



像法<sup>4)</sup>などでは、定量性に乏しいという欠点が存在する。また、造影剤を使用した場合患者にとって侵襲のある検査となってしまう。本研究は、超高磁場（3テスラ）拡散強調MRIを用いて、片側急性視神経炎および片側慢性視神経症における軸索機能の変化を非侵襲的かつ定量的に評価することを目的とした。

拡散強調MRIは非侵襲的な神経線維の機能評価法で、神経内科や脳神経外科領域では既に臨床応用が進み、脳梗塞や脳腫瘍、多発性硬化症などの診療で広く用いられている。拡散強調MRIは水分子の生体内での「みかけの拡散」を扱うが（ここで「みかけの拡散」と呼ぶのは生体内での拡散には純粋な物理運動であるブラウン運動だけでなく、微小循環、軸索原形質流、細胞膜による制限なども含まれるからである）、「みかけの拡散」の総和と異方性が神経線維の機能評価指標として用いられる<sup>5)</sup>。今回の研究では視神経のtrace値を測定したが、trace値は「みかけの拡散」の総和を示す指標で、trace低値は「みかけの拡散」の制限、trace高値は「みかけの拡散」の上昇を示し、設定した関心領域内の微細構造を含めた軸索機能の変化を反映すると考えられている<sup>6)</sup>。今回対象とした患者は臨床所見から軸索炎症および軸索変性が存在すると考えられたため、それぞれの病態に応じたtrace値の変化が観察されるのではないかと推測された。

超高磁場磁気共鳴システムは画像のシグナルノイズ比を改善するが、同時に磁場の不均一に関連した画像の歪み（磁化率アーチファクト）の増強も引き起こす。視覚情報路の拡散強調MRIの研究を行うには、この磁化率アーチファクトが非常に大きな問題となる。Iwasawaら<sup>7)</sup>は磁化率アーチファクトを生じにくいスピネコーシーケンスを用いて、通常磁場で視神経疾患の「みかけの拡散」の評価を試みたが、スピネコーシーケンスは体動によるアーチファクトを生じやすく心拍同期を行っても正確な評価は難しいことを示した。Wheeler-Kingshottら<sup>8)</sup>は、磁化率アーチファクトが最大の欠点のシーケンスであるEPIシーケンスをあえて選択し、撮像法と撮像後の画像処

理に改良を加え「みかけの拡散」の評価を試みた。しかし、原画像のシグナルノイズ比の低下は著しく、画像処理によって補正を加えてもデータの信頼度には問題が残ると考えられる。今回の研究ではtrace値を正確に評価するための歪みの少ない画像を得る目的で、PROPELLERシーケンス<sup>9)10)</sup>に基づいた拡散強調MRIを用いた。PROPELLERシーケンスは高速スピネコーシーケンスを基にしているため、スピネコーシーケンスのように磁化率アーチファクトを軽減することが可能で、しかも独自のデータ取得法により体動によるアーチファクトも軽減出来るという利点がある。

神経線維の「みかけの拡散」を異方性も含めて定量的に評価する場合、拡散テンソルとして扱うのが一般的であるが、拡散テンソル解析を行うには拡散強調画像撮像の際に複雑に拡散強調傾斜磁場を組み合わせなければならず<sup>11)12)</sup>、それによるシグナルノイズ比の低下は避けられない。今回の研究で測定したtrace値は拡散テンソルの対角成分の和であるが、複雑な拡散強調傾斜磁場の組み合わせを用いなくても測定することが可能な指標である。

## 対象と方法

### 対象

片側急性視神経炎患者5名と片側慢性視神経症患者6名と正常被験者16名（男性6名、女性10名、19-71歳）を対象とした。患者の臨床所見を表1、表2にまとめて示す。急性視神経炎患者はステロイドパルス治療前の患者とし、慢性視神経症患者は発症後1年以上経過しているものを対象とした（最長3年）。全ての患者は患眼にのみ視力低下、視野障害を有しており、他眼は視力正常、視野正常であった。急性視神経炎患者においては5例中3例で患眼の視神経乳頭に眼底検査で視神経乳頭浮腫が観察された。残りの2例では患眼の視神経乳頭に眼底検査で異常は観察されなかった。慢性視神経症患者においては全例で患眼に視神経萎縮が眼底検査で観察された。全ての患者

表1 片側急性視神経炎患者の臨床所見

年齢	性別	診断	矯正視力 (患眼)	視野 (患眼)
34	F	球後視神経炎	20/2000	中心暗点
60	F	球後視神経炎	20/1000	耳上側島状視野
56	F	視神経乳頭炎	手動弁	中心暗点
43	M	視神経乳頭炎	20/1000	耳下側島状視野
23	F	視神経乳頭炎	20/60	中心暗点 下半盲

表2 片側慢性視神経炎患者の臨床所見

年齢	性別	診断	矯正視力 (患眼)	視野 (患眼)	発症から研究参 加までの年数
51	F	球後視神経炎	20/400	下半盲様暗点	2
53	F	圧迫性視神経症	手動弁	耳上側島状視野	3
62	M	圧迫性視神経症	20/2000	中心暗点 耳側半盲	1
39	F	外傷性視神経症	20/50	耳側半盲	1
60	M	外傷性視神経症	20/50	中心暗点	1
46	M	外傷性視神経症	20/25	中心暗点	3

において他眼の視神経乳頭は眼底検査で正常であった。全ての急性視神経炎患者の患側の視神経管内視神経は、通常MRI (STIR法) で健側視神経に比べ高い画像輝度を示した。被験者全員に研究内容を説明し、研究参加について書面にてインフォームドコンセントを得た。

### MRI撮影

General Electric社製 (Waukesha, Wisconsin, USA) Signa 3 Tesla磁気共鳴システムを用いた。冠状断拡散強調画像をPROPELLERシーケンスに基づき以下に記すパラメーターで撮像した。撮像条件に関しては、撮像野20 cm × 20 cm；画素数256 × 256；スライス厚5 mm；ETL12；TR4 s；TE72.7 ms；NEX3で撮像した。拡散強調傾斜磁場の大きさを表すb値は1軸あたり770

s/mm<sup>2</sup>で、拡散強調傾斜磁場の詳細なパラメーターは、磁場強度3.6 g/cm； $\delta$  19 ms； $\Delta$  29 msであった。拡散強調傾斜磁場の方向のパターンは、ベクトル(x, y, z) (xは左右方向, yは前後方向, zは上下方向に対応する) で表すと、(0, 0, 0), (0, 0, 1), (1, 0, 0), (0, 1, 0)の4パターンであった。冠状断拡散強調画像は、視神経管内の視神経の中間部で撮像された。視神経管内視神経は眼球運動の影響が無視できると考えられ、trace値の正確な評価に最適な部位と考えられた。1被験者あたりの撮像時間は17分であった。

### 関心領域の決定

Trace値測定のための関心領域の設定のために、得られた拡散強調画像から、3DAC (3-dimensional anisotropy contrast) 画像を作成した<sup>13)14)</sup>。

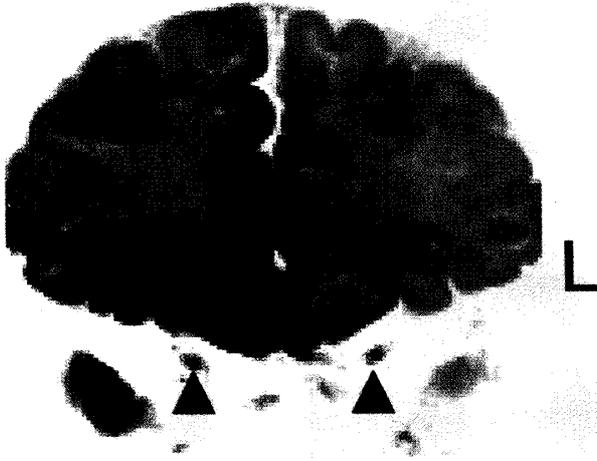


図1 ある正常被験者の視神経の冠状断3DAC画像を示す。3DAC画像では左右に走行する神経線維は赤で、前後に走行する神経線維は緑で、上下に走行する神経線維は青で強調される。3DAC画像によって視神経が緑で明瞭に描出されている(矢じり)。Lは患者にとっての左側を示す。

3DAC画像は神経線維の方向性を強調するため、全ての被験者において視神経が明瞭に描出された(図1)。全ての画像はほとんど歪みがなく、目的の関心領域を正確に決定するのに十分な高いコントラスト解像度を持っていた。それぞれの被験者の両側の視神経管内視神経において $2 \times 2$ ピクセルの大きさ(およそ $1.56 \times 1.56$  mm)で関心領域を決定した。

#### 統計学的解析

急性視神経炎と慢性視神経症のそれぞれについてtrace値を解析した。患者の患側部位群、患者の健側部位群、正常被験者群(正常被験者では両側視神経の平均値を比較に用いた)の3群間で、1元配置分散分析を用いてtrace値を比較した。多重比較にはシェッフエ法を用いた。すべての統計学的解析において、 $p$ 値5%未満を統計学的有意とした。

## 結 果

急性視神経炎においては、患者の患側の視神経の平均trace値(平均値 $\pm 1$ 標準偏差, $2.84 \pm 0.29 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )は、正常被験者の視神経の平均trace値( $3.34 \pm 0.30 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )に比べて有意に低かったが、患者の健側の視神経の平均trace値( $3.29 \pm 0.33 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )に比べて有意差はなかった(図2A)。健側の視神経と正常被験者の視神経の平均trace値の間にも有意差はなかった。

慢性視神経症においては、患側の視神経の平均trace値( $4.38 \pm 0.64 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )は、健側の視神経( $3.10 \pm 0.53 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )と正常被験者の視神経の平均trace値に比べて有意に高かった(図2B)。一方、患者の健側の視神経の平均trace値と正常被験者の視神経の平均trace値の間には有意差はなかった。

## 考 察

患者の視神経において、病態の違いがtrace値の変化の違いとして観察された。すなわち急性視神経炎においてはtrace低値が観察され、慢性視神経症においてはtrace高値が観察された。急性視神経炎患者においては軸索の炎症、慢性視神経症患者においては軸索の変性が起こっていたと考えられ、trace値の変化を測定することで、これらの病態を区別することが可能となると考えられる。急性視神経炎においては患者内で患側視神経と健側視神経のtrace値に有意差はなかったが、症例数が少ないためと考えられ、今後症例数を増やして検討を重ねる予定である。

今回の研究で示された水分子の拡散の変化は、視神経軸索の何らかの微細構造を含めた機能的変化を示していると考えられる。生体内では、細胞内と細胞外では拡散の大きさが著しく違うことが知られていて、細胞内では細胞膜や細胞内のmicrotubulesの存在や高分子と結合した水分子が多いなどの理由により拡散が非常に制限され、細胞外では構造物が疎であることや自由水が多いな

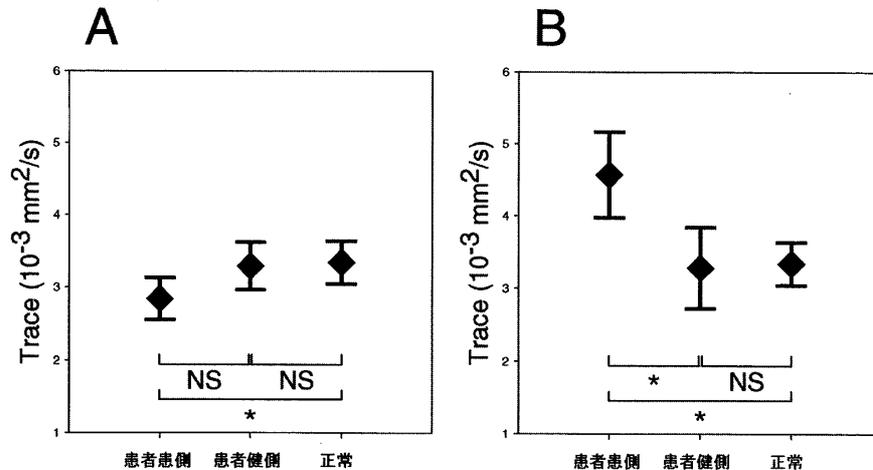


図2 患者および正常被験者における視神経の trace 値を示す。Aは急性視神経炎患者と正常被験者の比較、Bは慢性視神経症患者と正常被験者の比較である。Aにおいては、患者の患側視神経の trace 値は正常被験者の trace 値に比べて有意に低かった。患者の患側視神経と健側視神経の trace 値の間には有意差はなかった。Bにおいては、患者の患側視神経の trace 値は患者の健側視神経と正常被験者の trace 値に比べて有意に高かった。菱形および水平棒はそれぞれ平均値および±1標準偏差を示す。\*は統計学的有意差 ( $p$  値 5%未満) を示し、NSは統計学的有意差なしを示す。

どの理由により拡散が非常に大きい<sup>15)</sup>。生体内での「みかけの拡散」の増減については、考慮しなければならない要因(細胞内外を移動する水分子など)は多いが、一般的には細胞外容積の相対的な増減の占めるところが大きいとされている<sup>16)</sup>。拡散強調MRIの研究が最も進んでいる脳梗塞においては、急性期では細胞性浮腫によって相対的な細胞外容積の減少(すなわち細胞内容積の増加)が「みかけの拡散」の低下を引き起こし(図3A)、慢性期においては組織破壊によって細胞外容積が増加するため、「みかけの拡散」が上昇するとされている(図3B)<sup>17)</sup>。今回の実験で得られた結果はこの脳梗塞における急性期から慢性期への「みかけの拡散」の変化と類似するのではないかと考えられる。視神経炎の病理組織学的研究<sup>18)</sup>では病初期では炎症細胞の浸潤に加え、脱髄の後に神経組織の浮腫が起こるとされており、「みかけの拡散」の低下につながる相対的な細胞外容積の減少を引き起こし得ると考えられる。しかし、

多発性硬化症におけるプラークの拡散強調MRIの実験では、「みかけの拡散」は上昇、低下のいずれも報告がある<sup>19)–21)</sup>。視神経炎と多発性硬化症のプラークでは病理組織像の違いもあると考えられ、今後更なる検討が必要と考えられる。一方、大脳白質の軸索変性における拡散強調MRIの研究<sup>22)23)</sup>では、本研究の結果と同様に「みかけの拡散」が上昇することが示されていて、軸索消失に伴う細胞外容積の増加を反映していると解釈されている。

本研究は、視神経の trace 値を測定することで、軸索炎症および軸索変性を非侵襲的に、かつ定量的に測定することが可能であることを示した。急性視神経炎においては軸索炎症の定量的評価が可能になったことは画期的なことであると考えられる。また、慢性視神経症においては軸索変性の定量的評価の重要性もさることながら、今後視神経だけでなく、視交叉、視索をも評価することで軸索変性の進展を評価することが可能となること

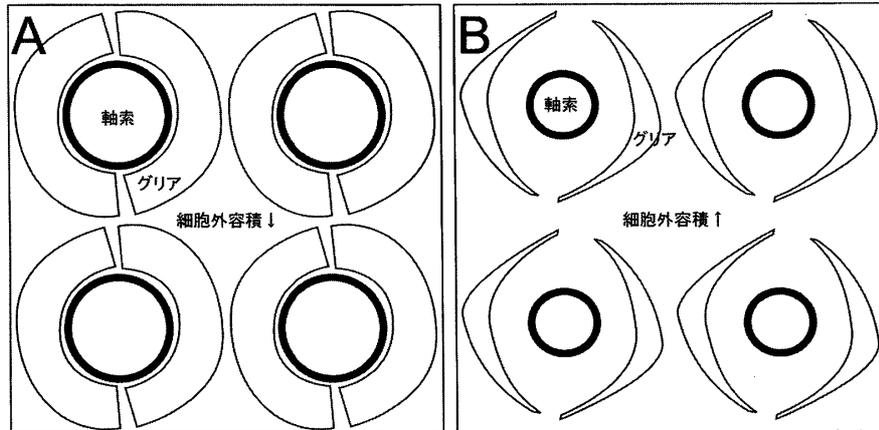


図3 脳梗塞に伴う病態の変化と「みかけの拡散」の変化との関係を表す模式図を示す。Aは急性期の細胞性浮腫、Bは慢性期の組織破壊病変における模式図である。急性期の細胞性浮腫においては細胞内容積の増加によって相対的に関心領域内の細胞外容積が減少し、結果として「みかけの拡散」の低下を引き起こす。慢性期の組織破壊病変においては細胞外容積が相対的に増加し、「みかけの拡散」は上昇すると考えられる。

期待できる。さらには、MRIを用いても炎症の有無の判断が困難である易再発性の視神経炎<sup>24)</sup>の診断においても、今回示した方法論は有用であると思われる。

#### 謝辞

本研究は文部科学省の助成を受けて行われた。また、研究の遂行のために、終始ご指導・ご助力をいただいた、新潟大学大学院医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻感覚統合医学講座視覚病態学分野の阿部春樹教授、高木峰夫講師および新潟大学脳研究所統合脳機能研究センターの中田力教授、藤井幸彦助教授、松澤等助教授に深謝いたします。

#### 文献

- 1) Miller DH, Newton MR, van der Poel JC, Boulay EP, Halliday AM, Kendall BE, Johnson G, MacManus DG, Moseley IF and McDonald WI: Magnetic resonance imaging of the optic nerve in optic neuritis. *Neurology* 38: 175-179, 1988.
- 2) Gass A, Moseley IF, Barker GJ, Jones S, MacManus D, McDonald WI and Miller DH: Lesion discrimination in optic neuritis using high-resolution fat-suppressed fast spin-echo MRI. *Neuroradiology* 38: 317-321, 1996.
- 3) Davies MB, Williams R, Haq N, Pelosi L and Hawkins CP: MRI of optic nerve and postchiasmatal visual pathways and visual evoked potentials in secondary progressive multiple sclerosis. *Neuroradiology* 40: 765-770, 1998.
- 4) Guy J, Mao J, Bidgood WD Jr, Mancuso A and Quisling RG: Enhancement and demyelination of the intraorbital optic nerve. Fat suppression magnetic resonance imaging. *Ophthalmology* 99: 713-719, 1992.
- 5) Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A and Di Chiro G: Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 201: 637-648, 1996.
- 6) Le Bihan D: Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q* 7: 1-30, 1991.
- 7) Iwasawa T, Matoba H, Ogi A, Kurihara H, Saito K, Yoshida T, Matsubara S and Nozaki A: Diffusion-weighted imaging of the human optic nerve: A new approach to evaluate optic neuritis

- in multiple sclerosis. *Magn Reson Med* 38: 484 - 491, 1997.
- 8) Wheeler - Kingshott CA, Parker GJM, Symms MR, Hickman SJ, Tofts PS, Miller DH and Barker GJ: ADC mapping of the human optic nerve: increased resolution, coverage, and reliability with CSF - suppressed ZOOM - EPI. *Magn Reson Med* 47: 24 - 31, 2002.
- 9) Pipe JG: Motion correction with PROPELLER MRI: application to head motion and free-breathing cardiac imaging. *Magn Reson Med* 42: 963 - 969, 1999.
- 10) Pipe JG, Farthing VG and Forbes KP: Multishot diffusion - weighted FSE using PROPELLER MRI. *Magn Reson Med* 47: 42 - 52, 2002.
- 11) Conturo TE, McKinsty RC, Akbudak E and Robinson BH: Encoding of anisotropic diffusion with tetrahedral gradients: a general mathematical diffusion formalism and experimental results. *Magn Reson Med* 35: 399 - 412, 1996.
- 12) Basser PJ and Pierpaoli C: A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images. *Magn Reson Med* 39: 928 - 934, 1998.
- 13) Nakada T, Matsuzawa H and Kwee IL: Magnetic resonance axonography of the rat spinal cord. *NeuroReport* 5: 2053 - 2056, 1994.
- 14) Nakada T and Matsuzawa H: Three - dimensional anisotropy contrast magnetic resonance imaging of the rat nervous system: MR axonography. *Neurosci Res* 22: 389 - 398, 1995.
- 15) Van Zijl PC, Moonen CT, Faustino P, Pekar J, Kaplan O and Cohen JS: Complete separation of intracellular and extracellular information in NMR spectra of perfused cells by diffusion-weighted spectroscopy. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 3228 - 3232, 1991.
- 16) Anderson AW, Zhong J, Petroff OA, Szafer A, Ransom BR, Prichard JW and Gore JC: Effects of osmotically driven cell volume changes on diffusion-weighted imaging of the rat optic nerve. *Magn Reson Med* 35: 162 - 167, 1996.
- 17) Gass A, Niendorf T and Hirsch JG: Acute and chronic changes of the apparent diffusion coefficient in neurological disorders - biophysical mechanisms and possible underlying histopathology. *J Neurol Sci* 186: S15 - S23, 2001.
- 18) Beck RW: Optic neuritis. In: Miller NR and Newman NJ, editors. *Walsh and Hoyt's clinical neuroophthalmology*. 5th edition, Volume 1, Williams & Wilkins, Baltimore, pp599 - 647, 1998.
- 19) Tievsky AL, Ptak T and Farkas J: Investigation of apparent diffusion coefficient and diffusion tensor anisotropy in acute and chronic multiple sclerosis lesions. *AJNR* 20: 1491 - 1499, 1999.
- 20) Castoria - Scanderbeg A, Sabatini U, Fasano F, Floris R, Fraracci L, Di Mario M, Nocentini U, and Caltagirone C: Diffusion of water in large demyelinating lesions: a follow-up study. *Neuroradiology* 44: 764 - 767, 2002.
- 21) Back T, Möckel R, Hirsch JG, Gaa J, Oertel WH, Hennerici MG and Gass A: Combined MR measurements of magnetization transfer, tissue diffusion and proton spectroscopy. A feasibility study with neurological cases. *Neurol Res* 25: 292 - 300, 2003.
- 22) Pierpaoli C, Barnett A, Pajevic S, Chen R, Penix L, Vitra A and Basser P: Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. *NeuroImage* 13: 1174 - 1185, 2001.
- 23) Ciccarelli O, Werring DJ, Barker GJ, Griffin CM, Wheeler - Kingshott CA, Miller DH and Thompson AJ: A study of the mechanisms of normal-appearing white matter damage in multiple sclerosis using diffusion tensor imaging. Evidence of Wallerian degeneration. *J Neurol* 250: 287 - 292, 2003.
- 24) Kidd D, Burton B, Plant GT and Graham EM: Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). *Brain* 126: 276 - 284, 2003.

(平成17年1月14日受付)