

成人の脱髄・白質病変

—加齢性白質病変 (leukoaraiosis), 多発性硬化症, 定量解析を中心に—

三木幸雄*

ほとんどの脳疾患は、何らかの形で白質を侵す。一方、代表的な白質疾患とされている多発性硬化症でも、白質のみならず灰白質をも侵すことが明らかになってきており、単に“白質病変”といっても非常に広いスペクトラムを含む¹⁾。そこで本稿では、画像診断医が最も目にするのが多い白質病変であるにもかかわらず、必ずしも広く正確に理解されているとは言いがたい加齢性白質病変と、成人の白質疾患として最も重要とされる多発性硬化症を中心に述べる。また、最近盛んになりつつある、白質病変の定量解析についての最新の知見についても簡単に紹介する。

はじめに

leukoaraiosis (加齢性白質病変) は、神経放射線を専門とするしなにかかわらず、画像診断医が最も目にする機会の多い脳病変である。本稿ではまず、leukoaraiosis についての最近の知見をまとめる。次に、国際的に最も重要な白質疾患とされる多発性硬化症のMRIについての知見を、新しい診断基準や日本人特有の事項を含め概説する。最後に、特に多発性硬化症において従来より盛んに行われ、最近では他

の疾患への応用も進んできている。MRIを用いた白質病変の定量解析についても紹介する。

1. 加齢性白質病変 (leukoaraiosis)

1) 定義

脳梗塞には分類されない、高齢者・高血圧患者の大脳白質に高頻度に見られる、T2強調像やFLAIR像での異常高信号を言う²⁾。ちなみに、壊死に至らない虚血性変化は梗塞とは言えない(脳梗塞の定義については附記参照)。leukoaraiosisの語源は、leuko(白) + araiosis(希薄・疎)であり、もともとは、Hachinskiら³⁾がCTでの白質内部の低吸収領域について命名したもののだが、MRIのT2強調像やfluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 像での高信号域について広く用いられている^{2, 4)~17)}。“white matter lesion”や“大脳白質病変”などとも呼ばれるが、specificな呼称とは言いがたい。

2) 危険因子

leukoaraiosisの危険因子として最も重要なものは加齢と高血圧であるが、ほかにも種々の危険因子が報告されている(表1)。

3) 症状・症候との関連

leukoaraiosisは必ずしも無症候ではなく、歩行・移動

附記 病理学上の脳梗塞の定義

血管の閉塞、または血流障害のために、脳の一部分が虚血性壊死を起したもの¹⁸⁾

An infarct is an area of coagulation necrosis that develops as a result of an ischemic event¹⁹⁾

* Miki Y. 京都大学大学院医学研究科放射線医学講座(核医学・画像診断学)

表1 leukoaraiosisの危険因子

加齢 ^{20) ~23)}
高血圧 ^{21) 24)}
ヘモグロビン Alc ²⁵⁾
糖尿病 ²³⁾
高脂血症 ²⁶⁾
大動脈・頸動脈の動脈硬化性変化 ^{27) 28)}
脳血流量の低下 ²⁹⁾
血圧の制御不良 ⁸⁾
脳血流量自動調節能低下 ³⁰⁾
血液凝固能亢進 ¹²⁾
喫煙 ²⁶⁾
アポリポ蛋白E遺伝子 ³¹⁾

表2 leukoaraiosisのFazekas分類³⁸⁾

脳室周囲白質変化	
Grade 0	なし
Grade 1	脳室壁に沿った1層の高信号領域もしくは“cap”
Grade 2	脳室壁に沿った平滑な“halo”
Grade 3	深部白質病変と癒合性を示す不整形高信号
深部白質変化	
Grade 0	なし
Grade 1	点状高信号領域
Grade 2	早期癒合性高信号領域
Grade 3	びまん性癒合性高信号領域

障害, 平衡障害, 転倒^{9) 32) ~34)}, 認知障害^{35) 36)}, 鬱³⁷⁾, 膀胱直腸障害³²⁾ などとの関連が報告されている。また, 罹患率, 死亡率との関連も報告されている¹¹⁾。

4) 視覚的分類

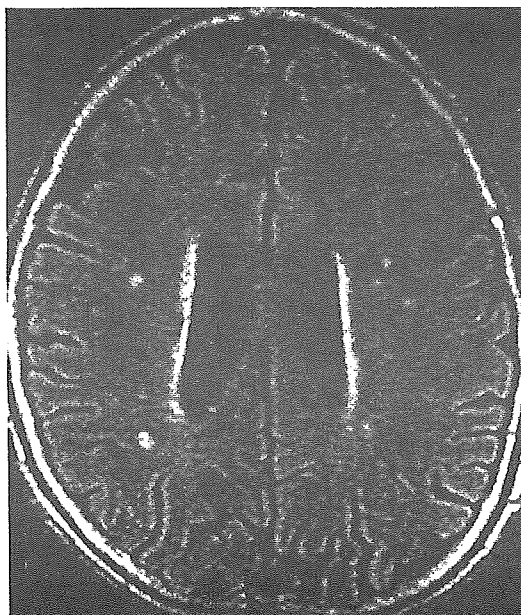
leukoaraiosisの視覚的分類法はいくつか提唱されているが, 国際的にはFazekas分類³⁸⁾が最も広く用いられている(表2, 図1)。

5) 病理像および高信号化のメカニズム

leukoaraiosisの部位には, 脱髄, 上衣細胞配列の断裂, グリオシス, 浮腫, 軸索障害, アポトーシスなど, 多彩な病理像が見られると報告されている^{7) 38) ~44)}。明らかな病理学的異常が見られないこともある^{39) 45)}。

またleukoaraiosisには, 静脈壁の肥厚^{6) 7)}や細小動脈の減少²⁾や蛇行⁴⁶⁾といった, 血管の変化を伴うことが報告されている。さらに, 血液脳関門の破綻による髄液の脳実質への浸透がleukoaraiosisの一因とも考えられている⁴⁷⁾。慢性硬膜下血腫が存在する場合, 血腫と同側のleukoaraiosisは対側に比べて軽度に見えることが多い¹³⁾。これは, 血腫の圧迫により水分が押し出されたためと考えられ, leukoaraiosisの一因に髄液の脳実質への浸透が挙げられることを支持するものである。ちなみに, 慢性硬膜下血腫例においてleukoaraiosisに左右差が見られても, 必ずしも血流の左右差を示唆しない。

A FLAIR像



B FLAIR像

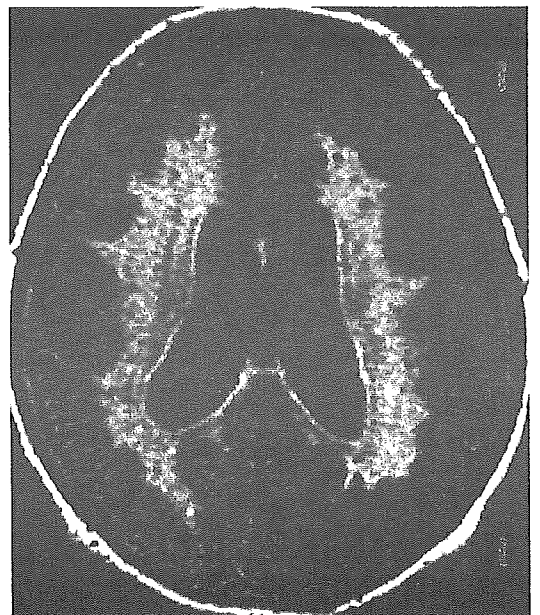


図1 A:Fazekas分類Grade 1のleukoaraiosis B:Fazekas分類Grade 3のleukoaraiosis
 A: 深部白質に点状高信号が散在している。
 B: 深部白質にびまん性高信号域を認める。

6) 脳梁と leukoaraiosis

脳梁には、短い血管が豊富に分布するため、虚血が起りにくく脳梗塞の頻度は低いことはよく知られている。加齢に伴って、脳梁内にも T2 強調像、FLAIR 像での高信号病変が見られるかどうかについては詳細な報告がなかった。Yamamoto ら⁴⁸⁾ が 3 方向（横断、矢状断、冠状断）の thin slice FLAIR 像により、その頻度・部位を検討したところ、他の深部白質に比べ低頻度ではあるが、脳梁内にも加齢に伴って

高信号領域が見られることが明らかになった（図2）。脳梁内高信号は、leukoaraiosis の程度、年齢、高血圧との相関が見られた。また、脳梁内高信号は脳梁の外側に多く見られたが、病理の報告と一致する⁴⁹⁾。

また、脳梁膨大部は加齢などに伴って高信号の見られる頻度が高いことが報告されている⁵⁰⁾。その機序は不明であるが、脳室周囲の leukoaraiosis の一因として脳室上衣細胞の連続性の消失が挙げられており、脳室ではなく脳槽系に接するため脳室上衣を欠く膨大部は⁵¹⁾、脳室上衣の保護がないために、髄液が浸透しやすくなっており、高信号が発生しやすいのかもしれない⁴⁸⁾。

脳梁萎縮と leukoaraiosis との関係も報告されているが、これは大脳虚血の二次性変化である可能性が高い^{5) 10) 17) 49)}。

7) leukoaraiosis と無症候性脳梗塞

leukoaraiosis と脳梗塞は混在することが稀でないが、区別すべきである。画像上両者にはオーバーラップがあるため厳密な線引きはできないが、径が 3mm 以上、不整形で T1 強調像で明瞭な低信号を呈し、血管周囲腔の拡大を除外できたものを梗塞とするのが妥当であるとされている^{52) ~ 54)}。

FLAIR 冠状断像



図2 脳梁内病変

脳梁体部内に高信号域を認める (→)。

A MRI, T1 強調像



B MRI, T2 強調像

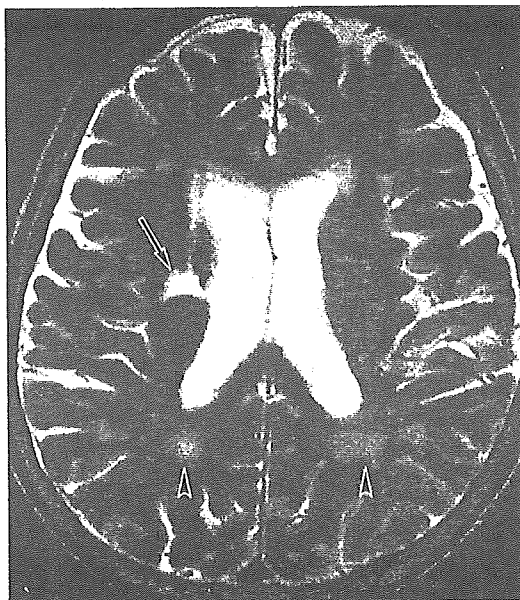


図3 梗塞と leukoaraiosis

A, B: 右放線冠に、T1 強調像 (A) にて明瞭な低信号、T2 強調像 (B) にて高信号を呈する病変 (→) を認め、明らかな梗塞である。T2 強調像では他にも高信号を呈する病変を認めるが (→), T1 強調像では明瞭な低信号を呈しておらず、明らかな梗塞とは言えない。

8) 読影レポートにどう書くべきか

leukoaraiosisを“多発性脳梗塞”と安易にレポートに書くことについては、以下のような弊害が考えられる。まず第一に、leukoaraiosisや“無症候性脳梗塞”に詳しい他科医の信頼を失う可能性がある。次に、医学的に必ずしも正確でない病名を患者に伝えることは患者の不安をいたずらにあおることにつながる。さらに、いったん“脳梗塞”と診断されると不必要な“脳梗塞のフォローアップ検査”が増え、検査待ちの長期化、医療資源の無駄遣い、ひいては検査単価の引き下げなどにつながる可能性がある。T2強調像で少しでも高信号を見ると病的な診断名を付けるのはよくないし、少なくとも安易に“梗塞”などとレポートしてはいけない(図3)。FLAIR像で高信号かつT1強調像で明瞭な低信号を呈する病変は梗塞と書いて良いが、それ以外は原則としてleukoaraiosisとすべきである⁵⁵⁾。

2. 多発性硬化症 (multiple sclerosis ; MS)

多発性硬化症 (multiple sclerosis ; MS) は成人の白質疾患として最も代表的なものである。白質の血管周囲の炎症性細胞浸潤と脱髄を特徴とする疾患であり、病変は空間的・時間的に多発する。病因は完全には解明されていないが、中枢髄鞘に対する自己免疫説が有力である。MRIはMS病変の感度には優れるが、虚血病変 (leukoaraiosis, 梗塞, 血管炎など)、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)、サルコイドーシス、Behçet病、偏頭痛に伴う脳病変、進行性多巣性白質脳症 (PML)、AIDS脳症、腫瘍、代謝性疾患、外傷、中毒、Lyme病などさまざまな疾患のMR像がMS病変に類似することがあるため、特異性には乏しいと言われている。日本での頻度は欧米に比べると低い。MSが疑われMRIが依頼されることは多く、MSのMR像を知っておくことは重要である。

なお、MSは欧米より頻度が低いためあまり重要でない稀な疾患であると軽視されることがあるが、たとえば日本に多いとされるモヤモヤ病よりは患者の絶対数は多い(約1.3倍)。また、最近日本での患者数が増えてきているという報告があり(10万人中7~10人)、診断技術の向上と真の増加の双方が原因と考えられている⁵⁶⁾。

一次進行型MS、tumefactive (腫瘍様) MSや、初発病変が脊髄の場合は、検査前にMSが疑われてお

らずMRI所見で初めてMSの可能性を指摘できることもあり、画像診断医の役割は重要である。

1) 新しい国際診断基準(McDonald's Criteria)⁵⁷⁾

2001年に発表された国際診断基準 (McDonald's Criteria)では、MRIがそれ以前の診断基準よりも重要になっており、それを踏まえてMRIの撮像プロトコルや経過観察期間を決定する必要があると言われており⁵⁸⁾、画像診断医もこの新しい診断基準に精通しておくべきである。また、読影レポートを書く際にも診断基準を意識したほうがよい。従来の診断基準 (Poser's Criteria⁵⁹⁾)では、“clinical definite MS”、“laboratory-supported probable MS”などと診断確定度が9段階に分けられていたが、McDonald's Criteriaでは、“MS”、“not MS”、“possible MS”(診断確定されるまでの間の一時的呼称)の3段階に単純化された。この診断基準では、一次進行型のMSにも対応できるようになっている。

診断基準の詳細については文献⁵⁷⁾を参照されたいが、要するに、MSを示唆する臨床症状があり、臨床情報とMRIを組み合わせ空間的多発性および時間的多発性を証明し、かつ、MS以外の疾患が除外できた場合にMSと診断するようになっている。初回MRI検査で最初の臨床事象の責任病巣でない造影病変が見られた場合、初回MRI所見が時間的多発性の証拠となる。初回MRI検査でそのような所見が見られなかったが、3か月後のフォローアップMRIで新たな病変が出現した場合は、臨床的に新たな症状がなくてもMRI所見で時間的多発性の証拠となる。したがって、初回MRI検査でMSかどうかわからなかった場合は、原則として3か月後の経過観察MRIを提案すればよい。

ただし、日本人のMSは、1) 視神経脊髄型MSやDevic病(単相性の視神経脊髄型MS)が多い、2) 通常型のMSでも脳病変が欧米人に比べて少ない、3) 慢性進行型(一次進行型および二次進行型)MSの頻度が低い、4) 髄液中のoligoclonal band陽性率が低い、といった特徴があり^{60)~62)}、厚生労働省特定疾患調査研究班により独自の診断基準⁶³⁾が作成されている。日本の診断基準では、一次進行型MSの診断はMcDonald's Criteriaに準拠しているが、再発・寛解型MSの診断については画像よりも症状が主体となっており、さらに、慢性進行型MS、視神経脊髄型MS、Devic病、Balo病についての定義が参考事項に加えられている。

また、脳病変について、日本人と白人では差異も報告されている⁶⁰⁾。小脳病変の頻度は日本人に少ない⁶¹⁾。またoligoclonal band陰性例では、脳病変を認めないかあってもわずかで、びまん性の白質病変を持つ例や、リング状に造影される巨大病巣(tumefactive MS)が多いと報告されている⁶⁵⁾。

MRI, T1 強調像

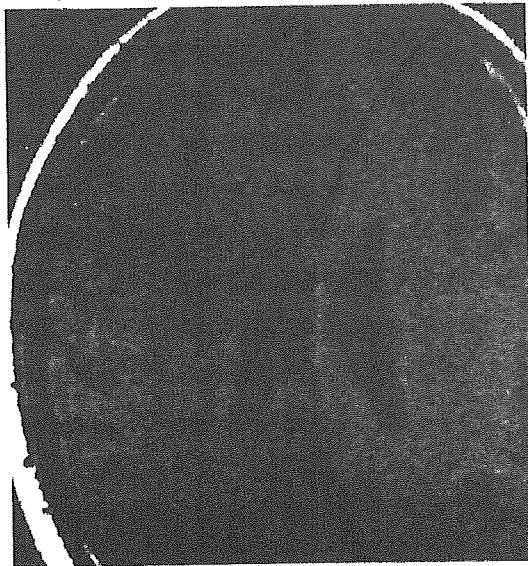


図4 T1 black hole

著明な低信号を呈する病変が深部白質に見られる。

ガドリニウム造影MRI, T1 強調像



図5 造影MS病変

多数の造影病変が見られる。リング状を呈するもの(▶)や、U-fiberに沿った病変(→)も含まれている。

2) MRI上の信号強度と対応する病理

a. T2 強調像

MSの病理像は、炎症、浮腫、脱髄、グリオシス、軸索消失など多彩であるが、いずれもT2強調像で高信号を呈しうる。したがって、T2強調像は病変の検出には鋭敏であるが、特異性には欠ける。さらに、T2強調像で一見正常に見える白質部分にも、顕微鏡的な脱髄や軸索消失が存在しうる^{66) 67)}。被殻や視床が、鉄沈着により、T2強調像で低信号を呈することもある⁶⁸⁾。

b. T1 強調像

大部分のMS病変は正常脳実質と等信号を呈するためT1強調像では検出されないが、T2病変の1~2割はT1強調像で低信号を呈し(図4)、軸索消失や強い脱髄を反映するとされる⁶⁹⁾。このような病変は“T1 black hole”と呼ばれ、症状とよく相関するとされる⁷⁰⁾。また、稀にT1強調像で高信号を呈する病変もあり、フリーラジカルなどの関与が推測されている⁷¹⁾。

c. 造影像

新たに出現した病変や、増大しつつある病変など、活動性の高い病変は、血液脳関門の破綻のために、ガドリニウム製剤により造影効果が見られる⁷²⁾(図5)。微小超常磁性酸化鉄粒子(ultrasmall superparamagnetic iron oxide; USPIO)をマクロファージに取り込ませMSの炎症部位を直接画像化させる試みが、ヨーロッパから報告されている⁷³⁾。

FLAIR矢状断像

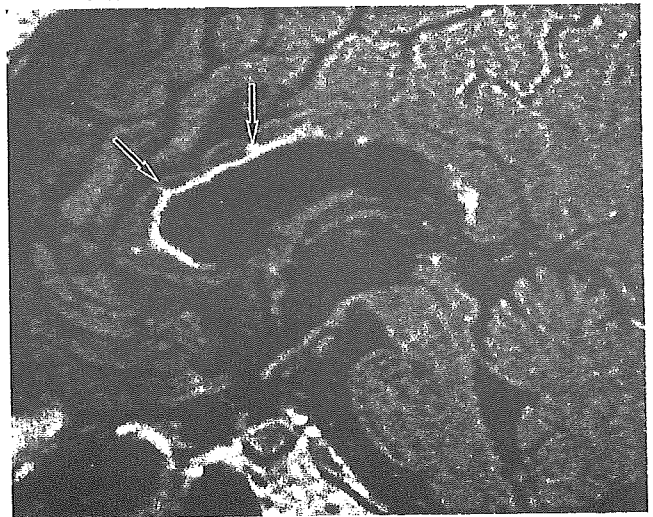


図6 callosal-septal interface lesions

脳梁内に脳室と垂直方向に広がる高信号域(→)を認める。脳梁下部の高信号も目立つ。

3) MSで見られるMR像^{74) 75)}

a. callosal-septal interface lesion (図6)

脳梁内で側脳室壁と垂直方向に広がる病変。矢状断のT2強調像やFLAIR像で高頻度で見られ、敏感度・特異度ともに高い病変と考えられており^{76) 77)}、MSの診断には薄いスライスの矢状断FLAIR像の撮像が推奨されている^{58) 77)}。この病変は血管の走行方向に沿っており静脈周囲の炎症を反映していると考えられる。

b. ovoid lesion (図7)

側脳室壁と垂直の方向に長い卵円形の深部白質病変⁷⁸⁾。髄質静脈周囲の炎症を反映していると考えられている。MSで高頻度に見られる病変だが、虚血病変でも同様の形態を呈することが多く、特異性はそれほど高くない。

c. isolated U-fiber lesion (図8)⁷⁹⁾

皮質下白質に沿って広がる病変。MS患者の半数あまりで少なくとも1個見られるが、虚血性疾患では稀であるため、MSに比較的特異的な病変とされる^{79) ~81)}。皮質下白質に沿って走行する血管周囲の炎症の存在が成因と考えられる。知的障害の一因である可能性も指摘されている^{79) 80)}。皮質下白質病変はMSに比較的特異的であることが認められ、新しい国際診断基準⁵⁷⁾のMRI criteriaの一つとして採用されている。

d. tumefactive MS lesion (図9)

MS病変はmass effectを持ち脳腫瘍のように見

えることがある^{82) 83)}。脳梁を介し両側の大脳半球に広がり、かつ辺縁のみが造影され、膠芽腫(glioblastoma)のように見えることもある^{1) 83) 84)}。mass effectが強くないこと、リング状の造影領域が途切れることがあること(open-ring sign)⁸⁵⁾、灌流MRIで血流がそれほど多くないこと⁸⁶⁾、単純CTで高吸収域を呈さないことが、膠芽腫との鑑別に有用

MRI, T2強調像

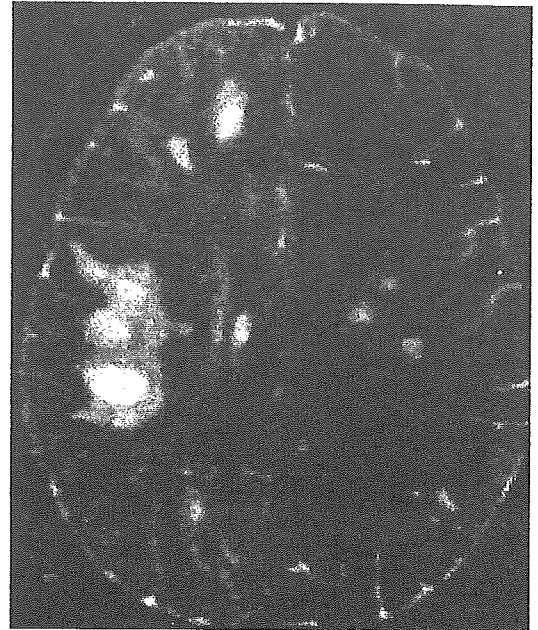
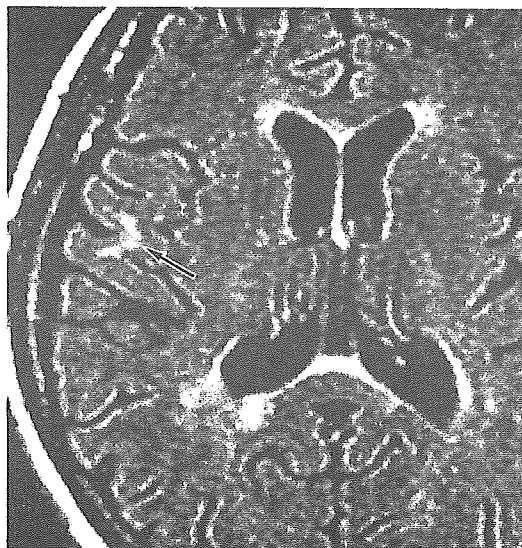


図7 ovoid lesions

卵円形の深部白質病変を多数認める。

A FLAIR像



B 造影MRI, T1強調像

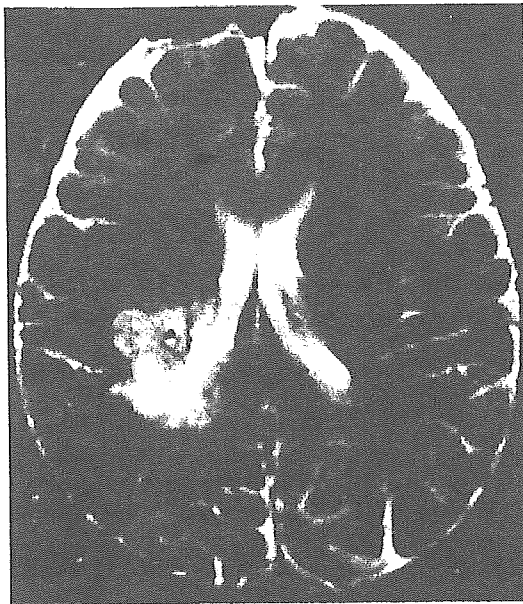


図8 A: isolated U-fiber lesion B: isolated U-fiber lesion (Aと別症例)

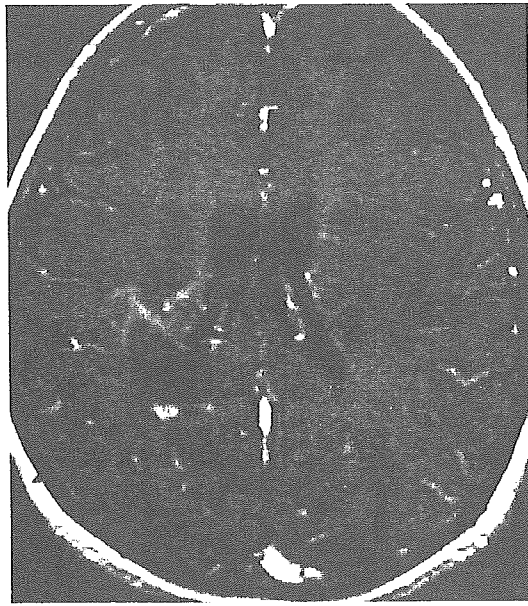
A: 皮質下白質に沿って高信号域を認める (→).

B: 皮質下白質に沿って高信号域を認める (→).

A MRI, T2強調像



B 造影MRI, T1強調像



C 造影MRI, T1強調冠状断像

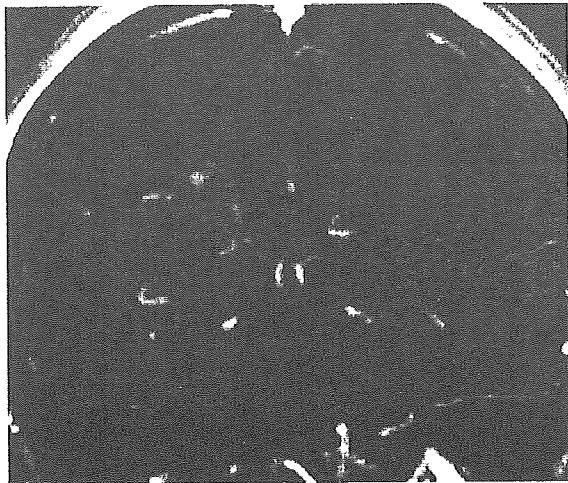


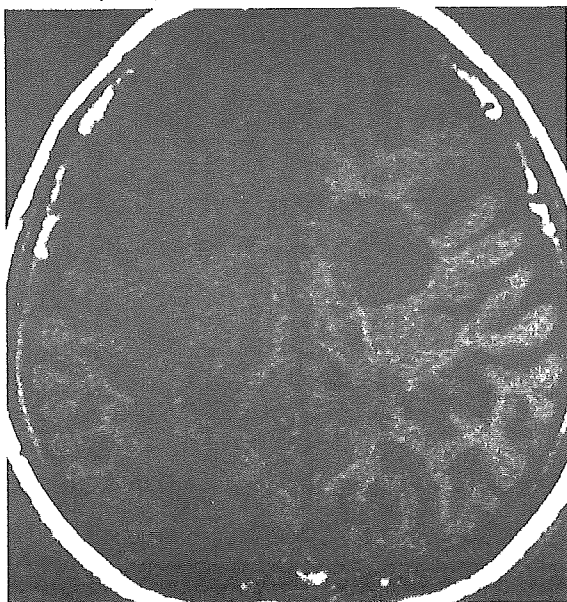
図9 tumefactive MS lesion

A: 不整形の高信号病変を認める.

B: 辺縁が造影されるが、途切れている.

C: 周囲がリング状に造影されているが、途切れている (open-ring sign).

A MRI, T1強調像



B MRI, T2強調像

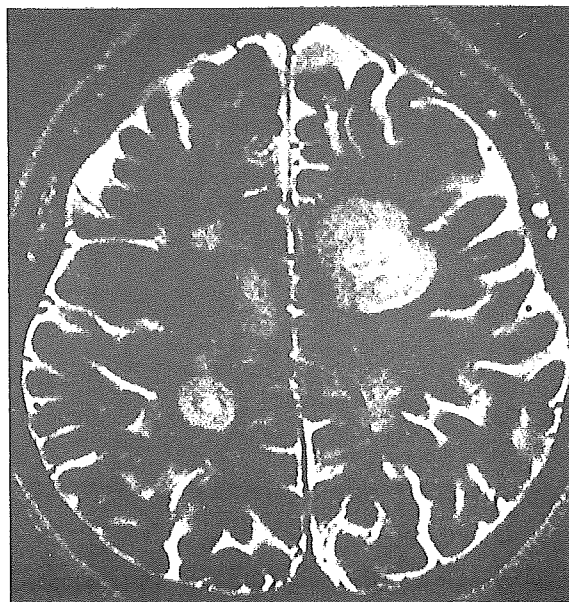


図10 Balo's concentric sclerosis

A, B: T1強調像 (A)、T2強調像 (B) にて、異なった信号強度の部分が層状構造を成す病変を認める.

である。

e. 同心円硬化症 (Balo's concentric sclerosis)
(図10)

脱髄巣と正常部が同心円状に何層にも重なって見える病変。従来は予後が悪いとされていたが、良好な経過をたどる症例は従来考えられていたよりも多く、通常のMS患者でも経過観察時にそのような病変が見られることもある⁸⁷⁾。中国、フィリピンでの発症頻度が高いが、日本や欧米では稀である⁸⁸⁾。

4) MS病変の定量化

従来、MSの治療には、急性増悪期の炎症を抑えるためにステロイドが用いられてきたが、ステロイドには長期的な進行を抑えたり、増悪の頻度を抑えたりする効果はない。それに対し、インターフェロン β 1b (ベタフェロン)、インターフェロン β 1a、コポリマーなどの比較的新しい治療薬 (本邦では2005年11月の時点でインターフェロン β 1bのみ認可) には、進行抑制・再発頻度軽減効果が認められている⁸⁹⁾。これらの薬剤の臨床治験効果判定には、後述するMRIの定量化が広く用いられている。

3. MRIを用いた白質病変の定量解析

1) 定量解析の目的

画像を定量化することは、客観的に病態およびその変化を把握することができ、病態解明の一助としても用いられている。特にMSでは、臨床症状として現れるのは存在する病変のごく一部で、症状はあてにならないことが多く、治療薬の有効性の効果判定には必須である。MSで広く用いられていた画像解析の手法は、アルツハイマー病など他の疾患に応用されてきている⁹⁰⁾。

2) 定量解析の種類

定量解析の対象になるMR像は多くあるが、そのうち代表的なものを挙げる。

a. T2強調像で高信号として描出される病変の体積

MSの治療薬の効果判定に広く用いられている。個人差が多いが、自然経過では年間に中央値で約8%増加するという報告がある⁹¹⁾。ただし、臨床症状とはあまり関連しないという報告が多い⁹¹⁾。leukoaraiosisの体積の計測も行われている¹⁷⁾。

b. 造影病変の体積

MSでは病変の活動性の指標になり、これも治療薬の効果判定に用いられる。罹病期間が長い患者では

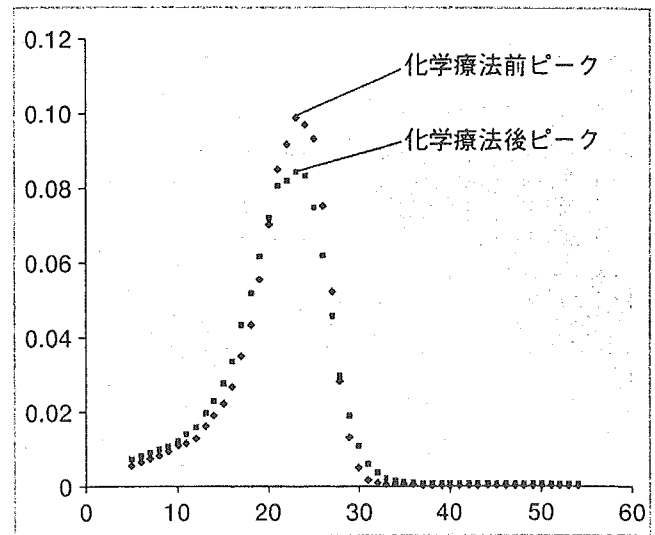


図11 小児白血病患者における、メトトレキサート髄注を含む化学療法前後の全脳MTRヒストグラム
化学療法後では、化学療法前よりピーク高の低下が見られる。

造影病変の体積は減少する。寛解増悪型MSのほうが慢性進行型MSよりも造影病変の体積が多い傾向にある⁹²⁾。

c. MTRヒストグラム

magnetization transfer ratio (MTR) を測定することにより、水の近くの高分子を推定することができる。脳の場合は、MTRは髄鞘の量を判定するとされる^{93) 94)}。全脳のMTRヒストグラムのピークの高さは正常白質の量を反映すると考えられており、MS患者では健常者よりもMTRヒストグラムのピークが低く、症状 (身体障害・心理学的検査とも) とよく相関する^{95) 96)}。T2病変の体積・脳萎縮度との相関や⁹⁷⁾、寛解増悪型MSと慢性進行型MSとでT2病変の体積との関係が異なることも報告されている⁹⁸⁾。その後、アルツハイマー病⁹⁹⁾、外傷¹⁰⁰⁾、SLE¹⁰¹⁾、急性散在性脳脊髄炎¹⁰²⁾、HIV脳症¹⁰³⁾、脳発達¹⁰⁴⁾、加齢性変化^{105) 106)} など、多くの疾患・生理学的状態の把握に有用であることが報告されている。Yamamotoら¹⁰⁷⁾ は、小児白血病患者における化学療法による、T2強調像など通常のMRIで捉ええない変化がMTRヒストグラムの変化として捉えられることを見出した (図11)。

d. diffusionヒストグラム

前述した全脳ヒストグラム解析の手法は、拡散画像にも応用されている (図12)。この方法もまずMS^{108) 109)}での応用がなされ、その後、急性散在性脳

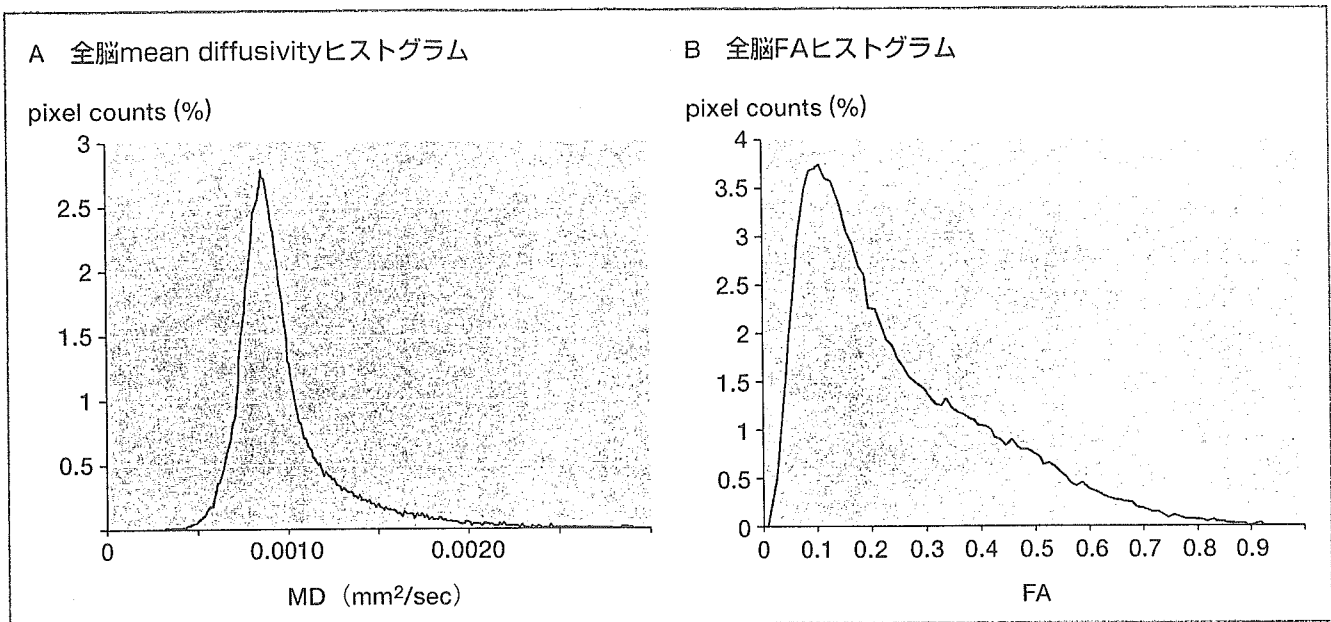


図12

脊髄炎¹⁰²⁾, 加齢性変化¹⁰⁵⁾, 梗塞¹¹⁰⁾, HIV脳症¹¹¹⁾, 偏頭痛¹¹²⁾ などへの応用が報告されている。

e. voxel-based morphometry

上述のMTRヒストグラムやdiffusion-tensor image (DTI)ヒストグラムは、脳の変化を全体として定量的に捉えるのに優れた方法だが、脳のどこに変化が起っているかを見出すことはできない。voxel-based morphometryは、疾患群と対照群の画像をそれぞれテンプレート上に3次元的に重ね、Statistical Parametric Mapping (SPM)などの統計解析ソフトを用いて、ボクセルごとで統計的に比較を行い、群間で有意差が見られた部位を表示させるものである。病変の解剖学的な部位を、何ら前提条件を設けることなく検出できることが特徴である¹¹³⁾。筋萎縮性側索硬化症¹¹⁴⁾, 放射線化学療法後変化¹¹⁵⁾, てんかん¹¹⁶⁾, 統合失調症^{117) 118)}, 外傷¹¹⁹⁾などに応用されている。ただ、拡散画像には歪みがあり、標準脳への重ね合わせがどれだけ正確かどうか不明な点が残されている¹²⁰⁾。拡散画像用のテンプレートが待たれるところである。

f. 拡散テンソルtractographyとの組合せ

拡散テンソルtractographyで特定の神経線維束を抽出し、その線維束のfractional anisotropy (拡散異方性の指標)やmean diffusivity (拡散の大きさの指

標)などを計測する手法が試みられている¹²¹⁾。拡散テンソルtractographyは3T MRIにより線維束の描出が改善することが判明しており¹²²⁾, 3T MRIを用いて今後種々の線維束の定量解析がさらに進むことが期待される。

今後はこれらの定量解析手法がより使い勝手の良いものになり、病態解明や日常診療に大きく貢献できるようになることが期待される。

おわりに

leukoaraiosis, 多発性硬化症, 白質病変の定量解析について最近の知見をまとめた。日々の診療や研究に、少しでもお役に立てば望外の喜びである。

謝辞

本稿の一部は第64回日本医学放射線学会の教育講演(2005年4月9日), ならびに第33回日本磁気共鳴医学会大会カテゴリカルコース講演(2005年10月1日)で発表した。講演の機会を与えて頂きました, 大阪市立大学井上佑一教授, 鳥取大学小川敏英教授, 埼玉医科大学平敷淳子教授に厚く御礼申し上げます。

本稿を執筆するに当たり, 下記の先生方(敬称略)に御協力・ご指導を賜りましたことを厚く御礼申し上げます。富本秀和(京都大学神経内科), 山本憲(Johns Hopkins大学放射線科), 森暢幸・伏見育崇・岡田務・富樫かおり(京都大学画像診断学・核医学), 金柿光憲(Bordeaux大学放射線科), 北村恵理(神戸大学放射線科)。

- 1) Grossman RI, Yousem DM: White matter diseases. *In* Thrall JH (ed); *Neuroradiology: The Requisites*. Mosby, Philadelphia, p.331-367, 2003.
- 2) Moody DM, Thore CR, Anstrom JA, et al: Quantification of afferent vessels shows reduced brain vascular density in subjects with leukoaraiosis. *Radiology* 233: 883-890, 2004.
- 3) Hachinski VC, Potter P, Merskey H: Leuko-araiosis. *Arch Neurol* 44: 21-23, 1987.
- 4) Roman GC: Senile dementia of the Binswanger type. A vascular form of dementia in the elderly. *JAMA* 258: 1782-1788, 1987.
- 5) Yamauchi H, Fukuyama H, Ogawa M, et al: Callosal atrophy in patients with lacunar infarction and extensive leukoaraiosis. An indicator of cognitive impairment. *Stroke* 25: 1788-1793, 1994.
- 6) Moody DM, Brown WR, Challa VR, et al: Periventricular venous collagenosis: association with leukoaraiosis. *Radiology* 194: 469-476, 1995.
- 7) Moody DM, Brown WR, Challa VR, et al: Cerebral microvascular alterations in aging, leukoaraiosis, and Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 826: 103-116, 1997.
- 8) Matsubayashi K, Okumiya K, Wada T, et al: Postural dysregulation in systolic blood pressure is associated with worsened scoring on neurobehavioral function tests and leukoaraiosis in the older elderly living in a community. *Stroke* 28: 2169-2173, 1997.
- 9) Briley DP, Wasay M, Sergent S, et al: Cerebral white matter changes (leukoaraiosis), stroke, and gait disturbance. *J Am Geriatr Soc* 45: 1434-1438, 1997.
- 10) Yamauchi H, Fukuyama H, Shio H: Corpus callosum atrophy in patients with leukoaraiosis may indicate global cognitive impairment. *Stroke* 31: 1515-1520, 2000.
- 11) Briley DP, Haroon S, Sergent SM, et al: Does leukoaraiosis predict morbidity and mortality? *Neurology* 54: 90-94, 2000.
- 12) Tomimoto H, Akiguchi I, Ohtani R, et al: The coagulation-fibrinolysis system in patients with leukoaraiosis and Binswanger disease. *Arch Neurol* 58: 1620-1625, 2001.
- 13) Itasaka S, Miki Y, Tomimoto H, et al: Appearance of leukoaraiosis may be attenuated with compression by a chronic subdural hematoma. *Eur J Radiol* 49: 193-197, 2004.
- 14) Hill MD, Bisognano JD: Leukoaraiosis: the brain under pressure: target for treatment? *Neurology* 64: 1832-1833, 2005.
- 15) Ross ED, Hansel SL, Orbelo DM, et al: Relationship of leukoaraiosis to cognitive decline and cognitive aging. *Cogn Behav Neurol* 18: 89-97, 2005.
- 16) Schwartz GL, Fornage M, Mosley T, et al: Treatment of leukoaraiosis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 7: 173-177, 2005.
- 17) Moretti M, Carlucci G, Di Carlo A, et al: Corpus callosum atrophy is associated with gait disorders in patients with leukoaraiosis. *Neurol Sci* 26: 61-66, 2005.
- 18) 平野朝雄, 富安 斉: 神経病理を学ぶ人のために. 4版, 医学書院, 2003.
- 19) Davis RL, Robertson DM: *Textbook of neuropathology*. 3 ed, Williams & Wilkins, Baltimore, 1997.
- 20) Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, et al: Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology* 44: 1246-1252, 1994.
- 21) Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, et al: Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 27: 1274-1282, 1996.
- 22) Liao D, Cooper L, Cai J, et al: The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, gender, and cardiovascular disease risk factors: the ARIC Study. *Neuroepidemiology* 16: 149-162, 1997.
- 23) Taylor WD, MacFall JR, Provenzale JM, et al: Serial MR imaging of volumes of hyperintense white matter lesions in elderly patients: correlation with vascular risk factors. *AJR* 181: 571-576, 2003.
- 24) de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, et al: Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 125: 765-772, 2002.
- 25) Murray AD, Staff RT, Shenkin SD, et al: Brain white matter hyperintensities: relative importance of vascular risk factors in nondemented elderly people. *Radiology* 237: 251-257, 2005.
- 26) Longstreth WT Jr, Arnold AM, Beauchamp NJ Jr, et al: Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 36: 56-61, 2005.
- 27) de Leeuw FE, De Groot JC, Oudkerk M, et al: Aortic atherosclerosis at middle age predicts cerebral white matter lesions in the elderly. *Stroke* 31: 425-429, 2000.
- 28) Bots ML, van Swieten JC, Breteler MM, et al: Cerebral white matter lesions and atherosclerosis in the Rotterdam Study. *Lancet* 341: 1232-1237, 1993.
- 29) Fazekas F, Niederkorn K, Schmidt R, et al: White matter signal abnormalities in normal individuals: correlation with carotid ultrasonography, cerebral blood flow measurements, and cerebrovascular risk factors. *Stroke* 19: 1285-1288, 1988.
- 30) Bakker SL, de Leeuw FE, de Groot JC, et al: Cerebral vasomotor reactivity and cerebral white matter lesions in the elderly. *Neurology* 52: 578-583, 1999.
- 31) Schmidt R, Schmidt H, Fazekas F, et al: Apolipoprotein E polymorphism and silent microangiopathy-related cerebral damage. Results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke* 28: 951-956, 1997.
- 32) Kotsoris H, Barclay LL, Kheifets S, et al: Urinary and gait disturbances as markers for early multi-infarct dementia. *Stroke* 18: 138-141, 1987.
- 33) Onen F, Feugeas MC, Baron G, et al: Leukoaraiosis and mobility decline: a high resolution magnetic resonance imaging study in older people with mild cognitive impairment. *Neurosci Lett* 355: 185-188, 2004.
- 34) Baloh RW, Ying SH, Jacobson KM: A longitudinal study of gait and balance dysfunction in normal older people. *Arch Neurol* 60: 835-839, 2003.
- 35) de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, et al: Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 47: 145-151, 2000.
- 36) De Groot JC, De Leeuw FE, Oudkerk M, et al: Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline. *Ann Neurol* 52: 335-341, 2002.
- 37) de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, et al: Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults. *Arch Gen Psychiatry* 57: 1071-1076, 2000.
- 38) Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, et al: Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* 43: 1683-1689, 1993.
- 39) Braffman BH, Zimmerman RA, Trojanowski JQ, et al: Brain MR: pathologic correlation with gross and histopathology. 2. Hyperintense white-matter foci in the elderly. *AJNR* 9: 629-636, 1988.
- 40) Marshall VG, Bradley WG Jr, Marshall CE, et al: Deep white matter infarction: correlation of MR imaging and histopathologic findings. *Radiology* 167: 517-522, 1988.
- 41) Leifer D, Buonanno FS, Richardson EP Jr: Clinicopathologic correlations of cranial magnetic resonance imaging of periventricular white matter. *Neurology* 40: 911-918, 1990.
- 42) Chimowitz MI, Estes ML, Furlan AJ, et al: Further observations on the pathology of subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 49: 747-752, 1992.
- 43) Munoz DG, Hastak SM, Harper B, et al: Pathologic correlates of increased signals of the centrum ovale on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 50: 492-497, 1993.
- 44) Brown WR, Moody DM, Challa VR, et al: Apoptosis in leukoaraiosis lesions. *J Neurol Sci* 203-204: 169-171, 2002.
- 45) Awad IA, Johnson PC, Spetzler RF, et al: Incidental subcortical

- lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. II. Postmortem pathological correlations. *Stroke* 17: 1090-1097, 1986.
- 46) Brown WR, Moody DM, Challa VR, et al: Venous collagenosis and arteriolar tortuosity in leukoaraiosis. *J Neurol Sci* 203-204: 159-163, 2002.
- 47) Tomimoto H, Akiguchi I, Suenaga T, et al: Alterations of the blood-brain barrier and glial cells in white-matter lesions in cerebrovascular and Alzheimer's disease patients. *Stroke* 27: 2069-2074, 1996.
- 48) Yamamoto A, Miki Y, Tomimoto H, et al: Age-related signal intensity changes in the corpus callosum: assessment with three orthogonal FLAIR images. *Eur Radiol* 15: 2304-2311, 2005.
- 49) Tomimoto H, Lin JX, Matsuo A, et al: Different mechanisms of corpus callosum atrophy in Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol* 251: 398-406, 2004.
- 50) Pekala JS, Mamourian AC, Wishart HA, et al: Focal lesion in the splenium of the corpus callosum on FLAIR MR images: a common finding with aging and after brain radiation therapy. *AJNR* 24: 855-861, 2003.
- 51) Yamamoto A, Miki Y, Fushimi Y, et al: Mid-anterior surface of the callosal splenium: subependymal or subpial? *AJNR* 25: 664-665, 2004.
- 52) Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al: Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 348: 1215-1222, 2003.
- 53) 澤田 徹: 無症候性脳血管障害の診断基準. *Clinical Neuroscience* 17: 140-143, 1999.
- 54) 日本脳ドック学会: 脳ドックのガイドライン. 2003. <http://www.snh.or.jp/jsbd/pdf/guideline2003.pdf>
- 55) 寺田一志: 加齢変化. 青木茂樹, 相田典子, 井田正博・他(編); 新版よくわかる脳MRI. 秀潤社, p.354, 2004.
- 56) 斎田孝彦, Hao Q, 松井 真・他: 多発性硬化症の疫学. *Clinical Neuroscience* 22: 791-793, 2004.
- 57) McDonald WI, Compston A, Edan G, et al: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 50: 121-127, 2001.
- 58) Filippi M, Dousset V, McFarland HF, et al: Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: consensus report of the White Matter Study Group. *J Magn Reson Imaging* 15: 499-504, 2002.
- 59) Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al: New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 13: 227-231, 1983.
- 60) 中島一郎, 藤原一男, 糸山泰人: MRI 診断法. *日本臨牀* 61: 1340-1346, 2003.
- 61) 久保田龍二, 納光 弘: 多発性硬化症の診断基準. *Clinical Neuroscience* 22: 804-805, 2004.
- 62) 宮崎雄生, 菊地誠志: 多発性硬化症の診断基準: 国際基準とわが国における診断基準. *モダンフィジシャン* 24: 1849-1852, 2004.
- 63) 難病情報センター: 多発性硬化症診断指針. http://www.nanbyou.or.jp/pdf/068_s.pdf
- 64) Nakashima I, Fujihara K, Okita N, et al: Clinical and MRI study of brain stem and cerebellar involvement in Japanese patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67: 153-157, 1999.
- 65) Nakashima I, Fujihara K, Mitsu T, et al: A comparative study of Japanese multiple sclerosis patients with and without oligoclonal IgG bands. *Mult Scler* 8: 459-462, 2002.
- 66) Dousset V, Grossman RI, Ramer KN, et al: Experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis: lesion characterization with magnetization transfer imaging. *Radiology* 182: 483-491, 1992.
- 67) Fu L, Matthews PM, De Stefano N, et al: Imaging axonal damage of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Brain* 121: 103-113, 1998.
- 68) Drayer BP, Burger P, Hurwitz B, et al: Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: decreased signal in thalamus and putamen. *Ann Neurol* 22: 546-550, 1987.
- 69) van Walderveen MA, Kamphorst W, Scheltens P, et al: Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 50: 1282-1288, 1998.
- 70) Truyen L, van Waesberghe JH, van Walderveen MA, et al: Accumulation of hypointense lesions ("black holes") on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 47: 1469-1476, 1996.
- 71) Powell T, Sussman JG, Davies-Jones GA: MR imaging in acute multiple sclerosis: ringlike appearance in plaques suggesting the presence of paramagnetic free radicals. *AJNR* 13: 1544-1546, 1992.
- 72) Grossman RI, Gonzalez SF, Atlas SW, et al: Multiple sclerosis: gadolinium enhancement in MR imaging. *Radiology* 161: 721-725, 1986.
- 73) Corot C, Petry KG, Trivedi R, et al: Macrophage imaging in central nervous system and in carotid atherosclerotic plaque using ultrasmall superparamagnetic iron oxide in magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 39: 619-625, 2004.
- 74) 三木幸雄: 多発性硬化症の脳病態と画像. *臨床放射線* 44: 1317-1322, 1999.
- 75) 三木幸雄(編); 脳・頭頸部のMRI. メジカルビュー社, 2000.
- 76) Gean MA, Vezina LG, Marton KI, et al: Abnormal corpus callosum: a sensitive and specific indicator of multiple sclerosis. *Radiology* 180: 215-221, 1991.
- 77) Palmer S, Bradley WG, Chen DY, et al: Subcallosal striations: early findings of multiple sclerosis on sagittal, thin-section, fast FLAIR MR images. *Radiology* 210: 149-153, 1999.
- 78) Horowitz AL, Kaplan RD, Grewe G, et al: The ovoid lesion: a new MR observation in patients with multiple sclerosis. *AJNR* 10: 303-305, 1989.
- 79) Miki Y, Grossman RI, Udupa JK, et al: Isolated U-fiber involvement in MS: preliminary observations. *Neurology* 50: 1301-1306, 1998.
- 80) Kidd D, Barkhof F, McConnell R, et al: Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain* 122: 17-26, 1999.
- 81) Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, et al: The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 53: 448-456, 1999.
- 82) Dagher AP, Smirniotopoulos J: Tumefactive demyelinating lesions. *Neuroradiology* 38: 560-565, 1996.
- 83) Grossman RI, Yousem DM: White matter diseases. *In* Thrall JH (ed); *Neuroradiology. The Requisites*. Mosby, St. Louis, p.201-224, 1994.
- 84) Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, et al: Case records of the Massachusetts General Hospital, Case 26-1998. *N Engl J Med* 339: 542-549, 1998.
- 85) Masdeu JC, Quinto C, Olivera C, et al: Open-ring imaging sign: highly specific for atypical brain demyelination. *Neurology* 54: 1427-1433, 2000.
- 86) Cha S, Pierce S, Knopp EA, et al: Dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging of tumefactive demyelinating lesions. *AJNR* 22: 1109-1116, 2001.
- 87) Korte JH, Bom EP, Vos LD, et al: Baló concentric sclerosis: MR diagnosis. *AJNR* 15: 1284-1285, 1994.
- 88) 森田大児: Baló病. *Clinical Neuroscience* 22: 818-819, 2004.
- 89) Saida T, Tashiro K, Itoyama Y, et al: Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients: a randomized, multicenter study. *Neurology* 64: 621-630, 2005.
- 90) Frisoni GB, Filippi M: Multiple sclerosis and Alzheimer disease through the looking glass of MR imaging. *AJNR* 26: 2488-2491, 2005.
- 91) Miki Y, Grossman RI, Udupa JK, et al: Relapsing-remitting multiple sclerosis: longitudinal analysis of MR images-lack of correlation between changes in T2-lesion volume and clinical findings. *Radiology* 213: 395-399, 1999.
- 92) Miki Y, Grossman RI, Udupa JK, et al: Computer-assisted quantitation of enhancing lesions in multiple sclerosis: correlation with clinical classification. *AJNR* 18: 705-710, 1997.

- 93) Grossman RI: Application of magnetization transfer imaging to multiple sclerosis. *Neurology* 53: S8-S11, 1999.
- 94) 三木幸雄: 脳疾患における拡散強調画像とMTR画像. *日本磁気共鳴医学会雑誌* 19: 354-365, 1999.
- 95) van Buchem MA, Udupa JK, McGowan JC, et al: Global volumetric estimation of disease burden in multiple sclerosis based on magnetization transfer imaging. *AJNR* 18: 1287-1290, 1997.
- 96) van Buchem MA, Grossman RI, Armstrong C, et al: Correlation of volumetric magnetization transfer imaging with clinical data in MS. *Neurology* 50: 1609-1617, 1998.
- 97) Phillips MD, Grossman RI, Miki Y, et al: Comparison of T2 lesion volume and magnetization transfer ratio histogram analysis and of atrophy and measures of lesion burden in patients with multiple sclerosis. *AJNR* 19: 1055-1060, 1998.
- 98) Miki Y, Grossman RI, Udupa JK, et al: Differences between relapsing-remitting and chronic progressive multiple sclerosis as determined with quantitative MR imaging. *Radiology* 210: 769-774, 1999.
- 99) van der Flier WM, van den Heuvel DM, Weverling-Rijnsburger AW, et al: Magnetization transfer imaging in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 52: 62-67, 2002.
- 100) Hofman PA, Verhey FR, Wilmink JT, et al: Brain lesions in patients visiting a memory clinic with postconcussional sequelae after mild to moderate brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14: 176-184, 2002.
- 101) Dehmeshki J, Van Buchem MA, Bosma GP, et al: Systemic lupus erythematosus: diagnostic application of magnetization transfer ratio histograms in patients with neuropsychiatric symptoms-initial results. *Radiology* 222: 722-728, 2002.
- 102) Inglese M, Salvi F, Iannucci G, et al: Magnetization transfer and diffusion tensor MR imaging of acute disseminated encephalomyelitis. *AJNR* 23: 267-272, 2002.
- 103) Ge Y, Kolson DL, Babb JS, et al: Whole brain imaging of HIV-infected patients: quantitative analysis of magnetization transfer ratio histogram and fractional brain volume. *AJNR* 24: 82-87, 2003.
- 104) van Buchem MA, Steens SC, Vrooman HA, et al: Global estimation of myelination in the developing brain on the basis of magnetization transfer imaging: a preliminary study. *AJNR* 22: 762-766, 2001.
- 105) Rovaris M, Iannucci G, Cercignani M, et al: Age-related changes in conventional, magnetization transfer, and diffusion-tensor MR imaging findings: study with whole-brain tissue histogram analysis. *Radiology* 227: 731-738, 2003.
- 106) Ge Y, Grossman RI, Babb JS, et al: Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part II: quantitative magnetization transfer ratio histogram analysis. *AJNR* 23: 1334-1341, 2002.
- 107) Yamamoto A, Miki Y, Adachi S, et al: Whole brain magnetization transfer histogram analysis of pediatric acute lymphoblastic leukemia patients receiving intrathecal methotrexate therapy. *Eur J Radiol*, in press.
- 108) Cercignani M, Iannucci G, Rocca MA, et al: Pathologic damage in MS assessed by diffusion-weighted and magnetization transfer MRI. *Neurology* 54: 1139-1144, 2000.
- 109) Nusbaum AO, Tang CY, Wei TC, et al: Whole-brain diffusion MR histograms differ between MS subtypes. *Neurology* 54: 1421-1427, 2000.
- 110) Buffon F, Molko N, Herve D, et al: Longitudinal diffusion changes in cerebral hemispheres after MCA infarcts. *J Cereb Blood Flow Metab* 25: 641-650, 2005.
- 111) Ragin AB, Storey P, Cohen BA, et al: Whole brain diffusion tensor imaging in HIV-associated cognitive impairment. *AJNR* 25: 195-200, 2004.
- 112) Rocca MA, Colombo B, Pagani E, et al: Evidence for cortical functional changes in patients with migraine and white matter abnormalities on conventional and diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Stroke* 34: 665-670, 2003.
- 113) 福山秀直: SPMを用いたPET, SPECTによる脳賦活試験法. <http://www.cybernet.co.jp/matlab/industries/biotech/stories.shtml>
- 114) Abe O, Yamada H, Masutani Y, et al: Amyotrophic lateral sclerosis: diffusion tensor tractography and voxel-based analysis. *NMR Biomed* 17: 411-416, 2004.
- 115) Leung LH, Ooi GC, Kwong DL, et al: White-matter diffusion anisotropy after chemo-irradiation: a statistical parametric mapping study and histogram analysis. *Neuroimage* 21: 261-268, 2004.
- 116) Burns J, Job D, Bastin ME, et al: Structural disconnectivity in schizophrenia: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry* 182: 439-443, 2003.
- 117) Eriksson SH, Rugg-Gunn FJ, Symms MR, et al: Diffusion tensor imaging in patients with epilepsy and malformations of cortical development. *Brain* 124: 617-626, 2001.
- 118) Thivard L, Lehericy S, Krainik A, et al: Diffusion tensor imaging in medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neuroimage* 15: 682-690, 2005.
- 119) Tasker RC, Salmond CH, Westland AG, et al: Head circumference and brain and hippocampal volume after severe traumatic brain injury in childhood. *Pediatr Res* 58: 302-308, 2005.
- 120) 森 進: 拡散テンソル映像法: 原理と応用. *認知神経科学* 7: 176-189, 2005.
- 121) Concha L, Beaulieu C, Gross DW: Bilateral limbic diffusion abnormalities in unilateral temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 57: 188-196, 2005.
- 122) Okada T, Miki Y, Fushimi Y, et al: Diffusion tensor fiber tractography: intra-individual comparison of 3 T and 1.5 T. *Radiology*, in press.

Summary

White Matter Lesions in Adults: Leukoaraiosis, Multiple Sclerosis and Quantitative MRI Analysis

Yukio Miki *

Leukoaraiosis is the most frequently encountered white matter lesion in adults. On the other hand, multiple sclerosis is the most important white matter disease in

adults. In this article, leukoaraiosis and multiple sclerosis are reviewed, in addition to recent quantitative analytic methods of magnetic resonance imaging of white matter lesions.

* Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Kyoto University

頭部領域での拡散画像の最新トピックス

岡田 務, 森 暢幸, 三木 幸雄, 富樫かおり

京都大学大学院医学研究科 放射線医学講座(画像診断学・核医学)

Department of Diagnostic Imaging
and Nuclear Medicine, Graduate
School of Medicine, Kyoto University

NICHIDOKU-IHO
Vol. 50 No. 4 37-47 (2005)

State-of-art Diffusion Neuroimaging

Tsutomu Okada, M.D., Nobuyuki Mori, M.D., Yukio Miki, M.D., Ph.D.,
and Kaori Togashi, M.D., Ph.D.

Summary

Diffusion-weighted imaging is a magnetic resonance imaging technique that is sensitive to mobility in intravoxel water molecules, and its clinical importance has been established in the field of neuroimaging. Diffusion-tensor imaging (DTI) can provide information on the directionally dependent (anisotropic) movement of water molecules. The complex anisotropic movements of water molecules are simplified into a tensor matrix, which can be derived from diffusion measurements in several non-colinear directions. The tensor matrix reveals two specific characteristics: diffusion anisotropy and directional distribution of water diffusivity.

Brain white matter shows high diffusion anisotropy, and the direction of maximum diffusivity has been shown to coincide with white matter fiber orientation. DTI of the human brain can be reconstructed to display three-dimensional macroscopic fiber tract architecture, in a process known as the fiber-tracking technique. DTI and fiber tracking offer noninvasive tools for studying cerebral white matter pathology.

With recent advances in actively shielded 3-T magnets and technical developments in parallel imaging techniques, 3-T imaging has become practical in clinical settings. DTI and fiber tracking at 3 T are considered to visualize white matter anisotropy and fiber tracts better than 1.5 T. DTI and fiber tracking require validation to compete in clinical application in comparison with previously established invasive electrophysiological techniques. For example, complementary use of corticospinal tract tracking and subcortical motor evoked potential have been applied in neurosurgical operations, and depiction of the course of fiber tracts by fiber tracking was comparable with white matter stimulation during the operation. The major limitation of DTI is that it can only resolve a single fiber orientation within each imaging voxel owing to the constraints of the tensor model. For example, DTI cannot resolve fiber crossing, bending, or twisting within an individual voxel. Several theories have been proposed to solve the problem of intravoxel fiber crossing, using diffusion imaging with or without tensor estimation. Current fiber tracking methods are being developed, although the techniques are not yet authorized, and further advances will be required to minimize tracking error in fiber estimation.

Quantitative analysis of DTI is another research field in neuroimaging. A substantial decrease in fractional anisotropy (FA) or substantial increase in apparent diffusion coefficient (ADC) are observed in various white matter diseases, and they are applied to several pathological conditions to reveal microstructural white matter damage. ROI analysis was applied for quantitative analysis of DTI, but the results were dependent on subjective ROI manipulation. To overcome this problem, whole-brain analysis has been introduced into DTI. The advantages and limitations of two major methods for whole-brain DTI analysis have been reviewed: voxel-based analysis using statistical parametrical mapping (SPM) software and histogram analysis.

はじめに

頭部領域の拡散強調画像は、脳梗塞や脳膿瘍などの疾患において、その臨床的有用性は既にほぼ確立されている^{1,2)}。拡散強調画像は水の拡散の度合いの強さを画像に表したものであるが、撮像技術の進歩により最近普及しつつある拡散テンソル画像法では、拡散の強さのみならず、拡散の方向(異方性)の情報も画像化でき、従来の画像では均一に見えていた脳の白質の内部構造を可視化することが可能になってきている³⁾。本稿では、頭部領域における拡散画像(特に拡散テンソル画像)の最新トピックスを紹介する。

1. Fiber tracking

1) 背景

Fiber trackingとは脳内の線維束を可視化する手法を広く指すが、現在臨床レベルで主に行われているのは拡散テンソル画像を用いた手法である³⁾。拡散テンソル画像で得られた各ボクセルにおける異方性(anisotropy)の方向、強さをもとに各ボクセル間の連続性を追跡していく(line propagation)と、脳内の線維束の向きが描出可能となる^{4,5)}。拡散テンソル画像を用いたtrackingのための計算アルゴリズムはいくつかの方法が報告されており⁶⁻⁸⁾、異なったアルゴリズムによる線維描出能の差を比較評価する方法⁹⁾も報告されている。詳細な白質解剖の報告¹⁰⁾、脳腫瘍や脳動静脈奇形といった脳占拠性病変と線維の位置関係の描出¹¹⁻¹⁴⁾や、脳梗塞^{15,16)}、変性疾患^{17,18)}等の病変による線維の変性と機能変化の相関検討、手術による機能脱落と術前術後の線維描出の変化の相関検討^{19,20)}、言語機能と側頭葉の線維非対称性の検討^{21,22)}などに応用されている。また、描出された線維の検討手法として線維描出の視覚的な変化や断面積等のパラメータだけでなく、拡散テンソル画像の標準化や全脳ボクセル解析が導入されつつあるが、これについては次項で述べる。

2) 3T MRIを用いた拡散テンソルfiber tracking

近年は臨床用3T装置を用いた頭部画像診断の臨床研究が急増し²³⁾、1.5T装置との比較が盛んになっている²⁴⁻²⁹⁾。拡散テンソル画像とて例外ではなく、3T装置による拡散テンソルfiber trackingを使用した報告は次第に増えつつある^{19,30,31)}。3Tにおける高い信号雑音比(signal-to-noise ratio: S/N)は拡散テンソル画像においてもその有

用性が期待されるが、通常拡散テンソル画像に用いられているシングルショットEPI(echo planar imaging)ではphase encoding数の増加に伴ってecho time(TE)が延長すると、T2*減衰により信号が低下する。また、磁化率アーチファクトの影響により両側前頭葉底部、脳幹、側頭葉など空気との境界部において歪みが生じる。これらのアーチファクトは1.5Tと比べて3Tの方が強いという欠点があるため、高いS/N比を十分に生かすことができなかった。

画像解像度を保ったままphase encoding数を減少させる方法としてparallel imaging(SENSE、iPAT、ASSET、SPEEDERなど)が多チャンネル受信コイルおよびレシーバーの実用化とともに導入された。parallel imagingと3Tの併用により高画質の拡散テンソル画像を撮影した報告がある³²⁾。3Tにおけるparallel imagingなしとありの拡散テンソル画像のカラーマップを比較すると、その効果は明瞭である(図1)³³⁾。parallel imagingによりreduction factorを2にすると理論的にはS/N比は $1/\sqrt{2}$ となるが、EPIによる拡散強調画像ではTEの短縮によるT2*減衰の影響低減や磁化率アーチファクトの低減による効果が大きく、全体として画質は改善する。静磁場強度が強いほどTE短縮による効果は大きいので、3T装置においてEPIを使用して十分な画質の拡散テンソル画像を得るためにはparallel imagingは必須ともいえる。われわれは線維束描出に関する1.5Tと3Tの差を、30例の正常ボランティアに対して4種類の主要な線維束(錐体路、上縦束、脳梁、脳弓)を描出して比較したところ、3Tにおいて描出能の改善傾向は錐体路において最も顕著であった³⁴⁾(図2)。日本においても、3T装置の普及に伴い3Tを用いたfiber trackingが主流になっていくものと予想される。

3) Fiber tracking validation: 手術支援、電気生理学的所見との対比

Fiber trackingは現時点で唯一の非侵襲的な脳内の線維構造を可視化する手法であり、その臨床応用が大きく期待されるころではあるが、現在のfiber trackingがどの程度実際の線維構造を反映しているのか、その精度を検証することは他の手法が侵襲的であるため困難である。従来、脳神経外科手術においては皮質機能の推定には硬膜下電極による皮質刺激を用いた皮質マッピングが用いられ、電気生理学的所見と機能的MRI(functional MRI: fMRI)との対比が行われてきた。白質線維束の推

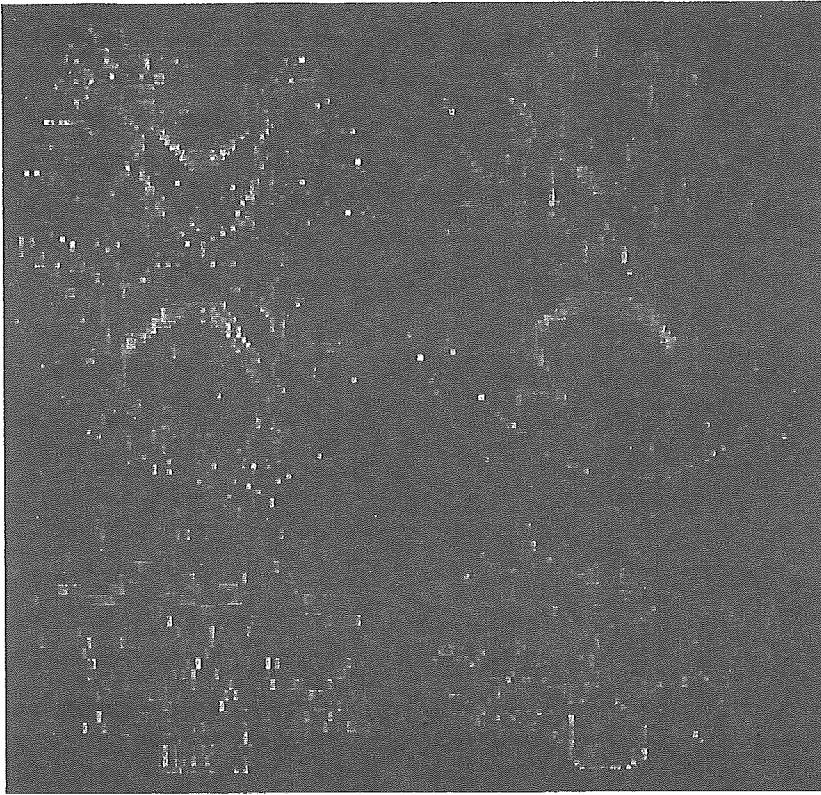


図1 3T MRIを使用した拡散テンソル画像のカラーマップにおけるparallel imagingの有無の比較

カラーは左右方向，前後方向，頭尾方向の順にRGBを割り当てている．左がparallel imagingなし，右がparallel imagingあり．いずれもオリジナルの画像解像度で表示しており，interpolationは行っていない．parallel imagingなしの状態では前頭洞の磁化率アーチファクトが著明である．parallel imagingを導入すると磁化率アーチファクトの低下がみられ，Z軸方向の分解能向上と相まって画質が向上している．

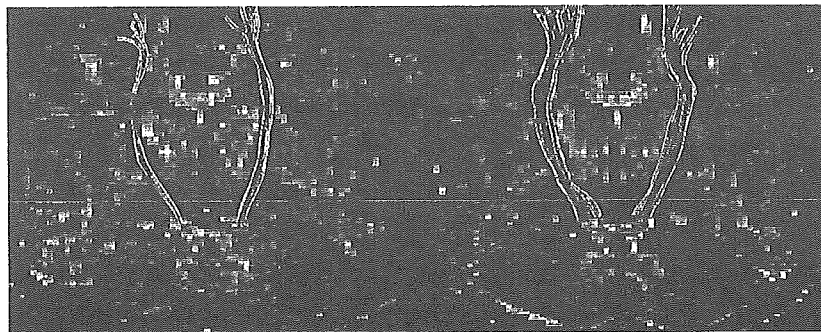


図2 1.5T(左)，3T(右)それぞれに対しfiber trackingを使用して作成した錐体路(赤)の比較

Fiberの描出にはDTI Studio(H. Jiang, S. Mori, Center of Magnetic Resonance Microimage, Radiology Department, Johns Hopkins University; <http://cmrm.med.jhmi.edu/>)を使用している．FiberはFAマップ上に重ねて表示している．描出に使用したROIの大きさはほぼ同等であるが，3Tの方が1.5Tと比べて描出が改善しており，太さの左右差も少ない．

定にも皮質刺激や経頭蓋刺激により発生する誘発電位が用いられ、錐体路の推定には一次運動野を刺激して得られるmotor evoked potential(MEP)が利用されてきた³⁵⁾。

最近では皮質刺激ではなく脳占拠性病変切除後に切除腔壁の白質を直接電気刺激して得られるsubcortical MEPの手法が導入され、皮質機能だけでなく白質機能のマッピングも試みられるようになってきている³⁶⁾。この手法は白質刺激部位の三次元的位置を直接同定することで刺激部位と描出された線維の位置関係の比較が可能とな

り、fiber tracking とsubcortical MEPの手法の信頼性評価(validation)が相互に可能となる。白質刺激部位と線維を同一の座標系で同定する方法としては、脳神経外科手術用のナビゲーションシステムに線維束を描出、白質刺激部位はナビゲーションシステムのプローブ位置で座標を得るという方法が一般的である³⁷⁻⁴⁰⁾。われわれの施設では3Tを用いたfiber trackingをナビゲーションシステムに導入し、術中subcortical MEPと比較することでfiber trackingの信頼性を評価する手法を構築した⁴¹⁾(図3~5)。これまでの結果からは、MEP単独よりもfiber

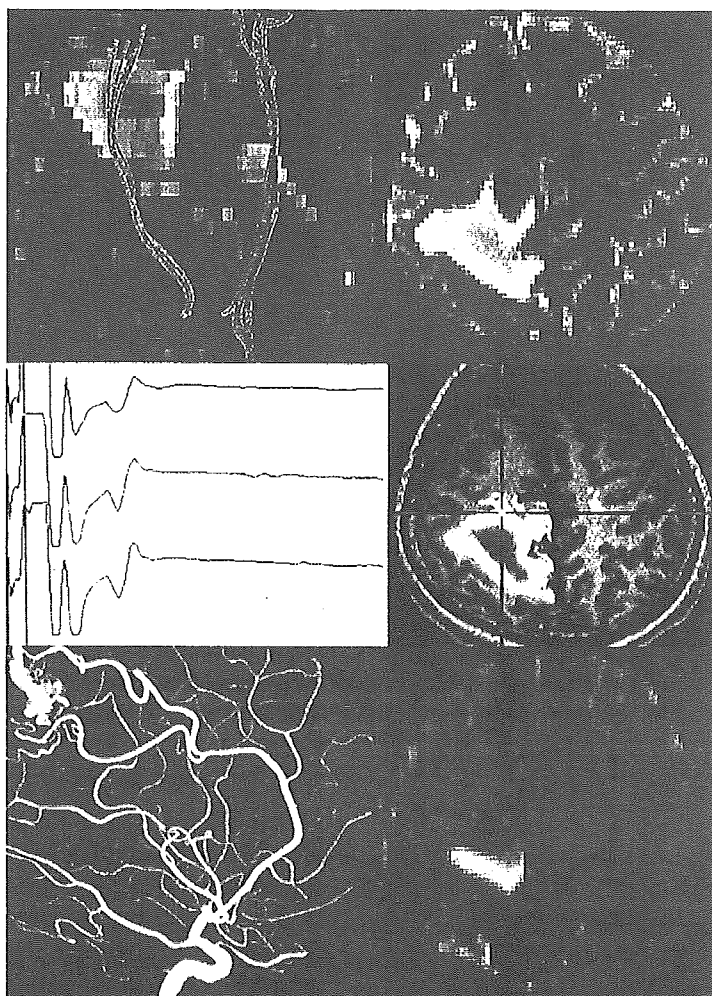


図3 破裂脳動静脈奇形症例(右頭頂葉, Spetzler-Martin分類 grade 1)における錐体路fiber tracking(上段), 術中ナビゲーター上で表示された運動誘発電位の波形と皮質下白質刺激部位(中段), 術前のMRA (magnetic resonance angiography) MIP (maximum intensity projection)像(下段左), 術後の錐体路fiber tracking(下段右)

本症例では術前に下肢優位の左不全片麻痺があり, 脳動静脈奇形(arteriovenous malformation: AVM)nidusの摘出および血腫除去目的に手術が行われた。術中に血腫腔を刺激して頸髄硬膜外電極より運動誘発電位が観測された。術後, 片麻痺は改善した。

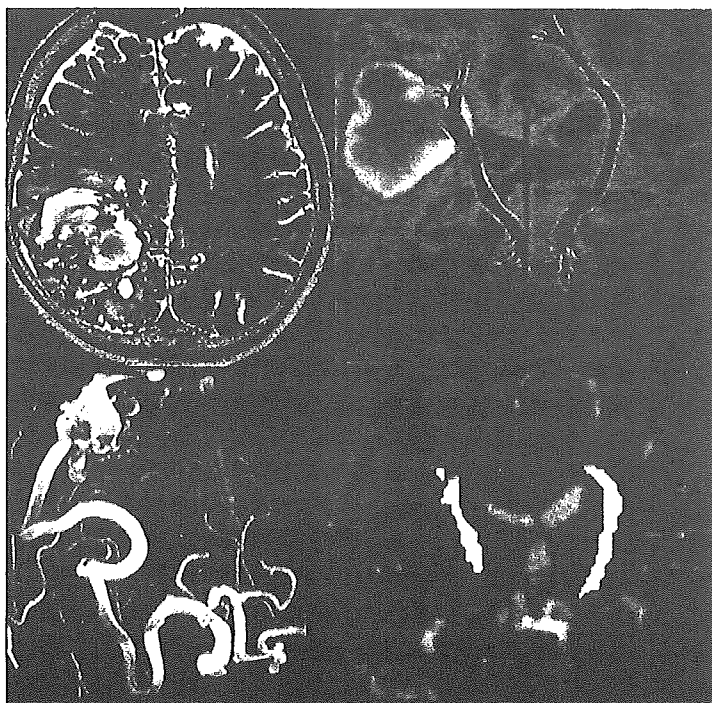


図4 図3とは別の破裂脳動静脈奇形症例(右頭頂葉, Spetzler-Martin分類 grade 2)におけるfiber trackingの使用例

錐体路とT2強調画像のfusion(上段左), MPRAGE (magnetization-prepared rapid gradient echo)冠状断再構成画像への重ね合わせ(上段右), 術前のMRA MIP像(下段左)およびナビゲーターへの取り込み目的で作成した錐体路とb0画像のfusion画像(下段右)を示している。

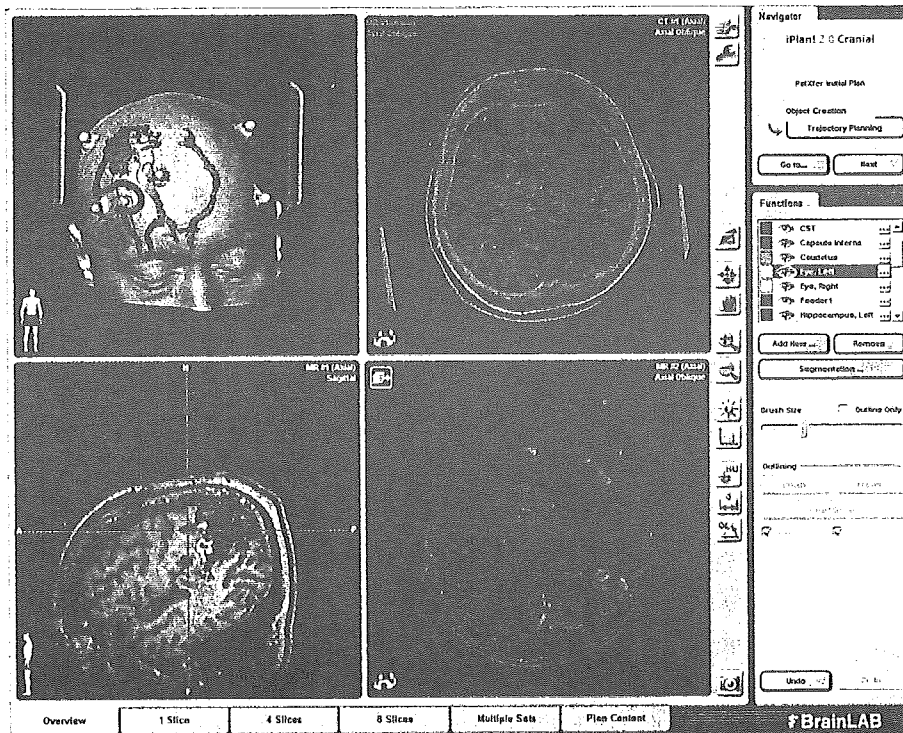


図5 図4と同症例、錐体路をナビゲーター(BrainLAB社製VectorVision®)に取り込んだ際の像CTをテンプレートとしてMPRAGE画像、MRA元画像、錐体路とb0画像のfusion画像の合計4種類をcoregistrationしている。錐体路(緑)、AVM nidusおよびfeeder(赤)は閾値法を用いて半自動的にオブジェクトとして抽出される。本例ではtractographyの結果から全摘後も錐体路は温存されると判断し、術中MEPを用いずに全摘術を行った。術前にみられた左不全片麻痺(4/5)は、術後に悪化傾向を認めなかった。

trackingと組み合わせることで術中モニタリングとしての信頼性がより高まる可能性が示唆された。

脳神経外科手術中には循環動態、呼吸状態、麻酔深度、腫瘍摘出等により脳の形態は経時的に変化(brain shift)する。術前画像を用いたナビゲーションはこの術中brain shiftに対応することができず、ナビゲーションの精度は手術進行とともに低下するが、この対策としては術中MRIを用いた術中拡散テンソルfiber tracking⁴²⁾や術中超音波を用いた補正方法⁴³⁾などが試みられている。

4) Fiber trackingの問題点およびその解決に向けての将来展望

現在の拡散テンソル画像を用いたfiber trackingでは、テンソルモデルそのものがもつ限界として1ボクセルあたりに定義できる線維方向が1方向のみという問題がある。このため、1ボクセル内での線維の交差(fiber crossing)、屈曲やねじれといった現象を再現できない。

このfiber crossingは半卵円中心、視床、大脳脚などで特に問題になってくるため、fiber crossingを解決す

る方法としてさまざまな手法が提唱されている。2005年度の国際磁気共鳴医学会(ISMRM)で行われたセッション“Diffusion Tractography : Crossing Fibers”では、そのタイトルにテンソルの文字がない点からわかるように、テンソルモデルを使わずに線維描出を行う方法が増加傾向にあることを示唆していた。従来から非常に多方向の運動検出傾斜磁場(motion probing gradient : MPG)を用いて線維の確率分布を表現するdiffusion spectrum imaging⁴⁴⁾や、すべての考える経路のなかから存在確率が高い2点間のconnectivityを抽出するprobabilistic approach⁴⁵⁾が、テンソルを用いないfiber tracking手法として報告されている。このprobabilistic approachを使用する拡散MRIデータ処理やfiber trackingは、Oxford大学のCenter for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain(FMRIB)のanalysis groupが公開しているFMRIB Software Library(FSL)(<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>)のなかに含まれるFDT(FMRIB diffusion toolbox)に必要なコンポーネントが

入っており、これを使用することで可能となる。しかし、これらの方法はデータ収集と線維分布の計算に非常に時間がかかり、近年より簡便な方法が考案されてきている。MPGの強さを表すb値の高い、いわゆるhigh angular resolution diffusion (HARD) imagingのデータを使用するspherical deconvolution法⁴⁶⁾や、Funk-Radon再構成法を使うQ-ball imaging⁴⁷⁾を用いて拡散強調画像データから線維の立体分布マップを作成する方法が報告されている。また、従来のテンソルモデルを用いる方法でも、固有ベクトルの方向を直接線維の向きと仮定するのではなく、固有ベクトルの方向と実際の線維方向の不確実性との間にある差異をbootstrap analysisを使って推測する方法⁴⁸⁾が考案されている。

Fiber trackingが研究者の間で利用可能となったとき、得られる結果の視覚的なインパクトが強かったために、この手法を用いて白質の構造やconnectivityの解析が一気に進むと期待された。しかし、どのような解析手法であっても100%完璧な手法はなく、現時点では解析手法の限界と目的とする解析に要求される精度の間に少なからず乖離が存在している⁴⁹⁾。fiber trackingの解析手法の進化は目覚ましいものがあるが、今後はfiber trackingを利用する研究者がそれぞれの解析目標に必要な精度を確保できる手法を選び、その手法が個々の研究者に供給される体制が必要となるであろう。

2. 拡散画像の定量解析

1) 背景

MRIデータはもともと定性的で、画素値は検査ごと・患者ごとに異なる値をとるため、いくつか設定した関心領域(region of interest: ROI)の比を計測したり、ROIの面積や容積を計測する以外には定量的な解析は一般には難しい。一方、拡散テンソル画像におけるapparent diffusion coefficient(ADC)やfractional anisotropy (FA)は定量可能な値として検査ごと・患者ごとに固有の値をとり、ある程度の再現性をもって信号自体の定量評価が可能である。したがって、例えば患者の年齢や病状の指標、加療効果の指標などといった定量的な要素との間で統計学的解析を行ううえで都合がよい。加えてADC値やFA値は、T1値・T2値・プロトン密度といったMRIの既存のパラメータとは異なる新しいパラメータであり、T1強調画像やT2強調画像など既存の撮像方法では病変の検出が困難な疾患においても特徴的な傾向が

みられ得ることが明らかにされてきており、潜在的・顕微鏡的な病変の存在やその程度についての知見が得られる可能性があるものと期待されている。また、先に述べたように統計学的な処理に適していることも合わせると、微細な所見を呈する疾患や個人間の比較検討や加療効果などの指標との統計処理を行ううえで強力なツールとなり得る。

拡散テンソル画像の解析方法にはいくつかの手法がある。従来用いられているROI法は、特定の部位にROIを設定できるという意味で、FA値やADC値の解析において有利な方法といえ、現在でも頻繁に用いられる定量解析のツールである。しかしその反面、ROIの選択を慎重に行う必要があり、また、だからこそ施行者の恣意が強く出てしまいがちである。白質の神経線維構築を強く反映しているとされ、ROIの位置のわずかな差がその値に大きく関与するFA値の解析においては特にこのような傾向が強く、客観性や再現性の乏しいデータが得られがちであることの原因ともなっている³⁾。

そこで最近の傾向としては、客観性・再現性を保ちつつ、かつ全脳を網羅的に解析する方法として、全脳ヒストグラム解析や全脳ボクセル解析の研究が行われるようになってきている。ヒストグラムを用いて全脳のADC値やFA値を指標化・可視化する方法、次にSPM(statistical parametric mapping)等の統計解析ソフトを用いて、全脳のADC値やFA値に関してボクセルごとに比較検討をしたうえで得られた有意差を表示する方法について概説する。

2) 全脳ヒストグラム解析

全脳ヒストグラム解析は、もともとは多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)におけるmagnetic transfer ratio (MTR)の定量解析の手法として発表され、その後、種々の病態・疾患についての応用が報告されてきたものだが^{2, 50-56)}、最近ではMTR同様に定量化が可能なADC値(図6)やFA値(図7)の全脳ヒストグラム解析の報告も増えてきている^{55, 57-61)}。例えばMSにおいては全脳FAヒストグラムのpeak locationやpeak heightが、それぞれ低下・上昇し得ることが報告されている。また、急性散在性脳脊髄炎(acute disseminated encephalomyelitis: ADEM)の患者群と正常コントロール群の間でヒストグラムパラメータ上の有意差が認められないことから、これがMSとADEMとの鑑別に用いられる可能性があるという結果も報告されている⁵⁷⁾。ほかにも加齢性変化と

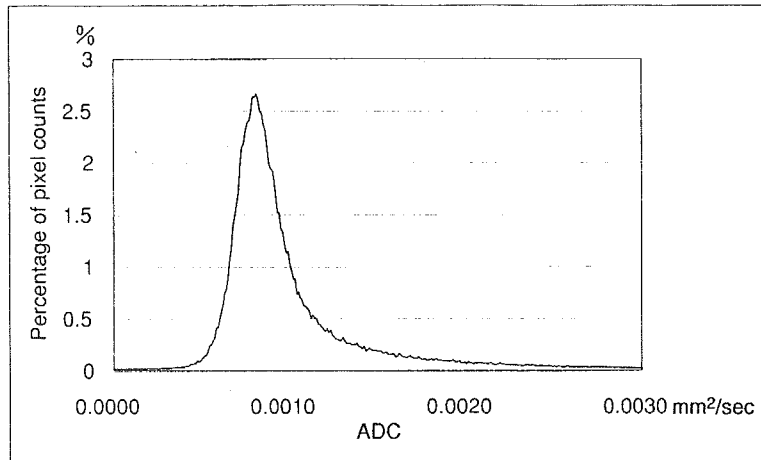


図6 正常ボランティア(26歳・男性)のADCヒストグラム

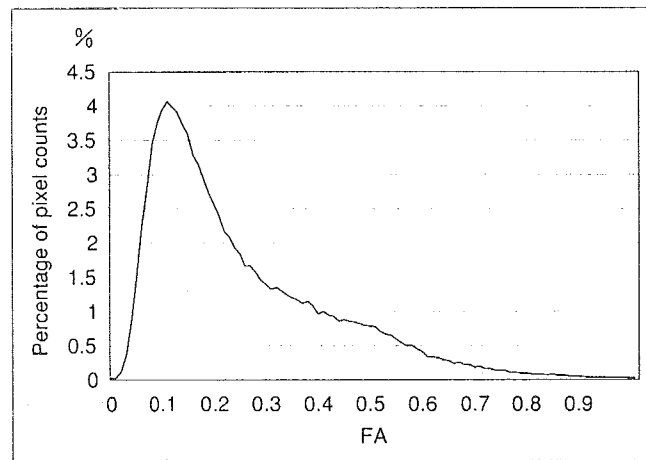


図7 正常ボランティア(26歳・男性)のFAヒストグラム

FA値やADC値との関連についての報告^{55, 58)}や、HIV脳症に伴う痴呆と全脳FAヒストグラムとの相関関係について検討し、CD4値やウイルス量では得られなかった相関関係がFA値との間で得られたという報告もある⁵⁹⁾。

このように全脳のADC値やFA値の定量化に有効な手段となるヒストグラム解析であるが、ヒストグラム作成の過程で各スライス・ボクセルの情報が合成されるため、位置情報が埋没してしまう欠点がある。ヒストグラム全体の有意差が一体どのスライス、どのボクセルから生じているのかという解剖学的な情報が全くわからなくなってしまふのである。例えば、未熟児でのFA値やADC値の変化が脳性麻痺などの神経学的な予後と相関関係をもつという報告例では、内包後脚では得られたFA値の有意差が、ヒストグラム上では得られなかった。これは未熟児においても正常のFA値をとる領域が

比較的広範囲に保たれており、このためFAやADCの全脳の平均値が有意差を生じるほどには変動しなかったためと推論されている⁶⁰⁾。また筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) の患者群と正常コントロール群との間で行われた解析では、ROI法を用いると得られたFA値の有意差が、ヒストグラム上では有意差として検出されなかった⁶¹⁾。つまり、全脳ヒストグラム解析に適する疾患は、ある程度の広がりをもつ疾患であるといえ、逆に病変が局在されており、全脳のFA値やADC値への寄与度が少ない病態ではヒストグラム上の有意差が出ず、あまり適さないということになる。

3)FA値・ADC値のボクセル解析

次にSPMやFSLなどの統計ソフトを用いた脳のボクセル解析について述べる。ここでは代表的なSPMを用いた解析方法について記載する。SPMはMatlab上で動く

画像解析ソフトで、ロンドン大学のK. Fristonらによって開発された(ロンドン神経学研究所にあるウェブサイト<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>からダウンロードできる)。もともとは一人一人の被験者に対する施行回数に限られた検査において統計的な検討をするために、ある群に含まれる被験者の脳をすべて同一の脳とみなして解析できるようにしたもので、もっぱらfMRIや脳血流シンチ・PET(positron emission computed tomography)等の研究において利用され開発が進んだものであるが、群間の統計学的有意差をテンプレート上に三次元的に重ねて表示させることができることから、病変の解剖学的な部位を、何ら前提条件を設けることなく検討できるのが特徴のひとつである⁶²⁾。MRIにおける利用法としては、T1強調画像などでボクセルに基づいて皮質や白質の容積を比較・計測し萎縮の程度をみたりするもの(voxel-based morphometry)が挙げられるが⁶³⁻⁶⁵⁾、これをADC値やFA値でも利用しようという研究が進められている。

SPMでの解析にはいくつかのステップがある。元画像を、線形変換・非線形変換を用いて適切なテンプレートに位置を合わせ[正規化(normalization)]、皮質と白質と脳脊髄液に分けた[分節化(segmentation)]うえで検討したい全脳画像を作り、もともとのボクセルに含まれるノイズを落としてS/N比を向上させるためにフィルターをかける[平滑化(smoothing)]という過程を経て、個々の画像を統計処理に適する形式に変換する。そのうえで、例えば患者群対正常コントロール群について、FA値やADC値の画像の各ボクセルについて有意差の有無を計算させ、また他の臨床情報との統計学的検討を行い、どのボクセルにおいてその差が生じているかを脳の画像に重ねた状態で三次元的に表示させる。この解剖学的な情報が保存された状態で有意差を表示できるという点が、ヒストグラム解析と比較したボクセル解析の最大の利点であり、病変が局在するためヒストグラム解析に適さないような疾患についての応用も期待されている。さらに、SPMにはt検定以外にも多変数解析など多様な検定機能が備わっており、他の臨床情報との統計学的検討も可能である。

SPMを使用した具体例としては、ALSの患者で錐体路や錐体外路にFA値の有意な低下域がみられたとする報告や¹⁷⁾、髄芽腫で全脳照射と化学療法を受けた小児の長期生存例において脳室周囲白質にFA値の低下域が同

定されている報告もある⁶⁶⁾。また統合失調症の患者において、正常コントロール群と比較して左側弓状束に有意なFA値の低下域を認めたとする報告がある⁶⁷⁾。また皮質形成異常によるてんかん患者22名で発作の前後で拡散テンソル画像の変化があるかどうかの報告では、17例でFA値の低下が、10例でADC値の上昇がみられ、それぞれ灰白質量の増加や異所性灰白質や髄鞘化異常等を反映していると推論されている⁶⁸⁾。また海馬硬化症に伴う側頭葉てんかんの患者のSPMでの検討では、同側の海馬にADC値の有意な上昇域が、同側の側頭葉にFA値の有意な低下域が、また硬化症のみられなかった対側の海馬・扁桃核・側頭葉にADC値の有意な低下域が示された⁶⁹⁾。

このように、他の既存の撮像法では検知できないような微細な病変さえも、半自動的に拾い上げてくれるというボクセル解析にも欠点がある³⁾。まずeddy currentsによるアーチファクトのため特に脳幹部において画像に歪みが生じてしまい、SPMに用意されているテンプレートに合わせる際にmisregistrationが生じがちである。これは、現時点ではFAやADCマップのテンプレートがSPMにはなく、標準脳に厳密に合致させることが困難なためでもある³⁾。自作のFAやADCマップのテンプレートを用いて解析もできるが、施設間の違いをなくし、より適切に検討するためにはFAやADCマップのテンプレートの開発が待たれるところである。また統計学的なS/N比を上げるための平滑化に用いられるフィルターサイズによっても異なる統計の結果が得られるという報告もある⁷⁰⁾。SPMで得られるデータの評価に関しては、常にこれらの望まれない因子の関与の有無を検証する必要があると考えられている。

以上、拡散画像の定量解析について述べた。FA値・ADC値は、脳の生理的な状態や、炎症や変性などの神経病理学的な損傷の程度についての情報をもたらす定量可能なパラメータとして期待されており、今回述べたようなヒストグラム解析やボクセル解析などを通じて、直接その疾患や状態を表す指標として用いたり、他の臨床要素との統計学的検討を行い、加療効果や予後因子についても評価することが期待される。今後はこれらのツールがより使い勝手の良いものになることで臨床応用され、病態解明や日常診療に大きく貢献できるものと思われる。