

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K17165

研究課題名（和文）拡散強調画像分画成分抽出による三叉神経障害性疼痛の新たな評価法の開発

研究課題名（英文）Development of the new method of evaluating trigeminal neuropathic pain by extracting the component fractions from diffusion weighted image.

研究代表者

大塚 有紀子（須田有紀子）（OTSUKA, AKIKO）

新潟大学・医歯学総合病院・医員

研究者番号：30815767

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では拡散強調画像法（DWI）を用いて三叉神経第三枝の分枝である下歯槽神経のDWIデータを分画化する方法を検討した。DWIデータの信号減衰曲線は、厳密なそのモデルが明らかでない。本研究ではモデルに依存しないk-meansクラスタ解析で、下歯槽神経のDWIデータを分類した。三つのクラスタが得られ、最も急な減衰曲線のクラスタは他のクラスタよりも高い見かけの拡散係数を示し、灌流成分の影響を受けていた。一方最も緩やかな減衰曲線のクラスタは、他のクラスタと異なって分布し、二重指数関数モデルに従っていた。分画化は、下歯槽神経血管束内の微小循環や、神経小束などの拡散異方性に基づいて行われたと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

三叉神経第三枝の分枝である下歯槽神経は、歯科治療で損傷を受けやすい。下歯槽神経が損傷されると痛みなどの異常感覚を呈する場合があります。診断や治療にはその組織の状態についての情報が有用である。MRIは非侵襲的にヒトの末梢神経の観察が可能であり、拡散強調画像法（DWI）では組織の状態を知ることができる。しかし、得られるDWIデータは、神経内の組織の情報が混在したものである。よって詳細な組織の情報を得るために、DWIデータを分類する方法論の開発を試みた。結果、下歯槽神経の組織に由来すると考えられる分画を得ることができた。これらを観察することで、下歯槽神経内の組織の状態をより詳細に考察できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated a method for clustering diffusion-weighted imaging (DWI) data of the inferior alveolar nerve (IAN). The exact model of the signal decay curve for DWI data is not clear. We classified the DWI data of the IAN by model-independent k-means clustering method. Three clusters were obtained. The cluster with the steepest decay curve showed a higher apparent diffusion coefficient than the other clusters, and was considered to be influenced by the perfusion component. On the other hand, the cluster with the gentlest decay curve was distributed differently from the other clusters and followed the double exponential model. The clustering of DWI data of IAN was considered to be performed based on the microcirculations and diffusion anisotropy of nerve fascicles in the inferior alveolar neurovascular bundle.

研究分野：神経科学

キーワード：拡散強調画像 MRI 下歯槽神経 クラスタ解析 分画化

1. 研究開始当初の背景

歯科治療の下顎埋伏智歯の抜去や根管治療、インプラント埋入術、口腔顔面領域の手術において、その損傷が問題になる神経に下歯槽神経がある。下歯槽神経は三叉神経第三枝の分枝で、下顎骨内を左右それぞれで後ろから前へ走行し、下顎やおとがい、歯肉、口唇の知覚を支配している。神経の損傷は、痛みなどの異常感覚を発生することがあり、日常生活に支障を生じさせ、問題になっている。診断や治療には、異常感覚を呈する神経の組織の状態を知ることが、有益と考えられる。

MRIは末梢神経を非侵襲的に、in vivoで観察できる。その中でも拡散強調画像法(Diffusion Weighted Imaging: DWI)は水分子の拡散性から組織の状態がわかる撮像法である。そもそもDWIを下歯槽神経に応用することはまだ広く普及していない。また、下歯槽神経は神経や結合組織、血管など複数の組織から神経血管束を形成している。DWIの1ボクセルで定量的に観察されるのは、それら組織の拡散性が混合した見かけの拡散係数(Apparent Diffusion Coefficient: ADC)であり、それ以上微細な組織の情報はわからない。ADCの算出にはDWIの信号減衰データに指数関数モデル(exponential model)を一般的には適用するが、実際にはその信号減衰モデルは明らかではない。よってモデルに依存しない方法でDWIデータの特徴に準じてデータの分解を行えば、組織特性に準じたデータ分画が得られると考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、下歯槽神経のDWIデータから組織特性に準じたデータ分画を抽出する方法論を確立することである。モデルが定かでないDWIの信号減衰データに対し、モデルに依存しない多変量解析のk-meansクラスタリング法でDWIデータの分画化することを検討した。得られたクラスタそれぞれの減衰曲線パターンが、それぞれ異なる組織特性に依存する場合、クラスタの空間分布は、集まって分布している可能性がある。今回はまず、過去に異常感覚や損傷の既往がない正常な下歯槽神経を対象とし、調査を行った。DWIの拡散に対する感度を表す撮像パラメーターに、「b値」があり、異なる複数のb値によるDWIデータを取得した。このデータを信号減衰パターンに基づいてクラスタに分類する方法を調査し、クラスタの空間分布を評価した。また、得られた分画の性質や得られた信号減衰曲線のモデル依存性も同時に検討した。

3. 研究の方法

(1) 対象

過去に下歯槽神経の障害や異常感覚を呈したことがない、13人の健常ボランティアの撮影を行った。本研究は新潟大学医学部倫理委員会承認のもと(承認番号: 28)、十分に説明を行った後に、書面による同意を得た上で実施した。

(2) データ取得

MRIの撮影には、3.0T MRI (Signa 3.0T: GE medical System, Waukesha, WI) 装置と3インチサーフェスコイルを使用した。2枚の水平断面のDWIデータを動きやアーチファクトを軽減できるPROPELLER (periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction) 法で撮影した。b値は0, 50, 100, 150, 200, 300, 400, 600s/mm²の8つの大きさを撮影し、拡散強調傾斜磁場の方向は、神経の長軸方向に相当する仰臥位被験者の前後方向に限定した。下歯槽神経の走行方向の確認のため3DのT1強調画像をfast spoiled gradient-echo (FSPGR) 法で同じく取得した。

(3) 関心領域

関心領域はb値が0の画像(T2強調画像)で、右の第三大臼歯根尖相当部の下歯槽神経に設定した。この部位は下顎第三大臼歯の抜歯中に神経損傷の発生率が高い領域である。領域の抽出にはリージョングロウイング法を使い、半自動的に抽出した。

(4) クラスタ解析

k-meansクラスタ解析は、多次元データを任意の数のクラスタに分類する。DWIの各1ボクセルには、それぞれのb値に対応する8つの信号強度の測定値がある。1ボクセル内の各b値で取得されたDWIの信号強度を、その特定のb値の信号(SI(b))とb=0画像の信号(SI(b0))の比率に変換し、このデータをクラスタリングの対象とした。分類するクラスタ数はシルエット解析によって決定し、その後DWIデータをクラスタリングした。

(5) 各クラスタの指数関数モデルと他のモデルとの適合性

一般的に広く使われている2つの指数関数(exponential)モデル、単指数(Single exponential)モデル、二重指数(Double exponential)モデル、と他の関数への適合性を調べた。Single exponentialモデルでは1つの、double exponentialモデルをあてはめられることで2つのADCを求めることができる。得られた信号減衰データをそれぞれの関数にフィッティングし、その残差二乗和(sum of squared errors of prediction: SSE)と求めた。Single exponentialモデルは

$$SI(b)/SI(0)=exp(-b * ADC)$$

double exponentialモデルは

$$SI(b)/SI(0)=f * exp(-b * ADC_{fast})+exp(-b * ADC_{slow})$$

であらわされる関数である。

それぞれの記号は、二つのうち速いADCを $ADC_{fast}(mm^2/sec)$, それより遅いADCを $ADC_{slow}(mm^2/sec)$ ($ADC_{fast}>ADC_{slow}$) ADC_{fast} の体積分画を f ($0 < f < 1$)と示す。

(6)3つのクラスタ間におけるdouble exponentialモデルのパラメーター比較

Double exponentialモデルで算出された $ADC_{fast}(mm^2/sec)$ 、 $ADC_{slow}(mm^2/sec)$ 、($ADC_{fast}>ADC_{slow}$) f をクラスタ間でそれぞれ比較した。

(7)下歯槽神経内のクラスタの空間分布の比較

3つのクラスタのボクセルの空間分布を、下歯槽神経の断面の方向に相当するMRIの冠状断方向に再構成し、比較した。空間分布は下歯槽神経の重心を原点とし、そこからの距離を座標として設定した。

4. 研究成果

(1) 得られた下歯槽神経のDWIクラスタ

シルエット解析はある分割するクラスタ数に対して得られたシルエット値が高いほど、そのクラスタ数が適切であることを示す。今回クラスタ数2においてシルエット値が最も高く、クラスタ数が3, 4と大きくなるにつれて、シルエット値は小さくなった。またクラスタ数3と4の差は2と3のそれと比べると小さかった(図1)。本研究では、より複数の有意なクラスタを得るため、クラスタ数を3としてクラスタ解析を行った。それぞれの被験者で三つのクラスタが得られた。

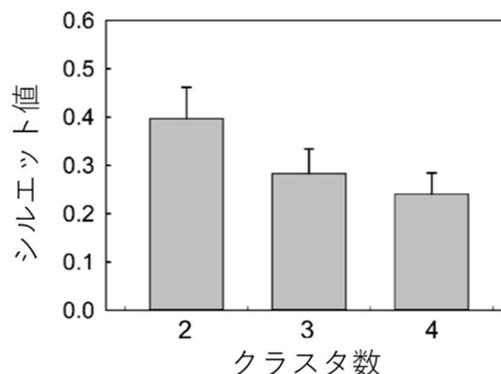


図1 シルエット解析の結果

図2は、一人の被験者の代表例である。三つのクラスタの、それぞれのクラスタの信号減衰曲線(左)と、クラスタに従属したボクセルの空間分布を被験者のT2強調画像に投影したもの(右)を示す。それぞれのクラスタで同一のクラスタに分類されたボクセルは、離散することなく、下歯槽神経に沿って、ほぼ一塊となって検出された。

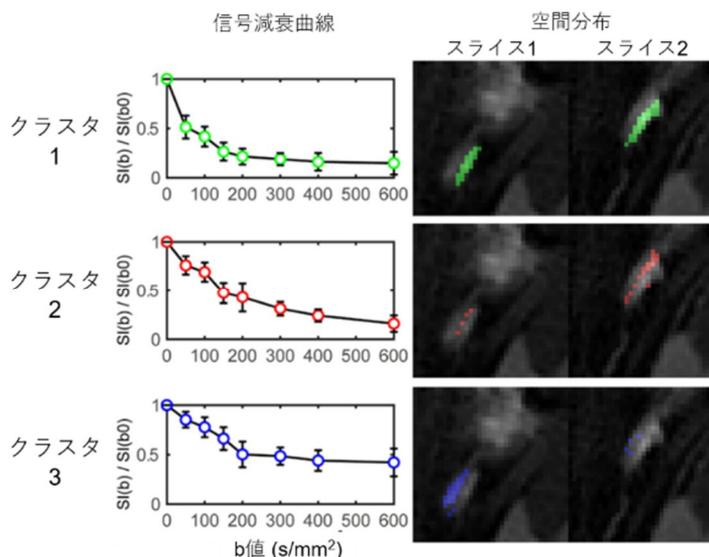


図2 一被験者のクラスタの信号減衰と空間分布

(2)全被験者におけるクラスタの信号減衰曲線

それぞれのクラスタにおける全被験者の信号減衰曲線の平均値を図3に示す。三つのクラスタは異なる信号減衰パターンを示した。信号減衰が急峻なものから順にクラスタ1, 2, 3とした。

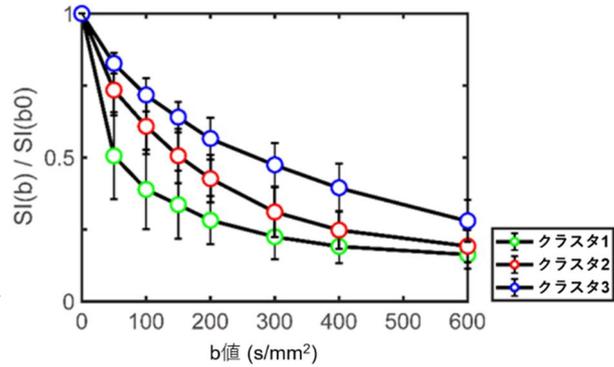


図3 全被験者のクラスタの信号減衰曲線

(3)各クラスタの信号減衰曲線の Double exponential 関数への適合性

クラスタ3では、double exponential 関数の SSE 残差二乗和が最も小さく、クラスタ1および2では、指数関数ではない他の関数の SSE が指数関数の SSE よりも低かった。つまり Double exponential 関数はクラスタ3によく適合し、クラスタ1と2は指数関数でない他の関数が適していた。一方、double exponential 関数と他の関数は、クラスタの減衰曲線に十分に適合していたが、single exponential 関数は、すべてのクラスタにおいて明らかに高い SSE を示していた。

生体内の微細環境の条件の違いにより、DWI を一定のモデルに当てはめるのには限界がある。したがって、クラスタ分析は、特定のモデルに依存しない手法であるため、このようにそれぞれ異なる関数に適合する信号減衰パターンを区別する上で利点がある。

(4) Double exponential モデルでの比較

ADC_{fast} , ADC_{slow} , f をクラスタ間で比較した結果、 ADC_{fast} においてクラスタ1がクラスタ2, 3に対し有意に高かった。一方 ADC_{slow} はクラスタ間に差はなかった。また、 f はクラスタ3が他のクラスタに比べ、有意に小さかった(図4)。

クラスタ1は、0~200 s/mm^2 の b 値で最も急な減衰を示した。DWI データの信号減衰曲線は、200 s/mm^2 未満の b 値では豊富な灌流効果の影響を受けた疑似拡散を意味する。またその b 値を超えると灌流効果は低くなる。これと一致して、double exponential モデルを使用した分析では、クラスタ1の ADC_{fast} が他のクラスタよりも有意に高いことが示された(図4A)。一方、3つのクラスタ間で ADC_{slow} に有意差はなかった(図4B)。 ADC_{slow} は、灌流の影響を受けずに組織内の水分子の拡散に関連している。よって、クラスタ1は、主に灌流成分が含まれていると考えられた。

クラスタ2, 3は、クラスタ1よりも緩やかな減衰を示した。 f 値(図4C)から、クラスタ3は、 ADC_{fast} でみられる高速な拡散の効果による影響が最も少なかった。 f 値が低いクラスタ3が分離されたのは、クラスタ解析がモデルを必要ないデータ依存的な手法であるため、分離に信号減衰パターンの影響を受けた可能性があると考えられた。

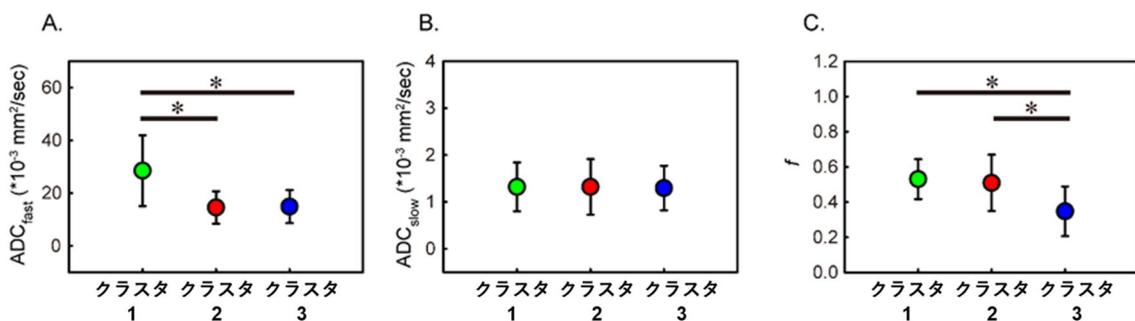


図4 Double exponential モデルのフィッティングパラメータの比較

*: $p < 0.05$

(5)3つのクラスタの空間分布の比較

すべての被験者の3つのクラスタの累積および平均重心を冠状断で示したところ、3つのクラスタは、それぞれで集まって分布した。クラスタ3および2は、それぞれ、原点(下歯槽神経の重心)に対し上頬側と下舌側に分布していた。クラスタ1はクラスタ2の上に分布していた。クラスタ3の重心は、他のクラスタの重心とは優位に異なって分布していたが、クラスタ1とクラスタ2の重心の座標に有意差はなかった。

灌流成分は、血液、または尿細管や唾液腺など流れの微小循環に由来する。結果(4)より、灌流が豊富なクラスタ1は、下歯槽神経の重心に対して上舌側に分布していた。従来の組織学的研究では、下歯槽動脈は下歯槽神経の上側から舌側、下歯槽動静脈は上側から上舌側に分布してい

る。よって、これらの血流が神経血管束内の灌流成分をもたらし、クラスタ1として抽出されたと考えた。

一方、クラスタ2と3は、純粋な拡散成分の影響をより受けていた。神経内の水分子の拡散性は、神経構造、主に長軸方向の軸索膜によって調節され、異方性をもたらす。また、軸索を包み込んでいる神経内膜内には神経内膜流というとても遅い流れが存在する。この神経内膜流と軸索原形質の流れが、下歯槽神経の異なる神経小束の2つのクラスタの拡散性を特徴づけた可能性がある。クラスタ分析は、灌流/拡散特性によって1つのクラスタを区別し、さらに異なる特定の拡散異方性をもつ神経小束を2つのクラスタとして区別した。

以上すべての結果より、クラスタ解析は、DWIデータを、信号減衰のパターンに従って3つのクラスタを分類した。得られたクラスタの信号減衰は必ずしも二重指数関数モデルに従うとは限らず、そのボクセルの空間分布も、下歯槽神経内にそれぞれ塊を形成して分布した。

クラスタの形成は微小循環に由来する流れの特性と、下歯槽神経内の神経小束における拡散異方性で行われたと考えられた。得られたクラスタは、下歯槽神経において、一つは血流に関連した灌流成分からなり、他の2つは神経小束との関連が示唆された。

クラスタ解析を使用したDWIの解析は、神経組織の特性に基づいて個々の信号減衰パターンを区別できた。今後、本方法の臨床応用が期待できるが、病的神経を用いたさらなる研究が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 大塚(須田) 有紀子, 照光 真, 瀬尾 憲司	4. 巻 49
2. 論文標題 拡散強調画像のクラスタ解析による下歯槽神経の成分分画	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 新潟歯学会雑誌	6. 最初と最後の頁 13-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------