

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 6 月 1 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22592020

研究課題名（和文）拡散テンソル画像を用いた一酸化炭素中毒による大脳白質障害の早期客観的評価

研究課題名（英文）Assessment of brain damage after carbon monoxide poisoning using diffusion tensor imaging

研究代表者 別府 高明 (BEPPU TAKAAKI)

岩手医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70275543

研究成果の概要（和文）：大脳白質障害の定量的評価に有用とされている拡散テンソル画像（diffusion tensor imaging, DTI）および magnetic resonance spectroscopy (MRS) といった MRI を用いた神経画像手技によって、CO 中毒後早期の大脳白質における病理学的変化を客観的かつ定量的に評価し、撮像時の重症度判定やその後の予後の予測が可能であることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study is whether neuroimaging techniques such as diffusion tensor imaging (DTI) and magnetic resonance spectroscopy (MRS) are able to show quantitatively brain damage after carbon monoxide poisoning. We clarified that DTI and MRS demonstrate objectively and quantitatively pathological changes of the cerebral white matter after carbon monoxide poisoning, and also predict afterward prognoses in patients.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	800,000	240,000	1040,000
2011 年度	700,000	210,000	910,000
2012 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	2,200,000	660,000	2,860,000

研究分野：外科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・救急医学

キーワード：CO 中毒、大脳白質障害、拡散テンソル画像、MRS

1. 研究開始当初の背景

一酸化炭素 (CO) 中毒は現在においても我が国で最多の災害疾病である。CO 中毒は酸素代謝が盛んな心筋と大脳に強い損傷を与えるが、特に大脳損傷の強弱はその症例の予後

に大きく影響する。しかし、大脳損傷の程度や予後の推測は、通常の診察や血液学的検査で検討することができないことから、低侵襲で定量評価が可能な新たな検査法が切望されている。

CO中毒による大脳損傷は複雑なメカニズムによって起こるが、その一つとして、CO中毒後に発生するフリーラジカルに起因する大脳脂質過酸化が白質神経線維構成タンパクを変性させることにより大脳白質神経線維に起こる進行性脱髄が、CO中毒慢性期の神経精神症状の原因と目されている。

我々は、大脳白質障害の定量的評価に有用とされている拡散テンソル画像(diffusion tensor imaging, DTI) および magnetic resonance spectroscopy (MRS) といった MRI を用いた神経画像によって CO 中毒後早期の大脳白質における病理学的変化定量評価し、客観的重症度判定や予後予測に活用できないかという考えに至った。

2. 研究の目的

DTIやMRSを用いて、CO中毒の急性期～慢性期における大脳白質のダメージを低侵襲的に評価することにより、大脳白質障害の程度を客観的定量的に把握し、その後の慢性期における予後を早期に予測する方法を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

当施設に搬送となったCO中毒症例を対象とし、全症例に対する十分な説明による文章による承諾を得た上で、CO暴露後急性期に拡散テンソル画像を3.0テスラMRI装置を用いて撮像し、さらにその後1週間ごとに6週間目まで経時的に撮像を行った。撮像ごとに、両側大脳白質半卵円中心におけるDTIの定量値であるfractional anisotropy (FA)値を測定した。さらに、両側大脳白質におけるMRSをDTI施行時に同時に撮像した。また、脳脊髄液中のmyelin basic protein (MBP)をCO暴露後2週間目に測定し、中枢神経における脱髄性変化の指標とした。CO暴露後から慢性期である6週間まで症状を観察して、6週間

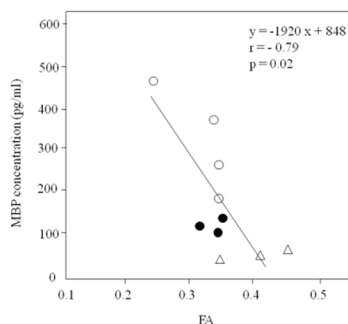
に神経症状を示す症例とそうでない症例に分類した。

慢性期神経症状群と無症状群の間で、FA値、MBP濃度を比較した。MRSにおいては、MRSで描出されたスペクトラムからcholine (Cho)/creatine(Cr)比、N-acetylaspartate (NAA)/Cr比を算出し、両側大脳白質における平均値を2群間で比較した。

4. 研究成果

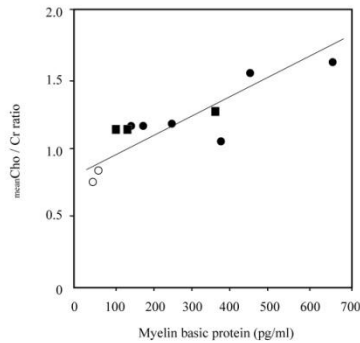
3年間の研究期間で70例の症例を蓄積した。うち、慢性期である6週目に神経症状を呈した症例は19例、示さなかった無症状例は51例であった。

2群間で、MBP陽性例は有意に神経症状群で多く、2週目のFA値は神経症状群で有意に低値であった。神経症状群21例のうち、MBPを測定しえた9例において、MBPとFA値は有意な負の相関を示した(下図)。



この結果は、FA値が大脳白質の脱髄性変化を少なくとも中毒後2週間には低侵襲に客観的かつ定量的に評価できることを示した。

MRSにおいては、Cho/Cr比が神経症状群で有意に高値であった。さらにMBPと生の相関をしめした(下図)。



これは、CO中毒による大脳白質損傷に伴う炎症性変化が、神経症状群で中毒後早期に起こっていることが推測された。

以上の結果から、3.0テスラMRIによるDTIおよびMRSは、少なくとも2週目の亜急性期における大脳白質損傷の程度を把握することによって症例ごとの重症度判定を可能とし、さらに慢性期におこる神経症状の出現を予見できる予測因子となりえる可能性が示唆された。

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)

[雑誌論文] (計 8 件)

- 1 Beppu T: The role of MR imaging in assessing brain damage from carbon monoxide poisoning: a review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol*, in press. (査読あり)
- 2 Kudo K, Sanjo K, Koizumi N, Koeda A, Otsuka K, Beppu T, Endo S, Sakai A. Two patients with delayed neuropsychiatric sequelae caused by exposure to carbon monoxide under the same conditions. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2012;14(3). doi: 10.4088/PCC.11101316. (査読あり)
- 3 Beppu T, Fujiwara S, Nishimoto H, Koeda A, Narumi S, Mori K, Ogasawara K, Sasaki M: Fractional anisotropy in the centrum semiovale as a quantitative indicator of cerebral white matter

damage in the subacute phase in patients with carbon monoxide poisoning: correlation with concentration of myelin basic protein in cerebrospinal fluid. *J Neurol* 259(8): 1698-705, 2012. doi: 10.1007/s00415-011-6402-5. (査読あり)

- 4 Fujiwara S, Beppu T, Nishimoto H, Sanjo K, Koeda A, Mori K, Kudo K, Sasaki S, Ogasawara K: Detecting damaged regions of cerebral white matter in the subacute phase after carbon monoxide poisoning using voxel-based analysis with diffusion tensor imaging. *Neuroradiology* 54:681-689, 2012. doi: 10.1007/s00234-011-0958-8. (査読あり)
- 5 Beppu T, Nishimoto H, Fujiwara S, Kudo K, Sanjo K, Narumi S, Oikawa H, Onodera M, Ogasawara K, Sasaki M: ¹H-magnetic resonance spectroscopy indicates damage to cerebral white matter in the subacute phase after CO poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(8):869-75. doi: 10.1136/jnnp.2010.222422. (査読あり)
- 6 別府高明、西本英明、藤原俊朗、小笠原邦昭、鎌田 桂: 拡散テンソル画像を用いたCO中毒後大脳白質障害の評価 *日本高気圧環境・潜水医学会雑誌* 45:208、2011(査読なし)
- 7 Beppu T, Nishimoto H, Ishigaki D, Fujiwara S, Yoshida Y, Oikawa H, Kamada K, Sasaki M, Ogasawara K: Assessment of damage to cerebral white matter fiber in the subacute phase after carbon monoxide poisoning using fractional anisotropy in diffusion tensor imaging. *Neuroradiology* 52 (8): 735-743, 2010. doi: 10.1007/s00234-009-0649-x. (査読あり)
- 8 小野寺 誠、藤野靖久、井上義博、菊池哲、及川博隆、別府高明、遠藤重厚 急性一酸化炭素(CO)中毒におけるCOガスの暴露時間と頭部CT/MRI異常所見の関連性 *日本救急医学会雑誌* 21:951-955、2010(査読あり)

[学会発表] (計 3 件)

- 1 別府高明. CO中毒に対するエダラボンによる抗酸化作用の臨床的評価. 第47回日本高気圧環境・潜水医学会学術総会; 2012.11.16 札幌
- 2 別府高明、他 拡散テンソル画像を用いたCO中毒後大脳白質障害の評価 第45回日本高気圧環境・潜水医学会学術総会 岡山 2010.11.26 岡山
- 3 別府高明. 教育口演 一酸化炭素中毒による大脳白質障害の神経画像解析 -治療戦略とHB02有用性の実証のために- 第2回日本高気圧環境・潜水医学会 中国地方会 2010.3.6 山口

6. 研究組織

(1) 研究代表者

別府 高明 (BEPPU TAKAAKI)
岩手医科大学・医学部・准教授
研究者番号：70275543

(2) 研究分担者

藤原 俊朗 (FUJIWARA SHUNROU)
岩手医科大学・医学部・助教
研究者番号：60405842