI を通過する軌跡のみが結果として表示される。Avoidance ROI は明らかに不自然な線維の表示を除外するための ROI である。まずは追跡開始点となる seed ROI を設定し、微小距離を移動し方向転換する。各ボクセルで独立にテンソルが決定され、追跡方向決定に使用される方法や予め決められた一定の微小距離だけ進み、周囲のボクセルから補間してテンソルおよび追跡方向を決定する方法が知られている。具体的には、皮質脊

Fig. 4 Diffusion tensor tractography of pyramidal tract in a patient with pleomorphic xanthoastrocytoma.

The white matter fiber of FA equal to or more than 0.17 are delineated. Tracked lines ipsilateral to the brain tumor is decreased compared with those of the contralateral hemisphere.

髄路は内包後脚において T2WI で軽度高信号を呈する部分と既に検証されており、そこに ROI を置くことによって中心前回に tracking される。脳梁線維を描出するには正中付近で脳梁に ROI を置けばよい。これらの処理により、特定の白質の拡散 tractography を 3 次元的に表現でき、描いた白質路を高分解能 T1 強調像と位置合わせして、表示すれば、より詳細な白質線維走行路を特定することが可能になる (Fig. 3)。

ここまでは、拡散テンソルの方向性に注目してきたが、拡散テンソル解析は定量的な評価も可能という特徴を持つ。拡散の異方性の強さは FA で示され、異方性が強くなるにしたがって、FA は大きくなり、異方性が非常に強い時、FA = 1 となる。拡散が等方的である時は FA = 0 となる。白質の神経線維では髄鞘と軸索などにより拡散が制限されるため、異方性が大きく特に脳梁や錐体路では神経線維の方向がよりそろっているため FA がより大きくなる。灰白質の FA 値はやや小さく、脳脊髄液では 0 に近い値になる。病変部では FA は低下するのが原則である。特に白質の場合、神経線維が一定方向にそろって走行しているため異方性が生じているので、神経線維が破壊されれば異方性は失われる。拡散テンソル tractography で特定の白質路を抽出したのち、その白質路の FA 値について検討することもできる。

IV. 拡散テンソルの臨床応用

拡散テンソル tractography の臨床応用では、tracking により描出された皮質脊髄路などの主要白質路と脳腫瘍や脳梗塞との立体的に 3 次元的に描出することができる

(Fig. 4)．腫瘍と白質路の関係は手術アプローチの決定や術中ナビゲーションに利用できる．浸潤性に発育する脳腫瘍では腫瘍内に主要線維が走行する場合、生検や部分切除の際に参考となる．手術の際に白質路がナビゲーション上に描出されれば、白質の損傷を軽減できると考えられる．同様に、定位放射線治療と組み合わせることにより、照射部位と白質路の立体的な関係を検証することができる．

FA の臨床応用において、具体的な例を挙げると、ALS (amyotrophic lateral sclerosis) のように特定の白質路の障害が予想される疾患で FA の低下が確認された．統合失調症においては以前から脳血流の評価や灰白質の体積評価が行われてきたが、拡散テンソルの解析がなされるようになり、白質の異方性の低下が報告されるようになった．体積低下のない白質の広範囲の異方性の低下、脳梁膨大部・帯状束で FA の低下、鉤状束の FA の左右差の消失が報告されている^{3,4)}．Alzheimer 病でも鉤状束や後部帯状束で FA の低下が観察される⁵⁻⁷⁾．その他、正常での線維連絡、加齢性変化の検討もなされている．

V. 拡散テンソル tractography の問題点

線維追跡で問題となるのは線維交叉部の処理である．ボクセル内に複数の線維が含まれることにより、複数方向の拡散成分が 1 つのボクセル内に混在することになり、混合した信号が計測される．このような交叉部の拡散テンソル測定結果をテンソルモデルに当てはめて処理を行うと、得られる定量値の計算精度が低下する．具体的には拡散異方性のみかけ上の低下や誤った主軸方向が得られ、fiber tracking で追跡方向を誤る原因となる．空間分解能を向上させればよいが限界があるため、計測する軸数を増加させ計測の角度分解能を向上させる

HARDI, q-space イメージングなどについての検討が行われている．

おわりに

拡散テンソルが有する豊富な情報をどのように視覚的に表示し応用するか、様々な検討がなされている．また、拡散テンソルや FA を用いることによって、白質線維と病変の位置関係のみならず、各疾患において神経組織にどのような病態が生じているかの解明が進んでおり、臨床応用がなされている．現在、臨床では 3T (テスラ) MRI が急速に普及しつつあり、撮像法の進歩によってさらなる発展が期待される分野である．

文 献

- 1) Aoki S, Masutani Y, Abe O, et al. Magnetic Resonance Diffusion Tractography in the Brain-Its Application and Limitation. *BRIN and NERVE* 2007; **59**: 467-476.
- 2) 阿部 修, 増谷佳孝, 青木茂樹, 編．これでわかる拡散 MRI．秀潤社, 2005.
- 3) 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.
- 4) Nakata Y, Sato N, Abe O, et al. Diffusion abnormality in posterior cingulate fiber tracts in Alzheimer's disease: tract-specific analysis. *Radiat Med* 2008; **26**: 466-473
- 5) 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.
- 6) Takao H, Abe O, Yamasue H, et al. Cerebral asymmetry in patients with schizophrenia: A voxel-based morphometry (VBM) and diffusion tensor imaging (DTI) study. *J Magn Reson Imaging* 2010; **31**: 221-226.
- 7) Kunimatsu N, Aoki S, Kunimatsu A, et al. Tract-specific analysis of the superior occipitofrontal fasciculus in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2008; **164**: 198-205.