

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：16401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16703

研究課題名（和文）慢性外傷性脳症の予兆を示す脳代謝異常の解明

研究課題名（英文）Evaluation of cerebral metabolism abnormalities in chronic traumatic encephalopathy using FDG-PET

研究代表者

岩佐 瞳（Iwasa, Hitomi）

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・助教

研究者番号：90566499

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：近年、頭部外傷の分野で慢性外傷性脳症が注目されているが、現時点での診断は剖検に頼るしかなく、生前に診断する方法は確立されていない。また、臨床診断を行うにしても客観的な診断法がないため、典型的な症状が出現した時点で既に病変が進行しているケースが多い。本研究では当初は慢性外傷性脳症における脳代謝異常をFDG-PETで明らかにすることにより、慢性外傷性脳症の予知や早期治療の確立につなげることを目標としていたが、被験者のリクルートが難しく、まずは健常者における脳FDG-PETの正常像を知るため脳疾患の既往ならびにコンタクトスポーツの経験がない受診者を年代別に分けてデータを収集、解析を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性外傷性脳症の画像診断に関する研究としては、タウ病変の可視化を目的としたタウイメージングPETを用いた研究が散見されるものの、まだまとまった報告はみられない。このタウイメージングPETは研究段階であり、実施できるのはごく少数の施設に限られる。その一方で、本研究では現在国内で広く普及している糖代謝イメージングであるFDG-PETに着目した。本研究ではまず健常者における脳内の糖代謝の低下の程度とそのパターンを評価した。今後はその結果を踏まえてコンタクトスポーツ経験者の脳糖代謝の測定、健常者との比較検討を行い、脳MRIやMMSEなどの認知機能検査も併せて評価したいと考えている。

研究成果の概要（英文）：In recent years, chronic traumatic encephalopathy has received increasing attention in the field of head trauma. At present, the only way to diagnose the disease is to rely on autopsy, and no method has been established to diagnose the disease before death. There is also no objective method for clinical diagnosis. Therefore, in many cases, the lesion has progressed by the time typical symptoms appear. The initial goal of this study was to establish prediction and early treatment of chronic traumatic encephalopathy by using FDG-PET to identify cerebral metabolism abnormalities in chronic traumatic encephalopathy. However, recruiting subjects was difficult, so we first collected and analyzed data from PET examinations of healthy subjects, who had no history of brain disease or contact sports experience.

研究分野：画像診断 核医学

キーワード：慢性外傷性脳症 FDG-PET

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、頭部外傷の分野で国内外において慢性外傷性脳症(chronic traumatic encephalopathy ; CTE)という新たな病理学的背景に基づく疾患概念が注目されている。ボクシング、アメリカンフットボール、サッカー、ラグビーなどのコンタクトスポーツの経験者に多いとされ、外傷後数年から数十年を経て、タウ蛋白の沈着を伴う外傷と関連すると考えられる変性が起こると報告されている。病理診断が必須であるものの、びまん性軸索損傷との関連、相違などを含めて、画像診断分野でも注目、検討をすべき疾患とされている。慢性外傷性脳症の詳しい機序は分かっていないが、神経病理学的にはリン酸化されたタウ蛋白が神経細胞内に沈着した状態である神経原線維変化が出現することが最大の特徴とされており、タウ病変が関与するAlzheimer病などの疾患とともにタウオパチーの一員と位置付けられている。ただし、慢性外傷性脳症では精神症状が出現する頻度が高いこと、錐体外路症状が出現しやすいことなどAlzheimer病とは異なる臨床的特徴をそなえ、タウ蛋白やアミロイド病理の出現パターンもAlzheimer病とは異なる点があり、近年では両者は異なる病態であると推定されている。

現時点では慢性外傷性脳症の診断は剖検に頼るしかなく、生前に診断する方法は確立されていない。また、臨床診断を行うにしても客観的な診断法がないため、典型的な症状が出現した時点で既に病変が相当進行しているケースがほとんどであり、慢性外傷性脳症に対する安全かつ客観性の高い早期診断方法が求められている。Alzheimer病を始めとする変性性認知症では代謝低下が血流低下より早く起こることから脳FDG-PET検査が早期診断に有用であることが知られており、脳糖代謝低下のパターンから鑑別診断が可能となる。慢性外傷性脳症においても反復性軽度頭部外傷歴がもたらす脳内の糖代謝異常を明らかにし、その脳代謝低下のパターンを知ることにより、慢性外傷性脳症の早期診断の確立に寄与する可能性が期待され、早期治療の確立にもつながると考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的はコンタクトスポーツの経験者と、コントロール群として未経験者を対象に脳FDG-PETを施行し両者を比較することで、反復性軽度頭部外傷歴がもたらす脳内の糖代謝異常を明らかにし、慢性外傷性脳症の早期診断の確立につなげることである。これまでにAlzheimer病やLewy小体型認知症などの変性性認知症における脳FDG-PETについての報告は多数あり、疾患毎の脳糖代謝低下パターンはすでに知られているが、慢性外傷性脳症におけるFDG-PETについての報告は非常に少なく、特徴的な脳糖代謝低下パターンは知られていない。本研究ではそれらを明らかにし、さらに同時にMRIを実施することで形態学的変化や深部白質病変、虚血、微小出血の既往との関係も併せて検討を行うことである。

3. 研究の方法

当初は高校・大学時代に7年以上のコンタクトスポーツの経験者を対象とし、同時期に脳FDG-PETと頭部MRIを実施し、年代毎にグループ分けを行い、脳内の糖代謝の低下の程度とパターンや脳萎縮・脳室拡大の程度など形態学的変化を比較検討する予定であった。しかし、新型コロナウイルス感染症により被験者のリクルートが困難となったため、本研究ではまず健常者を対象として、脳内の糖代謝の低下の程度とそのパターンを年代毎(30-40代、50-60代、70-80代)に

グループ分けし、視覚的およびCortexID Suite (GE Healthcare)を用いて検討した。

4 . 研究成果

当院で PET 検診を受診した患者のうち、脳疾患や悪性疾患の既往およびコンタクトスポーツの経験がない41例(30-40代：14例、50-60代：13例、70-80代：14例)を対象とした。それぞれの脳FDG-PETについて、まず視覚的に集積を評価し、CortexID Suiteを用いて、Prefrontal Lateral、Prefrontal Medial、Sensorimotor、Anterior Cingulate、Posterior Cingulate、Precuneus、Parietal Superior、Occipital Lateral、Primary Visual、Temporal Lateral、Temporal Mesialの各領域のZスコアを算出して統計的に評価した。

その結果、視覚的評価では30-40代のグループほど後頭葉での集積が低い傾向がみられ、70-80代のグループほど前頭葉およびシルビウス裂周囲皮質において集積が低い傾向がみられた。また、統計学的な評価では、70-80代ではPrefrontal Lateral、Prefrontal Medial、Anterior CingulateでZスコアが高く、30-40代ではOccipital Lateral、Primary VisualでZスコアが高い傾向がみられた。

この結果を踏まえ、今後はコンタクトスポーツ経験者の脳FDG-PETとの集積の比較を行い、慢性外傷性脳症における脳糖代謝低下パターンの評価につなげていきたいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 岩佐瞳、新田紀子、宮武加苗、山上卓士	4. 巻 48
2. 論文標題 最新PET/CTが大学病院の臨床及び経営にもたらすもの	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 新医療	6. 最初と最後の頁 30-33
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Iwasa Hitomi, Murata Yoriko, Nishimori Miki, Miyatake Kana, Kohsaki Shino, Hayashi Naoya, Akagi Naoki, Kohsaki Takuhiro, Uchida Kazushige, Yamagami Takuji	4. 巻 21
2. 論文標題 Pancreatic FDG uptake on follow-up PET/CT in patients with cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ol.2021.12531	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Nishimori Miki, Yoshimatsu Rika, Iwasa Hitomi, Miyatake Kana, Nitta Noriko, Anayama Takashi, Yamagami Takuji	4. 巻 34
2. 論文標題 Evaluation of pleural lesions after pleurodesis with OK-432 by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/CT	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 793-798
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12149-020-01508-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Iwasa H, Nagamachi S, Nakayama S, Yamamoto T, Yoshimitsu K.	4. 巻 41
2. 論文標題 The reproducibility of MTV and TLG of soft tissue tumors calculated by FDG-PET: Comparison between the lower limit by the fixed value SUV 2.5 and that value by 30% of SUVmax.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 531-540
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11604-022-01378-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nishimori M, Iwasa H, Miyatake K, Nitta N, Nakaji K, Matsumoto T, Yamanishi T, Yoshimatsu R, Iguchi M, Tamura M, Yamagami T	4. 巻 36
2. 論文標題 18F FDG-PET / CT analysis of spread through air spaces (STAS) in clinical stage I lung adenocarcinoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 897-903
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-022-01773-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishimori M, Iwasa H, Nakaji K, Nitta N, Miyatake K, Yoshimatsu R, Yamanishi T, Matsumoto T, Kato M, Hayashi N, Toi M, Tamura M, Yamagami T	4. 巻 -
2. 論文標題 Predicting the pathological invasiveness of early lung adenocarcinoma prior to surgery using Deauville criteria: reliability and validity.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-023-01397-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 岩佐瞳、村田和子、上村直、花崎和弘、中嶋絢子、頼田顕辞、村上一郎、山上卓士
2. 発表標題 外傷を契機に発見された肝粘性液性囊胞性腫瘍の一例
3. 学会等名 第34回日本腹部放射線学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩佐瞳、宮武加苗、仰木健太、中路康介、新田紀子、吉松梨香、耕崎志乃、山上卓士
2. 発表標題 肺病変に対するCTガイド下生検術前におけるFDG-PET/CTの有用性の検討
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 5. 岩佐瞳、村田和子、西森美貴、宮武加苗、田所導子、深田聡、井上啓史、山上卓士
2. 発表標題 ペムプロリズマブ療法による自己免疫性膵炎が疑われた膀胱癌の一例
3. 学会等名 第2回日本核医学会中国・四国支部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩佐瞳、長町茂樹、肥田浩亮、谷知允、日隈由紀枝、尾籠晃司、川崎弘詔、坪井 義夫、吉満研吾
2. 発表標題 Comparison of rCBF distribution between PSP and bvFTD.
3. 学会等名 第81回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩佐瞳、長町茂樹、中山鎮秀、山本卓明、吉満研吾
2. 発表標題 The reproducibility of MTV and TLG of soft tissue tumors calculated by FDG-PET.
3. 学会等名 第81回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Iwasa H, Nishimori M, Miyatake K, Nitta N, Nakaji K, Yamagami T.
2. 発表標題 Prediction of PD-L1 expression with 18F FDG-PET/CT using visual assessment in lung adenocarcinoma.
3. 学会等名 WFNMB2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nishimori M, Iwasa H, Miyatake K, Nitta N, Nakaji K, Yamagami T.
2. 発表標題 The prediction of spread through air spaces (STAS) with preoperative 18F FDG-PET/CT in cases with early lung adenocarcinoma using the 8th edition UICC-TNM classification.
3. 学会等名 WFNMB2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関