

# MRI で脳を測る

宮地 利明

金沢大学医薬保健研究域保健学系 〒920-0942 金沢市小立野 5-11-80  
(2013年1月8日受理)

## Measure the Brain using MRI

Tosiaki MIYATI

Faculty of Health Sciences, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University  
5-11-80 Kodatsuno, Kanazawa 920-0942, Japan  
(Received on January 8, 2013)

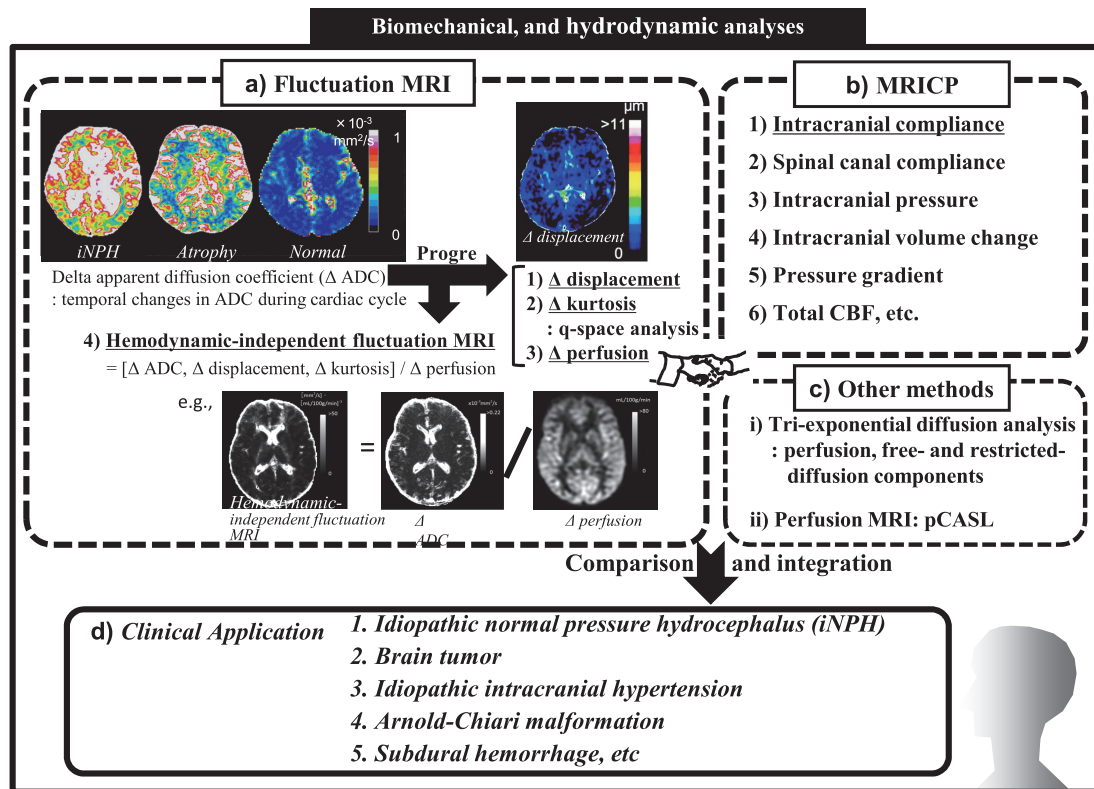
**Abstract :** I talked about how to noninvasively obtain the hydrodynamic and biomechanical properties of the brain using magnetic resonance imaging (MRI), and how to apply them clinically. I first described an analytical method for intracranial compliance using phase contrast MRI to assess the intracranial condition and hydrodynamics and to assist in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH). Next, I showed a novel method called “fluctuation MRI” for evaluating hydrodynamic and biomechanical properties of the brain obtained with the regional water-molecular diffusion change during the cardiac cycle. I explained the basis of this method and its clinical applications.

**Key words :** Magnetic Resonance Image (MRI), Compliance, Intracranial Pressure, Diffusion, normal pressure hydrocephalus

### 1. はじめに

脳は頭蓋腔という制限空間内に存在する。そのため、髄液循環障害、占拠性病変、脳浮腫などによる頭蓋内環境の変化は、脳の恒常性と破綻に密接に関係する。したがって、頭蓋内のバイオメカニクスやハイドロダイナミクスの特性

を正確にモニタリングすることは、臨床上極めて重要とされている。現在我々は、磁気共鳴画像 (magnetic resonance image : MRI) を使用した頭蓋内環境の統合解析システムを構築し、脳の物性や頭蓋内環境を測って医療に役立てるプロジェクトを進めている (Fig.1)。この中の主な二手法の研究に関して紹介する (Fig.1 a), b)。



**Fig.1** MRI による頭蓋内環境の統合解析システムの概要。a) 揺動 MRI 法 (fluctuation MRI) と b) コンプライアンス解析手法 (MRICP) を統合させながら c) 他の手法も組み合わせて、頭蓋内環境の統合解析を行い、d) 臨床利用する。

最初に予備知識として頭蓋内環境に関する事項に関して概説し、次に頭蓋内コンプライアンスの解析法と脳内水分子の揺動を画像化する方法およびこれらの臨床利用に関して述べる。

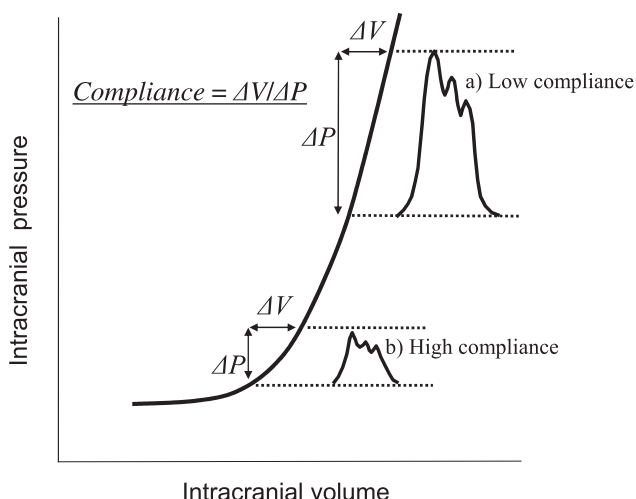
## 2. 予備知識

### 2.1 頭蓋内圧と頭蓋内容積変化

頭蓋腔は、脳組織と脳脊髄液（髄液）および血液からなり、これらの容積比は概ね 87 : 9 : 4 である。頭蓋内圧（intracranial pressure : ICP）は通常 50~200 mmH<sub>2</sub>O（4~15 mmHg）であるが、髄液循環障害、占拠性病変、脳浮腫などによって頭蓋内に容積負荷が加わると（頭蓋内容積変化）、頭蓋腔が制限空間にあるため頭蓋内圧が亢進する。このような頭蓋内容積変化に対する圧の代償は、髄液または血液の頭蓋外への移行によって行われる。

### 2.2 頭蓋内コンプライアンス

頭蓋内圧と頭蓋内容積は密接な関係にあることを 2.1 に記したが、Fig.2 のように両者の関係は線形ではなく、指数関数で表される[1]。そのため頭蓋内容積変化と頭蓋内圧変化の比で定義される頭蓋内コンプライアンスが時として重要になる。例えば後述の正常圧水頭症のように、頭蓋内圧が正常範囲でも頭蓋内の容積変化に伴って頭蓋内圧が急峻に上昇する場合は、コンプライアンスが低い状態にあり頭蓋内容積変化に対する圧の代償能が低下していることを示す。



**Fig.2** 頭蓋内容積と頭蓋内圧の関係。頭蓋内コンプライアンスは頭蓋内容積変化と頭蓋内圧変化の比で定義される。頭蓋内圧が正常範囲でも、a) 低いコンプライアンスと b) 高いコンプライアンスを呈する場合がある。

### 2.3 髄液産生および脳と髄液の拍動

髄液は頭蓋内環境の恒常性に大きく関与しており、脳室系に約 30 mL、頭蓋内くも膜下腔に約 80 mL、脊髄くも膜下腔に約 30 mL の計 140 mL 程度存在して、産生と吸収を繰り返す。髄液の産生は一日あたり 650 mL 程度であり、脈絡叢で約 60%、脳実質や脳室上衣で約 40% 賄う。髄液の容積と産生量から、1日に3、4回入れ替わることがわかる。

一方、心拍動ごとに頭蓋腔には動脈血が流入するが、これによって頭蓋腔に容積負荷が加わると頭蓋腔から静脈血と髄液が流出して圧のダンピングがなされる。これが心周期によって繰り返されるために、脳組織自体が拍動し、それに伴って髄液も場所によって大小はあるものの拍動する。したがって髄液の流れのパターンは、髄液産生による直流

成分と拍動による交流成分の合成波形となる。

## 2.4 特発性正常圧水頭症

治療可能な認知症として知られる正常圧水頭症（normal pressure hydrocephalus : NPH）は、成人の慢性交通性水頭症で「画像診断上は脳室拡大を呈するのに頭蓋内圧が正常範囲（180 mmH<sub>2</sub>O 以下）で、臨床症状として3徴である認知障害、歩行障害および尿失禁があるもので、これらの症状がシャント手術によって劇的に改善する症例」と定義された[2]。NPH の診断には、臨床所見および経過観察と、MRI や X 線 CT による画像診断が重要であるが、特に特発性 NPH（iNPH）は先行疾患がなく、また他の痴呆性疾患との鑑別が困難なことがあり、その診断とシャント手術の適用を確定できない場合がある。スクリーニング検査として髄液タップテストが行われているが、特異度が高い反面、感度が低いことなど、各検査によって一長一短がある。さらに髄液ドレナージテスト、髄液流出抵抗測定、持続頭蓋内圧測定などの検査もあるが、これらは侵襲的である。なお、iNPH の国際ガイドラインでは、単独の予後評価法として十分なものはないが、補助的検査法が予後の予測を向上させるとしている[3]。

## 3. MRIによる頭蓋内コンプライアンス解析 (Fig.1 b))[4]

### 3.1 MRI で頭蓋内コンプライアンスを測定する必要性

NPH 症例において頭蓋内コンプライアンスが低下することは、侵襲的手法ですでに実証されている[5]。これは、NPH 症例の頭蓋内圧が正常範囲にあっても、頭蓋内容積変化に対する圧変化が正常の状態よりも大きいことを意味する。2. で記したように頭蓋内コンプライアンスを MRI によって非侵襲的に評価可能になれば、iNPH の診断やシャント手術の選択に役立つ。これまでに MRI で頭蓋内コンプライアンスを評価した報告はあるものの、頭蓋内コンプライアンスの変化に追従する髄液の時間流量または流速の二次的変化を測定しているのに過ぎなかった[6-8]。そこで、我々は MRI によって直接頭蓋内コンプライアンスの解析を試み臨床評価を行った[4]。以下にこの手法の解析手順と臨床利用した結果を示す。

### 3.2 頭蓋内コンプライアンスインデックスの算出

1.5T の MRI 装置を使用し、retrospective ECG triggered phase-contrast cine-MRI 法によって、1心拍間に32時相の画像を得た。velocity encoding は、血流測定時に 80 cm/s 前後、髄液流速および脊髄変位測定時において 7 cm/s 前後に設定した。このシーケンスで撮像断面を軸椎レベルに設定し (Fig.3(a), (b)), 各々の速度マッピングした位相画像を得た (Fig.3(c), (d))。

次に、Fig.3 の (c), (d) のように関心領域を設定し、関心領域内の平均速度に断面積を乗じて、心時相における左右の内頸動脈と椎骨動脈の血流量  $A(t)$ 、内頸静脈の血流量  $V(t)$ 、髄液時間流量  $CSF(t)$ 、脊髄変位量  $C(t)$  を求めた。続いて、渦電流の補正処理を行った後、心周期当たりの頭蓋内容積変化の総和が 0 になるように、静脈血流量のスケールアップを行った。

これらの補正後、正味の頭蓋内容積変化  $ICVC(t)$  を式 (1) から算出した[9]。

$$ICVC(t) = \int [A(t) + V(t) + CSF(t) + C(t)] \dots \dots (1)$$

そして、心周期における最大頭蓋内容積変化  $ICVC_{pp}$  [mL]

を求めた。

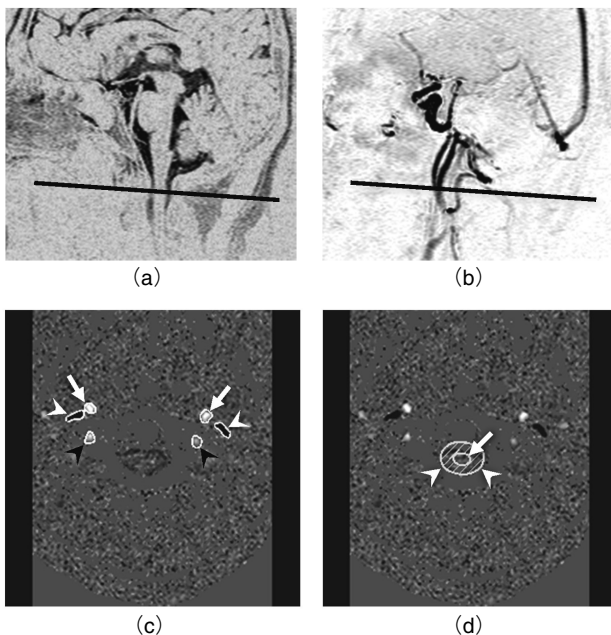
続いて、Fig.3(d) の速度マップ画像から髄液流速を求めた。次に髄液が水と同等の物性を有したニュートン流体とみなして、Navier-Stokes の式を簡略化した式(2)によって、各心時相における圧力勾配変化 (PG) [Pa/m] を算出した。

$$PG = \frac{\partial P}{\partial z} = -\rho \frac{\partial w}{\partial t} + \mu \left( \frac{\partial^2 w}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 w}{\partial y^2} \right) \dots\dots\dots(2)$$

ここで、 $x, y, z$  は直交座標を示し、 $z$  が体軸方向である。 $P$  は頭尾方向の圧力、 $w$  は頭尾方向の速度、 $\rho$  は密度 (1000.7 kg/m<sup>3</sup>)、 $\mu$  は粘性係数 (0.0011 Pa·s) を示す。さらに、髄液腔の大きさが異なることにより頭蓋内圧も変化するので、圧力勾配変化を髄液腔断面積で正規化した。最後に、心周期における最大頭蓋内圧力勾配変化  $PG_{p-p}$  [Pa·m] を算出した。

以上の手順で取得した最大頭蓋内容積変化  $ICVC_{p-p}$  [mL] と最大頭蓋内圧力勾配変化  $PG_{p-p}$  [Pa·m] から、式(3)によって頭蓋内コンプライアンスインデックス (ICCI) を算出した。

$$ICCI [\text{mL}/(\text{Pa}\cdot\text{m})] = \frac{ICVC_{p-p}}{PG_{p-p}} \dots\dots\dots(3)$$



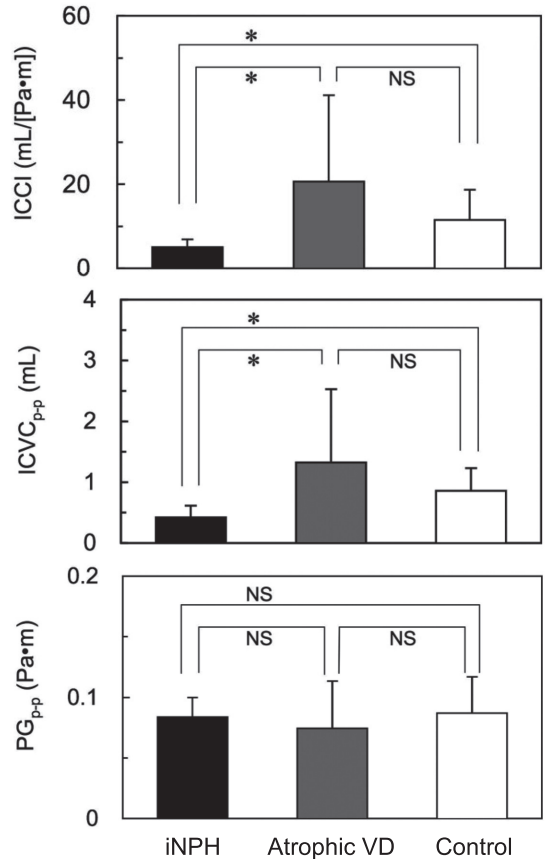
**Fig.3** (a), (b) retrospective ECG triggered phase-contrast cine-MRI のスライス面 (黒線)。取得した (c) 血流量測定用と (d) 髄液時間流量および脊髄変位の測定用の位相画像。(c) の矢印、黒矢尻および白矢尻：内頸動脈、椎骨動脈および内頸静脈。(d) の矢尻と矢印：髄液と脊髄。

### 3.3 iNPH における頭蓋内コンプライアンスの解析結果

iNPH 群、萎縮性脳室拡大 (atrophic ventricular dilatation : Atrophic VD) 群、健常ボランティア (Control) 群において、本手法で取得した  $ICCI$ 、 $ICVC_{p-p}$ 、 $PG_{p-p}$  を比較した結果を Fig.4 に示す[8]。iNPH 群の  $ICCI$  は Atrophic VD 群、Control 群より有意に小さくなった (Fig.4(a))。  $ICCI$  は、侵襲的なコンプライアンス測定値 (pressure volume response) と一致していた[9]。

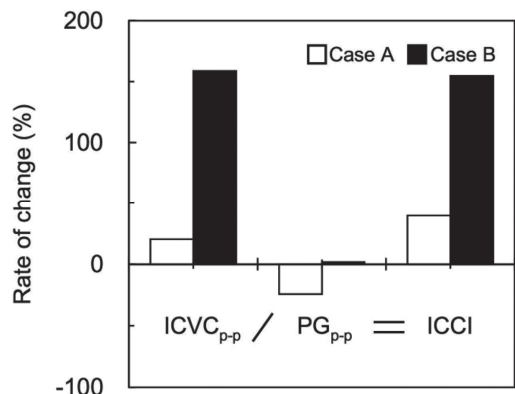
また、 $ICVC_{p-p}$  も  $ICCI$  と同様に、iNPH 群は Atrophic VD 群、Control 群より有意に小さくなった (Fig.4(b))。これ

らの結果は、 $ICCI$  が頭蓋内コンプライアンスを測定できていて iNPH の補助的診断になり得ると同時に、 $ICVC_{p-p}$  も iNPH の診断に役立つ可能性を示唆している。一方、 $PG_{p-p}$  は iNPH 群と Atrophic VD 群、Control 群において有意差がみられなかったが (Fig.4(c))、これは従来の髄液の時間流量または流速を測定するだけでは不十分を示している。



**Fig.4** 各群の  $ICCI$ 、 $ICVC_{p-p}$ 、 $PG_{p-p}$  の比較。  
\*印： $p < 0.05$ 。NS：有意差なし。文献[8]より。

次に、髄液タップテスト前後の変化を Fig.5 に示す。 $ICCI$  はタップテスト後に増加した。これは髄液を頭蓋腔から排出することにより、頭蓋内コンプライアンスが増加したということで説明できる。ただし、 $ICVC_{p-p}$  と  $PG_{p-p}$  のタップテスト前後の変化については一様ではなく、さらに検証していく必要がある。



**Fig.5** 髄液タップテスト前後の変化。 $ICCI$  はタップテスト後に増加する。文献[8]より。

#### 4. MRIによる脳の水分子揺動解析 (Fig.1(a)) [10,11]

##### 4.1 心周期における脳の拡散変化

我々は、脳のハイドロダイナミクスやバイオメカニクスの情報を取得するために、水分子の拡散イメージングを使用して水分子の揺動の度合いを画像化する揺動MRI法を開発した。以下に本手法について述べる。

まず水分子拡散イメージングであるが、これは生体中の水分子の拡散現象、すなわち水分子のランダムな広がり“random walking”を画像化する手法である[12]。プリパルスとして強い拡散用の傾斜磁場を印加すると、拡散の度合いに応じて水分子中<sup>1</sup>Hスピンの位相分散し、信号減衰する。この効果を使った拡散イメージングは急性期脳梗塞の診断をはじめ広く臨床利用されており、水分子の拡散の程度を強調した画像 (diffusion weighted imaging : DWI) だけでなく、拡散係数を算出して定量評価されている。ただし、血流や髄液流、組織の動きなどが、ボクセル内の位相分散に関与する場合があります必ずしも拡散現象だけを観察していないので、見かけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient : ADC) と呼んでいる。

一方、脳のように拍動すると (2.3 参照), bulk motion による位相分散の影響を受けて、ADC が過大評価されるとともに、画像中にアーチファクトが発生する場合がある。この bulk motion の影響をなくすために、超高速撮像法である single-shot echo planar imaging (EPI) が標準的に使用されている。しかし、single-shot EPI に parallel imaging, 長方形撮像視野, half scan を併用してデータサンプリング時間を数ミリ秒に最小化しても、心周期においてADCと拡散異方性 (fractional anisotropy : FA) は変化する (Table 1) [10,11]。また心周期における脳のADCとFAの変化は、頭蓋内容積変化 (2.1 参照) に同期することが判明した[10] (Fig.6)。これらの事実は、動脈血による容積負荷が脳に加わって、脳の水分子が揺り動かされることを意味する。現在、水分子の揺動の度合いを評価する手法を揺動MRI (fluctuation MRI) と称し、新たなバイオマーカーとして臨床に役立たせることを試みている[11]。

##### 4.2 揺動MRIによるiNPHの評価

3.1 で述べたように、NPH 症例の頭蓋内コンプライアンスが低くなることは、実証されている[5]。心周期における脳のADCの変化量、すなわち水分子の揺動の度合いは脳の物性に関係すると考えられる。そこで、iNPH 症例において心周期における脳のADCの最大変化量 ( $\Delta ADC = \text{最大ADC} - \text{最小ADC}$ ) を測定した[11]。iNPHのcritical regionである大脳前頭葉白質領域 (periventricular high signal intensityを除く) の $\Delta ADC$ を、iNPH群、Atrophic VD群、Control群間で比較した結果、iNPH群は他の群と比較して有意に大きくなった (Fig.7)。これは、 $\Delta ADC$ の解析がiNPHの補助的診断法として使用できる可能性を示している。一方、ADCは群間に有意差が見られなかった。さら

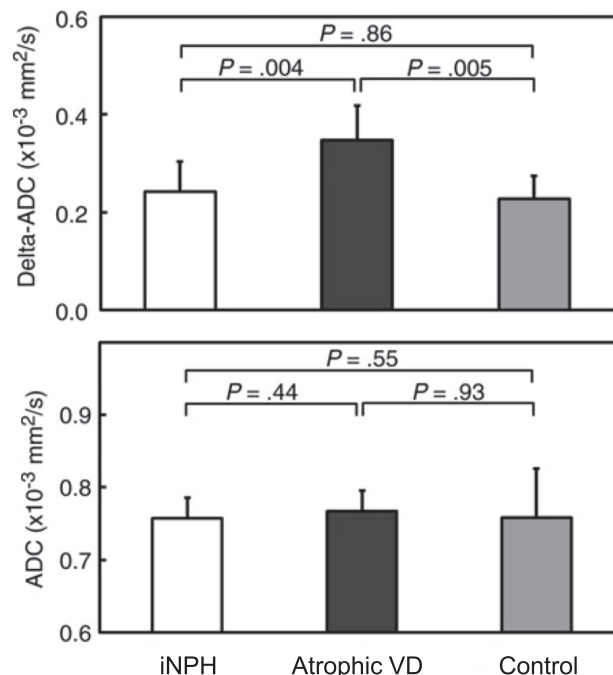


Fig.7 各群の $\Delta ADC$ とADCの比較。文献[11]より。

Table 1 心周期における大脳白質のADC, FAおよびICVCの変化(文献[10]より)

	Cerebral white matter zone		
	ADC ( $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ )	FA	ICVC (ml)
Maximum value	$0.778 \pm 0.033$	$0.440 \pm 0.039$	$0.482 \pm 0.296$
Minimum value	$0.708 \pm 0.026$	$0.358 \pm 0.048$	$-0.155 \pm 0.201$
Range of change	$0.070 \pm 0.027$	$0.082 \pm 0.028$	$0.637 \pm 0.372$

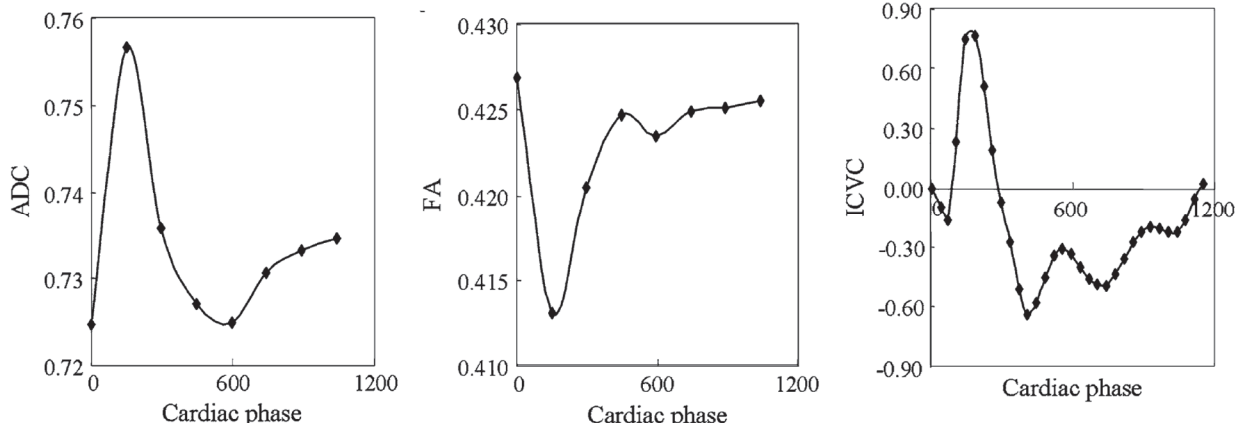
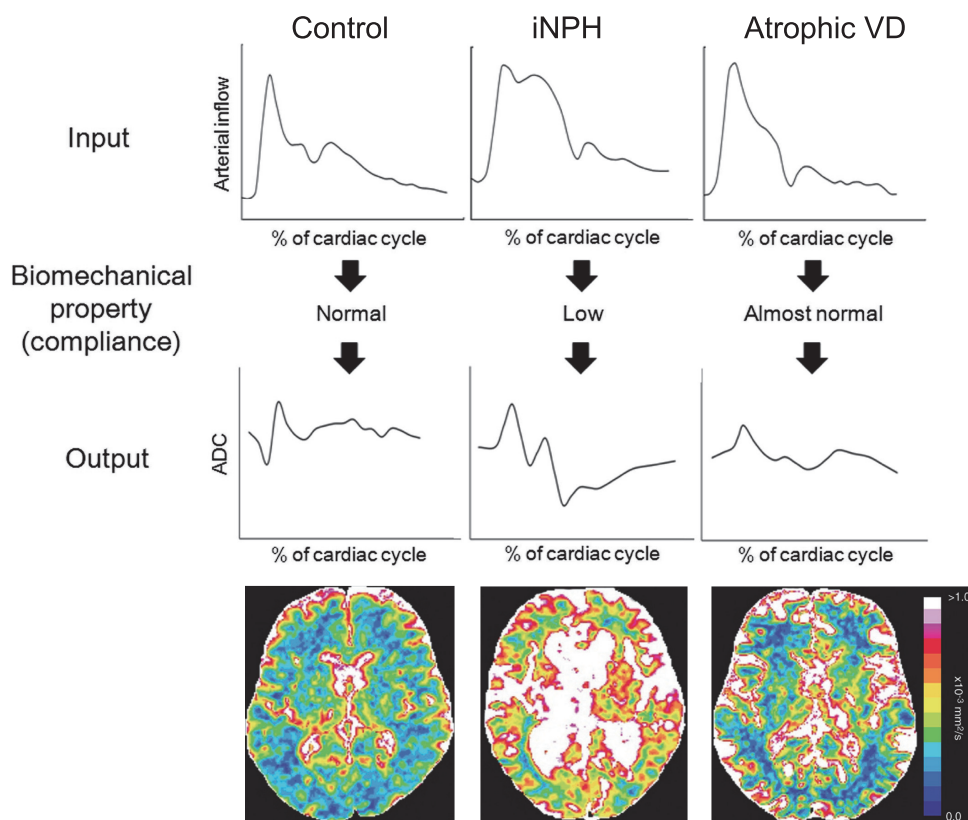


Fig.6 心周期における大脳白質のADC, FAおよびICVC波形の一例。ADC, FA, ICVCとも心収縮期に各変化量が最大となっている。文献[10]より。



**Fig.8** iNPHで $\Delta ADC$ が大きくなる理由と各症例の $\Delta ADC$ 画像。  
 動脈血による容積負荷を入力とした場合、出力が心周期におけるADCの変化( $\Delta ADC$ )と考えることができる。頭蓋内コンプライアンスが低いiNPHは、入力の容積負荷に対する圧代償能が低いために出力の $\Delta ADC$ が大きくなる。

に、 $\Delta ADC$ とADCを比較した結果、全群とも両者に相関を認められなかった。これらのことから、 $\Delta ADC$ がADCと同じ情報を取得しているのではないことが判明した。 $\Delta ADC$ がiNPHにおいて大きくなる理由をFig.8に示す。頭蓋内コンプライアンスが低いiNPHは、入力である動脈血の容積負荷に対する圧代償能が低いために、出力である $\Delta ADC$ が大きくなることで説明できる。これまでは心周期におけるADCの変動は、定量評価における誤差要因またはアーチファクトの原因としか考えられていなかったが、揺動MRIではこの変動を逆に生体情報として扱って上記のような有用な結果を得ることができた。揺動MRIでは、特別なパルスシーケンスの開発を必要とせず、さらに $\Delta ADC$ の解析過程で得たADCの情報も利用できるという利点を有する。現在、iNPHにおいてタップテスト前後の比較やシャント術前後の $\Delta ADC$ の変化を解析して、有効な結果が出はじめている[13].

#### 4.3 揺動MRIの今後の展開

我々は揺動MRIの研究を展開し、白質や脳室など脳のどの領域でもADC自体の値や制限拡散に依存しない水分子の揺動評価法を開発し、臨床検討を開始している[14]. また水分子の揺動される量は、本来拡散のディメンジョン(例えば $\text{mm}^2/\text{s}$ )ではなく距離(例えば $\mu\text{m}$ )のディメンジョンが望ましいと考え、 $\Delta \text{displacement}$ 解析をQ空間において行っている[15]. さらに制限拡散成分の心周期における変化を簡便に評価するために $\Delta \text{kurtosis}$ 解析もはじめている。また、脳血流の違いが次の二つの作用によって $\Delta ADC$ の値に影響するため、補正法の開発を行っている。まず血流自体のボクセル内位相分散によってADCが増加して $\Delta ADC$ の値に影響を及ぼすことに関しては、b値の最適化

とADCの値自体に依存しない解析法を開発することでは解決できている。また、血流量の違いが脳組織水分子を揺動させる駆動力の違いとなって $\Delta ADC$ の値に影響を及ぼすことに関しては、血流量によって $\Delta ADC$ を正規化することや伝達関数を求めることを試みている[16]. さらに、水分子の揺動を詳細に検証するために、独自のファントムを作成して種々の実験を行っている[17]. 同時に水分子揺動量の年齢および性差を解析して、疾病だけでなく健康の指標として利用できないか検討している。現時点では年齢が高くなるほど $\Delta ADC$ が増加することが判明している。

なお揺動MRIの解析プログラムは、<http://miyatilab.w3.kanazawa-u.ac.jp/software/index.htm> からダウンロードできる。ただし、本プログラムを使用して成果を公表する場合は、必ず入手先を明示されたい。

#### 5. おわりに

以上、頭蓋内環境に関して概説し、頭蓋内コンプライアンスの解析法と揺動MRIについて紹介した。頭蓋内コンプライアンスの解析法に関しては、息止めが可能になる程度の撮像時間の短縮化も達成している。さらに呼吸下においてコンプライアンスだけでなく頭蓋内圧も含めて、どのように変化するかの研究を進めている。一方、揺動MRIにおいては、4.3の研究を中心に推し進めながら定量性とロバスト性の向上を図っている。そして、揺動MRI (Fig.1 (a))と頭蓋内コンプライアンス解析法 (Fig.1 (b))および他の解析手法 (Fig.1 (c))を統合した頭蓋内環境解析システムを構築し、iNPHだけでなく特発性頭蓋内圧高進症をはじめ頭蓋内環境が変わる可能性がある疾患 (Fig.1 (d))の臨床検討を行う予定である。

## 謝 辞

本稿で紹介した研究の遂行に当たり、全面的に支援を賜った名古屋市立大学大学院医学研究科の神経機能回復学および放射線分野、金沢大学大学院医薬保健学総合研究科経血管診療学分野、マイアミ大学放射線科、チューリッヒ工科大学生体医工学研究所の関係各位と、著者研究室メンバーに深謝する。

なお本研究は、JSPS科研費24601009とU.S.-JAPAN Brain Research Cooperative Program - U.S. Component (National Institutes of Health) の助成を受けている。

## 参考文献

- [1] Marmarou A, Shulman K, LaMorgese J: Compartmental analysis of compliance and outflow resistance of the cerebrospinal fluid system, *J Neurosurg*, 43(5), 523-534, 1975.
- [2] 間瀬光人, 山田和雄, 上田行彦, 他: 正常圧水頭症, 増刊脳科学, 317-323, 2000.
- [3] Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, et al.: The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus, *Neurosurgery* 57(Suppl), S17-S28, 2005.
- [4] Miyati T, Mase M, Kasai H, et al.: Noninvasive MRI assessment of intracranial compliance in idiopathic normal pressure hydrocephalus, *J Magn Reson Imaging*, 26(2), 274-278, 2007.
- [5] Matsumoto T, Nagai H, Kasuga Y, et al.: Changes in intracranial pressure (ICP) pulse wave following hydrocephalus, *Acta Neurochir*, 82(1-2), 50-56, 1986.
- [6] Kizziar R and Nesbit GM.: The quantitative evaluation of cerebral spinal fluid flow. *Semin Ultrasound CT MR*, 21(6), 452-461, 2000.
- [7] Baledent O, Henry-Feugeas MC, Idy-Peretti I.: Cerebrospinal fluid dynamics and relation with blood flow: a magnetic resonance study with semiautomated cerebrospinal fluid segmentation. *Invest Radiol*, 36(7), 368-377, 2001.
- [8] Miyati T, Mase M, Banno T, et al.: Frequency analyses of CSF flow on cine MRI in normal pressure hydrocephalus. *Eur Radiol*, 13(5), 1019-1024, 2003.
- [9] Miyati T, Mase M, Onoguchi M, et al.: Evaluation of intracranial elastance using MRI in patient with normal-pressure hydrocephalus, *Proceedings of International Workshop on Flow and Motion 2004*, 138-139, 2004.
- [10] Nakamura T, Miyati T, Kasai H, et al.: Bulk motion-independent analyses of water diffusion changes in the brain during the cardiac cycle, *Radiol Phys Technol*, 2(2), 133-137, 2009. [Erratum in: *Radiol Phys Technol*, 3(2), 185, 2010]
- [11] Ohno N, Miyati T, Mase M, et al.: Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: temporal changes in ADC during cardiac cycle, *Radiology*, 261(2), 560-565.
- [12] 宮地利明編: 標準MRIの評価と解析, オーム社, 東京, 2012.
- [13] Asano A, Miyati T, Ohno N, et al.: Analysis of ADC change during cardiac cycle in idiopathic normal pressure hydrocephalus: change in tap test, *Proc Intl Soc Mag Reson Med*, 20, 4118, 2012.
- [14] Ohno N, Miyati T, Mase M, et al.: Water amount independent analysis of fluctuated water molecules in idiopathic normal pressure hydrocephalus, *Proc Intl Soc Mag Reson Med*, 20, 3224, 2012.
- [15] Kan H, Miyati T, Ohno N, et al.: Dynamic state of water molecular displacement of the brain during the cardiac cycle in idiopathic normal pressure hydrocephalus, *Proc Intl Soc Mag Reson Med*, 19, 4235, 2011.
- [16] Kan H, Miyati T, Alperin N, et al.: Hemodynamic-independent analysis of fluctuated water molecules in brain using MRI, *Int J CARS Suppl*, 5, 367-368, 2010.
- [17] Kan H, Miyati T, Mase M, et al.: Regional biomechanical property of intracranial tissue using dynamic diffusion MRI: a phantom study, *Proc Intl Soc Mag Reson Med*, 19, 3978, 2011.