

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09029

研究課題名（和文）安静時functional MRIによる頸髄症の新規予後予測法の開発

研究課題名（英文）Exploring prognostic brain biomarkers for cervical myelopathy: A resting-state functional MRI multicenter study

研究代表者

武中 章太（Takenaka, Shota）

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：40795861

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：圧迫性頸髄症の症状や術後改善率を頸椎MRIのみで予測することは現状では困難である。近年、安静時 functional MRI (rs-fMRI) により慢性神経疾患に対して脳機能変化を調べる手法が注目されている。28名の頸髄症患者と年齢・性別をマッチさせた健康対象群28名に対してrs-fMRI撮影を行った。取得したfMRIデータの機能的結合および局所自発脳活動を解析した。これらを用いて脳rs-fMRIを用いた頸髄症に対する予備的なバイオマーカーの探索研究を行った。これらの結果により単一の臨床スコアに対して圧迫性頸髄症の術後の神経症状の改善を世界で初めて予測できる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

四肢の麻痺を呈する圧迫性頸髄症に対して手術の効果の予測（術後に改善を期待できるか）は現状では術者の経験に依存している部分が多い。特に発症からの期間が長い患者や麻痺の程度が強い患者については予測が難しい。今回の結果を用いると、術前の安静時脳functional MRIを解析することによって手指の麻痺の程度を表す10秒テスト（10秒間で何回グーパーができるか）の改善程度を予測できる可能性が示された。これにより患者は手術を受けるかどうかの客観的評価を術前に得られる可能性がある。今後は他の施設でも一般化できるか（外的妥当性）の検証が必要と考える。

研究成果の概要（英文）：Cervical MRI is the standard diagnostic imaging technique for patients with cervical myelopathy (CM). However, the utility of conventional cervical MRI as a predictive biomarker for surgical recovery remains unclear. Recently, resting-state functional MRI (rs-fMRI), which enables visualization of brain functional connectivity (FC) in the absence of tasks, has attracted attention in various fields, including neurodegenerative diseases. Twenty-eight patients with CM and 28 age- and sex-matched healthy controls (HCs) underwent rs-fMRI (twice for CM patients, before and six months after surgery). FC based on a seed to-voxel analysis and amplitude of low-frequency fluctuation analysis were performed. We explored preliminary biomarker study using these methods. Our findings provide preliminary evidence supporting the possibility of novel predictive measures for neurological recovery in CM using rs-fMRI.

研究分野：整形外科

キーワード：安静時functional MRI 圧迫性頸髄症 脳機能的変化 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

頸髄症では頸髄圧迫により、四肢の疼痛や運動・感覚低下、歩行障害といった臨床症状を呈するが、頸椎 MRI 上の脊髄圧迫程度や髄内輝度変化と臨床症状や術後改善率には乖離があり、頸椎 MRI のみでは単純な予後予測は困難である。また、頸髄自体への画像研究も進められているが、頸髄は解剖学的に非常に狭い領域であり、得られる情報量には限りがある。一方、近年、様々な神経変性疾患や慢性痛に対する脳研究が注目されており、頸髄症においても慢性的な脊髄障害により脳機能変化を生じている可能性がある。しかし、現状では頸髄症において脳全体でのネットワーク変化を検討した報告は存在しない。

我々は空間的に離れた領域での機能的結合を測定して、脳全体でのネットワークを評価することが出来る「安静時 functional MRI (rs-fMRI)」に注目した(図 1)。rs-fMRI は既存の MRI 装置を用いて撮影出来るため実施が簡便であり、様々な神経疾患に対するバイオマーカーの探索において有力な手法になると考えられている。

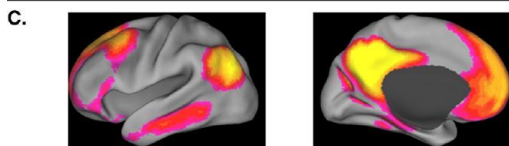
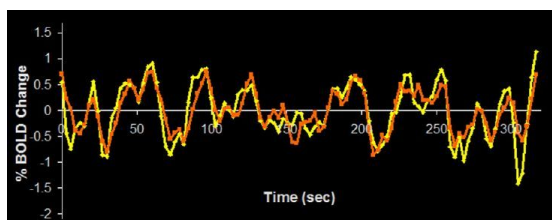


図 1 Raichle et al., Neuroimage, 2007

2. 研究の目的

本研究の目的は rs-fMRI を用いて頸髄症における術前および術前後での脳機能的変化を明らかにし、さらに術前後の臨床スコアと関連した解析を進めて、rs-fMRI を用いた予後予測法を開発し、精度検証を行うことである。頸髄症における脳機能的変化を明らかにすれば世界初の報告となり、予後予測法を開発出来れば頸髄症の治療戦略におけるパラダイムシフトとなる。

3. 研究の方法

データの取得

頸髄症患者 28 名および健常対象者 28 名に対して rs-fMRI 撮影を行った。被験者には撮像中閉眼覚醒状態を保つよう指示した。患者群は頸椎椎弓形成術後 6 か月での再撮影を追加した。rs-fMRI の評価として、機能的結合評価(seed-based correlation analysis) および自発脳活動評価(Amplitude of low-frequency fluctuations; ALFF)を行った。また臨床スコア(JOA-CMEQ, 日本語 Neck Disability Scale, 頸髄症治療判定基準, 10 秒テスト, Visual Analogue Scale, EQ-5D, SF-8, 簡易疼痛評価(縮小版), 簡易型 McGill 痛み質問紙(SF-MPQ2), HADS, PCS)も取得し、主に機能的結合評価と ALFF に関して詳細な検討を行うこととした。

患者群-健常者比較

頸髄症患者群-健常者群間での脳機能的結合変化を含めた上記の結果を解析した。頸髄症患者と健常者との間で認められた脳機能的結合の差は頸髄症により障害された機能に対する代償性的変化を反映している可能性がある。これらを詳細に検討した。

患者群における術前後比較

圧迫性頸髄症に対する除圧術後の神経症状の改善について生理学的な過程の詳細は明らかではない。頸髄症患者群における術前-術後 6 ヶ月での脳機能的結合および ALFF の変化を解析し、これにより術後回復の病態解明を試みた。術前に対照群と比較して機能的結合および ALFF に変化のある部位が術後に回復する可能性がある一方で、別の部分が代償性変化を起こるといった可能性も考えた。これらを詳細に検討した。

臨床評価との相関解析

得られた機能的結合の結果に対して臨床スコアを用いて、脳機能的結合変化および ALFF に対する臨床的解釈を行った。臨床スコアは腰椎や下肢 OA の影響を回避するため術前・術後 6 ヶ月の JOA 上肢機能スコア、上肢感覚障害、10 秒テスト、JOA-CMEQ 上肢機能を用いた。統計解析には Spearman 順位相関係数を用いる。これにより、術前の脳機能的結合および ALFF と術前後の神経学的機能の改善の相関を解析し脳機能的結合の頸髄症の予後予測バイオマーカーの可能性を詳細に検討した。

4. 研究成果

脳機能的結合の検討

先行研究がなく、網羅的に検討するために解析ソフトウェアで設定されている 164 領域の Seed を解析に用いた。この中で頸髄症群と健常者群で有意な違いが認められた Seed は 26 領域であった（多重比較補正を行い、 $p < 0.00030$ ）。この 26 領域のうち、術前後比較で認められた有意な変化を認めたもののうち、1 クラスタのみ健常者比較との overlap を認めた（視覚野を seed とし、右上前頭回をクラスタとする脳機能結合）。同様に健常者比較で有意なクラスタを認めた 26 領域を使ったところ、臨床スコア変化の相関と overlap を認めた機能的結合は 3 つあり、いずれも 10 秒テスト術後獲得量との正相関を認めた（図 2）。10 秒テスト改善と正相関する機能的結合はすべて視覚野と上前頭回の結合であり、術後の回復が不良な症例はこの部位の機能的結合が健常者より減少していることがわかった。この結果を用い、目的変数として 10 秒テストの術後獲得量は視覚野である左舌状回と右上前頭回の機能的結合を説明変数として予後予測式（予測術後獲得回数 = $32.4 \times$ 機能結合の強さ + 11.9 ）を作成することができ、決定係数は 0.669（相関係数 $r = 0.818$ ）と高い値を示した（図 3）。外的妥当性の検証と包括的なバイオマーカーの探索が今後の課題である。

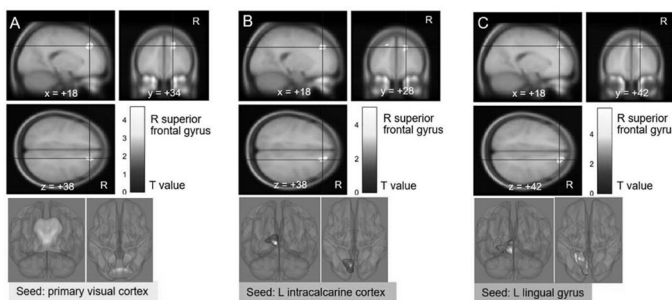


図 2. 術前脳機能結合と術後 10 秒テストの改善との相関を認めた脳領域

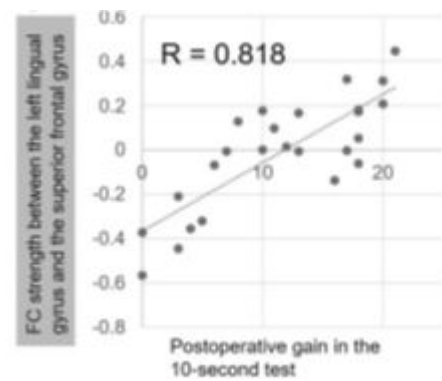


図 3. 術後 10 秒テスト獲得量と左舌状回と右上前頭回の機能的結合の強さの相関

脳局所自発活動（ALFF）の検討

脳機能的結合の検討では 2 つの領域間の相関を調べているため、解釈に難しいところがある。一方で、脳局所自発活動の検討では領域そのものの活動のパワーを見ているため解釈を単純化できる利点がある。脳機能結合の検討と同様に臨床スコアと脳局所自発活動の強さの相関を検討したところ、術後 JOACMEQ 上肢機能スコアの改善と有意に相関を認めた領域を認めた（図 4）。これらを用いて目的変数として術後 JOACMEQ 上肢機能スコアの改善は左前頭極の術前脳局所自発活動の強さを説明変数として予後予測式（予測術後獲得点数 = $34.6 \times$ ALFF + 7.0 ）を作成することができた（図 5、決定係数は 0.614、相関係数

r=0.784). 外的妥当性の検証と包括的なバイオマーカーの探索が今後の課題である.

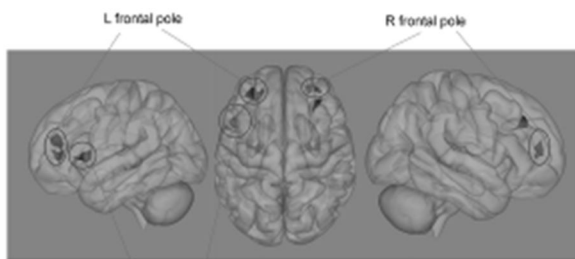


図 4. 術前の自発脳活動の強さと術後 JOACMEQ 上肢機能スコアの改善との相関を認めた脳領域. L=左, R=右; frontal pole= 前 frontal gyrus=左下前頭回弁蓋部

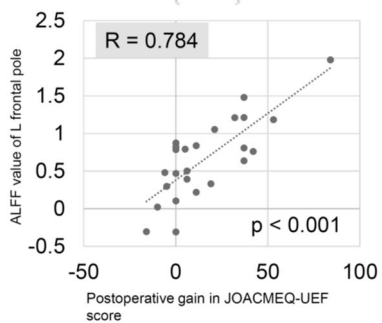


図 5. 術後 JOACMEQ 上肢機能スコアと左前頭極の自発脳活動の強さの相関

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 2件/うちオープンアクセス 1件）

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 1. 著者名 Takenaka S, Kan S, Seymour B, Makino T, Sakai Y, Kushioka J, Tanaka H, Watanabe Y, Shibata M, Yoshikawa H, Kaito T. | 4. 巻 9(1) |
| 2. 論文標題 Towards prognostic functional brain biomarkers for cervical myelopathy: A resting-state fMRI study. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Scientific reports | 6. 最初と最後の頁 10456 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-46859-5 | 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 該当する |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 1. 著者名 Takenaka S, Kan S, Seymour B, Makino T, Sakai Y, Kushioka J, Tanaka H, Watanabe Y, Shibata M, Yoshikawa H, Kaito T. | 4. 巻 online ahead of print |
| 2. 論文標題 Resting-state Amplitude of Low-frequency Fluctuation Is a Potentially Useful Prognostic Functional Biomarker in Cervical Myelopathy | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Clinical orthopaedics and related research | 6. 最初と最後の頁 online |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/CORR.0000000000001157 | 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 該当する |

| | |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1. 著者名 海渡 貴司, 武中 章太, 串岡 純一, 吉川 秀樹, 渡邊 嘉之, 田中 壽, 寒 重之, 柴田 政彦. | 4. 巻 93(7) |
| 2. 論文標題 脊椎疾患のニューロイメージングの近未来 安静時fMRIを用いた脳機能結合解析に基づく頸髄症の予後予測を目指して. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 日本整形外科学会雑誌 | 6. 最初と最後の頁 456-459 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 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 - |

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

| |
|--------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 武中 章太, 海渡 貴司, 寒 重之, 牧野 孝洋, 坂井 勇介, 串岡 純一, 田中 壽, 渡邊 嘉之, 柴田 政彦, 吉川 秀樹. |
| 2. 発表標題 安静時functional MRIを用いた頸髄症患者の脳局所活動評価における可塑性、予後予測. |
| 3. 学会等名 第48回日本脊椎脊髄病学会学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 武中 章太, 海渡 貴司, 寒 重之, 牧野 孝洋, 坂井 勇介, 串岡 純一, 田中 壽, 渡邊 嘉之, 柴田 政彦, 吉川 秀樹. |
| 2. 発表標題 頸髄症患者の脳局所活動評価における可塑性、予後予測 安静時functional MRIを用いて. |
| 3. 学会等名 第92回日本整形外科学会学術総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Takenaka S, Kaito T, Makino T, Sakai Y, Kushioka J, Tanaka H, Watanabe Y, Kan S, Shibata M. |
| 2. 発表標題 Plasticity of the brain and prognostic prediction in evaluating spontaneous brain activity for cervical myelopathy: A resting-state fMRI study. |
| 3. 学会等名 EUROSPINE (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 海渡 貴司, 寒 重之, 武中 章太, 牧野 孝洋, 坂井 勇介, 串岡 純一, 田中 壽, 渡邊 嘉之, 柴田 政彦, 吉川 秀樹 |
| 2. 発表標題 安静時fMRIを用いた脳機能的結合解析による頸髄症の新規予後予測法の開発. |
| 3. 学会等名 第47回日本脊椎脊髄病学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 海渡 貴司, 寒 重之, 武中 章太, 牧野 孝洋, 坂井 勇介, 串岡 純一, 田中 壽, 渡邊 嘉之, 柴田 政彦, 吉川 秀樹 |
| 2. 発表標題 頸髄症の新規予後予測バイオマーカーとしての脳機能的結合評価の有用性 安静時fMRIによる検討. |
| 3. 学会等名 第47回日本脊椎脊髄病学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 串岡 純一, 海渡 貴司, 寒 重之, 武中 章太, 牧野 孝洋, 坂井 勇介, 田中 壽, 渡邊 嘉之, 柴田 政彦, 吉川 秀樹 |
| 2. 発表標題 頸髄症における脳機能的結合の変化 安静時functional MRIを用いた検討. |
| 3. 学会等名 第91回日本整形外科学会学術総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 武中 章太, 海渡 貴司, 寒 重之, 牧野 孝洋, 坂井 勇介, 串岡 純一, 田中 壽, 渡邊 嘉之, 柴田 政彦, 吉川 秀樹 |
| 2. 発表標題 頸髄症術後の脳機能結合における代償性変化 術前後の安静時functional MRIを用いて. |
| 3. 学会等名 第91回日本整形外科学会学術総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 海渡 貴司, 寒 重之, 武中 章太, 牧野 孝洋, 坂井 勇介, 串岡 純一, 田中 壽, 渡邊 嘉之, 柴田 政彦, 吉川 秀樹 |
| 2. 発表標題 脊椎疾患のニューロイメージングの近未来 安静時fMRIを用いた脳機能的結合解析に基づく頸髄症の予後予測. |
| 3. 学会等名 第91回日本整形外科学会学術総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Kushioka J, Kaito T, Kan S, Takenaka S, Makino T, Sakai Y, Tanaka H, WatanabeY, Shibata M, Yoshikawa H |
| 2. 発表標題 Brain changes in functional connectivity in patients with cervical myelopathy: A resting-state functional MRI study |
| 3. 学会等名 第47回日本脊椎脊髄病学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 海渡 貴司 |
| 2. 発表標題 rs-fMRIを用いた脳機能結合解析による圧迫性頸髄症の新規予後予測バイオマーカーの探索-多施設研究 |
| 3. 学会等名 平成30年度第1回合同班会議 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 海渡 貴司, 武中 章太, 牧野 孝洋, 坂井 勇介 |
| 2. 発表標題 脳rs-fMRIを用いた頸髄症の予後予測 -追加解析結果 (ALFFによる予後予測) と多施設研究の進捗報告- |
| 3. 学会等名 平成30年度第2回合同班会議 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Takashi Kaito, Shota Takenaka, Takahiro Makino, Yusuke Sakai, Junichi Kushioka, Hisashi Tanaka, Yoshiyuki Watanabe, Shigeyuki Kan, Masahiko Shibata |
| 2. 発表標題 Brain biomarkers for neurological improvement in patients with cervical myelopathy - A resting-state fMRI study |
| 3. 学会等名 CSRS 46th Annual Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Takashi Kaito |
| 2. 発表標題 Brain functional connectivity can be a novel biomarker for neurological recovery for cervical myelopathy. |
| 3. 学会等名 9th Annual meeting of CSRS-AP |
| 4. 発表年 2018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 |
|-------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 海渡 貴司 (Kaito Takashi) (70623982) | 大阪大学・医学系研究科・講師 (14401) | |
| 研究分担者 | 寒 重之 (Kan Shigeyuki) (20531867) | 大阪大学・医学系研究科・特任助教(常勤) (14401) | |
| 研究分担者 | 吉川 秀樹 (Yoshikawa Hideki) (60191558) | 大阪大学・医学系研究科・理事・副学長 (14401) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|