

平成22年 5月31日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2009

課題番号：19591722

研究課題名（和文） Functional MRIによる脊髄機能診断法の開発

研究課題名（英文） Functional magnetic resonance imaging at spinal cord

研究代表者

谷 俊一（TANI TOSHIKAZU）

高知大学・教育研究部医療学系・教授

研究者番号：90136250

研究成果の概要（和文）：fMRI 技術の脊髄領域への応用については技術的な問題がハードルとなっており未だ安定した方法が確立されていない。本研究では、従来の脳機能画像取得の手法である GE-EPI 撮像法に撮像パラメータの変更や動きを抑制する工夫等を行うことにより脊髄機能評価を試みた。その結果手掌痛み刺激に反応する脊髄内神経シグナルの描出には成功したものの、現段階では信号が安定的に取れかつ再現性のある撮像には至っていない。今後の更なる研究が必要でありデータを蓄積中である。

研究成果の概要（英文）：Utilization of fMRI technologies to the spinal cord have not been established due to underlying various technical and methodological problems. In present study, we tried to introduce the conventional fMRI technique(Gradient-echo echo planner imaging) into cervical spinal cord imaging by modifications of parameter and a bit of contrivance during image capture processing. Although it is not sufficient to utilize it for standard imaging studies, latest result successfully detect the certain cervical cord activations after functional painful task of hand.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
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：外科系臨床医学・整形外科学

キーワード：脊髄機能画像、脊髄 fMRI、EPI-BOLD 法

1. 研究開始当初の背景

Neuro-imaging 法の中で Functional MRI (以下 fMRI) は秒単位の時間分解能とミリ単

位の空間分解能を併せ持つという点で PET や MEG よりも優れている。我々はこれまで fMRI を用いて表在感覚刺激に呼応した脳活動の

局在を検出することにより、痛みやしびれなどの病的感覚状態の客観的評価を試みてきた。この脳の fMRI は我々を含む多くの研究者の関心事であったことから解析方法が急速に発展してきた。一方、脊髄の機能イメージングについては未だ方法が確立されていない。しかし、脊椎・脊髄疾患を取り扱う整形外科医にとっては末梢から脳に至る信号の伝導路である脊髄自体の機能的変化を捉えることが病態の把握や治療予後予測に重要であると考えられる。そこでこれまで脳の fMRI 研究で培った我々の技術や経験と、新たに我々の施設で利用できるようになった 3 tesla の高磁場 MR 装置を用いれば脊髄においても fMRI を用いた脊髄機能評価を可能にすることができると考え本研究を行った。

2. 研究の目的

脊髄機能評価は詳細な神経学的所見によることが基本であるが、客観性や機能障害の責任部位の把握に関しては必ずしも充分でなかった。それを補うために電気生理学的手法が開発されてきたが、記録電極を脊髄近傍に設置しなければならないという侵襲性の問題点と、痛みなどの伝播を司る細い神経線維の機能評価が困難という限界がある。整形外科領域でしばしば経験する圧迫性脊髄障害では感覚障害や運動障害が発生する。その原因としては脊髄索路（白質）の伝導障害や前角、後角細胞の機能障害（灰白質障害）が考えられる。しかし、これまでの検査法ではこれらの詳細についての解析は非常に困難であった。

fMRI は高い画像分解能を持ちつつ非侵襲的に機能的感覚検査を可能にする方法であり、この技術を脊髄レベルに応用すればこれまでの検査法の問題点を解決する方法の一つになると考えられる。我々はこれまでの予備実験で fMRI の撮像方法として広く行われている EPI-BOLD 法を用いて脊髄の画像化を試行してきた。我々が本研究で開発を目指している脊髄 fMRI を用いれば、機械的皮膚刺激を加えた際に引き起こされる脊髄内の活動部位とその程度を評価することで障害部位を詳細に把握できる可能性がある。更に、触覚刺激や痛覚刺激あるいは従来から用いられている電気刺激など、異なる種類の入力引き起こす脊髄内の活動部位を別個に評価することも可能になると考えられる。また運動路についても、随意運動を fMRI のタスクとして被検者に施行させることにより機能障害部位を別個に評価することができ、上位運動ニューロン障害、前角細胞障害、神経根障害などの判別が可能になると考えられる。

3. 研究の方法

fMRI において BOLD 信号取得に不可欠な EPI 撮像法は、高速撮像法のため S/N 比が低

下し画像が乱れやすいが、脳組織の場合は頭部を固定すれば、体積が大きいという BOLD 信号変化の範囲も広いと、比較的容易に BOLD 信号の変化を捉えやすい。一方、脊髄は頸部でも長径 2cm に満たないほどの小さい組織であり細胞体が存在する灰白質はさらに小さくなる。さらに、磁場の影響を受けにくい骨組織の脊柱管内の狭い空間にあり、呼吸の影響や、動脈の拍動などにより動きのアーチファクトを受けやすい。その結果、脊髄内の BOLD 信号は神経機能変以外のものを描出している可能性があるとも考えられる。我々は数年前から、脊髄特に頸髄部をターゲットに fMRI での機能的画像取得を試みている。撮像法は磁性変化を捉えるのに鋭敏な GE

(Gradient-Echo) 法を用い、GE-EPI 法で試行している。当初は脳撮像用のプロトコルで撮像していたが、信頼できうる解剖画像の取得が困難であったため撮像方法を工夫する必要があり工夫を重ねながら実験を行った。脊髄の撮像は、本研究を通して GE 社 Signa EXCITE HDx 3T、HD NV Array coil (FOV : 16 × 16, matrix size : 64 × 64, T2 weighted multislice gradient echo EPI sequence TE=40ms TR=2000ms flip angle=90 degrees slice 4 mm, gap 1 mm, 10 slice/scan) を用いた。また研究対象には C4-6 椎体高位の脊髄レベルをターゲットとした。

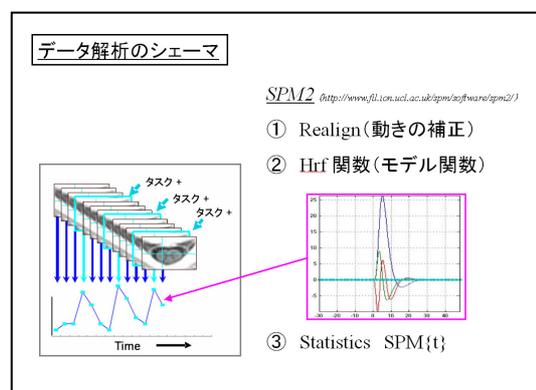


図 1

データの解析には GE 社製 Signa の fMRI 専用解析ソフト Brain wave または、fMRI 用解析ソフト SPM2 を用いて行い、その際は得られた Raw data を Realign 実施し可及的に動きの補正を行った。また神経活動の評価は SPM2 中のモデル関数 (HRF) を用いて解析し、統計は SPM 中の T 検定を行った (図 1)。

4. 研究成果

fMRI の脊髄画像の取得のため、様々な工夫を行った。まず、脊髄撮像プロトコルの確立のため何度も頸髄部の撮像を繰り返して行うことで、最適の撮像プロトコルを確立した

(研究方法参照)。次に頸椎の動きを最小限にとどめるように頭頸部の固定のために、MRI 撮像時に使用可能な頸椎装具を考案した。この頸椎装具を用いて撮像したところ、脊椎の変形は若干残るもののその変形を最小限に抑えての脊椎像を描出することに成功した。この方法はこれまでの論文等でもその手法は報告されておらず、我々が考案した安定した撮像法といえる。

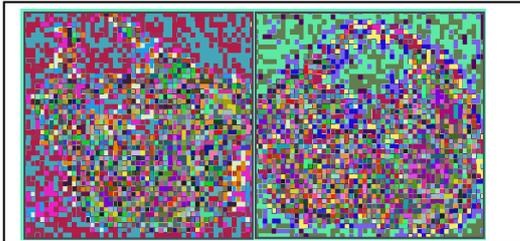


図 2

図 2 はどちらも GE-EPI 法を用いてタスクのない状態の頸椎部を撮像した同一高位の水平断面像である。左図は通常の状態での頸椎像であり、右図は頸椎装具で固定した状態での画像である。右図のほうが脊椎後方の筋肉成分の描出が優れており (S/N 比が高い)、中央にある脊椎の画像の濃淡が安定していることがわかる。

次に上記の画像上の神経シグナルの元となる BOLD 信号=脊椎内 Voxel 値を評価する目的に、GE-EPI 法で得られた C4/5 高位の Axial 画像、T2*強調画像から脊椎灰白質と思われる部分の Voxel に ROI (Region of interest) を設定し、タスクなしの状態での各々の ROI の BOLD 信号変化を時系列 (150 Scan) で表示し比較した (図 3)。

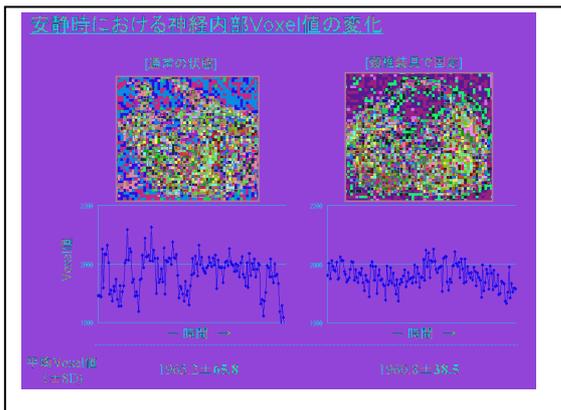


図 3

結果、それぞれの画像を見比べてみると ROI (脊椎 Voxel) の時系列での平均 Voxel 値には有意差はみられなかったが、標準偏差が倍近く異なっていた。すなわち、時系列グラフから読み取れるように頸椎装具で固定し

て撮像したほうが、Voxel 値のばらつきが少なく安定しており、より信頼性の高いデータであると考えられる。以上の試行段階を経てタスクに応じた神経機能信号の抽出を試みた。研究では被検者は仰臥位で右手-前腕をシーネ固定し、右手掌中央部に痛みを感じる程度のピンプリック刺激を行い、刺激 (刺激: 6 秒間、安静: 24 秒間) は合計 12 サイクルのブロックデザインとし、BOLD 信号変化は GE 社製 Signa の fMRI 専用解析ソフト SPM を用いた。

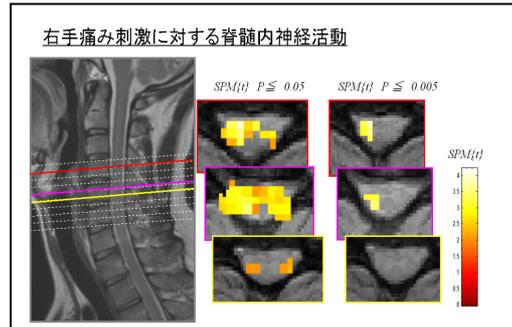


図 4

図 4 では脊椎機能信号の代表画像を提示した。本症例では P 値を 0.05 または 0.005 以下に設定し、図の水平断面は解剖画像に EPI 画像を重ね合わせたものである。C4、C5 椎体レベルでそれぞれ刺激側の脊椎後角と思われる部位で、統計学的優位な神経活動が検出された。しかし、P 値の設定により神経活動の描出が異なることが示唆された。つまり、P 値を大きくする ($P \leq 0.05$) では脊椎組織以外にも統計学的有意なシグナルとして描出されており、ノイズ信号までも誤って表現される可能性があることが示唆される。一方 P 値を小さく ($P \leq 0.005$) 設定すると神経活動の描出範囲が小さくなり、神経シグナルを描出できないケースも生じてくる。

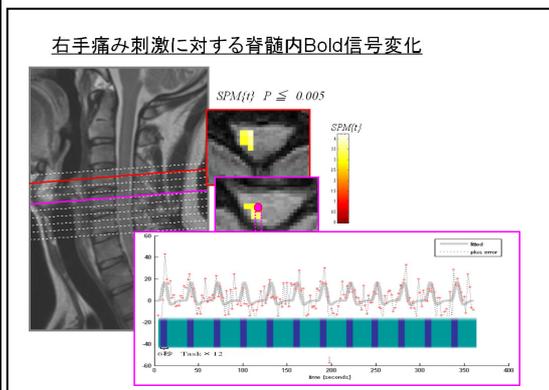


図 5

図 5 は C5 椎体レベルの脊椎内 1 Voxel にお

ける BOLD 信号の経時的变化を表示する。グラフ内のグレーの三角はタスクに応じて予期される信号の変動を、ピンク色のプロットは、実際の BOLD 信号の元となる Voxel 値の変動を示している。完全には一致していないものの、タスクに応じて予期される信号変化に一致しており、痛みに応じて反応した神経シグナルであることが示唆される。

続いて健常ボランティア 12 人を対象とし、ターゲットの脊髄を各椎間板レベルで C4、C5、C6 椎体高位に分割し、右手痛み刺激に対する各レベルの活動を、 $P \leq 0.05$ を統計学的有意な Voxel 数として検出してグループ解析を行った。

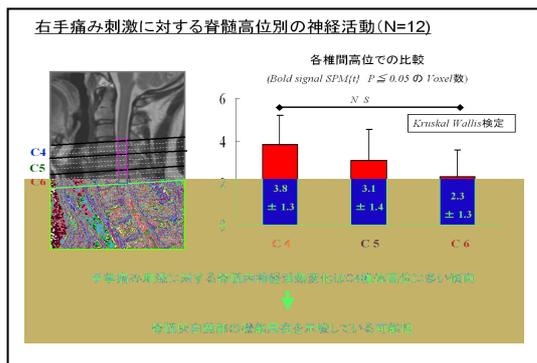


図 6

12 症例の個々の結果では P 値を ≤ 0.005 にすると、有意な神経活動が検出される症例が 3 例と少なかったため、グループ評価の際は P 値 ≤ 0.05 として検出し、これを有意な神経活動 Voxel とした。C4、C5、C6 各椎体レベルで検出された Voxel 数をカウントしたところ、3 領域の活動 Voxel 数に統計学的有意さはみられなかったものの、C4 椎体高位で有意な活動を示唆する Voxel 数が多い傾向であった(図6)。

近年 Stroman (カナダ) らの研究によると、脊髄機能画像撮像法としては、従来脳機能撮像法として普及している GE-EPI 法の報告では結果のばらつきが多く、この方法よりも 180 度パルスを追加した状態で信号を捉える SE (Spin-Echo) -EPI 法の方が脊髄内 Voxel の信号抽出に優れていると報告している。この信号変化は、スピンの緩和現象からみても従来の T2*強調の BOLD 信号とは異なるものであるとされ、SEEP (Signal Enhancement by Extravascular water Protons) と呼ばれている。つまりこの SEEP は神経内における水素イオンの変化を反映しているものと考えられており、その信号変化は解剖学的には BOLD 信号変化と同一部位ではないものの、位置的には隣りあったものであると考えられている。我々もこの方法に倣い研究を行ってきたが、今のところ神経学的に信頼できるデータは得られていない。また Mackey (アメリカ) らのグループでは脊髄信号取得に S/N 比の低い EPI

シーケンスにかえて Spiral out パルスシーケンスを用いて、手に温度刺激を与えた場合の頸髄部での機能画像を報告している。しかしいずれのグループにおいても、我々の方法も含め撮像手法として確立されていないのが現状であると思われる。従って我々は fMRI 画像撮像にむけ、より精度の高い方法や再現性の高い方法を繰り返し行うことで信頼性の高いデータの蓄積を行っている。

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 1 件)

- ① 池本竜則、牛田享宏、谷俊一、上野雄文、脊髄での機能的 MRI 画像の試み、臨床脳波、査読無、52(4)、2010、207-212

〔学会発表〕 (計 2 件)

- ① 池本竜則、上野雄文、牛田享宏、谷俊一、機能的 MRI を用いた手掌痛み刺激に伴う頸髄部の神経機能評価、第 39 回日本脊椎脊髄病学会、2010 年 4 月 22 日、高知
- ② 上野雄文、牛田享宏、池本竜則、谷俊一、脊髄での機能的 MRI 画像の試み、第 38 回日本臨床神経生理学会、2008 年 11 月 14 日、神戸

6. 研究組織

(1) 研究代表者

谷 俊一 (TANI TOSHIKAZU)
高知大学・教育研究部医療学系・教授
研究者番号：90136250

(2) 研究分担者

池本 竜則 (IKEMOTO TATSUNORI)
高知大学・医学部附属病院・医員
研究者番号：40448387
(H20、H21：研究協力者、須崎くろしお病院)

牛田 享宏 (USHIDA TAKAHIRO)
愛知医科大学・医学部・教授
研究者番号：60304680
(H21：連携研究者)

舟木 剛 (FUNAKI TSUYOSHI)
京都大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授
研究者番号：20263220
(H20、H21：連携研究者)

谷口 慎一郎 (TANIGUCHI SHINICHIROU)
高知大学・教育研究部医療学系・講師
研究者番号：00304676

(H20、H21：連携研究者)

池内 昌彦 (IKEUCHI MASAHIKO)
高知大学・教育研究部医療学系・講師
研究者番号：00372730

(H20、H21：連携研究者)

上野 雄文 (UENO TAKEFUMI)
九州大学・医学研究院・特別教員
研究者番号：00441668
(H21：連携研究者、国際医療福祉大学)