

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K16486

研究課題名(和文)次世代拡散MRIによる特発性正常圧水頭症の病態解明

研究課題名(英文)Elucidation of the pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus by advanced diffusion MRI

研究代表者

入江 隆介(Irie, Ryusuke)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：30750210

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：特発性正常圧水頭症(iNPH)の脳微細構造の変化を解析するべく、iNPH患者の拡散MRIについての研究を行った。従来の拡散MRI手法に加え、次世代拡散MRIと呼ばれる最新の手法を組み合わせることにより、iNPH患者の脳において従来の解析で考えられていたものより広範囲の大脳白質で神経の障害や変性を生じていることを示し、神経線維の微細構造変化について皮質脊髄路の神経が拡大した脳室に圧排されるモデルの妥当性を確認することができた。また、近年画像診断の分野で盛んに研究が行われている機械学習についても研究に取り入れ、臨床的に鑑別が問題となるアルツハイマー病との画像分類について研究を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

特発性正常圧水頭症(iNPH)は治療可能な認知症という呼び名もある通り、早期診断、早期治療介入により患者QOLの向上へ寄与することができる。一方で、その病態生理は未解明な部分が多く、非侵襲的な手法であるMRIによって早期診断に役立つ指標の同定を目指すことは意義が大きい。iNPHにおける脳神経線維の画像評価はこれまでも行われてきたが、病態を的確に説明する指標は確立されておらず、病態解明と早期診断の両面から疾患の理解に迫ることができた。

研究成果の概要(英文)：We conducted a study on diffusion MRI of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) patients to analyze changes in the brain microstructure of iNPH. By combining the latest method called advanced diffusion MRI in addition to the conventional diffusion MRI method, white matter damage and degeneration occur in the brain of iNPH patients in a wider range of cerebral white matter than previously considered in the analysis. We were able to confirm the validity of a model in which the corticospinal tract are compressed by the enlarged ventricle. We also incorporated machine learning into our research and conducted research on image classification with Alzheimer's disease, for which clinical differentiation from NPH is a problem.

研究分野：脳MRI

キーワード：特発性正常圧水頭症 拡散MRI 脳画像解析

1. 研究開始当初の背景

拡散 MRI は生体内の水分子の拡散運動を信号強度で表し、水分子の存在する組織の性状を間接的に明らかにする MRI の撮像方法である。正常の脳白質では水分子が比較的そろった方向に拡散する異方性を示すが、脳の神経細胞に脱髄や軸索障害などの異変が生じると白質の微細構造が変化し、それとともに異方性も変化する。この神経障害を可視化する脳拡散 MRI として、拡散テンソル画像 (Diffusional Tensor imaging、以下 DTI) やこれを発展させた拡散尖度画像 (Diffusional kurtosis imaging、以下 DKI) があり、構造の変化を評価する定量的指標として Fractional anisotropy (FA) や Apparent diffusion coefficient (ADC)、Kurtosis といった拡散パラメータが用いられる。

特発性正常圧水頭症 (iNPH) は、髄液圧の亢進を伴わずに脳室拡大を呈する原因不明の疾患である。iNPH の三徴は歩行障害、認知障害、尿失禁であり、これらの症状は腰椎 - 腹腔シャント術 (LP シャント術) を行うことによって改善することが知られている。先行研究として、拡大した脳室により皮質脊髄路が圧迫されることで FA や MK が上昇することが報告されている。申請者らは次世代拡散 MRI の解析法のひとつである Neurite orientation dispersion and density imaging (以下 NODDI) を用いて orientation dispersion index (ODI)、intracellular volume fraction (ICVF) といった定量的指標を算出し、皮質脊髄路が圧迫されるだけでなく神経障害をきたしている可能性があることを見いだした(1)。

申請者らの iNPH の認知機能障害に関連する先行研究から、第三脳室体積増大と前頭葉白質微細構造の変化が認知機能障害に関係していることが示唆される。認知機能に関連する第三脳室周囲の構造物として視床前角や背内側核、これらと前頭葉を結ぶ白質線維束である前視床放線、乳頭視床路や脳弓を介する Papez の回路が挙げられる。また第三脳室底部に位置する中脳にある脳幹網様体は覚醒中枢であり、認知機能のベースとなる覚醒レベルの維持に重要である。拡散 MRI を用いてこれらの構造物の微細構造の変化を明らかにすることが、iNPH の認知機能障害の機序の解明に不可欠である。また脳室拡大による皮質脊髄路などの周囲組織の圧迫が神経細胞に及ぼす影響を明らかにすることは、iNPH の認知機能以外の臨床症状、歩行障害や排尿障害の生じる機序といった全体のメカニズムを解明することにもつながる。

<引用文献>

1. Irie R, et al. Neurite orientation dispersion and density imaging for evaluation of corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Jpn J Radiol.* 2017 Jan;35(1):25-30.

2. 研究の目的

iNPH の病態解明、および早期診断・治療予後予測について、拡散 MRI による脳画像解析という点から迫る。種々の拡散パラメータ解析を行うことにより、iNPH 患者の脳微細構造に起きている変化をモデルとして構築する。そのうえで、iNPH 患者の認知機能障害や歩行障害の程度、治療後にそれらがどの程度改善したかという情報と拡散パラメータの相関解析を行うことで、日常臨床に応用できる所見を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

iNPH の病態解明、および早期診断・治療予後予測に向けて、iNPH 患者の手術前後の拡散 MRI を含めた画像を収集し、ワークステーションの解析ソフトを使用して tract-specific analysis により各白質線維の拡散パラメータを算出する。また脳室周囲組織である視床や中脳の術前後の volumetry も行う。得られた拡散パラメータや体積の術前後での変化量と、臨床スコアとの相関を統計学的に解析する。さらに白質の tractography については白質路の位置による拡散パラメータの推移をグラフ化した tract profile を作成し、長期的にはこの解析の自動化を行い、日常臨床に応用できるようにする。

具体的には、まず画像解析に用いるための術前術後の脳 MRI データを取得する。iNPH の診断や治療後の評価には脳 MRI の画像所見が重要である。MRI 撮像の際に、同意を得られる場合に限り、通常診療に必要な T1 強調像、T2 強調像、FLAIR 像等に加えて全脳の 3D-T1 強調像 (voxel size 1 × 1 × 1 mm) と拡散強調像を撮像する。撮像時間は、通常の撮像に加えて 8 分程度となる。撮像を最適化・高速化することで MRI 撮像時間を短縮し、患者の負担を減らすことを考慮する。複数の b 値が必要な DKI や QSI、NODDI といった近年応用している拡散 MRI を普遍的なものにするためには、画質を低下させずに撮像時間を短縮することが必須である。さらに、新たな解析法の探索を随時行っていく。データの解析は、MRI 撮影室に近接して設置したオフラインのワークステーションで全て行う。撮像された MRI データを用いて、神経線維追跡のアルゴリズムに則った解析ソフト、diffusion TENSOR Visualizer (dTV)、TrackVis を使用し症例ごとに解析を行う。

4. 研究成果

iNPHの脳微細構造の変化を解析するべく、iNPH患者の拡散MRIについての研究を行った。さらに新たに導入された magnetization transfer saturation index (MTsat)法をこれまでの次世代拡散MRIと組み合わせることにより、iNPH患者の脳ミエリン量についての解析を行い、成果を第45回日本磁気共鳴医学会大会、第47回日本神経放射線学会において発表した。従来の拡散テンソルを用いた検討では、iNPH患者の皮質脊髄路においてFAが上昇していることから神経線維が圧迫されて方向がそらっていることが示唆されており、次世代拡散MRIの neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI)法や、脳ミエリンイメージングを組み合わせることによって、より広範囲の白質で神経の障害や変性を生じていることが示唆された。一方で、神経線維全体に対する軸索の径として定義される g-ratio のMRIによる測定では、iNPH患者と健常群の間に有意差はみられなかった。g-ratioは非特異的な白質障害では変化を来さないと考えられ、iNPHによる白質の変化についても軸索やミエリンに特異的なものではないことが示された。

従来の拡散MRI手法に加え、近年導入された Oscillating gradient spin-echo (OGSE)法を適用した画像解析を行った。OGSE法では拡散時間という撮像パラメータを従来の手法と比較して大幅に短く設定することが可能となり、複数の拡散時間を用いて撮像したデータを対比することによって関心とする領域の拡散運動がどのような構造によって制限されているかを推定することができる。この手法による解析結果を従来の拡散MRI手法による結果と合わせることで、これまでに明らかにしてきた神経線維の微細構造変化について皮質脊髄路の神経が拡大した脳室に圧排されるモデルの妥当性を確認することができた。これらの成果を第48回日本神経放射線学会で発表した。また、さらなる解析を加えてカナダのモントリオールで開催された国際磁気共鳴医学会大会 (ISMRM 27th Annual Meeting & Exhibition) で発表した。

また、近年画像診断の分野で盛んに研究が行われている機械学習についても研究に取り入れ、臨床的に鑑別が問題となるアルツハイマー病との画像分類について研究を行った。この成果を Magnetic Resonance in Medical Sciences 誌に投稿し、査読の上掲載された。

また、拡散MRIを臨床に応用する上で必要不可欠となる臨床用MRIの高速撮像についての研究も並行して行っており、LAVA-Flex法を応用した頸動脈MR angiographyの新しい高速撮像法の開発を行った。この成果を Neuroradiology 誌に投稿し、査読の上掲載された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Irie Ryusuke, Otsuka Yujiro, Hagiwara Akifumi, Kamagata Koji, Kamiya Kouhei, Suzuki Michimasa, Wada Akihiko, Maekawa Tomoko, Fujita Shohei, Kato Shimpei, Nakajima Madoka, Miyajima Masakazu, Motoi Yumiko, Abe Osamu, Aoki Shigeki	4. 巻 -
2. 論文標題 A Novel Deep Learning Approach with a 3D Convolutional Ladder Network for Differential Diagnosis of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Alzheimer 's Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2463/mrms.mp.2019-0106	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 2件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Irie R, Kamiya K, Hori M, Suzuki M, Kamagata K, Maekawa T, Fujita S, Takenaka Y, Fukunaga I, Nakajima M, Miyajima M, Murata K, Aoki S
2. 発表標題 Evaluating microstructure of the corticospinal tract in normal pressure hydrocephalus with diffusion MRI using oscillating gradient spin-echo
3. 学会等名 ISMRM 27th Annual Meeting & Exhibition（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Irie R, Otsuka Y, Kamagata K, Suzuki M, Wada A, Hori M, Maekawa T, Fujita S, Andica C, Nakajima M, Miyajima M, Motoi Y, Aoki S
2. 発表標題 Residual extraction approach in the deep learning with 3D convolutional ladder network for differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer 's disease
3. 学会等名 RSNA 104th Scientific Assembly and Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Irie R
2. 発表標題 Deep learning-based image classification - focusing on iNPH and AD
3. 学会等名 AIMS Neuroimaging in Chicago 2018（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 入江隆介, 神谷昂平, 堀正明, 鈴木通真, 鎌形康司, 福永一星, 武中祐樹, 村田勝俊, 中島円, 宮嶋雅一, 青木茂樹
2. 発表標題 Oscillating gradient spin-echo (OGSE)法を用いた正常圧水頭症患者の皮質脊髄路の評価
3. 学会等名 第48回日本神経放射線学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Irie R
2. 発表標題 Imaging of idiopathic normal pressure hydrocephalus
3. 学会等名 3rd Frontiers of Neuroimaging Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ryusuke Irie, Kouhei Kamiya, Masaaki Hori, Michimasa Suzuki, Akifumi Hagiwara, Tomoko Maekawa, Saori Koshino, Issei Fukunaga, Syo Murata, Takashi Iwasaki, Yuki Takenaka, Moeko Horita, Madoka Nakajima, Masakazu Miyajima, Shigeki Aoki
2. 発表標題 MTsat法を用いた特発性正常圧水頭症患者の白質ミエリン量の推定
3. 学会等名 第45回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第47回日本神経放射線学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------