HOKKAIDO UNIVERSITY

| | |
|---|---|
| Title | Studies on molecular imaging in traumatic brain injury with neurobehavioral disability [an abstract of entire text] |
| Author(s) | 安彦, かがり |
| Description | この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。<br>配架番号：2355 他 |
| 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/2115/70372 |
| Type | doctoral thesis |
| File Information | Kagari_Abiko_summary.pdf |

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

# 学 位 論 文 (要約)

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)

2018 年 3 月

北海道大学

安彦かがり

# 学 位 論 文 (要約)

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)

2018 年 3 月

北海道大学

安彦かがり

## 諸言

外傷性脳損傷(TBI)は局所損傷としては前頭葉や側頭葉に好発部位があり、びまん性軸索損傷(DAI)では広範囲に様々な程度で損傷がおこるため身体障害より認知機能障害が起こりやすい。一方、TBI による高次脳機能障害の諸症状は、通常の MRI でみられる脳損傷部位における脳機能局在では説明がつかない事も多い。注意障害、集中力低下、記憶障害、遂行機能障害、神経疲労などの高次脳機能障害を含む認知機能障害は、就業、就学の妨げとなり経済的にも大きな損失をもたらすと共に、生活の質を大きく低下させる。このため遅滞ない診断と病態把握、それに基づくリハビリテーション、支援が重要である。失語、失認、失行などの高次脳機能障害は責任病巣がはっきりしており、かつ、入院生活において容易に気付かれる。それに対して、複数の事が同時にできない、仕事がうまくできないといった注意障害や遂行機能障害などの高次脳機能障害は責任病巣がはっきりせず、入院生活という保護された環境ではわからない事が多い。このような患者は急性期を過ぎた後、リハビリテーションの必要性を指摘されることなく見過ごされている場合がある。退院後に社会復帰して初めて注意障害や集中力低下に気づき、改めて病院を受診する事があるものの慢性期に画像所見が不明瞭になってしまうため、正しく評価されないことも多い。TBI による高次脳機能障害は症状からみた局在が不明確、微小な病変は MRI では検出されない、退院時点で見過ごされる事がある、慢性期に病巣が不明瞭になる、という特徴があり、TBI 後の高次脳機能障害は見えない障害といわれ、周囲からの理解が得られず、適切な医療が受けられない事も多い。解剖学的病変や機能的変化の可視化は患者の病態把握、リハビリ上重要である。これらの事から以下の 2 つの研究を行った。

## 第一章

### TBI 患者の神経細胞脱落検出における I-123 Iomazenil Single Photon Emission Computed Tomography の有用性に関する研究

【背景・目的 】

TBI において C-11 flumazenil positron emission tomography (FMZ PET)用いて神経細胞脱落を評価できるとする報告が散見される。I-123 iomazenil single photon emission computed tomography (IMZ SPECT)は FMZ PET と同様に benzodiazepine receptor (BZR)分布を調べることができ、てんかん臨床においては発作焦点検出のため既に臨床で広く利用されている。IMZ と FMZ は同様の挙動を示すと考えられるが、製剤や検査方法に違いがあり、TBI において FMZ PET と IMZ SPECT の所見を比較し一致したという報告はこれまでにない。

本研究の目的は、TBI 後高次脳機能障害患者において微小な解剖学病変を検出するため、IMZ SPECT が FMZ PET と比較して神経細胞脱落の評価に有用であるかを検討することである。

【対象と方法】

TBI 後に高次脳機能障害を有する 7 例(男性 5 例、女性 2 例、30.3±11.6 歳)に対して IMZ SPECT と FMZ PET を実施した。FMZ PET を実施した受傷後期間は平均 6±5.6 ヵ月、IMZ SPECT を実施した受傷後期間は平均 17.7±12.6 ヵ月だった。FMZ PET は橋を参照領域とした reference tissue compartment model を用いて nondisplaceable binding potential ($BP_{ND}$)を測定した。IMZ SPECT の半定量化を行うにあたり、橋を参照領域とした delayed activity を lesion-to pons-ratio(LPR)と定義した。FMZ $BP_{ND}$ と IMZ(LPR-1)の parametric imaging を作成し評価に用いた。画像は視覚的、定量的に評価した。FMZ PET、IMZ SPECT はそれぞれ、マルチモダリティ画像レジストレーションを使用して MRI と自動的に重ね合わせ 3 方向から視覚的に両者の局所分布低下領域を評価した。次に FMZ PET における局所分布低下部位の $BP_{ND}$ と、同じ領域の IMZ SPECT における LPR-1 を評価した。FMZ $BP_{ND}$ と IMZ (LPR-1)の関係について、対応のある t 検定を使った差の検定と、Pearson の相関関係を調べた。有意差 $p<0.05$ とした。ヘルシンキ宣言に沿って、患者からは書面でのインフォームドコンセントを得、北海道大学病院の倫理委員会の承認を得た。

【結果】

視覚的評価において、FMZ PET の局所分布低下領域は 11 か所認められた。IMZ SPECT で取り込み低下を認めた領域は 9 か所だった。このうち 8 か所で両者の所見が一致した。FMZ PET を golden standard とした場合、IMZ SPECT の感度は 72.7%だった。IMZ (LPR-1)の平均値(1.95±1.01)は FMZ $BP_{ND}$ の平均値(2.95±0.80 mL/mL)より有意に低かった。FMZ $BP_{ND}$ と IMZ (LPR-1)との間には強い相関があった(r=0.80)。

【考察】

① FMZ PET と IMZ SPECT の違い

SPECT は測定に、線量の減弱がおこるコリメーターが必要で、吸収補正は直接測定ではなく、数学的モデルで計算されるだけであるため、感度や空間分解能が PET より低下する。また薬剤的には FMZ はアンタゴニストで薬理作用があるのに対して IMZ はアゴニストであり薬理作用があるため、リガンドが低い占有率になるように設計されていることからもコントラストが低下する。FMZ PET は定量法が確立しているため、定量値が正確であるのに対してＩＭＺは定

量法が確立しておらず、非特異的集積を除外できないため、コントラストが低下する。FMZ PET のほうが空間分解能、感度、コントラストがよい。

② BZR 減少の原因

BZR の低下の原因となるものは前頭葉や側頭葉への直接損傷、DAI がもたらしたワーラー変性や apoptosis による遅発性の神経細胞死などが考えられる。今回、IMZ SPECT のみで異常が検出された領域が認められたのは疑陽性という可能性と、検査時期の違いによる BZR 発現の経時的変化の可能性が考えられた。

③ 定量評価

過去の報告によると IMZ の BZR 親和性は FMZ の親和性の１０倍である。にもかかわらず、IMZ（LPR-1）は FMZ $BP_{ND}$ より有意に低かった。今回、視覚的評価が困難にならないようノイズが増加する散乱補正を SPECT では使用しなかった事が影響したと考えらえた。頭蓋骨のような高い密度の組織では多くの散乱光子がアーチファクトとして産生されてしまうため、散乱補正をしなかったことで、今回の研究で参照領域とした pons の activity が過大評価され LPR-1 が低下したと考えられた。しかし、両者が相関したのは、散乱補正前後における真の activity と計測上の activity は正の相関関係があるためと考えられた。

④ 臨床的意義

TBI における機能障害では MRI、CT よりも脳血流 SPECT の方が感度は高いが、血流は活動によって変化するため神経細胞脱落ではない機能的低下も反映する。BZR 特異的リガンドは解剖学的な神経細胞脱落を正確に検出できる。

FMZ PET の方が IMZ SPECT より精度が高いと考えられる。しかし、FMZ は半減期が 20 分と短いため、院内で精製する必要があり、研究には利用できるが、臨床では使う事ができない。IMZ は半減期が長く、FMZ より扱い易いため多くの施設で利用できる。

IMZ SPECT は FMZ PET より汎用性に勝るため神経細胞脱落の検出には IMZ SPECT を行う事が合理的である

【限界】

対象が少なく、今後、多くの症例で調査する必要がある。最新の散乱補正、最先端の PET / CT システムでは、PET と SPECT の定量的パラメータの相関、分解能、感度がより良好になる可能性がある。

## 第二章

## 高次脳機能障害を呈する TBI 患者についての知能指数と脳酸素代謝の関係に関する研究

【背景・目的 】

15O-labelled gas PET は脳代謝を調べる神経機能画像の一つで、定量化が容易である。脳代謝の変化は TBI 後の認知機能低下に関連がある可能性がある。前頭前野は、高次な認知機能において中心的な役割を担っている。TBI 後の高次脳機能障害にも関係していると考えられ、過去の TBI の PET の報告でも、前頭葉の代謝の低下や亢進が報告されてきた。

本研究では、TBI 後に認知機能低下が認められる患者群において機能的変化を調べるため、外側前頭前野の 15O-labelled gas PET における脳酸素代謝率($CMRO_2$)と、認知機能の指標の代表である total Intelligence Quotient (IQ)との関係を検討した。

【対象と方法】

対象は TBI 後、慢性期に高次脳機能障害を認める患者 12 例(男性 8 例、女性 4 例、33.3±14.8 歳)。それぞれの患者に Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R)あるいは Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R)、安静時に 15O-labelled gas PET を施行した。外側前頭前野における Brodmann area(BA)毎の安静時におけるの $CMRO_2$ と total IQ と の間で Peason の相関関係を調べ、有意水準 5%として検討した。多重検定の補正のため Benjamini-Hochberg (B-H) procedure を用いて false discovery rate(FDR)＜0.05 にコントロールした。北海道大学病院の倫理委員会の承認を得た。

【結果】

total IQ のスコアと Rt BA44(r=-0.7)、Rt BA45(r=-0.7)において有意な負の相関関係が認められ、IQ が低下しているほどの酸素代謝が上昇しているという結果だった。

【考察】

① 代謝の低下や上昇についての報告

TBI 後の認知機能低下例における局所脳代謝については、過去に様々な報告がある。TBI 群は健常群と比較し安静時の局所代謝が低下している領域があるという報告、タスクをかけると頭部外傷群は健常群より局所代謝が上昇する部分があるという報告があり、認知機能低下と局所代謝との関係はまだはっきりとはしていない。これまでの報告では、安静時の TBI 群においては control と比較して、代謝が低下している部分があり、機能低下と関係しているという報告が多い。しかし、今回の研究では、Rt BA44、45 において、IQ が低下しているほど、酸素代謝が上昇していた。酸素代謝を定量して IQ との関係を見た TBI 後高次脳機能障害の報告はなく、この報告が初めてである。IQ と酸素代謝に負の相関が見ら

れた原因は、頭部外傷後の脳の可塑性が関係していると考えられた。
② 可塑性とネットワークの変化
脳損傷後の長期的な機能回復における重要な変化は、ネットワークレベルの可塑性である。今回の研究は慢性期の患者を対象としているため、頭部外傷後、長期間にわたって可塑性が起こり、脳内の機能的ネットワークに変化が生じている可能性が考えられた。安静時における機能的ネットワークは特に default mode network (DMN)が最も研究されている。DMN は安静時においても基礎活動を維持しているネットワークである。
TBI において安静時ネットワークに損傷がおこり、DMN 内の接続の強さに変化をきたすとの報告や、DMN と別のネットワークとの間の接続が変化しているとの報告がある。今回の結果から、こうした安静時におけるネットワークの変化が新たにエネルギーを消費しているのではないかと考えられた。一方、可塑性は有害な変化をもたらす事もある。脳損傷に対する動物実験において不適当なニューロン接続を誘発することがあるという報告、ネットワーク変化によりてんかんが誘発される事があるという報告がある。
機能低下に伴う代謝の上昇は、新しいネットワークが機能を代償するために起こっている可能性と、新しい接続が病的な接続として働き、IQ 低下という機能低下に関係している可能性の両方が考えられた。
③ BA44、45 の機能
BA44、45 について、左側はブローカの言語野として有名であるが、右側は左側ほど多くの研究はなく、その特有の機能はあまり知られていない。BA４４、４５は両側性にはワーキングメモリに関連している事、右側は、言語習得の初期の段階において活性化している事などが報告されている。こうした機能は、認知機能低下の代償に役立っている可能性がある。
【限界】
対象が少なく、今後、多くの症例で調査する必要がある。total IQ と外側前頭前野に焦点をあてたが、他の機能と他の脳領域の関係も調べる必要がある。task をかけた時の変化は異なると考えられる。
【まとめと結論】
第一の研究では IMZ SPECT は FMZ PET と同様に、TBI 患者において神経細胞脱落の評価に有用であることがわかった。第二の研究では、認知機能が低下しているほど、酸素代謝が上昇している領域がある事がわかった。
IMZ SPECT は多くの施設で利用できるため、この結果は神経細胞脱落の評価が広く普及していく可能性を示唆している。微細な解剖学的病変を同定すること

や、機能的変化をとらえることは臨床症状を説明でき、患者の病識づけや家族と周囲の人間の理解に役立つと考えられる。また、現在の頭部外傷後高次脳機能障害に対する治療は、代償的なリハビリが中心であるが、病変の同定は将来的には再生医療も含めた根治的な治療へとつながっていく可能性がある。