

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 20 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591349

研究課題名（和文）脳磁図（MEG）を用いた非侵襲的脳虚血域画像化技術の開発と臨床応用

研究課題名（英文）Development and clinical application of non-invasive imaging technique for cerebral ischemic area using magnetoencephalography

研究代表者

坂本 真一（SHINICHI SAKAMOTO）

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：40464648

研究成果の概要（和文）：片側の内頸動脈閉塞性疾患患者 37 人に対し、MEG を用いた自然脳磁の測定および ^{15}O -PET での脳循環代謝測定を行った。血管支配域に関心領域（ROI）を設定し、脳徐波および脳循環代謝量の分布、強度を LI（laterality index）で評価した。結果は、前部中大脳動脈域においては θ 波で有意な左右差を示し、後部中大脳動脈域では δ 波、 θ 波で有意な左右差を示した。また、後部中大脳動脈域の δ 波が前部および後部中大脳動脈域の脳血流量と高い相関を示した（ $r = 0.74$, $r = 0.68$ ）。また、前部中大脳動脈域の θ 波が臨床症状と相関し、後部中大脳動脈域の θ 波が貧困灌流 misery perfusion に対して統計学的な有意差を示した（ $p < 0.05$ ）。

研究成果の概要（英文）：Magnetoencephalography (MEG) was used to evaluate spontaneous neuromagnetic fields in the ischemic areas of 37 patients with unilateral internal carotid artery occlusive disease. Positron emission tomography with ^{15}O -gas inhalation (^{15}O -PET) was also performed to evaluate cerebral blood flow (CBF) and oxygen extraction fraction (OEF). Statistical analyses were performed using laterality index (LI) of MEG and ^{15}O -PET in each region of interest (ROI) based on cerebrovascular territories. MEG revealed statistically significant laterality in affected middle cerebral artery (MCA) regions, including theta waves in anterior MCA, and delta and theta waves in posterior MCA. Delta waves in posterior MCA were highly correlated with CBF in anterior MCA and posterior MCA ($r = 0.74$, $r = 0.68$). Theta waves in anterior MCA were correlated with the clinical symptoms, while theta waves in posterior MCA were statistically significant for misery perfusion ($p < 0.05$).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2011 年度	500,000	150,000	650,000
2012 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：画像診断学（含放射線診断学）、脳機能画像診断

1. 研究開始当初の背景

可逆的な脳虚血域 (ischemic penumbra) の画像化は、今日の脳卒中医学の大命題の一つである。なぜならば、この領域を事前に知ることが、非可逆で重大な機能障害を引き起こす脳梗塞発症の予防につながるからである。現在、医療現場において脳虚血域の同定のために PET, SPECT, MRI (DWI-PWI), CT perfusion などが施行されている。特に核医学検査である PET, SPECT で示される貧困灌流 (misery perfusion) は ischemic penumbra とよく一致することが知られており、虚血性脳血管障害における血行再建術前検査の gold standard として認知されている。しかし、PET, SPECT は被曝が不可避な検査であることや、正確な定量化のためには動脈血採血も必要であることが施行する上での大きな制限の一つになっている。また、PET, SPECT は脳血流や代謝といった脳神経活動の間接的な現象をとらえたものにすぎず、脳機能の本質を表現しているとはいえない。一方、脳磁計 (MEG: magnetoencephalography) は脳神経活動の本質である細胞内電流が作り出す微小な磁場を測定できる装置である。超伝導量子干渉素子 (SQUID: Superconducting Quantum Interference Device) が開発されて初めて可能になった無侵襲な検査法であり、その特性からミリ秒単位の高い時間分解能とミリメートル単位の高い空間分解能も有している。近年になって 100ch 以上の多チャンネル全頭型装置が開発され、1 回の計測で脳全体の活動を記録することが可能になった。

先行の MEG 研究では、脳梗塞患者において虚血脳から低周波 (δ 波、 θ 波) の脳磁場が観察されることが知られており、この徐波活動が可逆的な脳虚血現象に関係する可能性が示されてきた。しかし過去の研究での脳磁場の解析手法は raw data での比較や ECD 法を用いたものであったため、脳内に一定の volume で存在する虚血領域の推定にふさわしいものではなく、また明瞭に画像化したものではなかった。この問題を解決するために、MEG で測定されたセンサーレベルでの信号を、脳内に仮想のセンサーを配置し数学的に解析する技術 (空間フィルター法) が開発された。この技術を用いて我々は、虚血脳における自発脳磁場の画像化を可能とし、画像化された神経活動が手術による脳虚血状態の改善とともに消失することも示した。さらに我々は定量解析技術として空間フィルター法の一つである sLORETA-qm を考案し、sLORETA-qm を base にした自発脳磁場画像化

ソフトウェアを開発することにより、虚血脳における脳神経活動のより正確な定量画像化を実現した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、非侵襲的な手段を用いた可逆的な脳虚血域 (ischemic penumbra) の画像化技術を、臨床現場で使用できる modality として確立することにある。MEG で画像化される脳の神経活動と虚血との関係を明らかにし、虚血性脳血管障害患者における潜在的虚血状態の発見と、治療後の神経画像モニタリングの可能性について検討する。

3. 研究の方法

対象: 虚血性脳血管障害の内、外科的もしくは内科的治療が必要な患者を対象とする。

- ① 症状が一過性虚血発作 (TIA) もしくは軽微な片麻痺で、MRI にて広範囲脳梗塞を認めないもの。(ラクナ梗塞、分水嶺域梗塞は除外しない。)
- ② 片側内頸動脈もしくは中大脳動脈本幹の閉塞あるいは狭窄。(両側病変を有する患者は除外。)

方法:

MRI (Magnetic resonance imaging)

被検者の頭皮に位置確認用のマーカーをつけた状態で、3D MPRAGE で撮像し、DICOM data を収集する。この data を MEG data と重ね合わせ、脳神経活動の解剖学的局在を明らかにする。また同時に T1WI, T2WI, DWI, FLAIR, MRA (time-of-flight) を撮像し、被検者の検査時の脳虚血病変の有無を確認する。この際に、広範囲梗塞やその他腫瘍や出血性病変が明らかとなった場合は、この時点で検査対象から除外する。

MEG (Magnetoencephalography)

自発脳磁界の測定はサンプリング周波数を 1000HZ 以上で 10 分以上おこなう。脳波と同時記録をおこなうことで、測定中の脳活動状態をリアルタイムで監視し、後の解析の参考にする。(測定中の癲癇などの異常脳波の検出や睡眠状態の確認など。) 解析には被検者が閉眼覚醒状態で、脳波が安定状態の 10 分間の data を使用する。

解析は、われわれが独自に開発した空間フィルター法である sLORETA-qm (standardized low-resolution brain electromagnetic tomography modified for a quantifiable method) を用いて、delta (0.3-4Hz), theta (4-8Hz) の 2 周波数帯域における自発脳活動の脳内分布、強度を求める。

PET (positron emission computed tomography)

^{15}O を用いたガス study による酸素代謝の測定をおこなう。ガス study では CO_2 , O_2 , CO の吸引し3種類の撮像をおこなう。動脈ルートを確認し、各撮像において動脈血採血を行う。

画像、採血データより脳血流 (CBF)、脳血液量 (CBV)、脳酸素摂取率 (OEF)、脳酸素消費量 (CMRO2) を算出する。

ROI設定

PETでのCBF, OEFおよびMEGでのdelta (0.3-4Hz), theta (4-8Hz)の2周波数帯域に対して、NEUROSTAT (Ogura et al. 2009) を用いて標準脳上でROIを設定し、前大脳動脈域 (ACA)、前部中大脳動脈域 (MCAa)、後部中大脳動脈域 (MCAp)、後大脳動脈域 (PCA) の4か所各々および中大脳動脈領域の平均 (MCA) の数値を算出する。

MEG と PET の比較

PETからえられた各ROIにおけるCBFおよびOEFと、sLORETA-qmで定量画像化される2周波数帯域の脳磁の分布および強度についてLI (laterality index) を算出し、各パラメーター間で多変量解析を含め統計学的解析をおこない、病変内の脳循環代謝異常部位および強度と、脳神経活動分布および強度の相違について検討する。また病変およびその分布、MRI画像所見、臨床症状との関係について多変量解析を行う。

4. 研究成果

MRI

虚血病変を急性期病変、慢性期病変に分類し、標準脳上に提示した。虚血性病変は両側大脳半球の分水嶺域に分布した。急性期病変は病側大脳半球のみに分布した。

PET

CBFはACA, MCAa, MCApのROIで有意な左右差を認めた (95%CI: -0.0235--0.0058, -0.0616--0.0309, -0.0502--0.0242)。OEFはACA, MCAa, MCApのROIで有意な左右差を認めた (95%CI: 0.0014-0.0148, 0.0015-0.0144, -0.0025-0.0141)。

PCAのROIでCBF, OEFに左右差は認められなかった。(図1)

MEG

前部中大脳動脈域においては θ 波で有意な左右差を示し、後部中大脳動脈域では δ 波、 θ 波で有意な左右差を示した (95%CI: 0.020-0.190, 0.030-0.207, 0.034-0.213)。

ACA, PCAのROIで強度に左右差は認められなかった。(図2)

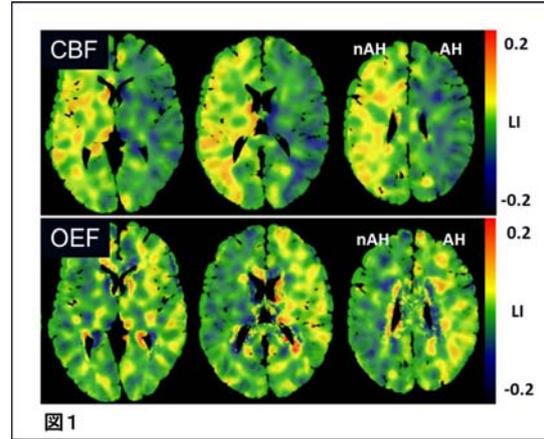


図1

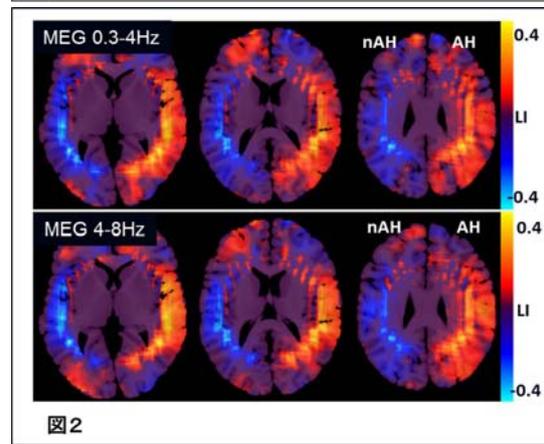


図2

MEG と PET の相関および多変量解析

MCApの δ 波がMCAa, MCApのCBFと強い相関を示した ($r = 0.74$, $r = 0.68$)。一方、MCAaの δ 波はMCAa, MCAp両領域においてCBFと強い相関は認められなかった ($r = 0.25$, $r = 0.37$)。 θ 波はMCAa, MCAp両領域において、CBFと中等度の相関を示した。

MRI陳旧性病変はMCAa, MCApのCBFが単変量解析で有意差を示し、MCApの δ 波が単変量、多変量解析で有意差を示した (odds ratio, 35.077; 95% CI, 1.671-736.330; $p = 0.022$)。MRI急性期病変はMCAaのCBFが単変量解析で有意差を示し、MCAa, MCApの θ 波が単変量解析で、MCApの δ 波が単変量、多変量解析で有意差を示した (odds ratio, 73.170; 95% CI, 2.872-1863.910; $p = 0.009$)。またMCAaの θ 波が臨床症状と単変量、多変量解析で有意差を示し (odds ratio, 228.377; 95% CI, 5.243-9948.163; $p = 0.005$)、MCApの θ 波が貧困灌流 misery perfusionに対して単変量、多変量解析で有意差を示した ($p = 0.037$) (図3、赤色が貧困灌流領域)。

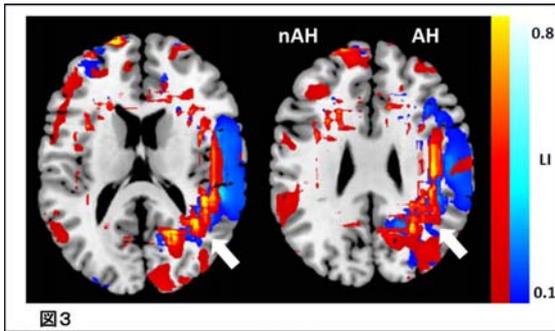


図3

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計10件)

- ① Yamagata T, Takami T, Uda T, Ikeda H, Nagata T, Sakamoto S, Tsuyuguchi N, Ohata K. Outcomes of contemporary use of rectangular titanium stand-alone cages in anterior cervical discectomy and fusion: Cage subsidence and cervical alignment. *J Clin Neurosci*. 2012 Oct 17. doi:pii: S0967-5868(12)00230-5. 査読有.
- ② Uda T, Takami T, Tsuyuguchi N, Sakamoto S, Yamagata T, Ikeda H, Nagata T, Ohata K. Assessment of Cervical Spondylotic Myelopathy using Diffusion Tensor MRI Parameter at 3.0 Tesla. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012 Aug 21. 査読有.
- ③ Uda T, Tsuyuguchi N, Okumura E, Sakamoto S, Morino M, Nagata T, Ikeda H, Kunihiro N, Takami T, Ohata K. sLORETA-qm for interictal MEG epileptic spike analysis: comparison of location and quantity with equivalent dipole estimation. *Clin Neurophysiol*. 2012 Aug;123(8): 1496-501. 査読有.
- ④ Uda T, Tsuyuguchi N, Okumura E, Shigihara Y, Nagata T, Terakawa Y, Sakamoto S, Ohata K. Extension of Quantifiable Modification of sLORETA for Induced Oscillatory Changes in Magnetoencephalography. *Open Neuroimag J*. 2012;6:37-43. 査読有.
- ⑤ Uda T., Takami T., Sakamoto S., Tsuyuguchi N., Yamagata T., Ohata K. Normal variation of diffusion tensor parameters of the spinal cord in healthy subjects at 3.0-Tesla. *Journal of Craniovertebral Junction and Spine* 2011, 2:15. 査読有.
- ⑥ 露口尚弘, 鎌田恭輔, 中里信和, 宇田武弘, 池田英敏, 坂本真一, 尾崎勇, 井口

義信, 平田雅之, 亀山茂樹, 石井良平, 白石秀明, 渡辺裕貴, 橋本勲: 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー (第2報): 虚血性脳血管障害. *臨床神経生理* 40: 195-202, 2012. 査読無.

- ⑦ 田中紀子, 下野太郎, 坂本真一, 大竹正一郎, 根来伸夫, 三木幸雄 MRIにてdark starサインではなく脂肪沈着によりbright starサインを呈した腫瘍型筋サルコイドーシスの1例. 2012. *臨床放射線* 57巻10号 p1359-1363. 査読有.
- ⑧ 前田裕子, 北村賀永子, 下野太郎, 坂本真一, 竹下徹, 二ノ井照久, 溝端康光, 三木幸雄. てんかん重積発作にてcrossed cerebellar diaschisisを来した3例. 2011. *臨床放射線*, 56巻8号 p989-994. 査読有.
- ⑨ 坂本真一, 三木幸雄. 膠芽腫 glioblastoma(WHO grade IV)(図説). 2011. *Rad Fan* 9巻11号 p12-13. 査読無.
- ⑩ 坂本真一, 三木幸雄. びまん性星細胞腫 diffuse astrocytoma(WHO grade II)(図説). 2011. *Rad Fan* 9巻11号 p14-15. 査読無.

[学会発表] (計7件)

- ① Ikeda H, Okumura E, Sakamoto S, Nishiyama H, Kunihiro N, Ohata K, Tsuyuguchi N. Quantitative analysis on the MEG using automated ROI constitution for assessing cerebral ischemia. 18th International Conference of Biomagnetism, 2012. Aug 26-30 Paris.
- ② 坂本真一, 池田英敏, 露口尚弘, 奥村栄一, 西山英樹, 鎌田一, 大畑建治, 三木幸雄. 内頸動脈閉塞性疾患の脳虚血域における神経磁気徐波活動の定量的ROI解析. 第72回日本医学放射線学会総会、2013年04月12日～2013年04月15日、横浜市.
- ③ 坂本真一. 成人の脳腫瘍に間違えやすい疾患. 第48回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 2012年09月27日～2012年09月30日、長崎市.
- ④ 坂本真一, 池田英敏, 露口尚弘, 宇田武弘, 國廣誉世, 奥村栄一, 西山英樹, 鎌田一, 大畑建治, 三木幸雄. 自動ROI設定法を用いた虚血脳における神経磁気活動の定量的画像化. 第71回日本医学放射線学会総会、2012年04月12日～2012年04月15日、横浜市.
- ⑤ 露口尚弘, 奥村栄一, 関原謙介, 坂本真一. 脳虚血診断としての脳磁場解析 - 空間フィルター法を用いたアプローチ. 第41回日本臨床神経生理学会・学術集

- 会、2011年11月10日～12日、静岡市。
- ⑥ 坂本真一. イメージ・インタープリテーション・セッション. 第47回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 2011年10月21日～23日、下関市。
- ⑦ 坂本真一, 奥村栄一, 露口尚弘, 宇田武弘, 永田崇, 嶋原良仁, 井出涉, 橋本郁郎, 鎌田一, 望月正幸, 春田康博, 三木幸雄. sLORETA-qm voxel-statistical estimation を用いた虚血脳における神経磁気活動の定量的画像化. 第69回日本脳神経外科学会総会、2010.10.27-29、福岡。

[図書] (計3件)

- ① 坂本真一, 三木幸雄. よくわかる脳MRI 第3版 秀潤社、2012、p150-151.
- ② 坂本真一, 三木幸雄. 脳神経外科学改訂11版 金芳堂、2012、p339-365.
- ③ 三木幸雄, 坂本真一. 画像診断 update. 日本医師会雑誌、2011、第140巻・特別号(1) p128-129.

[その他]

研究部門ホームページ

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/radiology/diag-neuro.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坂本 真一 (SAKAMOTO SHINICHI)
大阪市立大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号：40464648

(2) 研究分担者

露口 尚弘 (TSUYUGUCHI NAOHIRO)
大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：50295705

三木 幸雄 (MIKI YUKIO)
大阪市立大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：80303824

(3) 連携研究者

なし