

令和元年6月4日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19995

研究課題名（和文）もやもや病における拡散MRIの臨床的意義確立

研究課題名（英文）Clinical significance of diffusion MRI in patients with Moyamoya disease

研究代表者

原 祥子（Hara, Shoko）

順天堂大学・医学部・非常勤助手

研究者番号：60772879

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）：本研究は、もやもや病患者さんと健常人において無侵襲な拡散MRI検査による脳微細構造の評価を行い、もやもや病患者さんでは健常人と比べ白質の神経細胞密度低下・皮質のネットワーク構造の単純化が生じ、それが脳血流障害の程度、認知機能障害と関連することを明らかにしました。また、拡散MRIによる脳血流評価法も行い、もやもや病患者さんでは健常人とくらべて脳血流が異なること、臨床的重症度と関係していることも明らかにしました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、もやもや病患者さんでは脳血流障害によって白質の神経細胞密度低下・皮質のネットワーク構造の単純化が生じ、認知機能障害につながっていることが示唆されました。また、もやもや病の認知機能障害には、前頭葉だけでなく後頭葉・頭頂葉といった脳後部の領域の血流障害も関連している可能性、脳後部の領域の血流を改善させることが認知機能障害の予防につながる可能性も示すことができました。

研究成果の概要（英文）：We investigated the clinical significance of brain microstructural analysis and perfusion analysis of diffusion magnetic resonance imaging in patients with moyamoya disease. This study revealed that patients with moyamoya disease suffer from chronic ischemic damage to the brain microstructure, i.e. decreased neurite density and simplified network complexity, and the degree of ischemic damage is related to neurocognitive dysfunction and the degree of hemodynamic and metabolic dysfunction. We also found that diffusion magnetic resonance imaging might be used to noninvasively evaluate cerebral hemodynamic impairment in patients with moyamoya disease.

研究分野：もやもや病、脳神経外科、MRI

キーワード：もやもや病 拡散MRI 高次脳機能障害 脳血流障害 脳循環代謝 脳微細構造 脳神経疾患 磁気共鳴画像

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

もやもや病は脳主幹動脈に狭窄をきたし、小児および若年成人に慢性脳血流障害を生じる原因不明の難病です。脳梗塞や脳出血をおこしていない場合でも認知機能障害を来すことがあり、その病態として慢性的な脳血流障害により前頭葉に脳微細構造変化が生じるため、といわれています。しかし、これまでの MRI 検査では本当にそれが原因なのか、十分明らかになっていませんでした。また、もやもや病患者さんは脳血流障害の個人差が大きく、時間とともに変化することも特徴で、脳血流検査を定期的に行う必要があります。これまでの脳血流検査は放射性同位元素の被曝や動脈血採血が必要な PET や SPECT、造影剤の注射が必要な脳還流 MRI 検査であり、患者さんの負担が少ないとはいえませんでした。

2011 年に neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) という拡散 MRI 撮影・解析方法が、イギリスから発表されました。これは無侵襲な単純 MRI 検査で、神経細胞密度や神経線維の走行方向の散らばりを検出できるという画期的なものでした。また、intravoxel incoherent motion imaging (IVIM) という拡散 MRI の解析法を用いると、被曝も造影剤注射もなく、無侵襲に脳血流検査が可能とされています。いずれの拡散 MRI も MRI 撮影機の高磁場化・高性能化により、日常臨床の場でも使えるようになり、最近注目されるようになっていました。

2. 研究の目的

上記背景を踏まえ、受給者は本研究を通じ、拡散 MRI (NODDI と IVIM) という無侵襲な方法により、以下の 4 点を明らかにすることを目指しました。

- (1) もやもや病における認知機能障害と脳微細構造の関係
- (2) 健常被験者との比較によるもやもや病で生じる脳微細構造の解明
- (3) PET 検査による脳血流・代謝と比較、慢性脳血流障害によるもやもや病の脳微細構造の解明
- (4) PET 検査による脳血流と比較、拡散 MRI による脳血流評価法の意義

3. 研究の方法

東京医科歯科大学脳神経外科通院中のもやもや病患者さん、東京医科歯科大学職員やその家族・知人を中心とした健常人が本研究をリクルートしました。そして、2016 年 4 月から 2019 年 3 月までに、もやもや病患者さん 53 名と健常人 32 名が本研究に参加しました。全員で拡散 MRI を撮影し、もやもや病患者さんでは認知機能検査、临床上必要な方には PET 検査も施行しました。上述した 4 点の解析は、研究協力施設である順天堂大学放射線診断学講座・放射線医学教室で行われました。東京医科歯科大学脳神経外科勤務であった受給者は、2016 年 9 月から順天堂大学放射線診断学講座・放射線医学教室非常勤助手を兼任し、解析を担当しました。

4. 研究成果

(1) もやもや病における認知機能障害と脳微細構造の関係

脳梗塞・脳出血などの粗大な脳病変のないもやもや病患者さん 26 名において、認知機能と拡散 MRI (NODDI) の相関解析を行ったところ、白質の神経細胞密度低下・皮質のネットワーク構造の単純化が認知機能障害と関連していることがわかりました。認知機能の中でも「処理速度」すなわち認知や反応のスピードが、白質の神経細胞密度低下と最も強く関連していました。このことから、「処理速度」の検査が成人もやもや病患者さんの慢性脳虚血障害の程度を最も反映するものであると考えました。

もやもや病では前頭葉の障害が認知機能障害の原因、と一般に言われておりますが、興味深いことに本研究では、前頭葉だけでなく後頭葉・頭頂葉といった脳後部の領域も認知機能と強い関連を示しておりました。このことから、もやもや病の認知機能障害には、前頭葉だけでなく後頭葉・頭頂葉といった脳後部の領域の血流障害も関連している可能性が示されました。この結果は、脳後部の領域の血流改善が認知機能障害の改善や予防につながる可能性を示す、画期的なものでした。

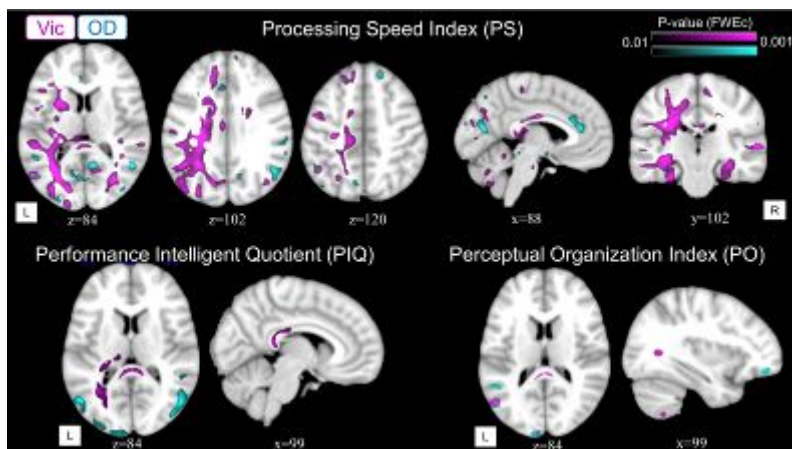


図 1 .もやもや病患者さんにおける認知機能と拡散 MRI (NODDI) の相関解析結果(雑誌論文より引用)。処理速度と白質神経細胞密度の相関(紫色部分)を上段に示しています。下段にはほかの認知機能検査結果との相関を示しています。

(2) 健常被験者との比較によるもやもや病で生じる脳微細構造の解明

脳梗塞・脳出血などの粗大な脳病変のないもやもや病患者さん 26 名と健常人 20 名において、拡散 MRI (NODDI) を比較したところ、健常人とくらべ成人もやもや病患者さんにおいて、白質の神経細胞密度低下、皮質領域でのネットワーク構造の単純化がみられました。このことから、もやもや病による慢性脳虚血では、白質の軸索密度低下、皮質のネットワーク構造単純化が生じることが示唆されました。上記で示した通り、こうした白質の軸索密度低下、皮質のネットワーク構造単純化は、もやもや病患者さんの認知機能障害と強く関連しています。この結果は、もやもや病の認知機能障害の病態解明において大きな役割を果たしました。

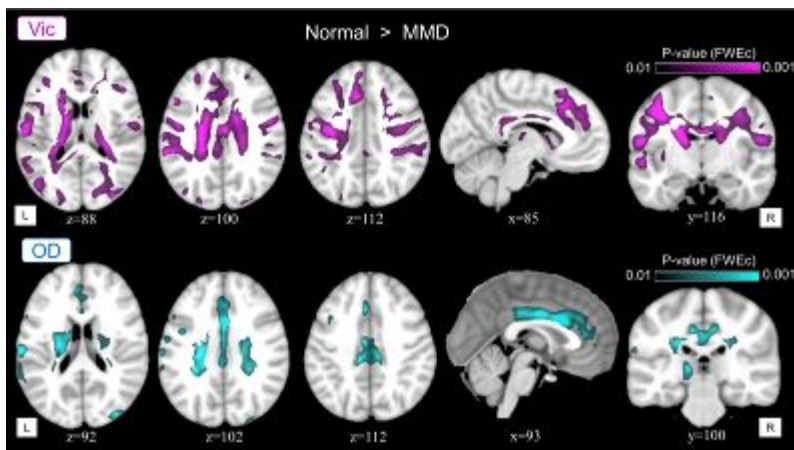


図 2 .もやもや病患者さんと健常人における拡散 MRI (NODDI) の解析結果(雑誌論文より引用)。健常人と比べもやもや病患者さんで神経細胞密度が低い領域を上段に、ネットワーク構造が単純化した領域を下段に示しています。

(3) PET 検査による脳血流・代謝と比較、慢性脳血流障害による脳微細構造の解明

PET 検査を行った 12 名を含むもやもや病患者さん 31 名と健常人 20 名において、拡散 MRI (NODDI) を比較しました。すると、脳血流・代謝の障害が強くなるほど、また臨床的に重症であるほど、神経細胞密度は低下し、ネットワーク構造は単純化し、間質の水成分が増加することがわかりました。また、手術により能脳血流障害を改善させると、間質の水成分が減少することも確認されました(雑誌文献)。

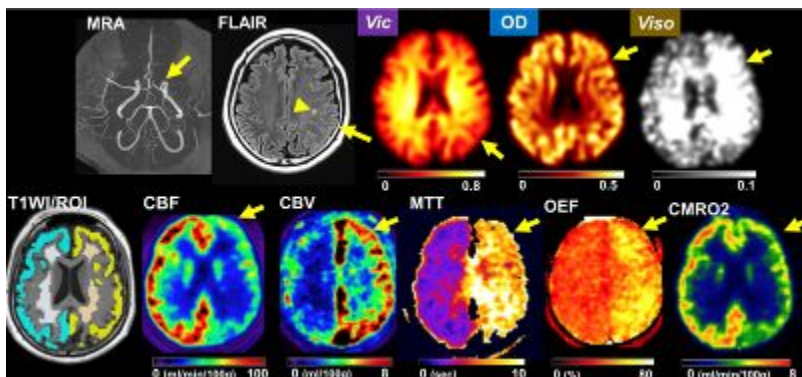


図 3 左側の血管が細くなったもやもや病患者さんです(雑誌論文より引用)。右上 3 つが拡散 MRI (NODDI) の画像で、右下 5 つが PET の画像です。左右で違いがあることが、いずれの画像でもみとれます。

(4) PET 検査による脳血流と比較、拡散 MRI による脳血流評価法の意義

もやもや病患者さん 10 名と健常人 10 名の拡散 MRI (IVIM) の解析を行ったところ、もやもや病患者さんでは健常者とパラメーターの値が異なっており、臨床的な重症度とも関係していました。しかし、PET の脳血流パラメーターとの関係は理論的に予想されたものとは異なり、臨床の現場で使用するには撮像法や解析方法の研究継続が必須と考えました。

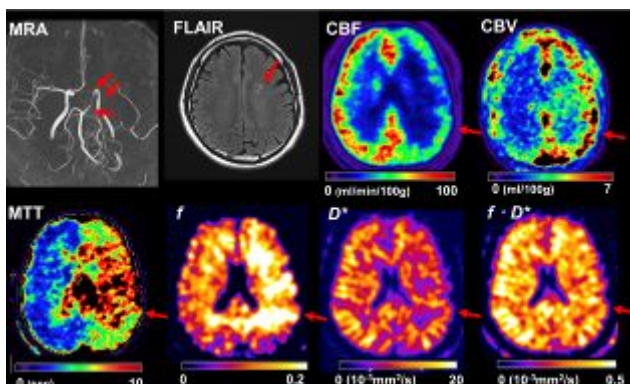


図 4 .左半球の血管が細くなったもやもや病患者さんです。右上 2 列と左下 1 列が PET 検査、右下 3 列が拡散 MRI (IVIM) の結果です。PET 検査で脳血流障害がある左半球において、拡散 MRI (IVIM) も変化を示しています。(雑誌論文より引用)

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

Shoko Hara, Masaaki Hori, Tadashi Nariai 他、Microstructural Damage in Normal -Appearing Brain Parenchyma and Neurocognitive Dysfunction in Adult Moyamoya Disease、Stroke、査読有、2018、Vol.9、pp.2504-2507
DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022367

Shoko Hara, Masaaki Hori, Tadashi Nariai 他、Regression of White Matter Hyperintensity after Indirect Bypass Surgery in a Patient with Moyamoya Disease、Magnetic resonance in medical sciences、査読有、2018
DOI: 10.2463/mrms.ci.2018-0088

Shoko Hara, Masaaki Hori, Tadashi Nariai 他、Unraveling Specific Brain Microstructural Damage in Moyamoya Disease Using Diffusion Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography、Journal of stroke and cerebrovascular diseases、査読有、2019、Vol.28、Issue 4、pp.1113-1125
DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.12.038

Shoko Hara, Masaaki Hori, Tadashi Nariai 他、Intravoxel Incoherent Motion Perfusion in Patients with Moyamoya Disease: Comparison with 150-gas Positron Emission Tomography、Acta Radiologica Open、査読有、2019
DOI: 10.1177/2058460119846587

[学会発表] (計 13 件)

Shoko Hara 他、Microstructural correlates of personality in patients with Moyamoya disease measured by neurite orientation dispersion and density imaging、ECR2019、2019
DOI: 10.26044/ecr2019/C-0038

原 祥子、成人もやもや病患者の脳微細構造障害と認知機能障害、第 48 回日本神経放射線学会加藤賞受賞記念講演、2019

Shoko Hara 他、Microstructural imaging using diffusion MRI in patients with Moyamoya disease、Research meeting with Neuroradiology, Stanford University、2017

Shoko Hara 他、NODDI revealed the brain microstructural damage in patients with moyamoya NODDI revealed the brain microstructural damage in patients with moyamoya disease ISMRM 25th Annual Meeting & Exhibition、2017

Shoko Hara 他、Correlation of Intravoxel Incoherent Motion and 150-gas PET in patients with Moyamoya disease、5th International Congress on Magnetic Resonance Imaging (ICMRI 2017) and 22nd Scientific Meeting of KSMRM、2017

[その他]

申請者のホームページ (researchmap): <https://researchmap.jp/smhara/>

6 . 研究組織

(1) 研究分担者

該当なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名 : 堀 正明

ローマ字氏名 : HORI, masaaki

研究協力者氏名 : 青木 茂樹

ローマ字氏名 : AOKI, shigeki

研究協力者氏名 : 成相 直

ローマ字氏名 : NARIAI, tadashi

研究協力者氏名 : 石井 賢二

ローマ字氏名 : ISHII, kenji

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。