Abstract

Objective: To assess the perioperative fractional anisotropy (FA) / apparent diffusion coefficient (ADC) change in patients with cerebrospinal disease using highly accurate diffusion tensor imaging (Zoom DTI), and to determine the prognostic value.

Methods: Fifty patients with cervical spondylotic myelopathy (CSM) and 12 healthy controls were enrolled. Of these, 36 patients (72%) had intracordal high intensity in MRI T2WI before surgery. All patients underwent decompressive surgery. Zoom DTI and the Japanese Orthopedic Association (JOA) assessment were performed before surgery and one week and six months after surgery. The axial plane of the most stenotic cervical level was assessed. Intracranial hemorrhage (ICH) and chronic subdural hemorrhage (CSDH) were also estimated.

Results: The FA at one week after surgery significantly decreased compared to the FA before the surgery in CSM patients; the preoperative FA value in CSM patients did not differ from normal controls. The FA values of patients with intracordal high intensity in MRI T2WI significantly decreased after surgery and had an increasing trend from one week to six months postoperatively, while those of patients without intracordal high intensity in MRI T2WI did not change significantly during the perioperative period. The FA values at one week after surgery had a significant positive relationship with the JOA scores before surgery and at six months after the surgery. The ADC values before the surgery showed a negative relationship with the JOA scores at six months postoperatively; however, it did not differ during the perioperative period. The FA value of ICH patients significantly decreased, and the FA value of CSDH patients significantly increased slightly. The FA value of the compressed normal muscle fiber resulted in a significantly increased value, which implied that the FA value of the fiber increased in the compressed situation.

Conclusions: It was not the FA value before the surgery, but the FA value at one week after surgery that showed a positive relationship with the JOA score at six months after surgery. We concluded that the postoperative FA value approximates the true state of the damaged cord, and that it could be a more accurate prognostic factor. The preoperative FA value includes a masking effect, as an "aligned fibers effect," due to the compression by degenerative construction, which was confirmed by further studying the compressed normal muscle fiber DTI.

(Received: January 28, 2020; accepted: March 2, 2020)
Key words

diffusion tensor imaging, fractional anisotropy, apparent diffusion coefficient, cerebrospinal disease, prognostic factor

はじめに

Tractography は diffusion tensor imaging (DTI) を使用し、しばしば脳腫瘍などの圧迫や神経細胞破壊性病変と近接する椎体路の挾出のために施行されてきた。椎体路軸索の破壊による挾出低下や圧迫によるたお行を視覚化することで術者が神経線維の障害を回避できるようにする役割があった。また、異方性の定量化である fractional anisotropy (FA) は水分子運動の 3 次元ベクトルに偏りがあるが高値を示し、apparent diffusion coefficient (ADC) は $\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3/3$ と表されるように拡散の大きさを示す。すなわち、脳出血などの軸索破壊性病変では軸索に沿った分子運動が少なくなるため FA 値は低下し、浮腫による圧迫で ADC 値も低下するとされているが

一方、脊髄領域の DTI に関しては一定数の報告があるが、脳領域と比較した場合の脊髄領域の特性として、① region of interest (ROI) としての断面積 (cross-sectional area) が小さいこと。2 周辺の肺尖部などの呼吸 artifact やさまざまな周囲構造により磁場の脆弱性があることが指摘されており、1.5 T での研究結果には精度や視認性の問題があった可能性が考慮される。

われわれは脊髄障害として最も普遍的な頚椎病性脊髄症 (cervical spondylotic myelopathy: CSM) を標的疾患として高精度 DTI による評価を試みた。また、T2-weighted image (T2WI) での限内高信号は予後予測因子になり得るが、必ずしも脊髄障害の非可逆的状態のみを反映するわけではなく、臨床的予後と相関していないことが知られているため、DTI での予後予測因子の検討も試みた。

まず、予研研究としてわれわれは、健常人の頚髄に対して 3.0 T MRI での Zoom DTI (Philips) といわれる高度分解能 DTI により撮像時間と分解能のバランスに優れた撮像法を施ることで高精度 FA 値と ADC 値を得ることが出来た。すなわち、1) 小さい field-of-view (FOV) により read-out scan time を減少させて soft-resonance artifact を減らし、2) conventional DTI 撮像法と同機器で撮像し、blind で複数検査により有意に良好な視認性をもって評価された頚髄 cross-sectional area image を得られた (Fig. 1)。その image で ROI を設定して測定した頚髄の FA 値は全高位を平均すると 0.6 であり、下位にいくにしたがってその値は減少した。したがって

のほかの研究でも、健常高齢者の頚髄はしばしば頚髄変性により軽度の圧迫を受けていたが、若年群と同様に FA 値の有意差は各高位別の比較検討で存在しなかった。

頚髄損傷や amyotrophic lateral sclerosis などの運動ニューロン疾患のような明らかでない神経線維の破壊や変性がある疾患の頚髄では、FA 値は多くの報告にあるように著明に低下する。5,8,11,12, また、CSM での先行研究の多くは FA の値を変動が健常者より有意に低下していたと報告している9, 11,12, 当研究でわれわれは CSM 患者の Zoom DTI による高精度周辺野 FA/ADC 値測定を行い、健常群と比較検討し、その値の示す意義を予後予測因子について検討した。また、解析の中でも「基本的に線維成分が圧迫を受けた際に FA 値はどのような変動を示すか」という根本的な疑問に対し muscle fiber での研究を追加した。

方法

Philips 3 T MRI で Zoom DTI を用いた撮像法は以下の通りとした。Repetition time 4,500 ms, echo time 81 ms, FOV 70×47 mm², matrix 70×47, number of sample average 10, scan time 10 min 35 sec.

1 頚椎病性脊髄症患者の周辺野の FA/ADC 評価

50 名の CSM 患者（男性 33 名、女性 17 名、平均年齢 68.8±11.7）であった。36 名（72%）は術前に頚内高信号が認められていた。全 CSM 患者は前方/後方除圧（固定併用あり/なし）を施行した。各高位での脊髄横断面で region of interest (ROI) が設定され、FA 値と ADC 値が算出された。ROI は徒手的に横断面で脊髄周辺に沿って

Fig. 1 1 The setting of the region of interest (ROI) : axial view
b 0 image of Zoom diffusion tensor imaging (DTI) (a) has better visibility than that of conventional DTI (b).
Fig. 2  The setting of the region of interest (ROI) : cervical spinal cord
The setting of the ROI was manually contoured around the entire spinal cord as large as possible to omit the surrounding cerebrospinal fluid (a : axial) by checking a three-dimensional ROI cube (b : sagittal, c : coronal).

Fig. 3  The setting of the region of interest (ROI) : brain
The setting of the ROI of corticospinal tract at cerebral peduncle.

Fig. 4  The setting of the region of interest (ROI) : lower thigh
The ROI of each lower thigh muscle compartment.  
a : Soleus muscle (So).  
b : Medial gastrocnemius muscle (Mg).  
c : Lateral gastrocnemius muscle (Lg).  

2 健常者の損傷のない下腿筋群の FA/ADC/λ 値の評価

健常ボランティア 10名（20肢）により損傷のない下腿筋fiberで圧迫によるFA値変動を解析した。まず、仰臥位の通常状態で下腿を撮像し、soleus muscle (So)，medial gastrocnemius muscle (Mg)，lateral gastrocnemius muscle (Lg) の各 compartment を ROI で囲い（Fig. 4）。FA値とADC値，λ値を算出した。ついで，血圧測定用の加圧バッグで常時＞200 mmHg となるように加压
し続けた状態で同様に算出し、非加圧時と比較、統計学的に検討（Wilcoxon rank sum test）した。また、FA 価の変動に影響するベクトルを解析するため、41、2、3 の各値と圧迫時 FA 値の相関関係についても解析した。

統計は repeated measures design にしたがって Tukey-Kramer 法により各 time point での評価値を検定した。p<0.05 を有意、JMP® 13（SAS Institute Inc., Cary, NC, USA）を使用した。

研究に対する同意は全参加者から得られた。本研究は当施設の倫理委員会により承認された（承認番号：009）。

結 果

1 CSM 患者の術期の FA/ADC 値変化

患者群の背景は Table 1 に示す。

C6/7 が責任高位の患者は 3 名と少数で、artifact の影響が強い高位でもあり、検討から除外した。anterior cervical disectomy and fusion/corpectomy and fusion（ACDF/CF）に使用された titanium coated polyetheretherketone（PEEK）/PEEK cage による metal artifact は、ROI を取る際に影響はなかった。髄骨基および患者群（術前）の各高位における FA 値の術期間平均値を Table 2 に示すが、統計学的有意差は認められなかった。また、C3/4～5/6 の 3 level の平均 FA 値でみると FA pre. 1 w. 6 m はそれぞれ 0.587±0.105, 0.519±0.073, 0.566±0.082 であり、FA pre と 1 w の間に値が減少して統計学的有意差が認められ、FA 1 w と 6 m の間に増大の統計学的傾向が存在した（p=0.0019, p=0.0922）。

さらに、T2WI で髓内信号を示す患者群の当該高位 FA 値の経時的变化は、ほかの髓内信号を示さない患者と術前には統計学的有意差を示さなかった（p=0.353）ものの、術後になると有意差が存在した（repeated measures design, p=0.0031）。すなわち、髓内信号を示す群の FA 値は FA 1 w で有意に低下し（p=0.0012）。1 w から 6 m の間には値は上昇したが有意差は存在しなかった（p=0.2764）。一方、髓内信号のない群は FA 1 w. FA 6 m ともに FA pre との間に有意差は存在しなかった（Table 3）。

一方、責任病変によって C3/4～5/6 高位別に分けた患者術前 ADC 値は、患者群が髄骨基より有意に上昇していた。術後の責任病変のみの全高位 ADC 平均値は同様に pre が髄骨基よりも有意に高値を示した（p=0.0197）が、
Table 5  ADC change of patients w/wo intracordal high signal

|            | ADC pre  | 1 m | 6 m |
|------------|----------|-----|-----|
| With (SD)  | 1.402 (0.098) | 1.494 (0.102) | 1.427 (0.127) |
| Without (SD)| 1.224 (0.112) | 1.402 (0.093) | 1.131 (0.153) |

ADC: apparent diffusion coefficient, SD: standard deviation

Table 6  The mean FA, ADC and the eigenvalues (λ1, λ2, λ3) of each muscle

|            | Rest       | Compressed | p value |
|------------|------------|------------|---------|
| Soleus     | FA 0.221 ± 0.018 | 0.258 ± 0.020 | p < 0.0001* |
|            | ADC 1.61 ± 0.058 | 1.67 ± 0.068 | p = 0.92 |
|            | λ1 1.98 ± 0.081 | 2.04 ± 0.095 | p = 0.0024* |
|            | λ2 1.57 ± 0.068 | 1.59 ± 0.073 | p = 0.20 |
|            | λ3 1.28 ± 0.045 | 1.20 ± 0.059 | p < 0.0001* |
| Medial gastrocnemius | FA 0.226 ± 0.020 | 0.289 ± 0.030 | p < 0.0001* |
|            | ADC 1.54 ± 0.065 | 1.49 ± 0.067 | p = 0.0015* |
|            | λ1 1.91 ± 0.089 | 1.95 ± 0.152 | p = 0.21 |
|            | λ2 1.46 ± 0.070 | 1.43 ± 0.102 | p = 0.094 |
|            | λ3 1.24 ± 0.059 | 1.10 ± 0.070 | p < 0.0001* |
| Lateral gastrocnemius | FA 0.253 ± 0.019 | 0.323 ± 0.039 | p < 0.0001* |
|            | ADC 1.49 ± 0.091 | 1.43 ± 0.115 | p = 0.0027* |
|            | λ1 1.89 ± 0.124 | 1.92 ± 0.175 | p = 0.37 |
|            | λ2 1.45 ± 0.091 | 1.29 ± 0.118 | p = 0.0010* |
|            | λ3 1.14 ± 0.075 | 0.99 ± 0.111 | p < 0.0001* |

λ1, λ2, λ3, ADC: × 10⁻³ mm²/s ± standard deviation
FA: fractional anisotropy, ADC: apparent diffusion coefficient

考察

脳脊髄の白質野中で細胞膜とミエリン鞘は水分子拡散運動の障害となり、isotropyに影響を及ぼすことが示唆される(Table 4)。髓内信号の有無で分けた群、髓外信号で骨盤計のADCは一定して高値を示したが変化は示さなかった(Table 5)。

予後予測因子

JOA 6m (13.8)はJOA pre (11.2)と比較して有意に改善した(p = 0.0003)。

FA値の中ではFA 6 mだけが以前のJOA preと6 mに対し、正の相関関係を認めた(R² = 0.202 と 0.097, p = 0.0022 と 0.0434)。

ADC値の中ではADC preのみがJOA 6 mとFA値と比較してより弱い負の相関関係を認めた(R² = 0.096, p = 0.0434)。

2 健常者の損傷のない下肢筋群での加圧/非加圧時のFA/ADC/λ値

So、Mg、Lg すべての筋において、非加圧時と比較して加圧時はFA値が有意に上昇していた(p<0.0001)。

ADC値はSoでは有意な変化を認めなかったが、Mg、Lgでは加圧時の有意な低下を示した(Table 6)。加圧時のベクトルの中ではλ3がFA値とかなり強い負の相関関係を示した(p<0.0001, R² = 0.7876)。

考を
可能性があった。また、下位に向かうにしたがって、肺尖部の air と周囲組織の motion artifact の影響が無視できないため FA 値はより低くなり、患者研究では C6/7 を除外している。以上より、健常者頸髄の Zoom DTI による計測では FA 値は下位ほど低下し、ADC 値は逆に上昇した。さらに、われわれのほかの研究で、高齢群と若年群の間で Zoom DTI による頸髄 FA 値は、高齢群ではしばしば軽度の無軸性傾斜変性は認めていたが、若年群と有意差を認めなかったことから、年齢による脊髄 FA 値への影響は考慮しなくてよいことが示唆された。

現在までに慢性期頸髄損傷に関して Rao らは、3 T MRI を用いて全患者で FA 値の有意な減少が確認できたと報告している。また、amyotrophic lateral sclerosis に関し、Wang らはコントロール群と比較して有意に FA 値の減少を認めたと報告している。このように、神経線維の損傷や motor neuron 変性疾患の影響で FA 値が減少することは既知の事実として間違いないと思われる。しかしながら、CSP 患者では neural fiber の構造が大きな損傷をしておらず、物理的な圧迫による障害や血液灌流障害が大半の病態である可能性があり、脊髄圧迫を認めない頸髄損傷や神経変性疾患との病態を異にしていく。にもかかわらず、現在までの報告は CSP 術前の FA 値を有意に低下し、これが予後予測因子とするものが大半である。Banazak らは 3 T MRI での報告であり、その ROI 設定時の視認性の問題は残されているのが現状である。われわれの高精細、高解像度である 3 T Zoom DTI の研究では CSP 術前の患者の FA 値は健常群と比較して有意な低下は認めなかったことから、術前 FA 値は過去の報告のように低下傾向にあるとは考えにくかった。また、術後には特に髄内高信号を認めていた群において有意に FA 値が低下したことからもわれわれは 1 つの仮説を立てた。すなわち、術後は物理的圧迫により脊柱管内で neural fiber のベクトル方向性が整列化されたため、損傷や浮腫で低下傾向のある FA 値には上昇する mask 効果（aligned fibers effect）が働いており、そのバランスによって値は定まる。また、術後に圧迫が解消されることでその整列効果が消失し、本来脊髄の損傷あるいは浮腫の程度を反映した「真の FA 値」が示されると考えた（Fig.5）。損傷や浮腫の程度がひどい場合は術前 FA 値も低下していることはあり得るが、術後 FA 値（FA 1 w）が

機能予後（JOA 6 m）に相関関係があったことからも、術後値はより正確な骨髄軸索の状態を反映している可能性と考えられ、われわれの仮説にも矛盾しない結果であった。

ADC 値に関して、責任病变によって高位別に分けた患者術前 ADC pre は、患者群が健常者より有意に上昇していた。しかし、術後の責任病变のみの ADC 平均値推移では ADC 1 w 6 m とともに有意な変化は生じなかった。ADC 値は手術による圧迫除去、画像上の浮腫や神経症状が変化していく時期でも変化に乏しいことが示唆された。また、その上昇 ADC pre と JOA 6 m に負の相関関係が認められたことにより、ADC 値に関しては術前値が予測因子になり得ることを示した。従来の報告でも術前の低 FA 値と高 ADC 値が低い機能予後や予後の予測因子となるとしており、われわれの結果を大きく矛盾しない結果となったが、術後経過に関しては有意な変化をみせず、また髄内信号の有無にも影響されておらず、術期を通じての効果を示す指標とはいいがたくなかった。

追加で行った下腿筋群の解析により、線維損傷がない場合、純粋な圧迫の影響がどのように FA/ADC 値に現れるかを確認することができた。現在までの報告では、筋線維でも神経線維同様に「下腿筋損傷患者における筋 fiber FA 値の低下」として散見される。しかし、健常筋群での圧迫による変化の報告は散見できなかった。筋と神経の fiber は同等に考慮してよいかは検討の余地があるが、われわれの研究で、fiber が圧迫を受けた場合、その線維の整列効果（aligned fibers effect）により FA 値は
Utility of fractional anisotropy measurement of the cervical spinal cord in correct diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Magn Reson Med* **62** (5), 2007

9. Facon D, Ozanne A, Fillard P, et al.: Quantitative assessment of column–specific degeneration in cervical spondylotic myelopathy based on diffusion tensor tractography. *Eur Spine J* **24**, 41–47, 2015

10. Yu X, Ma L, et al.: Preliminary study on cervical spinal cord in patients with amyotrophic lateral sclerosis using MR diffusion tensor imaging. *Acad Radiol* **21**, 590–596, 2014

11. Song T, Chen WJ, Yang B, et al.: Diffusion tensor tractography of residual fibers in traumatic spinal cord injury: a pilot study. *J Neuroradiol* **40**, 181–186, 2013

12. Wang Y, Liu L, Ma L, et al.: Diffusion tensor imaging with apparent diffusion coefficient and apparent diffusion tensor maps in cervical spondylotic myelopathy. *Radiology* **229**, 37–43, 2003

13. Facon D, Ozanne A, Fillard P, et al.: MR diffusion tensor imaging and fiber tracking in spinal cord compression. *AJNR Am J Neuroradiol* **26**, 1587–1594, 2005

14. Wu M, Svennson J, Henning A, et al.: Reduced field of view DTI for highly accurate quantitative analysis of the cervical neural tract of the elderly using ZOOM DTI. *Neuroradiol* **59** (5), 2015

15. Rajasekaran S, Yerramshetty JS, Chittode VS, et al.: Usefulness of diffusion tensor MR imaging in the assessment of intramedullary changes of the cervical spinal cord in different stages of degenerative spine disease. *Eur Spine J* **23**, 1523–1530, 2014