

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592746

研究課題名(和文) 完全非侵襲脳循環代謝測定に基づく一酸化炭素中毒予後予測法の開発

研究課題名(英文) Development of non-invasive method to quantitatively measure brain perfusion and metabolism in carbon monoxide poisoning

研究代表者

藤原 俊朗 (Fujiwara, Shunro)

岩手医科大学・医学部・助教

研究者番号：60405842

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：最終年度までに、ヒト用3 Tesla Magnetic Resonance Imaging装置にて、大脳半卵円中心におけるMagnetic Resonance Spectroscopy (MRS) および拡散テンソル撮像 (Diffusion Tensor Imaging: DTI) を、健康者および一酸化炭素 (carbon monoxide: CO) 中毒患者それぞれで実施し、以下のことを明らかにした：1. CO中毒急性期に脳温は変化し、亜急性期まで遷延する。2. CO中毒亜急性期に、脳温と白質障害の程度とは有意に相関する。3. DTIに基づく脳温は、従来法であるMRSに基づく脳温と有意に相関する。

研究成果の概要(英文)：In this study, 1H-magnetic resonance spectroscopy (MRS) and diffusion tensor imaging (DTI) were performed at 3-Tesla Magnetic Resonance Imaging system for estimating brain temperature (BT) and the extent of white matter damage in carbon monoxide (CO) poisoned patients and healthy control subjects. Finally, we got the following results: 1. BT of CO-poisoned patient was significantly higher in the acute phase than that of the control. In the subacute phase, BT was significantly lower than that in the acute phase but was kept higher than the controls. 2. BT in the subacute CO-poisoned patient correlated with the extent of white matter damage. 3. New DTI-based BT was significantly correlated with MRS-based BT which can accurately estimate BT. Consequently, this results suggest that we achieved the purpose to non-invasively measure brain perfusion and metabolism and to predict development of symptom in a part of the patients although it needs more number of subjects to exactly validate.

研究分野：MRIを用いた非侵襲的な脳機能計測および脳循環代謝計測

キーワード：医学 脳科学 脳計測科学 MRI 画像解析 統計学 放射線科学

1. 研究開始当初の背景

【国内・国外の研究動向及び位置づけと着想に至った経緯】

一酸化炭素 (carbon monoxide: CO) 中毒では、家庭用燃料の不完全燃焼や自殺企図などが原因で発生し、多くが中枢神経症状を呈する。患者全体では、およそ 70% が高圧酸素治療 (hyper baric oxygen therapy : HBOT) などによって症状が軽快するが、残りの 30% では慢性的に重篤な神経精神症状を呈する¹。慢性症状を呈する患者のうち、3 分の 2 は搬送時からの症状が持続する遷延型とされ、残りの 3 分の 1 で間歇型 (delayed neuropsychiatric sequelae: DNS) と呼ばれる病態が存在する²。DNS は、急性症状が回復後、一定期間 (lucid interval) を経て、神経精神症状の急激な悪化をみる。そのため、CO 暴露後早期に DNS 発症を予測することは、治療方針決定や入院計画策定にとって重要である。

CO 中毒では、CO 濃度と暴露時間によって段階的に脳内に炎症 (inflammation) を引き起こし、ある閾値を超えることで症状が重症化する低酸素状態 (hypoxia) に達するといわれている²。したがって、CO 中毒患者の重症度は、CO 濃度と暴露時間と相関するとされている。しかし、患者の状態や家族の有無などの理由から暴露後に正確な CO 濃度、暴露時間を全患者で特定することは困難を極める。

一般に CO 中毒が疑われた場合、搬送前後に CO 血中濃度 (carboxihemoglobin : COHb) を計測するが、CO 暴露環境から搬出した段階で COHb は回復し始めるため、重症度とは相関しないとされている。そのため、CO 中毒患者の重症化を予測する新たな検査法が必要とされている。

これまで DNS 発症には大脳深部白質における進行性脱髄が深く関与しているとされ、腰椎穿刺にて計測可能な脳脊髄液 (cerebrospinal fluid : CSF) 中の myelin basic protein (MBP) 濃度の上昇が DNS 発症予測に有効な検査として報告されている³。

一方で、脱髄が緩やかに進行していると、MBP 濃度は上昇しにくく、DNS 発症予測には繰り返し検査を行う必要がある。しかし、腰椎穿刺後は頭痛などの合併症が数% ~ 数十% でみられ、患者への負担も大きい⁴。そのため非侵襲的な頭部 magnetic resonance imaging (MRI) を用いた試みがなされている。

CO 中毒の特徴的な MR 画像所見は、T2 強調画像の淡蒼球における高信号であるが、症状との関連性は低い。一方、diffusion tensor imaging (DTI) の fractional anisotropy map (FA map) は、大脳白質の脱髄をよく反映するといわれ、近年 FA map を用いて DNS の白質障害評価が試みられている^{5,6}。

応募者らは、白質障害と DNS との関連に注目し、CO 暴露後亜急性期に 3 Tesla MRI (3TMRI) にて計測された半卵円中心の白質障害が、DNS も含めた慢性症状と強く関連することを世界で初めて報告した^{6,7}。また、全脳解析によって半卵円中心を含む大脳深部白質が慢性症状の主たる障害部位であることも明らかにした⁸。しかし、より早期に DNS 発症を予測するためには、二次的変性である脱髄ではなく、脱髄前に起こる脳循環代謝障害を捉えることが必要と考えた。

2. 研究の目的

【研究期間内に明らかにすること】

MRI に基づく完全非侵襲脳循環代謝イメージングを開発し、CO 中毒 DNS 症例を急性期に予測できるかを明らかにする。

【学術的な特色・独創的な点】

CO 中毒患者を対象として、脱髄が進行する前駆段階の脳循環代謝障害に着目し、DNS 発症予測を試みた研究はこれまでになく、学術的な特色といえる。また、MRI を用いた脳循環代謝測定を CO 中毒へ応用する点が独創的である。

【予想される結果と意義】

本研究により CO 暴露後急性期に DNS 発症を予測可能となる。これにより、治療期間や投薬時期の決定が可能となり、重症化を予防できる可能性がある。また、現在確立されていない DNS に対する効果的な治療法の研究や DNS 予防に向けた創薬研究の推進が期待される。

3. 研究の方法

【平成 24 年度】

非侵襲的に脳循環代謝を高精度に計測できる数少ない手法の一つとして、MRS が注目されている。当施設では Ishigaki らによって、一側性内頸動脈狭窄症の慢性脳虚血症例では、MRS で得られる半卵円中心の脳温が positron emission tomography (PET) の脳血液量 (cerebral blood volume : CBV) および脳酸素摂取率 (oxygen extraction fraction : OEF) と相関することを明らかにした⁹。そこで初年度は MRS を用いて CO 中毒の脳温を計測し、PET にて得られる脳循環代謝パラメータである CBV および OEF との相関を明らかにする。

まず、水およびゼラチンをプラスチックケースに封入した簡易ファントムを作成・撮像し、当施設 3TMRI での MRS 脳温計測精度を確認する。

具体的には MRS で得られる H₂O に対する N-アセチルアスパラギン酸 (NAA) の CS 量から算出される脳温 ($[286.9 - 94 \times CS]$) と、MRI 対応温度計で計測さ

れたファントム内実測値との誤差を算出する¹。(代表の藤原が行う。)

ファントム撮像と並行して、健常者およびCO中毒患者のMRS撮像を実施する。目標症例数はそれぞれ30例とする。CO中毒患者は、CO暴露後1週目および2週目の計2度撮像を行う。

撮像は、半卵円中心の水平断に図4のようなregion of interestを設定し、両側の脳温の平均値を求める。

脳循環代謝評価のgold standardとして、当MRI研究施設併設の日本アイソトープ協会サイクロトロンセンターにてPETを施行し、CBV、OEF等を算出する。当大学病院からPET施設までの移動が困難な患者であった場合、脳循環代謝測定は院内のsingle-photon emission tomography (SPECT)で代用する。核医学に関する評価は連携研究者である小笠原が行う。

DNSはCO暴露後2~4週目にかけて発症することが多い。研究分担者である別府が、当施設精神科医、神経内科医と連携し、1~4週目の各週計4回、精神学的評価スコア(MMSE、WAIS-、GAFなど)や神経学的検査を施行し、DNSの診断を行う。その診断結果から患者をDNS群と非DNS群の2群に分類し、PET-CBVおよびPET-OEFと、MRSの脳温との相関関係を明らかにする。また、評価スコアと脳温との関係も明らかにする。

【平成25年度】

MRS以外の無侵襲温度測定法の一つとしてDTIのMD値から温度を算出する方法がある。これは、Millsらの実験によって定義された下式によって、自由水の拡散現象に基づき温度が算出される¹⁰。

$$T[^\circ\text{C}] = \frac{2256.74[\text{K}]}{\ln\left[\frac{439221 \times 10^{-3} [\text{mm}^2/\text{s}]}{D[\text{mm}^2/\text{s}]}\right]} - 273.15[\text{K}]$$

Tは温度(°C)、Dはみかけの拡散係数(mm²/s)を表す。Dは通常DTIにてMD値として取得される。上式は自由水に基づくことから、頭部ではCSF温度の計測を行うこととなる。次年度では、このDTIによる温度測定法でCO中毒の脳循環代謝障害を予測できるか検討する。

Yamadaらは本法を用いてモヤモヤ病での側脳室内温度上昇を明らかにし、脳循環代謝障害を示唆したが、MDマップから画像処理にて側脳室全体を3次的に抽出し、全体の平均値を算出することからCSF循環によって生ずるモンロー孔周囲の誤差が排除できない¹¹。

一方、慢性症状を有するCO中毒患者では半卵円中心を含む深部白質が亜急性期に主として障害される¹²。そこで本研究では、CSF循環の影響が比較的少ない半卵円中心周囲の水平断数枚のみで計測されたCSF温度によって、簡便にCO中毒の脳循環代謝障害が予測可能か検証する。

ファントム実験、撮像症例数、撮像時期、PETによる脳循環代謝評価、DNS診断基準等は初年度に準ずるが、撮像はDTIを実施し、ファントム実験では水やゼラチンに換え、人工脳脊髄液を用いる。応募者らはこれまでにMDマップを温度マップに変換するソフトウェアのプロトタイプを独自に開発しており、基礎的検討を終えている。過去に撮像したDTIデータから数例の健常者とDNS患者の脳温マップを作成したところ、DNS患者では健常者に比べ、半卵円中心周囲水断面の側脳室内CSF温度は高い傾向にあった。本ソフトウェアとPETの結果を用いて、半卵円中心周囲で計測されたCSF温度がDNSを検出できるか明らかにする。

【平成26年度】

最終年度は、前年度までのMRS、DTIで計測された脳温のどちらが、より鋭敏にCO中毒の脳循環代謝障害を捉えることができるかを明らかにする。具体的には、それぞれ計測された脳温のDNS診断能を確認するためにreceiver operating characteristicを実施し、感度、特異度、陽性予測率、陰性予測率を求める。この結果から、急性期において完全無侵襲にDNSを予測できる最適な方法を明らかにする。

4. 研究成果

途中東日本大震災の影響によって、3TMRIの故障等のトラブルがあったため、予定していたファントム実験に加え、症例撮像数を増やすことができなかったが、新たに代替装置による動物実験等まで実施することができた。その結果、MRIを用いた温度計測に応用できる新たな知見として、以下のことを実施、確認することができた：

動物用超高磁場11.7TMRIを用いた実験によって、人工脳脊髄液の温度上昇をDTIから算出されるMD値の変化として捉えることが可能であること
世界最高磁場を有する動物用超高磁場17.2TMRIを用いたラットでの動物実験において、撮像法における拡散時間を変化させた場合、DTIから算出されるMD値が変化すること

最終年度までに、ヒト用3TMRIでは以下のデータを取得した：

大脳半卵円中心におけるMRS

- 健常者 16 例
 - CO 中毒患者 16 例
- 全脳における DTI
- 健常者 16 例
 - CO 中毒患者 16 例

上記ヒトデータについて統計学的解析を実施し、以下のことを明らかにした：

CO 中毒急性期に脳温は変化し、亜急性期まで遷延する。

CO 中毒亜急性期の脳温は、白質障害の程度と有意に相関する。

新たに開発した DTI に基づく脳温マップでの計測結果は、MRS に基づく従来法で得られた結果と有意に相関する。

なお、上記結果については、現在論文投稿中（ ）またはデータ解析済みで投稿準備中（ 、 ）のため、本資料への詳細なデータの掲載は控える。

以上より、さらなる大規模な症例数での検討が必要ではあるが、上記結果から、本研究では CO 中毒患者での非侵襲的脳循環代謝測定を達成し、予後予測を一部可能にした。また、single-voxel（一つの興味領域）での MRS では困難であった脳温マップを、DTI に基づく新たな解析法にて実現した。

【結論】

本研究で検証・開発された脳循環代謝測定法は、

- 1) MRI に基づき被爆を伴わない
- 2) 造影剤が不要

という 2 点において有利である。

今後は、

- 1) 他の脳循環代謝関連疾患での測定
- 2) 同疾患の病態生理との相関関係の検証
- 3) 脳循環代謝量の定量化

の 3 点を目指した精度向上を試み、超高磁場ヒト用 7TMRI での応用も視野に入れて、研究を継続する。

<引用文献>

1. Weaver LK, et al. N Engl J Med 2009.
2. Choi IS, et al. Arch Neurol 1983.
3. Ide T, et al. Am J Emerg Med 2008.
4. Bezov D, et al. Headache 2010.
5. Lin WC, et al. AJNR 2009.
6. Beppu T, et al. Neuroradiology 2010.
7. Beppu T, et al. JNNP 2011.
8. Fujiwara S, et al. Neuroradiology 2011.
9. Ishigaki D, et al. Stroke 2009.
10. Mills R. J. Phys. Chem.,1973.
11. Yamada K et al. Neuroreport 2010.
12. Fujiwara S, Neuroradiology 2011.

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 8 件)

Fujiwara S, Uhrig L, Amadon A, Jarraya B, Le Bihan D. Quantification of iron in the non-human primate brain with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. NeuroImage. 2014;102P2:789-97.

Fujiwara S, Le Bihan D, Ogawa A, Ogasawara K. Evaluation of the fitting process in diffusion MRI analysis using digital phantom of the human brain. Proceeding of WAC (World Automation Congress, 2014, Hawaii, USA, 3-8 August 2014), 2014; IEEE:361-366. doi:10.1109/WAC.2014.6935942.

Fujiwara S, Uhrig L, Amadon A, Jarraya B, Le Bihan D. Feasibility of diffusion MRI for quantifying the iron deposition in the non-human primate brain. CARS 2014 (the 28th International Congress and Exhibition of Computer Assisted Radiology and Surgery, Fukuoka, Japan, 25-28 June 2014:LE-19A), Int J CARS 2014;9(Suppl 1):S15-S20 (S16).

Beppu T, Terasaki K, Sasaki T, Fujiwara S, Matsuura H, Ogasawara K, Sera K, Yamada N, Uesugi N, Sugai T, Kudo K, Sasaki M, Ehara S, Iwata R, Takai Y. Standardized uptake value in high uptake area on positron emission tomography with 18F-FRP170 as a hypoxic cell tracer correlates with intratumoral oxygen pressure in glioblastoma. Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging. 2014;16(1):127-35.

Matsumoto Y, Ogasawara K, Saito H, Terasaki K, Takahashi Y, Ogasawara Y, Kobayashi M, Yoshida K, Beppu T, Kubo Y, Fujiwara S, Tsushima E, Ogawa A. Detection of misery perfusion in the cerebral hemisphere with chronic unilateral major cerebral artery steno-occlusive disease using crossed cerebellar hypoperfusion: comparison of brain SPECT and PET imaging. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2013;40(10):1573-81.

Uwano I, Sasaki M, Kudo K, Fujiwara S, Yamaguchi M, Saito A, Ogasawara K, Ogawa A. Diffusion anisotropy color-coded map of cerebral white matter: quantitative comparison between orthogonal anisotropic diffusion-weighted imaging and diffusion tensor imaging. Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging. 2013;23(2):197-201.

Nanba T, Ogasawara K, Nishimoto H,

Fujiwara S, Kuroda H, Sasaki M, Kudo K, Suzuki T, Kobayashi M, Yoshida K, Ogawa A. Postoperative cerebral white matter damage associated with cerebral hyperperfusion and cognitive impairment after carotid endarterectomy: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Cerebrovascular diseases*. 2012;34(5-6):358-67.

Ogasawara Y, Ogasawara K, Suzuki T, Yamashita T, Kuroda H, Chida K, Fujiwara S, Aso K, Kobayashi M, Yoshida K, Terasaki K, Ogawa A. Preoperative 123I-iomazenil SPECT imaging predicts cerebral hyperperfusion following endarterectomy for unilateral cervical internal carotid artery stenosis. *American journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012;2(1):77-87.

〔学会発表〕(計 7 件)

藤原 俊朗, Lynn Uhrig, Alexis Amadon, Béchir Jarraya, Denis Le Bihan. 拡散強調像に基づく大脳基底核鉄イメージングの開発. 日本脳神経外科学会第 73 回学術総会、東京、2014 年 10 月.

藤原 俊朗, Denis Le Bihan, 小川 彰, 小笠原 邦昭. 拡散強調像デジタルファントム (DWI-DP) を用いた拡散係数推定モデルの精度検証. 第 42 回日本磁気共鳴医学会大会、京都、2014 年 9 月.

藤原 俊朗, Lynn Uhrig, Alexis Amadon, Béchir Jarraya, Denis Le Bihan. 拡散強調像に基づく新たな鉄イメージング手法の開発. 第 42 回日本磁気共鳴医学会大会、京都、2014 年 9 月.

Fujiwara S, Le Bihan D, Ogawa A, Ogasawara K. Evaluation of the fitting process in diffusion MRI analysis using digital phantom of the human brain. *Proceeding of WAC (World Automation Congress)*, Hawaii, USA, 3-8 August 2014.

Fujiwara S, Uhrig L, Amadon A, Jarraya B, Le Bihan D. Feasibility of diffusion MRI for quantifying the iron deposition in the non-human primate brain. *CARS 2014 (the 28th International Congress and Exhibition of Computer Assisted Radiology and Surgery)*, Fukuoka, Japan, 25-28 June 2014.

藤原 俊朗, Boucif Djemai, Luisa Ciobanu, Denis Le Bihan. 臨床応用に向けた DWI 解析ソフトウェアの開発. *CNTT2014 (第 23 回脳神経外科手術と機器学会)* 福岡、2014 年 4 月.

藤原俊朗, 別府高明, 西本英明, 三條克巳, 肥田篤彦, 森潔史, 工藤與亮, 佐々木真理, 小笠原邦昭. 拡散テンソル画像を用いた全脳画像統計解析による一酸化炭素中毒亜急性期白質障害部位の特定. 第 14 回ヒト脳機能マッピング学

会、札幌、2012 年 7 月.

〔図書〕(計 1 件)

藤原 俊朗. これでわかる拡散 MRI 第 3 版(全 487 ページ). 青木茂樹, 阿部修, 増谷佳孝, 高原太郎編著. 学研メディカル秀潤社. 第 3 章, 94-95, 2013.

〔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:
出願年月日:
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

藤原 俊朗 (FUJIWARA, Shunro)
岩手医科大学・医学部・助教
研究者番号: 60405842

(2)研究分担者

別府 高明 (BEPPU, Takaaki)
岩手医科大学・医学部・教授
研究者番号: 70275543

(3)連携研究者

小笠原 邦昭 (OGASAWARA, Kuniaki)
岩手医科大学・医学部・教授
研究者番号: 00305989

(4)研究協力者

Denis Le Bihan (Le Bihan, Denis)
フランス原子力庁超高磁場 MRI 研究センター-Neurospin
Luisa Ciobanu (Ciobanu, Luisa)
フランス原子力庁超高磁場 MRI 研究センター-Neurospin
Boucif Djemai (Djemai, Boucif)
フランス原子力庁超高磁場 MRI 研究センター-Neurospin