

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01358

研究課題名(和文)イオマゼニルSPECTとMRI拡散尖度画像を用いた高次脳機能障害の脳機能解析

研究課題名(英文)Brain function analysis for neurobehavioral disability using IMZ SPECT and MRI diffusion imaging

研究代表者

生駒 一憲 (Ikoma, Katsunori)

北海道大学・大学病院・教授

研究者番号：70202918

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：脳外傷による高次脳機能障害の11例の患者に対して123-I-Iomazenil SPECT(IMZ SPECT)とMRI拡散画像を撮像した。拡散画像の一つであるDiffusion Spectrum Imaging(DSI)について患者群と健常群の比較を行った。通常MRIで異常所見のない領域も含めて異常が検出され、従来の画像検査では検出できない脳損傷を可視化できる可能性があると考えられた。今後はIMZ SPECTと他の拡散画像との関係について解析していく。

研究成果の概要(英文)：We performed imaging of 123-I-Iomazenil SPECT (IMZ SPECT) and MRI diffusion imaging for 11 patients with neurobehavioral disability due to traumatic brain injury. We evaluated by comparing Diffusion Spectrum Imaging(DSI), which is one of diffusion images, between the patient group and the healthy control. As a result, several abnormalities were detected including normal region by conventional MRI. DSI may be able to visualize brain damage which can not be detected by conventional image inspection. We will analyze the relationship between IMZ SPECT and other diffusion images.

研究分野：高次脳機能障害

キーワード：高次脳機能障害 脳外傷 MRI拡散画像 IMZ SPECT

1. 研究開始当初の背景

(1) 外傷性脳損傷(以下 TBI)によって、多くの患者で脳機能不全が起こる。軽微な頭部外傷患者でさえ、高次脳機能障害を残すことがある。TBIによる高次脳機能障害は、従来の MRI でみられる損傷部位のみからは説明がつかないことも多く、特に、慢性期の脳外傷は通常の MRI では所見が不明瞭になってしまうため、診断に苦慮する場合もある。このため、近年は、SPECT、PET、MRI 拡散テンソル画像(以下 DTI) 等が試みられている。

(2) ^{123}I -iomazenil (IMZ)は SPECT のトレーサーであり、中枢性ベンゾジアゼピンレセプター(以下 BZR)に結合する。BZR は GABA_A 受容体と複合体を形成し大脳皮質の神経細胞に分布している。このため IMZ の結合能の低下は、てんかんでは病理組織学的に神経細胞密度の低下と相関する事が示されており、既に臨床において広く利用されている。また、神経細胞の viability 低下の指標であるとされ、頭部外傷などの領域においても、臨床応用の試みがなされているが、まだ TBI に対するエビデンスは確立されていない。

(3) IMZ-SPECT が皮質損傷の評価に有用であるが白質の評価には向いていない。これに対して DTI は脳の水拡散の方向一貫性 fractional anisotropy (FA 値)を測定する事ができ、FA 値低下は軸索の線形構造である白質損傷の評価に有用であると考えられている。

DTI には局所分析と全脳分析がある。局所分析は関心領域の設定等において客観性や再現性が低い。全脳分析である boxel-based analysis は全脳の探索的評価が可能である。

軽度から中等度の外傷性脳損傷に対して boxel-based analysis を実施し、T2*WI 画像で異常信号のない症例においても FA 値が低下する部位を確認できるとの報告がある。

しかし、DTI は水分子の拡散を正規分布、かつ楕円であると仮定しているが、生体内の水分子の拡散は必ずしも正規分布ではない。よって、DTI で解析された FA 値は、生体内の水分子の拡散を十分に反映できていない可能性がある。また、灰白質や神経交叉線維部のような水分子の拡散が楕円でない状態には応用できない。近年、MRI ハードウェアの改善、画像解析法の進歩により、正規分布を仮定しない拡散画像法が可能となった。その一つである DKI は、水分子の拡散を正規分布からどのくらい外れているかを用いて評価するもので、水分子の拡散は楕円であるとの仮定を持たない。よって、今まで十分に評価出来なかった皮質や灰白質の評価も期待でき、神経交叉線維の問題も解決できるとされる。DKI においては mean kurtosis (MK 値)が主要な測定値である。

(4)それぞれの画像評価には前述のような、問題点があり、IMZ-SPECT、DKI のそれぞれ単独での異常所見だけでは脳損傷部位であると確定する事はできない。IMZ-SPECT は主に皮質の損傷をみるものであるが、DKI は白質と灰白質の損傷を描出することができる可能性がある。2つの画像はそれぞれの問題点を補完しあう事が可能であり、2つの画像所見において異常所見が認められる領域が近傍に存在または、同一で、神経心理検査の異常所見を説明しうる領域であれば、そこが真の病変と推定する事が可能になると考えられる。これまでの MRI では診断のつかなかった脳損傷の同定が可能になり、高次脳機能障害が画像診断を用いて客観的に評価できるようになる可能性がある。また、その結果を指標とし、リハビリテーションによる治療方針を決める事が可能になると考えられる。

2. 研究の目的

(1) 高次脳機能障害となった TBI 患者について、拡散画像の一つである DKI の boxel-based analysis を行い、MK 値低下部位と IMZ-SPECT によって描出された IMZ 分布低下部位との関係を検討し、2つの画像の組み合わせによって、脳損傷部位を可視化する事ができるかどうかを検討する。

(2)上記から得られた障害部位と各種神経心理検査との相関関係をあきらかにし、画像と高次脳機能障害の関係を検討して、高次脳機能障害と損傷部位の関連をこれまで以上の高い精度で明らかにする。そして将来的にリハビリテーションによる治療方針の指標となるような画像診断の手法の確立をめざす。

3. 研究の方法

(1)頭部外傷による高次脳機能障害の患者に従来の MRI 画像、MRI 拡散画像、IMZ-SPECT、IMP SPECT、各種神経心理検査を施行した。

(2)当初は、IMZ SPECT と DKI の研究を主体に行う予定であったが、近年の拡散画像の技術的な発展により、DKI と同じ拡散画像の一つで、DKI より精度が高いと考えられる Diffusion spectrum imaging (DSI) の解析が可能になった。DSI は多数の b 値と多方向の MPG を使用し、数学的なモデルを用いずフーリエ変換によって直接に拡散変位量を導出する。水拡散は楕円であるとの仮定を持たず、今まで十分に評価出来なかった皮質、交叉線維をも評価できるとされ、精密な評価が可能である。撮像に長時間かかり、臨床においては実用的でなかったが、近年の MRI 技術の改良により時間が短縮された。

(3)上記ため、拡散画像については、DSI、DKI、DTI のそれぞれについて解析し、それぞれの精度の比較と、拡散画像と他の画像との比較

を行う事とした。

4. 研究成果

(1) 頭部外傷による高次脳機能障害をもつ患者 11 例に対して、IMZ SPECT と MRI 拡散画像の撮像、IMP SPECT、神経心理検査を行った。神経心理検査は WAIS-、標準注意検査(CAT)を実施した。

(2) DSI について患者群と健常群の全脳分析である boxel-based analysis を行った。今回の撮像した 11 例のうち、10 例と、過去に撮像した 3 例を追加し、13 例を患者群として解析した。DSI の計測値である generalized fractional anisotropy(GFA)と normalized quantitative anisotropy(NQA)について解析を行ったところ、通常の MRI で異常所見のない領域も含めて GFA で 10 か所、NQA で一か所の異常(GFA 低下、NQA 低下)が検出された。DSI は従来の画像検査では検出できない脳損傷を可視化するために有用であると考えられた。

(3) GFA 低下領域は、前頭葉、側頭葉、後頭葉、橋、尾状核、視床下部などに見られた。一部に皮質や、神経核を含んでおり、一方向への均一な白質線維の評価に適した DTI では検出が難しい領域についても評価できる可能性があると考えられた。

(4) NQA 低下領域は脳梁のみだった。TBI においては、びまん性軸索損傷の代表的な好発部位として知られている領域だった。

(5) DTI について、DSI と同様 13 例の FA について解析を行い、合計 44 か所で異常(FA 値の低下)が認められた。

(6) FA 低下領域は、GFA 低下領域も含めて多数認められ、DTI の方が感度が高かった。交叉繊維のある領域の FA 値は 0 に近いため、DTI のみで検出された異常領域は、健常群とのごく僅かな差で有意差として検出された疑陽性の可能性が考えられた。

(7) 神経心理検査と画像所見の関係について調査した。GFA 低下領域 10 か所のそれぞれにおける患者ごとの GFA 値と患者ごとの神経心理検査のスコアとの間で Pearson の相関関係を調べた。右前頭葉における GFA 低下領域の GFA 値とワーキングメモリのバッテリーである CAT の PASAT との間に有意な正の相関が見られた。また、右前頭葉と視床下部にみられた GFA 低下領域における WAIS- の処理速度と GFA 値との間に正の相関がある傾向だった。

(8) 神経心理検査と相関があったのは上記領域だけであったが、他に検出された異常領域である尾状核や橋の前頭葉からの投射

を受けており、認知機能障害にかかわっている可能性が考えられた。

(9) 今後は今回の解析に含まれなかった症例を追加し、改めて DSI と DTI の解析を行う。さらに DKI についての解析を行い、それぞれの拡散画像を比較し、拡散画像と IMZ SPECT、IMP SPECT の関係について調査していく予定である。

引用文献

Sata Y, Matsuda K, Mihara T, Aihara M, Yagi K, Yonekura Y. 2002. Epilepsia 43:1039-48

Kawai N, Maeda Y, Kudomi N, Yamamoto Y, Nishiyama Y, Tamiya T. 2010. Journal of neurotrauma 27:2131-8

Asano Y, Shinoda J, Okumura A, Aki T, Takenaka S, et al. 2012. Neurologia medico-chirurgica 52:31-40

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)

〔学会発表〕(計 1 件)

Kagari Abiko, Hironobu Iguchi, Satoko Koganemaru, Satoshi Ikeda, Harukazu Tohyama, Katsunori Ikoma: Diffusion spectrum imaging for traumatic brain injury with neurobehavioral disability. 第 54 回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2017.6.9, ホテルグランヴィア岡山(岡山県岡山市)

〔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:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

生駒 一憲 (IKOMA Katsunori)

北海道大学・大学病院・教授

研究者番号：70202918

(2)研究分担者

Tha Khin Khin

北海道大学・大学病院・特任講師

研究者番号：20451445

志賀 哲 (Shiga Thoru)

北海道大学・医学研究科・准教授

研究者番号：80374495