

機関番号：24601

研究種目：基盤研究C

研究期間：平成20年～平成22年

課題番号：20591456

研究課題名（和文）アルツハイマー病での辺縁系回路の拡散テンソル異常  
—臨床症状・予後との関連—研究課題名（英文） Diffusion tensor abnormality in Alzheimer disease  
-Correlation with clinical symptoms and prognosis-

研究代表者 田岡俊昭 (Taoka Toshiaki)

奈良県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30305734

研究成果の概要（和文）：

アルツハイマー病の重症度の推移等の臨床経過と、辺縁系回路を構成する Papez 回路および Yakovlev 回路の拡散能の上昇、拡散異方性低下という拡散テンソル異常の程度との関連を解明する事を目的に、研究開始以降のべ約 700 例、2009 年 4 月から 2011 年 3 月の期間では、約 400 例の症例の臨床所見、心理テスト、MRI 通常画像、容積画像、拡散テンソル画像の検討を行った。拡散テンソル画像の解析により、アルツハイマー病では重症度に応じて、鉤状束および帯状束の拡散異方性の低下、拡散能の上昇がみられることを確認できた。現在比較的広く行われている側頭葉内側部の萎縮の程度を評価する VSRAD による解析と比較しても、上述の拡散異方性の低下、拡散能の上昇は、心理テストである MMSE のスコアと良好な相関を示した。また、拡散テンソル画像の解析に際して、鉤状束の描出に用いる拡散異方性の閾値の選択により、拡散テンソルの測定値が影響を受ける事があきらかとなった。ただし、閾値の選択によってアルツハイマー病の重症度と拡散異方性、拡散能の関係は変わることはなく、一定の閾値を用いることで、測定値と重症度との関連は担保されることが判明した。群間の有意差は拡散異方性=0.15～0.2 の閾値を用いたときに鋭敏に検出されることも明らかとなった。さらに、近年発達してきた Voxel based analysis の一種である TBSS (Tract-Based Spatial Statistics) との整合性も示された。

研究成果の概要（英文）：

Our purpose for this study is to correlate the clinical symptoms of Alzheimer disease with diffusion tensor parameters of limbic system. We made clinical study for approximately 400 cases between the period from April 2009 to March 2011 including clinical study such as MMSE (mini mental state examination), conventional MR image, volumetric MR image and MR tensor image. The analysis of diffusion tensor image revealed that there is increase of diffusivity and decrease of fractional anisotropy for uncinate fascicles of Alzheimer disease according to disease severity, as well as anterior cingulum and posterior cingulum. These diffusion parameters correlated with clinical symptoms better than volumetric analysis in our study. Selection of the threshold value proved to have influence for the diffusion parameters in our study. However, as far as using constant threshold value, the diffusion parameter proved to maintain correlation to the clinical symptoms. We also find out that optimal threshold for analysis is fractional anisotropy of 0.15-0.2. We also found that there is agreement between the voxel based analysis (TBSS:Tract-Based Spatial Statistics) and the tract based analysis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 20 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
平成 21 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
平成 22 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総 計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：(1)アルツハイマー病 (2)拡散テンソル画像 (3)大脳辺縁系 (4) 拡散能 (5) 拡散異方性 (6) 認知症 (7) 拡散テンソルトラクトグラフィ (8) 鉤状束

1. 研究開始当初の背景

全国で約七十万人のアルツハイマー病の患者が存在し、人口の高齢化に伴い急速に増加している。アルツハイマー病は早期の臨床診断が難しい疾患の一つであるが、正しい早期診断は抗認知症薬の適正な使用に役立ち、医療費の削減に寄与する可能性がある。MRIは放射線被曝のない非侵襲的な検査であり、アルツハイマー病の診断に用いられている脳血流シンチグラフィなどの核医学検査と比較すると検査費用も安価である。MRIを用いたアルツハイマー病の早期診断方法の確立は安全性の面からも医療経済の面からも要求されている事項といえる。

2. 研究の目的

当研究はアルツハイマー病において、MRIでの拡散テンソル画像で、辺縁系回路を構成する Papez 回路および Yakovlev 回路の神経束の拡散異方性低下や拡散能上昇の有無およびその程度を検討し、これらの変化がアルツハイマー病の早期診断に応用可能かどうかを評価することを目的とする。

数年間の経過観察で、アルツハイマー病の重症度 (Mild cognitive impairment、軽度、中等度、重度のアルツハイマー病) の推移や抗認知症薬の有効性の有無といった臨床経過と、辺縁系回路を構成する Papez 回路および Yakovlev 回路の拡散能の上昇、拡散異方性低下といった拡散テンソル異常の程度との関連を解明する。

3. 研究の方法

撮像には現有のシーメンス社製 Magnetom Sonata 1.5T MR 撮像装置を用いた。通常の MRI 撮像に加えて、EPI 法によるテンソル画像 (TR=4900ms, TE=85ms, b=1000, 6 軸エンコード, 4 回加算, FOV=230mm, Matrix=128x128, Slice thickness=3mm Voxel

size=1.8x1.8x3mm) を撮像した。

MR 装置で得られた画像を、Dr. View Linux ワークステーションに転送して、ファイル変換および、拡散異方性および拡散係数に関する解析を行った。トラクトグラフィの作成は現有のパーソナルコンピュータ上で、東京大学放射線医学教室の増谷らの開発したフリーウェアである fiber tracking 用ソフトウェア (dTV: diffusion TENSOR Visualizer ver2.0) を用いて行った。同時に同ソフトウェア上でのトラクトにそった拡散異方性、拡散能の測定も行った。

各トラクトの描出は以下のように行った。

- ・鉤状束は、側脳室前角より前の前頭葉の下半部を seed とし、中大脳動脈より前の側頭葉全体を target として、トラクトを描出した。
- ・前部帯状束背側部は、モンロー孔を通る冠状断での帯状束をカラー表示で同定し、同部を seed として、30 ステップ長の範囲でトラクトを描出した。
- ・後部帯状束は、脳梁膨大部の前縁の冠状断での帯状束をカラー表示で同定し、同部を seed として、30 ステップ長の範囲でトラクトを描出した。

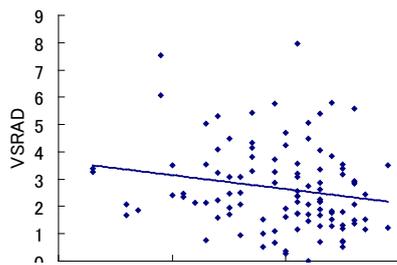
臨床症状の検討は心理テスト (MMSE, ADAS, CDT) により、重症度を mild cognitive impairment (MCI)、軽度、中等度、重度のアルツハイマー病に分類すると共に、各症例での経過を追跡し、予後推定の基礎データとした。

4. 研究成果

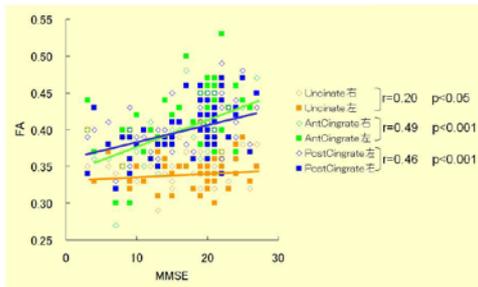
拡散テンソル画像の解析により、アルツハイマー病では重症度に応じて、鉤状束および帯状束の拡散異方性の低下、拡散能の上昇がみられることを確認できた。現在比較的広く行われている側頭葉内側部の萎縮の程度を評価する VSRAD による解析と比較しても、上

述の拡散異方性の低下、拡散能の上昇は、心

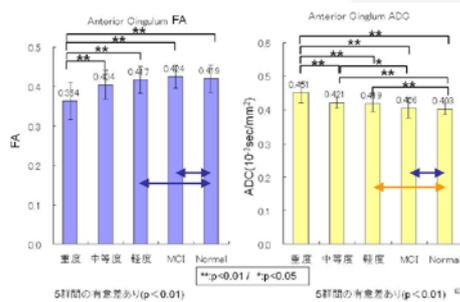
理テストである MMSE のスコアと良好な相関を示した。



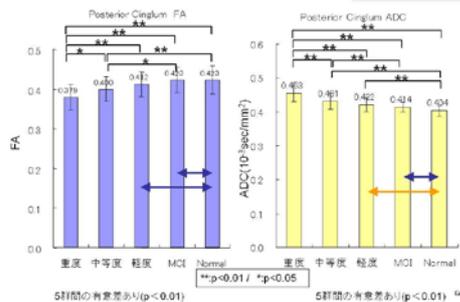
結果: FA値とMMSEスコアの相関



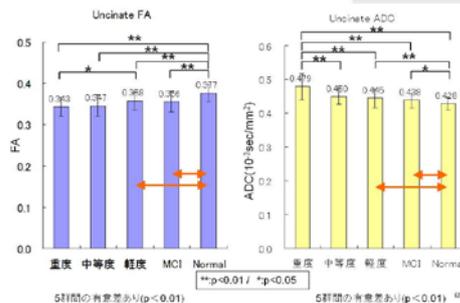
結果: 前部帯状束



結果: 後部帯状束



結果: 鉤状束



また、拡散テンソル画像の解析に際して、鉤状束の描出に用いる拡散異方性の閾値の選択により、拡散テンソルの測定値が影響を受ける事があきらかとなった。ただし、閾値の選択によってアルツハイマー病の重症度と拡散異方性、拡散能の関係は変わることはなく、一定の閾値を用いることで、測定値と重症度との関連は担保されることが判明した。群間の有意差は拡散異方性=0.15~0.2 の閾値を用いたときに鋭敏に検出されることも明らかとなった。

さらに、近年発達してきた Voxel based analysis の一種である TBSS(Tract-Based Spatial Statistics)との整合性も示された。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 10 件)  
T Akashi, T Taoka, T Miyasaka, K Myochin, M Sakamoto, K Takayama, H Nakagawa, K Kichikawa  
 Magnetic resonance angiography with midsagittal saturation for the assessment of blood flow from superficial temporal artery-to-middle cerebral artery bypass, *JCAT*, 34(1), 89-92, 2010

M Sakamoto, T Taoka, H Nakagawa, K Takayama, T Wada, K Myouchin, T Akashi, T Miyasaka, A Fukusumi, S Iwasaki, K Kichikawa  
 Magnetic resonance plaque imaging to predict the occurrence of the slow-flow phenomenon in carotid artery stenting procedures, *Neuroradiology*, 52, 275-283, 2010

M Morikawa, K Kiuchi, T Taoka, K Nagauchi, K Kichikawa, T Kishimoto, Uncinate fasciculus-correlated cognition in Alzheimer's disease : a diffusion tensor imaging study by tractography, *PSYCHOGERIATRICS*, 10, 15-20, 2010

A Fukusumi, T Okudera, S Takahashi, T Taoka, M Sakamoto, H Nakagawa, K Takayama, K Kichikawa, S Iwasaki, Anatomical evaluation of the dural sinuses in the region of the torcular herophili using

three dimensional CT  
venography, Academic  
Radiology, 17(9), 1103-1111, 2010

T Taoka, S Yamada, Y Yamatani, T Akashi, T Miyasaka, T Emura, H Nakase, K Kichikawa, Brain surface motion imaging to predict adhesions between meningiomas and the brain surface, Neuroradiology, 52, 1003-1010, 2010

T Taoka, H Hirabayashi, H Nakagawa, M Sakamoto, T Akashi, T Miyasaka, K Kichikawa  
Displacement of the facial nerve course by vesibular schwannoma: preoperative using diffusion tensor tractography, Skull Base, 19(Sup1), 74, 2009

T Taoka, M Morikawa, T Akashi, T Miyasaka, H Nakagawa, K Kiuchi, T Kishimoto, K Kichikawa  
Fractional anisotropy-threshold dependence in tract-based diffusion tensor analysis: evaluation of the uncinatus fasciculus in Alzheimer disease, AJNR, 30, 1700-1702, 2009

K Kiuchi, M Morikawa, T Taoka, T Nagashima, T Yamauchi, M Makinodan, K Norimoto, K Hashimoto, J Kosaka, Y Inoue, M Inoue, K Kichikawa, T Kishimoto  
Abnormalities of the uncinatus fasciculus and posterior cingulate fasciculus in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease: A diffusion tensor tractography study, Brain Research, 1287, 184~191, 2009

田岡俊昭  
連合線維 画像診断 29(5), 485-498, 2009

田岡俊昭, 栢山 豊, 岩城義規, 山田卓実, 岡本俊成, 野義明宏  
頭部の 3.0T MRI 映像情報  
Medical, 41(14), 68-75, 2009

[学会発表] (計 10 件)

田岡俊昭, 坂本雅彦, 明石敏昭, 宮坂俊輝, 越智朋子, 吉川公彦, 田村健太郎, 中瀬裕之, 星田 徹  
側頭葉切除術前後での Meyer's loop の拡散テンソルトラクトグラフィー -術後師や障害との関連-, 第 44 回奈良エPILEPSYクラブ, 奈良県立医科大学, 5/13, 2011

田岡俊昭  
拡散テンソル法による大脳白質線維路の解剖と臨床応用, 第 14 回神奈川ニューロサイエンスジョイントカンファレンス, 小田急ホテルセンチュリー相模大野 3/9, 2011

田岡俊昭, 坂本雅彦, 明石敏昭, 宮坂俊輝, 越智朋子, 吉川公彦, 田村健太郎, 中瀬裕之, 星田 徹  
側頭葉切除術前後での Meyer's loop の拡散テンソルトラクトグラフィー -術後師や障害との関連-, 第 43 回奈良エPILEPSYクラブ, 奈良県立医科大学 12/10, 2010

田岡俊昭  
拡散テンソル法による脳白質の解析, 第 29 回日本医用画像工学会大会, 東海大学, 7/30~31, 2010

田岡俊昭, 坂本雅彦, 江村朋子, 岩村あさみ, 中川裕之, 和田 敬, 吉川公彦  
「アルツハイマー病症例での拡散テンソル画像」-VSRAD による容積評価・鉤状束のテンソル解析・全脳 Tract-Based Spatial Statistics の検討-, 第 17 回奈良脳神経ネットワーク研究会, 厳櫃会館, 6/25, 2010

田岡俊昭  
中枢神経: 白質から脳を眺める-拡散テンソル法での新知識-, 第 42 回 Radiology Update 学術講演会, 東京コンファレンスセンター・品川, 3/13, 2010

田岡俊昭, 北村聡一郎, 木内邦明, 森川将行, 明石敏昭, 江村朋子, 和田 敬, 中川裕之, 岸本史, 吉川公彦  
アルツハイマー病での鉤状束の拡散異方性に関する Tract-Based Spatial と Tract based analysis の整合性に関する検討, 第 39 回日本神経放射線学会, 学術総合センター, 2/11-13, 2010

田岡俊昭  
連合線維と「鉄」, 第 9 回 MR Retrospect 勉強会, HOTEL PLUMM/COSMO.Y, 10/3, 2009

田岡俊昭  
拡散テンソルの臨床応用-「役に立つ情報」を目指して-, 第 108 回東海神経放射線勉強会, 名古屋市総合リハビリテーションセンター, 7/11, 2009

田岡俊昭  
拡散テンソル法の臨床応用, 第 7 回 北大阪脳神経画像症例検討会, 大阪新阪急ホテル, 3/13, 2009

〔図書〕（計1件）

田岡俊昭 第6章 機能性疾患と類縁病態  
正常圧水頭症  
頭部画像診断のここが鑑別ポイント,  
羊土社, 38-239, 2011

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者 田岡 俊昭  
(Taoka Toshiaki)  
奈良県立医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：30305734

(2) 研究分担者 中川 裕之  
(Nakagawa Hiroyuki)  
奈良県立医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：70231462

(3) 研究分担者 吉川 公彦  
(Kichikawa Kimihiko)  
奈良県立医科大学・医学部・教授  
研究者番号：10161506

(4) 研究分担者 岸本 年史  
(kishimoto toshifumi)  
奈良県立医科大学・医学部・教授  
研究者番号：60201456

(5) 研究分担者 木内 邦明  
(kiuchi kuniaki)  
奈良県立医科大学・医学部・助教