



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on molecular imaging in traumatic brain injury with neurobehavioral disability [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	安彦, かがり
Description	配架番号 : 2355
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12976号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70371
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kagari_Abiko_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 安彦 かがり

	主査	教授	寶金	清博
審査担当者	副査	教授	久住	一郎
	副査	教授	森本	裕二
	副査	教授	佐々木	秀直

学 位 論 文 題 名

Studies on molecular imaging in traumatic brain injury with neurobehavioral
disability

（高次脳機能障害を呈した外傷性脳損傷における分子イメージングに関する研究）

本研究の第一章は、外傷性脳損傷(TBI)後高次脳機能障害における微小な病変として神経細胞脱落の評価に I-123 iomazenil single photon emission computed tomography(IMZ SPECT)が C-11 flumazenil positron emission tomography(FMZ PET)と同様に有用であるかを検討した。MRI と重ね合わせ、橋を参照領域とすることで、視覚的にも半定量的にも FMZ PET とほぼ同様の結果となった。この結果は、臨床では普及困難な FMZ PET にかわって、IMZ SPECT が TBI 後神経細胞脱落の評価のために多くの施設で実施可能となる事につながると考えられた。第二章は、TBI 後高次脳機能障害における認知機能と脳酸素代謝変化の関係について、安静時の 0-15-labeled gas PET を用いて定量的に検討した。認知機能が低下しているほど、外側前頭前野に酸素代謝が高い領域があることがわかった。安静時脳活動の変化が機能代償に関与している可能性が考えられた。

審査にあたり、まず副査の久住教授から神経心理検査バッテリーについて、WAIS-R の TIQ を用いた理由、WAIS の他のバージョンとの違いについて質問があった。申請者は以下のように回答した。後ろ向き研究のため、現在広く用いられている WAIS-IIIではなく、WAIS-R が利用されていた頃のデータを用いた。WAIS-R には TIQ、PIQ、VIQ をそれぞれ計測することができるが、近年の神経心理学的研究の発展において、PIQ と VIQ に分類することは統計学的妥当性が低いとされており、結果として最新バージョンの WAIS-IVにおいては PIQ、VIQ の項目は除外されている。WAIS-IIIは、PIQ, VIQ の他に言語理解、処理速度、知覚統合、即時記憶の項目があり、この 4 つは WAIS-IVにおいては用いられているが WAIS-R には存在しない。以上の理由から WAIS-R の TIQ のみを分析に用いた。また、IMZ SPECT と 0-15-labeled gas PET の関係について、解剖学的損傷部位とそれを代償するような代謝変化の関係になっているのか質問があった。申請者は以下のように回答した。本研究において調べていないが、過去の報告においては、TBI で IMZ SPECT と 0-15-labeled gas PET を同時に用いた論文はなく、FMZ PET と 0-15-labeled gas PET を同時に測定した論文がある。酸素代謝低下領域の中の一部に FMZ PET の集積低下を認めるという内容である。解剖学的損傷部位とそれを代償のための代謝の変化を調べる事は今後の検討課題である。副査の森本教授から、

FMZ PET と IMZ SPECT の実施時期が同一患者内で違う、時期によって結果が変化するのであるという質問、第二章において患者間の受傷後期間が違うため、代謝変化の仕方が違うのではないかという質問があった。申請者は以下のように回答した。FMZ PET と IMZ SPECT の経時的変化はまだ不明であり、過去の報告においては、症例報告で急性期の IMZ SPECT 異常所見が慢性期に消失したという報告がある。IMZ SPECT を用いて神経細胞脱落の状態がどのように変化するかは現在研究中である。resting state functional MRI の過去の研究では時期によって default mode network(DMN)内の結合度合いが変化するという報告があり、機能変化による代謝変化も時期によって事なる可能性はある。副査の佐々木教授からは TBI 後高次脳機能障害の評価に対する検査の組み合わせは何が良いとかについての質問があった。申請者は以下のように回答した。簡便性や侵襲性の観点から臨床においては、IMZ SPECT と拡散 MRI がよいと考えられる。IMZ SPECT で皮質損傷、拡散 MRI 画像で軸索損傷についてよくわかる。拡散 MRI でもテンソルや尖度画像は数学的モデルの仮定が入るため正確でない部分があるのに対し、拡散スペクトラム画像は直接拡散に関する値を測定でき精度が高いと考えられる。現在拡散スペクトラム画像についても研究中である。最後に、主査の寶金教授からは、機能低下があるほど、代謝が高いという事はどういう事なのか、今後の研究における神経心理検査バッテリーは何が適切か、TBI と認知症との関係を調べた PET, SPECT のこれまでの論文について質問があった。申請者は以下のように回答した。DMN が壊れて機能低下がおこり、それを代償する形で代謝が上昇している可能性がある。TBI においては、「二つの事が同時にできない」という訴えが多く、ワーキングメモリの障害と考えられ、複数のワーキングメモリのバッテリーを含む標準注意検査は行った方がよい。TBI 後のアミロイドとタウの蓄積をアルツハイマー病と比較した研究があり、パターンの類似性と差異を示す報告がある。

この論文は通常 MRI による脳損傷部位のみからは障害の説明が困難な TBI 後高次脳機能障害の解剖学的病変の同定のために臨床的に実用的なツールを提供できる可能性や、機能的変化を可視化する事で治療に有益な情報を得ることができる可能性があることにおいて高く評価され、今後、PET, SPECT とともに MRI も用いて頭部外傷後の安静時脳内ネットワーク変化を解明していく研究に発展していく事が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども合わせ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。