

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 25 日現在

機関番号：16101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670421

研究課題名(和文) 光コヒーレンストモグラフィを用いた新しい神経筋画像検査の確立

研究課題名(英文) Neuromuscular imaging study by optical coherence tomography (OCT)

研究代表者

大崎 裕亮 (OSAKI, Yusuke)

徳島大学・大学病院・医員

研究者番号：60645381

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：神経筋疾患の診断に対するイメージング技術の発達に伴い、より侵襲性の低い検査が望まれている。光コヒーレンストモグラフィは高解像度を持ちながら、光の透過に依存するため浅層しか評価できないことが難点である。循環器領域で用いられているワイヤ式プローブを用いて深層の筋評価が可能か検討を行った。

麻酔下で実験動物に対してプローブを挿入したところ組織像と類似した画像が得られたため、有望な画像検査法であることが示された。

研究成果の概要(英文)：Imaging study with low-to-non invasive manner has been increasingly awaited. Although optical coherence tomography (OCT) has a high resolution, its dependence to light limits the imaging range to surface only. By using a catheter probe, OCT imaging of muscle tissue was able to be obtained by inserting into a sedated animal. To utilize the technique to human subjects, development of a thinner probe is expected.

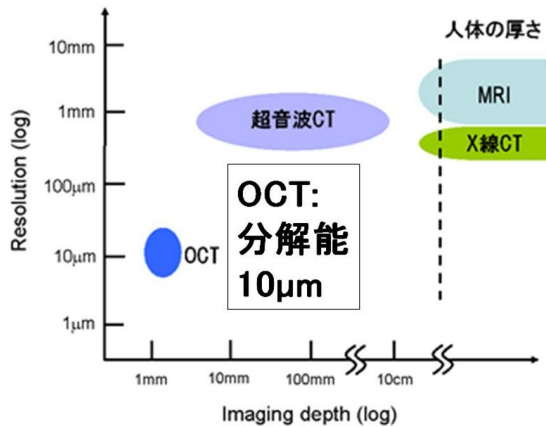
研究分野：神経内科 臨床神経生理検査

キーワード：光コヒーレンストモグラフィ 筋疾患

1. 研究開始当初の背景

光コヒーレンストモグラフィー (OCT) は、SLD (スーパーluminescentダイオード) を光源とする低コヒーレンス光干渉を利用した画像検査法である。OCT の最大の特徴は MRI や超音波と比較して圧倒的に高度な空間分解能であり、10 μ m 程度と顕微鏡と遜色のない解像度をもつ。その特徴を生かし、眼科領域においては網膜評価に、循環器領域ではカテーテルにて冠動脈のプラーク評価に臨床応用されている。

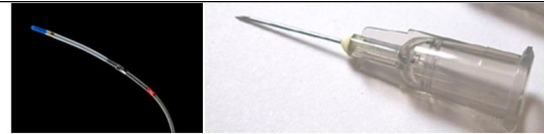
OCT は無侵襲検査であり、全身の組織で応用が可能である筈であるが、光の特質上、1 ミリ程度までの組織到達深度しか無いことがネックとなり、神経筋疾患での使用は皆無である。我々の施設では神経筋超音波や MRI をルーチン検査として行っており、多発性筋炎や筋ジストロフィなどの筋疾患に対して重症度評価や進行度の評価などに有用な検査法である。しかし両検査とも空間分解能に制限があり神経筋の微細構造の評価は不可能であるため、代替技術を求めてきた。



2. 研究の目的

MRI や超音波などの画像技術は神経筋疾患への臨床応用が進んでいるが、空間分解能は高くないことが問題である。光コヒーレンストモグラフィー (OCT) は高度な空間分解能をもつ画像技術であるが、1 ミリ程度の到達深度しかないため深部組織の観察が困難なことが問題となり、神経筋疾患への応用は全くなされていないのが現状である。この研究では OCT イメージワイヤを用いることで、針筋電図と同様の低侵襲度で神経・筋組織の組織評価が可能になると考え、モデル動物と正常ヒトにおける画像取得を目的とする。神経筋疾患の診断に対するイメージング技術の発達に伴い、より侵襲性の低い検査が望まれている。光コヒーレンストモグラフィは高解像度を持ちながら、光の透過に依存するため浅層しか評価できないことが難点である。循環器領域で用いられているワイヤ式プローブを用いて深層の筋評価が可能か検討を行った。

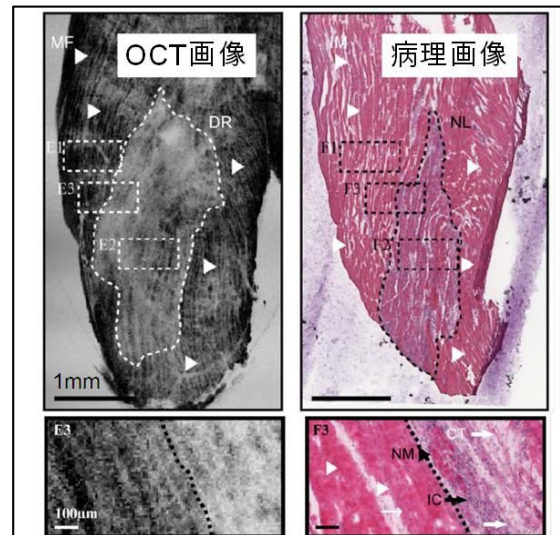
循環器領域で用いられているプローブは血管内を通過させるため、ある程度の硬度を確保する必要があり、筋肉に挿入するには太すぎる問題がある。出血のリスクがあるため実用化には筋組織用の細いプローブの開発が重要である。一方、麻酔下で実験動物に対してプローブを挿入したところ組織像と類似した画像が得られたため、有望な画像検査法であることが示された。



OCTイメージワイヤ先端部
直径 0.4mm (27G針程度)

3. 研究の方法

mdx 筋ジストロフィモデルマウスは筋疾患のモデルとして使用されてきたが、筋壊死や再生所見を示すことから OCT による画像所見の検討に適したモデルである。この研究では mdx モデルマウスを用いて超音波ガイド下で異常が疑われる部位に OCT イメージワイヤを挿入する。その後筋組織を摘出し OCT イメージワイヤ先端部に相当する組織部位からの病理標本を作成し OCT 画像との比較を行う。



筋切片を用いたOCT画像：
OCTは弱拡大病理像に匹敵する解像度を持つ

参考イメージ : Klyen BR, et al. J Biomed. Opt (2011)

また、正常人においてワイヤ型 OCT を用いた筋組織評価が可能につき、表面麻酔を行った後に OCT イメージワイヤを筋に挿入し、筋画像を得る。

4. 研究成果

正常マウスやラットを用いて全身麻酔下に OCT を大腿部筋組織に挿入し、筋組織の観察を行った。正常筋組織や超音波画像に相当する画像が得られた。Mdx 筋ジストロフィモデルマウスでは病理像と合致する画像所見が得られ、低侵襲検査の有用性が示唆された。

インフォームドコンセントを得た後、1名の正常成人被験者にイメージワイヤの挿入を試みた。血管内に挿入するイメージワイヤは柔らかく単独では深部までの挿入が困難であった。外筒を用いて深部までの進展を試みたが、外筒は 21 ゲージ程度の針が必要となることから組織破壊や出血のリスクが高く、進展を試みることは不可能であった。別の被験者に同様の実験を試みることに關しては組織障害のリスクがあり、予期せぬ出血などの可能性が否定出来ないため、実験の継続は困難と判断した。

この結果を受け、市販化されている OCT イメージワイヤを用いて筋組織に挿入する試みはまだ現実的ではないことが示された。高解像度を持つ OCT は有望な次世代画像検査法であり、機材の改良により目的となる低侵襲かつ高解像度の筋組織評価が可能となると考えられる。現在のイメージワイヤよりも細く、硬度の高い製品の開発が望まれる。超音波検査など他の画像技術の進歩もあり、複数の技術を並行して比較し、それぞれの技術が得意とする領域の確立が求められる。

また、OCT は光透過性の高い組織の評価には極めて有用であり、眼科領域を例に取ると一般のクリニックにも検査機器が保有されているのが現状である。透明な組織に対しては OCT の持つ高解像度の利点が最大に発揮されることが示唆される。また、光ファイバーのようにワイヤを使用することで血管や腸管のような筒状の組織へも容易に挿入し内部構造を観察することも有利な点である。

神経・筋疾患への OCT 技術の今後の応用についても検討が必要である。例えば、表皮には無髄感覚神経終末が侵入するが、糖尿病性ニューロパシーやアルコール性ニューロパシーでは無髄神経優位に障害される有痛性ニューロパシーを来す場合がある。その場合、症状として疼痛や温痛覚機能異常をしめすものの、腱反射や筋力は正常に保たれ、神経伝導検査も異常を認めないため誤診されることが多い。皮膚生検を行い、神経軸索に対

する免疫組織染色を行うことで無髄神経障害が診断できる。無髄感覚神経は表層に存在するため、OCT にて捉えることが出来ないか興味もたれる。

現在、皮膚生検を行っている施設は本邦で数施設と限られており容易に検査を行える状況ではない。その理由として、無髄神経は表皮内を蛇行して走行しているため、通常の病理標本と比較して 10 倍程度の厚さの切片を染色することが必要なため、検体を浮遊法で扱うことが必要となるからである。そのため、皮膚生検の染色を行うには標本を損傷すること無くトレーニングを受けた技師がいることが必要である。また、顔面など生検を行いにくい部位もあるため、無侵襲的に無髄神経を評価できる OCT は全身くまなく検索が可能であり有望な技術である。今回の研究では OCT を筋組織に用いる場合の仮題が明らかになったが、対象となる疾患・状況はありうるため、引き続き臨床応用に向けて検討を行うことが重要である。

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 0 件)
現在執筆中

〔学会発表〕(計 0 件)
2015 年度中に発表予定

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 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 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
www.neuro-tokushima.com

(徳島大学病院 神経内科 ホームページ)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

大崎 裕亮 (OSAKI, Yusuke)

徳島大学・病院・医員)

研究者番号 : 60645381

(2)研究分担者

野寺 裕之 (NODERA, Hiroyuki)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研
究部・講師)

研究者番号 : 40363147