

氏 名	菊地 智博 <sup>きくち ともひろ</sup>
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 817 号
学位授与年月日	令和 4 年 2 月 25 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	3D Double-Echo Steady-State with Water Excitation(3D-DESS-WE)法を用いた 3 テスラ MRI での末梢神経描出のための基礎的検討および大後頭神経・小後頭神経の描出
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教授 小 出 玲 爾 (委 員) 教授 川 合 謙 介      教授 西 野 宏

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

後頭神経痛(Occipital neuralgia; ON)は後頭部にズキンとするような、刺すような、鋭い痛みを来す疾患である。大後頭神経(Greater occipital nerve; GON)および小後頭神経(Lesser occipital nerve; LON)が頸椎退行性変化や頸部の筋群によって絞扼されることが主たる原因とされている。これまで、MRI による GON および LON の直接的な描出は困難とされ、ON に対する MRI 有用性は限定的であった。

3D Double-Echo Steady-State with Water Excitation (3D-DESS-WE)法は高い空間分解能と SN 比を持つ撮像法で、元来は整形外科・骨軟部領域で軟骨の評価に用いられている撮像法であったが、2011 年の Qin らの報告以降、頭蓋外脳神経の描出に用いられるようになった。当院では耳下腺腫瘍の術前 MRI で、耳下腺内顔面神経描出目的に 3D-DESS-WE 法を撮像しており、撮像範囲に含まれる GON および LON が良好に描出されている症例を経験していた。このことから 3D-DESS-WE 法を用いて良好な GON, LON の描出が可能なのではないかという仮説を立てた。本研究の目的は、3D-DESS-WE 法の末梢神経描出のためのパラメータの最適化（基礎的検討）、および健常集団での GON および LON の描出能の検討（臨床応用）を行うことである。

### 2 研究方法

基礎的検討：3 テスラの高磁場 MR 装置で、健常ボランティアの協力を得て撮像パラメータの調整を行った。撮像機種は 3 テスラの高磁場 MR 装置(Magnetom Skyra, Siemens, Erlangen, Germany)で 受信コイルは汎用の 20 チャンネル頭頸コイルを用いた。撮像パラメータの積極的な可変項目はフリップ角 (FA) とし、10~90°まで 10°刻みで変更して画像を検討した。まず、10 例を用いて顔面神経を対象として神経と筋のコントラストが最大となる FA の探索を行なった。次に、GON でも同様の条件が適応できるかを確認する目的で、20 例を用いて同様の検討を行なった。

臨床応用：2017 年 1 月から 2018 年 12 月の間に自治医科大学附属病院で唾液腺病変評価目的に 3D-DESS-WE 法を含む MRI が撮像された連続 103 例を後方視的に検討した。これらのうち、

①明らかな ON の既往や現病歴がある, ②GON および LON が一部でも撮像範囲外となっているもの, ③体動や金属によるアーチファクトが著明なもの, を除外基準として最終的に男性 22 例, 女性 44 例, 計 66 例 (平均 55.3 歳 (20~92 歳)) を評価した. 3D-DESS-WE 法の撮像パラメータは基礎的研究で定めたパラメータを用いて撮像し, 得られた画像を日常臨床で使用している 4 メガピクセルの診断用液晶ディスプレイ上に表示して評価した. 2 名の放射線科医 (読影者 A: 経験年数 3 年, 読影者 B: 経験年数 22 年) が独立して GON および LON の走行を神経根から遠位側へ向かって追跡し, 追跡距離に応じて最低 0 点から最高 3 点で評価した. また, 最高点である 3 点を記録した GON, LON では直径を測定した. 読影者毎の GON および LON の描出能 (得点の平均点) と直径の平均を算出した. 描出能の評価者間変動には基礎的検討①と同様に weighted kappa ( $\kappa$ ) を用いた. 直径の評価者間一致率は Intraclass correlation coefficient (ICC) を用いた. 値は 0.2 以下を slight, 0.2 から 0.4 を fair, 0.4 から 0.6 を moderate, 0.6 から 0.8 を substantial, 0.8 を超えたら almost perfect とした. 描出能および直径の左右差および GON と LON での差の評価には, Mann-Whitney U test (有意水準  $p < 0.05$ ) を用いた.

### 3 研究成果

基礎的検討: 顔面神経において, フリップ角 (FA) を  $10^\circ$  刻みで変更した際, FA =  $30^\circ$  において脳幹/筋および神経/筋の信号比にピークが認められた. GON においての追試でも同様に FA =  $30^\circ$  で神経/筋の信号比がピークとなった. この基礎検討を踏まえ, 以降の神経描出のための撮像パラメータを TR/TE = 11/4.21 ms, FA =  $30^\circ$ , 有効視野 (FOV) = 200 x 200 mm, マトリックス = 384 x 244, バンド幅 = 512 Hz/px, 位相エンコード方向 = 前→後, 有効厚 = 0.82 mm, 取得回数 = 1, 脂肪抑制 = 水選択励起法と決定した.

臨床応用: 66 症例の左右の GON および LON で計 264 本の神経を評価した. 読影者 2 名による描出能の評価は GON では読影者 2 名とも全例で最高点の 3 点と評価し,  $\kappa$  値は excellent (1.00) であった. LON は比較的良好で, 平均  $1.81 \pm 1.36$  で  $\kappa$  値は good (0.73) であった. また, LON の描出に有意な左右差は認められなかった ( $p > 0.05$ ). LON のうち, 3 点を記録したのは 71 本 (右 37 本, 左 34 本) であった. 直径の平均値は GON が  $1.07 \pm 0.12$  mm で LON が  $0.84 \pm 0.11$  mm であった. ICC は GON で almost perfect (0.82), LON で substantial (0.78) であった. GON および LON とともに神経の直径に有意な左右差は認められなかった. GON は有意に LON より太かった ( $p < 0.001$ ).

### 4 考察

本研究では 3D-DESS-WE 法を用いて GON, LON の描出能の評価を行い, 両者の描出に成功した. 本研究は健常集団 (非 ON 患者) において GON と LON の描出能を検討した初めての研究である. ON の新規患者は人口 10 万人あたり 3.2 人/年と稀な頭痛とされるが, 軽症等の理由で正しい診断に至っていない潜在的な患者数は更に多いと予想される. 他の頭痛との鑑別が重要なが臨床情報だけでは鑑別が困難な場合があるとされる. ON の主たる原因として筋や骨による神経絞扼が挙げられているが, ON 患者の画像的な評価は超音波に依存しているため, 骨に近い深部の観察や, 神経の全長の追跡は困難で評価再現性にも課題が残る. そのため, より客観性と再現性に優れた評価手段の確立が望まれる. 2017 年の Hwang らの報告では 3D-PSIF-DWI 法を用

いて、少数例（ $n = 18$ ）での検討ながら ON 患者の患側の GON は対側より太くなると報告したが、そもそも健常集団での GON や LON の MRI での描出についての検討はされてこなかった。今回、3D-DESS-WE 法を用いて非 ON 患者で良好な GON と LON の描出が可能であることが確認された。ON 患者においては絞扼部位の同定を含めた病態把握のための評価方法のひとつになる可能性が示唆された。また、本研究で GON 直径に左右差がなかったことは、Hwang らの研究結果を裏付けるための基礎的研究のひとつになったと考える。

本研究にはいくつかの問題点がある。1 つ目は描出した神経が本当に GON および LON であると組織学的には証明されていないこと、2 つ目は LON の直径を計測したのが 3 点を記録したものに限定しており MRI 上細くて描出されていないものを除外して直径を過大評価している可能性があることである。3 つ目は他のシーケンスとの直接比較を行っていないことである。

今後の展望として、①3D-DESS-WE 法の ON 患者への応用、②超音波検査・治療時のナビゲーション、③さらなる画質向上・検査時間の短縮、④他神経領域への応用が挙げられる。

## 5 結果

3D-DESS-WE 法は GON と LON の描出に有用な撮像法であった。本研究は ON 患者における画像評価の基礎的研究になると考える。今後は ON 患者での症例蓄積と、さらなる画質改善や他領域への応用に取り組んでいく。

## 論文審査の結果の要旨

- ・本研究は MRI の 3D-DESS-WE 法を用いて、健常集団において大後頭神経、小後頭神経の描出能の評価を行った研究である。

- ・MRI 上、末梢神経の描出については顔面神経などで先行研究があるが、大後頭神経、小後頭神経においてはこれまで評価の基準となるデータを示した研究はなく、本論文が最初の論文と考えられ、独創性は高いものと判断される。

- ・問題点は審査委員会から複数挙げられた。最も重要な問題点は、当初、過去の報告で顔面神経の評価を行った際に使用した症例を使用しての検討であったが、今回の主題である大後頭神経、小後頭神経の評価を過去の報告とは分けて、健常集団を新たに 20 例程度集めて再検討するような指導があった。挙げられた問題点に対しては、大変に真摯な対応、改訂がなされたと判断している。

- ・独創性は高く、また適切な評価方法、評価基準で大後頭神経、小後頭神経の描出能の評価が行われた論文である。合格と判断した。

## 試問の結果の要旨

・本研究は MRI の 3D-DESS-WE 法を用いて、健常集団において大後頭神経、小後頭神経の描出能の評価を行った研究である。

・審査員の質疑の具体的な内容とそれに対する申請者の応答：

(1) 正常ボランティアを 20 例ほど使用して、論文中に記載されたような方法を用いて、GON, LON を描出し、測定データを求めることは必要であろう。

→ 追加実験として、20 例の正常ボランティアを集め GON 描出のための DESS の最適条件についての探索を行い、基礎検討の頁に追記いたしました。研究に先立ち、本学の研究倫理審査からの承認を受けております(臨大 21-055:3 テスラ(3T)MRI による大後頭神経・小後頭神経の描出のための最適なパラメータの探索)。結果として、本研究においては顔面神経描出のための最適化条件は大後頭神経の最適化条件と同様であるという結果が得られました。また、小後頭神経につきましては対象が細いため信号比の計測するための ROI の設定が困難で、本研究の基礎的検討での検討項目としては不向きであると考えました。

(2) 後頭神経痛の症例を使用した研究については今回の研究では含まなくても良いと思われる。

→ この研究を発展させるための貴重なご意見と存じます。

(3) 上記の解析を行った上で、3D-DESS-WE 法を駆使することにより、GON, LON のような微小な末梢神経を描出することが可能になった。また GON, LON を描出するために最も適した撮影法を開発した、というような結論ではどうだろうか。

→ (1) でご提案いただきました基礎検討を加え、結論の頁に「撮像パラメータの最適化を行った 3D-DESS-WE 法を用いることで GON と LON の良好な描出が可能であった。」と記載させていただきました。

(4) 後頭神経痛の診断についてエコーなどを使用した論文などもあるので、それも紹介する方がいい。

→ 「1. 背景と目的」の p4 より、以下の内容を追記いたしました。【現在、ON 患者に対する画像評価としては CT や MRI よりも超音波検査が優先される。C2 神経根を起点として僧帽筋をこえて皮下に出るまで GON を追跡でき、筋肉や血管や他の占拠性病変による GON の絞扼部位の確認や神経線維の太さ等の評価が可能とされる 7. LON についても高分解能超音波による良好な描出が可能であったとする報告もあるが、GON に比して検者に要求される技術的難易度は高いことが予想される 8.】

(5) 後頭神経の描出というテーマにもかかわらず、撮像条件の最適化や 2 つの撮像方の比較を顔面神経など他の神経構造を対象に行う理由が不明である。

→ 過去の報告から GON より顔面神経の方が MRI で描出するのに易しいと判断し、顔面神経を「末梢神経の代表」として MRI 撮像条件の最適化を行いました。ですが、ご指摘の通りその条件が GON でも最適化されているのか検証を行っておりませんでした。総合判断でもご指示いただきましたように、正常ボランティア 20 例を用いての確認を追加で行い、本文中に記載いたしました。追加実験により顔面神経と GON の最適化条件は同じという結果が得られました。

(6) 複数例の正常対象者を使用して、大後頭神経、小後頭神経の解析を中心に行なっていないのは何故なのか?

→基礎検討においては顔面神経を「末梢神経の代表」として条件の最適化を行いました。不備をご指摘いただきまして、追加実験いたしました。また、「臨床応用」では「耳下腺腫瘍術前で ON の病歴のないもの」を GON および LON の描出のための正常対象者として解析を行ったものでありました。

(7) また、教室の他のスタッフの仕事とはいえ、自身が共著者になっていない論文のデータを使用して論文を作成することは研究倫理上問題がある。自分が関わった研究なのかどうかを明記すべきである。研究の背景に必要な情報なら、先行研究として引用すべきである。

→ 顔面神経を用いての 3D-PSIF-DWI 法と 3D-DESS-WE 法の直接比較(本文改定前の基礎的検討 2)の実験に関しましては、過去の当講座の検討を改めて追試したものでございましたが、実験データは過去と同一のものであり文中から削除いたしました。GON および LON の描出について、3D-PSIF-DWI 法と直接的な比較を行っていないことに関しましては、Limitation と考え、p.24 に次の記載を加えました。【3 つ目は、GON および LON の描出能について 3D-PSIF-DWI 法と 3D-DESS-WE 法の直接比較を行っていないことである。当講座での先行研究として耳下腺内顔面神経の描出においては 3D-DESS-WE 法が 3D-PSIF-DWI 法に勝ることを報告しており、これは 3D-DESS-WE 法がより細かな解剖学的情報も持つ撮像法であることに起因するためと考える 28.しかし、GON や LON でも同様の結果が得られるかどうかの直接比較はしていない。今回は 3D-DESS-WE 法で良好な GON および LON の描出が得られているが、今後よりよい描出を目指すには複数の撮像法を含めての比較検討も必要になると考える。】

(8) 後頭神経痛の症例については、ペインクリニックなどにも連携をとって症例をどうするかを検討する手もある。

→今後研究を発展させるアイデアとして参考にさせていただきますと幸いです。

(9) 後頭神経痛の頻度はどのくらいか?

→本邦からの正確な発生率についてのまとまった報告はないようでした。2009 年のオランダからの報告では人口 10 万人あたり 3.2 人/年 の発生率で、三叉神経痛の 1/10~1/4 程と思われます。しかし、小出玲爾教授より軽症例は日常的に遭遇するとのご意見賜っており、統計に含まれない軽症例が多く隠れている可能性があると考えます。

(10) 後頭神経痛の症状には何が重要か?

→p2-表 1 での ICHD-3 診断基準で満たすべき B-E 項目のうち、B「痛みは大後頭神経、小後頭神経または第 3 後頭神経のいずれか 1 つ以上の支配領域に分布する」という分布上の情報と D-2b「大後頭神経の出口部あるいは C2 領域のトリガーポイントがある」という診察上の情報が後頭神経痛に特徴的で重要と考えます。

(11) 小さな細い末梢神経の描出はどのようにして行うことができたのか?

→今回は高磁場 3T-MRI 撮像機を用いており、1.5T-MRI 撮像機と比較して信号・ノイズ比が理論上 2 倍となります。そのため、細かい構造の描出を試みた場合でも信号強度が担保できると考えられます。また、今回の撮像シーケンスである 3D-DESS-WE 法は細かな解剖学的情報を含むシーケンスが内包されており、3T-MRI との親和性が高かったのではないかと考えます。

(12) 正常ボランティアは身近な関係者を使用できるであろうが、倫理委員会にかけるなどの準

備、手続きは早めに行なったほうが良い。

→倫理審査の承認を受け、追加研究を施行させていただきました。

(13) 後頭神経痛はもっと頻度が高いのではないかと？ 症状の軽い例はかなり多く、単に稀である」とする表現には違和感を感じる。

→ p4「1. 背景と目的」において記載を下記のように修正いたしました。

【ON の発生率について本邦からのまとまった報告はないが、過去の海外からの報告では人口 10 万人あたり 3.2 人/年といわれ、比較的まれな疾患であるとされる 6.ただし、症状が軽く医療機関に受診しない、または非特異的な頭痛として対症療法されている等で診断に至らない例も多く存在すると思われ、実際に ON 患者に遭遇する機会および潜在的な患者数はこれより多いと推測され、その病態を理解しておくことは重要である。】

(14) 後頭神経痛と片頭痛とは典型例ではかなり症状が異なるように思う。

→貴重なご意見ありがとうございます。臨床上の鑑別疾患について、ICHD-3 の記載を参照いたしまして、「環椎軸椎関節、上関節突起間、関節に由来する後頭関連痛や、頸部筋群とその付着部位の圧痛トリガーポイント」を挙げさせていただきました(p22)。

(15) 脳のルーチンの画像に加え、この発表の撮像法を加えた場合、撮影時間はおおよそどのくらいかかるのか？

→20 分程度です。

(16) 後頭神経痛の症状は個人差があり、かなり軽い患者さんもいれば、ブロック注射を必要とする患者さんもいる。もし今後、疾患対象者を選定するのであれば麻酔科のペインクリニックなどでブロック注射を行うような患者さんを対象にするなどの方がいいかもしれない。

→今後の参考とさせていただきます。

#### ・申請者の応答に対する審査員の評価

審査員の質疑に対しては真摯な対応がなされており、適切な改訂が行われていると判断できる。

#### ・試問の可否の判断結果

論文の独創性、データ内容、質疑応答に対する適切な回答・改訂を合わせて考え、「合格」と判断した。