

令和 7 年 6 月 9 日現在

機関番号：31201

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2024

課題番号：21K16638

研究課題名（和文）Radiomicsを用いた血行再建術後上下肢運動機能改善予測法の開発

研究課題名（英文）Development of a radiomics-based method for predicting improvement of upper and lower limb motor function after revascularization

研究代表者

佐藤 慎平（Sato, Shinpei）

岩手医科大学・医学部・非常勤医師

研究者番号：80882282

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）：本研究では、頸部内頸動脈狭窄症を対象とし、下肢運動機能や¹²³Iomazenil single photon emission computed tomography（IMZ-SPECT）に加え、上肢運動機能の客観的評価と、IMZ-SPECT以外の医用画像を組み合わせたradiomics解析（病変の生物学的情報と医用画像から抽出した多数の定量的な特徴量を関連付けた網羅的な解析）を実現することによって、大脳における統合的運動制御メカニズムを解明することを目的とした。研究の結果、上肢運動機能改善には、脳機能局在を示すBrodmann areaの4、6などが関連することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果から、今後、¹²³Iomazenil single photon emission computed tomography（IMZ-SPECT）の早期像・晚期像を利用することで、頸動脈内膜剥離術前後の運動機能改善が推測できるシステムの開発が期待できる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aimed to clarify the mechanism of integrated motor control in the cerebrum by performing radiomics analysis (a comprehensive analysis that associates biological information of the lesion with a large number of quantitative features extracted from medical images) combining lower limb motor function and ¹²³Iomazenil single photon emission computed tomography (IMZ-SPECT) with objective evaluation of upper limb motor function in patients with internal carotid artery stenosis. As a result of the study, it was revealed that Brodmann areas 4 and 6, which indicate brain function localization, are related to improvement of upper limb motor function.

研究分野：脳循環代謝

キーワード：頸動脈内膜剥離術 IMZ-SPECT ARAT 歩行分析計 radiomics

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳主幹動脈狭窄・閉塞症に対する血行再建術は慢性的な脳血流低下を改善し、脳梗塞発症・再発予防のために実施される。これまで、頸部頸動脈狭窄症に対する内膜剥離術 (CEA) 後の運動機能変化については、変化しないという報告¹編のみであったが¹、先行研究において、運動野と運動前野における 1) 脳血流の改善、2) 大脳皮質神経受容体機能の改善が歩行機能改善に關与することを明らかにした²。具体的には、まず、3軸加速度センサーに基づく携帯型精密歩行分析計を頸部頸動脈狭窄症患者の腰部に取り付け (図 1 上段)、10m歩行を複数回実施してもらい、各10m歩行で取得される加速度変化の波形 (図 1 下段) を専用プログラムにて解析を行った。その結果取得される歩行速度・歩幅・歩行率・平均加速度・バランスといった歩行機能に關わるパラメータを客観的な数値として評価した。同装置および解析結果は、健常者36名による再現性テストによって、高精度に歩行機能を評価可能であることも明らかにしている³。また、大脳皮質神経受容体機能は、¹²³I - iomazenil のベンゾゼアジピン受容体への結合能を single photon emission computed tomography (IMZ-SPECT) にて評価し、画像標準化後に関心領域テンプレートによる計測値が、健常者のカットオフ値より上昇していた場合に改善とした。これらの歩行パラメータとIMZ-SPECTとの相関関係を統計学的に検証することで、歩行と運動野との関連を明らかにすることができた。さらに、先行研究の発展として、現在は歩行計測による下肢機能評価に加え、上肢機能評価の gold standard である action research arm test (ARAT) を頸部頸動脈狭窄症患者に対して、すでに実施しており、上肢機能パラメータとIMZ-SPECTとの相関関係も統計学的に検証しつつある (図2)。

一方で、脳は複雑なシステムであり、機能的MRIデータに対する default mode network 解析では離れた皮質間の連動的な血流変動が運動機能と関連することが報告されている^{4,5}。そのため、運動機能一つをとっても、運動野や運動前野のみならず、他の皮質もその制御に關わっている可能性がある。

近年、画像の信号強度やゲノムなど複数のパラメータと、病態との統計学的な関連性を各ボク

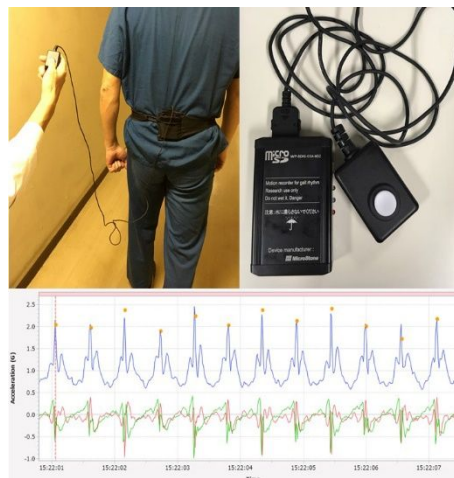


図1 腰部に取り付けた歩行分析計 (上段) と取得される加速度の波形 (下段) 計測者へ被験者を追従し、10 m 歩行おきにスイッチを押してデータに目印を付ける。



図2 ARAT 4つのサブスケール (把握、握力、粗大運動、つまみ動作) で構成されており、そのテスト・再テスト信頼性は高いと報告されている。

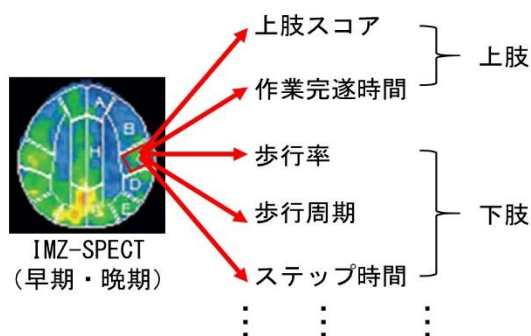


図3 本研究の radiomics のイメージ ROI ごとに術前後の各差分値を計算し、IMZ-SPECT 値に最も關与する因子を多変量解析で特定する。

セルまたは関心領域 (ROI) ごとに統合的に解析する手法として、radiomicsという概念が提唱されている(図3)。これまで、血行再建術によって回復した脳血流や大脳皮質神経受容体機能と、上肢および下肢運動機能との関係について、radiomicsにて明らかにした報告はない。

参考文献

1. Van den Burg et al. Psychological Med, 1985; 2. Sato S, et al. Nucl Med Commun. 2020.
2. Fujiwara S, et al. Sensors (Basel) 2020; 4. Habas C, et al. Neuroradiology 2010.
3. Hinds O, et al. J Neurophysiol 2013; 6. Lambin P, et al. Eur J Cancer 2012.
4. Kumar V, et al. Magn Reson Imaging 2012; 8. Liu X, et al. Neuroimage Clin. 2018.
5. Arita H, et al. Sci Rep. 2018.

2. 研究の目的

本研究では、IMZ-SPECTと上下肢機能客観的評価指標に対する全脳radiomics解析を用いて、CEA術後の上下肢運動機能改善に関連する大脳皮質領域を特定することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究は研究期間を2年とし、以下のようにradiomics解析を実施し、上下肢運動機能に関わる大脳皮質領域を明らかにする：

- a). 対象は、頸部内頸動脈狭窄症患者60症例とする。
- b). 術前2週間以内および術後6ヶ月に、IMZ-SPECT (早期、晚期) の撮像と、ARATおよび歩行分析計を用いた上下肢機能評価を実施する。
- c). IMZ-SPECT早期像を血流マップ (IMZ-CBF)、晚期像を神経受容体機能マップ (IMZ-NF) とし、両マップを画像統計解析ソフトウェアにて画像標準化を行う。
- d). ARATでは、患者が大きさの異なる物体の移動・配置を行い、評価者1名が5段階評価をスコアシートに記録する。別の1名が動作開始から終了までの作業完遂時間を計測する。
- e). 歩行分析では、MG-M1110を患者腰部にベルトで固定し、10 m間の歩行を評価する。安定した加速度波形データ取得のため、十分な広さを有する30 mの廊下にて、印をつけた開始・終了位置より3 m前後まで歩行を継続させる。取得した波形データから専用の解析ソフトウェアにて9つのパラメータ (観察時間、換算歩数、歩行率、歩行周期、ステップ時間、歩行率、力強さ、速度、歩幅) を算出する。
- f). IMZ-CBF値またはIMZ-NF値、ARATの5段階スコア、作業完遂時間、9つの歩行パラメータの全13パラメータについて (術後) (術前) の差分値を計算する。最終的に、2つのIMZ値それぞれに対して、最も関連する因子がどれかを明らかにするために、各ボクセルまたはROIごとに多変量解析を行い、統計学的に最も有意であったパラメータの項目をIMZ-CBFまたはIMZ-NFの関連因子マップ上の値としてプロットし、運動機能関連領域マップを作製する。

【初年度】

IMZ-SPECTの撮像と血行再建術の実施

血行再建術の術前2週間以内および術後6ヶ月に、SPECT (GCA-9300R) を用いてIMZ投与直後および3時間後の2回撮像を実施する。

ARATおよび歩行分析の実施

ARATおよび歩行分析は、同一の環境にて同一の評価者によって、術前2週間以内および術後

6ヶ月に評価を行う。

【次年度】

予定症例数に達した時点で、統計解析を行い、国際学術誌への報告と国内外での成果発表を行う。

4. 研究の成果

当初の研究期間は2年間であったが、2回の研究期間延長を経て4年を要した。理由としては、コロナウイルス感染症が収束しなかったことにより、患者または患者予備軍が病院受診を控えたことなどが影響し、症例数を予定通り集めることができなかったためである。最終的には、頸動脈内膜剥離術の対象となった一側内頸動脈狭窄症患者60例に対して¹²³I-iomazenil single photon emission computed tomography (IMZ-SPECT)の撮像と上肢機能の客観的評価指標であるaction research arm test (ARAT)を実施できた。IMZ-SPECT画像の解析には、three dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP)を使用して、画像の標準化とBroadman area毎の関心領域を設定した(図4)。各Broadman areaのカウント値から、患側/健側カウント比を計算し、術前後変化 $\Delta RC = (\text{術後カウント比} - \text{術前カウント比})$ を算出した。ARATで規定されている検査者が主観的に点数をつける評価法では、同患者における微細な上肢機能の術前後

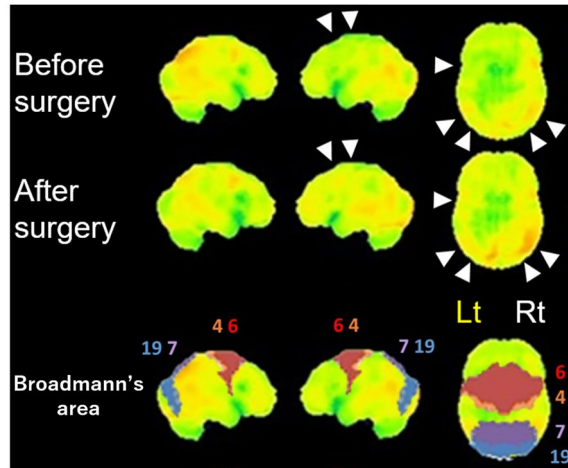


図4 上肢機能改善例のIMZ-SPECT 晩期像
同症例では術前に比べ、術後に Brodmann's area4、6、7の領域で神経受容体機能の改善がみられる。

Brodmann's area*				Statistical significance (p value)		
	A	B	C	A versus B	B versus C	C versus A
4	1.18 ± 1.37	0.43 ± 0.21	-0.13 ± 0.47	0.0455	0.0497	<0.0001
6	0.82 ± 0.53	0.37 ± 0.35	-0.11 ± 0.32	0.0321	0.0014	<0.0001
7	1.14 ± 1.10	0.34 ± 0.40	-0.29 ± 0.59	0.0327	0.0024	<0.0001
19	0.81 ± 1.20	-0.18 ± 0.95	-0.20 ± 0.81	n.s.	n.s.	0.0267

図5 上肢運動機能変化で分類した各群における Brodmann's area 4、6、7、19の ΔRC と群間比較での有意差

における改善と悪化を、明確に区別することが難しい可能性があった。そのため、ARATの19のテストそれぞれで実施中に計測していた課題完了時間の差(秒) $\Delta T (= \text{術後} - \text{術前})$ を左右上肢において算出し、 ΔT 95%信頼区間の下限値(対照上肢の下限値)も左右それぞれで計算したうえで、対側上肢の ΔT が同側上肢の下限値よりも小さい場合、術後改善と定義した。さらに、19のテストのうち、2つ以上で術後改善している場合を「Definitely improved motor function」、1つで改善している場合を「Probably improved motor function」、1つも改善していない場合を「Not improved motor function」と定義した。これらの定義を用いて分類した3つの患者群間に、IMZ-SPECT早期像と晩期像でそれぞれ脳血流と神経受容体機能を示す ΔRC の統計学的な群間比較を行った。その結果、上肢運動機能改善には、主としてBrodmann areaの4、6、7が関連することが明らかとなった(図4および図5)。同内容は、ボクセルごとではないため、一般的なradiomicsとは言いがたいが、複数のボクセルを有するBrodmann areaと運動機能との関連を示しており、「大きな領域を用いたradiomics」と言える。また、IMZ-SPECTの解像度や信号の精度を考慮すると、ボクセルごとに意味を持たせることは現実的ではなく、今回の領域ごとに関連を示すことが実践的であると考えられる。本研究の成果から、CEA術後の上下肢運動機能改善に関わる運動関連領域を特定できたことから、今後は、術前だけのIMZ-SPECTの早期像・晩期像と運動機能改善に関与

する領野が推定できるかを検証することが必要と考える。将来的には、IMZ-SPECTだけではなく、術前に取得される年齢や性別、筋量といった様々な患者情報を統合したradiomics解析を実施し、CEA術後の運動機能改善を高精度に予測できるシステムの開発を目指す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 OSHIDA Sotaro, YOKOSAWA Tomoki, ARAYA Shizuka, SATO Shinpei, SUZUKI Taro, AKAMATSU Yosuke, OGASAWARA Kuniaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Subarachnoid Hemorrhage Confirmed by Magnetic Resonance Imaging in a Patient with Brain Death owing to Hypoxic Encephalopathy Following Suicide by Hanging	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 NMC Case Report Journal	6. 最初と最後の頁 61~67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/jns-nmc.2023-0275	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kojima Daigo, Akamatsu Yosuke, Aso Kenta, Kimura Kazuto, Matsumoto Yoshiyasu, Sato Shinpei, Kashimura Hiroshi, Kubo Yoshitaka, Ogasawara Kuniaki	4. 巻 5
2. 論文標題 Endovascular embolization and needle aspiration of a life-threatening cervical hematoma due to a neurofibromatosis type 1-associated arteriovenous fistula: illustrative case	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery: Case Lessons	6. 最初と最後の頁 1~5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/case22537	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shinpei Sato, Hiroshi Kashimura, Yosuke Akamatsu, Shunrou Fujiwara, Yoshitaka Kubo, Kuniaki Ogasawara	4. 巻 167
2. 論文標題 Small Sphenoid Ridge as a Factor Associated with Laterally Deviated Proximal Sylvian Fissure in Patients Undergoing Pterional Craniotomy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 705-709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2022.08.069	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Sato S, Fujiwara S, Miyoshi K, Chida K, Kobayashi M, Kubo Y, Yoshida K, Terasaki K, Ogasawara K
2. 発表標題 Recovering cerebral perfusion and neural activity in the motor-related areas after CEA is associated with improvement of the gait function in patients with ICA stenosis.
3. 学会等名 7th European Congress of Neurorehabilitation 2023 (ECNR2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Fujiwara S, Sugawara A, Oikawa K, Sato S, Koji T, Nishikawa Y, Nishimura Y, Ogasawara K
2. 発表標題 Potential gait performance variation during test-retest using a tri-axial accelerometer
3. 学会等名 7th European Congress of Neurorehabilitation 2023 (ECNR2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関