

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 11 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861074

研究課題名(和文) fMRIを用いた脳循環動態異常疾患評価

研究課題名(英文) Clinical application of fMRI for non-invasive evaluation of the cerebrovascular dynamics

研究代表者

雨宮 史織 (Amemiya, Shiori)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90631135

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：虚血下における安静時fMRI信号の相対的時間差を算出することにより、全脳灌流時間の計測が出来ることを示した。また信号遅延が急性期梗塞域に見られることから、計測対象が非神経活動由来であることを確認し、虚血患者にて神経障害の有無に関わらず、同法にて灌流時間マッピングが可能であることを示した。平行して脳脊髄液減少症患者における、自発的神経活動および認知機能異常の変化を髄液漏出の治療前後にて縦断的に評価し、認知機能変化と関連する自発性神経活動の変化を同定した。

研究成果の概要(英文)：We demonstrated that the temporal shift of resting-state functional MRI (rs-fMRI) signal is significantly correlated with that of cerebral perfusion in patients suffering from hypoperfusion. The rs-fMRI signal delay was also demonstrated in acute stroke core, which implies that the source of signal delay is vascular rather than neural, and, hence, is applicable to the assessment of hemodynamic impairment in patients with hypoperfusion both with and without neurologic deficit. We also longitudinally evaluated alternation of the cognitive function and spontaneous neuronal activity using resting-state fMRI in patients suffering from spontaneous intracranial hypotension, and identified the areas showing changes in neural activity along with the improvement of cognitive function after surgical repair of cerebrospinal fluid leakage.

研究分野：放射線医学

キーワード：fMRI 脳機能画像 neuroimaging perfusion

1. 研究開始当初の背景

BOLD fMRI (blood oxygen level dependent functional MRI) は、非侵襲的に広範囲、高解像度のデータを得られることから、電気生理学的アプローチとは異なる観点からの脳機能研究を可能とした。fMRI はこの 20 年で方法論も成熟し、現在では脳神経科学の中心的道具の一つとなっている (Logothetis, 2008 Nature 2008)。一方で病的状態を対象とする場合に特有な問題を扱う研究は極めて少ない。本研究は、しばしば看過されている fMRI 臨床応用の問題点への解決法を提示すると同時に、疾患特異的な変化を見出し診断・治療に役立てることを最終目的として進められてきた。BOLD fMRI は神経活動に伴う血行動態・代謝変動を反映する信号変化から、神経活動を間接的に推計する方法である。神経活動に伴い局所血流量変化が起こること (neurovascular coupling) は一世紀以上前から知られている (Roy et al. Physiology 1890) が、未だ不明な点が多く、生理的機序についての通説も 2000 年代中盤から大きく変化している (Attwell et al. Nature 2010)。neurovascular coupling 異常の背景を理解することは、fMRI を用いた正しい脳機能評価に必須である。同時に血行動態・代謝異常を来す種々の疾患における病態を理解する上でも重要である。そこでこれまでの研究では、まず血行動態異常があるが神経学的異常のない患者群での neurovascular coupling 異常を評価した。血行動態応答関数 (hemodynamic response function, HRF) 異常の影響を受けない全脳 HRF モデルなし法を試み、通常解析法では血管反応障害に伴う HRF の逸脱が大きすぎるため、堅強なタスクを用いても賦活域同定が出来ない例でも、BOLD 反応自体は失われておらず、適切な方法を用いれば高度虚血群でも賦活域同定が出来ることを示している (Amemiya et al. Neuroimage 2012)。またタスク施行あり・なしの状態での脳血流量定量も同時に行い、BOLD 信号変化率と合わせて脳酸素代謝率変化を評価し、慢性虚血下では神経活動/酸素代謝が正常であっても、血行動態異常を反映してこの重度に応じた BOLD 反応遅延・延長が起こることを示した (特異度: 100%、感度: 最重度群 100%、虚血群全体で 62%) (Amemiya et al. Neuroimage 2012)。これは通常外因性物質 (血管拡張剤、造影剤、トレーサー) を使用して評価されている脳血行動態異常重症度評価を、神経活動を負荷として完全に非侵襲的に行うことができることを示した初めての報告であった。しかしこの方法で評価可能な領域はタスクによる賦活域に限られていた。

また、脳血行動態と直接ないし間接的影響を及ぼし得るものとして、脳脊髄液循環動態異常患者の評価も検討が望まれた。脳脊髄液減少症は多くは外傷後の髄液漏出を原因とし、頭痛を中核とする様々な主訴を呈す症候群であり、可逆性の認知機能異常を来すこと

も知られている (Schievin. JAMA 2006)。成因としては髄液減少に伴う牽引や Monro-Kellie 仮説により静脈拡張が起こることを本態とする考えもあるが異論もあり (Savoirdo et al. Brain 2007, Wicklund et al. Neurology 2011) その機序は不明であった。

2. 研究の目的

fMRI の臨床応用に特有な問題への解決法を提示すると同時に、疾患特異的な病的変化を見出し臨床診断・治療に役立てること。本研究では脳循環動態異常が fMRI を用いた脳機能評価に及ぼす影響を明らかにし、正確な神経活動評価法を確立すること、影響因子を利用して、非侵襲的循環動態異常評価法を確立すること、治療対象となる患者の術前後評価にて、治療効果予測因子及び脳機能変化の評価を行い、脳循環動態異常疾患の診断及び病態解明に役立てることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 慢性および急性脳虚血患者各 5 名の安静時 fMRI 計測を行い、呼吸・心拍に由来する生理的ノイズ成分と考えられている安静時 fMRI の全脳平均信号変動 (患者のため、健常側半球平均信号変動とした) を基準とし、各ボクセルの信号変動との相関が最も高くなる時間差をボクセル毎に算出し、安静時 fMRI 信号遅延時間マップを得た。造影剤を使用した MRI 灌流画像法 (dynamic susceptibility contrast perfusion weighted imaging: DSC-PWI) により実際の灌流時間 (time-to-peak) を計測し、安静時 fMRI 信号遅延マップとの相関を評価した。また、異常灌流域を造影灌流画像における相対的ピーク到達時間遅延域と定義し自動抽出し、fMRI 信号遅延域との空間的相似性を評価した。次に、10 分間計測した安静時 fMRI データを二分し得た 5 分間計測データに同様の解析を行い、10 分間計測データの解析結果と比較した。また、急性期脳梗塞患者の拡散強調像を得て拡散制限域を自動抽出し、自発性神経活動が消失することが知られる ischemic core においても安静時 fMRI 信号の遅延が見られるか否か検討し、計測される fMRI 信号時間差の由来が血管性であるか神経性であるか評価した。

(2) 手術適応となる脳脊髄液減少症患者 15 名の治療前後の認知機能を working memory test (1back and 2 back, number) にて評価した。安静時 fMRI の neural band (0.01-0.1Hz) における振幅積分値である amplitude of low frequency fluctuations: ALFF を計測し、自発性神経活動の指標とした。脳脊髄液漏出に対するブラッドパッチ術の直前および 1 月後において同様の計測を行い、認知機能の変化と関連した自発性神経活動の変化が起こる領域を同定した。また、この

神経活動の変化がいわゆる resting-state networks の同期性信号において起きているのか、それ以外の異常神経活動によるものか検討するために voxel ごとの functional connectivity の強度を dual regression analysis により計算し、異常神経活動を示す関心領域におけるネットワークレベルの神経活動と認知機能の相関を評価した。また、これと ALFF と認知機能の相関の相関部分相関を評価した。

4. 研究成果

(1) 灌流遅延のない脳組織においては安静時 fMRI 信号の遅延は見られなかった。安静時 fMRI 信号の遅延は、環流障害域に加え、太い静脈や静脈洞においても確認された(図 1,2)。安静時 fMRI 信号遅延マップと灌流時間マップには有意な相関が見られた (random-effect analysis: $t = 5.1$, $P < .001$)。また、自動抽出した両マップでのそれぞれの遅延域間には高い空間的相似性が確認された (mean Dice similarity coefficients, 0.57 ± 0.16 ; range, $0.31-0.75$) (図 1,2)。10 分間のデータを二分した 5 分のデータと 10 分間のデータには高い空間相似性が示された (mean Dice similarity coefficients, 0.83 ± 0.12) (図 3)。

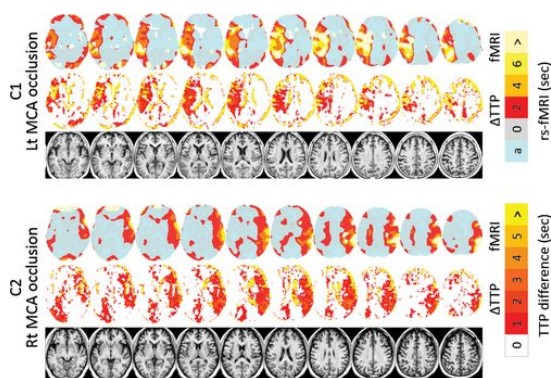


図 1. 安静時 fMRI を利用した全脳非侵襲的相対灌流遅延時間マップ(上段)。造影灌流遅延域(中段)に対応した遅延域が個人レベルで同定可能である。下段は構造画像で明らかな異常は見られない。

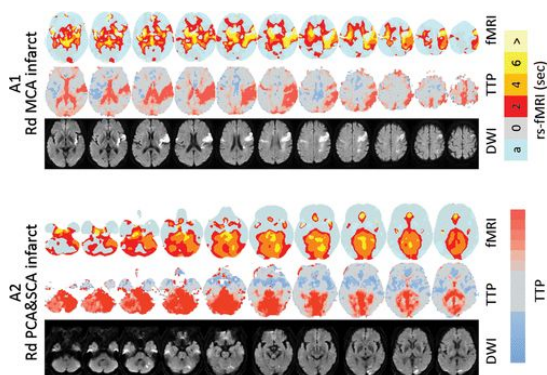


図 2. 安静時 fMRI を利用した全脳非侵襲的相対灌流遅延時間マップ(上段)。造影灌流遅延域(中段)に対応した遅延域が急性期梗塞においても個人レベルで同定可能である。下段は拡散強調像で、ischemic core が高信号を呈している。

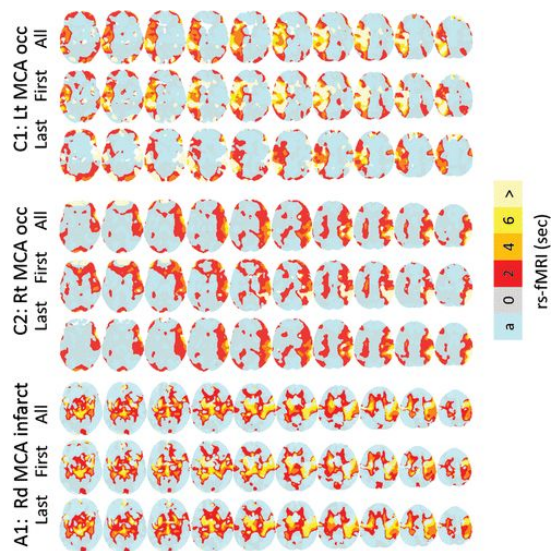


図 3. 10 分、前半および後半 5 分間のデータから得られた安静時 fMRI 信号時間マップは高い空間的相似性を呈しており、解析の安定性が示唆される。

また、急性期梗塞の ischemic core においても、灌流時間遅延を反映した安静時 fMRI の信号遅延が確認され、同計測により確認される信号遅延の由来が血管性であることが示唆された。

(2) 低髄液圧症候群/脳脊髄液減少症患者の縦断評価にて、2-back working memory 課題の正答率は術後有意に改善した($p < 0.05$)。全脳解析では認知機能指標と楔前部の ALFF に正の相関、右内側前頭前皮質/前部帯状回、両側眼窩前頭皮質の ALFF に負の相関が見られた(多重比較補正後 $p < 0.05$) (図 4)。

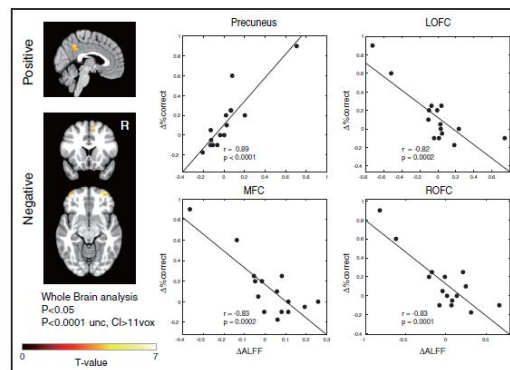


図 4. 術前後にて認知機能の変化に伴った自発性神経活動の変化が確認された領域

右内側前頭前皮質/前部帯状回、両側眼窩前頭皮質における ALFF と認知機能指標の負の相関は術後減じた(図 5)。

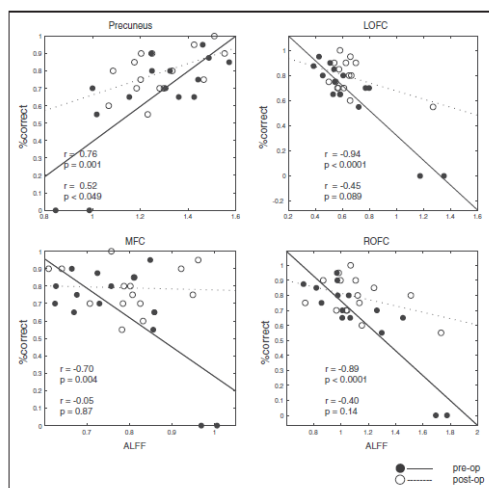


図 5. 認知機能の変化に伴った自発性神経活動の変化が確認された領域とその変化

Network 解析において、右眼窩回と右 frontoparietal network の同期性相関は認知機能の改善に伴って低下していたが、ALFF の影響を取り除いた部分相関においては有意な相関は見られておらず、術前の異常神経活動が局在性であることが示唆された。task-positive network における ALFF と認知機能指標には健常者にて正の相関がある事が知られるが、本術前患者では両者の関係は反転しており、認知機能障害の強い患者で task-positive network である frontoparietal control system における異常な自発的神経活動の上昇および default mode network での神経活動低下が示唆された。認知機能障害と task-positive network での相関は術後の認知機能の回復にともなって減弱ないし反転しており、正常化が示唆された。これらは脳脊髄液減少下における機械的圧排/浮力低下に伴う前頭葉底部での異常神経放電が、可逆性認知機能障害の原因となるという仮説を支持するものと考えられた。

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2件)

Shiori Amemiya, Akira Kunimatsu, Nobuhito Saito, Kuni Ohtomo. Cerebral hemodynamic impairment: assessment with resting-state functional MR imaging. *Radiology*. 2014 Feb;270(2):548-55. doi: 10.1148/radiol.13130982.

Shiori Amemiya, Koichi Takahashi, Tatsuo Mima, Naoki Yoshioka, Soichiro Miki, Kuni Ohtomo. Reversible alterations

of the neuronal activity in spontaneous intracranial hypotension. *Cephalalgia*. 2016 Feb;36(2):162-71. doi: 10.1177/0333102415585085.

[学会発表](計5件)

Shiori Amemiya, Akira Kunimatsu, Kuni Ohtomo. Cerebral Hemodynamic Impairment Assessed with Resting State fMRI. ISMRM. April 20-26, 2013. Salt Palace Convention Center (Salt Lake City).

雨宮史織、國松聡、大友邦. Resting-state fMRI temporal analysis reveals perfusion delay in background vascular bed. 日本磁気共鳴医学会大会. 2013年9月19日~21日. アスティ徳島(徳島県).

雨宮史織、國松聡、大友邦. Mapping cerebral vascular temporal dynamics with BOLD fMRI: Exogenous-contrast-free & labelling-free perfusion imaging. 日本放射線学会. 2014年4月10日~13日. パシフィコ横浜(神奈川県).

雨宮史織、高橋浩一、美馬達夫、吉岡直紀、大友邦. 自発的神経活動と認知機能異常の可逆的变化: 低髄液圧症候群における縦断的評価. 日本磁気共鳴医学会大会. 2014年9月18日~20日. ホテルグランヴィア京都(京都府).

Shiori Amemiya, Koichi Takahashi, Tatsuo Mima, Naoki Yoshioka, Soichiro Miki, Kuni Ohtomo. Alternations of the neuronal activity in spontaneous intracranial hypotension: rs-fMRI study. OHBM. June 14-18, 2015. Hawaii Convention Center (Hawaii).

6. 研究組織

(1)研究代表者

雨宮 史織(Shiori Amemiya)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 90631135