

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 17 日現在

機関番号：32620  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2010～2012  
 課題番号：22591352  
 研究課題名（和文） 特発性正常圧水頭症における白質障害：拡散テンソル、QSIを用いたMRI拡散解析  
 研究課題名（英文） White matter changes in idiopathic normal pressure hydrocephalus evaluated by diffusion MRI including diffusion tensor and QSI  
 研究代表者  
 青木 茂樹（AOKI SHIGEKI）  
 順天堂大学・医学部・教授  
 研究者番号：80222470

### 研究成果の概要（和文）：

組織学的検討が難しい特発性正常圧水頭症NPHの白質変化をMRIの拡散解析を用いて検討した。特定の白質路において認知症に関連する拡散異常が示された。皮質脊髄路においては、軸索自体には障害が少なく、単純圧迫による微細構造の変化が見られることが示され、さらに詳細な拡散解析であるQ space imagingにて、“複雑さ”の増加が観察された。客観的評価可能なbiomarkerとしての有用性が示唆された。

### 研究成果の概要（英文）：

Since histological evaluation of iNPH is difficult, we explored the white matter changes of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) using diffusion analysis of MRI (dMRI). White matter changes related to cognitive decline were observed using diffusion tensor imaging (DTI). The corticospinal tract of iNPH showed diffusional changes due to compression without significant axonal deterioration using DTI. Advanced diffusional MRI (QSI, DKI) showed increased non-Gaussianity consistent with DTI findings. Diffusional MRI might become a unique biomarker of iNPH.

### 交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費      | 間接経費      | 合計        |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2010年度 | 1,500,000 | 450,000   | 1,950,000 |
| 2011年度 | 1,300,000 | 390,000   | 1,690,000 |
| 2012年度 | 700,000   | 210,000   | 910,000   |
| 年度     |           |           |           |
| 年度     |           |           |           |
| 総計     | 3,500,000 | 1,050,000 | 4,550,000 |

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：正常圧水頭症，MRI，DTI，拡散テンソル，diffusion，diffusional kurtosis，Q space imaging、biomarker

#### 1. 研究開始当初の背景

特発性正常圧水頭症 iNPH は、組織学的な検討が難しく、多方面の研究にも関わらず、今でも病因が解明されていない疾患である。その罹患率は高いと考えられ、一般の高齢者で

1%程度、メタアナリシスでは全国で30万人以上が罹患している可能性があるという。タップテストを導入した診断基準が定まったが、少量とはいえ脳脊髄液を穿刺して抜く髄液タップテストの侵襲性の問題や、髄液タ

ップテストは偽陰性率が高いことも知られており、病態生理の解明も兼ねてさらなる診断法が求められている。

## 2. 研究の目的

正常圧水頭症の主徴である認知症について画像統計解析、ROI studyやtract-specific analysisによる記憶に関連する線維束(脳弓、鉤状束、帯状束など)の定性的・定量的な評価を行う。

皮質脊髄路では白質に沿った方向の拡散と、白質線維と垂直の方向の拡散を拡散テンソルにて解析し、微細構造の変化を評価する。QSIを用いて、より詳細に拡散制限を来たす細胞膜やミエリンなどの微細構造の検討を行う。拡散MRIを用いて正常圧水頭症における白質障害の本態にせまる。

## 3. 研究の方法

診断基準を満たす特発正常圧水頭症患者の術前後のMRIに加える形で、同意を得て7分ほどの拡散テンソル撮像を加える。そのデータに対して各種拡散テンソル解析を行う。QSIに関しては、症例を絞って、さらに7分ほどの撮像を追加し、検討を行う。

研究分担者および研究協力者は、患者のリクルート、臨床情報の提供・整理・解釈、および疾患に関する最新の情報提供を行う。SPMあるいはFSLを用いた画像統計解析、拡散テンソルtractographyを用いたtract-specific analysisなどにより解析して得られたデータを、神経学的評価と組み合わせる。

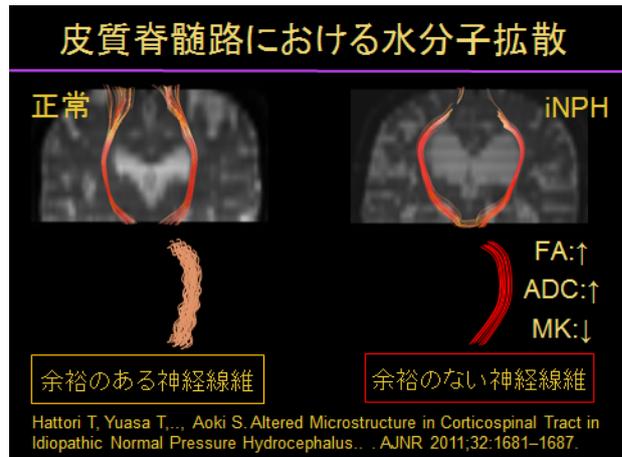
## 4. 研究成果

特発性正常圧水頭症 NPH における白質障害をMRIの拡散テンソルDTI, Q space imaging QSIを用いて検討した。全脳や脳弓などの白質路で認知障害と関連した拡散テンソル定量値の異常をTract-specific analysis(TSA)やtract-based spatial statistics (TBSS)などを用いて明らかとした。

一方、皮質脊髄路については、通常の変性では見られない異方性の上昇(Fractional Anisotropy:FAの上昇)が起きていることを見出した。剖検の得られることの少ないNPH患者の皮質脊髄路に繊維のcompactionと呼ぶことができるような微細構造の変化が起きていることが示唆された。さらに、広義のQSIであるDiffusional Kurtosis imaging (DKI)にて、皮質脊髄路にはDTIで得られた知見を裏付けるnon-Gaussianity(=複雑さ)の増加が観察された(下図)。

上記知見に関しては、日本磁気共鳴医学会、日本医学放射線学会、北米放射線学会などの学会発表をおこなった。また英文誌AJNR, MRMSに掲載され、Neuroradiology等に投稿

中である。今後はbiomarkerとしての有用性を検証する。



## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計8件)

1. Hori M, Fukunaga I, Masutani Y, Taoka T, Kamagata K, Suzuki Y, Aoki S. Visualizing non-Gaussian diffusion: clinical application of q-space imaging and diffusional kurtosis imaging of the brain and spine. Magnetic resonance in medical sciences 2012;11(4):221-33.

2. Kamagata K, Motoi Y, Tomiyama H, Abe O, Ito K, Shimoji K, Suzuki M, Hori M, Nakanishi A, Sano T, Kuwatsuru R, Sasai K, Aoki S, Hattori N. Relationship between cognitive impairment and white-matter alteration in Parkinson's disease with dementia: tract-based spatial statistics and tract-specific analysis. Eur Radiol. 2013. Epub 2013/02/14.

3. Fukunaga I, Hori M, Masutani Y, Hamasaki N, Sato S, Suzuki Y, Kumagai F, Kosuge M, Hoshito H, Kamagata K, Shimoji K, Nakanishi A, Aoki S, Senoo A. Effects of diffusional kurtosis imaging parameters on diffusion quantification. Radiol Phys Technol. 2013. Epub 2013/03/29.

4. Kamagata K, Motoi Y, Abe O, Shimoji K, Hori M, Nakanishi A, Sano T, Kuwatsuru R, Aoki S, Hattori N. White matter alteration of the cingulum in Parkinson disease with and without dementia: evaluation by diffusion tensor tract-specific analysis. AJNR 2012;33(5):890-5.

5. Hattori T, Sato R, Aoki S, Yuasa T, Mizusawa H. Different patterns of fornix damage in idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer disease. AJNR 2012;33(2):274-9.

6. Hattori T, Orimo S, Aoki S, Ito K, Abe O, Amano A, Sato R, Sakai K, Mizusawa H. Cognitive status correlates with white matter alteration in Parkinson's disease. Human brain mapping. 2012;33(3):727-39.

7. Hattori T, Ito K, Aoki S, Yuasa T, Sato R, Ishikawa M, Sawaura H, Hori M, Mizusawa H. White matter alteration in idiopathic normal pressure hydro- cephalus: tract-based spatial statistics study. AJNR 2012;33(1):97-103.

8. Hattori T, Yuasa T, Aoki S, Sato R, Sawaura H, Mori T, Mizusawa H. Altered Microstructure in Corticospinal Tract in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Comparison with Alzheimer Disease and Parkinson Disease with Dementia. American Journal of Neuroradiology. 2011;32(9): 1681-7.

〔学会発表〕（計 7 件）

堀正明、青木茂樹、dMRI: from Gaussian to non-Gaussian、日本神経放射線学会、2013 年 2 月 15 日、小倉  
中西淳、青木茂樹、他、diffusional kurtosis imaging を用いた特発性正常圧水頭症の錐体路に関する討、日本医学放射線学会、2012 年 4 月 10 日、パシフィコ横浜（横浜）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

青木 茂樹 (AOKI SHIGEKI)  
順天堂大学・医学部・教授  
研究者番号：80222470

### (2) 研究分担者

水澤 英洋 (MIZUSAWA HIDEHIRO)  
東京医科歯科大学・医学部・教授  
研究者番号：  
30144091

### (3) 連携研究者

湯浅 龍彦 (YUASA TATSUHIKO)  
鎌ヶ谷総合病院・部長  
研究者番号：6000007010