

平成30年6月3日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09937

研究課題名(和文) 非ガウス分布拡散MRIを用いた正常圧水頭症の病態解析と治療反応性予測

研究課題名(英文) Studying idiopathic normal pressure hydrocephalus with non-Gaussian diffusion imaging

研究代表者

神谷 昂平 (Kamiya, Kouhei)

順天堂大学・医学部・非常勤助手

研究者番号：30749825

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、先進的な拡散MRI解析手法を特発性正常圧水頭症に適用し、未だ発症機序について不明な点の多い同疾患において臨床的に有用な定量指標を見出すことを目指した。疾患群では健常群に比べて錐体路での神経線維密度の推定値が小さく、神経線維の方向のバラツキは小さい(方向が揃っている)ことが示された。更に、前者はシャント手術によって変動しないが、後者は術後に健常群の数値に近づくことが分かった。本疾患は治療可能な認知症の1つだが、拡散MRIによって脳実質に生じている可逆的な変化と不可逆的な変化を分離して評価できる可能性が示された。病態生理の考察や治療反応性予測に役立つ可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The symptoms of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) can be improved by shunt surgery, but prediction of treatment outcome is not established. We investigated changes of the corticospinal tract (CST) in iNPH before and after shunt surgery using diffusion microstructural imaging. The orientational coherence within the CSTs was higher in patients than in controls, and some normalization occurred after the surgery in patients indicating recovery from axon stretching. The estimated axon density was lower in patients than in controls but remained unchanged after the surgery, suggesting its potential as a marker for irreversible neuronal damage. Thus, diffusion MRI may distinguish between reversible and irreversible microstructural changes in iNPH. Our findings constitute a step towards a quantitative image biomarker that reflects pathological process and treatment outcomes of iNPH.

研究分野：拡散MRI

キーワード：MRI 拡散 拡散テンソルイメージング 白質モデル 特発性正常圧水頭症

### 1. 研究開始当初の背景

拡散MRI(diffusion MRI、以下dMRI)は、画像のボクセルサイズよりも遥かに小さいスケールの微細構造を *in vivo* で定量的に観察可能な点で、ユニークな手法である。同時に、そのような微細構造を真に特異的に反映する定量値の取得は現時点では未だ挑戦的でもある。更にその先に、得られた定量値を臨床に活用するというゴールがあるが、そこに至るまでには多くの数理的・物理的な課題の解決と、症例での探索的研究が必要である。例えば、古典的には拡散テンソルイメージング(diffusion tensor imaging、以下DTI)のfractional anisotropy(以下FA)がdMRI定量値として広く研究されてきた。FAは多くの疾患で低下することが知られ、一時は神経組織の“健全さ”の指標であるかのように扱われていたこともある。しかし、そもそもFAは神経線維密度やミエリン等の特定の神経微細構造を反映するようにデザインされた指標ではない。FAに影響を及ぼす因子は複数あり、FAの増加/減少を軸索の減少や脱髄といった特定の病理と結びつけて議論することはできないというのが、最近の常識である<sup>1</sup>。実際に、特発性正常圧水頭症においては錐体路のFAが健常対照よりも上昇しているという報告が複数あり、FAを神経組織の“健全さ”の指標と考えることへの反証になっている。より神経組織の特徴を反映した解析を行うため、神経組織を模したコンパートメントモデルを考え、拡散MRI信号からモデルパラメータ(軸索密度や各コンパートメント内の拡散係数)を求めることで、組織微細構造を直接反映する指標を得ようとする試みがある<sup>2</sup>。そうした手法の多くは長い撮像時間が要求されるため臨床応用は現実的ではなかった。このような中で、2012年に発表されたneurite orientation dispersion and density imaging(以下NODDI)<sup>3</sup>は、幾つかの仮定を導入することで、数分~10分程度の撮影で全脳でのモデル解析を可能にし、その後の臨床研究で広く使用されるようになった。

特発性正常圧水頭症は、高齢者に見られ、歩行障害、認知症、尿失禁を三徴とする原因不明の疾患である。その病態生理は未だ不明な点が多いが、少なくとも一部の症例ではCSFシャント手術によって改善が見られることが重要である。治療可能な認知症の一つである。とはいえ、手術治療による症状改善の程度や持続性は個々の症例によって様々で事前に予測することが困難であり、治療選択やフォローアップの戦略を立てにくくさせている。また、特徴的な症状が脳神経組織のどのような異常に起因するのか、それがCSFシャント手術の後にどのように変化するのか、ほとんど分かっていない。脳MRIでの脳室拡大と高位円蓋部脳溝の狭小化は本疾患の特徴の一つでありガイドラインの診断基準にも含まれているが、同様な形態的

特徴を示しながら症状が無い例があることは広く知られている。逆に、シャント手術後に症状が改善した症例において、必ずしも脳室拡大の改善が(少なくとも通常の画像診断で捉えられるほどには)見られない。この点で、形態的な画像診断のみでは症状や治療効果を捉えるには不十分であり、拡散MRIによる神経微細構造のイメージングに期待が持たれる。

### 2. 研究の目的

本研究は、NODDIに代表される先進的なdMRI定量指標の解析を通じて、特に正常圧水頭症での脳微細構造の変化を*in vivo*で明らかにすることを目指す。更に、臨床的重症度との相関や治療前後での変化を検討し、客観的な治療効果判定や重症度評価、さらには治療反応性の事前予測の可能性を模索し、臨床に応用可能なdMRI解析の提案を目指す。

### 3. 研究の方法

(1) 特発性正常圧水頭症でのシャント術前後での皮質脊髄路の変化を、dMRIのモデル解析を用いて検討した。特発性正常圧水頭症の症例10例(75.3 ± 5.1歳)において、3T MRI装置を用いて、シャント手術の前と後に同様の撮像プロトコルでdMRIデータを取得した。対照群として、14例(74.3 ± 3.5歳)の健常者でも同様の撮像を行った。MRI撮像パラメータは以下の通り。b値500, 1000, 1500, 2000, 2500 s/mm<sup>2</sup>のそれぞれ32軸、およびb=0 s/mm<sup>2</sup>のデータ1ボリューム、TR = 3000 ms, TE = 80 ms, axial 20 slices, マトリックス 128 × 128; ボクセルサイズ 2 mm × 2 mm × 5 mm; parallel imaging factor = 2; half-Fourier factor = 0.667; NEX = 2。dMRIデータに対してモデルを当てはめ、各ボクセル内の定量指標として、神経線維の方向のバラツキと神経線維密度の指標をそれぞれ得た。錐体路の拡散テンソルトラクトグラフィを標準的な方法で描出し、錐体路上でのこれらの指標について、特発性正常圧水頭症 vs 健常対照の群間比較、特発性正常圧水頭症での術前 vs 術後での比較を行った。

なお、NODDIに対してはモデルパラメータの幾つかを固定していることに対してover-simplificationであるとする指摘がこの時点で学会討論のレベルでは既に有った。しかしそのような仮定を導入せずに全パラメータをフリーにしてモデルフィッティングをするには、今の臨床現場では現実的でない程の撮影時間やハイスpekクなMRI装置を要する<sup>2,4</sup>。ここでは、NODDIでの所見を補強するために、別な仮定に基づいたモデル(white matter tract integrity, WMTI<sup>5</sup>)との対比をした。WMTIは、NODDIが固定している拡散係数の部分は固定しない一方、神経線維の方向はある程度揃っていることを要求する。このため明らかに交差線維のある

ような領域では使えないが、脳梁や錐体路では良い近似として使える可能性がある。更に、モンテカルロ法による水分子運動のシミュレーションによって、症例で観察された結果をどのような神経線維の変化によるものかと考えるのがよいか考察を加えた。

(2) 上記(1)のまさに進行中に、現在の臨床研究で広く使用されているような dMRI 撮影 (conventional な spin-echo EPI シーケンス、最大  $b$  値 2000-3000s/mm<sup>2</sup>) では、白質モデルのパラメータを dMRI データから算出するには足りないということが、海外の研究者らによって明らかにされた<sup>4</sup>。それ故に NODDI や WMTI は幾つかのパラメータを固定するような仮定を用いているとも言えるわけだが、より重要な点として、どの程度足りないかということが述べられていることに注目したい。数式的に言えば、未知数の数に対して独立な連立方程式の数があと1つ足りない<sup>4</sup>状態である。つまり、何か1つ追加で reasonable な条件を導入できるならば (たとえば脊髄において神経線維の方向が軸対称な分布 (orientation distribution function, 以下 ODF) に従うとする<sup>6</sup> ような) NODDI や WMTI のような強過ぎる仮定に依存しないモデル解析が可能になる。

そこで、ヒト脳白質において、そのような reasonable な仮定を導入することが可能か、探索した。まず、脊髄において有望な結果が示されている軸対称な ODF<sup>6</sup> について検討した。過去の文献で検索しえた範囲においては、脳梁のような線維の方向が比較的揃っていると見做される領域においても、ボクセル内の ODF を軸対称としてよい病理組織学的な証拠を見つけることは出来なかった。むしろ、ヒト脳白質においては 63~90% のボクセルで交差線維が含まれる<sup>7</sup>。したがって、軸対称な ODF を検証なしに脳白質に当てはめることは困難と考えられた。しかし一方、脳梁ではボクセル内の方向のバラツキ角が 18-22° 程度であることは病理組織学的に報告されている<sup>8</sup>。仮に解析を脳梁あるいはバラツキ角が脳梁と同程度に留まる神経束に限定するならば、軸対称な ODF による近似がどの程度有効なのか、数値シミュレーションによって検証することが出来る。

シミュレートする各”ボクセル”ごとに、神経線維密度や拡散係数といったモデルパラメータをランダムに与え、ボクセル内にランダムな方向を持った神経線維が分布している状態で、バーチャルな dMRI 信号を白質モデル<sup>4</sup>に基づいて算出し、更に SNR = 25 となるように人工的にノイズを加算した。ここで、方向の分布は軸対称な ODF を前提としていない。dMRI の”撮像”は、典型的な臨床研究で用いられるものと同様、 $b$  値 1000, 1500, 2000s/mm<sup>2</sup> の 3-shell、各 30 軸とした。バーチャルな dMRI 信号から、軸対称な ODF を仮定するモデル解析<sup>6</sup> によってモデルパラ

メータを算出し、事前に与えた真値と比較して誤差を定量した。誤差の評価は、平均平方二乗誤差 (RMSD) を用いた。

(3)(1) において dMRI 解析は特発性正常圧水頭症の組織微細構造の異常や術前・術後での変化を検出する可能性が示された。しかし、(2) で触れたように現行の臨床研究での dMRI モデル解析は少なからず恣意的な仮定をモデルに導入することが不可避で、仮定によるバイアスを受けるため、単独での使用では組織微細構造の病理を解明するには限界がある。また、特発性正常圧水頭症の疾患概念そのものについても、疑問が全く無いわけではない<sup>9</sup>。MRI 形態画像を含む特発性正常圧水頭症の診断基準を満たしながらシャント手術後の神経学的予後が思わしくない症例について、アルツハイマー病や進行性核上性麻痺といった変性疾患が相当数混在していたという指摘が最近なされている<sup>9</sup>。

(1) (2) の結果と、dMRI モデル解析および特発性正常圧水頭症の疾患概念についての最近の研究報告を踏まえて、データ収集計画を改定した。具体的には、dMRI とは別な原理の MRI 撮像・定量解析 (MTsat 法) を追加し、シャント手術後に十分なフォローアップ期間 (5 年を目標) を設けて他の変性疾患の混在を除外することとした。dMRI についても、(1) (2) での知見を踏まえてデータサンプリングを効率化した ( $b$  値のとり方の変更、multi-band EPI の導入、ボクセルサイズを等方向に変更、等)。

この新プロトコルでのデータ収集に関しては、本研究期間中には終えられないが、撮像と解析の手順を確立し、preliminary な成果について学会発表を行った。解析対象となったのは、特発性正常圧水頭症症例 17 例と健常対照群 11 例。MTsat を各ボクセルで算出し、脳梁膝部、脳梁膨大部、左右内包後脚、左右放線冠 (上・前・後) に手動で関心領域 (volume of interest, VOI) を設定し、各 VOI 内の平均値を群間で比較した。

#### 4. 研究成果

(1) 特発性正常圧水頭症症例の錐体路では、健常対照群に比べ、神経線維密度の有意な低下と、方向のバラツキの有意な低下 (方向がより強く揃っている) が見られた。シャント手術の前後での比較では、手術後に神経線維密度には有意な変化を認めないが、バラツキの指標は有意に上昇 (健常群の数値に接近) していた (図 1)。この傾向は、NODDI と WMTI どちらのモデル解析でも同様であった。この結果から、a) シャント手術前・後で錐体路の神経束に起こっている変化は神経線維の orientation の変化である、b) 神経線維密度の減少は慢性的な neurodegeneration を反映し、それ故にシャント手術によって復帰しない不可逆な変化である、と推測される。もしこの解釈が正しいとすれば、dMRI のモ

デル解析による神経線維密度の推定値を、特異性正常圧水頭症の脳で起こっている不可逆な変性の指標として治療反応性の予測に使用できる可能性が開かれる。これは、FAを神経組織の“健全さ”の指標として用いることと比べると大きな進歩である(前述のように、FAはほとんど全ての神経変性疾患で減少するにも関わらず、特異性正常圧水頭症の錐体路では上昇するため、この目的には役立たない)。NODDIやWMTIによる推定値は、

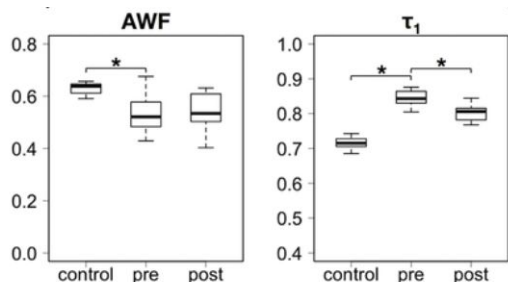


図1. NODDIによる神経線維密度(AWF) 方向のバラツキ( $\tau_1$ )それぞれの推定値. control: 健常群、pre: 術前、post: 術後. \*:  $p < 0.05$ .

前頁で述べたようにそれぞれの仮定によるバイアスがあり真の神経線維密度とは言えないため、今後、これらが実際に重症度や治療反応性と相関するか否かを、縦断的なデザインで検証する必要がある。また、今回は疾患でのFA上昇という特異な現象が知られているため錐体路に着目したが、特異性正常圧水頭症の症候は錐体路だけでは説明が困難である。これに関しては、全脳への適用が可能なり洗練されたモデル解析(これは2018年6月現在、まだ基礎研究のレベルにおいても完全には達成されていない<sup>4</sup>)が必要であり、今後の課題である。

神経線維には生理的に蛇行があることが組織学的に知られており、上で見たような神経線維密度と方向のバラツキそれぞれの変化は、拡大した側脳室によって錐体路が引き伸ばされて蛇行が少なくなっている(真っ直ぐになっている)そしてシャント手術によって脳室側からの圧が軽減して生理的蛇行が多少回復する、と考えると無理なく説明することが可能である。蛇行した筒によって神経線維を模した水分子運動のシミュレーションによって、蛇行の程度と筒の密度の2つが、NODDIやWMTIの推定値にどのような影響を及ぼすか見たところ、蛇行の強さが方向のバラツキ、筒の密度が神経線維密度にそれぞれほぼ特異的に反映されることが分かった(図2)。このシミュレーションには、例えば、軸索径やpackingの不均一さが捨棄されている、軸索内や軸索外が空虚な腔として表現されている(実際には細胞内小器官やグリア、ミエリン、微小血管等がスペースに存在する)といったover-simplificationがあるが、少なくともここまでの症例での観察結

果は神経線維の蛇行-引き伸ばし仮説によって説明するということが示された。

以上の成果について、NeuroImage Clinical誌に投稿し、受理された。

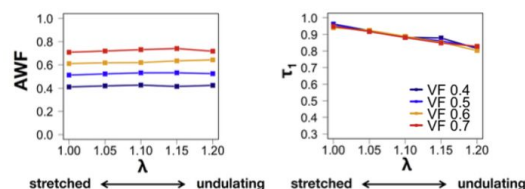


図2. 蛇行する筒状モデルを用いたモンテカルロ・シミュレーション.NODDIによる神経線維密度(AWF) 方向のバラツキ( $\tau_1$ )はそれぞれ、筒の密度(VF) 蛇行の強さ( $\lambda$ )をほとんど特異的に反映している。

(2) 数値シミュレーションによって、軸対称なODFを当てはめるモデル解析<sup>6</sup>が、実際には軸対称でないボクセルにおいてどの程度正しく機能するか検証した結果を図3に示す。散布図の横軸が真値、縦軸がモデル

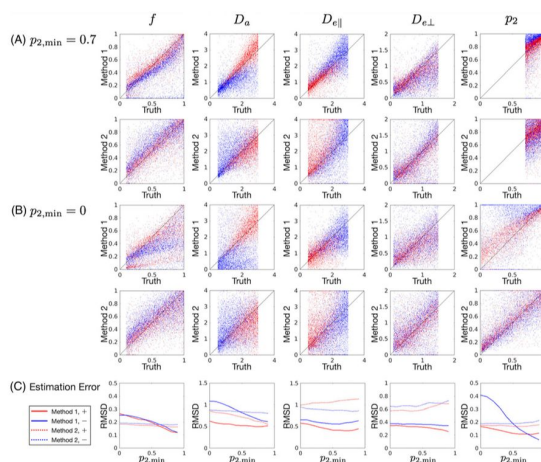


図3. モデル解析の数値シミュレーション

解析の推定値を示す。つまり推定が完全に正しい場合には散布図上の点は全て対角線上に並ぶ。Method1が今回注目した軸対称なODFを導入する方法<sup>6</sup>、Method2がODFその他の仮定を導入せずにdirectにモデルフィッティング(文献4の式(7)に相当)を行った場合である。 $p_2$ は線維の方向のバラツキの指標<sup>4</sup>であり0(完全に等方向性)から1(完全に1方向に揃っている)の値を取る。 $p_2=0.7$ はバラツキの角度でいうと約 $26.6^\circ$ に相当する。真値の $p_2$ がおよそ0.7以上(バラツキが $26.6^\circ$ よりも小さい)の場合には、軸対称なODFが良い近似として機能し、Method2よりも全体的な誤差が小さくなっている。無論、実際には軸対称でないものに軸対称なODFを当てはめている以上バイアスを生じており、これはaccuracyをある程度犠牲にしてprecisionを高めているに過ぎないのだが、脳梁(バラツキ角 $18-22^\circ$ )に対して現行の臨床MRI機で現実的な範囲の撮像・解

析を行うには、この ODF による近似は良いオプションと考えられる。他方、 $p_2$  が小さくなる（バラツキが大きくなる）にしたがって軸対称な ODF の導入による推定精度の利点は急速に失われていること、Method2 の場合には推定精度は真値の  $p_2$  には依存しないこと（これは方法として ODF が factor out されている<sup>4</sup>ので当然である）も確かめられた。

この結果について、dMRI モデル解析を使用した論文の一部として投稿し、NMR in Biomedicine 誌に受理された。なお、当該論文は特発性正常圧水頭症ではなく大うつ病症例の dMRI 解析に関するものであったが、ここで検証した軸対称な ODF によるモデル解析を用いて脳梁の組織微細構造の推定を行い、既報にあるヒト剖検及び動物モデルでの病理組織学的な知見と良好な一致を見た。モデル解析が正しく機能しているか否かは多様な異なる病理で検証される必要があるが、この結果は特発性正常圧水頭症での dMRI 解析に関しても期待を抱かせるものである。

（3）特発性正常圧水頭症症例では、脳梁、内包、放線冠の各関心領域において、MTsat 値の有意な低下を認めた。MTsat は、ミエリンに強く関連する定量指標と言われている。ミエリンは、その T2 値が小さいために dMRI では実質ほとんど信号への寄与が無い。それ故、MTsat は dMRI とは独立な情報を持っていると考えられる。特発性正常圧水頭症の病理組織所見は、症例が高齢であることもあって虚血性変化、グリオーシス、脱髄等が混在して非特異的であるが、MTsat という観測の軸を追加することによってこれまでの dMRI 単独の解析では見えてこなかった症状の責任部位、あるいは神経学的予後と関係する組織微細構造の特徴量が見えてくるかもしれない。dMRI と MTsat 両方のデータを取得するこの群を今後縦断的に追跡することによって、更に追究したい。

この結果について、第 47 回日本神経放射線学会においてポスター発表を行った。

#### <引用文献>

1. Jones DK., Knösche TR., Turner R. (2013). White matter integrity, fiber count, and other fallacies: the do's and don'ts of diffusion MRI. *Neuroimage*, 73, 239-254.
2. Jespersen SN., Kroenke CD., Østergaard L., Ackerman, JJ., Yablonskiy, DA. (2007). Modeling dendrite density from magnetic resonance diffusion measurements. *Neuroimage*, 34(4), 1473-1486.
3. Zhang H., Schneider T., Wheeler-Kingshott, CA., Alexander, DC. (2012). NODDI: practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *Neuroimage*, 61(4), 1000-1016.
4. Novikov DS., Veraart J., Jelescu IO.,

Fieremans E. (2018). Rotationally-invariant mapping of scalar and orientational metrics of neuronal microstructure with diffusion MRI. *NeuroImage*, 174, 518-538.

5. Fieremans E., Jensen JH., Helpert JA. (2011). White matter characterization with diffusional kurtosis imaging. *Neuroimage*, 58(1), 177-188.
6. Jespersen SN., Olesen JL., Hansen B., Shemesh N. (2017). Diffusion time dependence of microstructural parameters in fixed spinal cord. *Neuroimage*. Preprint.
7. Jeurissen B., Leemans A., Tournier JD., Jones DK., Sijbers J. (2013). Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging. *Human brain mapping*, 34(11), 2747-2766.
8. Ronen I, Budde M, Ercan E, Annese J, Techawiboonwong A, Webb A. (2014). Microstructural organization of axons in the human corpus callosum quantified by diffusion-weighted magnetic resonance spectroscopy of N-acetylaspartate and post-mortem histology. *Brain Struct Funct*. 219(5):1773-1785.
9. Espay AJ., Da Prat GA., Dwivedi AK., Rodriguez-Porcel F., Vaughan JE., Rosso M., ..., Mandybur, JGT. (2017). Deconstructing normal pressure hydrocephalus: Ventriculomegaly as early sign of neurodegeneration. *Annals of neurology*. Preprint.

#### 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 2 件)

1. Kamiya K, Hori M, Irie R, Miyajima M, Nakajima M, Kamagata K, Tsuruta K, Saito A, Nakazawa M, Suzuki Y, Mori H, Kunimatsu A, Arai H, Aoki S, Abe O. Diffusion imaging of reversible and irreversible microstructural changes within the corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neuroimage Clinical*. 2017;14:663-671. doi: 10.1016/j.nicl.2017.03.003
2. Kamiya K, Okada N, Sawada K, Watanabe Y, Irie R, Hanaoka S, Suzuki Y, Koike S, Mori H, Kunimatsu A, Hori M, Aoki S, Kasai K, Abe O. Diffusional kurtosis imaging and white matter microstructure modeling in a clinical study of major depressive disorder. *NMR in Biomedicine*. Ahead of print. DOI: 10.1002/nbm.3938

〔学会発表〕(計 4 件)

1. Kamiya K. Diffusion microstructural imaging in normal pressure hydrocephalus. Toward a Super-Big Brain Workshop:



- promises and pitfalls of microstructural imaging. August 3-5, 2016, Montreal, Canada.
2. Kamiya K, Hori M, Irie R, Miyajima M, Nakajima M, Kamagata K, Tsuruta K, Suzuki Y, Saito A, Nakazawa M, Mori H, Kunitatsu A, Arai H, Aoki S, Abe O. Diffusion microstructural imaging of reversible and irreversible changes within the corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus. ISMRM 2017: 22 Apr – 27 Apr 2017, Honolulu, USA.
  3. 神谷 昂平. Biophysical modeling of diffusion MRI: unsolved problems. 第45回日本磁気共鳴医学会大会. 2017年9月14-16日.宇都宮.
  4. 入江 隆介, 神谷 昂平, 堀 正明, 鈴木 通真, 鎌形 康司, 萩原 彰文, 武中 祐樹, 齊藤 麻美, 中島 円, 宮嶋 雅一, 青木 茂樹. 特発性正常圧水頭症患者の白質線維における g-ratio の推定. 第47回日本神経放射線学会. 2018年2月16-17日. つくば.

(3)連携研究者  
なし

(4)研究協力者  
なし

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕該当なし

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等：該当なし

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

神谷 昂平 (Kamiya, Kouhei)  
順天堂大学・医学部・非常勤助教  
研究者番号：30749825

### (2)研究分担者

青木 茂樹 (Aoki, Shigeki)  
順天堂大学・医学部・教授  
研究者番号：80222470