

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 20 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791339

研究課題名(和文)MRIの新たな拡散解析法QSI/DKIを用いた初期脳梗塞の経時的変化の解析

研究課題名(英文)The study of change in acute ischemic stroke used by a new diffusion MRI metric: QSI/DKI

研究代表者

田中 史根(Tanaka, Fumine)

順天堂大学・医学部・助手

研究者番号：70621738

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円、(間接経費) 750,000円

研究成果の概要(和文)：発症後3時間～29日の脳梗塞患者27症例を収集した。梗塞部位は大脳白質や皮質、小脳、脳幹、基底核と多様であった。1.5T MR装置を用い、より進んだ拡散強調像Diffusional kurtosis imaging(DKI)と従来の拡散強調画像diffusion tensor imaging(DTI)を撮像した。結果、DKIを用いるとDTIとは異なる病理学的情報が付与される可能性が示唆された。具体的には組織構造の複雑さを示していると思われ、脳梗塞の病理学的変化をより深く理解するのに役立つと考えられる。また、DKIはDTIよりも早期に1ヶ月後の梗塞巣を予測できる可能性があることも示された。

研究成果の概要(英文)：Subjects were 27 stroke patients presenting with cerebral white matter, cortex, cerebellum, brainstem or basal ganglia infarction (time after onset= 3hours-29days). All subjects were scanned Diffusional kurtosis imaging (DKI) that is more advanced diffusional imaging and diffusion tensor imaging (DTI) that is conventional diffusional imaging on 1.5T MR scanner. Regions of interest were defined for each stroke lesion. Parameter of DKI: mean diffusional kurtosis (MDK) and DTI parameters were calculated. In result, it indicates that MDK add pathological information differing from DTI. In short, the value of MDK indicates complexity of the tissue. It helps us to understand pathological change of stroke lesion. And MDK map can predict the outcome of stroke lesion 1 month earlier than conventional diffusional imaging.

研究分野：神経科学

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 脳梗塞 DKI

1. 研究開始当初の背景

脳梗塞は日本の死因及び寝たきりとなる疾患として重要である。急性期脳梗塞治療のうち recombinant tissue-type plasminogen activator(rt-PA)による血栓溶解療法について、その適応は発症後3時間以内という時間制限がある。なぜなら、発症後ある程度経過すると脳梗塞後再灌流による脳出血などの重篤な合併症を起し予後の増悪を招くからだ。現在、臨床で用いられている拡散MRIである diffusion tensor imaging(DTI)では『水分子の拡散は正規分布する(非制限拡散)』という前提があって計算されているため病巣の詳細な検討をするには限界がある。つまり、実際に神経細胞体やグリア細胞、髄鞘などのミクロ構造のレベルでの変化についてまでは言及することが困難なのである。しかし、MRIによるさらなる画像の検討から、病巣の組織学的変化についてより詳細に分かるようになれば、発症後3時間以降の脳梗塞症例へも血栓溶解療法の適応が拡大する可能性が指摘されている(The ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Lancet 2004)。現在、新たなMRI撮像法として注目されているのはQSI/DKIである。QSI/DKIの有用性はJensenらによって報告され(Jensen JH, et al. MRM 2005)、世界的に知られるようになった。生体内の拡散は微小構造によって制限拡散となっていることが多いのだが、その制限拡散を表現する方法としてQSI/DKIが登場した。QSI/DKIの信号変化から病変部の組織学的変化について、より詳細に説明できる可能性があるのだ。このJensenらの報告以降、世界でいくつかのQSI/DKIの研究発表がなされてきた。研究代表者の所属機関は国内でいち早くQSI/DKI研究に着手し、現在意欲的に研究に取り組んでいる。研究代表者も先行検討で、髄注化学療法後脊髄症を来した1症例でQSI/DKIの撮像及び解析を行い、その有用性

を確認することができている(Saito F, et al. Lateral and dorsal column hyperintensity on magnetic resonance imaging in a patient with myelopathy associated with intrathecal chemotherapy. Case Rep Neurol. 2013 6;5(2):110-5)。

しかし、脳梗塞のQSI/DKI研究については世界的にもまだ報告が少ない。本研究には先行研究があるのだが、それも当機関でなされている(Hori M, et al. A new diffusion metric, diffusion kurtosis imaging, used in the serial examination of a patient with stroke. Acta Radiol Short Rep. 2012 12; 1(1))。ただ、この報告は1症例についてだけであり、また病変部(すなわち関心領域)は右前頭葉深部白質の虚血巣のみである。報告内容はDKIで虚血巣を経時的に追跡したもので、結果として梗塞巣となった症例が提示されている。結論として、DKIが新しい拡散MRI検査法であり、かつ有用であることが報告されているものである。この先行研究からは、以下のことが明らかにされていない。

右前頭葉深部白質以外の脳実質の虚血巣はDKIで検出できるのか。

従来の拡散MRIに加えて、QSI/DKIから病理学的変化についてどういう情報が追加できるのか。

脳虚血巣が梗塞巣になるのか、再灌流によって回復するのかが、発症早期に分かるのか。

QSI/DKIの信号変化で予後予測が可能か。

2. 研究の目的

上記の背景をもとに、本研究は多くの症例を通じて脳梗塞におけるDKIの有用性を確立し臨床応用に展開するための基盤となる研究を行った。研究期間内には以下のことを明らかにしようとした。

健常人のQSI/DKIで脳実質がどのよう

な信号強度を示すのかを確認し、生理的信号と異常信号を混同しないよう対照症例として置く。

梗塞巣すなわち関心領域として、先行研究で報告されていた右前頭葉深部白質以外の部位について QSI/DKI の経時的变化を追跡する。すなわち、右前頭葉以外の深部白質、大脳皮質、基底核、脳幹、小脳の梗塞症例を集めて QSI/DKI の信号変化を追跡する。

信号変化によって、どのような病理学的変化が起きているかを考察する。そのためには、従来の拡散 MRI すなわち DWI, ADC map, DTI の撮像も必要である。例えば、完成した梗塞巣であれば、組織は軟化し水に近い状態になる。そのため、DKI のパラメータである MDK (Mean Diffusional Kurtosis) については低下すると予想されるのだが、経時的にはどう変化するのか信号変化と病理的变化を照らし合わせて考えていく。

の結果を踏まえ、QSI/DKI の信号変化で予後予測を行うことができるか検討する。

3. 研究の方法

症例収集は当初順天堂大学医学部附属順天堂医院で行う予定であったが、収集が難しかったため、脳卒中センターを備えている順天堂大学医学部附属浦安病院で行った。結果、発症後 3 時間から 29 日の脳梗塞患者 27 症例を収集できた。1 症例でも複数回撮像できたものもあり、MRI の総撮影件数は 37 件となった。梗塞部位は、左右の大脳白質や大脳皮質、小脳、脳幹、基底核と多様であった。なお、各症例は撮像前に脳神経内科医とその都度

連絡を取り、了承を得てから検査を行った。使用した MR 装置は東芝社製 1.5T MRI で、DKI を含む拡散画像のセットを撮像した。撮像は、MPG 6 軸、スライス厚 5mm で行い、DKI 撮像での b 値は、0, 1000, (1500), 2000sec/mm² と高値の設定とした。なお、撮像中に病態の急変や症状の増悪を来した症例はいなかった。解析について、ソフトウェアは東京大学放射線科開発の dTV /FZR を用い、解析法については首都大学東京人間健康科学研究科放射線学域の福永一星氏に指導を受けて行った。具体的な解析については、梗塞巣と見なされる部位に関心領域を置き以下に挙げるパラメータを計算した。なお、梗塞巣と反対側の正常な脳実質にも関心領域を置き、比較対照とした。Diffusional kurtosis imaging (DKI) のパラメータである、mean diffusional kurtosis (MDK) の他、従来の拡散強調画像である Diffusion Tensor Imaging (DTI) の各パラメータ apparent diffusion coefficient (ADC), 1, 2, 3 を算出し、脳梗塞発症後の時間経過でどのように各値が推移していくかを調べた。当初、健常者を集め、撮像および各パラメータの計算を行うことも考えたが、前述のように病変と対側の脳実質のパラメータを算出する方法でも問題はないと判断した。画像の撮像・解析や結果の解釈については複数の関連論文を参照しながら、主に順天堂大学放射線科青木茂樹教授、堀正明准教授と相談しながら進めた。

4. 研究成果

先行研究では右前頭葉深部白質の梗塞巣のみの検討であったが、本研究ではそれ以外の部位の梗塞巣においても検討できた。本研究から、DKI のパラメータである MDK は DTI のパラメータとは異なる病理学的情報を付与している可能性があることが分かった。具体的には MDK の値は組織構造の複雑さを示していると思われる。このことから、脳梗塞の病理学的変化をより深く理解するのに役立つ

た。また、MDK の画像 (MDK map) は従来の拡散強調像よりも早期に 1 ヶ月後の梗塞巣を予測できる可能性があることが分かった。

しかし、今回の研究では予後予測については検討することはできなかった。収集したすべての症例で梗塞巣が回復した症例はなかったこと、梗塞部位や梗塞巣の大きさが多種多様であり、それらをすべてまとめて予後予測を行うことは難しいと判断したためである。もしも、各梗塞部位ごとにさらに症例を増やすことができれば検討は可能だったかもしれない。

このように、臨床現場での DKI の有用性を示すには今後さらに研究を続けることが必要と考えられた。

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)

[学会発表](計3件)

急性期脳梗塞における Diffusional Kurtosis Imaging の初期経験

齋藤史根、鈴木通真、福永一星、小泉達也、小林祥、北條昇、北村直也、磯野沙智子、京極伸介、堀正明、卜部貴夫、増谷佳孝、青木茂樹

第 39 回日本磁気共鳴医学会大会 京都、平成 24 年 9 月 7 日

Preliminary experience of diffusional kurtosis imaging for acute brain infarction

F. Saito

ECR (European Congress of Radiology), Austria Center Vienna
7 ~ 11th, March, 2013

急性期脳梗塞白質病変における Diffusion Tensor Imaging と Diffusional Kurtosis Imaging の検討

齋藤史根、朝日公一、鈴木通真、福永一星、磯野沙智子、京極伸介、堀正明、卜部貴夫、増谷佳孝、青木茂樹

第 72 回日本医学放射線学会総会 横浜、平成 25 年 4 月 13 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中(齋藤) 史根 (TANAKA-SAITO, Fumine)
順天堂大学・医学部・助手