

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24601009

研究課題名(和文)MRIによる頭蓋内環境の統合解析

研究課題名(英文)Integrative intracranial-condition analysis using MRI

研究代表者

宮地 利明(MIYATI, Tosiaki)

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号：80324086

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：頭蓋内環境を統合的に解析して評価するために、磁気共鳴イメージングを使用して脳における水分子の拡散や揺動、力学的特性および血流の機能情報を同時に取得して解析する手法(頭蓋内環境統合解析法)を開発した。この開発手法の正当性を独自のファントムによって実証した。頭蓋内環境統合解析法によって、より詳細かつ正確な頭蓋内の状態の情報を非侵襲的に評価可能であり、特発性正常圧水頭症の病態の解明に役立った。

研究成果の概要(英文)：To integratively analyze and evaluate the intracranial-condition, we developed a method for simultaneously obtaining functional information on diffusion and fluctuation of water molecules, biomechanical properties, and blood flow in brain using magnetic resonance imaging. We verified the validity of this method using an original phantom. The integrative intracranial-condition analysis-method made it possible to noninvasively assess more detailed and precise information on the intracranial state, and to assist in the clarification of idiopathic normal-pressure hydrocephalus.

研究分野：磁気共鳴医学・医学物理学・放射線技術学

キーワード：医療・福祉 脳・神経 脳神経疾患 磁気共鳴画像(MRI) バイオメカニクス 特発性正常圧水頭症 水分子揺動 脳血流

### 1. 研究開始当初の背景

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。これまで、磁気共鳴画像 (MRI) 診断装置によってこの頭蓋内環境の変化を非侵襲的に評価し、その有用性が報告されてきた。特に最近では 1) 頭蓋内コンプライアンスや頭蓋内圧などの頭蓋腔や脳の力学的特性、2) 脳の弾性、3) 水分子の拡散や揺動、4) 脳血流など、バイオメカニクスやハイドロダイナミクスの情報の定量評価が試みられている。しかし実際にはこれらの情報を一度の検査で取得することが困難であり、取得可能な生体情報量には限界があった。

### 2. 研究の目的

MRI 診断装置を用いて各種頭蓋内環境解析法を統合させながら新規の測定および解析手法を開発し、頭蓋内環境を総合的に評価するシステムを確立して臨床に利用することを目的としている。具体的には、先ず脳内水分子の拡散や揺動量、脳の力学的特性、脳血流量などを同時に測定する独自の MRI 手法を開発する。そして開発手法によって取得した情報を統合解析して、特発性正常圧水頭症例など頭蓋内環境が変化する疾患の病態の解明ならびに診断と頭蓋内環境の非侵襲的モニタリングに役立てることである。

### 3. 研究の方法

最初に MRI によって得られる脳内水分子の拡散や揺動量、脳の力学的特性、脳血流量の関係性を評価するために、独自の頭蓋内環境評価用ファントムを開発して解析するとともに健常ボランティアにおいても検討した。ファントムに関しては、硬質プラスチック円柱容器に円筒状のポリプロピレンフィルタを封入し、内部を 17 の精製水で満たして脳実質に見立てた。次にこの容器に接続したプログラマブルポンプによって脳動脈波形の拍動流とトリガ信号を発生させて、精製水を

スポンジ構造のフィルタ内腔に流入した。精製水はフィルタを通過後にフィルタ外腔に脳静脈血流のように流出し循環する構造とした。また脳血流の拍動に同期して髄液が頭蓋腔と脊髄腔を移動する圧代償機構を再現するために、フィルタ外腔にゴムキャップした樹脂製ノズルを設置し、終端に圧力センサを接続した。この頭蓋内環境評価用ファントムを使用して、内圧変化と MRI で測定した拍動周期における総模擬脳血流量 (tSCBF) および見かけの拡散係数 (ADC) の変化量、局所模擬脳血流量 (rSCBF) を比較した。tSCBF, ADC, rSCBF の測定には、各々 ECG-synchronized PC cine MRI, ECG-triggered single-shot diffusion EPI 法, pseudo continuous arterial spin labeling 法を使用した。また健常ボランティアの撮像と解析においても、ファントムと同様のパルスシーケンスと撮像条件で実施した。

次に脳内水分子の拡散や揺動量、頭蓋内または脳の力学的特性、脳血流量の情報を同時に取得できる手法を開発した。健常ボランティアにおいて ECG-triggered single-shot diffusion EPI 法 ( $b=0, 200, 1000\text{s/mm}^2$ ) を使用して脳を撮像し、 $b$  値の組み合わせを変えて ADC 画像を算出した。同時に pseudo continuous arterial spin labeling 法によって局所脳血流量 (rCBF) を測定し、この rCBF と  $0\text{ s/mm}^2$  および  $200\text{s/mm}^2$  の  $b$  値の組み合わせから求めた心周期の最大 ADC ( $\text{ADC}_{\text{peak}}$ ) の関係から  $\text{ADC}_{\text{peak}}$  を rCBF に換算した。また  $200\text{ s/mm}^2$  および  $1000\text{s/mm}^2$  の  $b$  値の組み合わせから求めた心周期の最小 ADC ( $\text{ADC}_{\text{bot}}$ ) から水分子拡散量を評価した。また低い  $b$  値と高い  $b$  値の組み合わせから求めた心周期の ADC 変化量 (ADC) によって水分子揺動量を評価した。この ADC は脳血流 (入力要素) を駆動力とする脳内水分子の揺動される度合い (出力要素) であるために、脳血流が影響すると同時に伝達要素である脳自体の力学的特性も関係することが予想される。そこで ADC を先の  $\text{ADC}_{\text{peak}}$  から換算した rCBF で除して血流の影響を除去する血流自己補正 ADC 解析法を開発した。さらにこの ADC を詳細に検証するために、組織の水分子拡散自体に依存しない normalized-ADC 解析法も開発した。

以上の開発手法を特発性正常圧水頭症例 (iNPH) に適用し、無症候性脳室拡大または脳萎縮例と健常ボランティアと比較検討した。

#### 4. 研究成果

頭蓋内環境評価用ファントムの拍動周期における内圧、ADC および tSCBF の変化は同期し、tSCBF による容積負荷が拍動周期の内圧上昇と水分子の揺動である ADC 変化を引き起こすことを確認できた。tSCBF と ADC は有意な正の相関を示し、rSCBF と ADC も同様の傾向を示した。拍動周期の ADC 変化量に及ぼす rSCBF の影響は、低い b 値の組み合わせほど大きくなった。ファントム内コンプライアンス (容積変化/圧力変化) を小さくするほど拍動周期の ADC 変化量が増加した。以上から開発したファントムは頭蓋内環境を再現しており、各種手法によって取得する機能情報の関係性が明らかになった。

次に人体においても、開発手法によって水分子の拡散と揺動量、頭蓋内および脳の力学的特性、脳血流量の独立した生体機能情報を一度に取得可能であった。従来はそれぞれの生体機能情報を取得するために別々に検査を行わなければならなかったため、本手法によって被験者の負担が大幅に軽減された。また健常ボランティアにおいて脳の水分子の揺動量が年齢とともに増加することも実証し、新たな脳年齢の指標となり得ることが判明した。

特筆する臨床成果として、iNPH 群における血流に依存しない血流自己補正後の前頭葉白質の ADC は、無症候性脳室拡大または脳萎縮群および健常ボランティア群と比較して有意に大きかった。一方、ADC<sub>peak</sub> によって評価した前頭葉白質の脳血流量は、全群間において有意な差が認められなかった。これは iNPH において水分子揺動の出力要素である

ADC が増加する原因が、入力である血流ではなく伝達要素である脳自体の力学的特性が変化するためであることを示しており、iNPH の病態を解明する上で意義深いものである。また、normalized-ADC 解析によって脳の全領域における水分子拡散に依存しない水分子揺動が評価可能になり、iNPH は前頭葉白質だけでなく第 3 脳室も水分子の揺動が

増加することも判明した。

以上のように本研究では、MRI による頭蓋内環境の非侵襲的モニタリング手法を複数開発し、独自のファントムによって検証しながらこれらを統合する撮像および解析手法を確立して iNPH などにおいて重要な臨床成果をあげた。

これらは次に示す論文や国際学術集会を中心に報告し、現在、複数の海外研究施設および国際学会から共同研究と招待講演の依頼が来ている。

今後は本研究の成果を活用しながら、全身における組織・臓器の環境恒常性と物性を評価可能な臨床用の重力 MRI 解析システムの構築を進めていきたい。

#### <引用文献>

Miyati T, Banno T, Mase M, Kasai H, Shundo H, Imazawa M, Ohba S, Dual dynamic contrast-enhanced MR imaging, *J Magn Reson Imaging*, 7: 230-235, (1997).

Miyati T, Mase M, Banno T, Kasuga T, Yamada K, Fujita H, Koshida K, Sanada S, Onoguchi M, Frequency analyses of CSF flow on cine MRI in normal pressure hydrocephalus, *Eur Radiol*, 13: 1019-1024, (2003).

Miyati T, Mase M, Kasai H, Hara M, Yamada K, Shibamoto Y, Soellinger M, Baltes C, Luechinger R, Noninvasive MRI assessment of intracranial compliance in idiopathic normal pressure hydrocephalus, *J Magn Reson Imaging*, 26: 274-278, (2007).

Ohno N, Miyati T, Mase M, Osawa T, Kan H, Kasai H, Hara M, Shibamoto Y, Hayashi N, Gabata T, Matsui O, Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: temporal changes in ADC during cardiac cycle, *Radiology*, 261: 560-565, (2011).

#### 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)

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*, 40: 88- 93, (2015).  
doi:

10.1016/j.compmedimag.2014.12.004

査読有

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*, 32: 1284-1289, (2014).

doi: 10.1016/j.mri.2014.08.026 査読有

Kan H, Miyati T, Mase M, Kasai H, Ohno N, Kawano M, Hara M, Shibamoto Y, Kitanaka A, Yorimitsu R, Hemodynamic-independent analysis of water molecules fluctuation in brain using MRI, *Med Imag & Infor Sci*, 27: 23-27, (2012). 査読有

Osawa T, Mase M, Miyati T, Kan H, Demura K, Kasai K, Hara M, Shibamoto Y, Yamada K, Delta-ADC (apparent diffusion coefficient) analysis in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus, *Acta Neurochir Suppl*, 114: 197-200, (2012).

doi: 10.1007/978-3-7091-0956-4\_38

査読無

[学会発表](計 18 件)

Ohno N, Miyati T, Kobayashi S, Gabata T, Matsui O, Novel triexponential analysis of intravoxel incoherent motion for brain perfusion and diffusion, 100th RSNA Meeting, 2014.12.3, McCormick Place, Chicago (USA)

Mase M, Miyati T, Ohsawa T, Yamada H, Ohno N, Kan H, Kasai H, Yamada K, Relationship between temporal changes of the regional apparent diffusion

coefficient and intracranial compliance in idiopathic normal pressure hydrocephalus, Hydrocephalus 2014 Bristol, 2014.9.6, Bristol University, Bristol (UK)

Ohno N, Miyati T, Chigusa T, Usui H, Alperin N, Hiratsuka S, Asano A, Kan H, Kobayashi S, Gabata T, Matsui O, Integrated phantom analysis of perfusion, diffusion, and fluctuation MRI, ISMRM 22nd Scientific Meeting and Exhibition, 2014.5.14, MiCo Convention Center, Milan (Italy)

Takatsuji M, Miyati T, Ohno N, Yoshizawa S, Noda T, Kobayashi S, Gabata T, Matsui O, Self correction of blood flow effect for brain-fluctuation MRI, ISMRM 22nd Scientific Meeting and Exhibition, 2014.5.14, MiCo Convention Center, Milan (Italy)

Hiratsuka S, Chigusa T, Miyati T, Ohno N, Usui H, Kan H, Kawano M, Gabata T, Matsui O, Development of cranial MRI-phantom for assessing perfusion, diffusion, and fluctuation, 99th RSNA Meeting, 2013.12.3, McCormick Place, Chicago (USA)

Noda T, Miyati T, Alperin N, Ohno N, Hamaguchi T, Takanaga M, Matsushita T, Gabata T, Matsui O, Fast phase-contrast cine-MRI for assessing intracranial condition, 98th RSNA Meeting, 2012.11.27, McCormick Place, Chicago (USA)

Ohno N, Miyati T, Mase M, Alperin N, Hara M, Shibamoto Y, Kasai H, Noda T, Gabata T, Matsui O, Normalized ADC in idiopathic normal pressure hydrocephalus, 98th RSNA Meeting, 2012.11.26, McCormick Place, Chicago (USA)

Ohno N, Miyati T, Mase M, Osawa T, Kasai H, Kan H, Hara M, Shibamoto Y, Kitanaka A, Asano A, Hamaguchi T, Iida H, Gabata T, Matsui O, Water amount independent analysis of fluctuated water molecules in idiopathic normal pressure hydrocephalus, ISMRM 20th Scientific

Meeting and Exhibition, 2012.5.7,  
Melbourne Convention & Exhibition  
Centre, Melbourne (Australia)

〔図書〕(計1件)

標準 MRI の評価と解析, 宮地利明 編, 7  
名の共著, 東京: オーム社, 240 (総ペー  
ジ数), (2012).

〔その他〕

ホームページ等

Miyati Laboratory ホームページ

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮地 利明 (MIYATI, Tosiaki)

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号: 80324086

(2) 研究分担者

間瀬 光人 (MASE, Mitsuhiro)

名古屋市立大学・医学研究科・准教授

研究者番号: 60238920