

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24年5月1日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591550

研究課題名（和文） 揺動MRイメージングによる脳局所のバイオメカニクス解析と臨床利用

研究課題名（英文） Analyses of regional brain biomechanics using fluctuation MR imaging and clinical application

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

研究成果の概要（和文）：脳血流によって脳組織中の水分子が揺り動かされることに着目した揺動磁気共鳴（MR：magnetic resonance）イメージング法を開発した。この揺動MRイメージング法を利用して脳局所におけるバイオメカニクスの情報を取得し、臨床検討を行った。本手法が非侵襲的に頭蓋内環境を評価可能であり、特発性正常圧水頭症の補助的診断法になり得ることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

We developed a fluctuation-magnetic resonance (MR) imaging, which was focused on the fluctuated water molecules in brain tissue due to the cerebral blood flow. We obtained regional biomechanical information of the brain using the fluctuation MR imaging, and applied that in clinical. We clarified that our method makes it possible to noninvasively assess the intracranial state, and to assist in the diagnosis of idiopathic normal-pressure hydrocephalus.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：磁気共鳴医学

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：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

1. 研究開始当初の背景

磁気共鳴画像（MRI）によって髄液循環障害、

血腫、脳腫瘍などの占拠性病変に伴う頭蓋内環境の変化は非侵襲的に評価され、その有用性が報告されてきた。特に最近では頭蓋内コ

ンプライアンスや頭蓋内圧、脳の弾性など、バイオメカニクスの情報の定量評価が試みられている。頭蓋内コンプライアンスの測定に関しては、我々が以前に開発した手法のように脳に流入出する血液による容積負荷を入力とし、それに同期した脳脊髄液の拍動の変化を解析することにより、頭蓋内全体のコンプライアンスを算出する方法がある。この方法の測定値は侵襲的に測定した値と良く一致するが、diffuse な病態、言い換えれば脳のどこを測っても大差がないと考えられるような病態にしか適応できず、本質的に異なっている脳局所の組織物性を評価することはできない。一方、脳局所の組織弾性を評価するために、外部から振動を与えることによって生じる変位を phase-contrast MRI で解析した報告もあるが、侵襲性が高い。また、空間分解能と測定精度も悪く、この方法はいくつか報告されているものの、臨床実用は極めて困難である。また、高密度のタグパルスを与えて非侵襲的に脳局所の物性評価を試みた報告もあるが単に組織の動きの測定結果を提示するにとどまっている。

そこで我々は、MRI で完全無侵襲に脳局所の新たなバイオメカニクスの情報を定量評価して臨床利用するために、世界で初めて局所脳揺動 MR イメージング法を開発して臨床評価を行った。

2. 研究の目的

本研究は、独自に開発した揺動 MR イメージング法によって脳局所におけるバイオメカニクスの情報を画像化し、新たな診断情報として利用することを目的とした。すなわち、脳血流の容積負荷により心周期において脳実質の伸展性・弾性が変化して水分子が揺り動かされることに着目し、ECG triggered multi-phase diffusion MRI から求めた各心時相における水分子拡散係数の変化量から組織の揺動変位量の画像を算出して、特発性正常圧水頭症などにおける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

揺動 MR イメージングを次の手順で行った。まず ECG triggered multi-phase diffusion MRI の撮像を行った。この際、各心時相において拡散傾斜磁場の振幅だけを変化させた画像を得た。続いて心周期における見かけの拡散係数の最大変化量 (ΔADC) を求めた。次に、b 値-信号強度曲線をピクセル単位で biexponential 関数フィッティングした後、q 空間上に変換し、その半値幅から各心時相における変位画像を作成した。この変位画像の心周期における最大変化量 (Δ 変位) を求めた。以上の ΔADC および Δ 変位を水分子揺動量と定義付けた。そして、水分子揺動量を、脳組織の水分子を揺り動かす driving force である局所脳血流量または心周期の頭蓋内容積変化および総脳血流量の最大変化量で正規化した。この際、局所脳血流量は arterial spin labeling 法の一手法である pCASL 法で測定した。また、心周期における頭蓋内容積変化および総脳血流量の最大変化量は phase-contrast cine MRI から得た大後頭孔レベルの髄液流量波形と動静脈血流量波形から算出した。

以上の手順で得た水分子揺動量を、健常例において検討するとともに、ファントム実験を行った。ファントム実験では、ヘモダイアフィルターを改良した独自のファントムを開発して、ファントム内の圧力を測定しながら周期的な容積負荷（脳血流に相当）によるファントム内水分子の揺動変化を計測した。また、特発性正常圧水頭症の水分子揺動量を、健常例および萎縮性脳室拡大と比較して臨床検討を行った。さらに特発性正常圧水頭症の標準的検査法であるタップテスト前後において、水分子揺動量の変化を検討した。

4. 研究成果

揺動 MR イメージングを世界で初めて成功させた。水分子揺動量は脳の領域において異なることが判明した。また、局所脳血流量に比例して水分子揺動量が有意に増加した。この結果から、水分子揺動量は血流に依存し、

局所脳血流量によって正規化することにより血流の影響を除去可能なことが判明した。また、局所脳血流量を driving force と定義した方が、頭蓋内容積変化と総脳血流量の心周期における最大変化量よりもロバスト性は高くなることが判明した。

ファントム実験においては、容積負荷によって水分子揺動量は変化することやファントム内圧力変化と水分子の揺動変化が同期することなど、水分子揺動の機序が明らかとなった。

特発性正常圧水頭症の検討に関しては、脳の前頭葉白質領域（ T_2 強調象で periventricular high intensity の箇所を除く）における水分子揺動量が、健常ボランティアおよび萎縮性脳室拡大と比較して有意に増加した。この事実から頭蓋内コンプライアンスが低下する特発性正常圧水頭症では、駆動力となる脳血流によって脳実質内の水分子が揺さぶられやすい状態にあることを示しており、本イメージング手法によって脳のバイオメカニクスの情報を得られることが判明した。

特発性正常圧水頭症のタップテスト前後における検討では、タップテスト陽性例において前頭葉白質領域の水分子揺動量がタップテスト後に有意に低下した。すなわちタップテストによって髄液を排除したために頭蓋内コンプライアンスが一時的に上昇し、そのため脳血流の頭蓋内容積負荷によって脳実質の水分子を揺り動かす力、すなわち揺動力がよりダンピングされるようになり、水分子の揺動量が低下すると考えられる。

以上より、揺動 MR イメージングが非侵襲的に頭蓋内環境を評価可能であり、特発性正常圧水頭症の補助的診断法になり得ることを明らかにした。

これらの成果は、次に示す論文や国際学術集会を中心に報告するとともに、海外で招待講演を2度行って極めて高い評価を得た。

現在、本研究を含めた各種頭蓋内環境解析法を統合させながら新規の解析手法を開発し、頭蓋内環境を総合的に評価するシステムの開発を進めている。そしてその成果を臨床に役立てて行きたい。

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)

- ① 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, *Medical Imaging and Information Sciences*, 27: 23-27, (2012), 査読有
- ② 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), 査読無
- ③ Demura K, Mase M, Miyati T, Osawa T, Hattori M, Kasai H, Hara M, Shibamoto Y, Yamada K, Changes of fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus, *Acta Neurochir Suppl*, 113:29-32, (2012), 査読無
- ④ 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), 査読有
- ⑤ Nakamura T, Miyati T, Kasai H, Ohno N, Yamada M, Mase M, Hara M, Shibamoto Y, Suzuki Y, Ichikawa K, Bulk motion independent analyses of water diffusion change in the brain during the cardiac cycle, *Radiol Phys Technol*, 2: 133-137, (2009), 査読有

[学会発表] (計 14 件)

- ① Miyati T, Analyses of brain hydrodynamics and biomechanics using MRI, Invited special lecture in University of Miami, 2012.2.8, University of Miami (USA)

- ② Kitanaka A, Miyati T, Hayashi N, Gabata T, Matsui O, Alperin N, Takanaga M, Hamaguchi T, Ohno N, Kan H, Asano A, Hemodynamically independent analysis of cerebral water fluctuation using diffusion and perfusion MRI, 97th RSNA Meeting, 2011.11.29, McCormick Place (USA)
- ③ Mase M, Osawa T, Miyati T, Ohno N, Demura K, Temporal changes of the regional apparent diffusion coefficient of the brain during cardiac cycle in idiopathic normal pressure hydrocephalus, Hydrocephalus 2011, 2011.9.6, Copenhagen University Hospital (Denmark)
- ④ Miyati T, Analyses of biomechanical properties of the brain using MRI, NeuroTalk 2011, 2011.5.25, Dalian World EXPO Center (China)
- ⑤ Kan H, Miyati T, Ohno N, Mase M, Kasai H, Hara M, Shibamoto Y, Yamada K, Kawano M, Dynamic state of water molecular displacement of the brain during the cardiac cycle in idiopathic normal pressure hydrocephalus, ISMRM 19th Scientific Meeting and Exhibition, 2011.5.10, Palais des Congres de Montreal Convention Center (Canada)
- ⑥ Kan H, Miyati T, Mase M, Hara M, Kawano M, Shibamoto Y, Kasai H, Arai N, Kitanaka A, Yorimitsu R, Regional biomechanical property of intracranial tissue using dynamic diffusion MRI: a phantom study, ISMRM 19th Scientific Meeting and Exhibition, 2011.5.10, Palais des Congres de Montreal Convention Center (Canada)
- ⑦ Mase M, Demura K, Osawa T, Hattori M, Kasai H, Miyati T, Analysis of diffusion tensor magnetic resonance images in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus before and after tap test, 14th International Conference On Intracranial Pressure And Brain Monitoring, 2010.9.13, University of Tuebingen (Germany)
- ⑧ Kan H, Miyati T, Alperin N, Lee SH, Kasai H, Mase M, Hara M, Shibamoto Y,

Ohno N, Kawano M, Yamada K, Hemodynamic-independent analysis of fluctuated water molecules in brain using MRI, 24th International Congress and Exhibition (CARS 2010 Computer Assisted Radiology and Surgery), 2010.6.23, University Medical Center (Switzerland)

- ⑨ Mase M, Demura K, Osawa T, Hattori M, Kasai H, Miyati T, Yamada K, Changes of fractional anisotropy (FA) and apparent diffusion coefficient (ADC) in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus, 5th international hydrocephalus workshop, 2010.5.22, Creta Maris Convention & Golf Resort (Greece)
- ⑩ Kan H, Miyati T, Mase M, Kasai H, Hara M, Shibamoto Y, Yamada K, Kawano M, Sakurai R, Regional delta-diffusion analysis of the brain during cardiac cycle in idiopathic normal-pressure hydrocephalus, 95th RSNA Meeting, 2009.12.1, McCormick Place (USA)

〔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

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 MITSUHIITO)
 名古屋市立大学・医学研究科・准教授
 研究者番号：60238920