

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461551

研究課題名(和文)次世代拡散MRI解析を用いた小児神経疾患の脳微細構造解析

研究課題名(英文) Novel diffusion MRI analyses of brain lesions in children

研究代表者

奥村 彰久 (Akihisa, Okumura)

愛知医科大学・医学部・教授

研究者番号：60303624

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)：次世代拡散MRI画像解析による小児神経疾患の脳微細構造解析を行った。3テスラMRI装置を用いて32軸の傾斜磁場と3つのb値を適用することによって、拡散カトーシス画像のプロトコルを決定した。パラメータとしてFA値とMK値とを用いて、様々な小児神経疾患の微細構造異常の検出を試みた。特に周産期脳障害においては多数例の検討を行うことができた。その結果、カトーシス画像では解像度の限界があり、その検出能力が不十分であることが明らかになった。TBSSによる統計解析を行うことで、MK値と神経学的予後との間に相関があることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：We performed analyses of microstructural abnormalities of the brain in children with various neurological diseases by using next generation diffusion MRI imaging technique. By applying a 32-axis gradient magnetic field and 3 b values using a 3 Tesla MRI apparatus, we determined the protocol to obtain appropriate diffusion kurtosis images. We attempted to detect microstructural abnormalities of the brain in children with various neurological diseases by means of fractional anisotropy (FA) and mean kurtosis (MK) values as parameters. In particular, many cases of perinatal brain damage could be examined. As a result, there was a resolution limit in diffusion kurtosis images, and it became clear that its detection capability was insufficient. Statistical analysis by tract-based spatial statistics revealed that there is a correlation between MK values and neurological outcome.

研究分野：小児神経学

キーワード：拡散MRI 拡散カトーシス画像 拡散テンソル画像 微細構造

1. 研究開始当初の背景

小児の神経疾患には、超早産児・急性脳炎/脳症・てんかん性脳症など、粗大な脳病変を認めないにもかかわらず、知的障害や高次機能障害を呈する疾患が多い。これらの疾患について様々な神経画像による病態解明のアプローチが試みられているが、その本態については未だ解明されていない点が多い。

近年、拡散 MRI 解析を用いた脳の微細構造の解析が行われるようになった。拡散テンソル画像(diffusion tensor imaging、以下 DTI)では、水分子の拡散異方性を利用して白質伝導路を可視化するのみでなく、その異常を定量化することができる。DTI は多くの神経疾患で従来の MRI では描出できない微細構造異常を検出することができることが報告されており、その病態解析に役立っている。しかし、DTI はその方法論の限界から正規分布しない水分子の拡散を評価できず、生体内の複雑な微細構造異常を精密に解析ができない短所がある。

次世代の拡散 MRI 解析である拡散カトース画像(diffusional kurtosis imaging、以下 DKI)や Q 空間画像(Q space imaging、以下 QSI)では正規分布を仮定する必要がなく、従来の DTI に比べてより精密な拡散現象の解析を行うことができる。これを利用することにより拡散から見た脳の connectivity の評価や微細構造の解析が可能である。QSI では mean displacement (MDP) を計算することにより、細胞や構造の大きさを定量できる。DKI では mean diffusional kurtosis (MDK) や axial diffusional kurtosis (ADK) などのパラメータを算出することができる。MDK・ADK は微細構造の変化に極めて鋭敏であり、成人領域では脳梗塞やパーキンソン病において DKI の有用性が報告されている。詳細な拡散 MRI 解析は脳機能や病態解析において注目されているツールであるが、小児の神経疾患での基礎的検討と臨床応用はまだ十分には行われていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、粗大な脳病変を認めない小児の神経疾患に対して次世代拡散 MRI 画像による解析を行い、疾患に特異的な脳の微細構造変化を明らかにすることである。

微細構造変化に由来する画像的变化(画像バイオマーカー)を捉えることで、疾患の病態解析や治療効果判定への適用を目指した。

また、希少疾患においては同一撮像条件による症例の蓄積と疾患データベースの構築が課題となる。本研究の二次的な目的として有用性の高いデータの取得、解析方法、保存方法を検討した。

3. 研究の方法

○対象疾患について

研究の対象疾患は、超早産児・急性脳炎/脳症・てんかん性脳症などの知的障害や発達

障害の原因となるもので、粗大な脳病変を有しないものに重点を置いた。

その他にも微細構造の変化と次世代拡散 MRI 解析のパラメータとの関連を明らかにするため、脱髄性疾患・脳梗塞・変性疾患など既知の病理学的変化(微細構造の変化)を示す疾患についても、同意を取得できる場合には可能な限り検査を行った。

正常対照データの取得には複雑型熱性けいれんや頭痛などの精査のため臨床的に MRI 撮像が必要な症例において、次世代拡散 MRI 解析の同意を得たものを対照データとして収集した。

○拡散 MRI データの取得について

データ取得は愛知医科大学・順天堂医院・名古屋大学の3 テスラの MRI 装置を用いて行った。全脳の thin-slice T1 強調画像を用いた 3 次元画像、thin-slice T2 強調画像、FLAIR 画像に加えて拡散カトース解析用の画像を取得した。

拡散カトース画像取得のシーケンスに関しては、小児神経疾患に適応させるために、至適撮像条件を模索した。最終的に撮像時間が7分30秒のシーケンスで画像を取得した。詳細なパラメータは研究成果の項に記載する。

拡散 MRI データの画像化処理は、順天堂医院にて MRI 装置に近接したオフラインのワークステーションで行った。愛知医科大学および名古屋大学で撮像したデータは匿名化して DVD に書き出し、順天堂大学へ送付して同ワークステーションで行った。解析ソフトウェアには VOLUME-ONE Version 1.81 と、DKI・QSI データの解析機能をもつ Plugin ツールである dTV.II.FZRx を用いた。1 症例で約 4000 枚の拡散画像から拡散テンソル画像、Q 空間画像、拡散カトース画像を作成した。拡散テンソル画像として FA 画像、ADC 画像、isotropic 画像(ISO)、Q 空間画像として MaxProbability 画像(maxP)、dFWHM 画像、拡散カトース画像として mADC 画像、mAKC 画像(MK)、AKC vertical 画像(RK)、AKC axial 画像(AK)を作成した。

拡散 MRI 画像の解析

一定数の症例が蓄積された早産児症例については、statistical parametric map(SPM) や tract-based special statistics(TBSS) といった画像統計学手法を用いてより客観的に評価を行った。解析には Linux ワークステーションと FMRIB Software Library v5.0 を使用した。

白質の病変が主体となる疾患においては、帯状束・鉤状束・脳弓・脳梁などの連合路を拡散テンソル tractography で抽出し、tract specific analysis(TSA)を行った。

それぞれの検討から得られたパラメータ変動の特徴から微細構造変化を推測しその機能的意義を考察した。

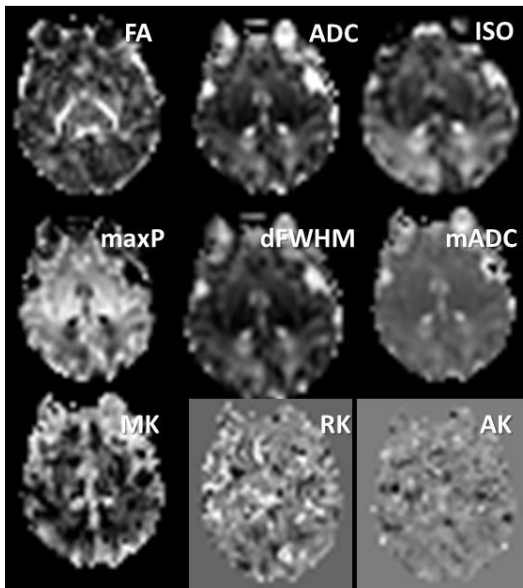


図 1：在胎 32 週の早産児の拡散 MRI 画像

4. 研究成果

○至適撮像条件の設定について

愛知医科大学・順天堂大学・名古屋大学の 3 施設で拡散カトースス画像の至適な撮像条件を検討した。撮像対象が比較的小さいことや体動、撮像時間の制限、磁場ノイズの影響などを考慮し条件を以下の様に設定した。3 Tesla MRI 装置と頭部用受信コイルを使用し、single shot Echo Planner 法による拡散強調画像で TE 80 msec、TR 4.6 msec、FOV 240 mm、voxel size は 3mm の isotropic とした。傾斜磁場の印可は 32 軸方向でそれぞれ 3 つの b 値 (1000、1500、2000 s/mm²) を用いて撮像を行った。

本シーケンスの画像取得時間は 7 分 30 秒で、撮像条件の特性から体動によるアーティファクトに弱く、静脈麻酔による鎮静が必須であった。実際の撮像では 35 例の新生児で撮像を行った場合に 4 例 (11.5%) で解析不能となる程度のアーティファクトの混入を認めた。さらなる撮像時間の短縮とアーティファクトの低減に関しては、近年開発されたマルチバンド MRI 撮像技術など、ハードウェア面での技術革新が必要不可欠である。

○早産児症例における拡散カトースス解析

35 例の新生児で拡散カトースス画像の撮像を試み、4 例で体動によって評価可能な画像取得に失敗した。染色体異常や脳の粗大病変を伴う症例を除外した 26 症例を出生週数で 2 群に分けた。A 群 (後期早産児群) は出生週数が 32 週以上で胎児の発育不全を認めない症例とし、B 群 (前期早産児群) を出生週数が 32 週未満もしくは子宮内で胎児発育不全を認める症例とした。

関心領域を手で設定し、得られた FA 値や MK 値を両群で比較検討した。

	A群	B群
症例数	10	16
男/女	6 / 4	10 / 6
出生週数	33週6日	29週3日
出生体重	2150g	1210g
胎児発育不全	0	5
Apgar Score 5分値	8.6	8.6

表 1. 早産児のプロファイル

白質の関心領域では前期早産児群で FA 値のばらつきが目立ち、一部の症例で白質微細構造変化が起こっていると推測された。MK 値は両群において値にばらつきが目立ち、白質の構造変化を推測するパラメータとしての MK 値は FA 値より感度が低いと考えられた。

深部灰白質の検討では、特に視床において、前期早産児群において MK 値が低くなる傾向がみられ、在胎週数や出生体重に影響を受ける傾向がみられた。これらの結果から、早産や胎児発育不全により深部灰白質においても微細構造の成熟に遅延が起きている可能性が示唆された。

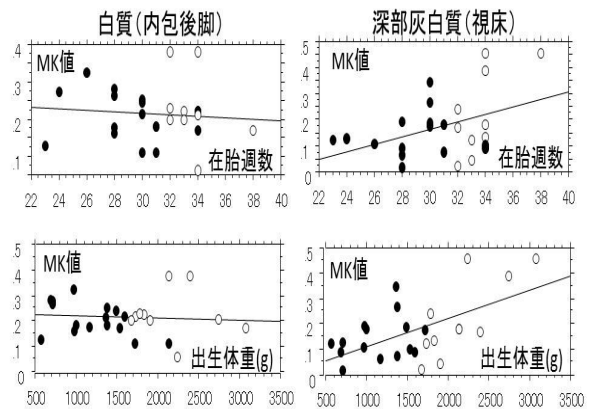


図 2. MK 値と在胎週数、出生体重

早産児に 2 群に対して TBSS を用いた統計学的画像解析を行った。FA 値、MK 値はいずれも内包後脚で値の低下、上昇を示す結果であったが、有意な差は見いだせなかった。元来解像度の低い画像に対して線形変換を加えるために、解像度のさらなる低下を招いていると考えられた。また、早産児の白質障害は症例によって障害される部位に差があると考えられ、統計的解析以外での再評価が必要と思われた。

○小児神経疾患での拡散 MRI 画像

小児の神経疾患における拡散 MRI 画像の有用性を検討するために、中枢神経の異常を見込まれる疾患に対して症例の蓄積を行った。研究期間の間に、早産児症状を除いて 94 症例に対して撮像を行った。その内訳は未診断の発達障害 13 例、正常対照症例 11 例、てんかん 8 例、てんかん性脳症 6 例、脳血管障害 6 例、脳症後障害 5 例、結節性硬化症 4 例、染色体異常 2 例、虚血性脳症 2 例、髄鞘化障

害 2 例、脳室周囲白質軟化症 2 例、スタージウェーバー症候群 2 例、多少脳回 2 例、多発性硬化症 1 例、その他 27 例であった。

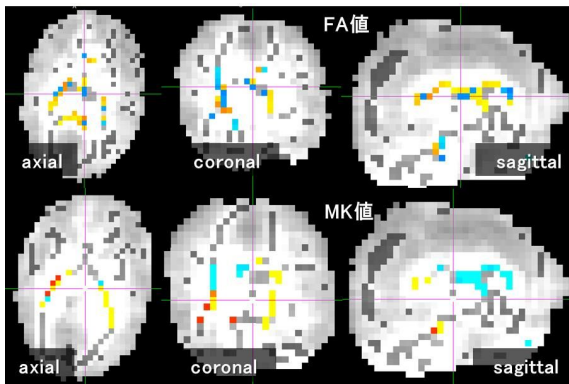


図 3. 早産児の TBSS 解析 (FA 値、MK 値)

各疾患で疾患に特異的な拡散パラメータの変化を模索したが、症例の年齢の差や障害部位の差、症例数の少なさなどから、多くの疾患で有意な所見を見いだせなかった。

髄鞘化障害を来す *TUBB4A* 遺伝子異常症の症例において経時的な拡散パラメータの変化を追跡し、年齢を一致させた正常対照症例との比較検討を行った。

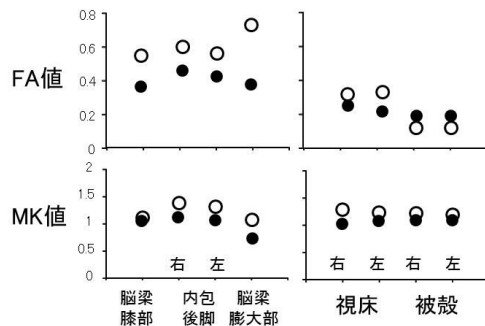


図 4. *TUBB4A* 症例 (3 歳) での FA 値と MK 値

髄鞘化に伴い白質の FA 値は上昇するが、本症例ではその変化は著しく遅れ、同様に MK 値も低値を示した。深部白質でも MK 値は低下する傾向がみられた。この結果からも MK 値は灰白質組織においても FA 値以上に微細構造変化を反映した値を示すことが考察される。

今回の研究では早産児症例を中心に次世代の拡散 MRI 解析を行った。拡散カトースス画像は、従来の拡散解析では困難であった深部灰白質の微細構造変化に対しての画像的バイオマーカーの一つと成りえると考えられた。それぞれの神経疾患の特性によっては従来の拡散 MRI 解析と組み合わせた検討が必要である。希少疾患への応用検討は今後も症例の集積を含めた継続的研究が必要である。

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)

[雑誌論文](計 35 件)

1. Kamiya K, Ikeno M, Okumura A, Aoki S, et al. (1 名省略、3 番目) DTI tractography of lissencephaly caused by *TUBA1A* mutation. *Neurol Sci* 2014; 35: 801-3.
2. Okumura A, Abe S, Nakazawa M, Shimizu T. Is attitude toward epilepsy and driving affected by media coverage? *Pediatr Int* 2014; 56: 759-62.
3. Okumura A, Yamamoto T, Miyajima M, et al. (5 名省略、1 番目) 3p Interstitial Deletion Including *PRICKLE2* in Identical Twins With Autistic Features. *Pediatr Neurol* 2014; 51: 730-3.
4. Takanashi J, Taneichi H, Okumura A, et al. (7 名省略、5 番目) Clinical and radiologic features of encephalopathy during 2011 E coli 0111 outbreak in Japan. *Neurology* 2014; 82: 564-72.
5. Kato T, Tsuji T, Okumura A, et al. (5 名省略、8 番目) A new electroencephalogram classification with reduced recording time in asphyxiated term infants. *Brain Dev* 2014; 36: 372-9.
6. Niizuma T, Okumura A, Kinoshita K, Shimizu T. Acute encephalopathy associated with human metapneumovirus infection. *Jpn J Infect Dis* 2014; 67: 213-5.
7. Tsuji T, Okumura A, Kidokoro H, et al. (7 名省略、2 番目) Differences between periventricular hemorrhagic infarction and periventricular leukomalacia. *Brain Dev* 2014; 36: 555-62.
8. Ando N, Okumura A, Kobayashi S, et al. (8 名省略、2 番目) Fulminant encephalopathy with marked brain edema and bilateral thalamic lesions. *Neuropediatrics* 2014; 45: 256-60.
9. Natsume J, Maeda N, Okumura A, et al. (11 名省略、7 番目) PET in Infancy Predicts Long-Term Outcome during Adolescence in Cryptogenic West Syndrome. *Am J Neuroradiol* 2014; 35: 1580-5.
10. Tanuma N, Miyata R, Okumura A, et al. (4 名省略、4 番目) Changes in Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Human Herpesvirus-6-Associated Acute Encephalopathy/Febrile Seizures. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 564091.
11. Kurahashi N, Tsuji T, Okumura A, et al. (10 名省略、13 番目) Thalamic lesions in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Pediatr Neurol* 2014; 51: 701-5.
12. Okumura A, Nakazawa M, Ikeno M, et al.

- (6名省略、1番目) Anti-aquaporin 4 antibody-positive acute disseminated encephalomyelitis. *Brain Dev* 2015; 37: 339-43.
13. Okumura A, Nakazawa M, Ikeno M, et al. (2名省略、1番目) Sustained improvement of attitudes about epilepsy following a reduction in media coverage of car accidents involving persons with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015; 48: 41-4.
 14. Okumura A, Arai E, Ikeno M, et al. (5名省略、1番目) Epilepsy phenotypes in siblings with Norrie disease. *Brain Dev* 2015; 37: 978-82.
 15. Okumura A, Ishii A, Shimojima K, et al. (8名省略、1番目) Phenotypes of children with 20q13.3 microdeletion affecting KCNQ2 and CHRNA4. *Epileptic Disord* 2015; 17: 165-71.
 16. Ishida Y, Kawashima H, Okumura A, et al. (4名省略、5番目) Brain Magnetic Resonance Imaging in Acute Phase of Pandemic Influenza A (H1N1) 2009-Associated Encephalopathy in Children. *Neuropediatrics* 2015; 46: 20-5.
 17. Takanashi J, Shiihara T, Okumura A, et al. (4名省略、6番目) Clinically mild encephalitis with a reversible splenial lesion (MERS) after mumps vaccination. *J Neurol Sci* 2015; 349: 226-8.
 18. Okanishi T, Yamamoto H, Okumura A, et al. (15名省略、18番目) Diffusion-weighted MRI for early diagnosis of neonatal herpes simplex encephalitis. *Brain Dev* 2015; 37: 423-31.
 19. Shimojima K, Okumura A, Yamamoto T. A de novo microdeletion involving PAFAH1B (LIS1) related to lissencephaly phenotype. *Data in Brief* 2015; 4: 488-91.
 20. Nakahara E, Sakuma H, Okumura A, et al. (3名省略、5番目) A diagnostic approach for identifying anti-neuronal antibodies in children with suspected autoimmune encephalitis. *J Neuroimmunol* 2015; 285: 150-5.
 21. Ito Y, Natsume J, Okumura A, et al. (7名省略、6番目) Seizure characteristics of epilepsy in childhood after acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Epilepsia* 2015; 56: 1286-93.
 22. Yamamoto H, Natsume J, Okumura A, et al. (15名省略、13番目) Clinical and neuroimaging findings in children with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 2015; 19: 672-8.
 23. Okumura A, Nakahara E, Ikeno M, et al. (5名省略、1番目) Efficacy and tolerability of high-dose phenobarbital in children with focal seizures. *Brain Dev* 2016; 38: 414-8.
 24. Okumura A, Abe S, Ikeno M, et al. (5名省略、1番目) Worsening of attitudes toward epilepsy following less influential media coverage of epilepsy-related car accidents: An infodemiological approach. *Epilepsy Behav* 2016; 64: 206-11.
 25. Kurahashi H, Okumura A, Kubota T, et al. (9名省略、2番目) Increased fetal heart rate variability in periventricular leukomalacia. *Brain Dev* 2016; 38: 196-203.
 26. Ikeno M, Okumura A, Abe S, Igarashi A, Hisata K, Shoji H, Shimizu T. (4名省略、2番目) Clinically silent seizures in a neonate with tuberous sclerosis. *Pediatr Int* 2016; 58: 58-61.
 27. Yamakawa K, Yamagishi Y, Okumura A, et al. (5名省略、8番目) Bacteremia caused by *Raoultella ornithinolytica* in two children. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 452-3.
 28. Miyata K, Hori T, Okumura A, et al. (10名省略、8番目) Medulloblastoma with epithelioid features in the cerebellar vermis. *Pediatr Int* 2016; 58: 908-12.
- [学会発表](計 42件)
1. Akihisa Okumura. Neonatal seizures: New perspectives. The 42th Annual Symposium Korean Child Neurology Society, Buyeo, 2014.5.16.
 2. Akihisa Okumura, Atsushi Ishii, Mutsuki Shioda, et al. (7名省略、1番目) A Recurrent KCNT1 Mutation in Two Sporadic Cases with Malignant Migrating Partial Seizures in Infancy. 第56回小児神経学会総会、浜松、2014.5.29.
 3. 奥村彰久. 小児の脳炎・脳症：最近の話題 第311回日本小児科学会北陸地方会、福井、2014.6.8
 4. Akihisa Okumura, Atsushi Ishii, Mutsuki Shioda, et al. (7名省略、1番目) A Recurrent KCNT1 Mutation in Two Sporadic Cases with Migrating Partial Seizures. The joint congress of the 16th annual meeting of Infantile Seizure Society and the 16th annual

- congress of the Turkish Child Neurology Association, Cappadocia, Turkey, 2014.6.24.
5. 奥村 彰久 . スパズムの発作時脳波 . 第 48 回日本てんかん学会学術集会、東京、2014.10.2
 6. 奥村 彰久 . 小児の急性脳炎・脳症 . 第 263 回日本小児科学会東海地方会、名古屋、2015.2.1.
 7. 奥村 彰久 . 小児てんかんの合理的な治療を考える . 第 57 回日本小児神経学会近畿地方会、大阪、2015.3.7.
 8. 奥村 彰久 . 小児の急性脳炎・脳症 . 第 263 回日本小児科学会東海地方会、名古屋、2015.2.1.
 9. 奥村 彰久 . 新生児脳波と aEEG . 第 17 回新生児呼吸療法・モニタリングフォーラム、大町、2015.2.20.
 10. 奥村 彰久 . 小児てんかんの合理的な治療を考える . 第 57 回日本小児神経学会近畿地方会、大阪、2015.3.7.
 11. Akihisa Okumura, Shinpei Abe, Mika Nakazawa, et al. (3 名省略、1 番目) Were attitude toward epilepsy and driving license affected by media coverage? 第 118 回日本小児科学会学術集会、大阪、2015.4.16.
 12. Akihisa Okumura. Neonatal Seizures: Video EEG Monitoring for Diagnosis and Treatment. The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Taipei, 2015.5.13.
 13. Akihisa Okumura. Neonatal Seizure Monitoring and Semiological Categorization. The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Taipei, 2015.5.14.
 14. Akihisa Okumura, Toshiyuki Yamamoto, Mitsuru Ikeno, et al. (7 名省略、1 番目) 3p Interstitial Deletion Including PRICKLE2 in Identical Twins with Autistic Features. 第 57 回日本小児神経学会学術集会、大阪、2015.5.29.
 15. Akihisa Okumura. Overview of Benign Infantile Seizures The 17th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, Tokyo, Japan, 2015.9.26.
 16. 奥村 彰久 . 新生児脳波と周生期脳障害 . 第 7 回北海道小児神経研究会、札幌、2015.10.17.
 17. Akihisa Okumura, Eisuke Arai, Mitsuru Ikeno, et al. (7 名省略、1 番目) Epilepsy Phenotypes in Siblings with Norrie Disease. 第 49 回日本てんかん学会学術集会、長崎、2015.10.30.
 18. 奥村 彰久 . 新生児脳波入門 . 第 45 回日本臨床神経生理学会学術大会、大阪、2015.11.5.
 19. 奥村 彰久 . 急性脳症 Up to Date . 第 624 回日本小児科学会東京都地方会講話会、東京、2016.1.9
 20. 奥村 彰久 . 愛知県の EVD68 感染症の現状 . 第 5 回愛知県小児臨床研究会、名古屋、2016.1.15.
 21. 奥村 彰久 . 消化管感染症と重症合併症 脳炎・脳症 . 第 12 回日本小児消化管感染症研究会、東京、2016.2.6.
 22. 奥村 彰久 . 小児の脳炎・脳症：現在と未来 . 第 90 回日本感染症学会総会、仙台、2016.4.15.
 23. Akihisa Okumura. Neonatal Monitoring. The 12th International Child Neurology Congress, Amsterdam, the Netherlands, 2016.5.2.
 24. 奥村 彰久 . 急性脳症における脳波 . 第 58 回日本小児神経学会学術集会、東京、2016.6.3.
 25. Akihisa Okumura. Electroencephalography in Children with Acute Encephalopathy. The 18th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, Tokyo, Japan, 2016.7.2.
 26. 奥村 彰久 . 急性脳炎・脳症：最近の話題 . 第 27 回日本小児神経学会中国・四国地方会、岡山、2016.7.16.
 27. 奥村 彰久 . 核黄疸：古くて新しい周生期脳障害 . 第 15 回新生児黄疸管理研究会、東京、2016.10.1.
 28. 奥村 彰久、池野 充、安部 信平、他 . (3 名省略、1 番目) ステロイド投与後に胃穿孔と重症疾患ニューロパチーを来した可逆性膨大部病変を伴う軽症脳症の 1 例 . 第 21 回日本神経感染症学会学術大会、金沢、2016.10.22.
 29. 奥村 彰久 . 脳波と画像でみる新生児脳障害 . 第 68 回中国四国小児科学会、高松、2106.10.29.
- [図書] (計 0 件)
- 6 . 研究組織
- (1) 研究代表者
奥村 彰久 (OKUMURA, Akihisa)
 愛知医科大学・医学部・教授
 研究者番号：60303624
- (2) 研究分担者
早川 昌弘 (HAYAKAWA, Masahiro)
 名古屋大学・医学部附属病院・教授
 研究者番号：40343206
- 青木 茂樹 (AOKI, Shigeki)
 順天堂大学・医学部・教授
 研究者番号：80222470
- 池野 充 (IKENO, Mitsuru)
 順天堂大学・医学部・助教
 研究者番号：00567985