

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 14 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2013

課題番号：22591341

研究課題名(和文) 拡散テンソル画像による神経筋疾患の非侵襲的病勢評価方法確立

研究課題名(英文) Evaluation of neuromuscular disease activity by diffusion tensor imaging

研究代表者

畠中 正光 (Hatakenaka, Masamitsu)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：40253413

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：正常骨格筋とミオパチー部の拡散テンソルパラメータを比較するとfractional anisotropyは約38%の低下、 $\lambda_1$ は約59%、 $\lambda_2$ は約69%、 $\lambda_3$ は約79%の増加を認めた。この結果、拡散テンソル画像はミオパチー病変の同定に有用と考えられた。しかし、装置によってパラメータ値に30%程度の差が認められるので、絶対値の比較や病変の閾値設定には注意が必要である。

研究成果の概要(英文)：The fractional anisotropy of myopathy lesion was decreased by 38%, and  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ , and  $\lambda_3$  were increased by 59%, 69%, and 79% compared to normal muscles, respectively. These results suggest that parameters related to diffusion tensor imaging are useful for detecting myopathy lesions. However, when comparing absolute parameter values and setting thresholds, some attentions are needed regarding the MR system characteristics.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：MRI DWI DTI Muscle

### 1. 研究開始当初の背景

神経内科領域において、筋疾患や運動ニューロン疾患では病理学的に筋線維の萎縮が知られているが、確定診断のための筋生検は患者にとって苦痛を伴う侵襲的検査である。筋病理特性を反映する非侵襲的検査技術が開発されれば、医療現場では以下の利点がある。

(1) 患者の苦痛軽減。

(2) 病変の進行度や治療効果を経時的に評価できる。

MRI は非侵襲的画像検査であり、近年さまざまな応用技術が開発されている。拡散強調画像は水素原子の拡散速度の違いによってコントラストを発生させる撮像方法である。水素原子の拡散は、温度・粘度・拡散粒子の大きさの関数であるが、実際には計測にある程度の時間を要するので、細胞膜などの水素原子の拡散を阻害する構造の空間分布の影響を受ける。臨床用拡散強調画像の撮像条件では、水素原子の拡散範囲は数マイクロメートル程度と推定されるので、みかけの拡散係数(ADC)は細胞レベルの組織の微細構造を反映すると考えられており、腫瘍の良悪性鑑別や治療効果予測に応用されている(1-2)。拡散テンソル画像(DTI)は拡散強調画像の応用技術であり、現時点では主に脳内神経線維走行の解析に利用されているが、筋肉分野にも応用されており(3)、最近の研究では筋原線維径の変化とDTIから計算される拡散パラメータ(Fractional anisotropy,  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$ との関連を示唆する報告もある(4-5)。

また、細胞外液のT2は、細胞内のT2に比して長いことも知られており、加齢やステロイド投与とともに筋線維萎縮とT2延長との関連についても報告されている(6-7)。

T2 計算画像(T2map)の神経筋疾患への臨床応用は散見されるが、DTIあるいはT2mapとDTIを組み合わせた画像情報を神経筋病変の非侵襲的病勢評価に応用した研究は現在まで報告されていない。

- 1) Yabuuchi et al. Radiology. 2008 Dec;249(3):909-16,
- 2) Hatakenaka et al. Magn Reson Med Sci. 2008;7(1):23-9.
- 3) Sinha S et al. J. Magn. Reson. Imaging 2006 24(1): 182-190
- 4) Hatakenaka M et al. J Magn Reson Imaging. 2008 Apr;27(4):932-7.
- 5) Hatakenaka et al. AJR 2010 Feb in press
- 6) Hatakenaka et al. Radiology. 2006 Feb;238(2):650-7.
- 7) Hatakenaka et al. Invest Radiol. 2001 Dec;36(12):692-8.

### 2. 研究の目的

現在までの研究でDTIの $\lambda_2$ および $\lambda_3$ は筋原線維径あるいは筋線維径との関連が示唆されている。また、fractional anisotropyも間接的に筋原線維径との関連が示唆されている(4-5)。

今回の研究では、当院に入院した患者さんに対して、DTIおよびT2mapを撮像し、臨床的な必要性から行われた筋電図検査および筋生検結果と併せて、DTIから計算されるfractional anisotropy,  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$ やT2と筋線維萎縮の程度との相関を明らかにし、神経筋疾患におけるDTIの臨床的有用性を検証する。

### 3. 研究の方法

#### ボランティア研究

神経学的に異常がないと考えられるボランティア15名程度に対し、上腕、大腿または下腿のDTI撮像を行い、fractional anisotropy,  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$ の正常値を推定する。

#### 患者研究

##### MRI 検査

当院神経内科に入院中の患者の内、臨床的に骨格筋のMRI検査が必要と考えられる症例約60名に対し、本研究内容を説明し同意

を得る。臨床上の必要性から筋肉のMRI検査を実施する際にDTI撮像を追加する。得られた画像データからfractional anisotropy, 1, 2, 3を計算する。

#### 4. 研究成果

Philips社のMRI装置を用いて正常ボランティアの下腿前脛骨筋・腓腹筋内側頭・ヒラメ筋の拡散テンソルパラメータを計測した。

Neutral positionでは、前脛骨筋のfractional anisotropyは $0.289 \pm 0.029$ , 1は $2.19 \pm 0.144 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 2は $1.48 \pm 0.095 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 3は $1.27 \pm 0.092 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、腓腹筋内側頭のfractional anisotropyは $0.242 \pm 0.029$ , 1は $1.95 \pm 0.036 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 2は $1.47 \pm 0.128 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 3は $1.24 \pm 0.083 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、ヒラメ筋のfractional anisotropyは $0.233 \pm 0.017$ , 1は $2.04 \pm 0.127 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 2は $1.52 \pm 0.074 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 3は $1.28 \pm 0.091 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ であった。

Plantar flexionでは、前脛骨筋のfractional anisotropyは $0.308 \pm 0.028$ , 1は $2.23 \pm 0.156 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 2は $1.46 \pm 0.095 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 3は $1.23 \pm 0.081 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、腓腹筋内側頭のfractional anisotropyは $0.215 \pm 0.043$ , 1は $1.93 \pm 0.059 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 2は $1.51 \pm 0.121 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 3は $1.27 \pm 0.102 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、ヒラメ筋のfractional anisotropyは $0.187 \pm 0.028$ , 1は $1.94 \pm 0.069 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 2は $1.58 \pm 0.095 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 3は $1.35 \pm 0.126 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ であった。

Dorsal flexionでは、前脛骨筋のfractional anisotropyは $0.262 \pm 0.020$ , 1は $2.16 \pm 0.134 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 2は $1.53 \pm 0.085 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 3は $1.30 \pm 0.080 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、腓腹筋内側頭のfractional anisotropyは $0.277 \pm 0.039$ , 1は $2.02 \pm 0.093 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 2は $1.42 \pm 0.141 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 3は $1.17 \pm 0.094 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、ヒラメ筋のfractional anisotropy

は $0.279 \pm 0.019$ , 1は $2.08 \pm 0.126 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 2は $1.44 \pm 0.081 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 3は $1.20 \pm 0.124 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ であった。

これに対し、General Electric社のMRIを用いて計測すると、neutral positionでは、前脛骨筋のfractional anisotropyは $0.21 \pm 0.006$ , 1は $2.28 \pm 0.22 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 2は $1.75 \pm 0.08 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 3は $1.50 \pm 0.10 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、腓腹筋内側頭のfractional anisotropyは $0.22 \pm 0.20$ , 1は $2.0 \pm 0.04 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 2は $1.46 \pm 0.10 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 3は $1.34 \pm 0.03 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、ヒラメ筋のfractional anisotropyは $0.24 \pm 0.04$ , 1は $1.96 \pm 0.09 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 2は $1.50 \pm 0.08 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 3は $1.22 \pm 0.10 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ であった。

Plantar flexionでは、前脛骨筋のfractional anisotropyは $0.23 \pm 0.006$ , 1は $2.37 \pm 0.39 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 2は $1.89 \pm 0.26 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 3は $1.47 \pm 0.08 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、腓腹筋内側頭のfractional anisotropyは $0.21 \pm 0.06$ , 1は $2.57 \pm 0.26 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 2は $2.09 \pm 0.14 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 3は $1.68 \pm 0.10 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、ヒラメ筋のfractional anisotropyは $0.22 \pm 0.05$ , 1は $1.88 \pm 0.33 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 2は $1.47 \pm 0.25 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 3は $1.22 \pm 0.20 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ であった。

Dorsal flexionでは、前脛骨筋のfractional anisotropyは $0.17 \pm 0.05$ , 1は $2.21 \pm 0.18 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 2は $1.83 \pm 0.15 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 3は $1.57 \pm 0.10 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、腓腹筋内側頭のfractional anisotropyは $0.20 \pm 0.02$ , 1は $1.87 \pm 0.12 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 2は $1.47 \pm 0.10 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 3は $1.26 \pm 0.08 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、ヒラメ筋のfractional anisotropyは $0.20 \pm 0.06$ , 1は $1.92 \pm 0.11 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 2は $1.52 \pm 0.13 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 3は $1.30 \pm 0.18 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ であった。足関節のpositioningに違いによる筋線維の伸縮を反映したパラメータの変化が計測されてはいるが、筋線維の方

向性が一致し再現性に高いデータが取得可能と予測される前脛骨筋のデータでも、装置間にfractional anisotropyでは約28%、1は約4%、2は約18%、3は約18%の差が認められた。

Philips社のMRIを用いて、ミオパチー患者の骨格筋病変部と正常と考えられる対照骨格筋のdiffusion tensor imagingを施行し、以下の結果を得た。Fractional anisotropy:に関しては、病変部は $0.34 \pm 0.12$  (0-0.584)、正常部は $0.55 \pm 0.15$  (0.281-0.891)であった。1に関して、病変部は $3.75 \pm 1.51$  (0-7.53)、正常部は $1.52 \pm 0.39$  (0.71-2.48)、2に関して、病変部は $2.67 \pm 1.08$  (0-5.35)、正常部は $0.82 \pm 0.31$  (0.13-1.67)、3に関しては、病変部は $2.02 \pm 0.91$  (0-4.06)、正常部は $0.42 \pm 0.27$  (-0.44-1.28)であった。

正常部に比してミオパチー部では、fractional anisotropyは低下、1、2および3は増加していると考えられた。メカニズムとしては、筋萎縮に伴う細胞外液の割合増加が考えやすいと思われるが、diffusion tensor parameters計測部位と診断部位との正確な位置関係の照合は不可能である。また、萎縮筋の場合、region of interestの設定は難しく、周囲間質などがregion of interest内混入してしまったためにdiffusion tensor parametersに影響が生じた可能性を完全に否定することは難しいと考えられる。更に、正常骨格筋でも装置によってパラメータの絶対値に30%程度の差が生じることから、装置間の絶対値比較は慎重に行うべきであろうと考えられた。

#### 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)

[学会発表](計 2件)

(1) 第41回日本磁気共鳴医学会大会  
2013年9月19日~21日 徳島市  
「1H MR spectroscopyを用いた代謝物濃度と筋線維角度の関連」

高島弘幸、宍戸博紀、今村壘、赤塚吉紘、長濱宏史、中西光広、白瀬竜二、皇中正光

(2) 第38回日本磁気共鳴医学会大会  
筋研究グループミーティング  
2010年9月30日~10月2日 つくば市  
「骨格筋のDTI解析:短縮時・伸長時の比較、骨格筋のtagging解析」  
皇中正光

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

皇中 正光 (HATAKENAKA MASAMITSU)  
札幌医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 40253413

##### (2) 研究分担者

高島 弘幸 (TAKASHIMA HIROYUKI)  
札幌医科大学・医学部・研究員  
研究者番号: 90608738

松尾 芳雄 (TMATSUO YOSHIO)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号: 50419595

大八木 保政 (OHYAGI YASUMASA)  
九州大学・医学研究科・准教授  
研究者番号: 30301336

栄 信孝 (SAKAE NOBUTAKA)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号: 80423523

西川 啓 (NISHIKAWA KEI)  
九州大学・大学病院・診療放射線技師  
研究者番号: 30380447

本田 浩 (HONDA HIROSHI)  
九州大学・医学(系)研究科(研究院)・教授  
研究者番号: 90145433

##### (3) 連携研究者

角南 俊也 (SUNAMI SHUNYA)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号: 80532845

神谷 武志 (KAMITANI TAKESHI)  
九州大学・大学病院・医員  
研究者番号: 20419534