

頰椎における Diffusion Tensor MRI パラメーターの  
正常値についての検討

氏名 茶川 一樹

所属 山口大学大学院医学系研究科

システム統御医学系専攻 整形外科学分野

平成28年 1月

## 目次

1. 要旨	1
2. 研究の背景	2
3. 目的	3
4. 方法	4
(1) 対象	4
(2) 方法	4
(3) 解析	4
5. 結果	5
6. 考察	6
7. 結語	7
8. 図	8
9. 表	14
10. 参考文献	15
11. 謝辞	16

# 1. 要旨

Diffusion Tensor MRI (以下 DTI) とは、白質神経線維など方向性を有する生体構造に生じる水分子の制限された拡散に着目し、その異方性をテンソル解析を用いて捉える MRI 撮像法である。

【目的】DTI が圧迫性頸髄症の客観的機能評価の手段となりうるかを検討する上で、必要となる DTI パラメーターの正常値を求めること。

【対象と方法】対象は健常者 31 例 (男性 13 例、女性 18 例)、平均年齢 46.0 歳であった。MRI : PHILIPS 社の Achieva 3.0Tesla、解析ソフト : Fiver Track パッケージ、撮像法 : SE 型 Single Shot EPI 法を使用した。DTI パラメーターとして、拡散の大きさを表す Apparent Diffusion Coefficient (以下 ADC) と拡散異方性の強さを表す Fractional Anisotropy (以下 FA) を頸椎の各椎間板高位別 (C1/2~C6/7) に測定し、さらに年代別・性別の比較を行った。

【結果】axial 像での測定が最も安定し再現性のある値が得られ、ADC 値は平均  $1.06 \pm 0.09 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$  であり、FA 値は平均  $0.68 \pm 0.05$  であった。概ね安定した値が得られたが、頸椎下位レベルほど ADC は増加、FA は低下する傾向にあった。年代別に比較した結果、ADC 値は 40 歳以下 (n=15) と比較し 40 歳以上 (n=16) で有意に高値であった。FA 値は統計学的な差は認めなかったが、高齢になるほど低下する傾向にあった。男女間の比較では、有意差は認めなかったが、女性において ADC は高値、FA は低値となる傾向にあった。

【考察】圧迫性頸髄症に対する術前後の比較など DTI の報告は散見されるも、パラメーターの正常値についての記載は少ない。周囲軟部組織や撮影環境の影響を受けやすいことが原因の 1 つと考える。axial 像で測定することで比較的安定した値が得られ、過去の正常値の報告とほぼ同等であった。また過去の報告と同様、加齢に伴って ADC は上昇し FA は低下する傾向にあった。さらに本研究によって、DTI 評価時には年齢・性別を考慮する必要があることが示唆された。各椎間板レベルで測定を行うことで、障害高位の診断や電気診断との対比など客観的評価に有用であり、DTI が圧迫性頸髄症の機能的評価法の 1 つとなることが期待される。

## 2. 研究の背景

Diffusion Tensor Imaging (以下 DTI) とは、脳や脊髄白質の詳細な構造を表すこと可能な、比較的新しい Magnetic Resonance Imaging (以下 MRI) 撮像法である。この撮像法によって、生体内での白質領域の視覚化を補助し、その異方性を定量化することができる [1]。DTI はテンソル解析によって作成され、テンソルとは、白質神経線維など方向性を有する生体構造に生じる水分子の制限された拡散に着目し、その異方性を捉えることができる多線形ベクトル変数である [2]。

DTI の結果は、Apparent Diffusion Coefficient (以下 ADC) と Fractional Anisotropy (以下 FA) の主に 2 つのパラメーターによって定量化される。ADC とは、見た目の拡散係数であり、方向に関わりなく組織の全体的な拡散の大きさを意味し、FA とは、拡散異方性の強さを意味し、組織内の異方性を有する拡散を 0 から 1 の範囲で相対的な値として表される。

Mamata らは、神経線維の障害においては、髄鞘が破壊され、通常制限されていた方向へ水分子の拡散が増加、すなわち拡散異方性が失われるため、ADC が増加し FA が減少すると報告している [3]。脊髄白質は、頭尾側方向に規則的に配列した神経線維束から構成され、この脊髄白質内で、高い異方性を有する軸索に沿って水分子は拡散する。このため、脊髄評価における DTI の有用性が支持される。

頸髄評価における DTI パラメーターの有用性を示唆する論文は散見されるも [1,4,5]、これらパラメーターの正常値に関する報告は少ない。頸髄の評価方法として、DTI を標準的に使用するためには、より詳細にこれらの正常値を研究することが重要である。

### 3. 目的

この研究の目的は、DTI パラメーターの正常値の正確性を調査し、頸髄症患者の確定診断におけるパラメーターの有用性を検討することである。また、圧迫性頸髄症において、DTI が客観的な機能評価法となりうるかを今後検討する予定であり、今回は第一段階として、健常者での DTI パラメーター正常値を測定・評価した。

## 4. 方法

この研究は、施設内倫理委員会の承認を得て、ヘルシンキ宣言の信条に固守しました。

### (1) 対象

2010年から2013年に頸椎MRIを撮影した、計31人の健常者をこの研究の対象とし、男性13人、女性18人、年齢は23から87歳、平均年齢は $46.0 \pm 18.8$ 歳であった。インフォームドコンセントはMRI撮影前に、全員に行い同意を得ており、倫理的承認は、施設内研究倫理審議会から得られました。インフォームドコンセントの得られた全ての対象者が、MRI禁忌の条件は有しておらず、脊髄症・神経根症の症状は有していなかった。

### (2) 方法

16-channel neurovascular coilを備えた3-T MRI (Philips Achieva, Philips Medical System, Eindhoven, The Netherlands)を全例に使用した。プロトコールはT1・T2を含み脊椎・脊髄の形態を評価するため、従来のシーケンスを用いた。DTIのデータはSE-type Single-Shot EPI法にて得られた。撮像パラメーターは以下の通りである (TE, 69 ms; TR, 9,079 ms; number of slices, 30; interslice gap, 0 mm; band width, 1,711.8 Hz/pixel; voxel size, 1.79×1.42×4.00 mm; acquisition matrix, 112×140; and number of excitation, 4)。b値は0と700 s/mm<sup>2</sup>とし画像を得た。C1/2～C6/7までの各頸椎レベルのaxial像よりDTIパラメーター (ADC・FA)を測定した。

図1のように、最も安定した値の得られたaxial像を用いて、C1/2～C6/7までの各椎間レベルで脊髄内のADCとFAを測定した。DTIは同時に複数スタックのイメージをとることができないので、脊髄症の好発部位であるC4/5レベルを中心に個々のスライスを作成した (図1A)。関心領域は脊髄axial像内にマニュアルで設定、安定した値を得るため、脊髄辺縁は含まなかった (図1B-E)。

### (3) 解析

対象を、調査時年齢に基づき41歳以上 (n=16)と40歳以下 (n=15)、また性別にて男性 (n=13)と女性 (n=18)の、2つのグループに分けた。t検定を用いて、グループ間の値の比較を行い、p値5%以下を統計学的に有意差ありとした。また、スピアマン順位相関係数テストとピアソン相関係数テストにて、各値の関係を調査した。同様に、p値5%以下を統計学的に有意差ありとした。最後にC1/2を基準とした、各椎間でのパラメーターのパーセンテージでの推移を調査した。

## 5. 結果

ADC と FA の値は axial 像で最も安定しており、図 2A・B にて 31 人の健常者での ADC と FA それぞれの推移を示した。ADC の平均値は  $1.06 \pm 0.09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$  であり、FA の平均値は  $0.68 \pm 0.05$  であった。

健常者での平均 ADC 値とその標準偏差の推移を図 3A に示した。全体的に安定した値が得られたが、下位頸椎レベルにいくにしたがい増加傾向にあった。図 3B のように、平均 FA 値は概ね安定した値が得られた。

次に、我々は ADC と FA の正常値を年齢によって比較した。ADC 値は 40 歳以下と比較し 41 歳以上で統計学的に有意に高値であった ( $p=0.04$ 、図 4A)。スピアマン順位相関係数テストでは、ADC 値は年齢と正の相関関係を示した ( $p=0.02$ 、図 4B)

FA 値は年齢によるグループ間での有意差は認めなかった ( $p=0.07$ 、図 4C)。スピアマン順位相関係数テストでは、FA 値と年齢に弱い負の相関関係を認めたが、統計学的に有意ではなかった ( $p=0.14$ 、図 4D)。ピアソン相関係数テストにおいて、ADC と FA の値に弱い負の相関関係を認めた。しかし、統計学的に有意ではなかった ( $p=0.07$ 、図 4E)。さらに、ADC 値は女性においてより高い傾向にあったが、男女間での有意差は認めなかった ( $p=0.24$ 、図 4F)。FA 値も男女間における統計学的に有意な差は認めなかった ( $p=0.051$ 、図 4G)。男女間での年齢による有意差を認めなかったことを追記する (図 5)。

C1/2 レベルでの正常値を基準とした ADC の平均パーセンテージとその標準偏差の推移を図 6A に示し、FA も同様に図 6B に示した。両パラメーターともに安定した値を示した。

## 6. 考察

DTIによる圧迫性頸髄症の術前後のパラメーターの値を比較した過去の研究は散見されるも[1,4,5]、正常値についての報告は少ない。健常者でのADCとFAの平均値を求める上で、撮像環境や個体差の影響を受けやすいことが原因と考えられるが[3,5]、われわれは安定し過去の報告[3,6,7]と同等な正常値を得ることができた(表1)。

Mamataらは健常者において、年齢とともにADCは増加する一方、FAは減少すると報告した[3]。本研究においては、過去の報告と同様にADCは40歳以下と比較し41歳以上で有意に高値であったが、FAでは有意差は認めず、男女間での統計学的傾向も指摘できなかった。症例数の増加により、新たな傾向が出現することが期待される。

Faconらは、健常症例であっても、年齢、測定部位、画像装置、撮像法によりパラメーターの値が影響されることから、正確な測定値が得られにくいと報告した[5]。われわれの研究では、おそらくこれらの要因のため、若干過去の報告の値とは異なっていたが、比較的安定し再現性のある値を得ることができた。個体差を修正するためには、過去の報告で述べられているように[8]、正常部分との比較検討が必要である。

DTIの有用性を示すいくつかの報告がある。例えば、Mamataらは、頸髄症の初期段階においてADCが増加しFAが減少すると報告[3]、Faconらは、急性期の脊髄病変を見つける上でFAの変化が非常に有用と報告した[5]。Seiらは、ADCとFAが、Japanese Orthopedic Association Cervical Myelopathy Evaluation Questionnaireのいくつかの項目と相関関係にあり、頸髄症の重症度を定量化できる可能性を報告[8]、Wadaらは、術前のFAが保たれていることが、良好な手術成績の指標となりえると報告した[1]。このように、DTIは圧迫性頸髄症の初期評価や手術適応と決定する上で、非常に有用と思われる。さらに、頸椎症性脊髄症(以下CSM)の重症度を定量化し評価することが、DTIでは可能である。

本研究で得られたADCとFAの正常値は、各椎間レベルのaxial像で、安定し再現性のある値が得られ、異常値と比較する上でも容易なものであった。したがって、われわれの研究は正常値の確立に寄与するものと考えられる。さらに、この研究結果は、DTIパラメーターを評価する上で年齢と性別を考慮することが重要であることを示し、各椎間レベルで測定することで、障害レベルの診断に有用であることが示唆された。パラメーターを正常値と比較すると、より正確なCSMの診断に役立つと考える。より多くの健常者もしくは患者のデータを得て、これらの結果をさらに研究していくことが必要である。



## 7. 結語

本研究では、DTI パラメーターの正常値が健常者において確認され、両者は安定しており再現性のあるものであった。本法の患者評価における有用性が示唆された。今回の被験者間では、ADC の年齢による比較でのみ有意差を認めたが、このように、頸髄症を評価する上で年齢を考慮することは重要と考える。障害高位診断のためには、各椎間レベルで正常値と比較することもまた重要と思われる。

## 8. 図

図 1 : MRI 撮像法

図 1A : Anatomical scan (T2-weighted fast spin echo image)

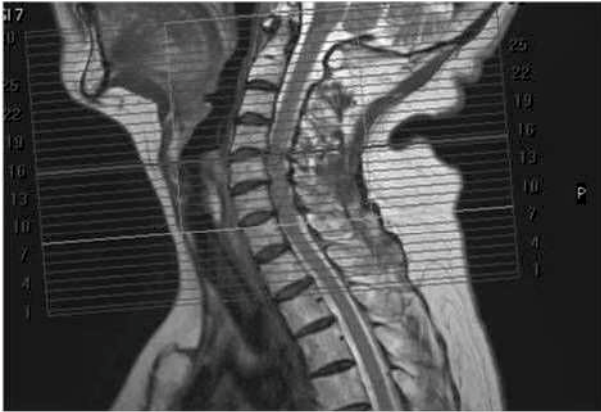


図 1B : Apparent diffusion coefficient (ADC map; axial view)

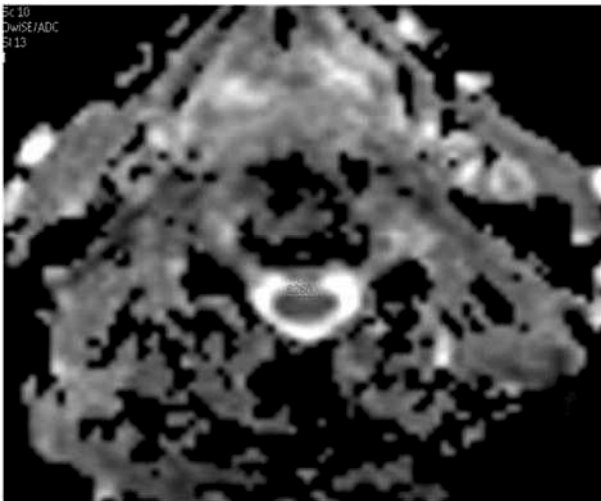
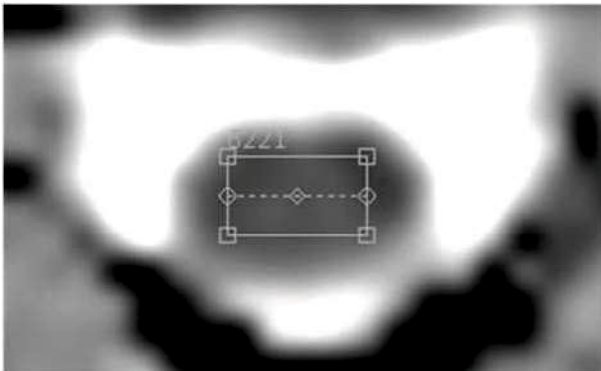
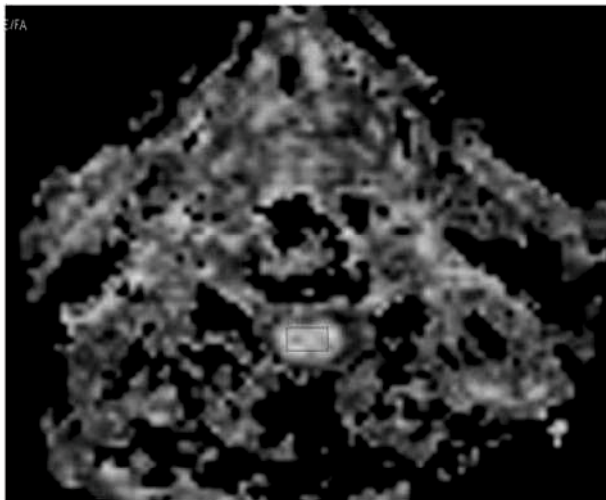


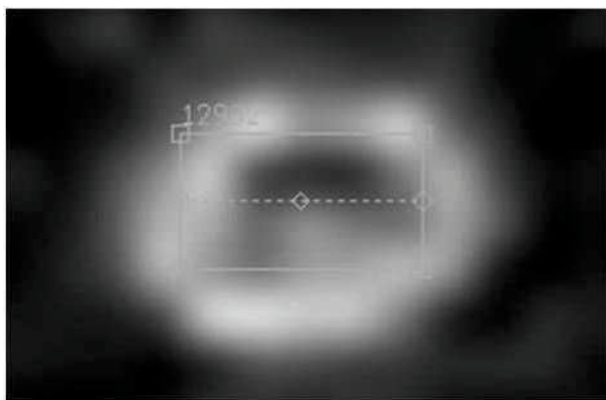
図 1C : ADC (region of interest)



☒ 1D : Fractional anisotropy (FA map; axial view)

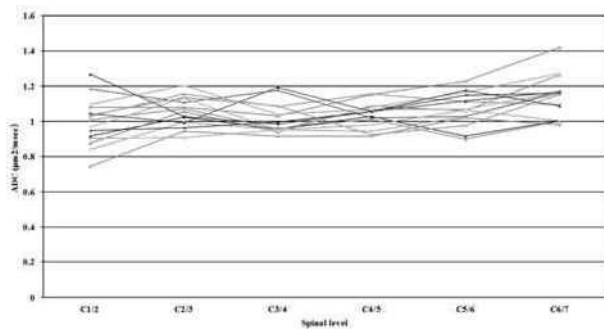


☒ 1E : Fractional anisotropy (region of interest)

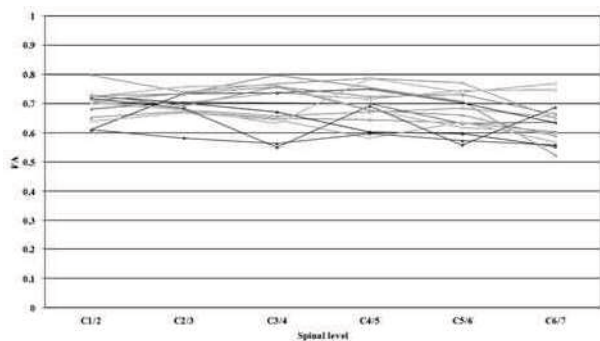


☒ 2

☒ 2A : Apparent diffusion coefficient (ADC) in 31 healthy adults; mean ADC= $1.06 \pm 0.09 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sec

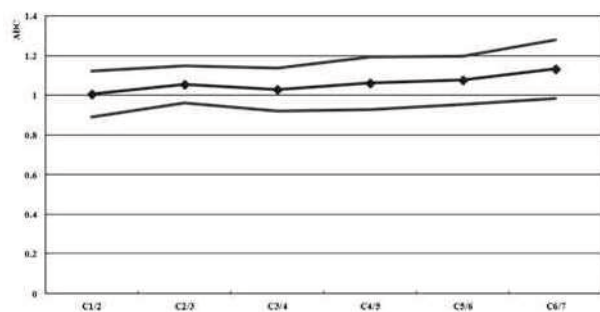


☒ 2B : Fractional anisotropy (FA) in 31 healthy adults; mean FA=0.68±0.05



☒ 3

☒ 3A : Apparent diffusion coefficient (ADC) (mean±standard deviation [SD])



☒ 3B : Fractional anisotropy (FA) (mean±SD)

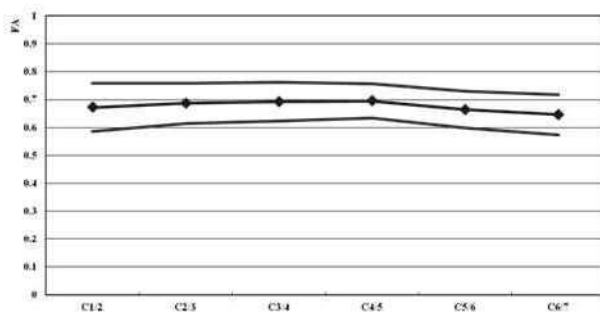


図 4

図 4A : ADC 値は 40 歳以下と比較し 41 歳以上で統計学的に有意に高値であった ( $p=0.04$ )。

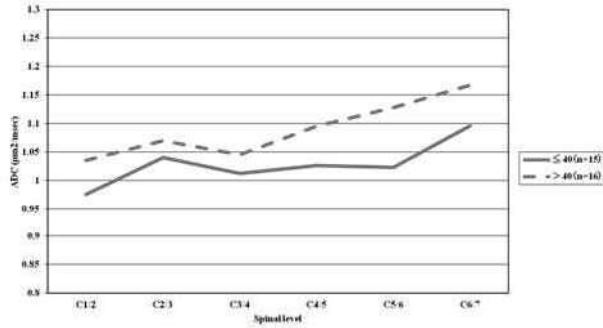


図 4B : スピアマン順位相関係数テストでは、ADC 値は年齢と正の相関関係を示した ( $p=0.02$ )。

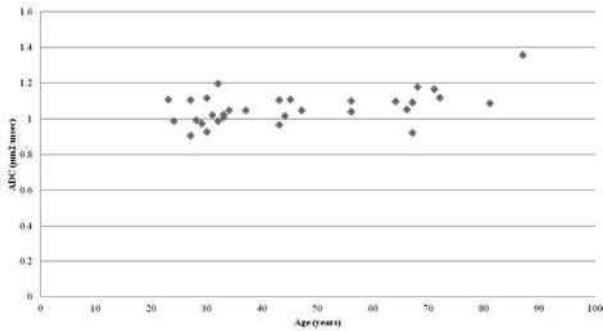


図 4C : FA 値は年齢によるグループ間での有意差は認めなかった ( $p=0.07$ )。

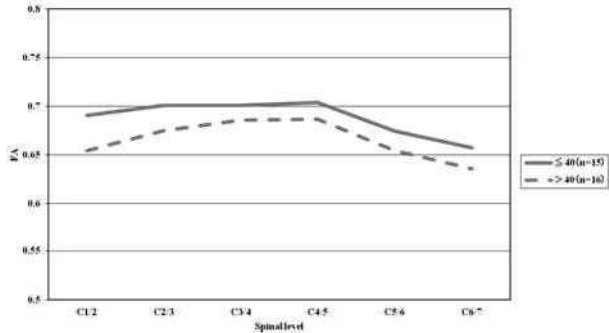


図 4D : スピアマン順位相関係数テストでは、FA 値と年齢に弱い負の相関関係を認めた  
が、統計学的に有意ではなかった ( $p=0.14$ )。

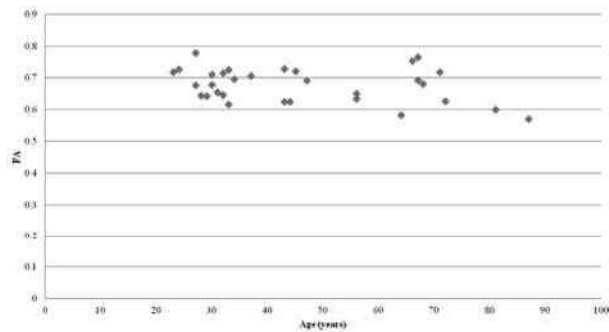


図 4E : ピアソン相関係数テストにおいて、ADC と FA の値に弱い負の相関関係を認め  
た。しかし、統計学的に有意ではなかった ( $p=0.07$ )。

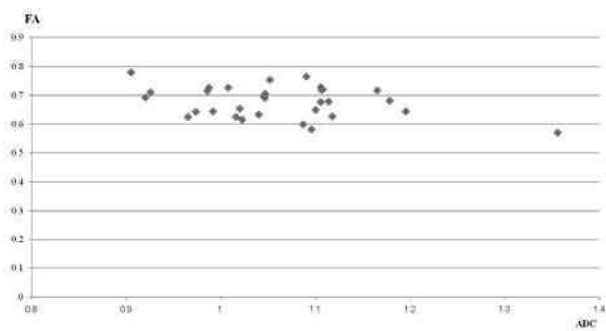


図 4F : ADC 値は女性においてより高い傾向にあったが、男女間での有意差は認めなかつ  
た ( $p=0.24$ )。

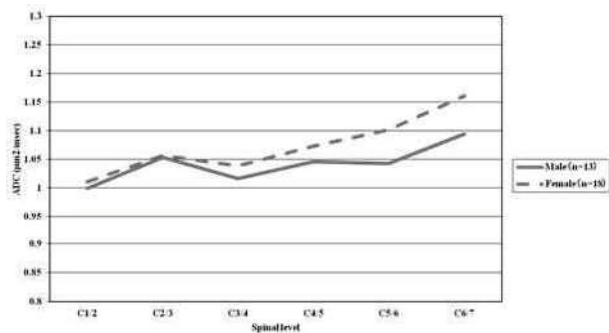


図 4G : FA 値も男女間における統計学的に有意な差は認めなった ( $p=0.051$ )。

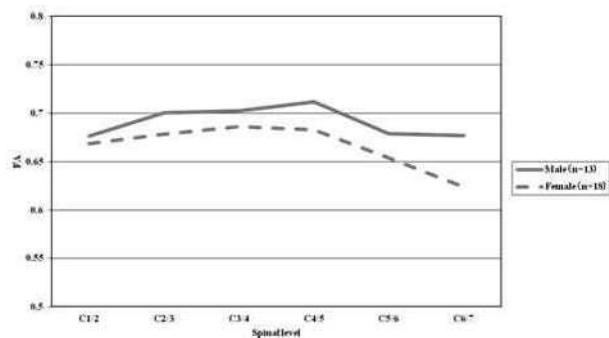


図 5 : 男女間での年齢による有意差を認めなかった。

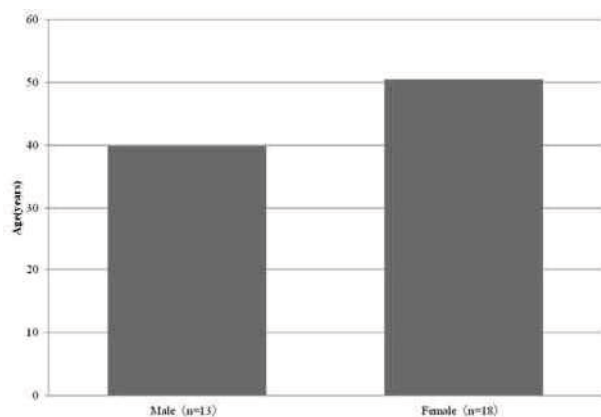


図 6

図 6A : Percentage of apparent diffusion coefficient (ADC)

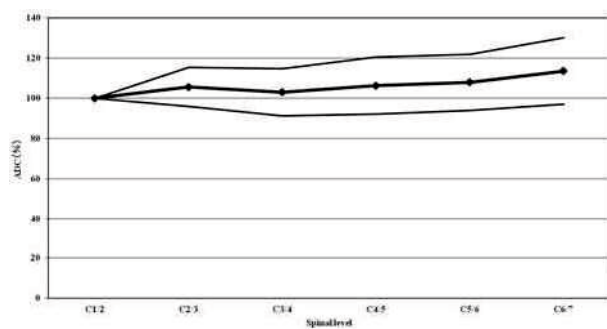
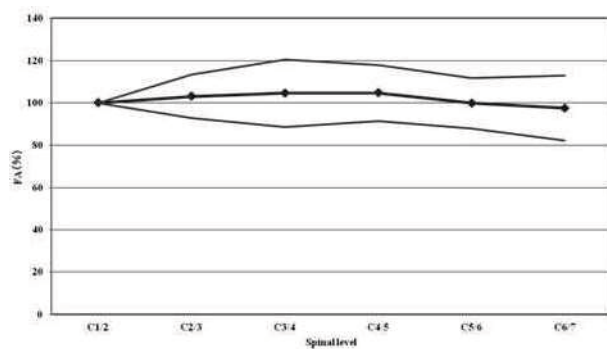


図 6B : Percentage of fractional anisotropy (FA).



## 9. 表

表 1 : ADC 値と FA 値の他の文献との比較

Literature	Number of cases	ADC ( $\mu\text{m}^2/\text{msec}$ )	FA
Mamata H et al. J Magn Reson Imaging. 2005 [3]	11	0.75–0.81	0.66–0.75
Xiangshui M et al. Clin Radiol. 2010 [6]	21	$0.78 \pm 0.08$	$0.72 \pm 0.02$
Tkashima et al. Journal of Spine Research. 2011 [7]	10	1.03	0.64
This study	31	$1.06 \pm 0.09$	$0.68 \pm 0.05$



## 10. 参考文献

1. Wada A, Oda K, Kitagaki H, et al. Diffusion weighted and diffusion tensor imaging of the spinal cord. *Sekitui Sekizui* 2008;21:100-78.
2. Fujiyoshi K, Yamada M, Nakamura M, et al. In vivo tracing of neural tracts in the intact and injured spinal cord of marmosets by diffusion tensor tractography. *J Neurosci* 2007;27:11991-8.
3. Mamata H, Jolesz FA, Maier SE. Apparent diffusion coefficient and fractional anisotropy in spinal cord: age and cervical spondylosis-related changes. *J Magn Reson Imaging* 2005;22:38-43.
4. Aota Y, Niwa T, Uesugi M, Yamashita T, Inoue T, Saito T. The correlation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in cervical compression myelopathy with neurologic and radiologic severity. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008;33:814-20.
5. Facon D, Ozanne A, Fillard P, Lepeintre JF, Tournoux-Facon C, Ducreux D. MR diffusion tensor imaging and fiber tracking in spinal cord compression. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:1587-94.
6. Xiangshui M, Xiangjun C, Xiaoming Z, et al. 3 T magnetic resonance diffusion tensor imaging and fibre tracking in cervical myelopathy. *Clin Radiol* 2010;65:465-73.
7. Takashima H, Takebayashi Y, Yoshimoto S, Tuda H, Terashima Y, Yamashita T. Diffusion tensor imaging in cervical spinal cord by 3T MRI. *J Spine Res* 2011; 2;3:530.
8. Sei A, Kitajima M, Fujimoto T, et al. MR diffusion tensor imaging in cervical myelopathy. *Sekizui Kinou Shindangaku* 2009;31:65-9.

## 1 1. 謝辞

最後に、この論文作成のためご指導頂いた田口敏彦教授、寒竹司先生、山口大学整形外科の先生方、セントヒル病院院長西嶋雋嘉先生、ご支援頂きました放射線技師のみなさん、またボランティアで撮影にご協力頂いた皆様に、厚く御礼を申し上げたいと思います。ありがとうございました。