

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 3 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462817

研究課題名(和文)一酸化炭素中毒治療標準化のための新規MRI技術を用いた遅発性脳症発症要因の解明

研究課題名(英文) Analysis of delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning using novel MRI techniques

研究代表者

寺島 健史 (TERAJIMA, KENSHI)

新潟大学・医歯学総合病院・特任教授

研究者番号：00377160

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本課題では、最新のMRI技術を用いた一酸化炭素(CO)中毒患者の脳障害の解析により、遅発性脳症の発症機序を解明しCO中毒の標準的な治療法を提案することを目的としている。その結果、1)プロトンMRスペクトロスコピーおよび拡散テンソルイメージングをもちいた各種神経疾患(筋萎縮性側索硬化症、筋緊張性ジストロフィー、急性期脳卒中)での解析法の脳・脳幹障害の解析法の開発と検証、および、2)高気圧酸素療法の継続による効果判定、を研究成果としてまとめた。

研究成果の概要(英文)：The purposes of this project are: 1) to develop a method of analyzing brain injury by using novel MR techniques; 2) to elucidate pathogenesis of delayed encephalopathy after carbon monoxide (CO) poisoning; and 3) to propose standardized therapeutic strategies for CO poisoning. This report overviews the results of this project as follows. Firstly, we developed new methods of analyzing brain injury using proton magnetic resonance spectroscopy and diffusion tensor imaging, and applied these methods to various neurological disease including amyotrophic lateral sclerosis, myotonic dystrophy, and acute brain stroke. Secondly, we analyzed relationship between clinical severity of patients with CO poisoning and the number of times of hyperbaric oxygen therapy that the patients had received.

研究分野：磁気共鳴学 神経内科学

キーワード：核磁気共鳴画像(MRI) 一酸化炭素中毒 遅発性脳症 プロトン磁気共鳴スペクトロスコピー 拡散テンソル画像 高気圧酸素療法

1. 研究開始当初の背景

一酸化炭素中毒においては、すべての患者が遅発性脳症を発症し、重症化するわけではない。急性期のCOヘモグロビン濃度が高くても発症するとは限らず、どのような患者で遅発性脳症のリスクが高いかは明らかとなっていない。したがって、遅発性脳症の発症リスクを考慮した急性期一酸化炭素中毒の標準的な治療法といったものは確立されていない。また、急性期の場合と同様に、遅発性脳症を発症した亜急性期～慢性期においても高気圧酸素療法が有効であるとの報告例は散見されるものの、なぜ治療効果があるのかについてはわかっていない。さらに、高気圧酸素療法をどのくらいの期間続けたらよいのか、治療効果をどのように判定したらよいのかについても、これまで脳波やSPECT、MRI画像、大脳高次機能検査などが提唱されてきたが、いまだに標準化された指針は確立していない。

一方、わたしたちは、MRI拡散テンソル画像(DTI)およびプロトン磁気共鳴スペクトロスコピー(¹H-MRS)といった新しいMRI撮像技術を用いて、遅発性脳症を発症した一酸化炭素中毒患者の大脳病変を経時的に解析することにより、これらの解析結果と臨床症状や認知機能検査の結果がよく相関すること、それゆえにDTIと¹H-MRSを用いて、患者の病状経過の詳細なモニタリングが可能であることを見いだした。

2. 研究の目的

上記の点をふまえ、本研究では、

(1) 新しいMRI撮像技術と数理学的手法を統合した、一酸化炭素中毒後の遅発性脳症発症を予測および早期に同定できる解析法の開発

(2) 急性期一酸化炭素中毒患者の追跡調査により、遅発性脳症発症のリスク要因の同定

(3) (1)、(2)にもとづいた一酸化炭素中毒患者の急性期における標準的な治療指針の確立を目的とする。

3. 研究の方法

(1) ¹H-MRS、拡散テンソル画像などの新しいMRI技術を用い、一酸化炭素中毒後の遅発性脳症の発症を予測・同定する解析法の開発：解析法の妥当性の検証のため、他の神経疾患も対象とする

(2) 一酸化炭素中毒患者のMRIによる経時的な撮像

(3) 一酸化炭素中毒患者のデータベース構築：患者情報の収集、一酸化炭素曝露に関する

情報の収集、患者の知能検査などを経時的に行っていく。

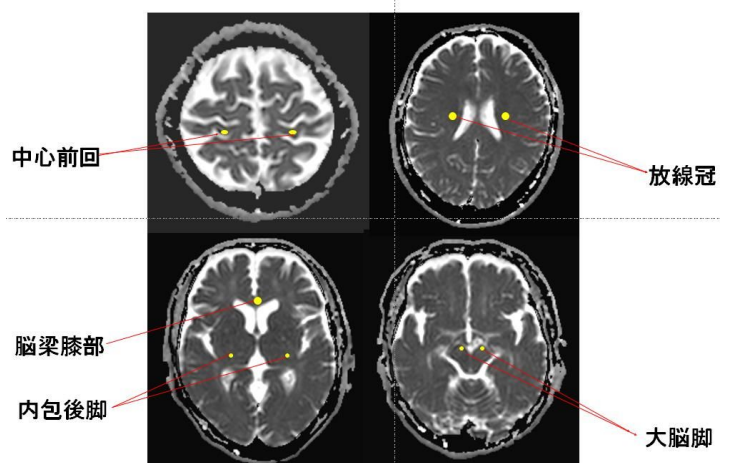
(4) 得られたパラメータと患者データベースの情報について、統計学的手法を駆使し、一酸化炭素中毒における遅発性脳症の発症リスク要因を探索する作業を行う。以上の結果をもとに、一酸化炭素中毒の急性期および遅発性脳症発症時の治療方針についての提言をまとめる。

4. 研究成果

(1) 新しいMRI技術を用いた解析手法の検証—拡散テンソル画像を用いた筋萎縮性側索硬化症(ALS)における錐体路機能の評価：ALS患者群16名、頸椎性脊髄症群(CSM)患者10名、健常対照者群10名について研究代表者が開発・作成したプログラムを用いて大脳各部位(中心前回、放線冠、内包後脚、大脳脚、脳梁膝部)に関心領域を設定)のmean diffusivity(MD)値を算出し、各群間で多重比較検定を行った。また、MD値と罹病期間、臨床的重症度の指標(revised ALS Functional Rating Scale: ALSFRS-R)の相関関係についても検定を行った。

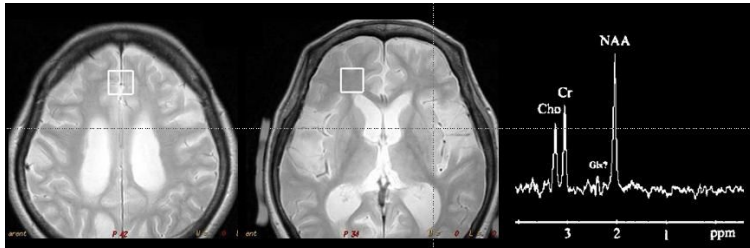
その結果、中心前回、内包後脚、大脳脚のMD値はALS患者群ではCSM患者群、健常対照群と比較し有意に高値であった。罹病期間と各部位でのADC値に有意な相関は認めなかった。一方で、ALSFRS-R値と内包後脚のADC値に関しては有意水準に達していないものの、ALSFRS-R値が低い患者ほどADC値が高い傾向を示した。

以上の結果は、研究代表者が開発した手法を用いて頸髄よりも上位レベルの錐体路のMD値を計測することは、ALSとCSMを鑑別する上での一助になる可能性があること、MD値がALS重症度のsurrogate markerとなりうる可能性があることを示した。(下図)。



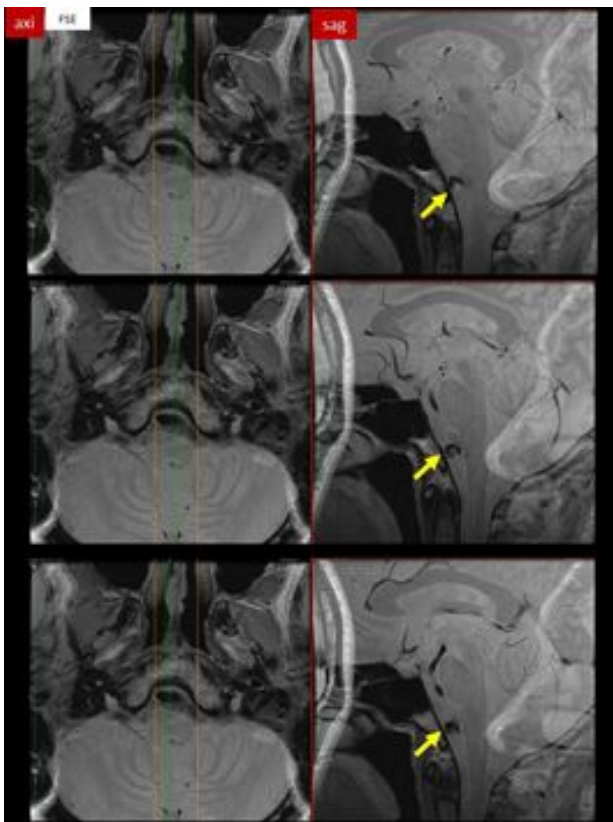
(2)新しいMRI技術を用いた解析手法の検証—¹H-MRSを用いた筋緊張性ジストロフィーにおける大脳機能の評価:

筋強直性ジストロフィーtype 1 (DM1)患者14名, 健常対照者13名についてプロトンMRスペクトロスコピー(¹H-MRS)を撮像し, 研究代表者らが開発・作成したプログラムを用いて大脳各部の代謝産物の濃度を測定した。その結果, 前頭葉でのニューロン機能のびまん性の低下やグルタミン酸系システムの機能異常を示唆する所見が得られた(下図)。



(3)新しいMRI技術を用いた解析手法の検証—血管内小病変の高解像度描出撮像法の開発:

頭蓋内動脈解離や動脈狭窄を呈した脳血管障害患者に対して, 内膜フラップや double lumen sign 等の血管微少病変を高画質に描出する撮像法を開発した(下図)。



(4)一酸化炭素(CO)中毒後遅発性白質脳症に対する高気圧酸素療法(HBO)の治療効果についての検討:

CO中毒後に遅発性の白質脳症を来した患者に対して, プロトンMRスペクトロスコピー(¹H-MRS)および拡散テンソルイメージング(DTI)を用いて経時的に解析を行い, 臨床症状との相関およびHBOの治療効果について検討を行った。

患者9名(平均:49.4±14.4歳)を対象に¹H-MRS/DTIを用いた白質病変の経時的定量評価により, 白質障害の悪化ないしは回復が認められなくなったと判断されるまで, 2.8気圧60分のHBOを1日1回週5回継続した。同時に知能評価テスト(改訂長谷川式簡易知能スケール, Mini-mental state examination, ウェクスラー成人知能検査改訂版)を経時的に実施し, 臨床症状の改善の有無を評価した。その結果, HBOの施行回数は20回-71回(平均:53±18回)だった。全患者で, ¹H-MRS/DTIによる白質障害の改善および知能評価テストスコアの改善が認められ, ¹H-MRS/DTIによる本分析法がHBOの治療効果判定に有用であることが明らかとなった。また, 本研究の結果からは, CO中毒後遅発性脳症に対するHBOの有効性が強く示唆された(下表)。

No.	性別	年齢	HBO回数	HDS-R	MMSE	WAIS-R	臨床経過
1	男	23	59	28→30		VIQ 73→73 PIQ 58→83 FIQ 63→76	改善
2	男	37	40	6→30	18→30	VIQ 66→106 PIQ scale out→95 FIQ 50→101	著明改善
3	男	43	66	30→22→28	16→28	VIQ scale out→63 FIQ scale out→47	改善
4	男	44	20	21→30	23→30	VIQ 67→99 PIQ 58→75 FIQ 59→87	改善
5	男	51	66		23→26	VIQ 61→71 PIQ 60→64 FIQ 57→65	やや改善
6	男	54	71	1→23	0→25	VIQ scale out→70 PIQ scale out→60 FIQ scale out→62	改善
7	男	56	47	24→27	25→24	VIQ 88→88 PIQ 79→87 FIQ 82→86	やや改善～不変
8	男	60	40	3→26	8→24	VIQ 51→91 PIQ scale out→56 FIQ 45→74 VIQ 63→70	改善
9	女	77	66	1→21	0→19	PIQ 54→66 FIQ 55→65	改善

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 4件)

1. Tetsutaro Ozawa, Kanako Sekiya, Nobutaka Aizawa, Kenshi Terajima, and Masatoyo Nishizawa. Laryngeal stridor in multiple system atrophy: Clinicopathological features and causal hypotheses. Journal of Neurological Science. 2016 Feb 15;361:243-9, 査読有。

2. Yuka Koike, Masato Kanazawa, Kenshi Terajima, Kei Watanabe, Masayuki Ohashi, Naoto Endo, Takayoshi Shimohata, and Masatoyo Nishizawa. Apparent diffusion coefficients distinguish amyotrophic lateral sclerosis from cervical spondylotic myelopathy. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2015 May;132:33-6, 査読有.

3. Yuhei Takado, Kenshi Terajima, Masaki Ohkubo, Kouichiro Okamoto, Takayoshi Shimohata, Masatoyo Nishizawa, Hironaka Igarashi, and, Tsutomu Nakada. Diffuse brain abnormalities in myotonic dystrophy type 1 detected by 3.0 T proton magnetic resonance spectroscopy. *European Neurology* 2015;73(3-4): 247-56, 査読有.

4. Uemura Masahiro, Akaiwa Yasuhisa, Toriyabe M, Mashima T, Terajima K, Shimohata T, Igarashi H, Nakada T, Nishizawa M. Spontaneous middle cerebral artery dissection demonstrated by high-resolution T1-weighted 3D image. *Cerebrovascular Disease* 2013;36(3): 243-4, 査読有.

〔学会発表〕(計 4 件)

1. 上村昌寛, 寺島健史, 鈴木雄治, 二宮格, 赤岩靖久, 五十嵐博中, 中田力, 西澤正豊. 3T-MRI を用いた頭蓋内血管異常の臨床的検討. 第 56 回日本神経学会学術大会, 2015 年 5 月 23 日, 朱鷺メッセ(新潟県・新潟市).

2. 上村昌寛, 寺島健史, 鈴木雄治, 二宮格, 赤岩靖久, 五十嵐博中, 中田力, 西澤正豊. 3T-MRI を用いた頭蓋内血管異常の臨床的検討. 第 40 回日本脳卒中学会総会, 2015 年 3 月 27 日, リーガロイヤルホテル広島(広島県・広島市).

3. 小池佑佳, 金澤雅人, 寺島健史, 下畑享良, 西澤正豊. 筋萎縮性側索硬化症の診断における 3T 頭部 MRI 拡散強調画像の有用性の検討. 第 55 回日本神経学会学術大会, 2014 年 5 月 22 日, 福岡国際会議場(福岡県・福岡市).

4. Koike Y, Kanazawa M, Terajima K, Watanabe K, Ohashi M, Endo N, Shimohata T, Nishizawa M. A Significant Increase of Apparent Diffusion Coefficient in Corticospinal Tracts Differentiates Amyotrophic Lateral Sclerosis From Cervical Spondylotic Myelopathy. 第 66 回米国神経学会年次総会, 2014 年 4 月 30 日, ペンシルベニア(米国).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寺島 健史 (TERAJIMA KENSHI)

新潟大学・医歯学総合病院・特任教授

研究者番号：00377160