

令和元年6月21日現在

機関番号：18001

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16465

研究課題名(和文)小脳歯状核へのガドリニウム沈着が、巧緻運動機能、高次脳機能へ及ぼす影響

研究課題名(英文)The impact of Gadolinium deposition at the dentate nucleus to coordination of movements and higher brain function

研究代表者

與儀 彰(Yogi, Akira)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：80510718

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：2016年4月～2017年10月の間に頭部MRIが施行された患者で、過去5回以上の造影剤投与歴がある患者の頭部T1強調像を遡及的に確認した(Kanda, et al. Radiology. 2015)。対象となった患者の単純T1強調像にて、全例で軽度～中等度の信号上昇を認めた。診察記事上では、巧緻運動機能や高次脳機能への影響を疑う記載は認めなかった。

続いて神経心理テスト、安静時脳機能MRIおよび拡散テンソル画像などadvanced MRI撮影の依頼を試みたが、それぞれの検査が比較的時間のかかるものであり、患者自身の同意を得ることが出来なかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

当院ではT1強調像として、T1 fluid attenuated inversion recovery (T1-FLAIR)法を用いている。過去の報告は主にspin echo法でT1強調像を撮影しているが、T1-FLAIRはより鋭敏にT1短縮効果を捉えることが可能である。歯状核の信号上昇の頻度が過去の報告よりも高いが、これまで捉えられなかった微量のガドリニウムを検出していたものと考えられる。現時点でガドリニウム沈着による有害事象が明らかにされていないため、より鋭敏に沈着を検出することの意義は不明だが、今後の検討に活かしていきたい。

研究成果の概要(英文)：We retrospectively reviewed T1 weighted images (T1WI) of all patients who had undergone at least five contrast-enhanced MR examinations (Kanda et al. Radiology. 2015). All of the patients demonstrated slight increase of signal intensity on plain T1WI. None of them demonstrated the abnormality in coordination of movements or higher brain functions, including cognitive function.

We tried to have these patients undergo Diffusion-tensor imaging and resting-state functional imaging; however, we could not get the permission for these additional examinations, which in general take a long time for scan.

研究分野：神経放射線

キーワード：歯状核 ガドリニウム沈着 高次脳機能 巧緻運動 T1強調像 拡散テンソル 安静時脳機能MRI

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

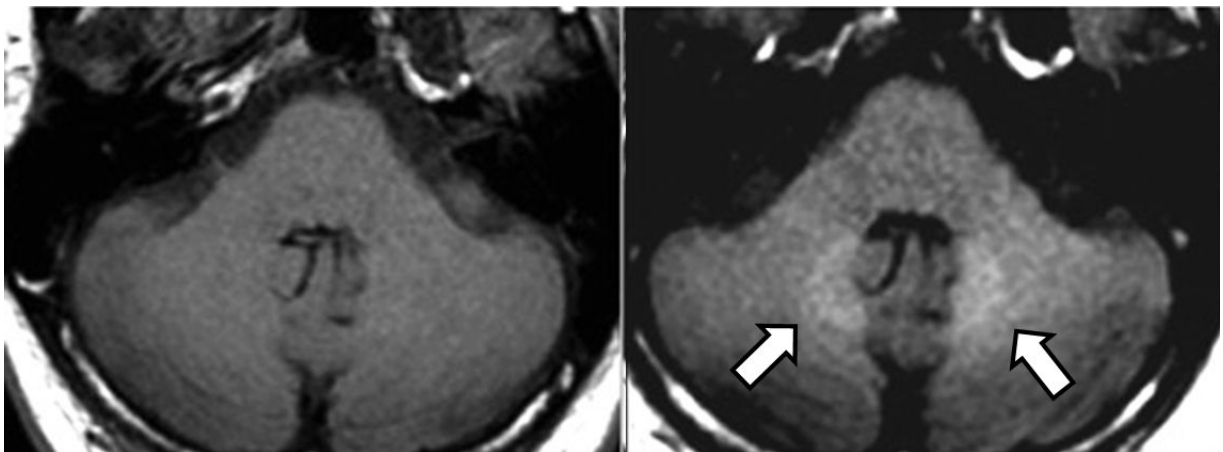
1. 研究開始当初の背景

ガドリニウムは核磁気共鳴画像 (MRI) 検査の T1 強調像で強い高信号を呈する。造影 MRI 検査ではこの性質を利用し、ガドリニウム製剤を患者の血中に投与し、腫瘍などの病変を高信号化させて評価に役立てる。造影 MR 検査は、今日の医療で欠くことの出来ない検査のひとつである。

近年、頻回の造影 MR 検査で、下図のように歯状核へのガドリニウム沈着を来すことが相次いで報告され (Kanda et al. Radiology 2013) (Kanda et al. Radiology 2015) (Kromrey et al. European Radiology 2016)、多くの注目を集めている。この流れを受け、米国食品医薬品局 (FDA) は「核磁気共鳴画像法 (MRI) におけるガドリニウム製剤の反復投与による脳沈着に関する FDA のリスク評価」と題する Drug Safety Communication を発表した

(<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm455386.htm>)。しかし、ガドリニウム沈着によって引き起こされる有害事象の有無については、未だ明らかにされていない。

小脳は巧緻運動機能を司る重要な部位である。さらに近年の研究により、歯状核が巧緻運動機能のほか、言語、情動、認知などの高次脳機能を司ることが判明している (Strick et al. Annu Rev Neurosci 2009) (Cho et al. Cerebellum 2012) (Yan et al. Neuroimage 2009)。歯状核は大脳と小脳のネットワークを担う重要な部位で、ここにガドリニウムが沈着することで、これらの機能に何らかの影響を与えている可能性が考えられる。



左図は初回頭部 MRI の T1 強調像。歯状核は小脳白質と等信号を呈している。
右図は造影 MRI を 7 回施行された後の T1 強調像。歯状核の信号が上昇している (矢印)。

2. 研究の目的

小脳歯状核へのガドリニウム沈着が、巧緻運動機能、高次脳機能へ及ぼす影響を明らかにすること。

3. 研究の方法

概要：

- 1) 頭部造影 MRI 検査を 5 回以上受けた患者の T1 強調像を後方視的に評価し、ガドリニウム沈着によって歯状核の信号上昇を認める群 (沈着群) 認めな

い群（非沈着群）に分類する。

- 2) 神経心理検査、拡散テンソル画像検査および安静時機能 MRI 検査で、患者の巧緻運動機能と高次脳機能を定量的に評価する。
- 3) 結果を沈着群と非沈着群で比較し、巧緻運動機能と高次脳機能に有意な差があるか検証する。

患者登録の適応基準：

本研究における登録基準は、以下に示すとおりである。

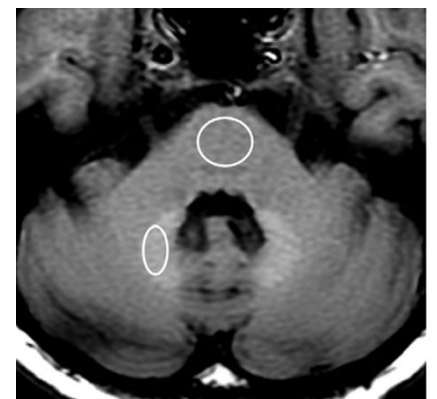
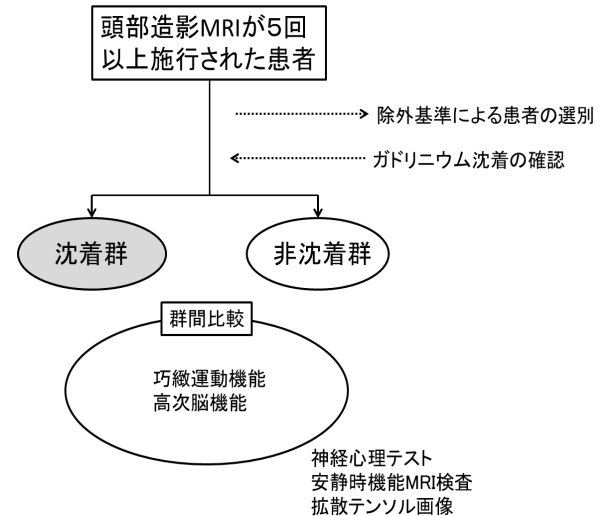
1. 琉球大学医学部附属病院にて、臨床目的に頭部 MRI 検査が施行されている患者。
2. 頭部造影 MRI 検査を 5 回以上施行されている患者（Kanda et al. Radiology 2013）。
3. 脳血管障害、脳腫瘍、脱髄変性疾患などの中枢神経病変が小脳歯状核に及んでいない。
4. 自閉症や注意欠陥性多動症などの精神神経疾患や認知症疾患を有さない。
5. 対象期間中に、重症肝障害や長期 IVH 留置、頭部放射線治療の既往がない。

沈着群と非沈着群で巧緻運動機能および高次脳機能の比較を行うにあたり、効果量 0.5、検出力 0.8、有意水準 0.05 未満とした場合、各群で 64 例が必要と算出される。また機能的 MRI 検査の検討では各群 50 例以上のサンプルが望ましいとされる（Yarkoni et al. Perspect Psychol Sci 2009）。よって、目標症例数は各群 64 例（計 128 例）とする。

画像解析：

Kanda らの評価法（Kanda et al. Radiology 2013）に倣い、過去の頭部 MR 画像を後方視的に確認し、歯状核のガドリニウム沈着の有無について評価する。具体的には、複数の神経放射線科医が T1 強調像にて歯状核と橋底部の信号強度比を計測する定量的画像解析（右図）を主な評価方法とする。同時に、複数の神経放射線科医による視覚的（定性的）解析も副評価方法として用いる。これらの結果の経時的変化を患者毎に確認し、ガドリニウム沈着により歯状核の信号上昇を認めた症例を沈着群、信号上昇を認めなかった症例を非沈着群に分類する。

本研究の流れ



歯状核と橋底部の関心領域

脳機能検査：

上記の画像解析によって分類された沈着群、非沈着群の両群に対して、前向きに神経学的診察、神経心理検査を施行し、巧緻運動機能、高次脳機能を定量的に評価する。また、画像データによる脳機能検査として、安静時機能的 MRI

検査と拡散テンソル画像検査を行う。

- 1) 神経心理検査：研究協力者として、当院脳神経外科の土田幸男先生に神経心理検査を担当してもらう。Neurobehavioral cognitive status examination (Tusruoka et al. Ann Gen Psychiatry 2016) などを用いて高次脳機能を評価する。
- 2) 安静時機能的 MRI 検査：患者安静時に echo planar image (EPI) 連続撮影を行い、得られた画像データから歯状核の経時的推移と脳の全てのボクセルの経時的推移との相関解析を行うことで、小脳-大脳の機能的結合によるネットワークを描出し、定量評価する。

拡散テンソル画像検査：b 値 を 0, 1000、軸数を 32 軸以上に設定し、拡散テンソル画像を施行する。得られた画像で tractography を施行し、歯状核を通過する tract を描出する。また安静時機能的 MRI 検査で機能的結合を認めた部位と連続する tract の描出、算出を行う。

4 . 研究成果

2016 年 4 月~2017 年 10 月の間に頭部 MRI が施行された患者で、過去 5 回以上の造影剤投与歴がある患者の頭部 T1 強調像を遡及的に確認した(Kanda, et al. Radiology. 2015)。対象となった患者の単純 T1 強調像にて、全例で軽度～中等度の信号上昇を認めた。電子カルテ上では、巧緻運動機能や高次脳機能への影響を疑う記載は認めなかった。

続いて神経心理テスト、安静時脳機能 MR および拡散テンソル画像など advanced MRI 撮影の依頼を試みたが、それぞれの検査が比較的時間のかかるものであり、患者自身の同意を得ることが出来なかった。当院での T1 強調像は T1 fluid attenuated inversion recovery (T1-FLAIR) 法を用いている。過去の報告は主に spin echo 法で T1 強調像を撮影しているが、T1-FLAIR はより鋭敏に T1 短縮を捉えることが可能である。歯状核の信号上昇の頻度が過去の報告よりも高いが、これまで捉えられなかった微量のガドリニウムを検出していたものと考えられる。現時点でガドリニウム沈着による有害事象が明らかにされていないため、より鋭敏に沈着を検出することの意義は不明だが、今後の検討に活かしていきたい。前向き症例の登録が困難な状態であり、成果を得ることが出来なかったが、今後も研究は継続していく予定である。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔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：

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：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

特になし

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。