

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 31 日現在

機関番号：14401
研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2010～2012
課題番号：22591585
研究課題名（和文） PET-MRI を用いた、びまん性脳損傷が脳循環代謝に及ぼす影響に関する研究
研究課題名（英文） PET-MRI analysis of cerebral glucose metabolism of rat acute diffuse brain injury.
研究代表者
藤中 俊之（FUJINAKA TOSHIYUKI）
大阪大学 医学（系）研究科（研究院）・助教
研究者番号：00359845

研究成果の概要（和文）：

背景と目的：

びまん性脳損傷は、局所的な脳組織の破壊が軽微であるにも関わらず、広範な機能障害を来すことを特徴とする。びまん性脳損傷の超急性期に、脳の代謝機能を経時的に検討した報告は無く、臨床的にも、頭部外傷超急性期に PET を用いた脳機能画像を経時的に撮影することはほぼ不可能である。本研究は、¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) を用いた FDG-PET と MRI を同時撮像できる PET-MRI を用いて、びまん性脳損傷の超急性期から急性期における脳糖代謝機能が経時的にどのように変化するかを解明することを目的とした。

方法：本研究では、Marmarou らによって報告されたモデル(Marmarou et al, 1994)を改良したものをを用いた。具体的には、ラットの頭蓋骨に固定した金属板の上方から 500g の重りを自由落下させることによって、頭部に均等に衝撃を加え、びまん性脳損傷を作成した。本研究では、外傷を加える外傷群と、外傷は加えないが外傷群と同様の麻酔、処置を行う非外傷群の 2 群において、それぞれ処置前、外傷（または処置）後 3 時間、1 日、4 日、7 日目に PET-MRI を撮影し、比較した。

結果：

統計学的有意差はないものの、外傷群において、外傷直後（3 時間後、1 日後）には脳糖代謝が非外傷群に比べて低下する傾向にあり、その後、4 日後の時点では、非外傷群に比べて亢進している傾向にあった。7 日後では、有意に外傷群で糖代謝が亢進していた。本研究によって、びまん性脳損傷によって、超急性期には脳棟代謝が抑制されるが、亜急性期にかけて過剰に亢進してくる傾向があることが判明した。

研究成果の概要（英文）：

Background and Purpose:

Diffuse brain injury is characterized by major cerebral dysfunction despite the mild destruction of brain tissue. There is no report about the continuous change of cerebral glucose metabolism from the very acute to the subacute phase of head trauma. Clinically, it may be impossible to assess the continuous cerebral glucose metabolism with using PET at the acute stage of head trauma. The purpose of this study is to reveal cerebral glucose metabolic change of rats in the acute stage of diffuse brain injury with using PET-MRI that can simultaneously image the MRI and PET.

Method: We used ¹⁸F-fluorodeoxyglucose(FDG), as the PET tracer. We divided the rat into two groups. One was the trauma group to add the trauma, and the other was the non-trauma group which was taken of anesthesia and skin incision in a similar way of the trauma group but did not be added of impact. In this study, we used a model of diffuse brain

injury reported by Marmarou (Marmarou et.al, 1994). We added an impact to the head of rats with the weight of 500g, which was fallen down above a metal plate fixed to the skull of the rat. We can evenly add an impact and can create a diffuse brain injury model.

PET-MRI was taken before the procedure in all rats, and 3 hours, 1 day, 4 days, and 7days after the procedure. We got images of PET-MRI by all rats, and compared the trauma group with non-trauma group.

Result:

At 3 hours and 1 day after the procedure, cerebral glucose metabolism in traumatic group was inclined to reduce compared to the non-traumatic group, but there is no statistically significant difference(3 hours:p=0.876、day1:p=0.947). At the 4days after the procedure, cerebral glucose metabolism in the trauma group was inclined to increase compared to the non-trauma group, but there was also no statistically significant difference(p=0.215). At 7 days after the procedure, glucose metabolism was significantly increased in the trauma group(p=0.035). The present study revealed that cerebral glucose metabolism tends to be suppressed in ultra-acute phase of diffuse brain injury, and that it tends to increase excessively in the subacute phase.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：頭部外傷学

1. 研究開始当初の背景

びまん性脳損傷は、局所的な脳組織の破壊が軽微であるにも関わらず、広範な機能障害を来すことを特徴とする。びまん性脳損傷の超急性期に、脳の代謝機能を経時的に検討したものは無く、また、臨床的には受傷後超急性期に PET をはじめとする代謝画像の反復検査を行うことは現実的ではない。一方、PET-MRI では、PET による脳組織代謝の変化と MRI による形態学的な変化を同時に評価できることから、より詳細な病態解明が可能となる。以上より、頭部外傷時の脳組織代謝の研究に着手した。

2. 研究の目的

PET-MRI を用いて、びまん性脳損傷の超急性期の、形態的および糖代謝機能が経時的にどのように変化するのかを解明することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究で使用した、びまん性脳損傷モデルは Marmarou らによって報告されたモデル (Marmarou et.al, 1994) を改良したものであり、安定したびまん性脳損傷を作成することができる。

今回の研究では、外傷群（実際に衝撃を加えた群）、および非外傷群（麻酔法、皮膚切開、縫合は行うが衝撃は加えない sham 手術を実施した群）の 2 群間で収集された PET-MRI データを比較した。

1)モデル作成方法：まず、ラットに全身麻酔を実施し、頭皮を切開して頭蓋骨を露出し、図 1 に示すように金属板を頭蓋骨に固定した。次に、図 2 に示すように 500g の金属筒を金属板上に自由落下させ、衝撃を加えた。その後、頭皮を閉鎖した。非外傷群では、外傷群と同様の全身麻酔を行い、皮膚切開、金属板固定を行うが、その後、衝撃を加えずに閉鎖した。

2)PET-MRI 撮影方法：まず、すべてのラットについて、処置前の PET-MRI を撮影した (pre)。続いて、外傷作成後 (非外傷群の場合は sham 手術後)、3 時間 (day0)、1 日 (day1)、4 日 (day4)、7 日 (day7) に、iPET-MRI (日立金属社製) を用いて、MRI および FDG-PET を同時撮像した。MRI は、T1 強調画像、T2 強調画像を撮像した。

なお、PET 撮影の 8 時間以上前から絶食とし、PET のトレーサーとして、¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) を用い、1 回の撮影で、1 頭あたり約 10MBq を尾静脈から静注した。

以上の方法により得られたデータについて、外傷群と、非外傷群を比較することにより、びまん性脳損傷後超急性期から 7 日目に至るまでの期間で外傷に特有の脳糖代謝の変化があるかどうかを評価した。

図 1

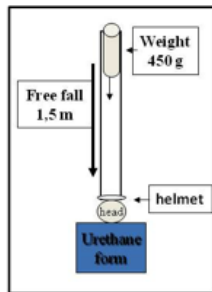


図 2

左:ラット頭蓋骨露出、右:金属板を固定



4. 研究成果

外傷群12頭、非外傷群7頭において、PET-MRI データが得られた。外傷群では、合計16頭のラットを使用し、4頭が死亡した。死亡率は25%であり、その原因は全例、外傷付加直後の無呼吸によるものであった。外傷群、非外傷群ともに、処置前、外傷作成 (または sham 手術) 後 3 時間 (day0)、1 日 (day1)、4 日 (day4)、7 日 (day7) に PET-MRI を撮影した。

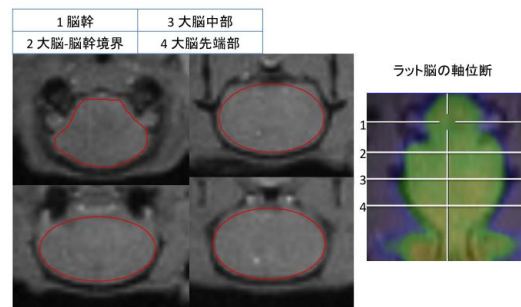
1) PET-MRI の関心領域設定方法

MRI の空間分解能は 0.5mm、PET の空間分解能は 2.2mm であり、これを考慮して、以下のごとく関心領域を設定した。まず、同時撮影された MRI において、解剖学的特徴がある脳幹小脳の冠状断面を基準「脳幹部」とし、その前方 4.8mm を「大脳-脳幹境界」、さらにその 3.3mm 前方を「大脳中部」、「大脳中部」の 3.3mm 前方を

「大脳先端部」と定義した。次に、各断面において、脳全体を含む関心領域を手動で設定した (図3)。同一のラットについて撮像日の異なる 4 つの PET-MRI データが得られるが、Max-Planck institute for Neurological Research Cologne の Website にて提供される Vince image analyzing software (<http://www.nf.mpg.de/vinci/>) を用いて、同一ラットの同一断面には、同一の関心領域を適応した。

図 3

関心領域の設定方法



2) 関心領域における FDG-PET データの解析
関心領域内の FDG 集積を、SUV; standard uptake value を用いて半定量的に評価した。

a) 外傷群と非外傷群における全脳 SUV 値 (全 4 断面の SUV 平均値) の各測定ポイント別の比較。処置前の全脳 SUV 値に対する、各測定ポイントの全脳 SUV 値の比を用いて比較した。統計解析には t 検定を使用した。まず、pre における全脳 SUV 値は、外傷群および非外傷群で有意差はなかった ($p=0.156$)。Day0、day1 では、非外傷群に比べて外傷群における SUV 比が低い傾向にあったが、統計学的有意差はみられなかった (day0 : $p=0.876$ 、day1 : $p=0.947$)。また、day4、day7 においては、非外傷群に比べて外傷群で SUV 比が高い傾向にあり、とくに day7 においては有意差をもって外傷群で高かった (day4 : $p=0.213$ 、day7 : $p=0.035$)。各測定ポイント別の、処置前 (pre) SUV 値に対する全脳 SUV 値比、および、day7 における全脳 SUV 比 (day7 の全脳 SUV/pre の全脳 SUV $\times 100$) を図 4、5 に示す。

図 4

処置前 (pre) SUV に対する、各測定ポイント別の SUV 比 (%)

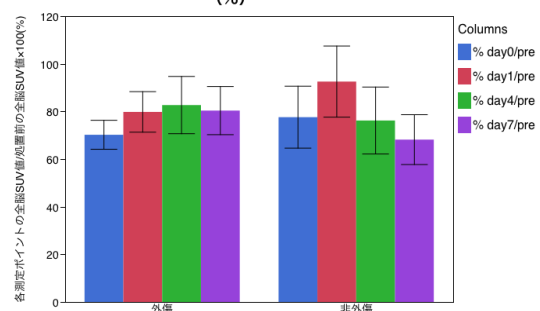
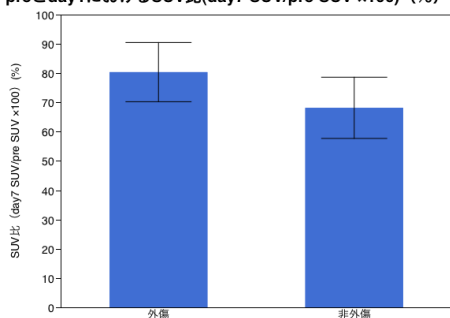


図 5: day7 における SUV 比の比較。

preとday1におけるSUV比(day7 SUV/pre SUV ×100) (%)



b) 外傷群と非外傷群における、各冠状断面での SUV 値の比較。各 4 断面 (脳幹、大脳-脳幹境界、大脳中部、大脳先端部) ごとに、day0, 1, 4, 7 における SUV 値と、pre の SUV 値との比を算出し、外傷群と非外傷群で比較した。統計解析には Turkey-Krammer の HSD 検定を用いた。しかし、day0、1、4、7 のどの測定ポイントにおいても、外傷群と非外傷群間で、4 断面それぞれにおける pre に対する SUV 比に有意差は認められなかった。

以上 a) b) の結果より、統計学的有意差はないものの、外傷群において、外傷直後 (3 時間後、1 日後) には脳糖代謝が非外傷群に比べて低下する傾向にあり、その後、4 日後の時点では、非外傷群に比べて亢進している傾向にあった。7 日後では、外傷群で全脳的に、有意に糖代謝が亢進していた。びまん性脳損傷によって、超急性期には脳棟代謝が抑制されるが、亜急性期にかけて過剰に亢進してくる傾向があることが判明した。

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)
なし

[雑誌論文] (計 1 件)

① 山野修平、64 列 MDCTA による鈍的頭頸部血管損傷のスクリーニング、日救急医学会誌、23 巻、(2012)、83-91

[学会発表] (計 3 件)

- ① TOSHIYUKI FUJINAKA、Endovascular treatment for traumatic injuries of craniocervical vessels、AAFITN2012(招待公演)、2012、6、14、愛知県名古屋市
- ② 藤中俊之、外傷性頭頸部血管損傷の診断と治療—CTA によるスクリーニングと血管内治療について—、日本脳神経外科学会総会、2012、10、19、大阪市
- ③ 藤中俊之、外傷性頭頸部血管損傷に対する血管内治療の有用性、日本脳神経外傷

学会、2013、3、8、愛知県名古屋市

[図書] (計 1 件)

① 水澤英洋、医学書院、今日の神経疾患治療指針第 2 版、(2013)、1100

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計 1 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤中 俊之 (FUJINAKA TOSHIYUKI)
大阪大学・医学(系)研究科・助教
研究者番号: 00359845

(2) 研究分担者

吉峰 俊樹 (YOSHIMINE TOSHIKI)
大阪大学・医学(系)研究科・教授
研究者番号: 00201046

畑澤 順 (HATAZAWA JUN)

大阪大学・医学(系)研究科・教授
研究者番号: 70198745

中村 元 (NAKAMURA HAJIME)

大阪大学・医学(系)研究科・助教
研究者番号: 80533794

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

