

令和 2 年 7 月 3 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10814

研究課題名（和文）圧迫性頸髄症を対象とした3DAC法による脊髄神経路変性の評価と歩行機能の対比

研究課題名（英文）Comparison between spinal tract degenerations on three-dimensional anisotropy contrast magnetic resonance axonography and gait functions in patients with compressive cervical myelopathy

研究代表者

浦川 貴朗（Urakawa, Takaaki）

新潟大学・医歯学総合病院・特任准教授

研究者番号：90770222

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：圧迫性頸髄症患者32例を対象として、上肢および下肢の体性感覚機能がそれぞれ頸髄の楔状束、薄束のMRI画像上の変性程度と相関するか調査した。楔状束および薄束の変性程度は、三次元不等方性コントラスト磁気共鳴軸索強調画像にて両者を可視化した後、拡散テンソル解析のFA値で定量評価した。上肢の体性感覚機能である正中神経体性感覚誘発電位、手のセメスワインスタインモノフィラメントテストが、楔状束のFA値と相関すること、下肢の体性感覚機能である脛骨神経体性感覚誘発電位、足のセメスワインスタインモノフィラメントテスト、ロンベルグ率が、薄束のFA値と相関することが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

圧迫性頸髄症患者において、上肢体性感覚機能である正中神経体性感覚誘発電位、手のセメスワインスタインモノフィラメントテストが頸髄の楔状束の変性程度と相関すること、下肢体性感覚機能である脛骨神経体性感覚誘発電位、足のセメスワインスタインモノフィラメントテスト、ロンベルグ率が頸髄の薄束の変性程度と相関することが示された。脊髄神経路変性に基づいた画像評価と既存の臨床機能評価に相関が得られたことで、圧迫性頸髄症患者だけでなく種々の神経疾患においても神経路変性に基づく客観的な画像診断や機能対比が可能となることが期待される。

研究成果の概要（英文）：This study targeted 32 compressive cervical myelopathy patients and evaluated whether upper extremity (UE) and lower extremity (LE) somatosensory functions were correlated with the degree of the cervical fasciculus cuneatus (FC) and fasciculus gracilis (FG) degeneration. At first, FC and FG were visualized using three-dimensional anisotropy contrast diffusion magnetic resonance axonography, and then, their degree of degeneration was analysed using diffusion tensor invariant of fractional anisotropy (FA). FA values for FC degeneration were significantly correlated with UE somatosensory functions of the median nerve somatosensory evoked potentials (SEPs) and hand Semmes-Weinstein monofilaments (SWM) tests. FA values for FG degeneration were correlated with LE somatosensory functions of the tibial nerve SEPs, foot SWM tests, and Romberg ratio.

研究分野：拡散強調MRI

キーワード：圧迫性頸髄症 三次元不等方性コントラスト 拡散テンソル解析 体性感覚誘発電位 セメスワインスタインモノフィラメントテスト ロンベルグ率

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

圧迫性頸髄症は、頸椎椎間板ヘルニア、頸椎症性脊髄症、後縦靭帯骨化症、硬膜内髄外腫瘍など頸髄が圧迫されることで発症する疾患である ( Baron EM et al, Neurosurg 2007; Bakay L et al, J Neurol Neurosurg Psychiatry 1970; Viereck MJ et al, J Neurosurg Spine 2016 ). 圧迫性頸髄症における体性感覚機能は、体性感覚誘発電位 (SEP) やセメスワインスタインモノフィラメントテスト (SWM), ロンベルグ率による評価によって機能低下することが以前より報告されている ( Nakai S et al, Clin Neurophysiol 2008; Miura T et al, Clin Neurophysiol 2003; Bell-Krotoski JA et al, Rehabilitation of the hand and therapy 4th edition 1995; Yoshikawa M et al, Spine 2008 ). 一方、これらの体性感覚に関する情報は、頸髄後索内を走行する楔状束、薄束を介して末梢から脳へ伝達されるが ( Darby SA et al, Clinical anatomy of the spine, spinal cord, and ANS 2005; Crossman AR et al, Neuroanatomy: an illustrated colour text 2015 ), 2011 年 Urakawa らによる三次元不等方性コントラスト磁気共鳴軸索強調画像 (3DAC-MRX) および拡散テンソル解析の fractional anisotropy (FA) 値を用いた健常例における楔状束、薄束の描出・評価および頸椎症性脊髄症における楔状束、薄束の変性描出・評価がなされるまで、画像上の体性感覚機能の評価は実現してこなかった ( Nakada T et al, Neuroreport 1994; Nakada T et al, J Neurosurg 1999; Urakawa T et al, J Neurosurg Spine 2011 ). そして、圧迫性頸髄症を対象とした体性感覚機能と楔状束や薄束の変性程度を相関解析した研究はこれまでに行われていない。

### 2. 研究の目的

圧迫性頸髄症を対象として、上肢の体性感覚機能を正中神経 SEP と手 SWM にて評価し、下肢の体性感覚機能を脛骨神経 SEP、足 SWM、ロンベルグ率にて評価した。前者は楔状束の FA 値と、後者は薄束の FA 値と比較し、画像上の変性程度と体性感覚機能が相関するか調査することを本研究の目的とした。

### 3. 研究の方法

#### <対象>

本研究は、人を対象とする研究等倫理審査委員会による承認を受けた。参加者からは、任意の書面によるインフォームドコンセント取得した。新潟大学医歯学総合病院を受診した圧迫性頸髄症患者 32 例と健常ボランティア 1 例を対象とした。診断は、一般的な問診、神経学的評価および磁気共鳴画像での頸髄の圧迫によって行った。ただし、脳梗塞やパーキンソン病などの神経疾患合併例は対象外した。患者の年齢の中央値は 63 歳 (四分位範囲 27 歳) であり、男性 25 例、女性 7 例であった。圧迫性頸髄症の詳細な内訳は、頸椎症性脊髄症 17 例、後縦靭帯骨化症 8 例、硬膜内髄外腫瘍 7 例であった。罹病期間の中央値は、11 か月 (四分位範囲 24 か月) であり、頸髄症の重症度は、日本整形外科学会頸髄症治療成績判定基準 (JOA スコア) にて評価し、中央値は 12 点 (四分位範囲 4 点) であった。

#### <SEP>

日本光電工業株式会社製筋電図・誘発電位検査装置ニューロパック S1 を計測に用いた。刺激持続時間 0.2ms、頻度 3Hz にて、正中神経を手関節で、脛骨神経を足関節外果後方で刺激した ( Cruccu G et al, Clin Neurophysiol 2008 )。正中神経 SEP は、基準電極を Fz (10-20 法)、記録電極を第 2,7 頸椎棘突起上、C3,4 (10-20 法) に設置し記録した。また、記録電極を同側 Erb 点、基準電極を対側 Erb 点に設置し記録を行った。脛骨神経 SEP は、基準電極を Fz (10-20 法)、記録電極を第 2,7 頸椎棘突起上、CPz (10-20 法) に設置し記録した。また、記録電極を第 12 胸椎棘突起上、基準電極を同部位の 5cm 頭側に設置し記録を行った。正中神経および脛骨神経 SEP の加算回数は、それぞれ 500 回と 800 回とした。

正中神経 SEP からは N9-N20 頂点間潜時、脛骨神経 SEP からは N21-P38 中枢神経伝導時間を計測した。値が大きいほど感覚障害が大きいことを示している。

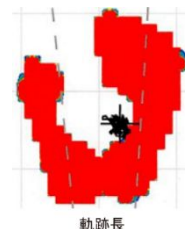
#### <SWM>

タックタイルテスト・エステシオ 20 本セットを用いて、各手 27 か所および各足 5 か所の評価を行った。それぞれの手および足の評価点は、計測値の中の最低値と定義した。値が大きいほど感覚障害が大きいことを示している。

#### <ロンベルグ率>

シート式下肢加重計 MW-1000 (アニマ株式会社) を用いて、閉眼時および開眼時の軌跡長を計測した ( Yoshikawa M et al, Spine 2008 )。ロンベルグ率は、前者を後者で割った値である。値が大きいほど感覚障害が大きいことを示している。

#### <磁気共鳴画像>



シーメンス社製 PRISMA3.0T 装置，頭頸部用 64 チャンネルフェイズドアレイコイル使用し撮像した。拡散強調画像は，三次元不等方性コントラスト磁気共鳴軸索強調画像作成のために X 軸，Y 軸，Z 軸に沿った 3 軸へ，拡散テンソル解析のために 6 軸へ拡散強調のための傾斜磁場を印加して最圧迫部の 5mm 頭側で撮像した。撮像には，reduced field of view (FOV)法 ( Maki S et al, Spine 2018 ) を併用した read out segmented echo planar imaging 法を用いた ( Porter DA et al, Magn Reason Med 2009 )。パラメータは，FOV，12.4 × 5.0–6.2 cm；マトリクス，168 × 68–84 (ゼロフィリングを行い，256 × 256)；スライス厚，5.0 mm；スライス間隔，5.0 mm；繰り返し時間 (最低値)，4500 ms；エコー時間，90–109 ms；加算回数，8；セグメント数；5，リードアウトパーシャルフーリエ；5/8，b 値；750 seconds/mm<sup>2</sup> を使用した。拡散強調画像の参照画像として，b 値 = 0 seconds/mm<sup>2</sup> の T2 強調画像も撮像した。

高速スピネエコー法を用いた通常の T2 強調画像を矢状面および横断面で撮像した。パラメータは，FOV，18.0，25.0 cm；マトリクス，384 × 250，512 × 256 (ゼロフィリングを行い，384 × 384，512 × 512)；スライス厚，5.0，3.0 mm；スライス間隔，2.5，0.0 mm；繰り返し時間，4000，4000 ms；エコー時間，91，93 ms；エコートレイン数，19，17；加算回数，1，1 であった。

#### < 関心領域 (ROI) >

解析にはマスワークス社製 MATLAB2018b を用いた。2011 年の Urakawa らの論文と同様に，まず，b 値 = 0 seconds/mm<sup>2</sup> で撮像した T2 強調画像と b 値 = 750 seconds/mm<sup>2</sup> で撮像した拡散強調画像の位置補正をリジッド変換にて行った。その後，X 軸，Y 軸，Z 軸へ拡散強調のための傾斜磁場を印加して撮像した拡散強調画像から 3DAC-MRX を作成した。右および左楔状束と薄束全体に手動で ROI を設定した。比較のため，頸髄全体にも自動で ROI を設定した ( Chan TF et al, IEEE Transactions on image processing 2001 )。最後に，6 軸へ拡散強調のための傾斜磁場を印加して撮像した拡散強調画像と T2 強調画像から右および左楔状束と薄束，頸髄の ROI を対象として FA 値を計算した ( Bassar PJ et al, J Magn Reason 2011 )。FA 値は，小さいほど変性が強いことを示している。

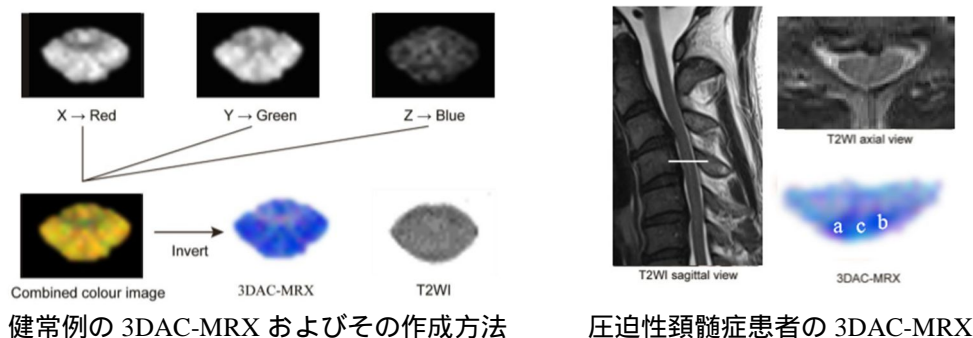
#### < 統計解析 >

上肢体性感覚機能の比較として，N9-N20 頂点間潜時，手 SWM と同側の楔状束 FA 値の相関解析を行った。下肢体性感覚機能の比較として，N21-P38 中枢神経伝導時間の両側平均値，足 SWM の両側平均値，ロンベルグ率と薄束 FA 値の相関解析を行った。参考として，上記項目と頸髄 FA 値の相関解析も行った。統計解析には Statistical Package for the Social Sciences (IBM) を使用し，検定の有意水準は 5% 未満とした。

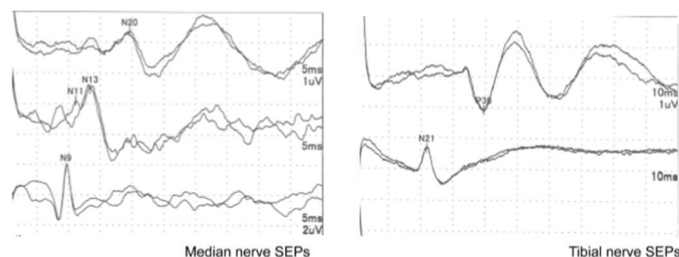
### 4. 研究成果

#### < 結果 >

健常被検者および圧迫性頸髄症患者の 3DAC-MRX の代表画像を下に示した。



また，圧迫性頸髄症患者の正中神経および脛骨神経 SEP の代表画像も下に示した。



楔状束 FA 値は，N9-N20 頂点間潜時 (相関係数 = -0.665, p 値 < 0.001) および手 SWM (相関

係数 = -0.524, p 値 < 0.001) と有意な相関が得られた。一方, 頸髄 FA 値も, N9-N20 頂点間潜時 (相関係数 = -0.408, p 値 = 0.002) および手 SWM (相関係数 = -0.434, p 値 < 0.001) と有意な相関が得られた。

薄束 FA 値は, N21-P38 中枢神経伝導時間 (相関係数 = -0.663, p 値 < 0.001), 足 SWM (相関係数 = -0.699, p 値 < 0.001) およびロンベルグ率 (相関係数 = -0.600, p 値 < 0.001) と有意な相関が得られた。一方 頸髄 FA 値も N21-P38 中枢神経伝導時間 (相関係数 = -0.565, p 値 = 0.001), 足 SWM (相関係数 = -0.669, p 値 < 0.001) およびロンベルグ率 (相関係数 = -0.496, p 値 = 0.005) と有意な相関が得られた。

#### < 考察 >

本研究では, 圧迫性頸髄症患者の正中神経 SEP と手 SWM を計測し, 楔状束 FA 値と有意な相関が得られたこと, 同様に, 脛骨神経 SEP, 足 SEP およびロンベルグ率を計測し, 薄束 FA 値と有意な相関が得られたことが示された。しかしながら, 頸髄 FA 値と上肢および下肢体性感覚機能との間にも, 楔状束 FA 値および薄束 FA 値よりは弱いながらも相関が得られた。残念ながら, 我々が過去の文献を調査した限りでは, 本研究と同様に SEP, SWM, ロンベルグ率と頸髄 FA 値を直接比較した報告は無かった。しかしながら, 頸髄機能の総合指標である JOA スコアと頸髄 FA 値を比較した報告は散見され, 両者に相関が見られたとの結果が出ている (Maki S et al, Spine 2018)。以上から, 頸髄機能の詳細な評価法と言える SEP, SWM, ロンベルグ率と頸髄 FA 値が相関したのは, 矛盾のない結果なのかもしれない。相関の強さを考えると, より神経路機能に特化した詳細な解析法としては, 本研究のような神経路機能に基づいた評価法が有用であると言ふことであろう。本手法が種々の脊髄疾患に応用され, 神経路機能の画像評価として用いられることを期待している。

#### < 引用文献 >

Baron EM, Young WF. Cervical spondylotic myelopathy: a brief review of its pathophysiology, clinical course, and diagnosis. *Neurosurg* 2007;60:35-41.

Bakay L, Cares HL, Smith RJ. Ossification in the region of the posterior longitudinal ligament as a cause of cervical myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970;33:263-268.

Viereck MJ, Ghobrial GM, Beygi S, Harrop JS. Improved patient quality of life following intradural extramedullary spinal tumor resection. *J Neurosurg Spine* 2016;25:640-645.

Nakai S, Sonoo M, Shimizu T. Somatosensory evoked potentials (SEPs) for the evaluation of cervical spondylotic myelopathy: utility of the onset-latency parameters. *Clin Neurophysiol* 2008;119:2396-2404.

Miura T, Sonoo M, Shimizu T. Establishment of standard values for the latency, interval and amplitude parameters of tibial nerve somatosensory evoked potentials (SEPs). *Clin Neurophysiol* 2003;114:1367-1378.

Bell-Krotoski JA. Sensibility Testing: Current Concepts. In: Hunter JM, Macken EJ, Callahan AD, editors. *Rehabilitation of the Hand: Surgery and Therapy* 4th Edition: Mosby Wolfe; 1995:115-128.

Yoshikawa M, Doita M, Okamoto K, Manabe M, Sha N, Kurosaka M. Impaired postural stability in patients with cervical myelopathy: evaluation by computerized static stabilometry. *Spine* 2008;33:460-464.

Darby SA, Frysztak RJ. Neuroanatomy of the spinal cord. In: *Clinical anatomy of the spine, spinal cord, and ANS*. 2nd ed. St.Louis: Elsevier Mosby; 2005:339-410.

Crossman AR, Neary D. White Matter of The Spinal Cord. In *Neuroanatomy: An Illustrated Colour Text*, 5th Edition: Elsevier; 2015:78-80.

- Nakada T, Matsuzawa H, Kwee IL. Magnetic resonance axonography of the rat spinal cord. *Neuroreport* 1994;5:2053-2056.
- Nakada T, Nakayama N, Fujii Y, Kwee IL. Clinical application of three-dimensional anisotropy contrast magnetic resonance axonography. *J Neurosurg* 1999;90:791-795.
- Urakawa T, Matsuzawa H, Suzuki Y, Endo N, Kwee IL, Nakada T. Analysis of ascending spinal tract degeneration in cervical spondylotic myelopathy using 3D anisotropy contrast single-shot echo planar imaging on a 3.0-T system. *J Neurosurg Spine* 2011;15:648-653.
- Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, et al. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1705-1719.
- Maki S, Koda M, Ota M, et al. Reduced field-of-view diffusion tensor imaging of the spinal cord shows motor dysfunction of the lower extremities in patients with cervical compression myelopathy. *Spine* 2018;43:89-96.
- Porter DA, Heidemann RM. High resolution diffusion-weighted imaging using readout-segmented echo-planar imaging, parallel imaging and a two-dimensional navigator-based reacquisition. *Magn Reson Med* 2009;62:468-475.
- Chan TF, Vese LA. Active contours without edges. *IEEE Transactions on image processing* 2001;10:266-277.
- Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson* 2011;213:560-570.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 溝内龍樹, 浦川貴朗, 渡辺慶, 平野徹, 田仕英希, 遠藤直人
2. 発表標題 圧迫性頸髄症の歩行機能解析
3. 学会等名 第116回 東北整形災害外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 溝内龍樹, 浦川貴朗, 渡辺慶, 平野徹, 大橋正幸, 田仕英希, 渋谷洋平, 遠藤直人
2. 発表標題 三次元不等方性コントラスト法を併用した拡散MRIによる頸髄後索の変性の評価
3. 学会等名 第30回 東北脊椎外科研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浦川貴朗, 松澤等, 溝内龍樹, 渡辺慶, 平野徹, 後藤真一, 五十嵐博中, 遠藤直人
2. 発表標題 拡散強調画像を用いた頸髄神経路評価 - 三次元不等方性コントラスト磁気共鳴軸索強調画像 -
3. 学会等名 第91回日本整形外科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浦川貴朗
2. 発表標題 拡散強調画像を用いた脊髄神経路の可視化と変性の評価
3. 学会等名 第44回庄内整形外科医会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 浦川貴朗
2. 発表標題 3DAC法による脊髄神経路の描出と臨床応用
3. 学会等名 第39回福島脊椎脊髄疾患研究会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 浦川貴朗
2. 発表標題 三次元不等方性コントラスト磁気共鳴軸索強調画像で描出された脊髄側索辺縁のコントラストは脊髄小脳路か
3. 学会等名 第31回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 浦川貴朗
2. 発表標題 拡散強調画像による脊髄神経路の評価-臨床機能との対比に向けて-
3. 学会等名 第7回NASA（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 浦川貴朗
2. 発表標題 拡散強調画像の圧迫性頸髄症への応用-薬物治療にも触れて-
3. 学会等名 第19回山形脊椎懇話会（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究 www.med.niigata-u.ac.jp/ort/research/
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	松澤 等  (Hitoshi Matsuzawa)  (70303170)	新潟大学・脳研究所・准教授   (13101)	
研究分担者	渡邊 慶  (Watanabe Kei)  (40597671)	新潟大学・医歯学総合病院・講師   (13101)	
研究分担者	木村 慎二  (Kimura Shinji)  (40361901)	新潟大学・医歯学総合病院・准教授   (13101)	
研究協力者	溝内 龍樹  (Mizouchi Tatsuki)		