

機関番号：12601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21791173

研究課題名（和文） 脳神経線維の拡散テンソル画像による評価

研究課題名（英文） Neurological evaluation by diffusion tensor imaging.

研究代表者

井野 賢司（INO KENJI）

東京大学・医学部附属病院・診療放射線技師

研究者番号：10420217

研究成果の概要（和文）：

MRI は単なる病態を表す静止画像から機能や動態までを描画するまでに進歩してきている。特に早期脳梗塞を検出できる拡散強調画像の有用性は明らかである。現在、拡散強調画像をテンソル解析して得られる diffusion tensor tractography (DTT) の研究が盛んに行われている。この画像は、ほぼ脳白質神経走行を表現したものと言える画像である。本研究は、DTT 評価のための模擬ファントムを開発した撮像条件の検討を可能とした。

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,200,000	360,000	1,560,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：MRI、DTI、DTT、tractography、画像診断学（含放射線診断学、核医学）

1. 研究開始当初の背景

核磁気共鳴 (nuclear magnetic resonance: NMR) の初期の研究においては、NMR での拡散の効果が報告されたことを受け、NMR 信号で分子の拡散効果をエンコードする双極性磁場勾配パルスの利用により、スピンの拡散計測が研究され始めた数十年後、MRI (magnetic resonance imaging) における拡散強調像 (diffusion weighted imaging) が自由水の水素原子の拡散情報を得るために開発された。初期の神経障害の診断に有効であることが指摘され、DWI は脳虚血、脳梗塞をはじめ、広く利用された。今では、拡散強調像は超急性期脳梗塞巣が直接描出可能という他の画像検査法にない特徴により広く臨床応用されている。脳梗塞の検出においては、異方

性による白質の信号が脳梗塞の検出に妨げになることから、等方性拡散強調像 (isotropic diffusion-weighted image) が通常用いられてきた。近年の DWI における研究の一つに、白質での方向による拡散の違い (拡散異方性) があり、拡散テンソル (diffusion tensor imaging: DTI) を利用した白質線維の可視化への応用がされている。脳は頭蓋内腔の大部分を占めており、大脳・小脳・脳幹に大きく分けることができる。成人で体重の 2%ほどにあたる 1.2～1.6 キログラムの質量がある。脳の質量は、男性で女性よりもやや大きく、体重との相関はない。約 140 億個の神経細胞を含むがそれは脳をなす細胞の 1 割程度であり、残りの 9 割はグリア細胞と呼ばれるものである。グリア細胞は神

神経細胞に栄養を供給したり、髄鞘を作って伝導速度を上げたりと、さまざまな働きをする。中枢神経系の神経組織は、白質と灰白質からできおり、大脳の断面では灰白質と白質が明瞭に区別される。終脳の灰白質は表面近くに面積で 2,000cm²~2,500cm²、厚さ 2~3mm の層をなしており、大脳皮質と呼ばれている。白質は、大脳皮質に対して大脳髄質と呼ぶこともあるが、白質と呼ばれ、神経細胞から伸びる神経線維が束になって通っている。脳は運動・知覚など神経を介する情報伝達の最上位中枢である。また、感情・情緒・理性などヒトの精神活動においても重要な役割を果たしている。脳疾患の種類にはいろいろあり代表的なものとしては、くも膜下出血・脳内出血・脳梗塞・脳腫瘍などがある。脳腫瘍は大きく原発性脳腫瘍と転移性脳腫瘍に分けられ、1993年に国際保健機構から発表された分類表では脳腫瘍の種類は100種類以上ある。日本脳腫瘍全国統計委員会の資料によると、脳腫瘍の年間罹患率は次第に増加の傾向を呈しており、現在では人口10万人に対して8~10人程度と報告されている。一般に、原発性脳腫瘍の病理学的な分類には、世界保健機関(WHO)の分類が用いられる。成人と小児とは生じる腫瘍の頻度に違いがあり、小児ではグリオーマが6割近くを占めるが成人では髄膜腫が多くを占める。脳は「見る、聞く、話す、考える、感じる、体を動かす」など、体のあらゆる活動のコントロールを行っている。脳神経外科の手術において、運動野や言語野、視覚野といった機能的に重要な部分に、てんかん、脳腫瘍、脳動脈瘤などの病変が存在する場合には、治療する病巣が脳機能のどこにあるのかを正確につきとめ、脳の重要な機能を傷つけない治療が求められる。そのため、言語野、運動野、視覚野、呼吸、嚥下機能などがどこにあるのか、精密な画像診断技術が必要であり、MRIやCT、PET、SPECT、MEGなどにより正確に脳の機能局在データを整理し特定する必要がある。頭部領域のMRIにおいて、拡散強調画像は急性期脳梗塞の診断上必須の検査となっており、脳膿瘍や嚢胞性病変をはじめとする様々な疾患でもその有用性が確立され広く臨床に用いられている。拡散強調画像は水の拡散の大きさを画像に表したものであるが、これを発展させた拡散テンソルMRIでは、拡散の大きさのみならず三次元的な拡散の方向の情報も得られるようになった。生体内の神経線維は、ミエリン鞘あるいは細胞膜の配列に一定の方向性を有するため、線維の配列方向には水分子の拡散は大きく、これと直交する方向では拡散が制限されることになる。この各方向の拡散の違い(拡散異方性)を考慮することで、従来のMRI画像では均一に見え

ていた脳白質の内部構造を可視化することが可能となった。拡散テンソルMRIの表示方法には、color map、vector mapやellipsoid表示など様々なものがあるが、特にトラクトグラフィ(diffusion tensor tractography, DTT)は、生体の神経組織を非侵襲的に可視化する唯一の方法であり、脳梗塞、動静脈奇形、ALSや脳腫瘍などの白質路を巻き込み得る各種疾患に応用されている。脳神経外科領域では、白質路の走行や、手術対象の病変による白質路の途絶、圧排や変形などの情報を術前に把握したり、術後に切除範囲を判定したりする際に利用されている。

2. 研究の目的

MRIは、脳神経を評価するのに適した画像検査法であり、さまざまな疾患に対して一般的に施行されている。MRIには、脳腫瘍の有無を鋭敏に検出することやfunctional MRI(fMRI)の施行により賦活部位を特定することができる有用性がある。脳白質神経線維を評価する方法として、DTIによる解析が脚光を浴びている。DTIとは、MRIを用いて非侵襲的に組織内の水分子拡散異方性を定量化することが可能な技術である。一定方向に軸索が配列した神経線維では、神経線維に沿った方向で水分子の拡散が速いことが知られており、DTTを用いて拡散異方性を3次的に可視化する研究が多く行われている。

一方、超高速撮像法であるEcho Planar Imaging(EPI)法が撮像可能な臨床用MRI装置の普及によってDTIやfMRIの撮像が比較的容易と成っている。DTTは、錐体路以外にも大脳皮質視覚野と視覚伝導路を連絡する視放線などが応用範囲ではあるが、定量的に視覚伝導路などを描出するためのDTI撮像条件の一つであるスライス厚や視覚領域Tractographyの描出手法の確立や検証がされていない。

DTTは、任意の関心領域を設定することにより、白質線維連絡を自由に描くことが可能である。このため関心領域の設定は、錐体路を描出する場合には大脳脚と一次運動野、視方線を描出する場合は外側漆状体と後頭極など既知の解剖学的知識をもとに慎重に設定する必要がある。また、病変により解剖学的位置関係に大きな偏位がある場合などは、視覚領域Tractographyの描出と、その信頼性の評価をさらに困難にしている。そこで、視覚領域におけるTractographyが高い信頼性をもって実際の視覚伝導路を反映している証明手法が必要である。

本研究の目的は、臨床用MRI装置を使用して視放線を模擬したファントムの作成を行なう。その模擬ファントムを用いて適切な撮像条件の検討を行なう。ファントムでの検討結果をもとにボランティアの撮像を行い視放

線の描出を行ない、fMRIf 画像との融合画像と描出された視方線との確認を行なう。

3. 研究の方法

MRI 装置を用いて DTI の撮像を行う。撮像された DTI の画像データは、DTI 解析用のフリーウェア (dTVII) を使用して解析を行う。視覚伝導路である視放線などを評価するには、空間分解能が高く歪みの少ない画像が必要であるため撮像条件の改良を加える必要がある。

撮像条件の検討は、DTT 評価のための模擬ファントムを開発し撮像条件の最適化を行う。生体神経線維での拡散異方性は良く知られているところであり、DTT を含めた拡散テンソル解析の対象となっている。ただし in vivo の神経線維以外について、模擬ファントム DTT 撮像条件の最適化の検証は文献上報告が少なく、その正確な再現は現状では困難である。模擬ファントムは、臨床と同等の撮像条件を使用して fractional anisotropy (FA) の閾値を臨床で通常使用される 0.18 同様の設定および two-ROI 法で DTT の描出を可能とする。また、模擬ファントムの形状は錐体路を模擬した直線状と、視放線を模擬した曲線状の 2 形状を作製する。臨床で用いられている撮像条件のパラメータを変化させて撮像し、視覚的評価や関心領域を追跡可能であった Line 数である Drawn Lines 数と FA 値の比較を行い、撮像条件最適化のための模擬ファントムとしての可能性と、その最適撮像条件を検討する。拡散テンソル画像の撮像法としては、シングルショットスピンエコー型エコープラナー法 (single-shot spin-echo echo-planar sequence: SE-EPI) に基づくシーケンスを用いて元画像を収集した。得られた拡散テンソル元画像を画像解析用ワークステーション (Advantage Workstation 4.0, GE メディカルシステム, 東京) に読み込み、画像解析用アプリケーション (Functool) 上で動作する拡散テンソル解析ソフトウェアを用いて、拡散テンソル元画像の歪み補正を行った。

模擬ファントムの DTI 撮像条件

・TR/TE: 1300/66.4 ms、・Matrix size: 96 x 96, Field of view: 300 x 300 mm, スライス厚: 3mm/4mm/5mm with no gap, 4 NEX、15-directional diffusional-encoding (b value: 1000 s/mm² for each direction) and no diffusion encoding (b value: 0 s/mm²)、撮影時間: 11.5 minutes。

撮像条件検証用のファントムの作成方法

視覚領域 DTT の検証に利用可能なファントムを作成する。臨床の現場で使用される撮像条件で、DTT の検証が可能な拡散異方性をもつ、ファントムが必要である。

今回は、臨床上使用されることが多い錐体路や視放線を模擬した、直線と曲線の形状で、Two-ROI 法を使用して DTT の視覚的評価や Drawn Lines 数、FA 値の比較や検討が可能である簡易的な模擬ファントムの作製を行う。画像データをもとに臨床上使用されることが多い錐体路や視放線を模擬した、直線と曲線の形状で簡易的な模擬ファントムを作成する。さらに DTT を検討目的には、それ自体で拡散異方性を持つファントムが望ましいため、Two-ROI 法を使用して DTT の視覚的評価や Drawn Lines 数・FA 値の比較や検討が可能であるか試みる。

拡散異方性を持った生体の神経組織は、DTT を含めた拡散テンソル解析の対象となっているが、被検者を数時間や日単位の長時間に渡って同じ状態で撮像することは困難であり、時間を空けて撮像を繰り返す際の再現性についても保証はない。また、生きた神経組織以外で拡散異方性を示す材料の報告は乏しく、テンソル計測を繰り返したり長時間行ったりする際の制約となっている。

DTT を検証可能なファントムとして確立された系は現時点では存在しないが、神経組織以外での拡散異方性の報告としては、アスパラガス茎やレーヨン束の例が知られている。そこで今回の検討もレーヨン繊維 (単糸) を対象として行った。それぞれ直径 1 cm ほどのレーヨン繊維の密な束を作成後、PVC チューブに挿入し、円筒形の容器に収容、周囲を純水で満たしたファントムを作成した。(図 1) また、円弧状に曲げた加工したファントムの作成も行った。

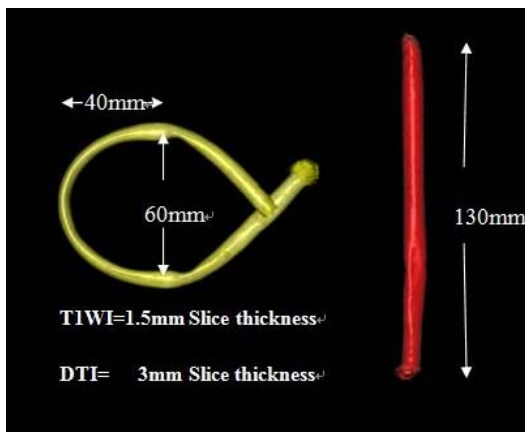


図 1. 模擬ファントム 3D 画像

拡散テンソル画像の撮像装置、撮像法および撮像条件は、同様に、計測の際の検査室室温がおよそ 20°C になるようにエア・コンディショナーで調整し、ファントムは検査室に十分な時間を置いて撮像を開始した。得られた画像データに対して歪み補正機能を適用した後、画像表示フリーソフトウェア Volume-One と解析用ソフトウェア dTVII によって DTT が

描出できるか検討した。また、dTV II 上でファントムの横断面上に関心領域: ROI を設定し、得られたみかけの拡散係数 apparent diffusion coefficient (ADC) 計算画像および fractional anisotropy (FA) 計算画像からそれぞれの領域に対する平均の ADC 値および FA 値を得た。

糸の束については、DTT の描出は図 1 3D SPGR と同様の線状の tract が描出された。撮像したデータから、図 2 のような Tractography を作成可能である。

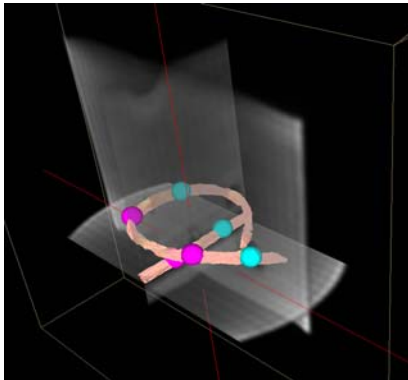


図 2. 繊維の走向に沿った tract を描出

4. 研究成果

模擬ファントムにおける撮像条件検討結果 視覚領域 DTT の検証に利用可能なファントムを、臨床の現場で使用される撮像条件で、Tow-ROI 法を使用して DTT の視覚的評価や Drawn Lines 数・FA 値の比較や検討をおこなった。模擬ファントムでは、臨床で使用される撮像条件を使用して。各 1 箇所 seed および

target を設定する two-ROI 法で DTT の描出が可能であった。Matrix を 96x96 において、スライス厚を変化させた DTT 描出能を図 3 の Drawn Lines 数を図 4 に示す。

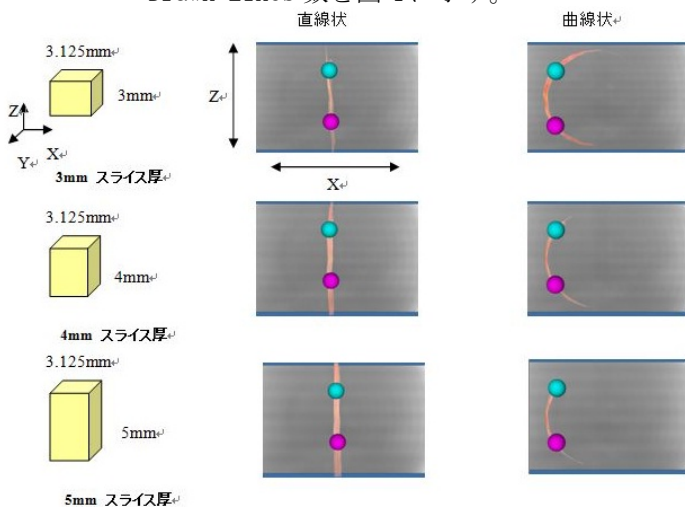


図 3. スライス厚を変化させた DTT 描出能

また、スライス厚を 3・4・5mm に変化させ DTT を描出させた。PP 容器に超純水を満たし内径 8mm の PVC チューブに Rayon 繊維 (2000 本 単糸) を封入した模擬ファントムを作製した。直線状および半円の曲線状に配置して撮像した ADC および FA を表 1 に示す。

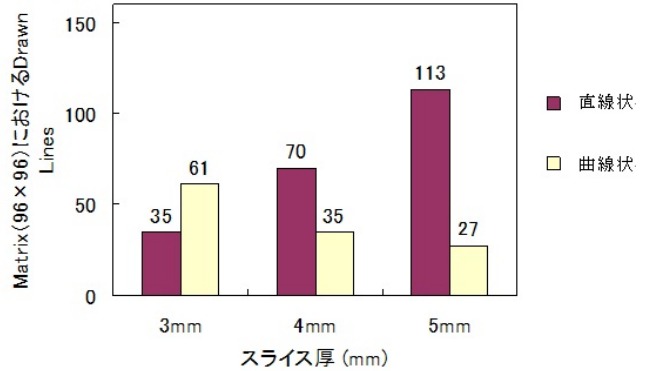


図 4. Matrix 96x96 におけるスライス厚を変化させた Drawn Lines の評価

	3mm スライス厚		4mm スライス厚		5mm スライス厚	
	FA	ADC ($\times 10^{-5} \text{mm}^2/\text{sec}$)	FA	ADC ($\times 10^{-5} \text{mm}^2/\text{sec}$)	FA	ADC ($\times 10^{-5} \text{mm}^2/\text{sec}$)
直線状	0.25 \pm 0.06	1.77 \pm 0.11	0.28 \pm 0.06	1.66 \pm 0.12	0.26 \pm 0.05	1.72 \pm 0.17
曲線状	0.37 \pm 0.15	1.52 \pm 0.29	0.33 \pm 0.16	1.53 \pm 0.28	0.32 \pm 0.15	1.63 \pm 0.29

表 1. ファントムの FA および ADC

視覚領域に於ける脳白質線維描出結果

マイヤーズグループなどの円弧状の形状を呈する視放線においては、曲線状模擬ファントムにおける撮像条件検討結果より、図 3 にて視覚的に描出能が良く、図 4 にて Drawn Lines が多く成った 3mm スライス厚の結果よりスライス厚を薄くした、等方性ボクセルであることが必要であると考えられた。

ボランティアにおいては、MR 装置 (Signa HDX 3.0T, GE 横河メディカルシステム)、ラジオ波 (radio frequency: RF) の送受信コイルとして、装置備え付けの頭頸部用 8channel phased array coil を用いた。拡散テンソル画像の撮像法としては、シングルショットスピンエコー型エコープラナー法 (single-shot spin-echo echo-planar sequence: SE-EPI) に基づくシーケンスを用いて元画像を収集した。撮像パラメータは、35セットの画像 (30セットは $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ ROI 5セットは $b = 0 \text{ s/mm}^2$)、繰り返し時間 (repetition time: TR) 17000ms, エコー時間 (echo time: TE) 55.0 ms、スライス厚 2.5mm、撮像範囲 (field of view: FOV) 256 \times 256mm²、マトリックスサイズ 128 \times 128、これにより 1 ボクセルの大きさは 2.56 mm \times

2.56 mm×2.5mm となる。また、加算回数 1 回とすることにより、撮像時間を臨床現場で許容される 10 分程度と成った。

3T MRI DTT と fMRI 解析画像の結果

視覚領域の白質線維 DTT は、seed-ROI を外側漆状体、target-ROI を視索と鳥距溝にて描出した結果を図 5 に示す。また、図 6 に示すように、描出した視覚領域の脳白質線維は、視覚刺激にて賦活した ROI と一致していた。

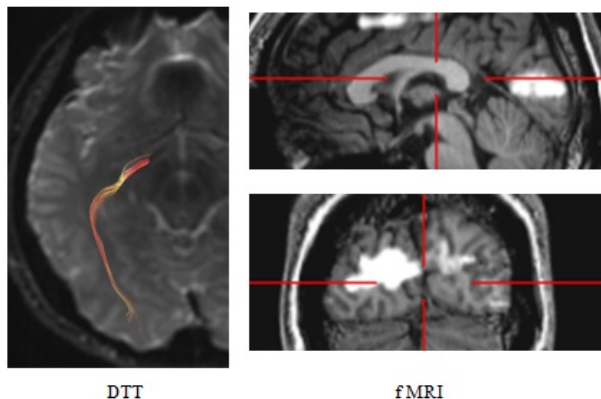


図 5. 3T MRI DTT と fMRI 解析画像

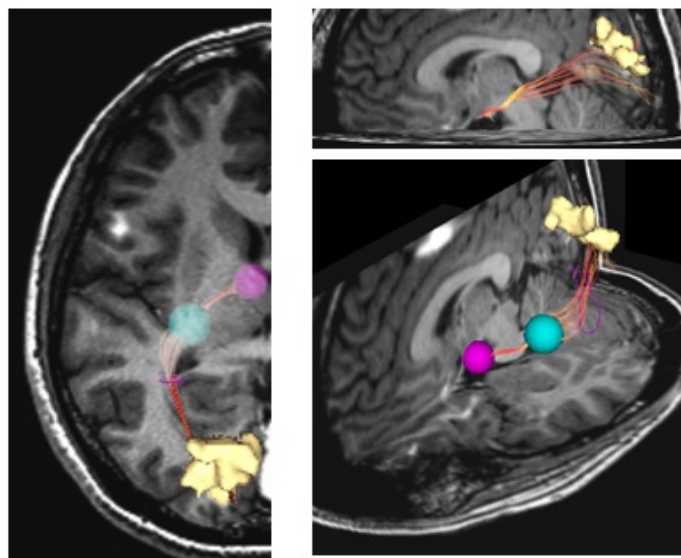


図 6. DTT と fMRI 解析画像の融合

模擬ファントムでは、臨床で使用される撮像条件を使用して。各 1 箇所 seed および target を設定する two-ROI 法で DTT の描出が可能であった。

拡散異方性を示す材料として、生物由来としては、アスパラガス茎、ラットの切除脊髄、ヒト脳のホルマリン固定標本、人工の線維としては、レーヨン束、中空のプラスチックファイバーなどいくつかの報告が認められる。これらのうち、未固定の生体組織については経時的に不安定であり、ファントムとして撮像を繰り返すのは困難である。中空のプラスチックファイバーは、軸索の構造を模倣し、

内径 50 μ m の中空線維の空洞に水を満たして利用するもので、軸索内の水の拡散異方性を想定したファントムである。また、細い中空糸の内腔への水の封入・保持には技術的な困難が予想され、中空の糸を一定の品質で加工することは難しいと思われる。そこで、この研究では通常の糸を使ってファントムの作成を行った。拡散異方性が認められ、直線状の形状以外に曲線状に加工した模擬ファントム検体についても DTT の描出が可能であった。このファントムは DTT のパラメータの検討などに応用が考えられるほかある程度の加工が可能であるため、神経線維の描画に利用可能と考えられた。ただし、現時点での運用にはまだ問題がある。使用する糸の太さ、量や結束の強さなどについて検討が不十分で、最適な条件が不明である。ファントムは水に浸した状態でのみ拡散異方性が観測できるため、撮像時に空気が混入していると磁化率アーチファクトにより画像が歪む原因となる。また、ここではある程度の加工が可能な束を作成したが、それが逆に変形しやすい欠点ともなる。これらの点からは、繰り返し利用できる実用的なファントムとするには、さらに改良が必要である。また、3T MRI を使用して 10 分程度で視覚領域の白質線維の描出は可能であったが、超高磁場 MRI 特有の歪みを少なくする必要があると考えられる。視覚領域の脳白質線維の DTT と、視覚刺激にて賦活した fMRI と ROI との合成は可能であり今後その有用性を検討することが可能であると考えられる。

5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 2 件)

- ① 井野賢司、医用画像撮像と 3 次元画像処理 (講演)、佐賀県放射線技師会 佐賀放射線技師学術大会、2010 年 6 月 20 日、佐賀市 (ホテル龍登園)
- ② 井野賢司、最新三次元画像処理 (講演)、埼玉県放射線技師会 埼玉放射線学術大会、2010 年 3 月 19 日、さいたま市 (大宮ソニックシティ)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井野 賢司 (INO KENJI)
東京大学・医学部附属病院・診療放射線技師
研究者番号: 10420217

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者