

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861076

研究課題名(和文) 特発性正常圧水頭症における新たな揺動MRイメージング法と解析法の開発

研究課題名(英文) Novel fluctuation MR imaging in idiopathic normal pressure hydrocephalus

研究代表者

大野 直樹(OHNO, Naoki)

金沢大学・保健学系・助教

研究者番号：30642219

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：揺動磁気共鳴イメージング(MRI:magnetic resonance imaging)を使用して脳局所の弾性、血流、細胞構造情報を同時に評価する手法を考案し、特発性正常圧水頭症例(iNPH:idiopathic normal pressure hydrocephalus)において本手法の臨床的有用性を検討した。本手法は頭蓋内のバイオメカニクス情報を非侵襲的に取得することが可能であり、iNPHの補助的診断法として有用となり得ることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：We developed a new fluctuation magnetic resonance imaging (MRI) which can provide functional information on brain compliance, perfusion, and tissue structure, and applied it to patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH). We clarified that our method may enable noninvasive and more detailed evaluation of intracranial biomechanics and assist in the diagnosis of iNPH.

研究分野：磁気共鳴医学

キーワード：磁気共鳴画像(MRI) 特発性正常圧水頭症 水分子拡散 灌流 バイオメカニクス

1. 研究開始当初の背景

近年、正常圧水頭症が治癒可能な認知症性疾患として注目を集めている。特に特発性正常圧水頭症は、その原因が明らかでないためにアルツハイマー病や脳血管性認知症といった他の認知症性疾患との鑑別が難しく、その診断とシャント手術の適用の判断が問題となっている。特発性正常圧水頭症の診断には、髄液排出後の症状改善の程度を観察する髄液タップテストが特異度が高く、標準的に使用されているが、感度が低く、腰椎穿刺を行うために侵襲性が高いことが問題である。また、非侵襲的な検査である位相コントラスト磁気共鳴イメージング (MRI: magnetic resonance imaging) を使用した髄液流速の測定や頭蓋内の弾性評価法の診断的価値は未だ確立されていないが、特発性正常圧水頭症患者における脳の弾性的変化が診断に有用な情報となり得ることが示唆されている。脳の弾性に関して、MR エラストグラフィを使用した評価法が報告されている。この手法は対象となる組織に対して振動を与え、その振動波が組織内を伝播する様子を MRI の位相画像より取得し、その振動波の波長変化から相対的に組織弾性を算出している。しかし、硬い頭蓋骨に覆われている脳では振動波を伝播させることが難しいために測定精度が低く、強力な振動波を脳実質に与えるために侵襲性が高いことから、この手法の脳への臨床応用は極めて困難である。

そこでわれわれは、揺動 MRI を使用して脳局所の弾性に加えて脳血流および細胞構造情報を同時に評価する手法を新たに考案し、特発性正常圧水頭症例における本手法の臨床的有用性について検討を行った。

2. 研究の目的

本研究は、MRI を使用して独自に開発した新たな揺動イメージング法により、脳局所における弾性、血流および細胞構造情報を画像化し、新たな診断情報として利用する手法を確立することを目的としている。すなわち、頭蓋内に血流が流入することで生じる容積負荷により、心周期に依存して脳組織内の水分子拡散が変化すること (水分子の揺動) に着目し、この変化を定量的に評価し、特発性正常圧水頭症例に臨床応用することである。

3. 研究の方法

まず脳の心電図同期 diffusion MRI を使用して b 値 (拡散検出用傾斜磁場の振幅) を変化させながら多心時相の拡散強調画像を取得した。次に揺動 MRI に内在する血流情報を取得するために、低い b 値で得た各心時相の拡散強調画像を使用して拡散解析を行

い、心周期における血流成分の見かけの拡散係数 (ADC) の最大値 ($ADC_{\text{perfusion}}$) を算出した。さらに揺動 MRI に内在する水分子揺動情報を取得するために、高い b 値で得た各心時相の拡散強調画像を使用して拡散解析を行い、心周期における拡散成分の ADC の変化量 (ΔADC) を算出した。血流と水分子揺動量の関係に線形性が認められることから、算出した ΔADC を $ADC_{\text{perfusion}}$ で正規化することによって血流に依存しない水分子揺動情報 (Corrected- ΔADC) を取得した。また、心周期における拡散成分の ADC の最小値 (ADC_{min}) は血流および揺動に依存しないことから、これを細胞構造 (制限拡散) 情報として評価した。最後に、制限拡散の割合と水分子揺動量にも線形の関係性が認められることから、算出した ΔADC を ADC_{min} で正規化することによって細胞構造に依存しない水分子揺動情報 (Normalized- ΔADC) を取得した。

上述の手順で取得した機能情報の正当性を検証するために、健常ボランティアおよび独自に作製した人体の頭蓋内環境ファントムにおいて検討を行った。ファントムはプラスチック容器に脳実質を模した濾過フィルタを封入し、内部を水で満たしたものを使用した。ファントムを拍動ポンプに接続し、拍動流量によるフィルタ内の ΔADC を測定した。また、特発性正常圧水頭症例において水分子揺動量を測定し、年齢が一致した無症候性脳室拡大症例および健常例と比較検討した。さらに、特発性正常圧水頭症の標準的治療法である髄液シャント手術前後における水分子揺動量の変化についても検討を行った。

4. 研究成果

健常ボランティアの検討において $ADC_{\text{perfusion}}$ が arterial spin labeling 法で取得した局所脳血流量に対して極めて強い相関を認めたことは、 $ADC_{\text{perfusion}}$ が血流情報と見なせる妥当性を裏付けている。これは心周期の ADC が最大となる時相が血流の流入効果が最大となる時相と一致し、さらに低い b 値を使用することによって灌流によるボクセル内位相分散の影響を受けやすくなったためであると考えられる。さらに、 ΔADC と脳血流量の間にも強い正の相関が認められ、頭蓋内ファントムを使用した検討においても ΔADC は拍動流量とよく一致した。これらの結果は頭蓋内への動脈血流が水分子揺動の駆動力であるという先行研究の結果と一致する。以上より、 ΔADC を $ADC_{\text{perfusion}}$ で正規化することによって揺動 MRI に内在する血流情報を自己補正できると考えた。事実、自己補正後の水分子揺動量 (Corrected- ΔADC) が局所脳血流量に対して有意な相関を認めなかったことから、血流

の影響を補正できていると考える。また、健常ボランティアの脳室内髄液の ΔADC と ADC_{min} は脳実質と比較して有意に大きくなった。これは ΔADC と ADC_{min} が制限拡散の影響を受けるためであり、制限拡散の度合いが異なる脳の各領域間または脳の組織構造が変化する病態間では ΔADC を直接比較することができないことを示唆している。このため、 ΔADC を制限拡散の影響が主体である ADC_{min} により正規化することにより、揺動 MRI に内在する制限拡散の影響を補正できると考えた。事実、脳室内髄液と脳実質の Normalized- ΔADC に有意差が認められなかったことから、Normalized- ΔADC は脳の組織構造に依存しない水分子揺動情報を表しており、制限拡散の度合いが異なる脳組織間や病態間でも比較可能であると考えられる。

特発性正常圧水頭症における前頭葉白質の Corrected- ΔADC と Normalized- ΔADC は無症候性脳室拡大症例および健常例よりも有意に大きかった。一方、各群間の $ADC_{perfusion}$ に有意差は認められなかった。低い b 値から求めた $ADC_{perfusion}$ は血流成分が主体であるため、特発性正常圧水頭症と他の群間で血流の違いは見られないことになる。事実、特発性正常圧水頭症例の前頭葉の脳血流量は健常例と比較して有意に低下するという報告がある一方で、有意差が認められないという報告もある。このように特発性正常圧水頭症例の血流低下は決定的ではなく、本研究の結果もそれを反映したと考えられる。以上のように、入力要素である脳血流量が変化せず出力要素である ΔADC が変化していることから、特発性正常圧水頭症における ΔADC の有意な増加は、脳血流の変化ではなく、伝達要素である脳のバイオメカニクスの特性を表すと考えられる。さらに、各群間の ADC_{min} にも有意差は認められなかった。これは、制限拡散成分が主体である ADC_{min} だけでは特発性正常圧水頭症の頭蓋内環境変化を捉えることが難しいことを示している。また、特発性正常圧水頭症例の ΔADC はシャント術後において有意に減少した。特発性正常圧水頭症例の頭蓋内コンプライアンスはシャント術後に上昇することが報告されているため、頭蓋内コンプライアンスの上昇によって容積負荷に対する圧代償能が改善し、水分子揺動量が小さくなったと考える。すなわち、脳内水分子の揺動情報を取得すれば、従来の水分子拡散解析では得られない特発性正常圧水頭症の症状と直接関係する頭蓋内環境変化を評価可能であることが判明した。

以上より、新たに開発した揺動イメージング法は頭蓋内のバイオメカニクス情報を非侵襲的に取得することが可能であり、特発性正常圧水頭症の補助的診断法として有用となり得ることが明らかとなった。一度の撮像で脳局所の弾性、血流、組織内細胞構造の情報を同時に取得することが可能となる本手法

は、これまで全く報告されておらず、様々な病態の解明および診断に貢献できると確信している。本手法は臨床で広く利用されている既存の MRI パルスシーケンスを使用して撮像可能であるが、撮像時間が長く、撮像方法も煩雑であるという問題がある。そのため現在は、多断面多時相の揺動 MR データをより短時間で簡便に取得可能な新たなパルスシーケンスの開発を進めている。

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 12 件)

Kitanaka A, Miyati T, Ohno N, Kan H, Mase M, Kobayashi S, Gabata T, Hemodynamic Independent Analysis of ΔADC in Brain Using Diffusion and Perfusion MRI, Med Imag & Infor Sci, 2016;33:7-11. 査読有

DOI: <http://doi.org/10.11318/mii.33.vii>
Ohno N, Miyati T, Kobayashi S, Gabata T, Modified Triexponential Analysis of Intravoxel Incoherent Motion for Brain Perfusion and Diffusion, J Magn Reson Imaging, 2016;43:818-823. 査読有

DOI: 10.1002/jmri.25048

Ueda Y, Takahashi S, Ohno N, Kyotani K, Kawamitsu H, Miyati T, Aoyama N, Ueno Y, Kitajima K, Kawakami F, Okuaki T, Tsukamoto R, Yanagita E, Sugimura K, Triexponential function analysis of diffusion-weighted MRI for diagnosing prostate cancer, J Magn Reson Imaging, 2016;43:138-148. 査読有

DOI: 10.1002/jmri.24974

Ohno N, Miyati T, Current status of fluctuation magnetic resonance imaging, Med Imag & Infor Sci, 2015;32:33-36. 査読有

DOI:

<http://doi.org/10.11318/mii.32.xxxiii>

Ohno N, Mase M, Miyati T, Osawa T, Alperin N, Kasai H, Hiratsuka S, Kawano M, Shibamoto Y, Kobayashi S, Gabata T, Matsui O, Dynamic changes in apparent diffusion coefficient of white matter and ventricular system during cardiac cycle in idiopathic normal pressure hydrocephalus, Med Imag & Infor Sci, 2015;32:47-53. 査読有

DOI:

<http://doi.org/10.11318/mii.32.xlvi>

Ohno N, Miyati T, Yamashita M, Narikawa M, Quantitative assessment

of tissue perfusion in hepatocellular carcinoma using perflubutane dynamic contrast-enhanced ultrasonography, *Diagnostics*, 2015;5:210-218. 査読有

DOI: 10.3390/diagnostics5020210

Takanaga M, Miyati T, Ohno N, Kawashima H, Hayashi N, Matsuura Y, Gabata T, Simultaneous T2 and biexponential diffusion analysis in breast lesion, *Med Imag & Infor Sci*, 2015;32:1-7. 査読有

DOI: <http://doi.org/10.11318/mii.32.1>

Kan H, Miyati T, Mase M, Osawa T, Ohno N, Kasai H, Arai N, Kawano M, Shibamoto Y, Dynamic state of water molecular displacement of the brain during the cardiac cycle in idiopathic normal pressure hydrocephalus, *Comput Med Imaging Graph*, 2015;40:88-93 査読有

DOI:

10.1016/j.compmedimag.2014.12.004

Ohno N, Miyati T, Kasai H, Arai N, Kawano M, Shibamoto Y, Kobayashi S, Gabata T, Matsui O, Evaluation of perfusion-related and true diffusion in vertebral bone marrow: a preliminary study, *Radiol Phys Technol*, 2015;8:135-40. 査読有

DOI: 10.1007/s12194-014-0301-2

Kan H, Miyati T, Kasai H, Arai N, Ohno N, Mase M, Shibamoto Y, Transfer characteristics of arterial pulsatile force in regional intracranial tissue using dynamic diffusion MRI: A phantom study, *Magn Reson Imaging*, 2014;32:1284-9. 査読有

DOI: 10.1016/j.mri.2014.08.026

野田知寛, 宮地利明, 大野直樹, 笠井治昌, 荒井信行, 依光理沙, 川野誠, 芝本雄太, 腰椎椎体における拡散尖度解析, *医用画像情報学会雑誌*, 2014; 31: 24-27. 査読有

DOI: <http://doi.org/10.11318/mii.31.24>

清水俊宏, 宮地利明, 大野直樹, 小島敏典, 若山卓也, 子宮頸癌における triexponential 関数を用いた拡散解析, *医用画像情報学会雑誌*, 2014; 31: 54-59. 査読有

DOI: <http://doi.org/10.11318/mii.31.54>

[学会発表](計 19 件)

Ishida S, Miyati T, Ohno N, et al., Gabata T, Verification of Dynamic ADC Change Due to Blood Flow using Cranial MRI-Phantom, 101st RSNA Meeting, Chicago (USA), 2015 年 11 月 29 日 ~ 2015 年 12 月 4 日.

Ishida S, Miyati T, Ohno N, et al.,

Evaluation of Intracranial Condition in Head-down Tilt Posture using Magnetic Resonance Imaging, 101st RSNA Meeting, Chicago (USA), 2015 年 11 月 29 日 ~ 2015 年 12 月 4 日.

Ohno N, Invited lecture in Picardie Jules Verne University Amiens University Hospital, Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus: Temporal Changes in ADC during Cardiac Cycle, Amiens (France), 2015 年 9 月 15 日.

Ishida S, Miyati T, Ohno N, et al., Influence of Blood Flow on Intracranial Water Fluctuation: A Phantom Study, ISMRM 23rd Annual Meeting & Exhibition, Toronto (Canada), 2015 年 5 月 30 日 ~ 2015 年 6 月 5 日.

大野直樹, 宮地利明, 他, IVIM in Brain using Novel Triexponential Analysis, 第 71 回日本放射線技術学会総会学術大会, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市), 2015 年 4 月 16 日 ~ 2015 年 4 月 19 日. 石田翔太, 宮地利明, 大野直樹, 他, Blood-flow Effect on Water Fluctuation in Brain Using Original Phantom, 第 71 回日本放射線技術学会総会学術大会, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市), 2015 年 4 月 16 日 ~ 2015 年 4 月 19 日.

Ohno N, Miyati T, et al., Novel Triexponential Analysis of Intravoxel Incoherent Motion for Brain Perfusion and Diffusion, 100th RSNA Meeting, Chicago (USA), 2014 年 11 月 30 日 ~ 2014 年 12 月 5 日.

Ohno N, Miyati T, et al., Integrated Phantom Analysis of Perfusion, Diffusion, and Fluctuation MRI, Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB, Milan (Italy), 2014 年 5 月 10 日 ~ 2014 年 5 月 16 日.

Takatsuji M, Miyati T, Ohno N, et al., Self Correction of Blood Flow Effect for Brain-Fluctuation MRI, Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB, Milan (Italy), 2014 年 5 月 10 日 ~ 2014 年 5 月 16 日.

Ohno N, Miyati T, et al., Intravoxel incoherent motion (IVIM) in vertebral bone marrow, ECR, Vienna (Austria), 2014 年 5 月 10 日 ~ 2014 年 5 月 16 日.

大野直樹, 宮地利明, 他, Development of cranial phantom for assessing intracranial condition, 第 70 回日本放射線技術学会総会学術大会, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市), 2014 年 4 月 10 日 ~ 2014 年 4 月 13 日.

高辻麻里奈, 宮地利明, 野田知寛, 大野直樹, 他, Restricted diffusion analysis

using kurtosis imaging in the lumbar vertebral bone marrow, 第 70 回日本放射線技術学会総会学術大会, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市), 2014 年 4 月 10 日 ~ 2014 年 4 月 13 日 .

高辻麻里奈, 宮地利明, 大野直樹, 他, 脳揺動 MRI における血流の影響の自己補正を目的とした心周期拡散解析, 第 70 回日本放射線技術学会総会学術大会, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市), 2014 年 4 月 10 日 ~ 2014 年 4 月 13 日 .

平塚真之輔, 宮地利明, 大野直樹, 他, 特発性正常圧水頭症のタップテスト前後における頭蓋内髄液の水分子揺動解析, 第 70 回日本放射線技術学会総会学術大会, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市), 2014 年 4 月 10 日 ~ 2014 年 4 月 13 日 .

Ohno N, Miyati T, Mase M, et al., Cerebrospinal Fluid Fluctuation in the Ventricular System in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus, 99th RSNA Meeting, Chicago (USA), 2013 年 12 月 1 日 ~ 2013 年 12 月 6 日.

Chigusa T, Miyati T, Ohno N, et al., Development of Cranial MRI-Phantom for Assessing Perfusion, Diffusion, and Fluctuation, 99th RSNA Meeting, Chicago (USA), 2013 年 12 月 1 日 ~ 2013 年 12 月 6 日.

Ohno N, Invited lecture in University of Miami, Cerebrospinal Fluid Fluctuation in the Ventricular System in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus, Miami (USA), 2013 年 11 月 28 日.

Ohno N, Invited lecture in University of Miami, Development of Cranial MRI-Phantom for Assessing Perfusion, Diffusion, and Fluctuation, Miami (USA), 2013 年 11 月 28 日.

Mase M, Miyati T, Ohno N, et al., Water molecular fluctuation in ventricles and brain tissue in normal pressure hydrocephalus, Hydrocephalus 2013 Athens, Athens (Greece), 2013 年 6 月 29 日 ~ 2013 年 7 月 2 日.

〔その他〕

ホームページ等

<http://miyatilab.w3.kanazawa-u.ac.jp>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

大野 直樹 (OHNO, Naoki)

金沢大学・保健学系・助教

研究者番号 : 30642219

(2)研究分担者
なし

(3)連携研究者
なし