

令和 6 年 6 月 16 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K18492

研究課題名（和文）頸髄損傷患者における3DAC画像を用いた軸索再生の可視化と臨床機能との相関解析

研究課題名（英文）Correlation analyses between clinical examinations and diffusion analysis in patients with spinal cord injury

研究代表者

浦川 貴朗（Urakawa, Takaaki）

新潟大学・医歯学総合研究科・客員研究員

研究者番号：90770222

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：頸髄損傷患者を対象として、受傷時の拡散テンソル画像(DTI)およびNeurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI)と受傷時、受傷後6か月、受傷後1年の臨床機能評価とで相関解析を行った。DTIのfractional anisotropy (FA)、NODDIのorientation dispersion index (ODI)と受傷時のISNCSCI運動スコア、FAと受傷後6か月の運動スコア、FAと受傷後1年の運動スコア、感覚スコア、JOAスコアに有意な相関が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

拡散テンソル画像(DTI)のfractional anisotropy (FA)はこれまでの先行研究同様に頸髄損傷の受傷時評価および予後予測に有用であった。今回頸髄損傷患者に対して初めて行われたneurite orientation dispersion and density imaging (NODDI)を用いた解析でもFA同様にorientation dispersion index (ODI)においても受傷時の頸髄損傷程度の評価指標としては有用であることが示された。しかしながら、NODDIを頸髄損傷の予後予測の指標として使用するにはさらなる研究が必要であることが分かった。

研究成果の概要（英文）：We examined correlation analysis between diffusion images and clinical examinations in patients with spinal cord injury (SCI). We used diffusion tensor imaging (DTI) and neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) for diffusion analyses. Clinical examinations were performed at the time of injury, 6 months, and 1 year after injury. Significant correlations were obtained between fractional anisotropy (FA) on DTI, orientation dispersion index (ODI) on NODDI and international standards for neurological classification of SCI motor score at the time of injury, between FA and motor score 6 months after injury, and between FA and motor score, sensory score, and Japanese orthopedic association (JOA) score 1 year after injury.

研究分野：整形外科学

キーワード：DTI FA NODDI diffusion MRI spinal cord injury

1. 研究開始当初の背景

我々は、最も頻度の高い頸髄疾患である頸椎症性脊髄症 (CSM) 患者を対象として、拡散強調画像から構成される三次元不等方性コントラスト (3DAC) 画像を用いて、脊髄内の詳細な変性の描出に成功した。さらに、その変性は拡散テンソル解析 (DTI) の Fractional Anisotropy (FA) 値 (Basser PJ et al, J Magn Reson 2011) を用いて定量評価可能であることを示した (Urakawa T et al, J Neurosurg Spine 2011)。また、平成 28 年度から 30 年度までの基盤研究 (C)「圧迫性頸髄症を対象とした 3DAC 法による脊髄神経路変性の評価と歩行機能の対比」において、CSM 患者を対象とした術前術後の比較を行ったところ、3DAC 画像を用いることで変性の回復も描出可能であることが分かった。除圧術後の変性の回復も DTI で数値評価も可能であった。そこで、この画像解析技術を頸髄疾患の中で重要な位置を占める頸髄損傷にも応用することを計画した。

脊髄損傷の画像研究は、脊髄損傷モデルにおける研究にて、Magnetic Resonance Imaging (MRI) の DTI を用いることで定量的に機能回復が観察可能であると報告された (Zhao C et al, Neuroradiology 2016)。ヒトを対象にした研究においても、MRI の DTI で同様の結果が報告されている (Kelley BJ et al, J Neurotrauma 2014; Shanmuganathan K et al, J Neurotrauma 2017)。さらに、脊髄損傷モデルにおいて神経幹細胞移植を行ったところ、DTI における数値パラメータに回復が見られたとの報告もなされた (Jirjis MB et al, J Neurosurg Spine 2017)。

最近の MRI 拡散強調画像を用いた数値解析では、DTI から Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI) を用いた解析が主流となりつつある。DTI は、ボクセル内における白質内の軸索や灰白質内の樹状突起に起因する神経細胞内の制限拡散の分画、白質内の神経膠細胞や灰白質内の細胞体に起因する神経細胞外の障害拡散の分画、CSF などの自由拡散の分画をまとめて解析しているが、NODDI ではこれらを分けて解析できる手法である。そのため、より詳細な解析が可能となっている。脳神経分野では、多発性硬化症やパーキンソン病、アルツハイマー病などで NODDI を応用した報告があるが、脊髄を対象とした報告はほとんどなかった。今回頸髄損傷患者の研究を行うに当たり、DTI に加えて NODDI でも評価することとした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、頸髄損傷患者を対象として、受傷時に拡散強調画像を撮像するとともに縦断的に臨床評価を行い、DTI および NODDI を用いて受傷時の頸髄損傷の程度が画像から計算された数値で評価可能であるか、損傷の将来的な回復が受傷時の画像から計算された数値で予測可能であるか調査することとした。

3. 研究の方法

<対象>

本研究は、人を対象とする研究等倫理審査委員会による承認を受けた。参加者からは、任意の書面によるインフォームドコンセント取得した。健常被験者 1 人および新潟大学医歯学総合病院を受診した頸髄損傷患者 13 例を対象とした。診断は、一般的な問診、神経学的評価および X 線像、Computed Tomography (CT)、MRI での評価によって行った。ただし、脳梗塞やパーキンソン病などの神経疾患合併例は対象外とした。患者の年齢の平均値は 66.6 (48-80) 歳であり、男性 6 例、女性 7 例であった。臨床評価として、損傷高位、受傷時 American Spinal Injury Association Impairment Scale (AIS)、International Standards for Neurological Classification of spinal cord injury (ISNCSCI) 運動・感覚スコア (四肢合計)、Japanese Orthopedic Association (JOA) スコア、EQ5D を行った。

<Semmes Weinstein Monofilament (SWM) テスト>

タックタイルテスト・エステシオ 20 本セットを用いて、各手 27 か所および各足 9 か所の評価を受傷時に行った。それぞれの手および足の評価点は、計測値の中の最大値と定義した。値が大きいほど感覚障害が大きいことを示している。

<磁気共鳴画像>

シーメンス社製 PRISMA3.0T 装置、頭頸部用 64 チャンネルフェイスドアレイコイル使用し撮像した。拡散強調画像は、30 軸へ拡散強調のための傾斜磁場を印加して最圧迫部で撮像した。

撮像には、**reduced field of view (FOV) 法 (Maki S et al, Spine 2018)** を併用した **single shot echo planar imaging** 法を用いた。パラメータは、**FOV、 6.4×4.0 cm**；マトリックス、 **128×80** （ゼロフィリングを行い、 **512×320** ）；スライス厚、**5.0 mm**；スライス間隔、**2.5 mm**；繰り返し時間（最低値）、**3000 ms**；エコー時間、**76 ms**；**b 値**；**750、2000 seconds/mm²**を使用した。加算回数はいずれも**4**回であった。参照画像として、**b 値 = 0 seconds/mm²**の**T2 強調画像**も加算回数**2**回で撮像した。

高速スピネエコー法を用いた通常の**T2 強調画像**を矢状面および横断面で撮像した。パラメータは、**FOV、 25.0×25.0 、 18.0×18.0 cm**；マトリックス、 **512×512 、 320×320** ；スライス厚、**3.0、5.0 mm**；スライス間隔、**0.0、2.5 mm**；繰り返し時間、**4000、2500 ms**；エコー時間、**93、91 ms**；エコートレイン数、**17、19**；加算回数、**1、1**であった。

<画像解析>

解析では、マスワークス社製 **MATLAB** を用いてまずマトリックスを **512×320** に **resampling** した。**FMRIB Software Library (Woolrich MW et al, NeuroImage 2009)** を用いて、静磁場の不均一に由来する画像の幾何学的ゆがみを補正 (**TOPUP**) し、続いて渦電流に起因する動的な磁場不均一性や被験者の動きの補正 (**EDDY**) を行った。続いて拡散テンソル解析を行い (**FDT**)、脊髄全体の **Fractional Anisotropy (FA)** 値の平均を計算した。**NODDI** は、**MATLAB** と **NODDI Matlab Toolbox (Parker CS et al, NeuroImage 2021)** を用いて、脊髄全体の **Intracellular Volume Fraction (ICVF)**、**Isotropic Volume Fraction (ISO)**、**Orientation Dispersion Index (ODI)** のそれぞれ平均値を計算した。**ICVF** は、ボクセル内の軸索や灰白質内の樹状突起（神経細胞内）に対する神経膠細胞や灰白質内の細胞体（細胞外）の割合を、**ISO** はボクセル内に占める自由水の割合を表し、**ODI** は方向のばらつきの指数であり、**0** が不等方性拡散、**1** が等方性拡散に近づくことを表している。参考として、**MATLAB** を用いて、**b 値 = 0 seconds/mm²** で撮像した **T2 強調画像** と **b 値 = 750 seconds/mm²** で撮像した **拡散強調画像** を用いて、**拡散テンソル** を計算し、その後、**X 軸、Y 軸、Z 軸** へ **拡散強調** のための傾斜磁場を印加して撮像した **拡散強調画像** を計算表示し、**3DAC** 画像を作成した。

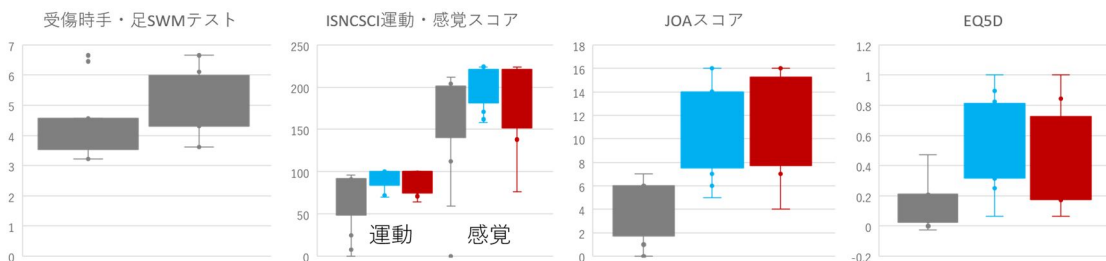
<統計解析>

受傷時 **AIS**、**ISNCSCI 運動・感覚スコア**（四肢合計）、手・足 **SWM** テスト、**JOA** スコア、**EQ5D** と受傷時 **DTI** の **FA**、**NODDI** の **ICVF**、**ISO**、**ODI** との相関解析を **Spearman** の順位相関係数を用いて解析した。また、受傷後 6 か月および 1 年の **AIS**、**ISNCSCI 運動・感覚スコア**（四肢合計）、**JOA** スコア、**EQ5D** と受傷時 **FA**、**ICVF**、**ISO**、**ODI** との相関解析も行った。統計解析には **Statistical Package for the Social Sciences (IBM)** を使用し、いずれも検定の有意水準は **5% 未満** とした。

4. 研究成果

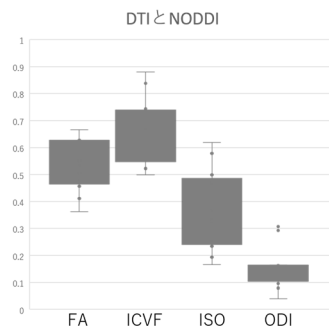
研究期間を通して頸髄損傷患者 **13** 例の評価を行った。平均年齢は **66.6(48-80)** 歳、性別は男性 **6** 例、女性 **7** 例であった。損傷高位は **C3/4** が **3** 例、**C4/5** が **5** 例、**C5/6** が **5** 例、受傷時 **AIS** は、**B1** 例、**C3** 例、**D9** 例であった。研究期間を通して 6 か月経過観察可能であった症例は **13** 例、1 年経過観察可能であった症例は **10** 例であった。

臨床評価では、受傷時 **ISNCSCI 運動スコア** は平均 **66 (8-96)**、**感覚スコア** は平均 **174 (59-212)**、手 **SWM** テスト **4.30 (3.22 から 6.65)**、足 **SWM** テスト **4.97 (3.61 から 6.65)**、**JOA** スコア **4 (0 から 7)**、**EQ5D** **0.152 (-0.25 から 0.472)**、受傷後 6 か月 **ISNCSCI 運動スコア** は平均 **92 (70-100)**、**感覚スコア** は平均 **203 (158-224)**、**JOA** スコア **12 (5 から 16)**、**EQ5D** **0.569 (0.065 から 1)**、受傷後 1 年 **ISNCSCI 運動スコア** は平均 **91 (64-100)**、**感覚スコア** は平均 **185 (76-224)**、**JOA** スコア **12 (4 から 16)**、**EQ5D** **0.444 (0.065 から 1)** であった（下図）。

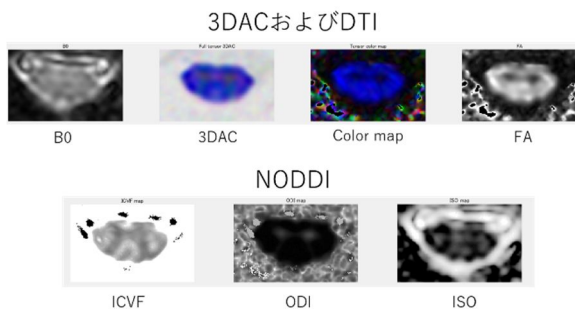


* 灰色は受傷時、青は受傷後 6 か月、赤は受傷後 1 年

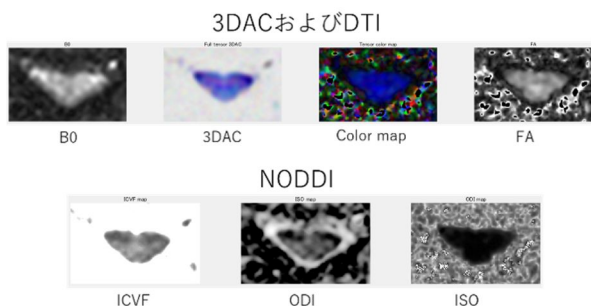
DTI の FA 値および NODDI の ICVF、ISO、ODI の各データは下図に示した。



健常例の B0、3DAC、DTI、NODDI の画像を下図に示した。



頸髄損傷例の B0、3DAC、DTI、NODDI の画像を下図に示した。3DAC 画像では脊髄損傷の結果として頭尾側方向の拡散が低下し、青色の成分が低下したことが分かる。



DTI の FA 値および NODDI の ICVF、ISO、ODI と ISNCSCI 運動・感覚スコア、手・足 SWM テスト、JOA スコア、EQ5D との相関関係を下の表に示した。

受傷時

	運動スコア	感覚スコア	手 SWM	足 SWM	JOA スコア	EQ5D
FA	0.865*	0.390	-0.662*	-0.294	0.457	0.105
ICVF	-0.223	0	-0.203	0.200	0.087	-0.344
ISO	0.055	0.379	-0.200	-0.106	0.387	0.176
ODI	-0.658*	-0.423	0.409	0.353	-0.280	-0.146

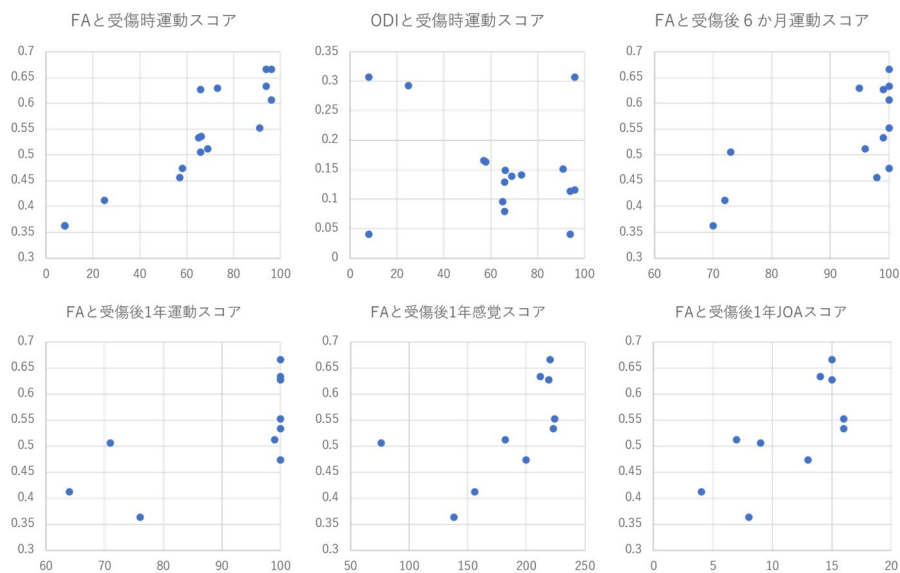
受傷後 6 か月

	運動スコア	感覚スコア	JOA スコア	EQ5D
FA	0.642*	0.570	0.569*	0.287
ICVF	-0.263	-0.127	-0.207	-0.035
ISO	-0.051	-0.234	-0.113	0.063
ODI	-0.518	-0.292	-0.351	-0.084

受傷後 1 年

	運動スコア	感覚スコア	JOA スコア	EQ5D
FA	0.724*	0.709*	0.683*	0.467
ICVF	-0.285	-0.285	-0.537	0.017
ISO	0.042	-0.042	0	0.067
ODI	-0.455	-0.455	-0.555	-0.167

DTI の **FA** 値、**NODDI** の **ODI** と受傷時の **ISNCSCI** 運動スコアにそれぞれ **0.865**、**-0.658** と有意な相関が見られた（下図）。受傷後 **6** か月では **FA** 値と **AIS** 運動スコアに **0.642**、受傷後 1 年では **FA** 値と運動スコア、感覚スコア、**JOA** スコアにそれぞれ **0.724**、**0.709**、**0.683** の有意な相関が得られた。**DODDI** の各パラメータと臨床スコアには受傷後 **6** か月および **1** 年とも有意な相関は見られなかった。



< 考察 >

我々は、頸髄の **3DAC** 画像を用いて、**CSM** 患者の頸髄内の神経路変性が描出可能であり、さらに、その変性は **DTI** の **FA** 値を用いることで定量評価可能であることを示していた (**Urakawa T et al, J Neurosurg Spine 2011**)。また、平成 **28** 年度から **30** 年度までの基盤研究 (C)「圧迫性頸髄症を対象とした **3DAC** 法による脊髄神経路変性の評価と歩行機能の対比」において、**CSM** 患者を対象とした術前術後の比較を行ったところ、**3DAC** 画像を用いることで神経路変性の回復も評価可能であることが分かった。当初は、頸髄損傷患者を対象とし、**3DAC** 画像を用いて神経路単位で軸索の損傷程度を観察し、**DTI** で神経路ごとに関心領域を設定し、運動機能、感覚機能と相関するか評価、さらに、受傷時の画像から回復の予後予測が可能か調査する予定でいた。しかしながら、最近では拡散強調画像の評価は、**DTI** から **NODDI** へと移行してきていたため、同手法での神経路単位での **FA** 値に加えて **NODDI** の各種パラメータも測定した。ところが、それらの数値のばらつきは大きく、臨床データとの相関を得ることは困難と予想された。原因は、**DTI** と比較して **NODDI** は撮像時間が長くなってしまい、臨床での限られた撮像時間の中では、加算回数を減少せざるを得なかったためと考えられる。加算回数を増やして **FA** 値での解析に絞ることも考えたが、頸髄損傷においては **FA** 値を用いた評価はあったものの、**NODDI** を用いた評価は行われていなかったため、今回は神経路に限定せず頸髄全体での **NODDI** での評価を行うこととした。症例数はまだ十分ではないものの **NODDI** の **ODI** と **ISNCSCI** 運動スコアとの間に **-0.658** の相関関係を得ることが可能であった。しかしながら、相関係数自体は、**FA** 値のほうが **0.865** とより強いものであった。頸髄の場合は、軸索が主に頭尾側方向に走っており、脳と比較して単純な走行である。そのため、計算がより単純な **DTI** のほうが計算エラーが少なく、安定した数値が得られた可能性がある。**NODDI** で行う場合は、撮像時間を十分に取加算回数を増やすなどさらなる対策が必要と思われた。

< まとめ >

頸髄損傷患者を対象として、受傷時の **DTI** および **NODDI** での頸髄画像評価と受傷時、受傷後 6 か月、受傷後 1 年の臨床評価を行った。**DTI** の **FA** 値、**NODDI** の **ODI** と受傷時の **ISNCSCI** 運動スコア、**FA** 値と受傷後 6 か月の運動スコア、**FA** 値と受傷後 1 年の運動スコア、感覚スコア、**JOA** スコアに有意な相関が得られた。**FA** 値はこれまでの先行研究同様に頸髄損傷の受傷時評価および予後予測に有用であった。**NODDI** の **ODI** においても受傷時の評価指標としては有用であったため、撮像条件を調整することで頸髄損傷の予後予測指標として有用となる可能性は十分あると思われた。

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 Makino Tatsuo, Watanabe Kei, Mizouchi Tatsuki, Urakawa Takaaki, Ohashi Masayuki, Tashi Hideki, Minato Keitaro, Tanaka Yuki, Kawashima Hiroyuki	4. 巻 7
2. 論文標題 Gait Analysis by the Severity of Gait Disturbance in Patients with Compressive Cervical Myelopathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Spine Surgery and Related Research	6. 最初と最後の頁 488 ~ 495
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.22603/ssrr.2023-0104	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6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 牧野達夫、渡辺慶、溝内龍樹、浦川貴朗、大橋正幸、田仕英希、湊圭太郎、田中裕貴、川島寛之
2. 発表標題 圧迫性頸髄症患者の術前後における歩行解析と患者立脚型評価JOACMEQとの相関
3. 学会等名 第51回日本脊椎脊髄病学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 牧野達夫、渡辺慶、溝内龍樹、浦川貴朗、大橋正幸、田仕英希、湊圭太郎、川島寛之
2. 発表標題 圧迫性頸髄症患者における重症度別の歩行解析の特徴
3. 学会等名 第52回日本脊椎脊髄病学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 牧野達夫、溝内龍樹、渡辺慶、浦川貴朗、大橋正幸、田仕英希、渋谷洋平、川島寛之
2. 発表標題 圧迫性頸髄症患者の歩行解析と患者立脚型評価JOACMEQとの関連
3. 学会等名 第36回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 溝内龍樹、浦川貴朗、渡辺慶、大橋正幸、牧野達夫、渋谷洋平、田仕英希、川島寛之
2. 発表標題 三次元不等方性コントラスト法と拡散テンソル解析を用いた圧迫性頸髄症の椎弓形成術後の評価
3. 学会等名 第36回日本整形外科基礎学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 溝内龍樹、浦川貴朗、渡辺慶、平野徹、大橋正幸、田仕英希、渋谷洋平、遠藤直人
2. 発表標題 三次元不等方性コントラスト法を併用した拡散MRIによる頸髄後索の変性への評価
3. 学会等名 第30回東北脊椎外科研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 溝内龍樹、浦川貴朗、渡辺慶、平野徹、大橋正幸、田仕英希、渋谷洋平、遠藤直人
2. 発表標題 三次元不等方性コントラスト法と拡散テンソル解析を用いた圧迫性頸髄症患者の後索評価
3. 学会等名 第35回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2020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
研究協力者	牧野 達夫 (Makino Tatsuo) (80970425)	新潟大学医歯学総合病院・整形外科・助教 (13101)	

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
---------	---------