

令和元年6月16日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10328

研究課題名(和文) マルチモーダル磁気共鳴イメージングを用いた脊髄脊椎疾患の評価法の確立

研究課題名(英文) Establishment of evaluation methods for spine and spinal cord disease by using multi-modal MR imaging technique

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) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：マルチモーダル磁気共鳴イメージングによる定量的解析は、再生医療における脊髄のモニタリング等に期待できる先進的な手法であるが、今までは生体のヒトでの撮像や解析が容易ではなかった。本研究においてMRIにおける撮像手法および得られたデータの解析法の検討、および実際の臨床症例での実践および応用を行った。研究中には、当初の想定にない様々な新技術や解析手法も追加された。従来法のMRIでは評価困難であった、病的状態における脊髄内の微細構造変化をマルチモーダル磁気共鳴イメージング臨床例で評価可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果はマルチモーダル磁気共鳴イメージングによる脊髄内の微細構造解析が、臨床でも使用可能であることを示した。

現在臨床で多く用いられる形態的なMRIでは捉えることが困難な、病的状態における脊髄内の微細構造変化を評価することが可能であることを意味しており、今後普及すると考えられる神経再生医療などにおける、定量的かつ客観的なモニタリングの手法として重要な意義がある結果として認識できる。

研究成果の概要(英文)：Quantitative analysis using multi-modal MR imaging seemed to be promising tool, i.e. for monitoring of regenerating process of injured spinal cord. However, its application for in vivo clinical use has been difficult. We tried to optimize multi-modal MR imaging technique including diffusion weighted imaging, such as simultaneous multi-slice (SMS) readout segmentation of long variable echo-trains and myelin-specific MR imaging and related post imaging analysis procedure, and to apply these results for the clinical spine and spinal cord imaging in vivo. Moreover, unexpected new technique for imaging analysis (i.e. Spinal Cord Toolbox, quantitative spinal cord imaging analysis tool) has been added to our study during investigation. Our results showed that multi-modal MR imaging and analysis provided the information of microstructural changes in the spinal cord in vivo in patients with cervical spondylosis, which macrostructural conventional MR imaging did not provided.

研究分野：放射線診断学

キーワード：脊髄MRI 拡散定量値 ミエリン定量 NODDI g-ratio 再生医療

1. 研究開始当初の背景

脊髄脊椎の発達、構造あるいは病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 20 年以上にわたり研究、臨床に広く使用されている。しかし、微細な構造を評価する手法、あるいは病変部を正常部との区別するための情報を得るための手段としては、従来の撮像法では空間分解能や実現可能な撮像時間、病変部の識別において制約・限界が存在する。

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 の撮像手法である拡散強調像も臨床に導入されている。この手法は、従来の形態学的評価を中心とした MRI 撮像では評価困難な病変、例えば脳における発症後すぐの新鮮脳梗塞を、他の方法では全く検出できない病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期待できるものであったが、それですら現在では限界が指摘されてきている。

さらに高度の拡散強調画像として、水分子が障壁のない状態でガウス分布するというアインシュタインの式の仮定外を前提とした解析手法（非ガウス分布解析）も用いられている。これは、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をより反映できるものであるが、いずれにせよ拡散強調像単独では、定量的評価の限界がある。近年、従来の MRI 撮像法（T1 強調像等）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から、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、我々の過去の研究結果から明らかである。（Hori, et al. Eur Radiol. 2012）。さらにマルチモーダルイメージングすなわち、複数の MRI 解析から得られる定量値を組み合わせる本手法を用いれば、針をさしてサンプリングするような侵襲的手法を用いることなく、生体のヒトでの g-ratio（軸索と髄鞘の比率）のように従来顕微鏡で観察が必要であったような組織の構造や病的変化の観察が生体で可能であることを意味する。申請者らは拡散強調像の脳および脊髄における定量の検討には既に着手しており、かつ MRI を用いた g-ratio 評価の提唱者であるモンテリオール工科大学のニコラ スティコフ博士らと MRI 撮像および解析の共同研究を行っており、申請者および申請者らと共同研究を行っている国内外の研究グループが本分野の研究を世界的にリードしている。

また、現在広く臨床で用いられている MRI の撮像および評価方法では、先進的な医療技術、例えば再生医療における画像的評価の対応は不可能であるといえる。本手法は、実験的な試みでは既に報告があるが、ヒト生体にて臨床的に現実的な検査時間かつ評価可能なレベルの画質で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侵襲性の強い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く意義のあるものである。

2. 研究の目的

マルチモーダル磁気共鳴イメージングによる定量的解析は、再生医療における脊髄のモニタリング等に期待できる先進的な手法であるが、撮像や解析が容易ではなく、生体のヒトでの応用には現時点では難しい。本手法がヒトで確立すれば、従来の画像検査では困難な生体組織の微細構造や病態が生体の状態で解析可能となり、高度で有効性の高い新しい治療法の評価法となると考えられた。

- (1) 上記マルチモーダルイメージングに必要な、各種 MRI 撮像法における臨床応用可能な撮像条件の実験、検証、至適化を行う
- (2) さらに健常ボランティアや脊髄脊椎疾患におけるマルチモーダル磁気共鳴イメージングの撮像、データ収集および解析手法の検討を行う
- (3) さらに、得られたデータと病理組織像や臨床症状との対比を行う
- (4) マルチモーダルイメージングによる、実際の疾患群における悪性度や予後予想等における有用性の確立

3. 研究の方法

- (1) 本イメージングに必要な MRI 撮像の撮像条件の検討、至適化

本手法は動物実験あるいは臨床で用いていないような高性能の MRI では可能とされているが、撮像時間が数時間～数日等、実際にヒトで応用可能なものではない。マルチモーダル MRI イメージングおよびその解析に必要な MRI データとして、複数の b 値や多軸による拡散強調像の撮像、および定量的な T1 値（あるいは T2 値、磁化移動率）の撮像が挙げられる。これらは、データや撮像手法が多ければその分、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、多くの時間を要求するものである。

従って、実際の臨床で用いる性能の MRI 装置を用いて、拡散時間や空間分解能、

画質や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、特にどの部分が画質を落とさずに省略可能かを含め、詳細な検討を行った。目標とする撮像時間は臨床応用を考慮すると1撮像あたりで10分程度である。撮像方法や解析手法に関しては、われわれは既にいくつかの予備実験は終了していた。

- (2) 正常ボランティアからのデータ取得による、正常構造のモデルの確立
上記検討に基づいて、正常ボランティアの脊髄、脊椎のMRI撮像を行う。ソフトウェアを含む複数の解析手法の速さや正確さ、データの画質や解析後の定量値（軸索や髄鞘のボクセルあたりの体積分率、g-ratioなど）が理論値と比し妥当なものであるかを検討する。また、ある程度以上の正常ボランティア（20-30人程度）のデータから、正常脊髄、脊椎のマルチモーダルMRIでの正常像のモデル構築を行い、データベース化する。
- (3) 脊髄・脊椎疾患が疑われる患者群における、試験的なデータ収集
正常ボランティアにおける正常構造のモデルがある程度確立した段階で、本イメージングの安全性や妥当性を確認し、実際に脊髄・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、患者さんの同意のもと試験的データ収集を行う。基本的には、従来のルーチンのMRI撮像（T1、T2強調像など）に本撮像法を追加あるいは一部置き換える形となる。対象は、脊髄脱髄変性疾患、脊髄・脊椎腫瘍、血管性病変等で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選択し、重点的にデータ収集を行う計画をたてた。
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が、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、十分数のデータ収集が可能と思われた。
- (4) 上記結果に基づいた、本評価法の臨床における有用性の検討
上記試験撮像の結果、特に臨床における有用性が期待できる疾患において、より多くの患者さんにて撮像を行い、そのデータより各種定量値の有用性について検討を行った。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解析検討を行った。また、解析の結果において、本手法の有用性を示唆するような結果が得られなかった場合、マルチモーダルMRIの撮像手法や、その後の画像解析手法に問題はなかったかどうか随時検討を行い、必要に応じて随時変更を行った。

脊髄脱髄、変性代謝疾患における妥当性、有用性の検討

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、申請者らは高度な拡散強調像を用いた解析で報告済みである。(Hori et al, Magn Reson Imaging. 2014 査読有)。拡散強調像の定量値は従来の形態的MRIより多くの情報があるが、限界もあり、マルチモーダルMRIを用いることでより詳細な微細構造の変化（例：髄鞘と軸索に分けての評価）が臨床的に可能性となる。また、今後はこれらの定量値と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の相関を検討し、臨床的有用性の確立を目指した。特に現在、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した。

また、代表的な脱髄性疾患である多発性硬化症での過去の脊髄の報告は、白質、灰白質を分けて評価したものはあっても、さらに髄鞘と脊髄のそれぞれの障害の程度を評価したものはない。今回マルチモーダルMRIの拡散定量値とT1定量値を組み合わせることでg-ratioの計算が確認となり、その評価が可能となると思われた。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した。

脊髄、脊椎腫瘍性病変における妥当性、有用性の検討

従来のMRI撮像法では、特に髄内の腫瘍性病変において鑑別診断や悪性度の推定といった面において、限界がある。マルチモーダルイメージングから得られる各種定量値（T1やT2値、各種拡散定量値とその組み合わせ等）と病変の微細構造、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相関や術前の診断の確からしさに関して検討を行うこととした。

脊髄血管性病変における有用性の検討

マルチモーダルイメージングを用いることで、脊髄梗塞における障害の程度や微細な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という計画を行った。また、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しようとした。

4. 研究成果

(1) 主に撮像方法に関する成果

脊髄脊髄の撮像手法の検討として、軸索のイメージングとしては拡散強調像、特に脳と異なる解剖学的な特殊性を考慮した磁化率アーチファクトの低さや信号雑音比の担保を考慮したうえで、Simultaneous Multi-Slice (SMS) Readout Segmentation of Long Variable Echo-trains (RESOLVE) EPI を採用し、その撮像パラメーターの検討および至適化を行った。髄鞘のイメージングとしては、当初の予想より複数の方法が可能となった結果、その手法も多岐にわたり、特に T1 値あるいはそれ以上の MRI 緩和定量値の組み合わせ（例：T1、T2 およびプロトン密度など）による手法も複数可能となったことで、その撮像および解析時における条件の至適化や、正常値における妥当性の検討やそれぞれの手法における比較検討に若干時間がかかった。本研究では T1 値計測によるものや磁化率移動 (Magnetization transfer, MT) を用いた撮像方法を導入し、同様に MRI における撮像パラメーターの検討および至適化を行った。

また、実際に取得した正常および疾患群の MRI データより、特に髄鞘や軸索のイメージングに比重をおいた定量値の初期的な検討結果に関して、2016 年 11 月の北米放射線学会にて、ポスター発表を行った。

マルチモーダル MRI 撮像および解析における、その有用性や独自性を鑑みると、場合によっては従来とは異なる MRI におけるデータ収集が必要であり、特に臨床で実現可能なデータ取得時間内で、その有効性、妥当性を検討したうえで、データを取得する撮像方法の変更を考慮する必要性が生じた。また今回研究における MRI データを確認すると、現状のデータ収集方法が最善とは言い難い面もあり、さらなる撮像時間短縮やより精度の高い定量値を可能とするようなデータの取得方法および解析手法も今後検討する必要があると考えられた。

(2) 主に解析手法に関する成果

軸索および髄鞘いずれのデータも後処理としての画像の構築が必要であるが、それに関しては先行論文を参照の上 Mat lab などの数理計算ソフトを用いて独自に構築を行った。

また、従来脊髄の画像解析は主に観察者の主観が入りやすい手法が主であったのに対して、新たな、より恣意性の低い定量的な脊髄の解析手法である、spinal cord toolbox (<https://sourceforge.net/p/spinalcordtoolbox/wiki/Home/>) の導入を行い、それを用いた脊髄の各種 MRI 画像の定量値に関するより客観的な解析手法の構築およびその妥当性の検討を行った。この spinal cord toolbox の導入に関しては、2016 年 6 月、カナダのモントリオールで行われた脳および脊髄組織における医用画像イメージングのワークショップに参加し、この tool box の製作者であるモントリオール工科大学の研究者らと直接検討を行い、その導入方法、有用性や妥当性に関する情報収集を行った。さらにこの手法自体も、研究機関中に深層学習のアルゴリズムを用いて脊髄のセグメンテーションや病変の識別などに関して改良がすすみ、より高度な解析が可能となっている点が重要な進歩として挙げられる。従って、今後はこのような解析手法に精通し、かつ国際的な研究協力体制を構築、維持することが研究レベルの向上のために重要なポイントとなると考えられた。

(3) 主に脊髄脊髄疾患における臨床的評価に関する成果

実際に取得した正常および疾患群の MRI データより、特に髄鞘や軸索のイメージングに比重をおいた定量値の初期的な検討結果に関して、2016 年 11 月の北米放射線学会にて、ポスター発表を行った。また、実際に取得した正常および疾患群の MRI データより、上記 SMS RESOLVE EPI を用いた軸索の定量的変化および磁化率移動を用いた髄鞘の定量的変化、およびそれらから算出される定量値である MR g-ratio (神経線維における軸索と髄鞘の比率) を頸椎症患者群において検討して、その結果を、2017 年 4 月の国際磁気共鳴医学会にて、ポスター発表を行った。また、この内容に関しては、英文論文として報告することが可能であった。(Hori, M et al, Sci Rep. 2018)。しかしながら、本研究の終了の段階でもこの撮像手法の組み合わせおよび解析手法は、常に安定した完全な画質が得られるとは言い難く、軸索の定量値のばらつきを症例によっては認めうるものであった。従って、上記のような人工知能を含めた先端技術の使用を前提とし、別の撮像方法を試験的に検討し、その撮像条件のより至適な条件、あるいは新たな画像補正や解析の手法を模索する必要はいまだにあるものと考えられる。

また、脊髄の疾患群における臨床におけるデータに関しては、特に多発性硬化

症患者群におけるデータの収集は、安定して推移しており、その一部は2019年5月の国際磁気共鳴医学会にて、ポスター発表を行うことができた。しかし、その他の個々の疾患（脊髄腫瘍や血管病変など）はそもそも希少な疾患であり、1施設におけるデータ数が、統計学的処理には現状でも実数が不十分とは言いがたく、さらに引き続き今後もデータ収集が必要であると考えられる。また、今後は他施設共同研究のような枠組みでの研究形式でなければ、このような疾患での検討は困難であることも予想される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計8件)

堀 正明、萩原 彰文、神谷 昂平、鶴島 康晃、福永 一星、鶴田 航平、青木 茂樹、【画像診断の別の貌-定量化と正常値のまとめ、適正使用と被曝】脊髄、脊椎脊髄ジャーナル、査読無、31巻、2018、811-817 DOI:10.11477/mf.5002200955
Okita G, Ohba T, Takamura T, Ebata S, Ueda R, Onishi H, Haro H, Hori M.
mApplication of neurite orientation dispersion and density imaging or diffusion tensor imaging to quantify the severity of cervical spondylotic myelopathy and to assess postoperative neurologic recovery. Spine J., 査読有、18、2018、268-275
doi:10.1016/j.spinee.2017.07.007.
Hori M, Hagiwara A, Fukunaga I, Ueda R, Kamiya K, Suzuki Y, Liu W, Murata K,
Takamura T, Hamasaki N, Irie R, Kamagata K, Kumamaru KK, Suzuki M, Aoki S.
Application of Quantitative Microstructural MR Imaging with Atlas-based Analysis for the Spinal Cord in Cervical Spondylotic Myelopathy. Sci Rep. , 査読有、26;8(1)、2018、5213. doi: 10.1038/s41598-018-23527-8.

〔学会発表〕(計6件)

堀正明、野尻龍二、鶴島康晃、萩原彰文、隈丸加奈子、鎌形康司、入江 隆介、鈴木通真、青木茂樹、Quantitative MR Imaging in Spinal Cord: the Basics and Clinical Applications、第102回北米放射線学会、2016
Masaaki Hori、Issei Fukunaga、Ryo Ueda、Kouhei Kamiya、Yuichi Suzuki、Katsutoshi Murata、Tomohiro Takamura、Nozomi Hamasaki、Ryusuke Irie、Kanao Kunishima Kumamaru、Michimasa Suzuki、Shigeki Aoki、Application of Quantitative Microstructural MR Imaging with Atlas-based Analysis for Spinal Cord in Cervical Spondylotic Myelopathy、第25回国際磁気共鳴医学会、2017
堀正明、大塚裕次朗、福永一星、萩原彰文、入江隆介、神谷昂平、鎌形康司、隈丸加奈子、鈴木通真、和田昭彦、青木茂樹、軽度頸椎症患者の障害側を各種MRI 定量値の値をもとにU-netで推測する、第47回日本神経放射線学会、2018

6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：スティコフ ニコラ

ローマ字氏名：STIKOV Nikola

研究協力者氏名：コーエンアダット ジュリエン

ローマ字氏名：COHEN-ADAD Julien

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。