

特集 精神疾患の診断と治療 —最近の進歩—

精神疾患における MRI 画像検査

昭和大学医学部精神医学講座

長谷川 澄 山 縣 文 岩 波 明

はじめに

近年、脳画像研究は飛躍的な発展を遂げており、精神障害の脳基盤の解明に応用されるようになっていく。脳画像検査の中でも、MRIは脳神経の抽出に優れ、放射線被爆もなく非侵襲的であり、今日の精神科分野においても主要な検査法の一つである。特に、統合失調症やうつ病などの内因性精神疾患は、個人素因や遺伝要因の関与が高く、脳の何らかの脆弱性が関与していると考えられており、脳の機能や形態の異常が存在することが多く報告されている¹⁾。さらに最近ではStatistical Parametric Mapping (SPM) に代表されるMRI画像自動解析ソフトが開発され広く普及したことにより詳細な脳の機能や形態の観察が容易となり、精神疾患を対象としたMRI研究が盛んに行われるようになっていく。本稿では最近の精神科分野におけるMRIの臨床への応用や、MRI研究の方法について概説する。

MRI 検査の特徴と日常臨床での利用

MRIはMR装置により強い均一な磁場を発生させることで、生体磁気共鳴状態を起こし、生体内の水素原子核の磁化ベクトルの変化を検出することで人体構造を画像化する。MRIの長所として放射線被爆がなく、CTに比べて空間分解能に優れ、造影剤を用いずに血管の画像が撮影できることなどが挙げられる。一方で、電磁波を利用しているため心臓ペースメーカー、人工内耳など金属が埋込していると撮影ができない、CTに比べ撮影時間が長い、装置の発する騒音が大きい、装置が狭く恐怖心を与えることがあることなどの短所もある。日常臨床で利用される主なMRIの撮影法はT1強調像、T2強調像、FLAIR、拡散強調像、MRアンギオグラフィーであり、脳神経領域においては早期の脳出血、脳梗

塞などの脳血管病変や脳腫瘍の検出、アルツハイマー病などにおける脳萎縮の程度を知ることが可能である (Fig. 1)。

最近注目されている MRI 検査法

前述した一般的に臨床で行われている検査法に加え、近年では3テスラを含めた高磁場MR装置が普及したこと、さらにSPMなどのMRI画像自動解析ツールが登場したことで、詳細な脳の機能や形態の観察が可能となった。精神科分野で今日盛んに研究がおこなわれているMRI技法のうち、Voxel-based morphometry (VBM)、functional MRI (fMRI)、Diffusion Tensor Imaging (DTI) について紹介する。

1. Voxel-based morphometry (VBM)

精神疾患や加齢により脳形態が変化することが知られており、統合失調症、気分障害、不安障害、認知症などの多くの精神疾患において大脳辺縁系を構成する脳領域の体積が減少していることが繰り返し報告されている²⁾。また統合失調症においては前駆期から発症に至るまで、あるいは発症後数年の間に灰白質体積の進行性の減少を認めることがエビデンスとなりつつあり、より早期の治療介入に焦点に当てようようになってきている³⁾。生体における脳体積の測定は、精神疾患の早期診断や鑑別診断、進行度評価に有用となる可能性がある。体積測定のために用いられているMRI画像はスライス溝が1mm程度で間隙のほとんどない3次元T1強調画像である。今までの体積測定の研究の多くは、測定者がマニュアルでスライス1枚ごとに海馬などの関心領域を描出し、体積を測定するROI (Region of Interest) 法が行われていた。このROI法は得られた値に測定者間でばらつきが生じやすく、部位によっては数十枚のスライスにわたる作業を繰り返し行う必要が



Fig. 1 昭和大学烏山病院に設置されているMR装置
(1.5 テスラ GE 製 MRI)

出典：昭和大学 CREST 脳画像センター

オックスフォード大学で開発されている FMRIB Software Library (FSL) などがある。VBM ではこれらの MRI 画像自動解析ソフトウェアを用いて、各個人の MRI 脳画像を灰白質、白質、脳脊髄液に分割化 (segmentation) し、個人の脳画像を同じ形態に変形する解剖学的標準化 (spatial normalization) を行う。その後、標準化された画像に対して平滑化 (smoothing) を行い、ボクセルの値を正規分布に近づけ個人差を減らし、脳体積を統計学的に測定している。VBM が広く普及している理由として、比較的簡便に自動的に解析でき、測定者の違いに左右されないこと、また「体積」という結果の解釈が容易であることがあげられる。しかし、一方で VBM は梗塞や腫瘍などの病変については考慮されておらず、これらの病変を持つ者には応用できないこと、また解析ソフトのバージョンアップにより軽減しているものの、分割化や標準化の際にエラーが生じるなどの問題がある⁵⁾。

現在、VBM の手法を用いて海馬の萎縮を統計学的に評価するソフトウェア Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease (VSRAD) はアルツハイマー病の補助診断ソフトとして臨床で利用されている。VBM は脳画像解析の中でも施行しやすく、解釈も容易であることから、論文数も多く、統合失調症やうつ病などの各精神疾患の病態解明や早期診断への臨床応用も期待されている (Fig. 2)。

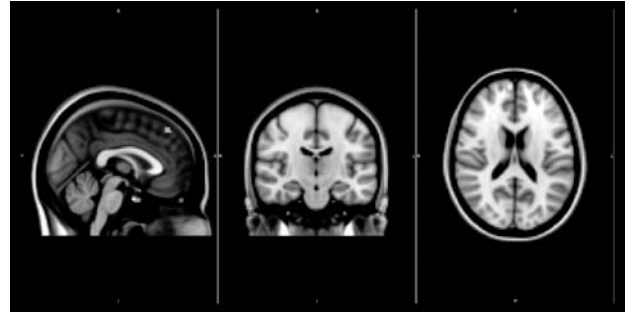


Fig. 2 VBM 解析の 1 例：健常対照群とアスペルガー障害群の比較

赤く光っている部分でアスペルガー障害群は健常対照群に比べ体積が減少している。

出典：昭和大学 CREST 脳画像センター

2. functional MRI (fMRI)

従来の脳機能の局在研究は、脳損傷後に起こる障害を基礎にして進められてきた。しかし、PET の開発以降、生体の機能局在をリアルタイムで観察できるようになり、特に fMRI はその空間分解能の高さと非侵襲性から脳局在機能の解明に広く利用されている⁶⁾。fMRI は機能的 MRI とも言われ、MR 装置を用いて脳の機能を画像化し、なんらかの認知課題を遂行中の脳の賦活部位を同定する検査である。脳機能を評価する他の検査法として、CT 装置を利用した陽電子放出断層画像 (PET)、SPECT などがあるが、fMRI は他の脳画像検査と比較して放射線被曝がなく、1 画素あたり 1 mm 以下の高空間分解能で計測が可能な点で優れている。

fMRI は脳活動を直接測定しているわけではなく、1989年にOgawaら⁷⁾によって提唱されたBOLD (blood oxygenation level dependency) 効果と呼ばれる現象を利用して間接的に脳活動を検出している。前述したように、MR 装置は生体磁気共鳴状態を起こし、水素原子核の磁化ベクトルの変化を検出することで人体構造を画像化する。なんらかの脳活動が起こる時、神経活動の亢進により賦活部位の血流が増加する。血流の増加に伴い、酸素消費量も増加することになり、賦活部位の血液は酸素を含む赤血球であるオキシヘモグロビン (oxy-Hb) は酸素を含まない赤血球であるデオキシヘモグロビン (deoxy-Hb)

に変化する。この変化により賦活部位の神経細胞周囲は一時的に酸素濃度が低下し、それに反応して脳血流が急激に増え、結果的に賦活部位周囲の oxy-Hb 濃度は増大する。oxy-Hb は弱反磁性体であり、常磁性体の deoxy-Hb に対して相対的に量が多い場合、MR 信号値が高く計測される。つまり賦活された部位の神経活動の増加に伴い、oxy-Hb 濃度が増大し、賦活部位の MR 信号が増強することになる。fMRI はこの増強する MR 信号により賦活された脳部位の活動を描出している。しかし、MR 信号を変化させる要因はより大きな血管による血液流入効果や体動、脳脊髄液の流れなども影響している。それらの影響を除外するために、fMRI の解析では、被験者に何らかの課題を与え、認知的負荷を加えた条件と負荷を加えていない条件で撮影を行い、信号変化を VBM と同様に SPM などの解析ソフトを用いて統計解析し、賦活部位を同定している⁸⁾。

統合失調症においては作業記憶課題などを用いた研究が多く行われ、認知機能障害の神経基盤の解明がすすめられている。気分障害の fMRI の研究では、ヒトの情動を伴う表情の認知に対する課題で扁桃体の賦活が高いとの報告も多く、この所見はうつ状態の時だけではなく、寛解期にも認められ、抗うつ薬の投与により改善されるといわれている⁹⁾。今後、病態の解明のみならず治療効果の判定にも fMRI を利用できる可能性がある。

fMRI 研究では、課題を遂行している状態と課題を遂行しない安静状態を比較する課題関連型 fMRI が主流であるが、1995 年に Biswal ら¹⁰⁾が、安静時での BOLD 信号の揺らぎに着目し、安静時においても様々な脳領域がそれぞれに機能的なネットワークを形成していることを示唆した。さらに、Raichle ら¹¹⁾は、安静時に活発に賦活され、一方で、課題遂行時にその賦活が鎮静化する領域を default mode network (DMN) と命名し報告した。DMN はサルでも観察され⁸⁾、統合失調症、うつ病、不安障害、認知機能障害では DMN の異常が示唆されている^{8,9,12,13)}。課題を行うことなく脳活動を評価できる方法として安静時の fMRI 研究も注目されている。

また最近の試みとして、fMRI で得られた脳活動量を被験者にリアルタイムにフィードバックし、被験者自身がその神経活動量をモニタリングすることで、神経活動を自発的にコントロールするニューロ

フィードバック研究が行われている。ニューロフィードバックとは、被験者に脳神経活動を呈示し、フィードバックすることで、自分の脳の状態を気付き、脳活動を自分自身でコントロールすることを目指している。これまでは脈拍や血圧、体温などのバイタルサインや脳波信号を用いたバイオフィードバックが多く行われていたが、fMRI ではその優れた空間分解能により特定の機能に局限した脳活動をモニタリングすることが可能となり精度の高いトレーニングが期待できる。de Charms ら¹⁴⁾は慢性疼痛の患者を対象に、疼痛のコントロールに関与していると考えられる部位の脳活動を fMRI によるリアルタイムニューロフィードバックを行い、局所脳活動の調節トレーニングを行うことにより痛みを軽減できる可能性を示唆している。リアルタイム fMRI によるニューロフィードバックは現在のところ、すぐに臨床応用できる状態ではないが、2002 年に Yoo ら¹⁵⁾により初めて報告されて以降、現在までその論文数は増加している。疼痛性障害のペインコントロールやうつ病、統合失調症患者への応用例も多数報告されており、今後、治療法の一つとして臨床への応用が期待されている¹⁶⁾(Fig. 3)。

3. Diffusion Tensor Imaging (DTI)

fMRI は脳の機能を可視化しているのに対して、拡散テンソル画像 (DTI) は白質の神経線維の走行状態を知ることができる。DTI は、拡散強調画像 (diffusion weighted image ; DWI) を元に算出される。DWI は水分子のブラウン運動を利用して、脳内の水分子の拡散能を評価するのに使用されてきた撮影法であり、主に急性期の脳梗塞の画像診断に用いられてきた。脳内において、水分子は神経線維の走行に沿って同じ方向に拡散する特徴を有しており、DWI とテンソルというベクトル変数の関数から DTI 画像を得ることができる。従来の脳画像研究は灰白質の解析が主流であったが、DTI の手法により白質繊維の微細な異常構造の検出が可能となった。DTI から得られる指標として、拡散異方性を示す fractional anisotropy (FA) と、見かけの拡散を表す Apparent Diffusion Coefficient (ADC) がある。FA 値は 0 ~ 1.0 までの数値を持ち、脳梁、錐体路など神経線維の方向性がそろっている白質では FA 値が高く、値は 1.0 に近くなる。一方で、灰白質では神経繊維の方向性がなくなるため、FA 値

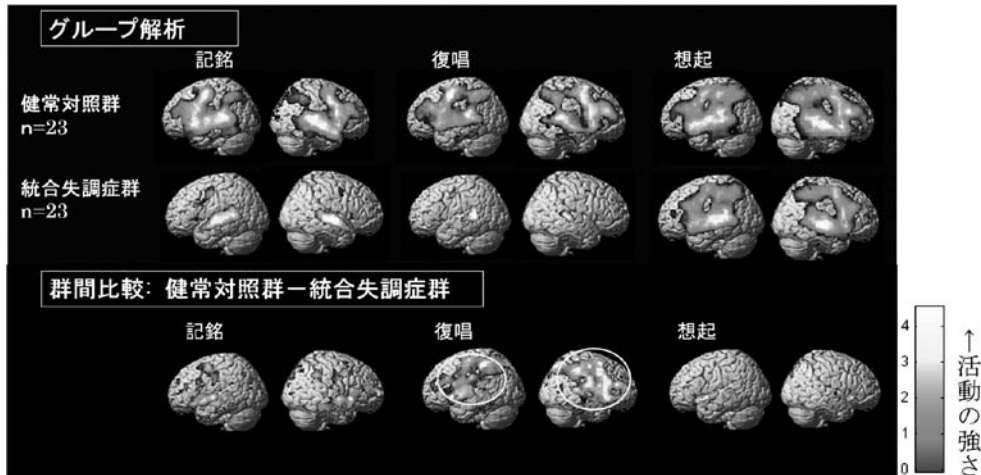


Fig. 3 fMRI 解析の一例：言語性ワーキングメモリー課題を行っている時の健常対照群と統合失調症群の脳活動の比較。

統合失調者群では健常対照群と比較し、復唱で両側の前頭葉、側頭葉、頭頂葉にかけて活動が低下している。

出典：昭和大学 CREST 脳画像センター

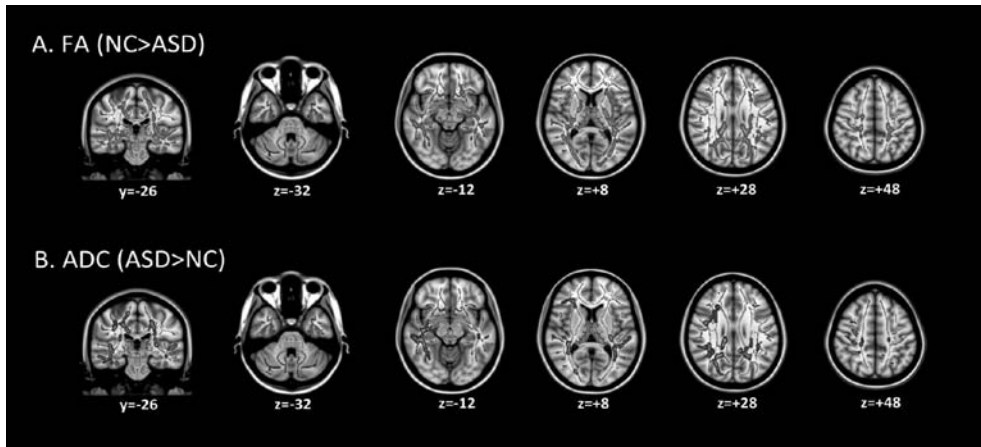


Fig. 4 DTI 解析の 1 例：健常対照群とアスペルガー障害群 (ASD) の比較

出典：昭和大学 CREST 脳画像センター

が 0 に近くなる。白質構造に異常のある脳領域では白質繊維の方向性が保たれず、FA 値が正常部位と比較して異常値を示す。そのため、FA 値を健常者と比較することで疾患群において白質構造に異常のある脳領域を特定することが可能となる。ADC は異方性とは異なり、脳脊髄液のような水分の移動が行われやすい場所で値が大きくなり、白質のような水分の拡散が制限される場所では低く、灰白質ではその中間となる。ADC の低下は神経の変性や灰白質の体積の減少などが考えられる。さらに、解析方

法として、かつては関心領域のみを抽出して比較する ROI 法が中心であったが、最近ではボクセル単位を基本とした全脳での解析法が主流となっており、統計学的に信頼性の高い結果を得ることができるようになっている。

DTI の技術が確立したのは 1990 年初頭であり、研究が行われるようになったのは 1990 年代の後半からであるが、論文数は増加しつつある。疾患としては統合失調症を対象としたものが圧倒的に多く、過去の研究報告では前頭葉、側頭葉を中心とする複

数の脳部位の白質異常が示唆されており¹⁷⁾、このようなネットワーク異常に関する DTI 研究が盛んに行われている。また DTI でうつ病の薬物療法や電気けいれん療法の治療効果の評価を行った研究も報告されている¹⁸⁾ (Fig. 4)。

おわりに

本稿では近年飛躍的に進歩した脳画像手法の中で、特に研究が盛んに行われている VBM, fMRI, DTI について概説した。最近ではこれらの技術を組み合わせたり¹⁷⁾、神経画像と遺伝子多型との関連を検討する流れも生まれてきている¹⁹⁾。これらの画像研究は複数被験者のデータを加算し、2 次的統計処理の結果により得られたものであり、個人に適應できるものではないこと³⁾、解析過程にエラーが生じうる可能性があること⁵⁾などの方法論的限界があり、得られた結果の解釈は慎重を期す必要がある。しかしながら、いまだ精神疾患には信頼性の高い生物学的指標が存在しないため、今後、これらの脳画像が病態の解明のみにとどまらず、診断、治療効果判定のための標準化された検査法の一つとなることが期待される。

文 献

- 1) 山末英典, 2. 脳と精神障害の関連. 笠井清登, 村井俊哉, 三村 将, ほか. 精神科研修ノート. 東京: 診断と治療社; 2011. pp104-106.
- 2) 山末英典, 笠井清登. Voxel-based morphometry による精神疾患の検討. 臨脳波. 2005;47:735-741.
- 3) 丸茂浩平, 滝沢 龍, 細川大雅, ほか. 精神科領域の用語解説 ニューロイメージング. 分子精神医. 2007;7:399-402.
- 4) Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry-the methods. *Neuroimage*. 2000;11:805-821.
- 5) 根本清貴. VBM の利点と問題点. 精神. 2013;22:401-404.
- 6) 月本 洋, 菊池吉晃, 妹尾淳史, ほか. 脳機能

画像解析入門: SPM で PMRI, 拡散テンソルを使いこなす. 東京: 医歯薬出版; 2007. pp2-4.

- 7) Ogawa S, Lee TM, Kay AR, *et al*. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87:9868-9872.
- 8) 酒井雄希, 成本 迅, 中前 貴, ほか. 安静時 fMRI 精神科臨床研究への応用. 精神. 2013;22:370-374.
- 9) 加藤忠史. 気分障害研究の最近の進歩. *Brain Nerve*. 2012;64:119-129.
- 10) Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, *et al*. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*. 1995;34:537-541.
- 11) Raichle ME. Neuroscience. The brain's dark energy. *Science*. 2006;314:1249-1250.
- 12) Lui S, Li T, Deng W, *et al*. Short-term effects of antipsychotic treatment on cerebral function in drug-naive first-episode schizophrenia revealed by "resting state" functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:783-792.
- 13) Royall DR, Palmer RF, Vidoni ED, *et al*. The default mode network may be the key substrate of depressive symptom-related cognitive changes. *J Alzheimers Dis*. 2013;34:547-559.
- 14) deCharms RC, Maeda F, Glover GH, *et al*. Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:18626-18631.
- 15) Yoo SS, Jolesz FA. Functional MRI for neurofeedback: feasibility study on a hand motor task. *Neuroreport*. 2002;13:1377-1381.
- 16) 守口善也. ニューロフィードバック. 臨心理. 2013;13:222-226.
- 17) 成本 迅, 中前 貴. Diffusion Tensor Imaging を用いた精神疾患の研究 新しい手法を中心に. 脳と精の医. 2009;20:193-198.
- 18) 川口彰子, 中秋秀太郎. 拡散強調画像 (DTI). 精神. 2013;22:353-362.
- 19) 橋本亮太, 大井一高, 山森英長, ほか. MRI とジェネティクス. 精神. 2013;22:388-393.