

# 拡散テンソル法脳MRIによる 機能予後評価・帰結予測

兵庫医科大学 リハビリテーション医学 特別招聘教授  
西宮協立脳神経外科病院 リハビリテーション科 部長

小山 哲男

# 【この資料は以下論文の日本語解説である】

- Koyama T., Uchiyama Y. Domen K., Associations of diffusion-tensor fractional anisotropy and FIM outcome assessments after intracerebral hemorrhage, ***J. Stroke Cerebrovasc. Dis.***, 27, 2869-2876, 2018  
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.06.012>
- Koyama T., Domen K., Diffusion-tensor fractional anisotropy in the superior longitudinal fasciculus correlates with functional independence measure cognition scores in patients with cerebral Infarction, ***J. Stroke Cerebrovasc. Dis.***, 26, 1704-1711, 2017  
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.03.034>
- Koyama T., Uchiyama Y. Domen K., Comparison of fractional anisotropy from tract-based spatial statistics with and without lesion masking in patients with intracerebral Hemorrhage: a technical note, ***J. Stroke Cerebrovasc. Dis.***, 28, 104376, 2019  
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104376>

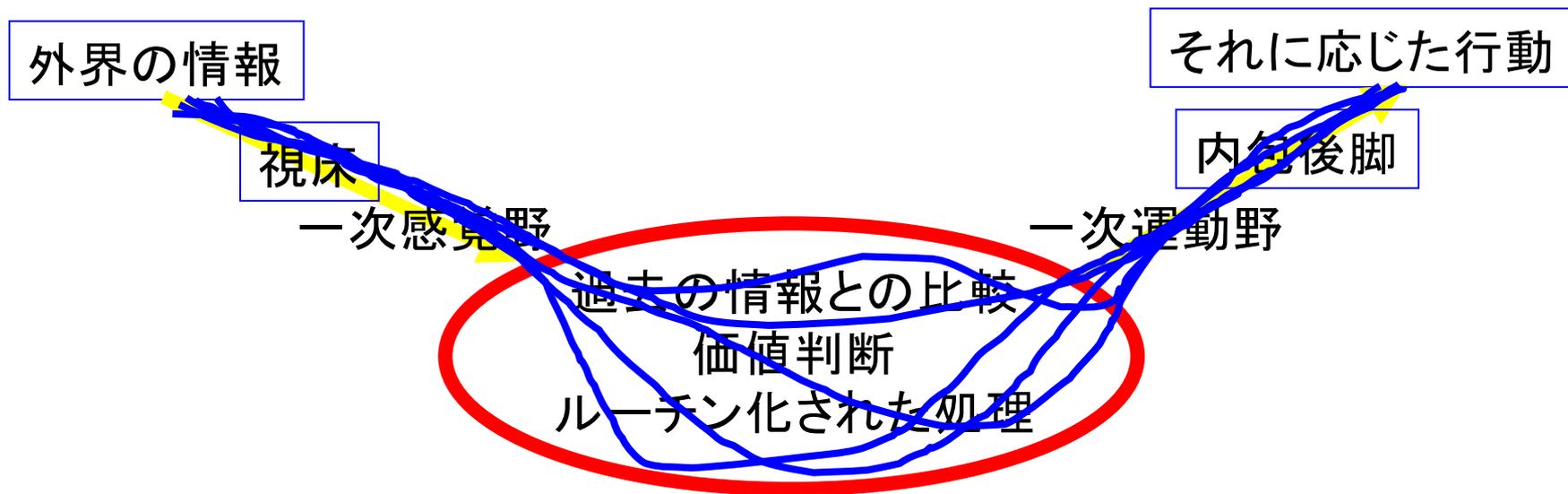
# 講演内容

- **簡単な脳**の理解
- DTI-FA TBSS 解析
- 脳出血例 TBSS 解析 -重回帰モデル-
- 脳出血例 TBSS 解析の問題点と利点
- 脳梗塞例 TBSS 解析 錐体路と上縦束
- この手法の臨床的意義

# 簡単な大脳の理解

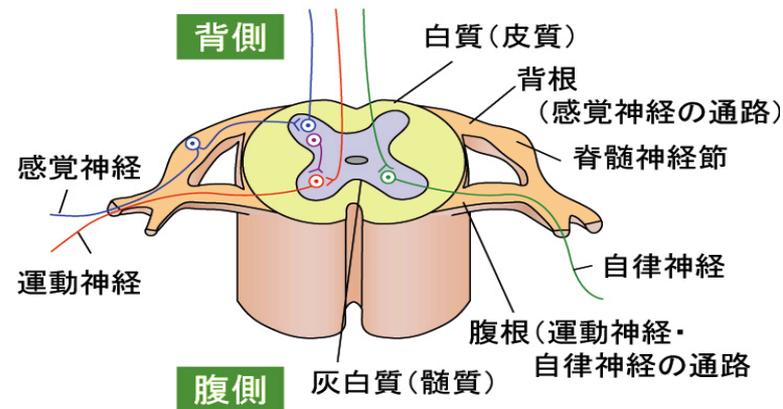
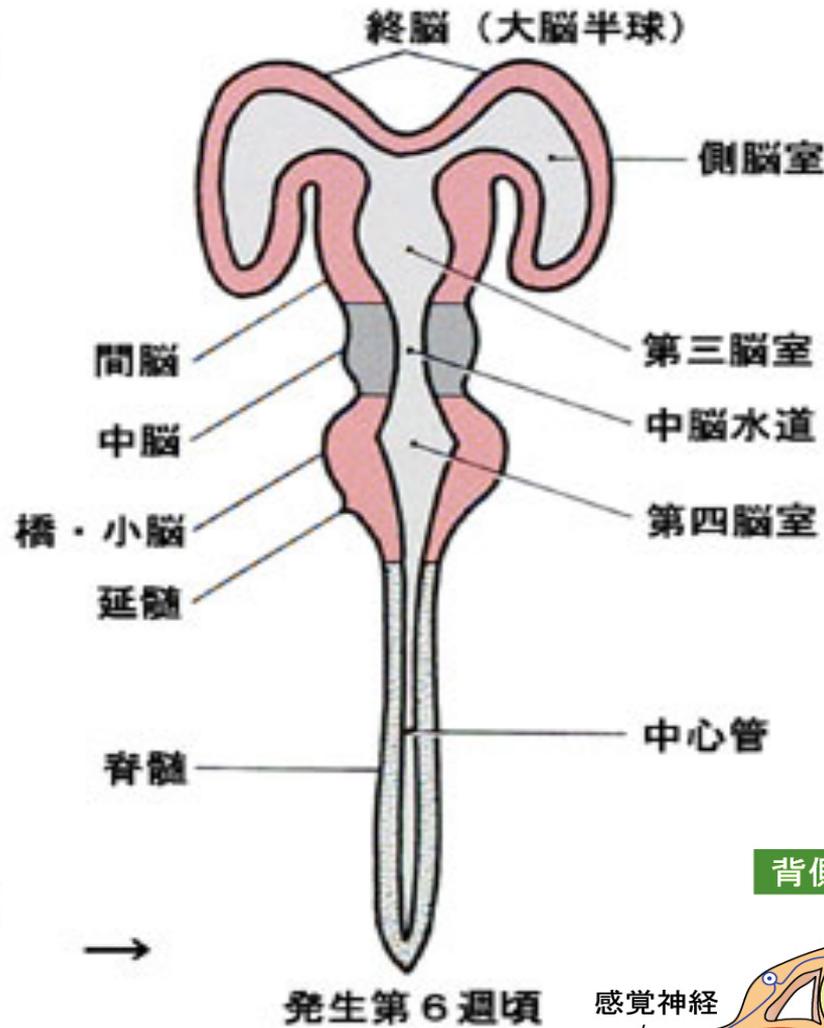
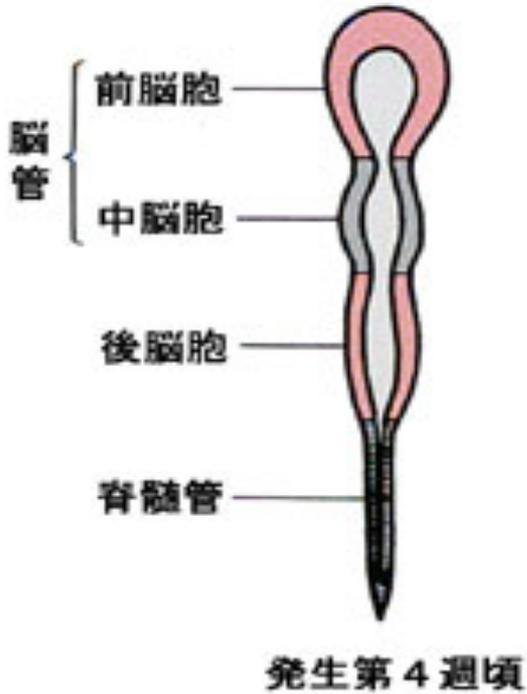
- 前は運動、後は感覚
- 第一次○○野
- 連合野
- 脳の線維連絡パターンと情報処理経路
- 脳の左右差
  - 左は言語と道具(ヒト化)
  - 右は時間と空間の位置

# 大脳の機能



情報処理の経路

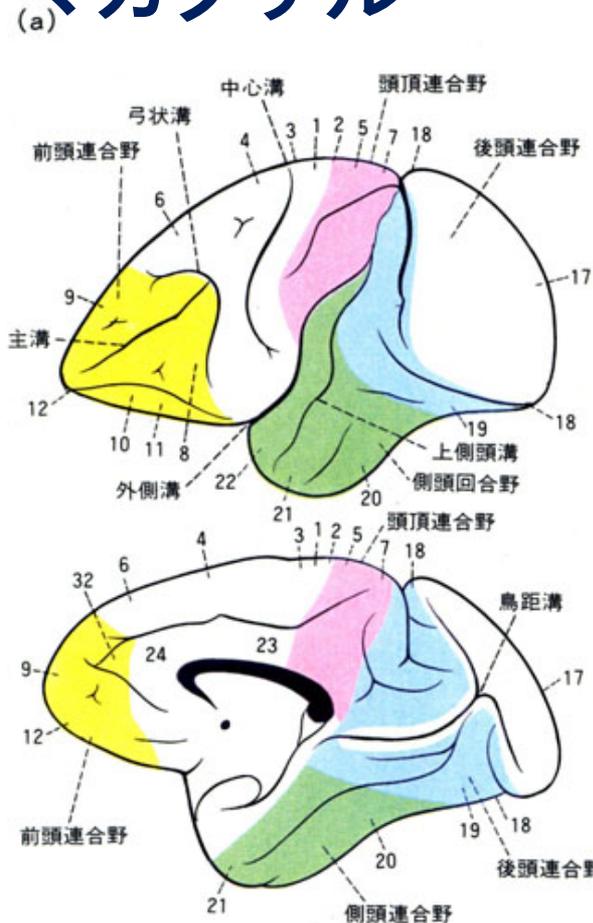
# 神経管の発育と分化



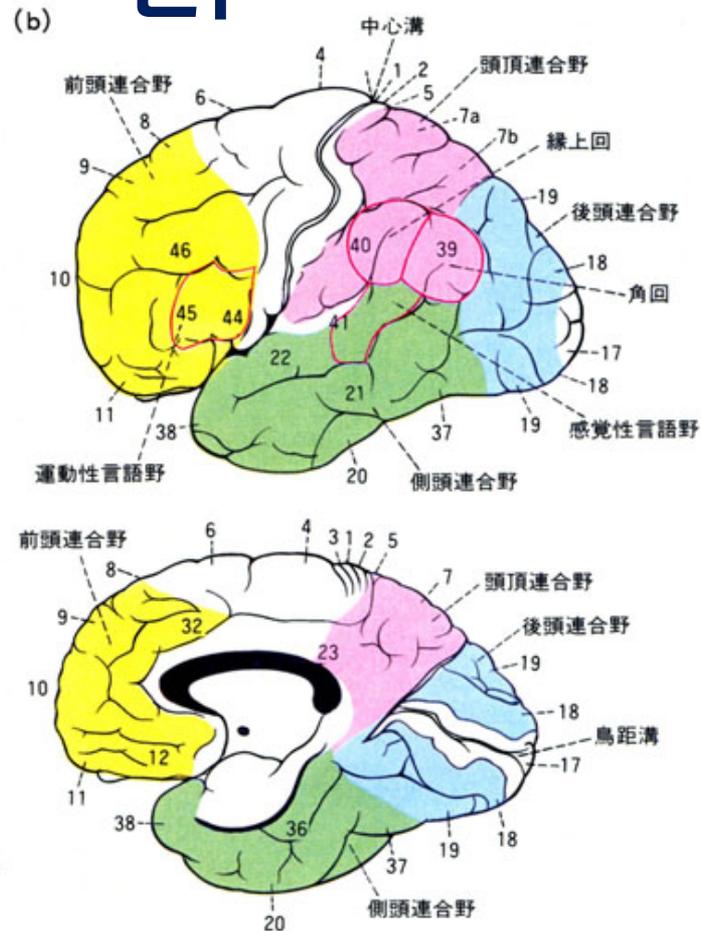
**前は運動、後は感覚**

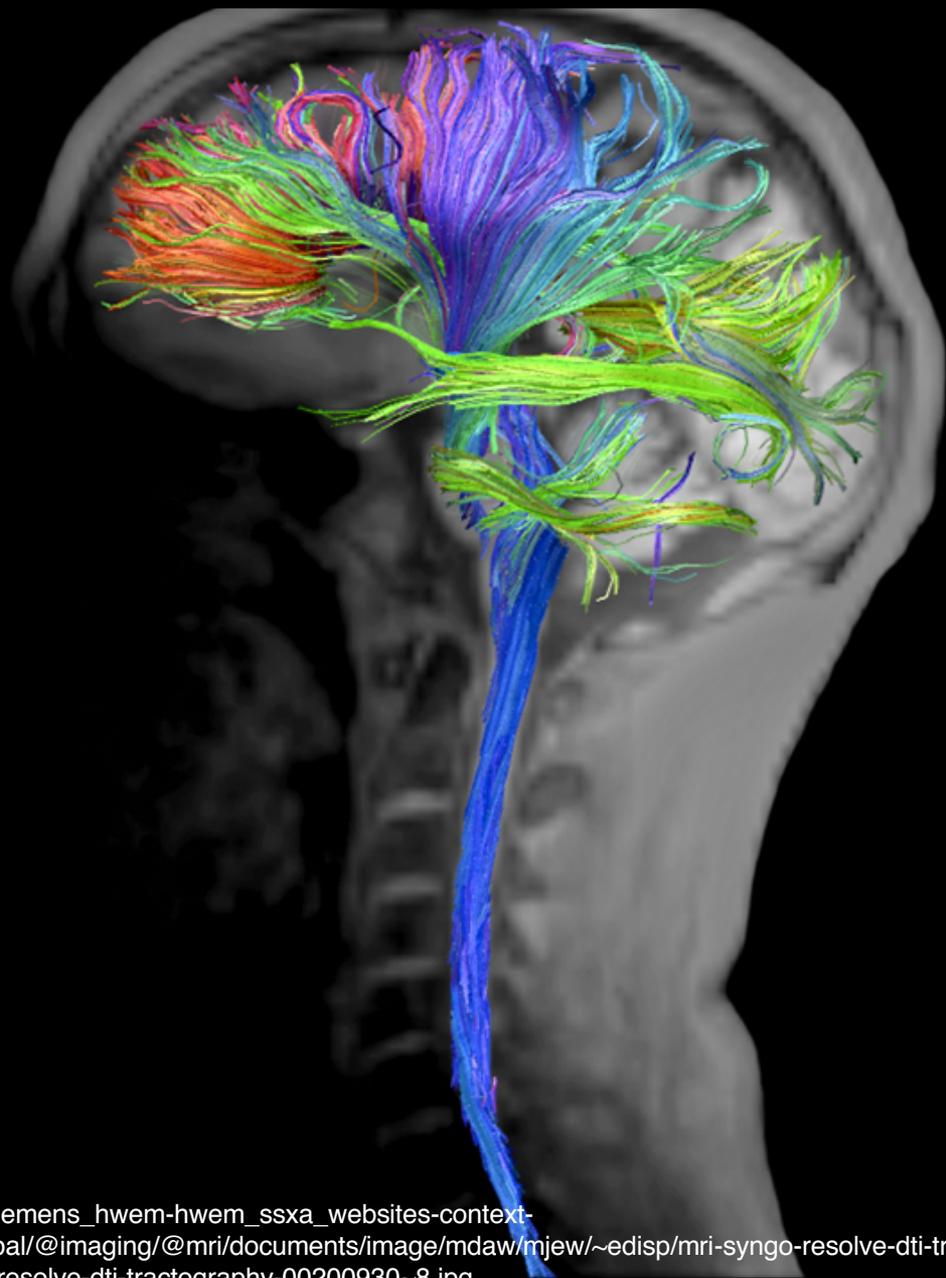
# 一次野と連合野

マカクザル



ヒト



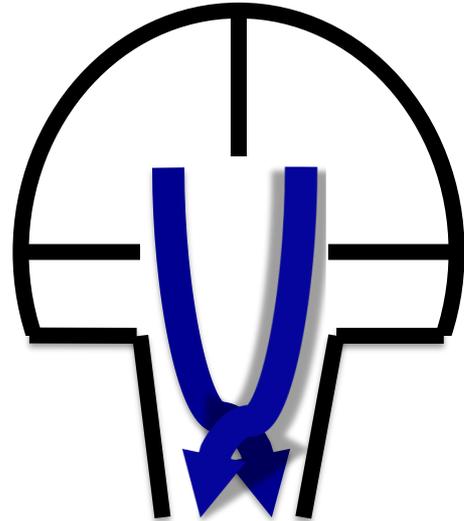


[https://healthcare.siemens.com/siemens\\_hwem-hwem\\_ssxa\\_websites-context-root/wcm/idc/groups/public/@global/@imaging/@mri/documents/image/mdaw/mjew/~edisp/mri-syngo-resolve-dti-tractography-00200930/~renditions/mri-syngo-resolve-dti-tractography-00200930~8.jpg](https://healthcare.siemens.com/siemens_hwem-hwem_ssxa_websites-context-root/wcm/idc/groups/public/@global/@imaging/@mri/documents/image/mdaw/mjew/~edisp/mri-syngo-resolve-dti-tractography-00200930/~renditions/mri-syngo-resolve-dti-tractography-00200930~8.jpg)

# 線維連絡の大まかなパターン

右半球

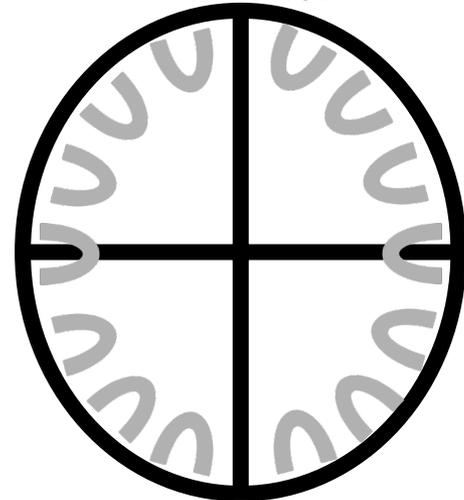
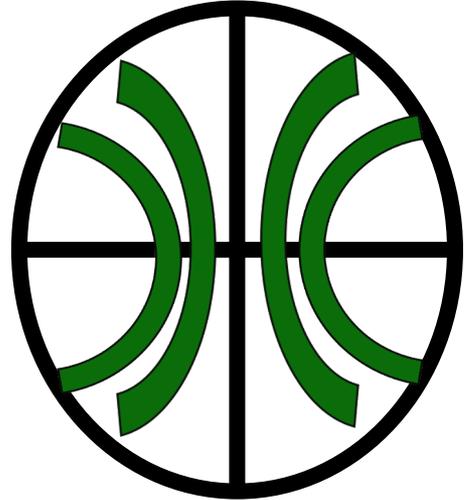
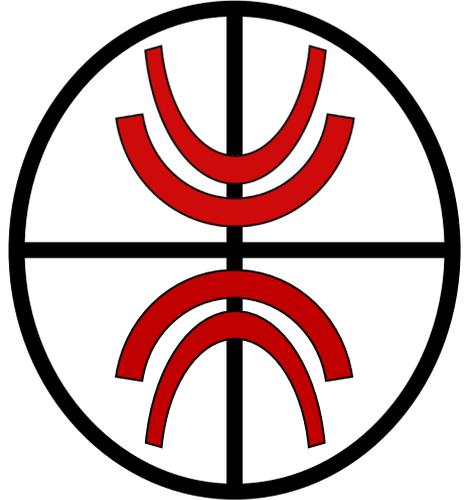
左半球



前頭葉

前頭葉

前頭葉



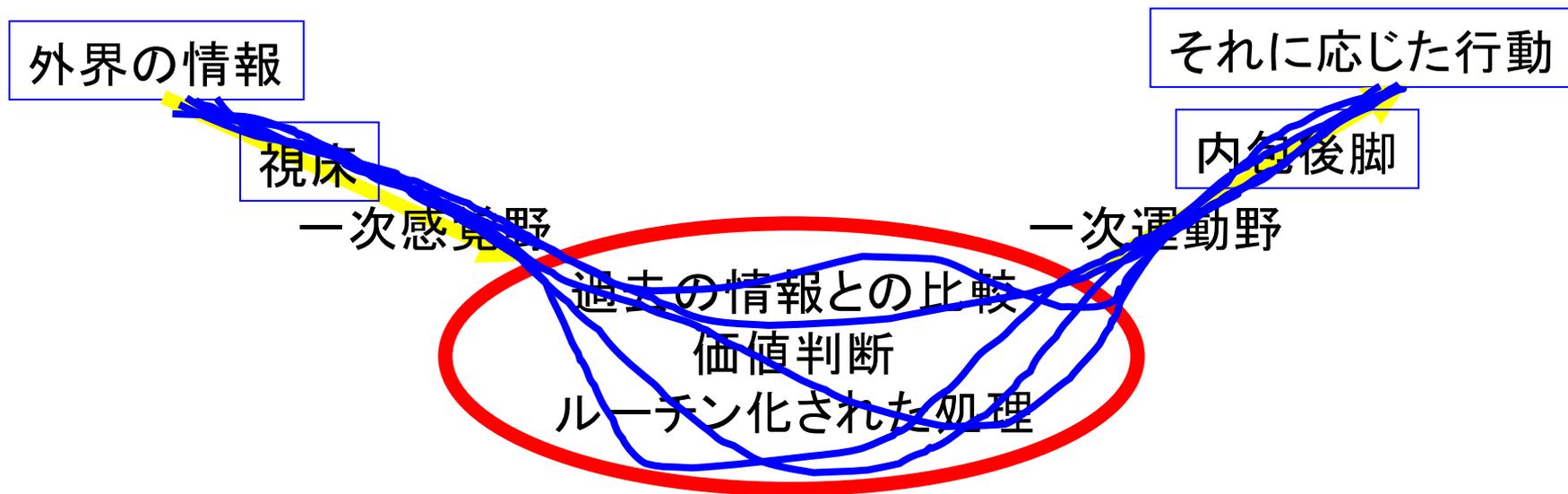
中心溝

後頭葉

後頭葉

後頭葉

# 大脳の機能



情報処理の経路

# 講演内容

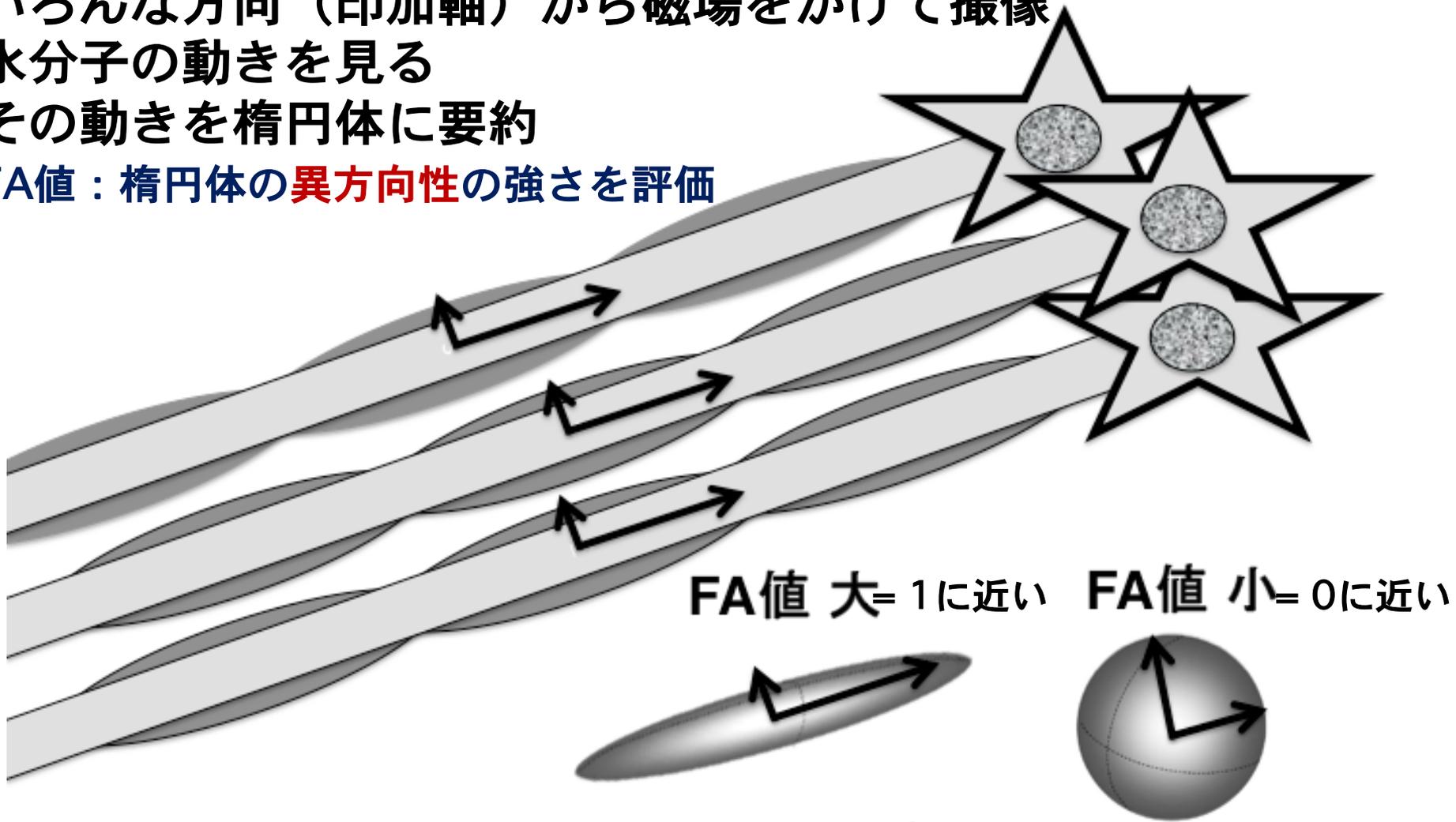
- 簡単な脳の理解
- **DTI-FA TBSS 解析**
- 脳出血例 TBSS 解析 -重回帰モデル-
- 脳出血例 TBSS 解析の問題点と利点
- 脳梗塞例 TBSS 解析 錐体路と上縦束
- この手法の臨床的意義

# MRI拡散テンソル法 (DTI)

いろんな方向 (印加軸) から磁場をかけて撮像  
水分子の動きを見る

その動きを楕円体に要約

FA値: 楕円体の異方向性の強さを評価



FA値 大= 1に近い FA値 小= 0に近い

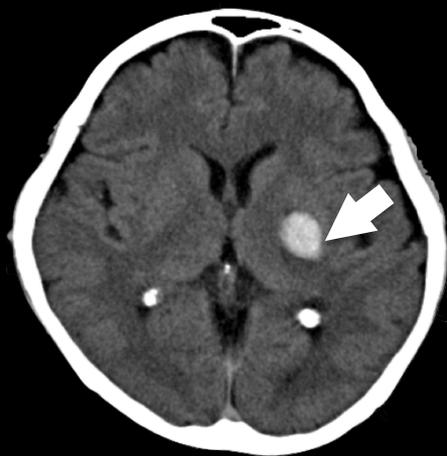
水分子の動きの方向

# 脳出血（左視床）片麻痺 MMT 上肢 2/5 下肢 3/5

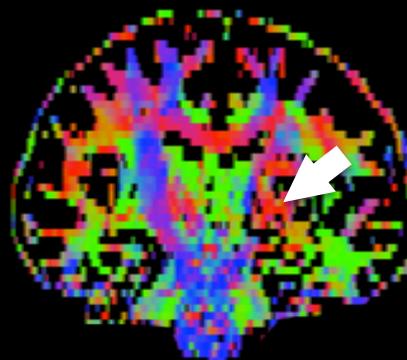
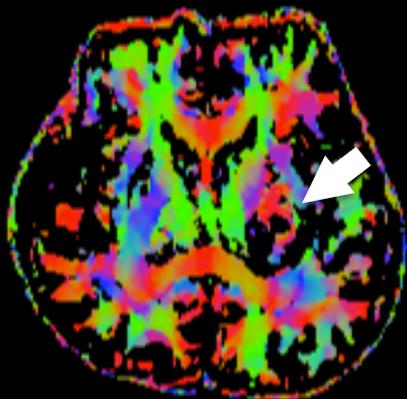
CT: 発症直後 DTI: 発症約2週で撮像

## CT

Native Space



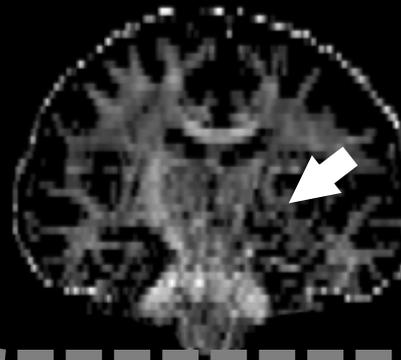
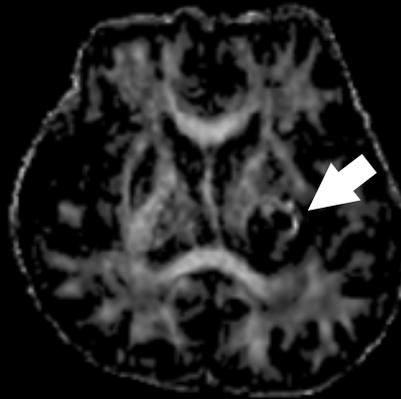
## Color Map



## DTI

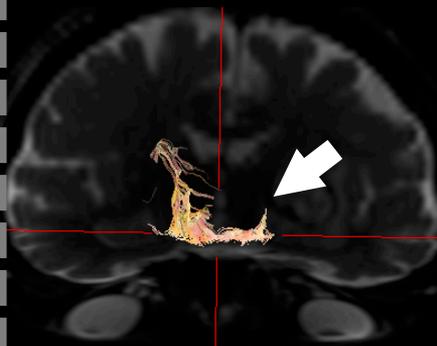
Native Space

## FA Map



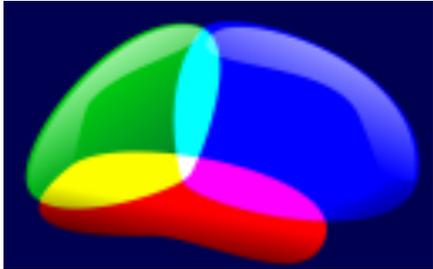
## Tractography

Cortico-spinal tracts



*Koyama et al. J Stroke & Cerebrovasc Dis 2011より改変引用*

# フリーウェア使用の自動画像解析



## MRicron

Converting scanner images (DICOM) to NIfTI format

<http://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/index.html>



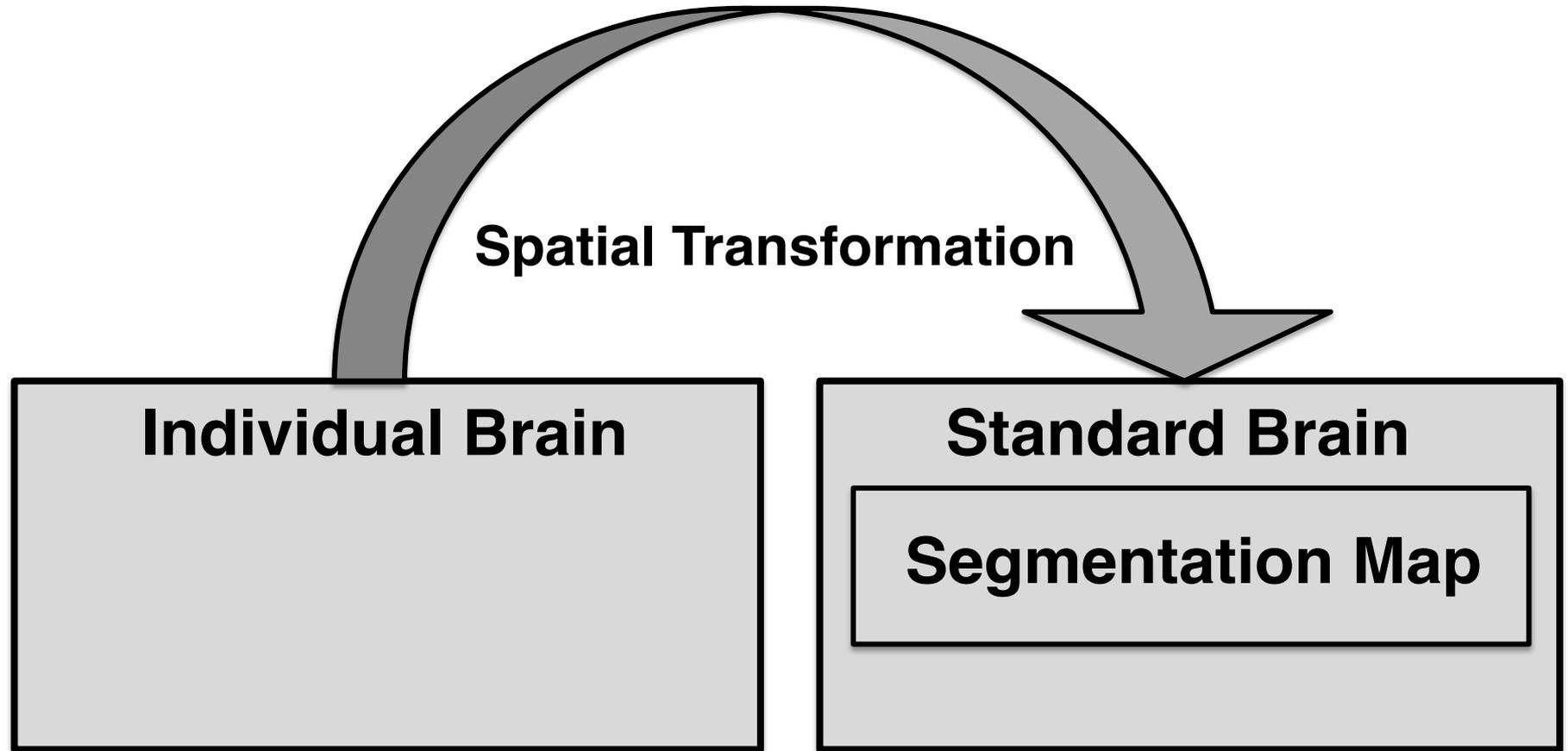
## FSL

FSL is a comprehensive library of analysis tools for FMRI, MRI and DTI brain imaging data.

<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSL>

# 個人脳を標準脳へ変換

## Spatial Transformation

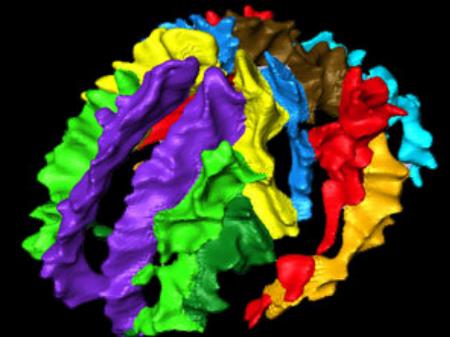
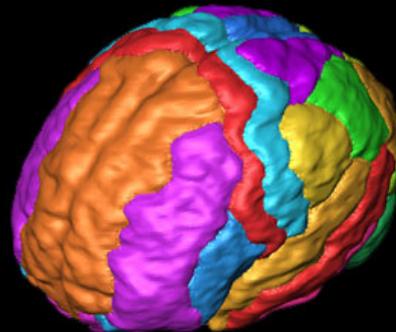
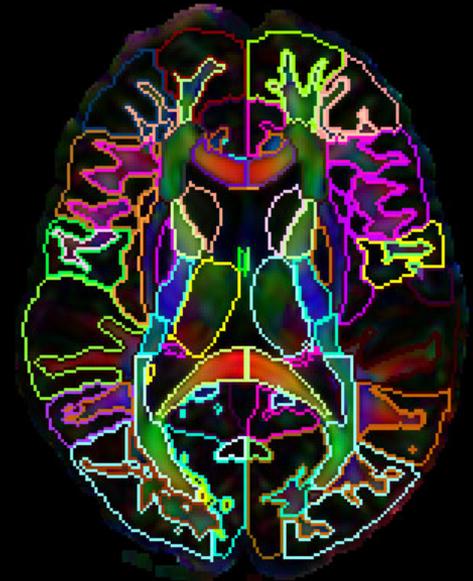
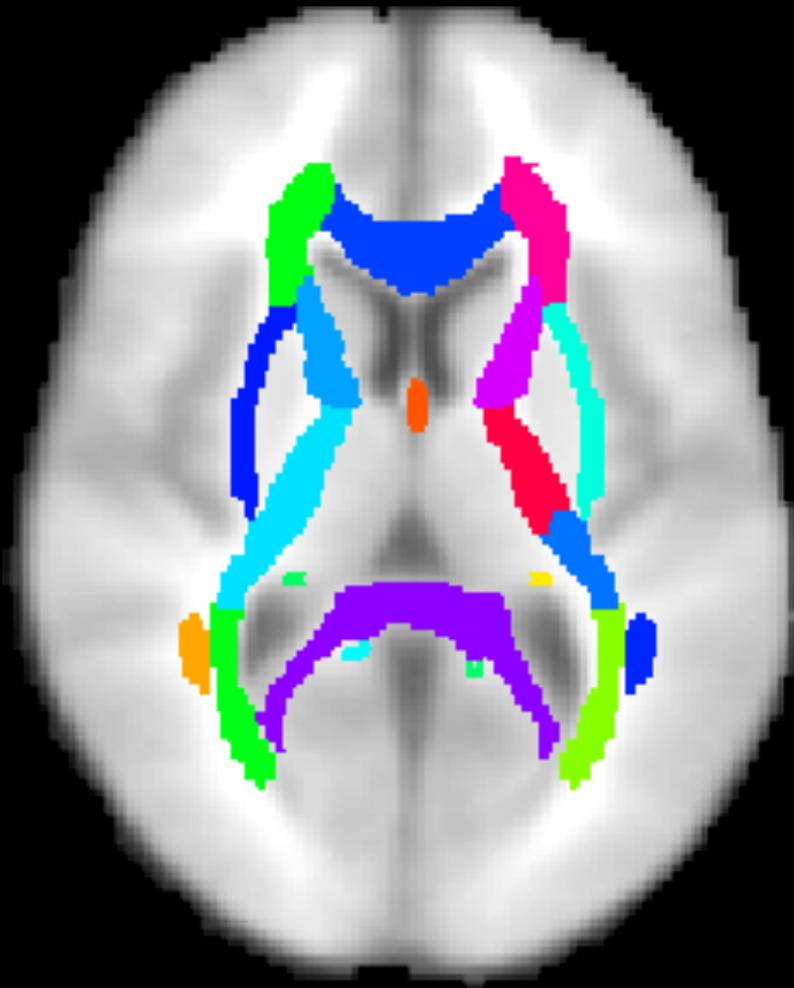


# 標準脳と脳白質アトラス

The International Consortium of Brain Mapping

DTI-81 (ICBM-DTI 81)

*Neuroimage , Mori,S 2008*



# Tract-based Spatial Statistics (TBSS)

- 非線形標準脳変換の応用技法

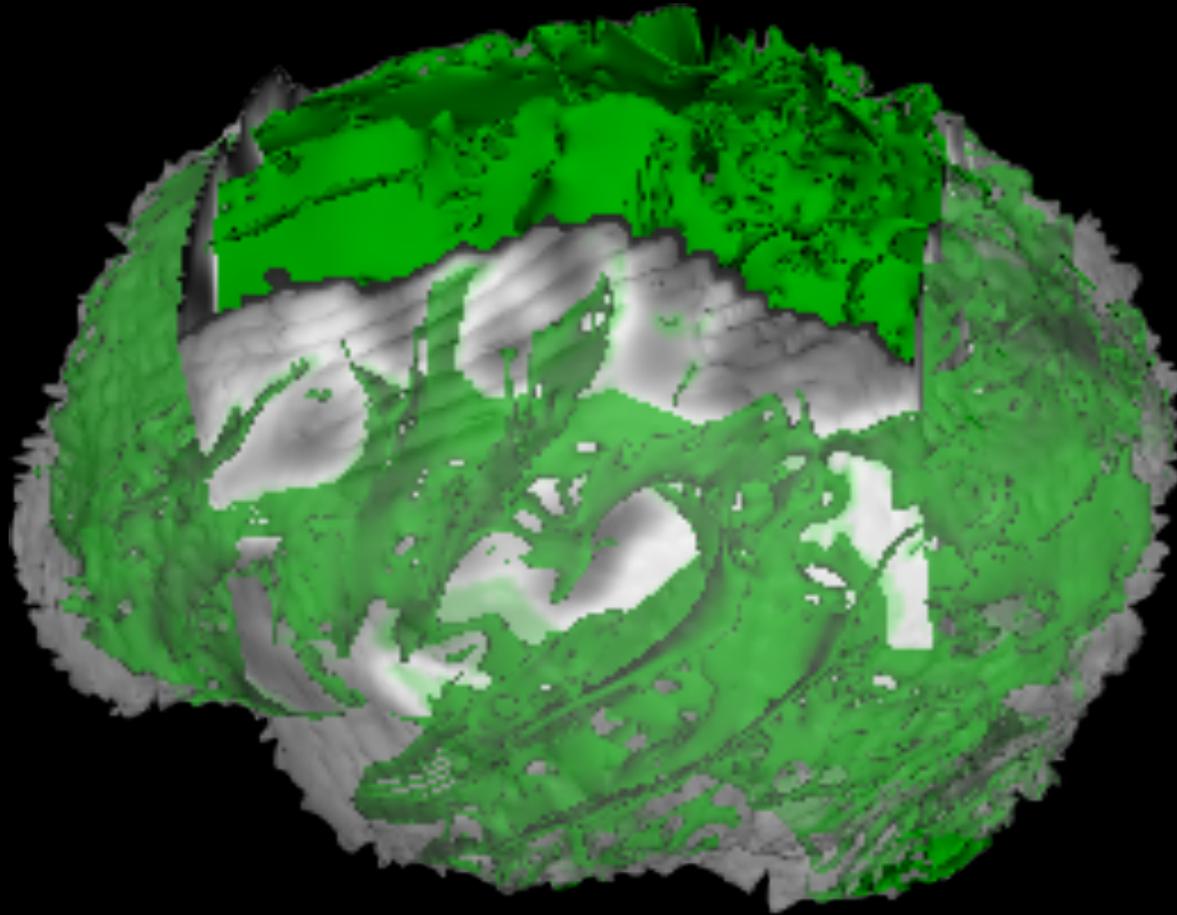
- 白質線維の "Skeleton = 骨格" だけに変換するのが **Tract-Based Spatial Statistics**

- 最初のステップで個人ごとのFA骨格化
- 直接の2群間の画像比較に頻用
- 個人ごとに症状等の重み付け解析可能

# TBSS解析のための標準脳



神経線維束



The FMRI58\_FA, The FMRI58\_FA-skeleton

# 目的

- 脳卒中患者の予後評価・帰結予測についてDTI-FA、とりわけTBSS解析の有用性を検討
  - 脳出血例での検討
  - さらに脳梗塞例を並列して検討

# 講演内容

- 簡単な脳理解
- DTI-FA TBSS 解析
- 脳出血例 TBSS 解析 -重回帰モデル-
- 脳出血例 TBSS 解析の問題点と利点
- 脳梗塞例 TBSS 解析 錐体路と上縦束
- この手法の臨床的意義

# 対象と方法（出血例）

- **脳出血 40例**
  - 当院にて急性期入院加療
  - 脳卒中（テント上病変）初回発症
  - 発症前のADL自立
  - 管理に難渋する合併症がないこと
  - **当院関連の回復期リハビリ病院に転院**
- **発症14-21日でDTI画像撮影**

# TBSS の 標準脳変換

## FA脳画像を “Skeleton” にまで変換

発症直後撮像

### CT

Native Space

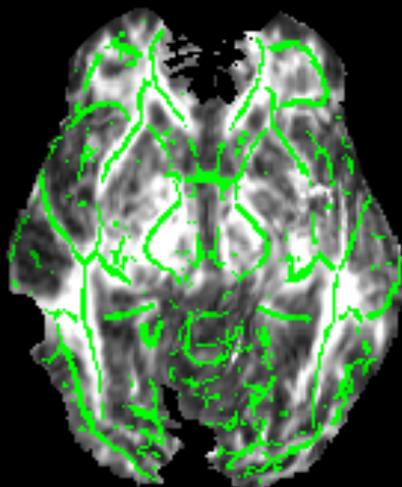


右

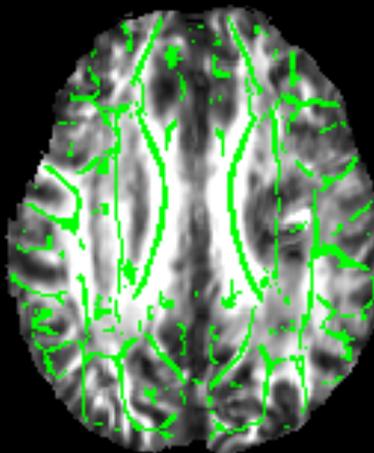
発症14-21日撮像

### DTI

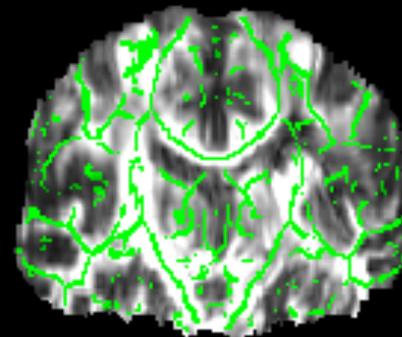
TBSS 標準脳変換後



Z = -6 mm



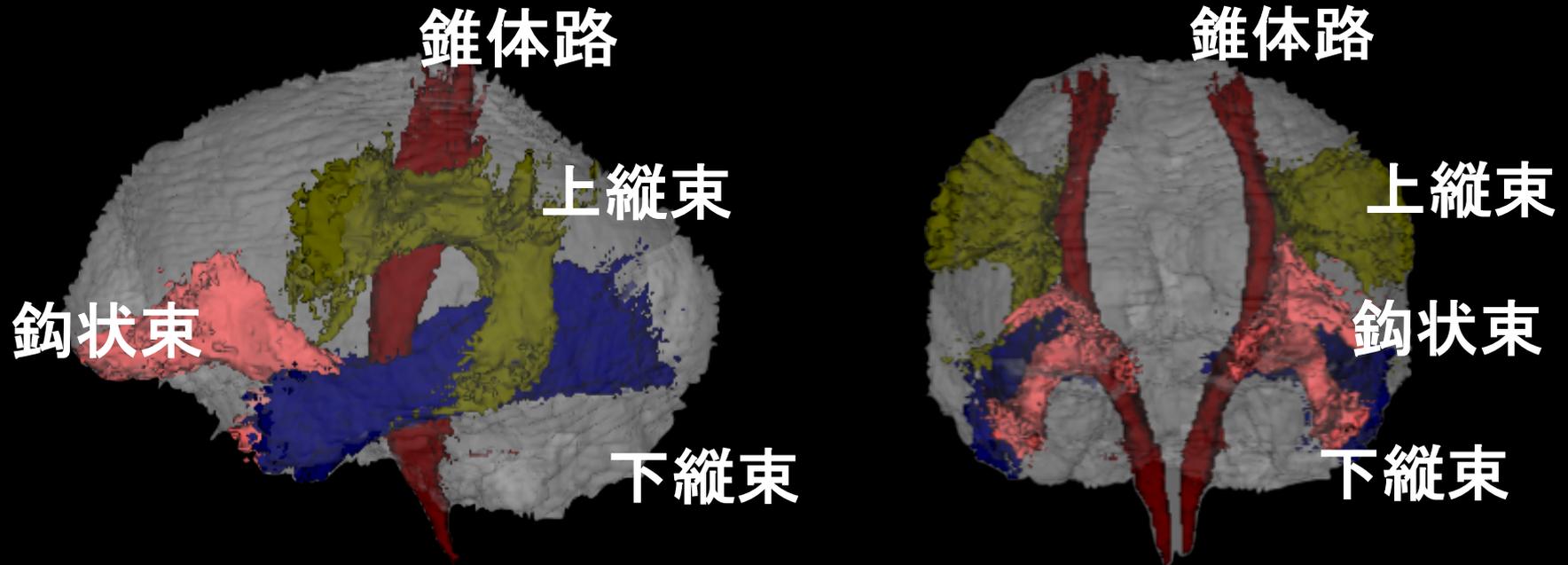
Z = 30 mm



Y = -20 mm

左

# 解析関心領域 (ROI)



上の4つのROIのrFAを計算

**rFA : FA値の病巣側/非病巣側比**

# 目的変数

- 回復期退院時の以下スコア

- **Brunnstrom Stage**

- 上肢
- 手指
- 下肢

- **FIM**

- 運動項目合計点
- 認知項目合計点

# 解析(1)

## ● 重回帰モデル

- 説明変数: 4つのROIの rFA 説明変数
  - 変数選択: Step-wise 増加法 ( $P < 0.1$ )
- 目的変数: 次の5つ = 其々独立した解析
  - BRS上肢
  - BRS手指
  - BRS下肢
  - FIM運動項目
  - FIM認知項目

# 解析(2)

## ● 説明変数間の相関

- 4つの説明変数のすべてのペアの順位  
順位相関 (Spearman相関,  $P < 0.1$ )
  - 6組のペアの相関

# 患者背景（出血例）

(N = 40)

年齢	51.5 – 62 – 72.8 (四分位)
性別 (男/女)	29/11
病巣半球	Left = 22, Right = 18
BRS Shoulder/Elbow/Forearm	2 - 4 - 5 (四分位)
BRS Hand/Finger	2 - 4 - 5 (四分位)
BRS Lower Extremity	3 - 4 - 5 (四分位)
FIM-Motor	74.3 - 78 - 80 (四分位)
FIM-Cognition	28.3 - 32 - 33 (四分位)
総入院日数	117.5 – 175.5 - 201 (四分位)

# 出血例TBSS: 全脳の神経線維障害

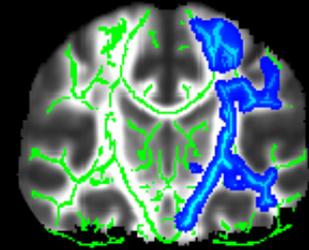
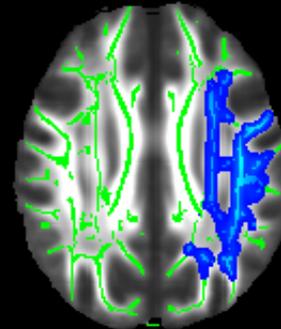
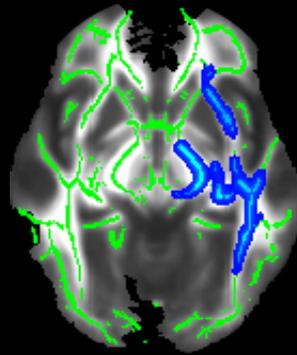
## 左半球病巣群

(N = 22)

vs

## 健常被験者

(N = 21)



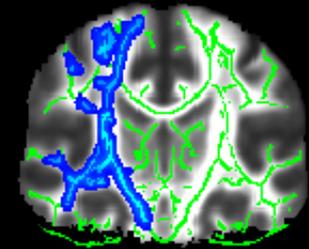
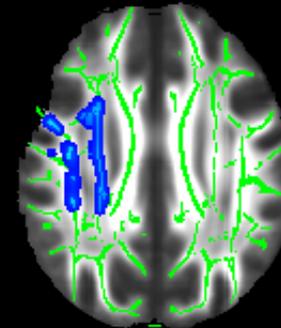
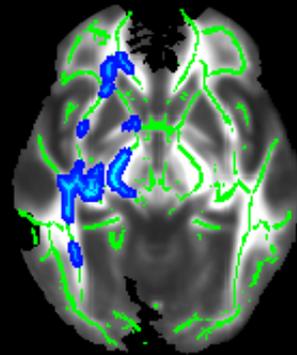
## 右半球病巣群

(N = 18)

vs

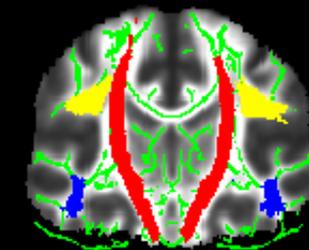
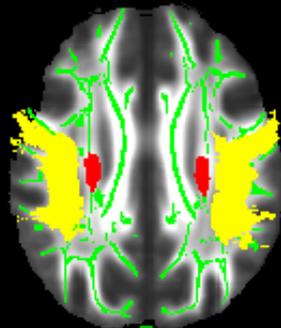
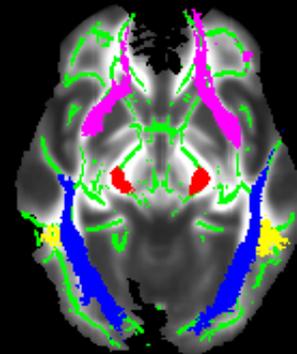
## 健常被験者

(N = 21)



- 錐体路  
■ 上縦束  
■ 下縦束  
■ 鉤状束

## 関心領域



右 Z = -6 mm

Z = 30 mm

Y = -20 mm

左

# 結果：非病巣半球FA値

(N = 40)

非病巣半球 FA値	平均値	標準偏差
錐体路	0.618	0.024
上縦束	0.456	0.023
下縦束	0.481	0.026
鉤状束	0.445	0.028

これら数値は既報と合致

# 結果:rFA

(N = 40)

rFA	平均值	標準偏差
錐体路	0.824	0.078
上縦束	0.938	0.069
下縦束	0.948	0.067
鉤状束	0.915	0.103

# 全脳TBSSと関心領域

- 全脳TBSSにより**検出された神経線維障害は4つの関心領域はほぼ一致**
- 4つの関心領域の**神経線維障害を説明変数とする重回帰分析を、全脳の解析とみなすことに合理性がある**

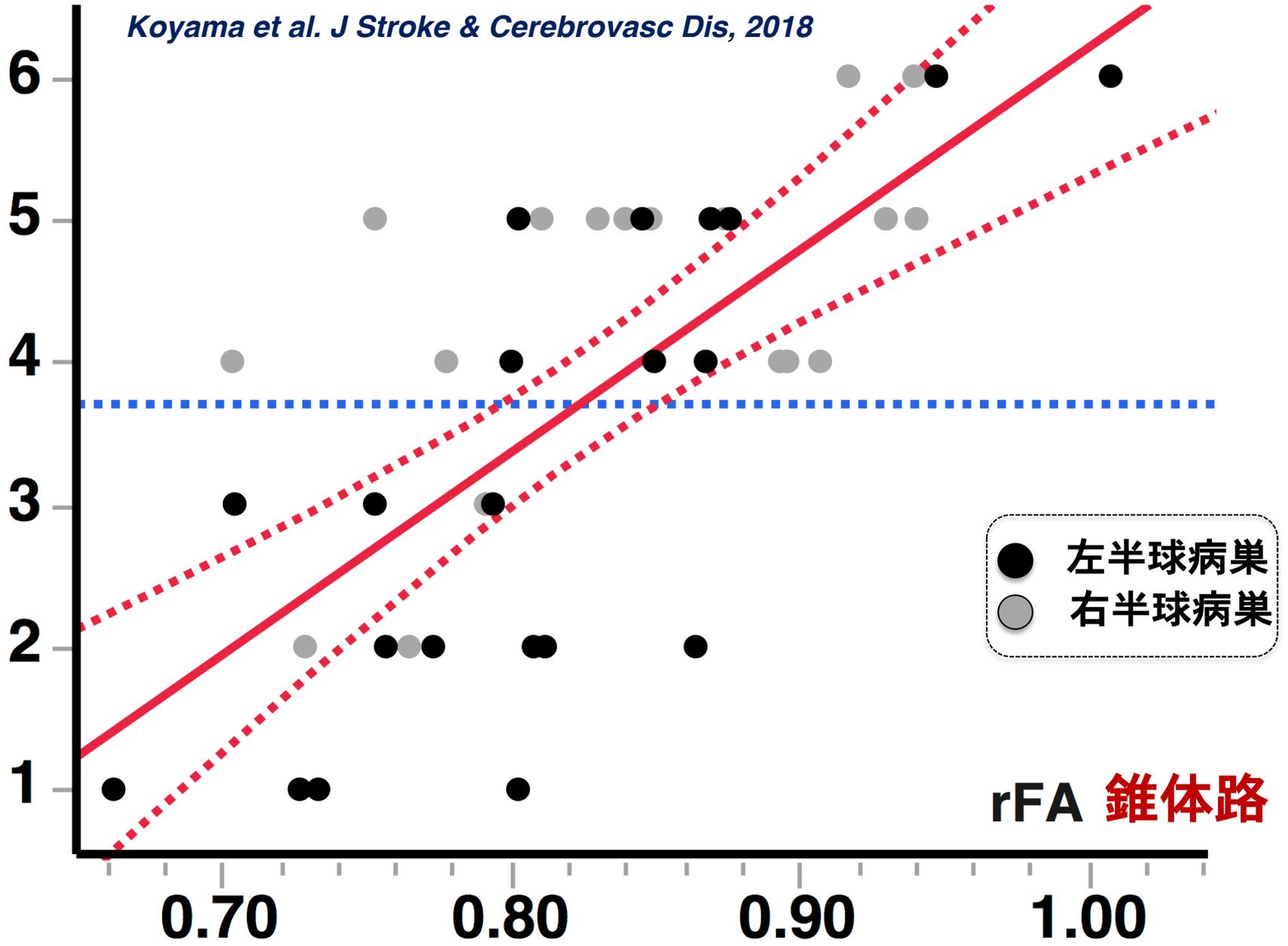
# 解析(1)結果:重回帰モデル

赤字 = 最終モデルに選択

	BRS上肢	BRS手指	BRS下肢
切片	-8.00	-9.28	-4.28
rFA 錐体路	<b>14.20</b> (F = 37.77, P < 0.001)	<b>15.56</b> (F = 40.50, P < 0.001)	<b>10.19</b> (F = 24.76, P < 0.001)
rFA 上縦束	0 (F = 0.05, P = 0.832)	0 (F = 0.23, P = 0.631)	0 (F = 0.09, P = 0.768)
rFA 下縦束	0 (F = 0.05, P = 0.832)	0 (F = 0.59, P = 0.447)	0 (F = 0.24, P = 0.624)
rFA 鉤状束	0 (F = 1.11, P = 0.300)	0 (F = 1.60, P = 0.213)	0 (F = 0.29, P = 0.591)
自由度修正 R <sup>2</sup>	0.485	0.503	0.425

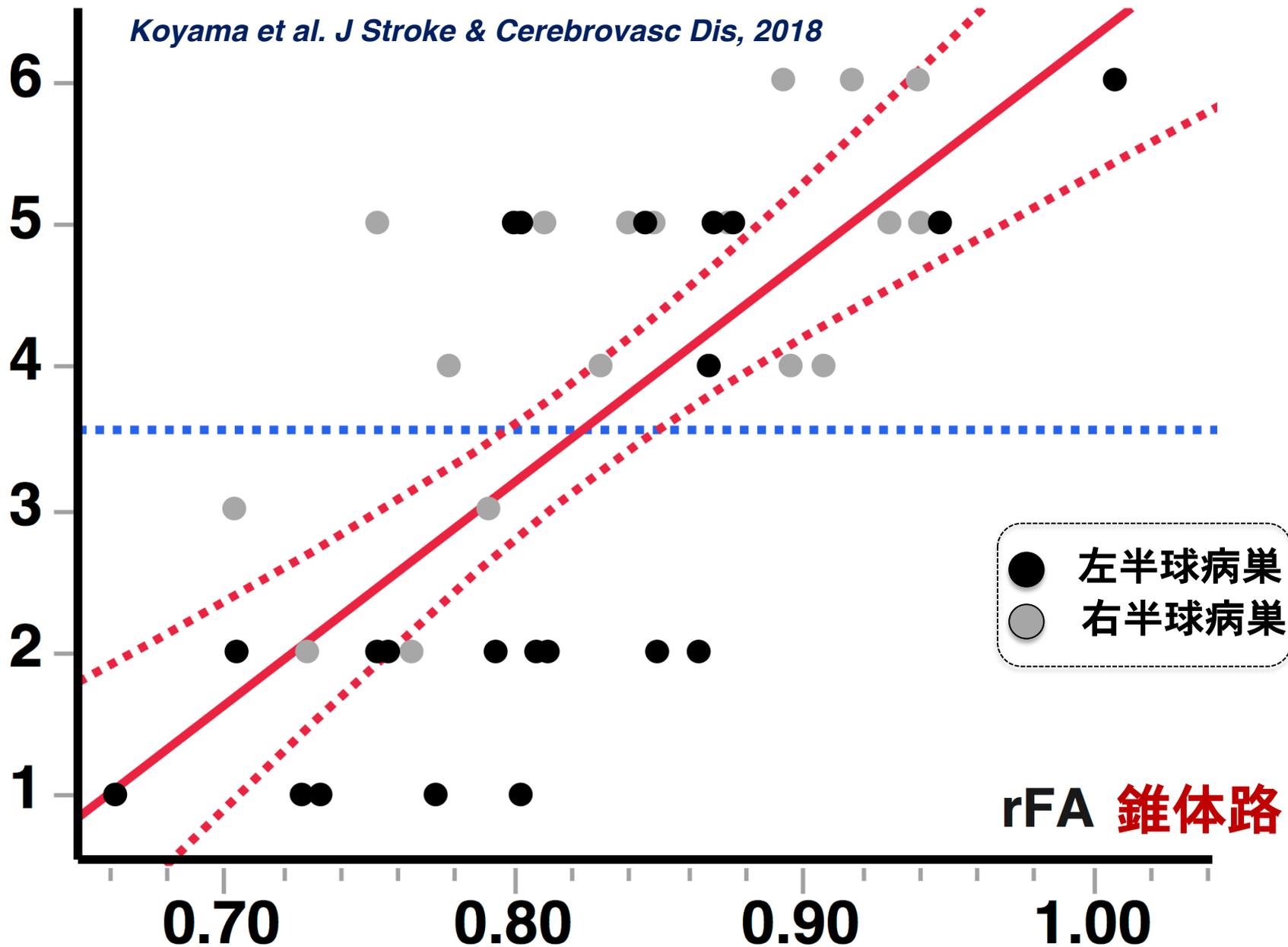
# BRS 上肢

*Koyama et al. J Stroke & Cerebrovasc Dis, 2018*



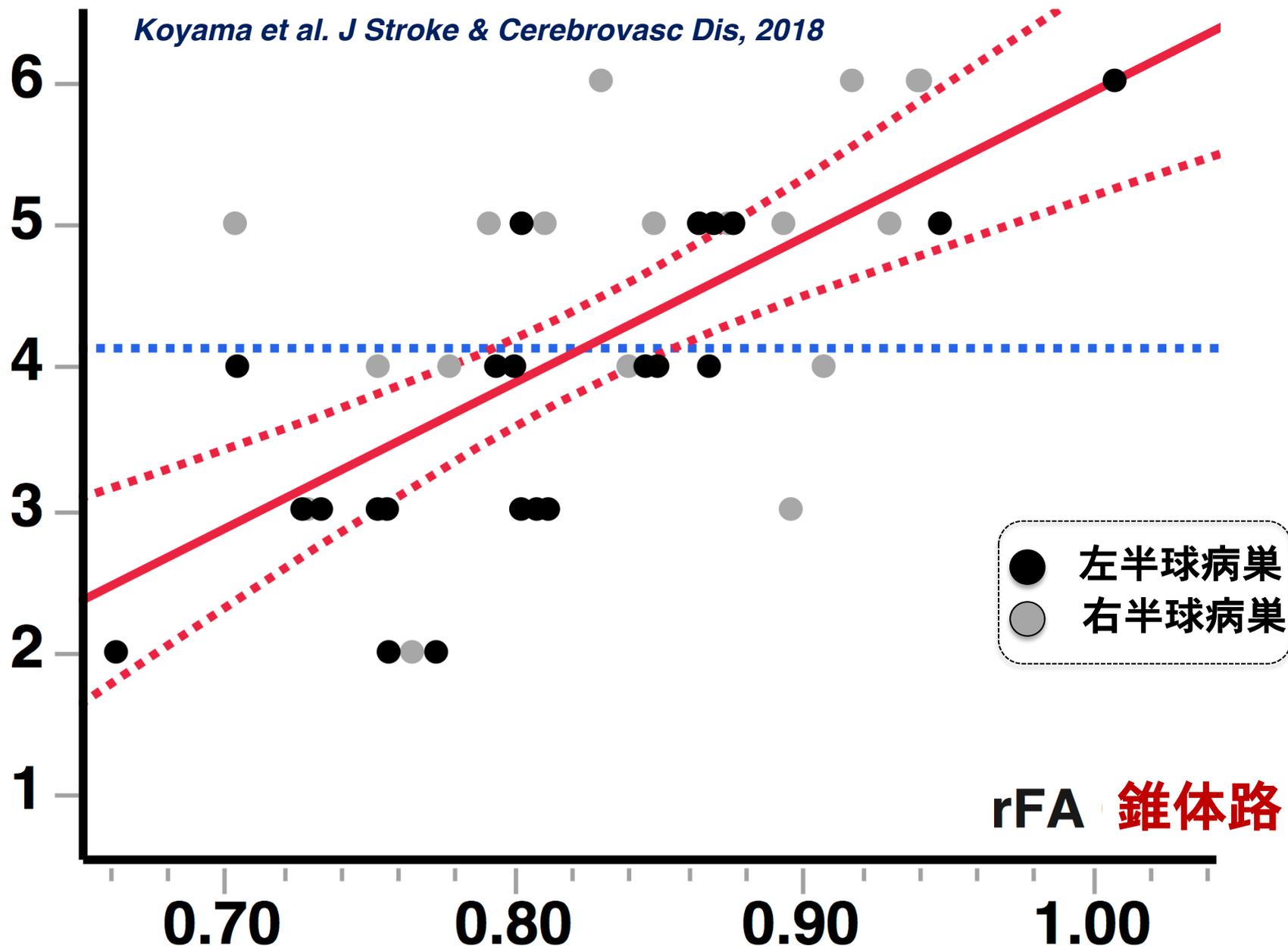
# BRS 手指

*Koyama et al. J Stroke & Cerebrovasc Dis, 2018*



# BRS 下肢

*Koyama et al. J Stroke & Cerebrovasc Dis, 2018*



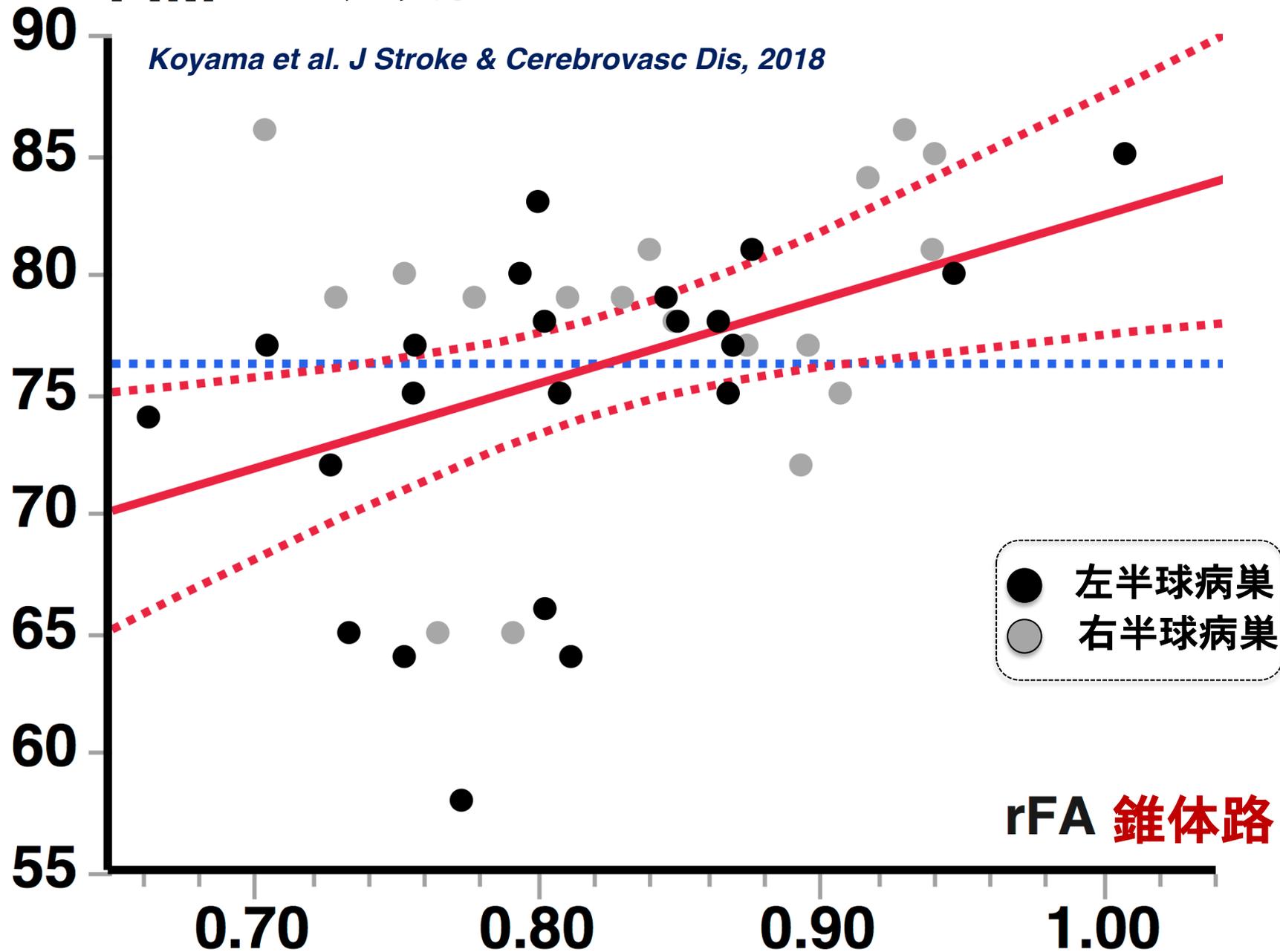
# 解析(1)結果:重回帰モデル

赤字 = 最終モデルに選択

	FIM運動項目	FIM認知項目
切片	47.18	2.32
rFA 錐体路	<b>35.25</b> (F = 7.59, P = 0.009)	0 (F = 0.21, P = 0.651)
rFA 上縦束	0 (F = 0.47, P = 0.498)	<b>29.81</b> (F = 9.36, P = 0.004)
rFA 下縦束	0 (F = 0.29, P = 0.595)	0 (F = 0.00, P = 0.985)
rFA 鉤状束	0 (F = 0.01, P = 0.940)	0 (F = 0.15, P = 0.704)
自由度修正 R <sup>2</sup>	0.145	0.177

# FIM 運動項目

*Koyama et al. J Stroke & Cerebrovasc Dis, 2018*





# 解析(2)結果:説明変数間の相関

赤字 = 統計的優位

	rFA 錐体路	rFA 上縦束	rFA 下縦束
rFA上縦束	0.482 (P = 0.002)	-	-
rFA下縦束	0.149 (P = 0.360)	0.410 (P = 0.009)	-
rFA鉤状束	0.383 (P = 0.015)	0.509 (P < 0.001)	0.609 (P < 0.001)

# まとめ

- 発症2-3週のDTI-FA値による神経損傷評価値 (rFA) と帰結は以下で関連した (重回帰分析の変数選択)
  - 錐体路と片麻痺症状BRS
  - 錐体路とFIM運動項目
  - 上縦束とFIM認知項目
- 多重共線性により、これ以外が選択されなかった可能性がある

# 講演内容

- 簡単な脳を理解
- DTI-FA TBSS 解析
- 脳出血例 TBSS 解析 -重回帰モデル-
- 脳出血例 TBSS 解析の問題点と利点
- 脳梗塞例 TBSS 解析 錐体路と上縦束
- この手法の臨床的意義

# 問題点

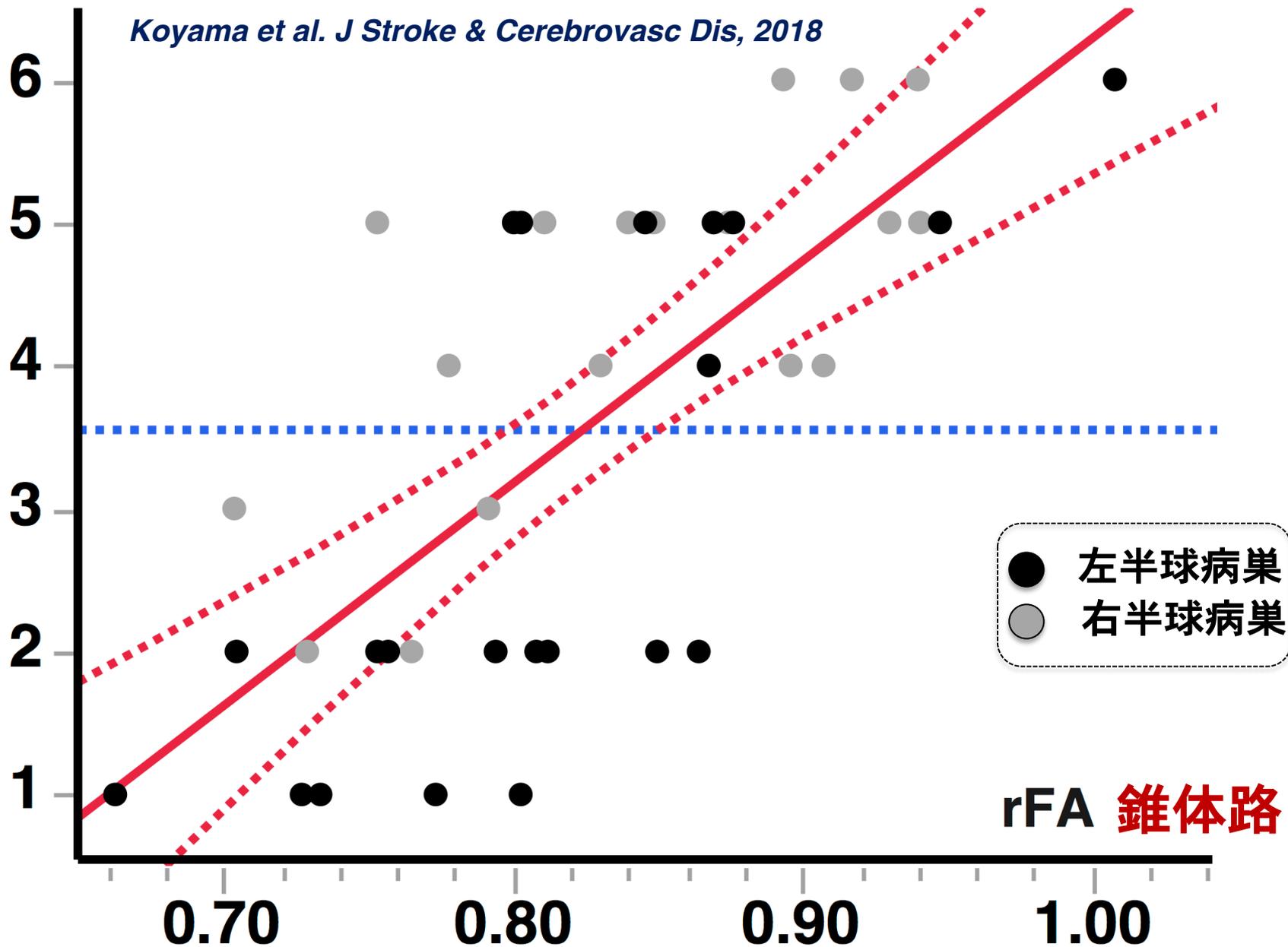
- 以下の問題点が指摘されうる
  - **BRSを間隔尺度として扱っている**
    - 重回帰分析を用いるため
  - 左右半球病巣を併せて解析している
    - **FIM認知項目合計は半球差を反映しない**
  - **ヘモジデリンによるMRIアーチファクト**
  - **大きな病巣の脳画像のTBSS標準化**

# 問題点

- 以下の問題点が指摘されうる
  - **BRSを間隔尺度として扱っている**
    - 重回帰分析を用いるため
  - 左右半球病巣を併せて解析している
    - FIM認知項目合計は半球差を反映しない
  - ヘモジデリンによるMRIアーチファクト
  - 大きな病巣の脳画像のTBSS標準化

# BRS 手指

*Koyama et al. J Stroke & Cerebrovasc Dis, 2018*

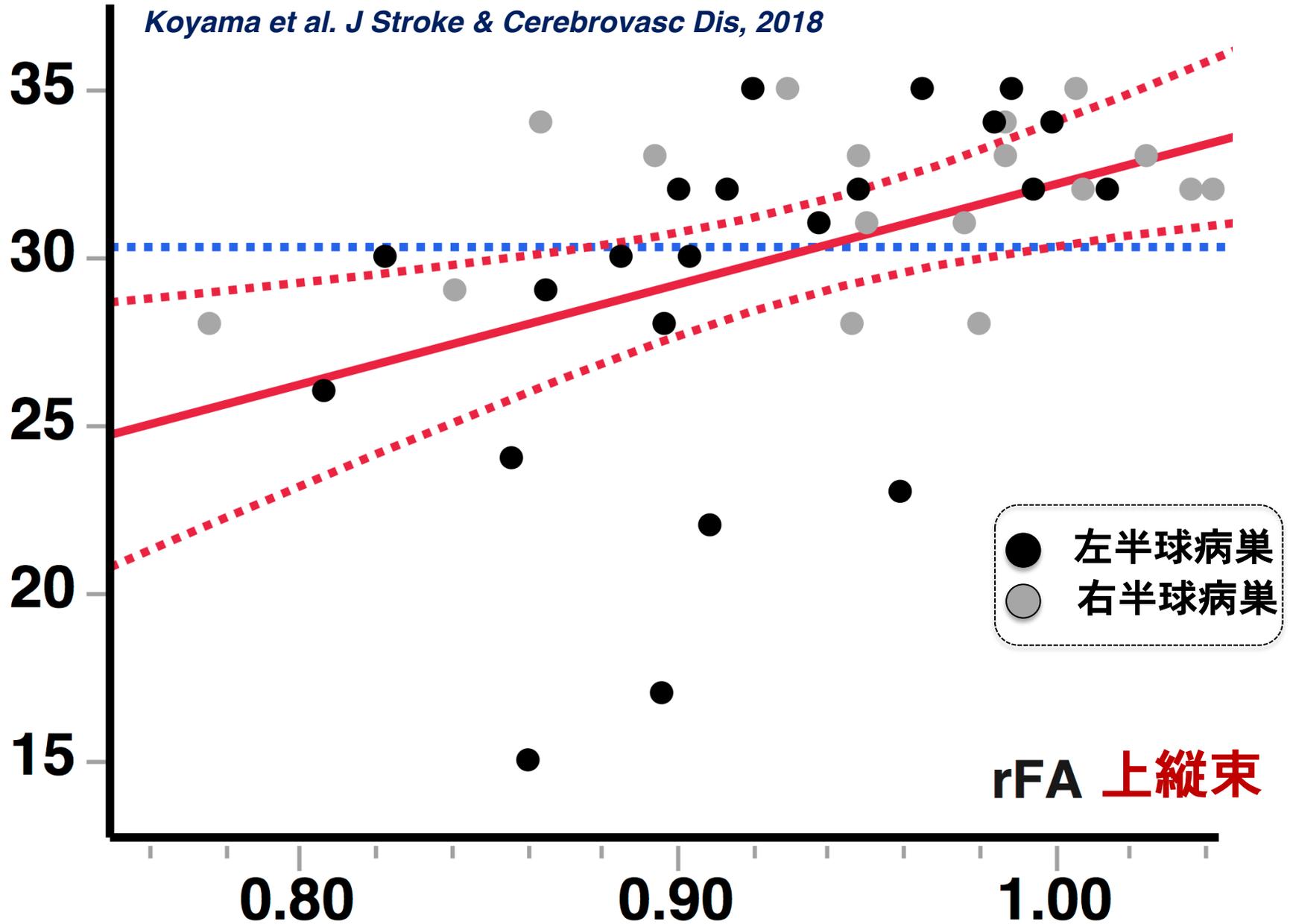


# 問題点

- 以下の問題点が指摘されうる
  - BRSを間隔尺度として扱っている
    - 重回帰分析を用いるため
  - 左右半球病巣を併せて解析している
    - **FIM認知項目合計は半球差を反映しない**
  - ヘモジデリンによるMRIアーチファクト
  - 大きな病巣の脳画像のTBSS標準化

# FIM 認知項目

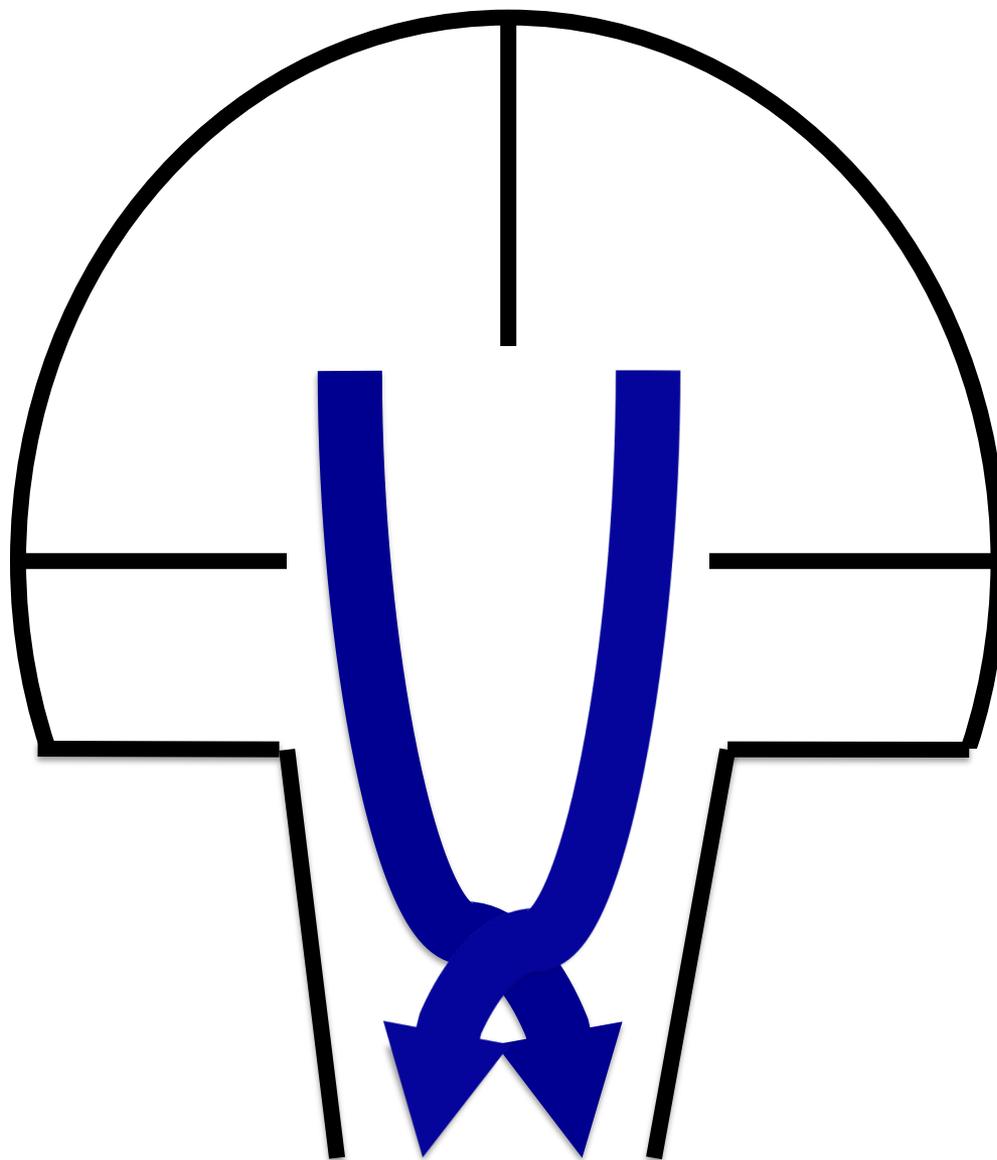
*Koyama et al. J Stroke & Cerebrovasc Dis, 2018*



# 問題点

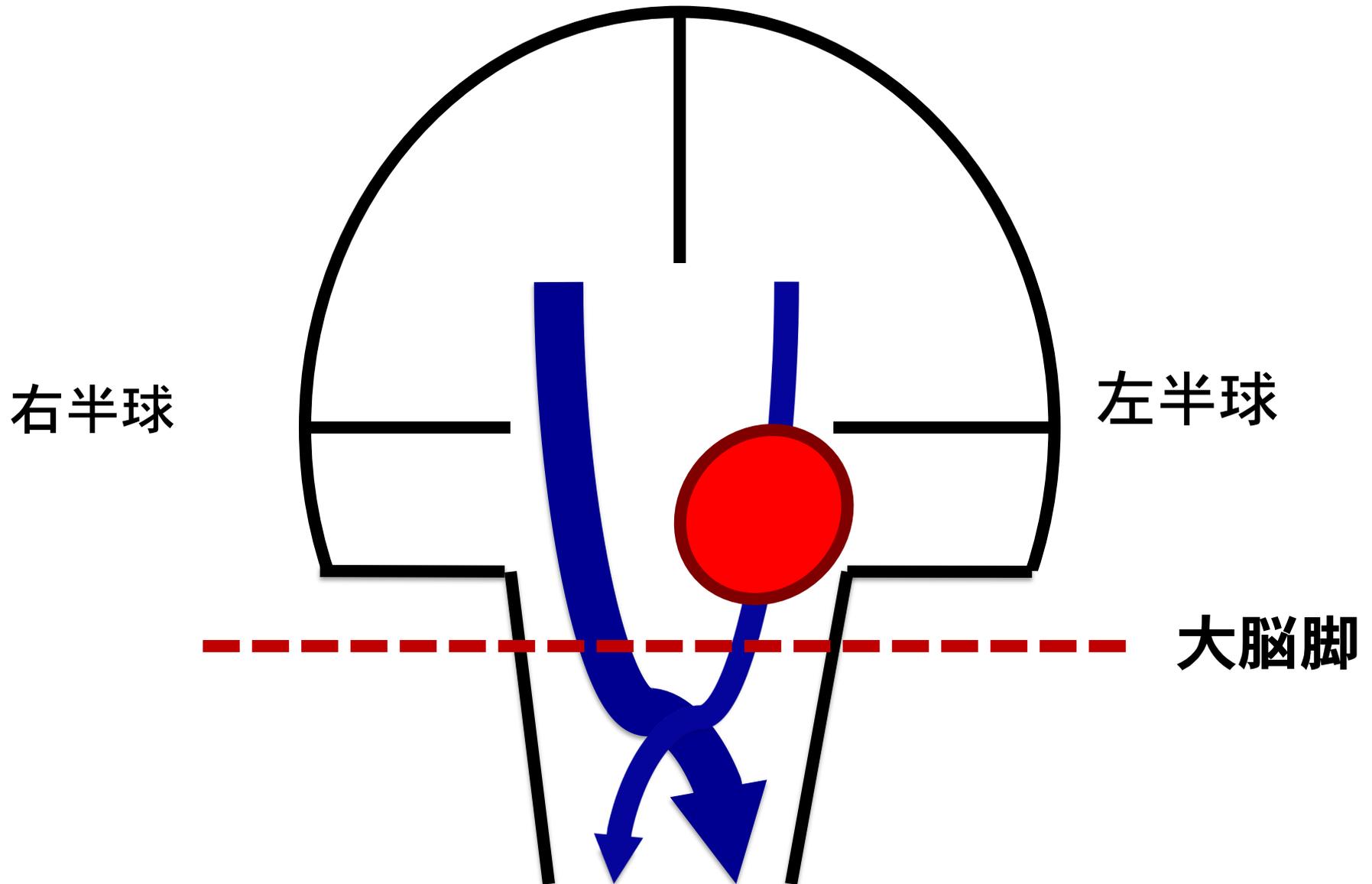
- 以下の問題点が指摘されうる
  - BRSを間隔尺度として扱っている
    - 重回帰分析を用いるため
  - 左右半球病巣を併せて解析している
    - FIM認知項目合計は半球差を反映しない
  - **ヘモジデリンによるMRIアーチファクト**
  - 大きな病巣の脳画像のTBSS標準化

右半球



左半球

# 脳卒中発症：2-3週後

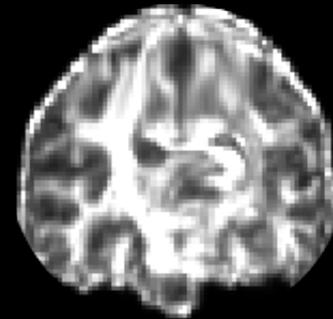
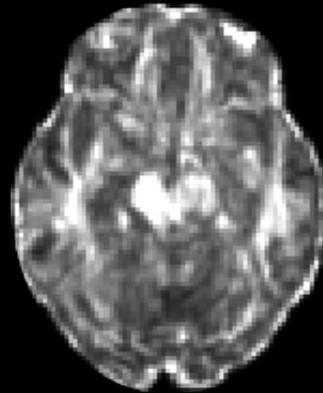
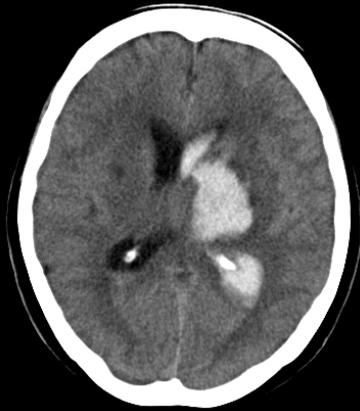


病巣より遠いところの神経線維が変性す

# 脳出血の1例

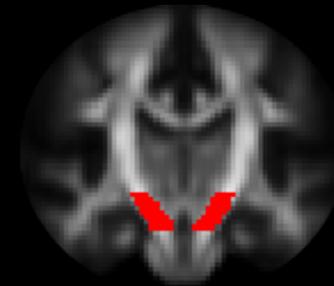
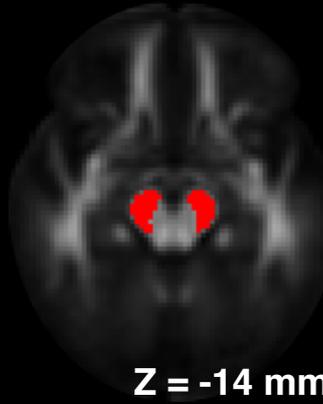
CT:発症直後  
個人の脳画像

DTI-FA:発症18日目  
標準脳変換脳画像



解析関心領域 (ROI)

■ 大脳脚



右半球

Z = -14 mm

Y = -20 mm

左半球

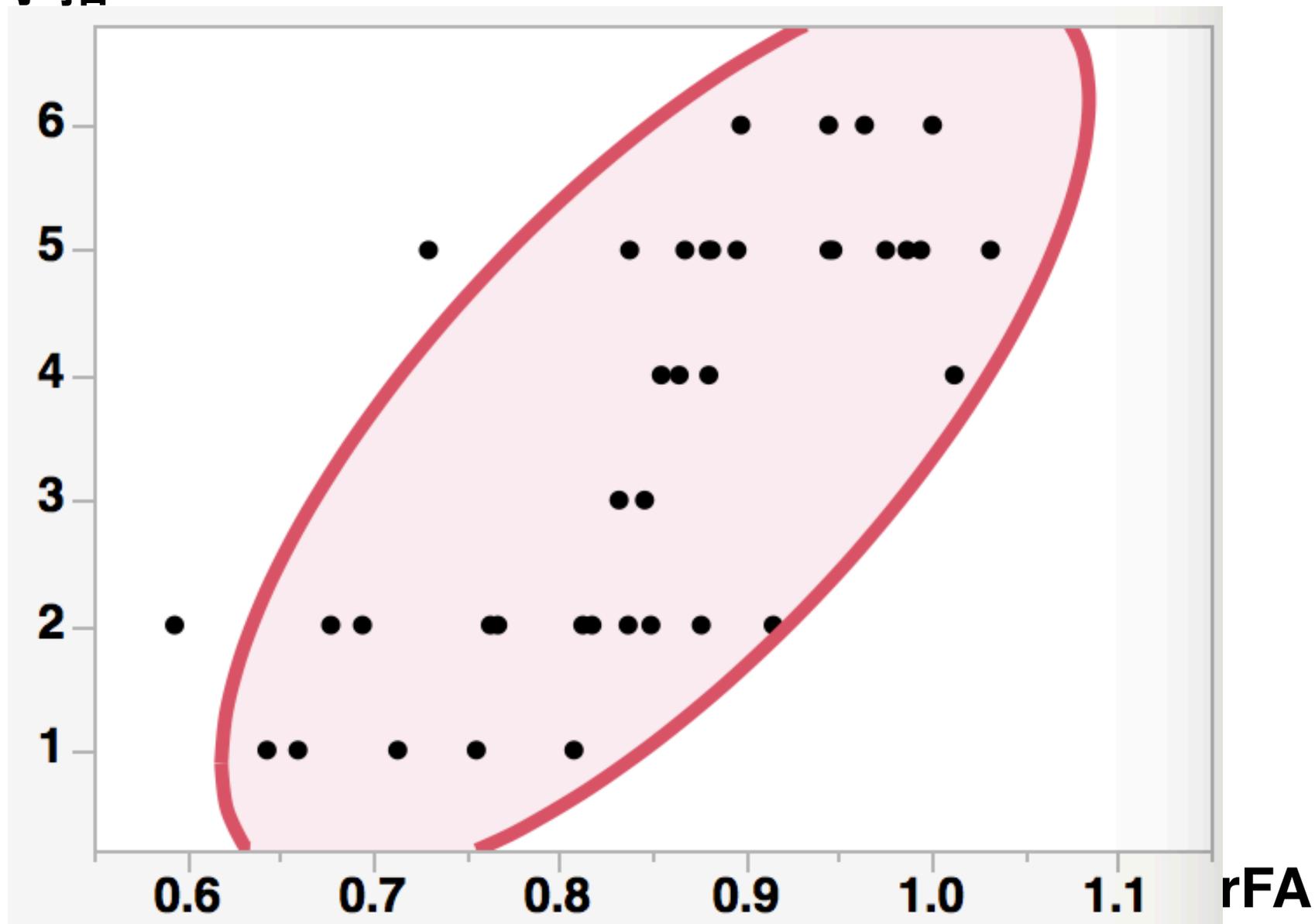
非病巣側FA = 0.536 病巣側FA = 0.360

錐体路の神経障害の指標: 病巣側/非病巣側 rFA =

0.671

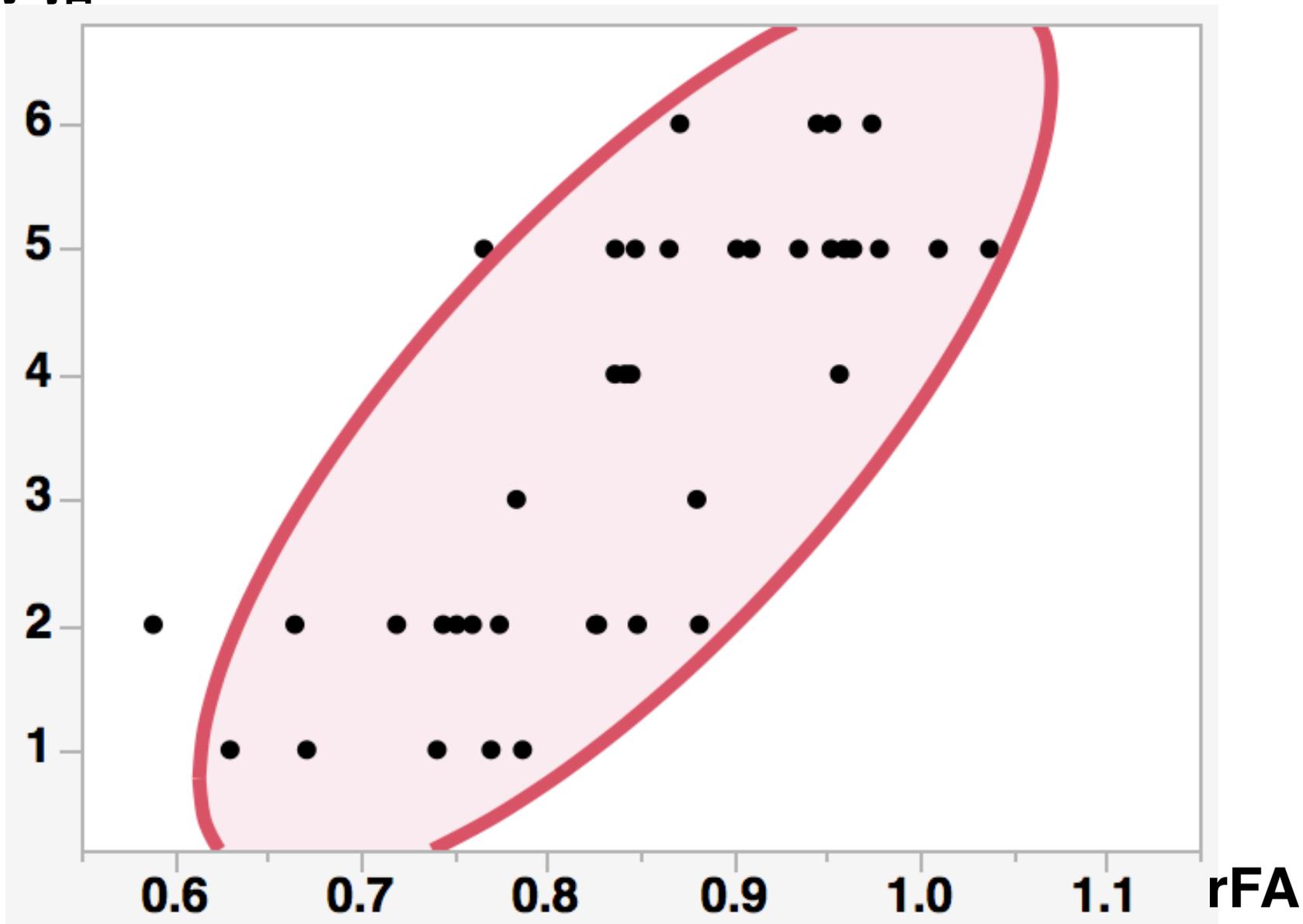
# 大脑脚

BRS手指



# 錐体路

BRS手指



# 問題点

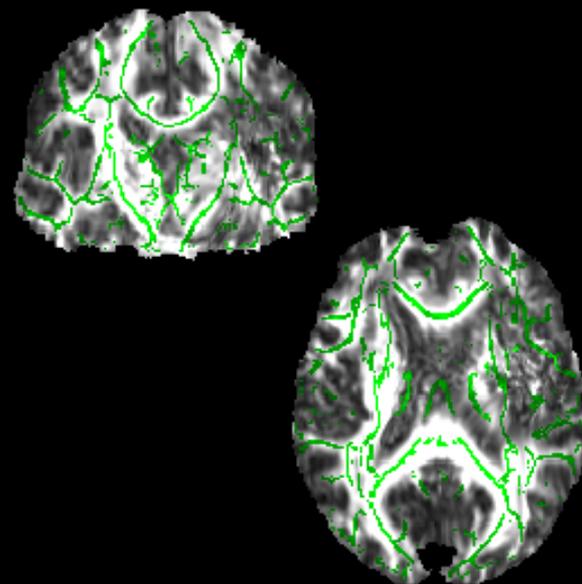
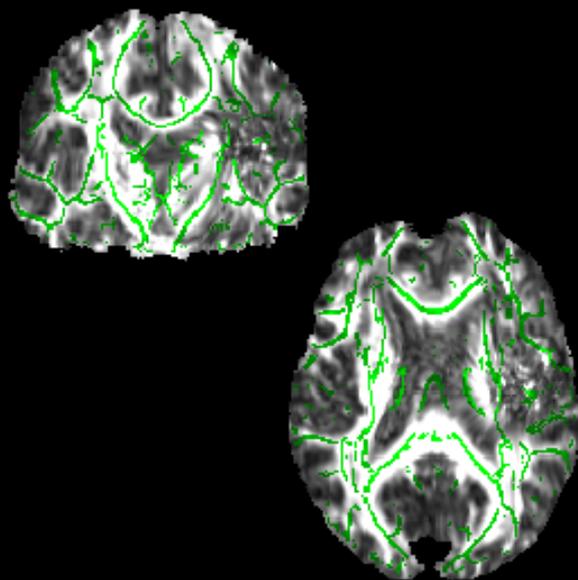
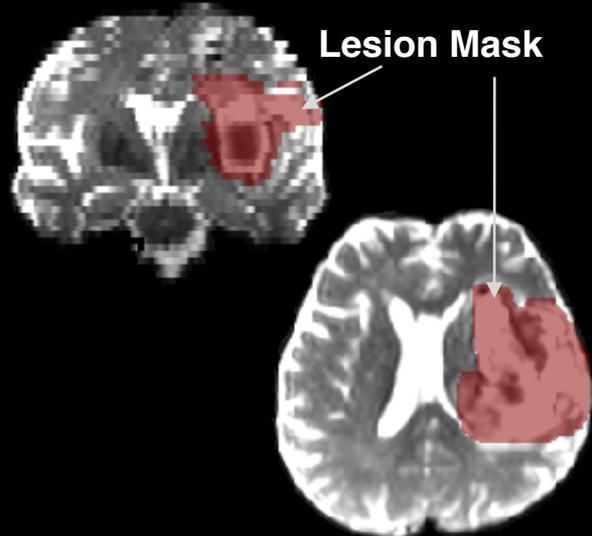
- 以下の問題点が指摘されうる
  - BRSを間隔尺度として扱っている
    - 重回帰分析を用いるため
  - 左右半球病巣を併せて解析している
    - FIM認知項目合計は半球差を反映しない
  - ヘモジデリンによるMRIアーチファクト
  - **大きな病巣の脳画像のTBSS標準化**

**b=0 Brain Image**

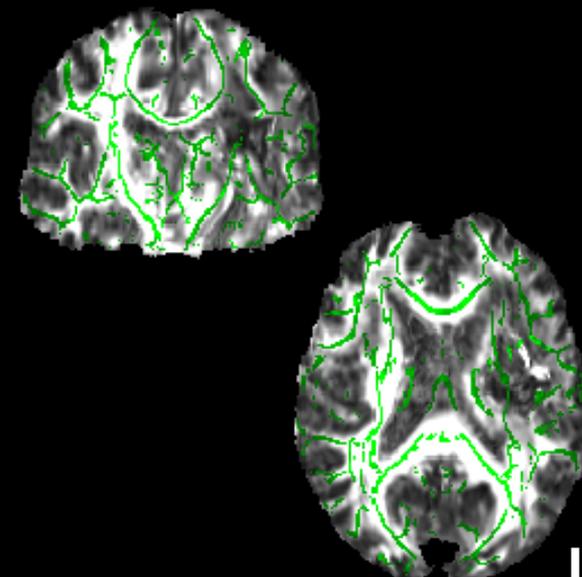
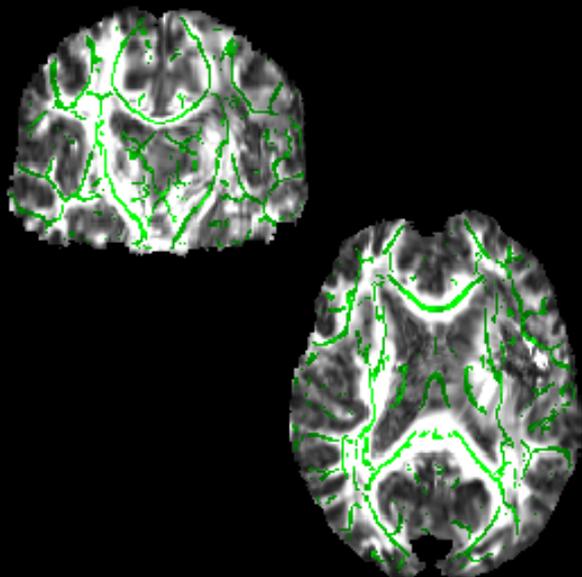
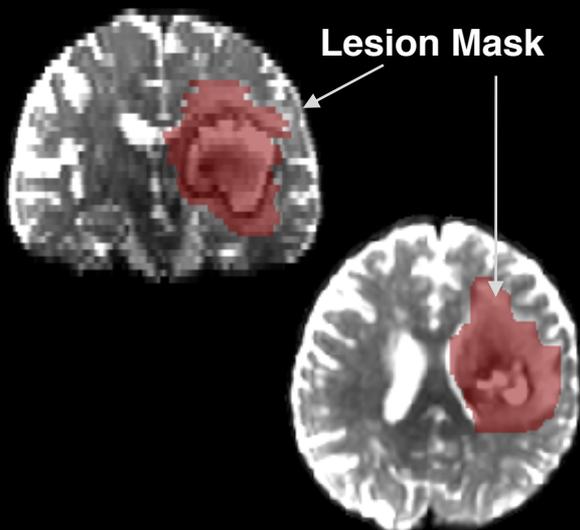
**TBSS Without Lesion Mask**

**TBSS With Lesion Mask**

**Case 21**



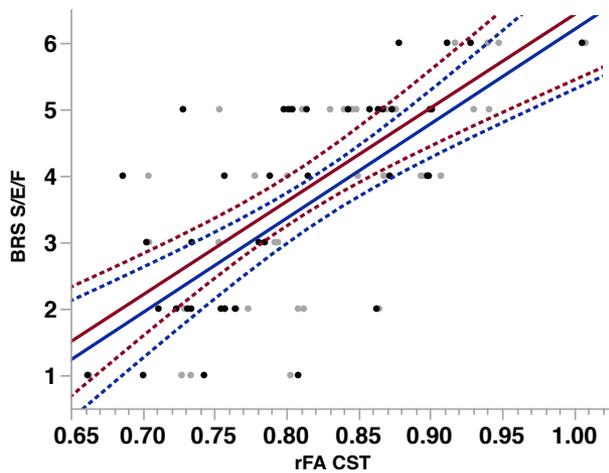
**Case 40**



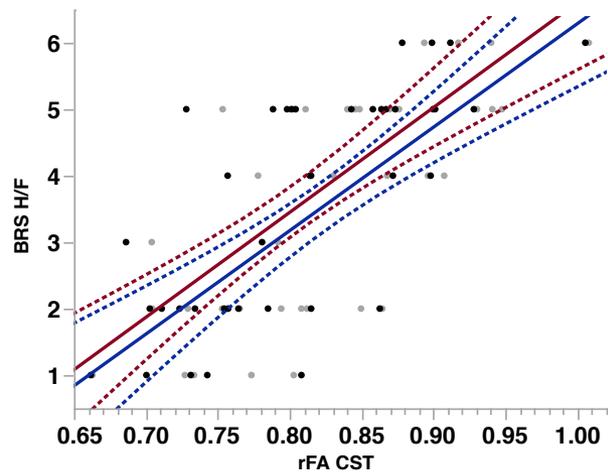
**R**

**L**

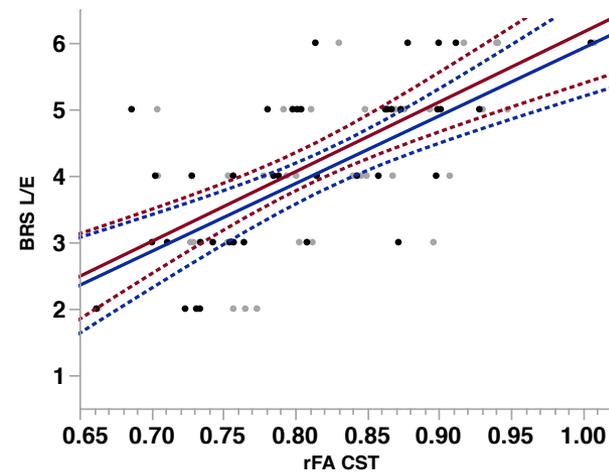
## BRS上肢



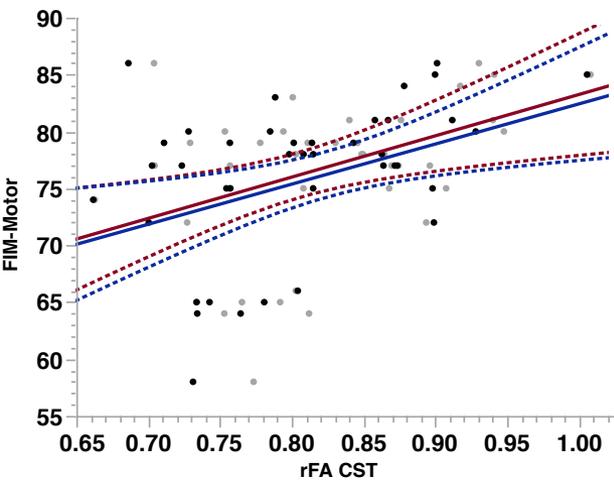
## BRS手指



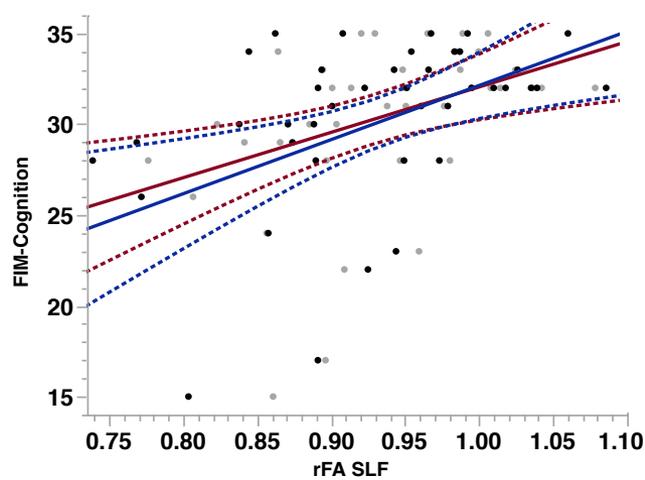
## BRS下肢



## FIM運動項目



## FIM認知項目



**With Lesion Mask**



**Without Lesion Mask**



# 問題点

- 以下の問題点が指摘されうる
  - **BRSを間隔尺度として扱っている**
    - 重回帰分析を用いるため
  - 左右半球病巣を併せて解析している
    - **FIM認知項目合計は半球差を反映しない**
  - **ヘモジデリンによるMRIアーチファクト**
  - **大きな病巣の脳画像のTBSS標準化**

# 利点

- 全自動解析：何度やっても結果は同じ
  - 病巣を避ける or 避けない ROI：結果に大差なし
  - マスク(手動操作)の有無：結果に大差なし
- 恣意性が入らない定量的解析

# 講演内容

- 簡単な脳の理解
- DTI-FA TBSS 解析
- 脳出血例 TBSS 解析 -重回帰モデル-
- 脳出血例 TBSS 解析の問題点と利点
- 脳梗塞例 TBSS 解析 錐体路と上縦束
- この手法の臨床的意義

# 出血と梗塞例：DTIによる 機能予後評価・帰結予測

**TBSS標準脳変換：  
梗塞例への拡張**

# 対象と方法

## ● 脳出血 40例と脳梗塞40例

- 当院にて急性期入院加療
- 脳卒中(テント上病変)初回発症
- 発症前のADL自立
- 管理に難渋する合併症がないこと
- 当院関連の回復期リハビリ病院に転院

## ● 発症14-21日でDTI画像撮影

# 患者背景（出血例）

(N = 40)

年齢	51.5 – 62 – 72.8 (四分位)
性別 (男/女)	29/11
病巣半球	Left = 22, Right = 18
BRS Shoulder/Elbow/Forearm	2 - 4 - 5 (四分位)
BRS Hand/Finger	2 - 4 - 5 (四分位)
BRS Lower Extremity	3 - 4 - 5 (四分位)
FIM-Motor	74.3 - 78 - 80 (四分位)
FIM-Cognition	28.3 - 32 - 33 (四分位)
総入院日数	117.5 – 175.5 - 201 (四分位)

# 患者背景（梗塞例）

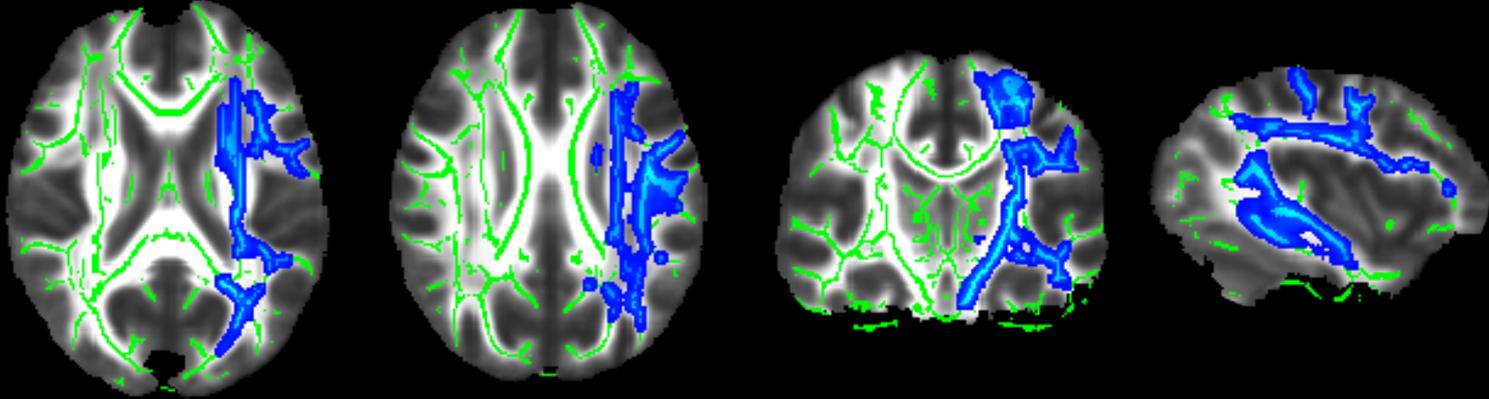
(N = 40)

年齢	61 - 69 - 77 (四分位)
性別 (男/女)	18/22
病巣半球	Left = 21, Right = 19
BRS Shoulder/Elbow/Forearm	3 - 5 - 6 (四分位)
BRS Hand/Finger	3 - 4.5 - 6 (四分位)
BRS Lower Extremity	4.3 - 5 - 6 (四分位)
FIM-Motor	70.3 - 79.5 - 84 (四分位)
FIM-Cognition	25.0 - 29.0 - 33.8 (四分位)
総入院日数	78.3 - 130 - 173.8 (四分位)

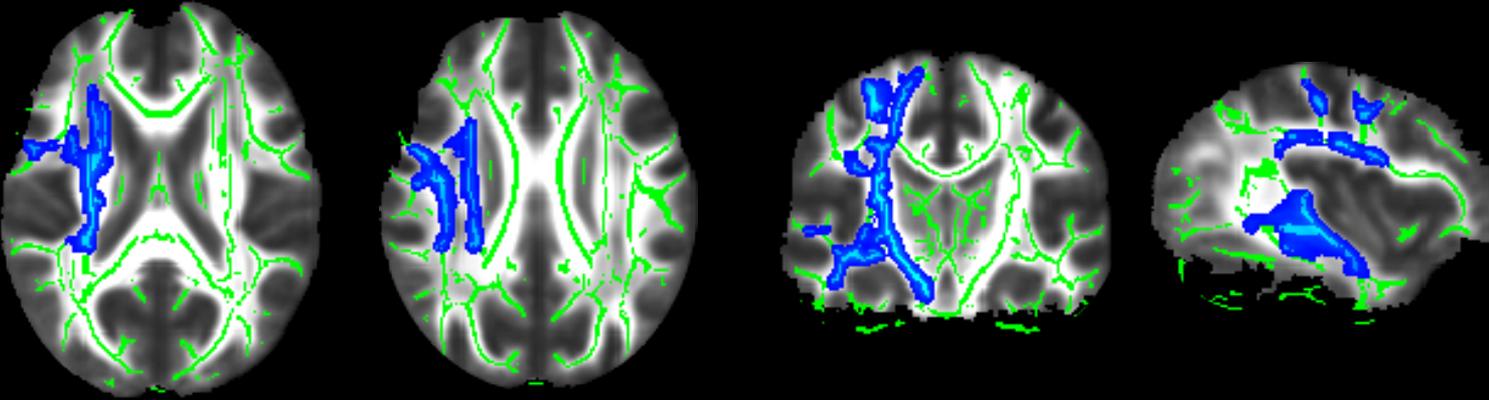
# FA低下が見られた領域：脳出血

健常被験者21例群とのTract-based Spatial Statistics (TBSS)比較

左半球病巣  
(22例)



右半球病巣  
(18例)



R

L

P

A

Z = 20 mm

Z = 28 mm

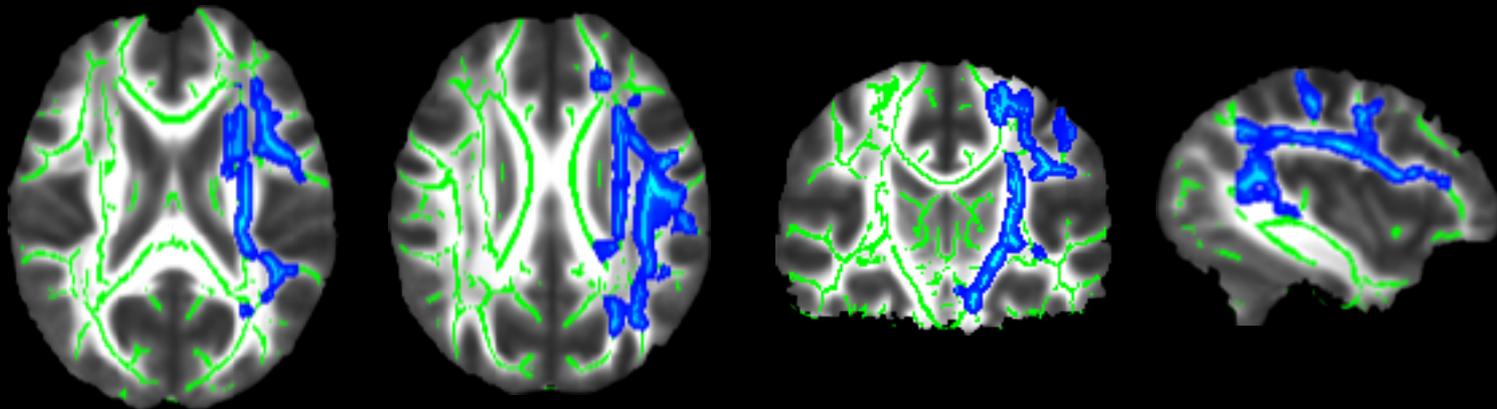
Y = -18 mm

X = +/- 40 mm

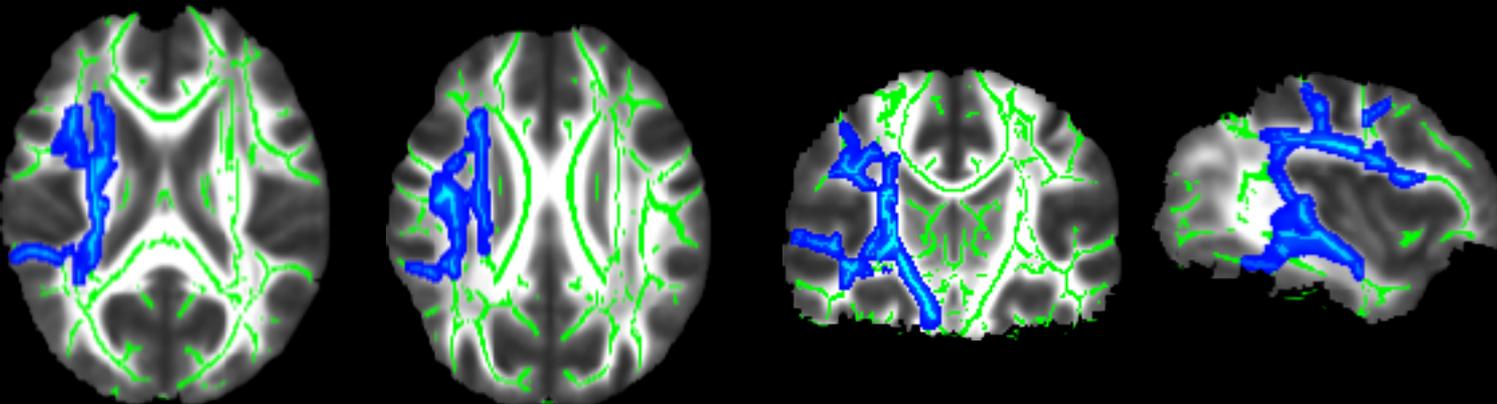
# FA低下が見られた領域：脳梗塞

健常被験者21例群とのTract-based Spatial Statistics (TBSS)比較

左半球病巣  
(21例)



右半球病巣  
(19例)



R

L

P

A

Z = 20 mm

Z = 28 mm

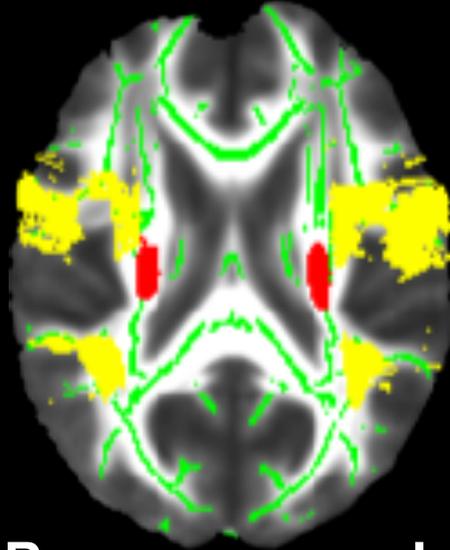
Y = -18 mm

X = +/- 40 mm

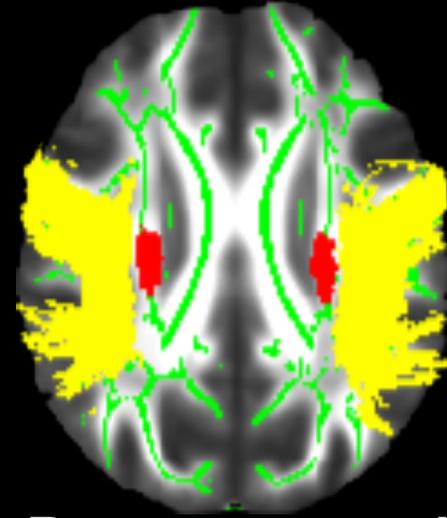
■ CST (錐体路)

■ SLF (上縦束)

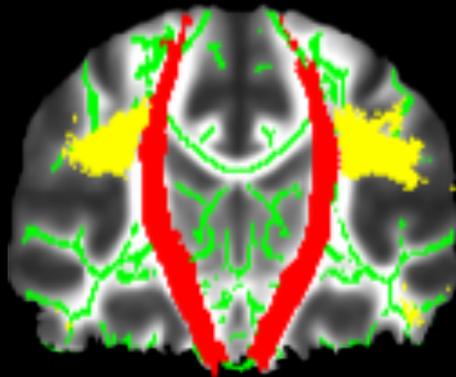
# ROI



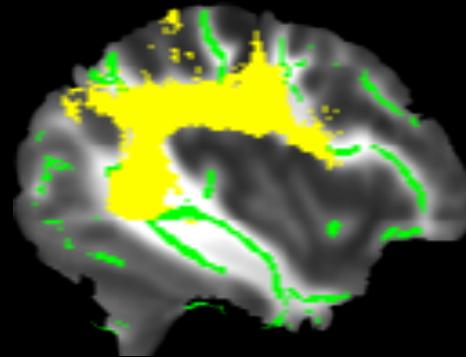
R Z = 20 mm L



R Z = 28 mm L



R Y = -18 mm L



P X = +/- 40 mm A

# (出血例)結果：非病巣半球FA値 (N = 40)

非病巣半球 FA値	平均値	標準偏差
錐体路	0.618	0.024
上縦束	0.456	0.023

これら数値は既報と合致

# (梗塞例)結果:非病巣半球FA値 (N = 40)

非病巣半球 FA値	平均値	標準偏差
錐体路	0.616	0.033
上縦束	0.454	0.034

これら数値は既報と合致

# (出血例)結果:rFA

(N = 40)

rFA	平均値	標準偏差
錐体路	0.824	0.078
上縦束	0.938	0.069

# (梗塞例)結果:rFA

(N = 40)

rFA	平均值	標準偏差
錐体路	0.923	0.080
上縦束	0.928	0.097

# 結果

	FIM	rFA 錐体路	rFA 上縦束
出血	運動項目	<b>0.410</b> <b>(<i>P</i> = 0.009)</b>	<b>0.108</b> <b>(<i>P</i> = 0.506)</b>
	認知項目	<b>0.274</b> <b>(<i>P</i> = 0.087)</b>	<b>0.445</b> <b>(<i>P</i> = 0.004)</b>
梗塞	運動項目	<b>0.325</b> <b>(<i>P</i> = 0.041)</b>	<b>0.037</b> <b>(<i>P</i> = 0.818)</b>
	認知項目	<b>-0.117</b> <b>(<i>P</i> = 0.471)</b>	<b>0.483</b> <b>(<i>P</i> = 0.002)</b>

赤字表記=統計的有意

# まとめ

- 出血例と梗塞例で、ほぼ同領域にFA低下が見られた(対健常者)
- 出血例と梗塞例に共通して、**錐体路rFAは運動的側面、上縦束rFAは認知的側面の指標と相関した**
- これらはDTI-FA TBSS解析が機能予後評価・帰結予測に有用であることを示唆する

# 講演内容

- 簡単な脳理解
- DTI-FA TBSS 解析
- 脳出血例 TBSS 解析 -重回帰モデル-
- 脳出血例 TBSS 解析の問題点と利点
- 脳梗塞例 TBSS 解析 錐体路と上縦束
- **この手法の臨床的意義**

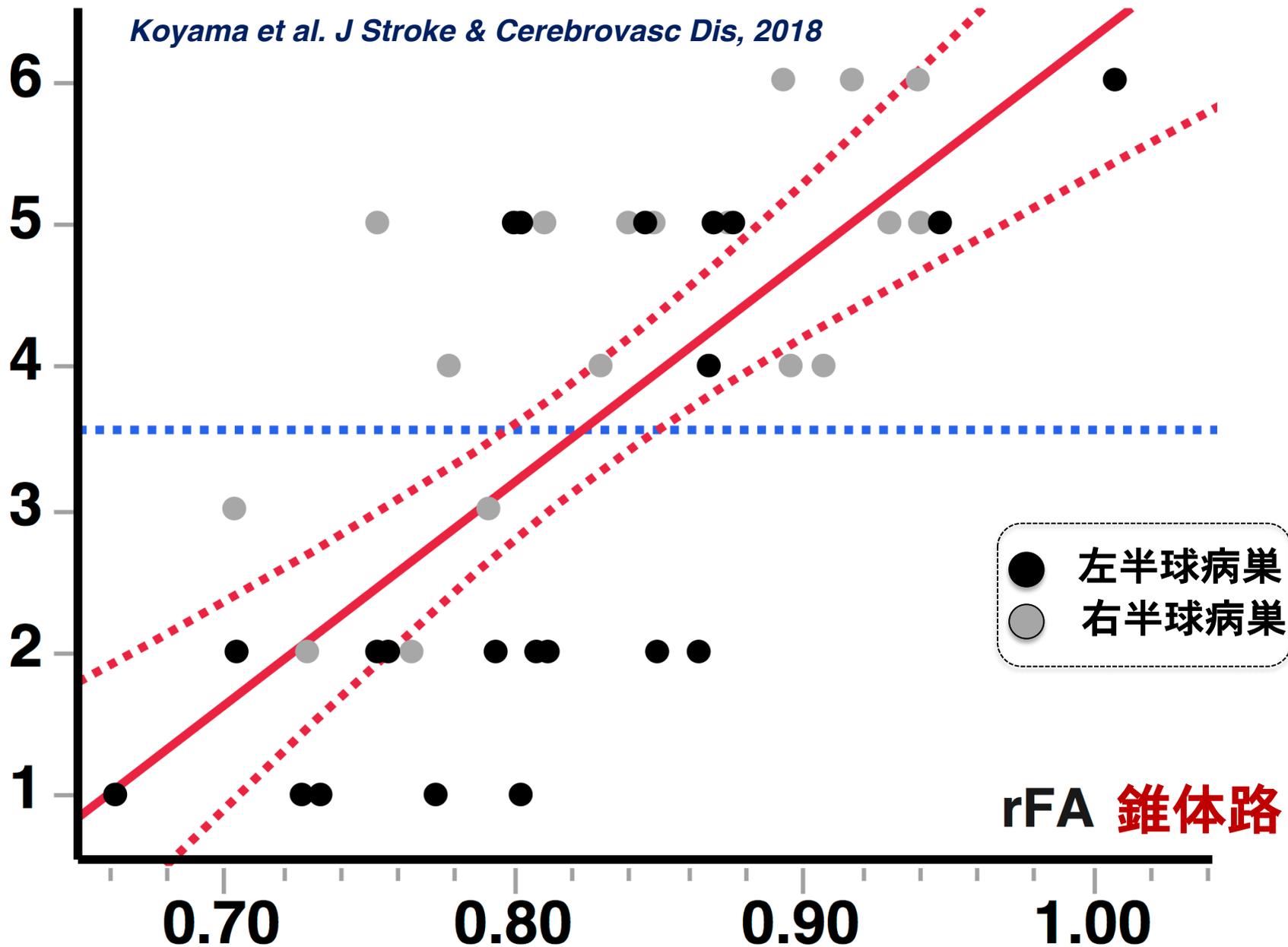
# この手法へ懐疑論

## ●懐疑論

- 確かにグループでは統計的有意である
- しかし相関がそれほど高くはない
- この程度で、**個人レベルの臨床に応用できるのか？**

# BRS 手指

*Koyama et al. J Stroke & Cerebrovasc Dis, 2018*



# リハビリテーション科診療の一側面

## ●「最適解」を探すこと

➤「きっと違くだろう」を多面多軸に応用

➤5%-10%有意の排除を掛け合わせ

➤ 0.9 の 8乗 = 0.430

- **DTI-FA**

- 年齢

- 発症直後の症状（意識、MMT、高次脳機能障害）

- 急性期の経過

- 体組成/筋肉量

- 従来MRI/CTの読影

... いろいろ組み合わせると絞り込める

# リハビリテーション科診療の一側面

## ●「最適解」を探すこと

➤「きっと違くだろう」を多面多軸に応用

➤5%-10%有意の排除を掛け合わせ

➤ 0.9 の 8乗 = 0.430

- **DTI-FA**

- 年齢

- 発症直後の症状（意識、MMT、高次脳機能障害）

- 急性期の経過

- 体組成/筋肉量

- 従来MRI/CTの読影

... いろいろ組み合わせると絞り込める