

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 7 日現在

機関番号：31201

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659696

研究課題名（和文）拡散テンソル画像を用いた非侵襲脳温測定法の開発

研究課題名（英文）Development of a method to non-invasively measure the brain temperature using diffusion tensor imaging

研究代表者

小川 彰（OGAWA AKIRA）

岩手医科大学・学長

研究者番号：10204067

研究成果の概要（和文）：本研究では、脳虚血症例の脳循環代謝異常を一般臨床でも非侵襲的に検出することを目的とし、MRI 拡散テンソル画像に基づく脳温測定法の開発を目指した。本研究から以下の2つの可能性が示された。1）CEA 術後に高次脳機能障害を呈した患者では、CEA 術前に比べ脳温が低下する、2）CEA 術後に高次脳機能を回復した患者では、CEA 術前に脳温が上昇している。本研究の成果は、3TMRI 以上の超高磁場 MRI でも拡散テンソル画像を用いた脳温測定が利用できる可能性を示し、脳循環代謝障害の検出に有用である可能性を示したことである。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aimed to develop a new method to detect the abnormality in cerebral metabolism using brain temperature calculated from diffusion tensor parameters and validate the possibility in the measurement. Our results agree with the following two hypotheses: 1) the brain temperature in patient who showed cognitive impairment after CEA may be lower than that before CEA, 2) the brain temperature in patient who showed improvement of cognition after CEA may be higher than that before CEA. Our research presented the availability of the brain temperature measured by diffusion tensor imaging in higher strength of magnetic fields for detecting the abnormality of cerebral metabolism.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学

キーワード：脳血管障害学、脳循環代謝、MRI

1. 研究開始当初の背景

過去の臨床研究から手術適応決定における脳循環代謝測定の重要性が明らかとなっている。応募者らは、臨床機として国内に100台以上普及した3 Tesla MRI (3TMRI) を用いて、一側性内頸動脈狭窄・閉塞症における脳循環予備能と magnetic resonance angiography 描出能との相関などを明らかにしてきた。特に、magnetic resonance spectroscopy (MRS) による脳温測定法によ

って positron emission tomography での酸素摂取率 (OEF) 上昇例を検出可能にし、非侵襲的な脳循環代謝測定法を世界で初めて臨床応用した。しかし、MRS 脳温測定法は左右差を用いるため両側性症例の計測は困難である。そこで、全ての脳主幹動脈閉塞症に対して脳循環代謝測定を可能にする、非侵襲脳温測定法の開発が必要と考えた。近年、diffusion tensor imaging (DTI) を用いた脳温測定法が注目されているが、自由水の非

制限拡散現象に基づくことから、脳室内の脳脊髄液（CSF）温度計測法しか確立されていない。

2. 研究の目的

DTI 脳温測定法について、(1) CSF 流速の影響を補正する項を導入して精度を向上させること、(2) 制限拡散である脳実質内温度計測へ発展させることが可能かどうかを明らかにする。

3. 研究の方法

DTI 温度測定法で用いる式は Mills らの実験によって定義されており、自由水の拡散現象に基づき算出される。本研究では、従来式に、下記新たな項の導入を試み、拡張することで温度解析する点が斬新でありチャレンジ性を有している。

- (1) 脳室内計測精度向上のために、CSF 循環の影響を考慮する補正項の導入。
- (2) 新たな脳実質内計測に向けた、制限拡散式への拡張。

応募者らは、従来法に基づく DTI 温度解析ソフトウェアを独自開発し、健常者とモヤモヤ病の温度マップ解析を行った（図 1）。過去の報告同様、CSF 循環の速い領域（モンロー孔周囲など）で温度の絶対値は異常高値を示し、モヤモヤ病では脳室内温度上昇がみられた。

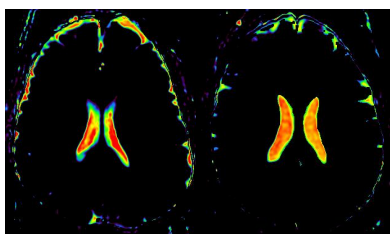


図 1 健常者（左）とモヤモヤ病患者（右）

Kozak らは、撮像時間をかけ、CSF の拡散方向に基づき脳室内温度計測領域を制限する手法で精度向上を試みたが、撮像時間が延長することから臨床応用が困難といえる。また、Yamada らはモヤモヤ病での脳室内温度上昇を明らかにしたが、側脳室全体の平均値を用いており、CSF 循環の影響は排除されていないため精度の低下が懸念される。

本研究では、これらを踏まえ、臨床での現実的な撮像時間を考慮し、DTI から MD 値算出に最低必要な 6 軸～13 軸の DTI と、CSF の流速を考慮した補正項を導入した式を組み合わせる臨床応用を目指す点が斬新な着想であると考えた。また、さらなる従来法の応用

として、制限拡散ファントムを作成し、DTI 測定結果を用いて非制限拡散式から制限拡散式への拡張を試みることで新しい原理の発展につながる。その結果、完全非侵襲脳循環代謝測定法が一般臨床で利用可能となることが期待できる。

4. 研究成果

初年度：

当施設の 3TMRI が年度途中で故障したことから、当初の実施計画は変更を余儀なくされたが、研究協力者（大阪大学免疫学フロンティア研究センター・吉岡芳親教授）と連携することで他施設によって代替実験を実施することができた。その結果、動物用ではあるが 11.7T 超高磁場 MRI（図 2 左）を用いて、人工脳脊髄液を保温器（図 2 右）にて温度を維持しながら、以下の新たな知見を得ることができた。



図 2 11.7TMRI（左）と保温器（右）

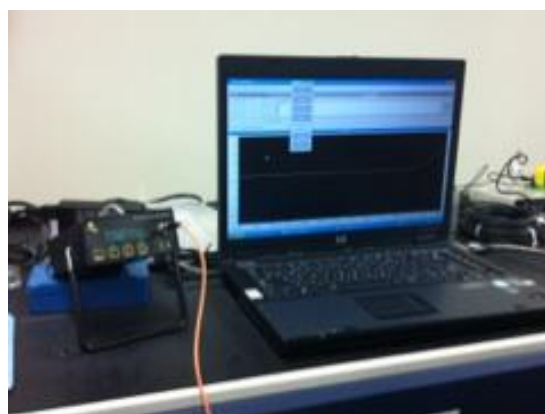


図 3 高感度温度計（左）と計測用 PC（右）

- (1) 拡散強調画像で計測された水拡散能は、3TMRI 同様、11.7TMRI でも温度と相関関係にあり、本温度計測法は静磁場強度に依存しない。
- (2) 人工脳脊髄液で満たされた簡易ファントムを保温し、20℃から 40℃までの 4 段階

にて拡散計測を行った結果、温度が上昇するにつれて、ファントム内で対流が起り、ファントム内の上下方向に温度差が生まれ、拡散強調画像にアーティファクトが生ずる事がわかった。



図4 解析 PC

みかけの拡散画像 (ADC マップ) を算出した結果、温度上昇と相関して、拡散係数は上昇していた。

以上のことから、7TMRI の拡散計測であっても温度計測が可能となる可能性が示されたが、温度差大きい領域での計測に注意が必要であることが分かった。

最終年度：

最終年度は、ファントム実験とヒト撮像を予定していたが、当施設へ導入した新たな臨床用 3TMRI および研究用ヒト用 7TMRI でのファントム実験が時間的制約、人的制約によって困難であったため、故障前の 3TMRI にて撮像された症例に加え、新たに PET および臨床用 3TMRI での撮像を実施し、健常者と一側性内頸動脈狭窄・閉塞性病変を有する慢性脳虚血症例を対象としたデータ解析を中心に行った。

従来の拡散テンソル画像を用いた従来の脳温計測法は、側脳室内の脳脊髄液の自由水を対象として計測するが、一側性病変を有する症例では左右の脳室における脳温の差が付きにくい、または差がないことが予想される。したがって、汎用性の高い脳循環代謝測定法の開発を目指すためには脳実質での計測を実現する必要がある。そのため、まず一側性病変を有する患者について、脳実質における拡散パラメータが脳循環代謝とどのように関連するか検討した。その結果、以下の2つが明らかとなった：

- (1) 頸動脈内膜剥離術 (carotid endarterectomy) 施行後に高次脳機能障害を呈した症例では、手術によって脳血

流が回復したとしても術前後で拡散異方性 (fractional anisotropy: FA) が低下しており、白質障害が疑われた (発表論文 2 参照)

- (2) CEA 後、高次脳機能が回復した症例では脳血流が回復するとともに脳代謝が改善していることを示唆する所見が得られた (発表論文 3 参照)。
- (3) CEA 後、高次脳機能が回復した症例では脳血流が回復するとともに FA が上昇し、再髄鞘化が進行している可能性があった (未発表)。

したがって、脳血流が、熱を発生させる脳代謝に対して脳を冷却するラジエータ効果を持っているとすれば、本研究によって、1) CEA 術後に高次脳機能障害を呈した患者では、CEA 術前に比べ脳温が低下する、2) CEA 術後に高次脳機能を回復した患者では、CEA 術前に脳温が上昇している、という二つの可能性が示された。

以上の結果から、今後超高磁場 7TMRI においても、拡散テンソル画像を用いた脳温計測法が脳循環代謝障害を検出する一助となる可能性があり、引き続き同様の研究を継続する必要があると考えられた。

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 3 件)

- (1) Nanba T, Ogasawara K, Nishimoto H, Fujiwara S, Kuroda H, Sasaki M, Kudo K, Suzuki T, Kobayashi M, Yoshida K, Ogawa A. Postoperative cerebral white matter damage associated with cerebral hyperperfusion and cognitive impairment after carotid endarterectomy: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34:358-67. doi: 10.1159/000343505. Epub 2012 Nov 14. 査読有
- (2) Saito H, Ogasawara K, Nishimoto H, Yoshioka Y, Murakami T, Fujiwara S, Sasaki M, Kobayashi M, Yoshida K, Kubo Y, Beppu T, Ogawa A. Postoperative Changes in Cerebral Metabolites Associated with Cognitive Improvement and Impairment after Carotid Endarterectomy: A 3T Proton MR Spectroscopy Study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013 May;34(5):976-82. doi:10.3174/ajnr.A3

344. Epub 2012 Nov 1. 査読有
- (3) Fujiwara S, Beppu T, Nishimoto H, Sanjo K, Koeda A, Mori K, Kudo K, Sasaki M, 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* 2012;54:681-689. doi:10.1007/s00234-011-0958-8. Epub 2011 Sep 15. 査読有

〔学会発表〕(計1件)

- ① 藤原俊朗、高分解能 DTI tractography を用いた三叉神経通における拡散異常の検出、第14回日本脳神経減圧術学会、平成24年1月19日、東京(東京ステーションコンファレンス)

〔その他〕

ホームページ等

岩手医科大学医歯薬総合研究所

http://amrc.iwate-med.ac.jp/modules/contents/index.php?content_id=81

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小川 彰 (OGAWA AKIRA)

岩手医科大学・学長

研究者番号：10204067

(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

(3) 連携研究者

小笠原 邦昭 (OGASAWARA KUNIAKI)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号：00305989