

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461847

研究課題名(和文) 脊髄脊椎病変評価のための非ガウス分布解析拡散強調像の確立と臨床応用

研究課題名(英文) Establishment and clinical application of non-Gaussian diffusion MR imaging in evaluation of spine and spinal cord imaging pathology

研究代表者

堀 正明 (HORI, Masaaki)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：40334867

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：従来のMRIでは脊髄脊椎疾患の評価には限界があり、今回水分子の動きを可視化する拡散強調像と特にその非ガウス分布拡散解析を用いて、脊髄脊椎の微細構造の評価を行った。脳と異なり、脊髄の撮像方法には様々な工夫が必要であり、また研究中にさまざまな新技術あるいは解析手法も追加された。従来のMRIでは明らかない、病的状態(変形性脊椎症性脊髄症など)における脊髄内の変化を評価することが可能であった。

研究成果の概要(英文)：There are several limitations in the conventional MRI imaging to evaluate spine and spinal cord pathology in vivo, we tried new MR imaging technique, non-Gaussian diffusion MR imaging (dMRI) to apply for clinical spine and spinal cord imaging. Other than brain, it was necessary to optimize the MR imaging parameters and data analysis methods for spine and spinal cord dMRI and new technique and analysis methods were added to our investigation, which was not expected before. Our results showed that non-Gaussian dMRI analysis provided the additional information of microstructural changes in the spine and spinal cord pathology (i.e. cervical spondylotic myelopathy), which conventional MR images did not revealed.

研究分野：放射線診断学

キーワード：脊髄MRI 拡散定量値 軸索測定 QSI DKI NODDI

1. 研究開始当初の背景

ヒト生体における脊髄の正常発達、構造あるいは病的状態を評価する方法として核磁気共鳴画像法(以下、MRI)は既に研究、臨床に広く用いられている。しかし、微細な構造を観察する手段、あるいは病変部を正常部と区別するための情報を得るための手段としては、従来の撮像法では制約・限界が存在するのも事実である。

近年、通常の T1 強調像や T2 強調像といった形態の情報を主とした撮像法に加え、水分子の拡散を可視化する MRI 画像法である拡散強調像が導入されている。この手法は、例えば脳において発症後すぐの新鮮脳梗塞を他の検査法、撮像法では全く検出できない時期から検出可能である等、従来の MRI 撮像では評価困難なものを評価可能なものとする有用なものであったが、この手法ですら現在では限界が指摘されている。

そもそもこの拡散強調画像は、水分子が障壁のない状態でガウス分布するというインシュタインの式の仮定のもと撮像、解析されている。実際には、細胞膜や細胞内小器官等様々な障壁が存在する生体の神経組織の実態にはそぐわない。実際の組織構造を正確に評価するためには、ガウス分布仮定を有しない MRI 撮像および解析手法が必要となり、古くから実験レベルでは可能であったが、生体のヒトでの応用は MRI 装置の制約(撮像時間が 10-20 時間に及ぶ等)により困難であった。しかし、近年のヒト用 MRI 装置のハードウェアおよびソフトウェアの進歩によりデータを間引きした簡易的な手法では、より現実的な撮像時間にて実現可能となりつつある。

従来の MRI 撮像法では、撮像時の空間分解能(小さくても 1mm 程度)以下の構造を評価することは原理的に不可能であるが、非ガウス分布解析拡散強調像から得られたデータをフーリエ変換、水分子の確率密度分布を計算することによって、生体構造を μm の単位で観測することが可能であることは、予備的な研究結果から明らかである。(引用文献 Hori, et al. Eur Radiol. 2012)。すなわち、本手法を用いれば、侵襲的手法を用いることなく顕微鏡で観察したような生体組織の正常構造や病的変化の観察が可能であることを意味する(引用文献 Hori, et al. Acta Radiol. 2011)。

また、現在広く臨床に普及している MRI の撮像手法では、近年の進歩した医療技術、例えば再生医療における脊髄の画像的評価には対応できていない。本手法は、既に動物実験レベルでは報告があり、ヒト生体にて実現可能な時間で、安定した画質で臨床使用が可能となれば、生体組織の一部を試験的に取り出してその構造を調べるような検査を行わなくて済むようになり、医療安全、医療経済的にもその波及効果は大きいと考えられる。

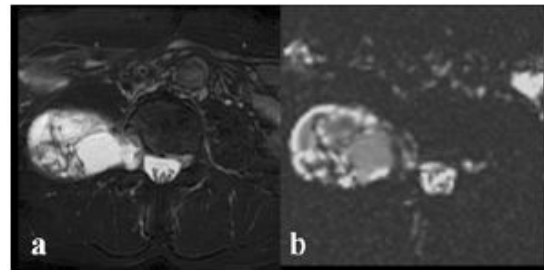


図: 試験的に撮像された神経鞘腫。通常の T2 強調像 (a) では内部高信号の部分も、非ガウス分布解析拡散強調像から作成された平均変位画像 (b) にて内部構造は不均一な値を示し、腫瘍内における内部の微細構造が明瞭となっている。

2. 研究の目的

(1) 上記非ガウス分布解析拡散強調像を用いての、臨床応用可能な生体の脊髄脊椎の撮像条件の実験、検証、至適化を行う

(2) 健常ボランティアや脳脊髄疾患における非ガウス分布解析拡散強調像の撮像、データ収集および解析と病理組織像や臨床症状との対比(解析手法の開発と確立を含む)

(3) 非ガウス分布解析拡散強調像から得られた定量値等による、脊髄および脊椎疾患群における悪性度や予後予想等バイオマーカーとしての有用性の確立

3. 研究の方法

(1) 非ガウス分布解析を用いた拡散強調像の撮像条件の検討、至適化

本手法は現状でも動物実験では可能とされているが、その報告の多くは撮像時間が 20 時間等、生体のヒトで応用するには現実的なものではない。非ガウス分布解析に最低必要な拡散 MRI データの条件として、複数の b 値による同一部位の撮像、脊髄の或る程度の範囲をカバーするための複数のスライス枚数が挙げられる。これらは、データが多ければその分、解析の信用性の向上が図れるが、その代償としてデータ収集(撮像)により多くの時間が必要とされる。

従って、実際の臨床に用いる MRI 装置にて、拡散時間や空間分解能、画像における拡散の程度を決める b 値の数と組み合わせ、撮像範囲等を調整しながら、本手法のための至適な条件を、臨床応用を前提に模索し、検討を行った。目標とする撮像時間は 10 分程度である。そのためには、理想的な、q 空間を完璧に埋めうる MRI のデータの収集は実現不可能であり、どこかでデータを間引き、妥協すべき必要があるが、そうした場合のデータの妥当性、すなわち実際の測定上の誤差や完成した場合の定量値の臨床的意義についても、個々に解析し、検討を行った。また、解析

の手法に関しても、様々な数理モデルが混在しているのが、現状であり、それらの歳とその計算値が臨床的評価に与える影響に関しても、検討を行った。

(2) 正常ボランティアの脊髄・脊椎撮像による、正常構造の本手法によるマッピング

上記検討に基づいて、正常ボランティアの脊髄、脊椎を、我々が検討至適化した手法での非ガウス分布解析を用いた MRI 拡散強調像での撮像を行った。その画質や拡散定量値が理論値（あるいは理想値）と比し妥当なものであるかを検討した。また、或る程度以上の人数分（20-30 人程度）のデータから、正常脊髄、脊椎の非ガウス分布解析を用いた拡散強調像による定量的計算画像（拡散尖度画像における平均拡散尖度、神経軸索方向での拡散尖度、それと直行する方向での拡散尖度、拡散尖度を用いた異方性画像 q 空間画像撮像法における平均変位画像や 0 変位密度画像等）の正常像の構築を行い、データベース化を試みた。

(3) 脊髄・脊椎疾患が疑われる患者群における、試験的撮像

正常ボランティアにおけるデータの蓄積があり、かつ本撮像法の安全性や妥当性が確認できた後、脊髄・脊椎疾患が疑われる患者群において本撮像法を病院倫理委員会の許可および患者さんの同意のもと試験的撮像を行った。基本的には、従来のルーチン撮像（多くは T1、T2 強調像でそれぞれ矢状断、横断像を撮像）に、さらに本撮像法を追加する形となる。対象となる疾患としては、脊髄・脊椎腫瘍（神経鞘腫や髄膜腫、転移性腫瘍など）、脊髄脱髄変性疾患（多発性硬化症や変形性脊椎症など）、血管性病変（動静脈奇形や脊髄梗塞など）が想定され、各疾患において数名ずつ試験的に撮像を行い、その有用性や見通しに関して検討を行い、特に有用性が期待できる疾患を検討、選択し、重点的に検討を行うものとした。

この検討には脊髄脊椎疾患を有する患者さんのある程度以上の参加が必要となってくる。ただし、前提として本施設においては、年間 3000 件以上の脊髄脊椎の MRI 検査を施行しており、その中から同意のもと参加していただくので、数としては問題ないものと思われた。

(4) 試験的撮像の結果に基づいた、本撮像手法の臨床における有用性の検討

試験撮像の結果、特に臨床における有用性が期待できる疾患として、以下に挙げる（脊髄、脊椎腫瘍性病変、脊髄の脱髄変性代謝疾患、脊髄血管性病変）において、より多くの患者さんにてガウス分布解析を用いた拡散強調像撮像を行い、解析を行い、そのデータより各種拡散計算値の有用性の検討を行う。

脊髄脊椎腫瘍性病変における検討

臨床で広く用いられている、従来の MRI 撮像法（T1 強調像や T2 強調像）では、特に脊髄腫瘍において鑑別診断や悪性度の推定といった面において、様々な限界がある。実際、腫瘍が炎症かといった根本的な鑑別診断する困難なことがある。非ガウス分布解析を用いた拡散強調像から得られる各種計算値（水分子の平均変位や拡散尖度、異方性等）と脊髄脊椎腫瘍の構造、性状との関係について、病理学的見地からの検討も含め、その悪性度や構造の複雑性との相関や、外科的手術の適応となりうる疾患の場合には術前の診断の確からしさに関して検討を行う。

脊髄脊椎脱髄、変性代謝疾患における検討

代表的な脱髄性疾患である多発性硬化症では、脳における本手法の有用性に関して申請者らは報告済みである（引用文献 Yoshida, Hori, et al. Jpn J Radiol, 2013）。脊髄においても、特に正常に見える白質における病変の進達度あるいは障害の程度に関する評価法として期待できるものであり、その有用性を調査する。EDSS 他、臨床的な障害の程度と、各種拡散計算値との相関を検討する。

また、変性疾患としては、変形性脊椎症に伴う脊髄の微細構造変化および障害に関して、JOA スコア（日本整形外科学会頸髄症判定基準）等の臨床的スコアと、各種拡散計算値との相関を検討する。現在、頸髄症における画像での手術適応基準はなく、本手法によるバイオマーカーとしての有効性の確立を目指す。

脊髄脊椎血管性病変における検討

海外からの報告では、脳梗塞において本手法を応用することにより、軸索障害と髄鞘における障害を分離して評価しうることが報告されている。実際、申請者らも、従来の MRI 画像では得られない、予後と関連したと思われる脳梗塞病変の情報が本手法により評価可能であったことを報告している（引用文献 Hori, et al. Acta Radiol Short Reports 2012）。非ガウス分布解析を用いた拡散強調像を用いることで、脊髄梗塞における障害の程度や病理学的変化について、経時的変化を含め複数回撮像することによりさらに明らかにする。

そのほか、脊髄硬膜動静脈瘻のようなシャント疾患における脊髄の浮腫状変化、あるいは組織の可逆性に関しても、本撮像手法を用いて明らかにする。

また、臨床症状等の付随するデータも収集し、本解析結果との関連や相関についても検討を行った。具体的には、左右差がある疾患であれば病側と健常側における拡散定量値と症状の関連などの解析および検討を行った。

4. 研究成果

(1)主に撮像方法に関する成果

過去の、脳における非ガウス分布解析を用いた拡散強調像の報告を参照し、q 空間画像や拡散尖度画像における、臨床応用可能な撮像条件の調整、確認を行った。

q 空間画像に関しては、より多数の q 値を用いたデータ収集が望ましいが、撮像時間を10分程度で納めるには、0以外で q 値を10-12ポイント取得、また motion probing gradient (以下、MPG)パルスは3-6軸方向とするのが妥当であった。q 値に関しては、フーリエ変換後の確率密度分布のカーブの精度を考慮すると、従来の MRI 装置での b 値等間隔の設定ではなく、q 値換算で等間隔とした方がより正確な評価が可能であった。また、腫瘍など、3次元的に展開する構造ではなく、脊髄の軸索の径や変性に関する評価を目的とする撮像の場合、MPG の方向を軸索と垂直に1軸とすることでも、比較的頭尾方向に走行する脊髄軸索の評価は可能であることがわかった。また、この手法の場合の解析には、従来の q 空間画像の解析手法であるフーリエ変換ではなく、2つのコンポーネントモデル解析で可能であることが示された。この結果に関しては、2014年の国際磁気共鳴医学会大会(ミラノ)にて報告を行った。

拡散尖度画像に関しては、MPG の軸数が多い方が計算画像の信頼度が高くなることが明らかであったが、軸数に比例して撮像時間の延長をきたす。脊髄は脳と異なり、白質線維の方向の複雑性が低く、脊髄線維を評価するのであれば、6軸方向あればテンソル計算および各軸ごとの尖度の計算は可能であり、臨床の評価としては許容できるものである。ただし、最低15軸ないと拡散尖度をもとにする異方性の計算が数学的に不可能であること、また軸数が少ない画像では背景雑音に対する信号比が相対的に低く、結果拡散定量値の信頼性が低くなり、かつノイズにより計測不能なボクセルが増加することより15-20軸での撮像が望ましいと考えられた。

また、q 空間撮像、拡散尖度画像のいずれに関しても、通常撮像手法では、脊髄脊髄の特性、すなわち撮像対象物が小さく、周囲に画質の劣化につながる磁化率の変化をきたしやすい構造物(肺や心臓など)が近接するといった不利を克服するのが難しい。改善する方法としては、撮像視野を絞って周囲からの不要な信号を抑える、局所的なプロトン励起方法による撮像が有用であることがわかった。

さらに、研究当初想定していなかった MRI の新技術としては、マルチバンド EPI がある。通常撮像では1回で1枚の画像を励起するところ、この撮像方法は、1回で複数の撮像断面を励起し、信号を収集、分離することで複数の画像を短い時間で撮像することが可能な技術である。この方法を用いることで、本研究の最も重要な点である、非ガウス分布

解析を用いた拡散強調像をより高速に撮像可能とすることができる。あるいは、同じ撮像時間であれば、より高空間分解能での撮像が可能となる。マルチバンド EPI は、米国における国家的プロジェクトであるコネクタムプロジェクト(全脳の構造および機能解析、マッピングの検討)に採用された手法であり、信頼性は高いが、その脊髄脊髄への応用へは実験および最適化を必要とした。その最適化および初期経験の内容に関しては、2015年の日本医学放射線学会ほかにて報告を行った。現時点で、拡散強調像にマルチバンド EPI を使用する場合、そのマルチバンドファクター(同時に収集する枚数)は、3が限度であることが検討の結果示された。

(2)主に解析手法に関する成果

非ガウス分布解析を用いた拡散強調像のデータから各種拡散定量値を算出するソフトウェアとして、研究協力者である増谷佳孝(現広島市立大学情報科学部教授)の開発、協力があり、q 空間画像、拡散尖度画像ともに解析が可能となった。

また、解析の手法に関して、非ガウス分布解析を用いた拡散強調像は原則複数の b 値による撮像となるが、その b 値のデータすべてから算出される異方性やみための拡散係数は従来の計算手法によって算出される値と異なるものであり、その補正方法の確立を行った。すなわち、データセットの中から従来のガウス分布拡散解析に用いた b 値(通常は1000や700 s/mm²)のデータを抜き出し、それで定量値を算出するというものである。この手法で、過去の臨床的なガウス分布拡散解析による結果との比較検討も可能となり、さらに非ガウス分布解析の定量値との対比も容易となった。

また、従来脳の拡散強調像の解析においては、あまり問題とならなかったライスノイズ除去に関して、脊髄脊髄の拡散データは脳のそれに比し信号が弱く、ノイズの除去で拡散定量値やそのマッピングの画質改善がみられることが明らかになった。

さらに、研究当初想定していなかった解析手法として、Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI) モデルがある。この解析手法は、本研究と同様の複数の b 値を用いた拡散強調像のデータから、各ボクセル内に神経線維、細胞成分、脳脊髄液がどのような割合で混在しているかを拡散の MRI 信号のカーブフィッティングにより求め、かつ神経線維のばらつき具合も計算するというものである。この手法も従来のガウス分布拡散解析より優れている点があり、また、拡散尖度画像より実際の組織のモデルに基づいている分定量値の変化量が何をどのように反映したのか推測しやすいという利点があり、現在、臨床、研究の双方において国際的に広く普及し始めている。我々は、NODDI を脊髄に応用する際の撮像条

件に関して検討を行い、その結果を 2015 年の国際磁気共鳴医学会大会（トロント）にて報告を行った。

そのほかに、当初想定していなかった解析手法として Kurtosis tractography が挙げられる。この手法は、拡散尖度画像の情報をもとに白質の線維追跡を行いものであるが、従来のガウス分布拡散を基に算出した異方性からの線維追跡に比して、線維が交差する領域においても追跡が比較的途切れることなく、同じ複数の b 値のデータからでも従来法と比し、より多くの白質線維追跡が可能となるものであり、臨床的には実際の白質構造により近いものであることが期待できる。

(3)主に脊髄脊椎疾患における、臨床的評価に関する成果

当初の予想より、該当する患者群でのデータ収集がうまくいかず、疾患群として一部検討に至らなかった。具体的には、脊髄脊椎血管障害の患者群は著しく少なく、群としての検討には至らなかった

脊椎脊髄腫瘍性病変においては、拡散尖度画像の定量値および従来の拡散定量値を用いたヒストグラム解析を行った。その結果、ある程度の腫瘍の鑑別には有用であることが判明したが、エビデンスとなるにはさらなる多数の患者群が必要であると考え。また、腫瘍によって圧排される脊髄の描出に関して、上記解析手法でもやや触れたがノイズ除去を処理に併用することで、脊髄内部の拡散定量値のより正確な評価が可能となることがわかった。

脊椎脊髄の脱髄、変性疾患においては、主に変性疾患での検討となった。実際に取得した変形性脊椎症性脊髄症の患者群のデータより非ガウス分布拡散解析の定量値のマッピング作成および白質線維の線維追跡を施行し、脊髄白質、脊髄灰白質に分離したうえで比較を行った結果、病側の灰白質にその障害はより見られることが判明し、英文誌（査読有）に報告した。このように、白質灰白質に分離し、かつ非ガウス分布拡散解析を行った研究は世界的にもほとんどないものである。

他、変形性脊椎症性脊髄症の患者群の q-空間データより、2つのコンポーネントにわたる解析手法により生体の軸索径を測定した結果、障害側における水の平均変位距離は有意に増加していることが明らかとなった。（健側 2. 29 ± 0. 43 μm、病側 3. 53 ± 0. 65 μm）現状、病的には同病変の定量値の理由は明らかではないが、原病に伴う軸索の一部喪失や、軸索配列の不整がその原因であると考えられた。

このように、非ガウス分布拡散解析は従来がない微小構造を評価する手法として有用と考えられるが、拡散解析のみでは病理的变化を十分に説明できない場合が多く、他の撮像、解析手法との組み合わせが望まれる。

<引用文献>

Hori M、Fukunaga I、Masutani Y、Nakanishi A、Shimoji K、Kamagata K、Asahi K、Hamasaki N、Suzuki Y、Aoki S。New diffusion metrics for spondylotic myelopathy at an early clinical stage。Eur Radiol。2012 ;22(8):1797-802。査読有

Hori M、Motosugi U、Fatima Z、Ishigame K、Araki T。Mean displacement map of spine and spinal cord disorders using high b-value q-space imaging; Feasibility study。Acta Radiol。2011 ;52(10):1155-8。査読有

Yoshida M、Hori M (他計 11 名 2 番目) Diffusional kurtosis imaging of normal-appearing white matter in multiple sclerosis : preliminary clinical experience。Jpn J Radiol。2013 ;31(1):50-5。査読有

Hori M、Aoki S、Fukunaga I、Suzuki Y、Masutani Y。A new diffusion metric, diffusion kurtosis imaging, used in the serial examination of a patient with stroke。Acta Radiologica Short Reports 2012;1:2。DOI: 10.1258/arsr。2011.110024 査読有

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 11 件)

堀 正明、高橋 木綿子、鎌形 康司、鈴木 通真、中西 淳、青木 茂樹、【脊椎外傷-捻挫から脊髄損傷まで】(第 4 章)脊髄損傷 最新の脊髄画像診断、脊椎脊髄ジャーナル、査読無、29 巻 4 号、2016、p. 483-489

Hori M、Tsutsumi S、(他計 14 名 1 番目) Cervical spondylosis: Evaluation of microstructural changes in spinal cord white matter and gray matter by diffusional kurtosis imaging。Magn Reson Imaging。査読有 2014;32(5):428-32。

Katsura M、Hori M、(他計 11 名 4 番目) Non-Gaussian diffusion-weighted imaging for assessing diurnal changes in intervertebral disc microstructure。J Magn Reson Imaging。査読有 2014;40(5):1208-14。

濱崎 望、堀 正明、鈴木 由里子、芳土
戸 治義、青木 茂樹、臨床応用のための
Q-Space Imaging MPG 印加軸数の設定、
日本診療放射線技師会誌、査読有、62 卷
6号、2015、p。37-541

神谷 昂平、堀 正明、錦織 瞭、青木 茂
樹、【日常診療にすぐに役立つ CT/MRI の
基礎と活用法-中枢神経系疾患-】CT/MRI
による定量解析 Q-space Imaging と
Kurtosis Imaging、日独医報、査読有、
59 卷2号 2014、p231-239

〔学会発表〕(計9 件)

Hori M、 et al。 Optimization of Spinal
Cord NODDI Protocol with Multi-band
EPI for Clinical Use。 ISMRM 23rd
Annual meeting and Exhibition、2015。
5。 30-6。 5、 Toronto Canada

堀正明、野尻龍二、村田勝俊ら、Diffusion
MR imaging using multi-band
echo-planar imaging、第 74 回日本放射
線医学会大会、2015。 4。 16-19、パシフ
ィコ横浜会議センター

堀正明、中枢神経における非ガウス拡散
を含む様々な拡散モデル解析、第 42 回日
本磁気共鳴医学会大会、2014。 9。 18-20、
京都

Hori M、 et al。 Diffusional Kurtosis
Imaging Using a Rician Noise Removal
Evaluation of Compressed Spinal Cords
in Vivo 。 、 XXth Symposium
Neuroradiologicum 2014。 9。 7-10、
Istanbul、 Turkey

Hori M、 et al。 Two-component Low
Q-Space Diffusion MRI in Evaluation of
Spinal Cord in Patients with Cervical
Spondylosis in Vivo: A Feasibility
Study、 ISMRM 22nd annual meeting、2014。
5。 10-16、 Milan

6. 研究組織

(1)研究代表者

堀 正明 (Hori、 Masaaki)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号：400334867