

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2014～2016

課題番号：26461834

研究課題名（和文）非正規分布拡散画像（拡散尖度画像）によるアルツハイマー病の病期診断および予後予測

研究課題名（英文）Non Gaussian diffusion images for Alzheimer's disease

研究代表者

田岡 俊昭（Toshiaki, Taoka）

名古屋大学・医学部附属病院・病院准教授

研究者番号：30305734

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,800,000円

研究成果の概要（和文）：アルツハイマー病症例を対象として、非正規分布拡散画像の解析を行った。MMSE等の心理テスト、臨床所見から、アルツハイマー病群、軽度認知障害（MCI）群および主観的認知障害（SCI）に分類して評価した。3TMR装置で、非正規分布拡散画像を撮像し、拡散尖度画像を生成した。拡散尖度画像の解析では、アルツハイマー病の重篤度と相関して、鉤状束の拡散尖度の低下が見られた。鉤状束は辺縁系回路の一部であり、今回の結果はその白質構造の異常をとらえたものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：We analyzed cases of Alzheimer's disease cases using Non-Gaussian diffusion images. The cases were also clinically evaluated including MMSE score and divided into Alzheimer's disease group, mild cognitive impairment group and subjective cognitive impairment group. By using 3T MR imager, we acquired Non-Gaussian diffusion images and generated diffusion kurtosis images (DKI). DKI showed the decreased diffusion kurtosis in the uncinated fascicles in correlation with severity of the Alzheimer's disease. That may indicate abnormality in the microstructure of the white matter in the uncinated fascicles which is a part of limbic system.

研究分野：神経放射線診断

キーワード：アルツハイマー病 拡散MRI

1. 研究開始当初の背景

現在、全国で百万人を越えるアルツハイマー病の患者が存在し、人口の高齢化に伴い増加している。アルツハイマー病は早期の臨床診断が難しい疾患の一つではあるが、正しい早期診断は抗認知症薬の適正な使用に役立ち、患者の予後向上、医療費の削減に寄与する可能性がある。MRI は放射線被曝のない非侵襲的な検査であり、検査費用も比較的安価である。全国に普及した MRI 装置を用いたアルツハイマー病の早期診断方法の確立は患者の予後向上の面からも医療経済の面からも要求されている事項といえる。

拡散テンソル法は MRI の撮像・分析法の一つであり、水分子の拡散の程度を反映する平均拡散能のほか、拡散の異方性を算出できる。脳内の水の拡散は白質線維に沿った方向に大きく、白質線維と直交する方向には制限される、このような方向による拡散の偏りを拡散異方性と呼ぶ。正常白質組織で神経線維束が密に同じ方向に走行している部位では、拡散異方性は大きい。一方、病的状態で線維の細胞や構築が破壊されると拡散能は上昇し、拡散異方性は低下する傾向にある。

平成 20 年度科研費を得て、我々は鉤状束を主な検討対象としてより詳細な検討を行ない、"Fractional anisotropy--threshold dependence in tract-based diffusion tensor analysis: evaluation of the uncinate fasciculus in Alzheimer disease." AJNR 2009;30:1700-3 で報告した。この研究では、正常コントロール群と、アルツハイマー病の軽症群や軽度認知機能低下(MCI)群との間にも鉤状束の拡散能に関しての有意差をみとめたことから、Tract-based-analysis が早期のアルツハイマー病の診断に有用であることを示した。

さらに、平成 23 年度科研費を得て、我々は鉤状束を主な検討対象として、Tract-based-analysis の手法を用いた、Alzheimer 病の経過観察に関する検討を行な

い、"Longitudinal White Matter Changes in Alzheimer's Disease: A Tractography-Based Analysis Study." Brain Res 2013; 1515: 12-8.で報告した。この研究において、Alzheimer 病群ではベースライン時と比較して、経過観察時には両側の鉤状束で拡散異方性の低下が見られ、また拡散能の上昇が示された。ただし、本研究ではこれら拡散テンソルに関連したパラメータからの予後予測の可能性に関しては証明できなかった。

これまでの我々の研究は拡散テンソル法に基づくものであった。拡散テンソル法は「拡散は正規分布する」という前提に基づく。正規分布による拡散モデルは、均一かつ十分に広い流体内で水分子が自由に拡散する場合に適用される。しかし、生体内には複雑な壁構造が存在するため、正規分布モデルによる近似には限界がある。たとえば生体内には複数のコンパートメントが存在し、単一の拡散エンコード傾斜磁場を用いる拡散テンソル法では拡散の速さが異なる分子の情報を解析することができない。このような正規分布モデルの限界を克服するためには、水分子の拡散の状態をさらに詳細に観察することが必要である。単に拡散能や異方性のみでなく、水分子の確率分布を評価することで、生体内の微細構造の状態を知ろうとする非正規分布拡散画像の手法の 1 つに q-Space Imaging (QSI) があげられる。q 値は拡散エンコード傾斜磁場の強さを反映する値であり、QSI ではさまざまな q 値で撮像を行い、逆フーリエ変換を行って確率密度関数を得て、その関数の様々なパラメータを評価することができる。QSI では、拡散現象を正規分布と仮定することなく、速い拡散から遅い拡散までの情報を収集し、それぞれのボクセルの拡散の状態を確率分布関数の形で表現する事ができる。しかし、この QSI は多くの q 値での撮像を行うことから、撮像時間が長くなり、撮像のための静止を得ることが難しい認知症症

例で応用可能な比較的短い撮像時間では全脳を撮像することができない。

QSI での撮像時間の問題を回避する方法の一つとして、拡散尖度の測定がある。尖度は正規分布からの逸脱をみる統計量であり、ずれが大きいほど、拡散が細胞構造などにより制限されていることが示唆される。拡散尖度は、上述の QSI で得られる確率密度関数から得ることができるが、Jensen らの提唱した比較的撮像時間の短い方法でも求めることができる。正規分布を用いた近似では、拡散エンコード傾斜磁場の強さを反映する b 値と信号強度の対数は直線で近似されるが、拡散尖度を用いた近似では、2 次関数を含む形で近似される。この近似を用いることで、拡散尖度を得ることができるが、この手法では比較的少なく、かつ低い拡散エンコード傾斜磁場を用いて、非正規分布拡散の評価が可能である。

2. 研究の目的

アルツハイマー病症例、正常例で拡散尖度画像により、白質組織の非正規分布拡散を反映した撮像を行い、Tract-based-analysis により複数の線維路の測定値を得、その測定値とアルツハイマー病の重症度との関連、また、測定値からの予後の評価が可能かどうかに関しての検討を行った。

また、2 年以上の経過観察ができたアルツハイマー病・軽度認知障害の症例に関して、鉤状束の FA および ADC、と MMSE スコアの変化の相関を検討した。

3. 研究の方法

対象は認知症の疑われる症例と正常コントロールである。

撮像前の説明は先行研究と同様に院内倫理委員会の規定に基づいて行い、特に認知症疑いの症例では、インフォームドコンセントは家族も含めた形で綿密に行った。各症例で MMSE (Mini mental state examination)、ADAS

(Alzheimer's Disease Assessment Scale)の心理テストを行った。

撮像にはシーメンス社製 Magnetom Verio 3.0T MR 撮像装置を用いて、通常の MRI 撮像に加えて、EPI 法による拡散画像 (TR=6100ms, TE=131ms, $b=1000, 2000$ 30 軸, FOV=230mm, Matrix=128x128, Slice thickness=3mm Voxel size=1.8x1.8x3mm) を撮像した。

(1) 非正規分布拡散画像による評価

MR 装置で得られた画像を、ワークステーションに転送して、ファイル変換および、拡散尖度に関する解析を行った。トラクトグラフィの作成は、主に東京大学放射線医学教室の増谷らの開発したソフトウェアである fiber tracking 用ソフトウェア (dTV FZRx) を用いて行った。Tract-based-analysis は、同ソフトウェア上でトラクトグラフィを行い、対象とする線維路に沿ったボクセルを選択し、拡散異方性、拡散能のデータを得る事により行った。

測定を行った白質線維路は、鉤状束と後部帯状束である。各例に関して 0 偏位確率密度 (OMaxProb)、確率分布の半値全幅変位 (dFWHM)、軸平均拡散尖度 (mAKC) を算出し、対象例と比較検討した。

(2) 白質のテンソル解析と臨床経過の評価

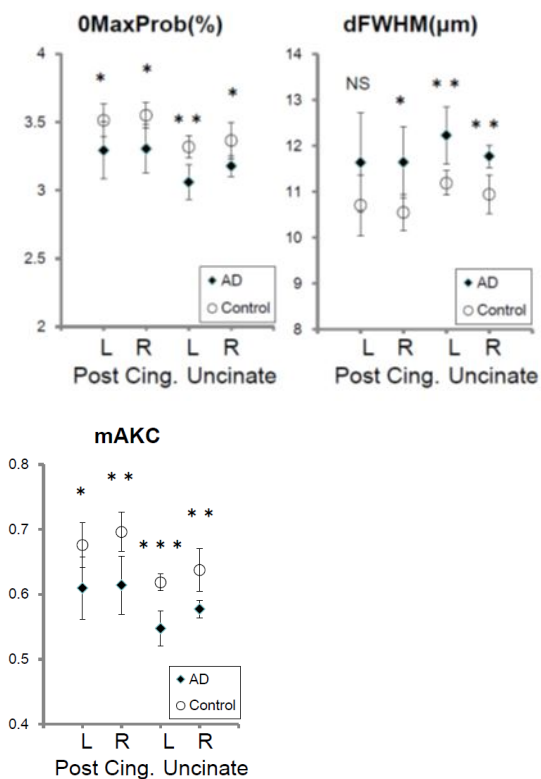
臨床的にアルツハイマー病または軽度認知障害が疑われ、年一度の拡散テンソル画像および MMSE 測定が症例 29 例 (2 年間 20 例、3 年間 9 例) について、拡散テンソル画像から、両側鉤状束と考えられる線維路を拡散テンソル解析ソフト (dTV. SR) を用いて解析し、FA 値と ADC 値と MMSE スコアとの相関を検討した。検討した項目は FA 値・ADC 値と同時期の MMSE の相関、FA 値・ADC 値と翌年の MMSE の相関、FA 値・ADC 値の年間変化 (FA、ADC) と同時期の MMSE の年間変化 (MMSE) の相関、4) FA、ADC と翌年の MMSE

相関である。

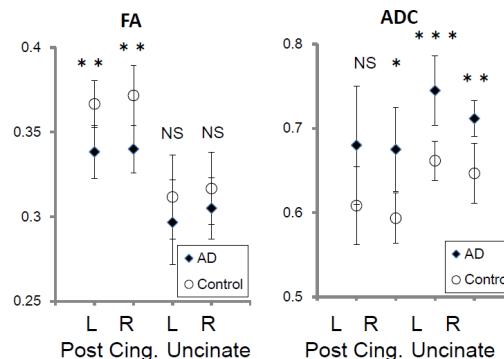
4. 研究成果

(1) 非正規分布拡散画像による評価

AD 症例では OMaxProb が鈎状束で左 3.06%、右 3.18%、後部帯状束で左 3.29%、右 3.31% と、いずれも対照群より有意に低値となった。dFWHM は鈎状束で左 12.2 μm、右 11.8 μm、後部帯状束で左 11.6 μm、右 11.6 μm と、左後部帯状束を除き対照群より有意に高値となった。mAKC は AD 群の鈎状束で左 0.55、右 0.58、後部帯状束で左 0.61、右 0.61 と、いずれも対照群より有意に低値となった。



一方、従来のテンソル画像では FA (拡散異方性) が AD 症例で後部帯状束のみで対照群より低値。ADC (拡散能) が左後部帯状束を除き、AD 症例で、対照群より有意に高値であった。

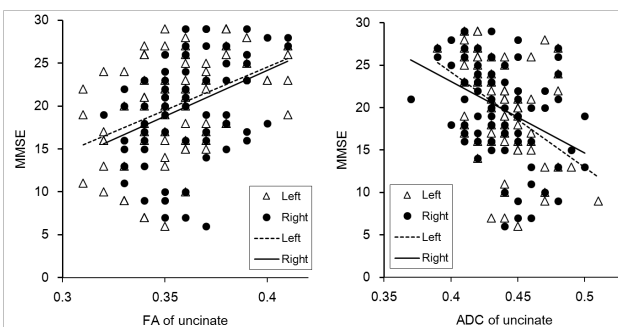


以上より、

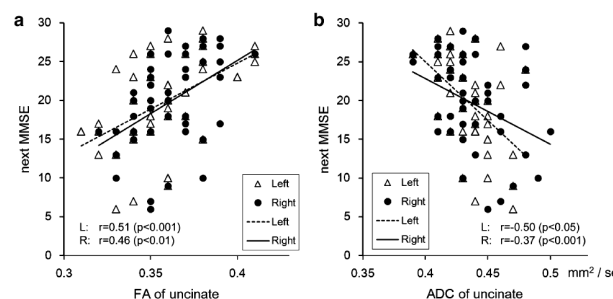
AD 症例では、従来の拡散テンソル法でみとめられた拡散能の上昇、拡散異方性の低下に加えて、0 変位確率密度は低下、平均変位は拡大、尖度では拡散分布の裾がうすくなることが判明した。白質組織での神経線維の脱落などの AD に関連した変化を反映したものと推察された。

(2) 白質のテンソル解析と臨床経過の評価

FA 値は同時期の MMSE と正の相関(相関係数 $r=0.26$)を示した。ADC 値は MMSE と負の相関($r=-0.30$)を示した。

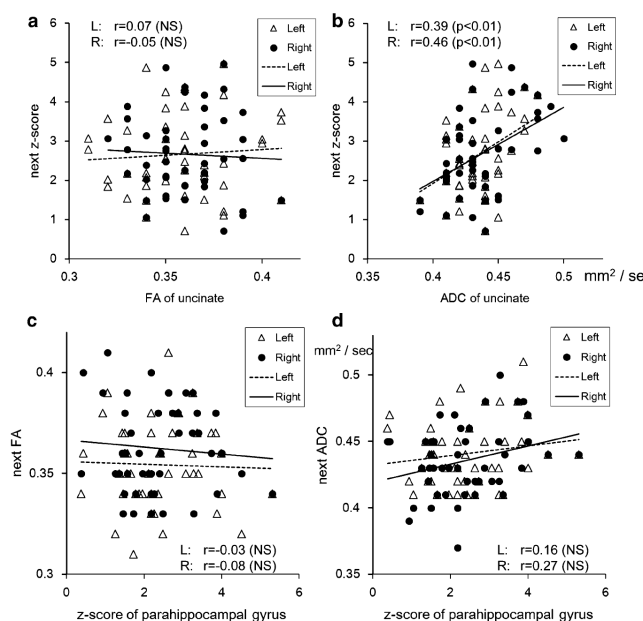


FA 値は翌年の MMSE と正の相関 ($r=0.32$) を示した。ADC 値は MMSE と負の相関 ($r=-0.29$) を示した。



FA と同時期の MMSE では統計学的に有意な相関はなかった($r=0.35$)。ADC と同時期の MMSE では有意な相関はなかった($r=0.14$)。

FA と翌年の MMSE では有意な相関はなかった($r=-0.06$)。ADC と翌年の MMSE では有意な相関はなかった($r=-0.07$)。



以上より FA 値・ADC 値は、同時期の MMSE スコアと相関した。今回の検討では、翌年の MMSE とも相関することが示され、予後予測に応用可能と考えられた。一方、FA 値・ADC 値の年間変化については予後予測への応用は困難と思われた。

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)

[雑誌論文](計 7件)

Taoka, T., Y. Masutani, H. Kawai, T. Nakane, K. Matsuoka, F. Yasuno, T. Kishimoto, S. Naganawa.

"Evaluation of glymphatic system activity with the diffusion MR technique: diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) in Alzheimer's disease cases." Jpn J Radiol (2017)35(4): 172-178. 査読有り

Taoka, T., A. Fukusumi, T. Miyasaka, H. Kawai, T. Nakane, K. Kichikawa, S. Naganawa. "Structure of the Medullary Veins of the Cerebral Hemisphere and

Related Disorders." Radiographics(2017) 37(1): 281-297. 査読有り

Taoka, T., M. Fujioka, Y. Kashiwagi, A. Obata, T. Rokugawa, M. Hori, Y. Masutani, S. Aoki, S. Naganawa and K. Abe.

"Time Course of Diffusion Kurtosis in Cerebral Infarctions of Transient Middle Cerebral Artery Occlusion Rat Model." J Stroke Cerebrovasc Dis(2016) 25(3): 610-617. 査読有り

Taoka, T., F. Yasuno, M. Morikawa, M. Inoue, K. Kiuchi, S. Kitamura, K. Matsuoka, T. Kishimoto, K. Kichikawa and S. Naganawa.

"Diffusion tensor studies and voxel-based morphometry of the temporal lobe to determine the cognitive prognosis in cases of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: Do white matter changes precede gray matter changes?" Springerplus(2016) 5(1): 1023. 査読有り

Taoka, T., H. Kawai, T. Nakane, S. Hori, T. Ochi, T. Miyasaka, M. Sakamoto, K. Kichikawa and S. Naganawa. "Application of histogram analysis for the evaluation of vascular permeability in glioma by the K2 parameter obtained with the dynamic susceptibility contrast method: Comparisons with Ktrans obtained with the dynamic contrast enhance method and cerebral blood volume."

Magn Reson Imaging (2016) 34(7): 896-901. 査読有り

Taoka, T., M. Fujioka, M. Sakamoto, T. Miyasaka, T. Akashi, T. Ochi, S. Hori, M. Uchikoshi, J. Xu, K. Kichikawa.

"Time course of axial and radial diffusion kurtosis of white matter infarctions: period of pseudonormalization." AJNR Am J Neuroradiol (2014) 35(8): 1509-1514. 査読有り

Kiuchi K, Kitamura S, Taoka T, Yasuno F, Tanimura M, Matsuoka K, Ikawa D, Toritsuka M, Hashimoto K, Makinodan M, Kosaka J, Morikawa M, Kichikawa K, Kishimoto T.

Gray and white matter changes in subjective cognitive impairment, amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a voxel-based analysis study. PLoS One. 2014 5;9(8) 査読有り

[学会発表](計 4件)

Toshiaki Taoka, Hisashi Kawai et al.

Intracellular volume fraction image on

NODDI in diffuse axonal injury.
102nd Scientific Assembly and Annual
Meeting of Radiological Society of North
America(RSNA)

シカゴ (USA)
2016 年 11 月 27 日

Toshiaki Taoka

Update in advanced neuroimaging
Korean Society of Magnetic Resonance in
Medicine 2016

ソウル (韓国)
2016 年 3 月 1 日

Toshiaki Taoka, Akio Fukusumi et al.
The Structure of Medullary Veins in the
Cerebral Hemisphere and Relating
Disorders.

101st Scientific Assembly and Annual
Meeting of Radiological Society of North
America(RSNA)

シカゴ (USA)
2015 年 11 月 25 日

Toshiaki Taoka

Structural and functional analysis of the
brain using diffusion images.

Asian Oceanian Congress of
Neuroradiology

ヒルトン福岡シーホーク (福岡県福岡市)
2015 年 11 月 1 日

〔図書〕(計 1 件)

田岡俊昭

新 頭部画像診断の勘どころ (監修 高橋
雅士、編集 前田正幸) ・ 第 4 章 拡散画像
の原理 拡散画像の原理 拡散テンソル法
の原理 拡散テンソル画像の撮像と解析

メジカルビュー社、2014 年、総ページ
数 : 395 ページ

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

田岡 俊昭 (TAOKA TOSHIAKI)
名古屋大学・医学部附属病院・病院准教授
研究者番号 30305734

(2) 研究分担者

吉川 公彦 (KICHIKAWA KIMIHIKO)
奈良県立医科大学・医学部・教授
研究者番号 10161506

安野 史彦 (YASUNO FUMIHIKO)
奈良県立医科大学・医学部・准教授
研究者番号 60373388

岸本 年史 (KISHIMOTO TOSHIFUMI)
奈良県立医科大学・医学部・教授
研究者番号 60201456

和田 敬 (WADA TAKESHI)
奈良県立医科大学・医学部・助教
研究者番号 90597098