



Utility of diffusion tensor imaging in the acute stage of mild to moderate traumatic brain injury for detecting white matter lesions and predicting long-term cognitive function in...

松下, 誠

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2011-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲5330

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005330>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Utility of diffusion tensor imaging in the acute stage of mild to moderate traumatic brain injury for detecting white matter lesions and predicting long-term cognitive function in adults

拡散テンソル画像による頭部外傷における白質病変検出の試みと予後との関連

神戸大学大学院医学系研究科医科学専攻

脳神経外科学

(指導教員 甲村 英二 教授)

松下一 誠

【背景】軽度～中程度の頭部外傷(Traumatic brain injury :TBI)であっても認知機能障害を生じる事で職場復帰が困難なケースが散見され、社会問題となりつつある。受傷1年後の段階で彼らの10～15%は様々な症候に悩まされており、12～20%は職場復帰出来ずにいるとの報告がある。ところがこれまでの神経放射線学的検査ではTBIの病態生理を十分に検出する事は出来なかった。

しかし、近年のDiffusion tensor imaging (DTI)の出現により微小構造であるミエリン鞘・神経細胞膜内の水分子移動制限が評価可能となり、頭部外傷による白質神経線維への影響が検出出来る様になってきている。水分子は方向の揃った有髄神経線維軸索により、拡散(ブラウン運動)方向に制限があり、有髄神経に平行な方向には素早く拡散出来るが、垂直方向へは遅くなる。この性質をanisotropic diffusionと呼び、DTIではfractional anisotropy(FA)と表現する。このFA値を用いてRegion of interest(ROI)の中のanisotropic diffusionの程度を定義付ける事が出来る。FA値は0～1の範囲で定義されており、高度に水分子拡散が制限されている様な脳梁等で高値となり、幾分制限される灰白質では中程度、髄液腔などの制限の低い部位ではゼロに近くなる。従来のMRIで検出できたのは白質神経の萎縮性変化などの二次的変化であった。ところが、DTIを用いる事によって、受傷後早期における白質の構造的変化が診断可能となった。

我々はこの客観的で信頼に値する検査法を用いて、比較的軽度～中程度の急性期TBI患者の白質病変を検出するとともに、急性期白質病変の部位と慢性期における認知機能予後との相関関係を文献的考察も含めて報告した。

【対象と方法】20名の軽度～中程度の成人TBI患者(Glasgow Coma Scale [GCS]:9-15) 男性18名 女性2名 平均年齢:39.3±15.8 [22-64歳] 教育歴14.2±1.9 年) に対して従来のMRIとDTIを撮影し(中間値:受傷後3.5日)、27名の正常群(男性13名 女性14名 平均年齢:42.9±11.6 [23-60歳] 教育歴15.2±2.1年) にも同様に撮影を行った。正常群とTBI患者群の年齢と教育歴は一致する様に選択し、手術例や重度の失語・聴力障害を持つ症例は除外した。

また、TBI 患者群20名を下記3つの所見に分類し、その中でさらに2群に分類した。

① 臨床所見

a:軽傷: GCS:13-15 意識障害が30分以内 受傷後一過性健忘24時間以内

b:中程度: 意識障害が30分以上 and/or GCS:9-12

② 頭部CT所見

a:diffuse brain injury: DBI I :頭蓋内に明らかな異常所見なし

b:diffuse brain injury: DBI II :異常所見あり。血腫の大きさは25ml以上であってもmidline shiftが5mm以下

③ 従来の頭部MRI所見

a:normal MRI appearance(NMA): 頭蓋内に明らかな異常所見なし

b:pathological MRI appearance(PMA): 異常所見あり

その上で8つのRegion of interest(ROI)を脳梁膝部・体部・膨大部、放線冠、内包前脚・後脚、前頭葉白質、後頭葉白質に手書きで設定してFA値を測定し(脳室周囲の部位のFA値は左右の平均値)、カラーFA map を作製した(Fig. 1)。

さらにTBI 患者群20名の内、11名に対しては慢性期(中央値:受傷後364日)以下の神経心理学的検査を行い、彼らの急性期DTI所見と比較した。Trail Making Test:注意の持続と選択、Wisconsin Card Sorting Test:前頭葉機能、Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised:知能、P-300:中枢神経の活動性。

正常群とTBI患者群のFA値と、臨床分類・CT分類・MRI分類についての比較にはTukey-Kramer test、神経心理学的検査の結果と各ROIのFA値、MRI分類(NMA/PMA)、年齢、初診時のGCS、教育歴との比較については重回帰分析を用いた。 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

【結果】

【受傷後早期におけるDTI所見】

(1)DTIを用いる事により、従来のMRIでは異常が認められなかった例でも、FA値の低下として脳梁膨大部に異常所見が検出された(Fig. 2)。
(2)臨床所見分類で、脳梁膨大部におけるFA値は軽傷群:0.76、中程度群:0.74、正常群:0.82と軽傷群・中程度群ともに正常群より有意に低下していた(軽傷: $p=0.002$ 、中程度: $p=0.0055$)。一方、脳梁膝部・体部のFA値は膝部(軽傷群:0.72、中程度群:0.71、正常群:0.77)、体部(軽傷群:0.70、中程度群:0.68、正常群:0.77)と中程度群のみ正常群より有意に低下していた。放線冠・内包などの他の部位では有意差は認められなかった(Table 1, Figure 3)。

頭部CT分類では、脳梁膝部・体部・膨大部のFA値は膝部(DBI I:0.74、DBI II:0.70、正常群:0.77)、体部(DBI I:0.65、DBI II:0.70、正常群:0.77)、膨大部(DBI I:0.73、DBI II:0.76、正常群:0.82)となり、各部位においてDBI II 群のみ正常群より有意に低下していた。放線冠・内包など他の部位では有意差は認められなかった(Table 2, Figure 4)。

また、MRI分類でも同様に脳梁膝部・体部・膨大部のFA値は膝部(NMA:0.75 PMA:0.70 正常群:0.77)、体部(NMA:0.66 PMA:0.70 正常群:0.77)、膨大部(NMA:0.75 PMA:0.75 正常群:0.82)となり、各部位においてPMA 群のみ正常群より有意に低下していた。放線冠・内包などの他の部位では有意差は認められなかった(Table 3, Figure 5)。

【受傷後早期のDTI所見と慢性期における神経心理学的検査の関連性】

脳梁膨大部のFA値とTIQとの間に正の相関を認めた(TIQ: $r=0.79$, $p=0.004$)。また、VIQよりPIQにおいて脳梁膨大部におけるFA値とのやや強い相関を認めた(PIQ: $r=0.70$, $p=0.017$ 、VIQ: $r=0.68$, $p=0.022$) (Figure 6)。さらに、前頭葉白質のFA値とP300値との間に負の相関を認めた($r=0.62$, $p=0.04$) (Figure 7)。Trail Making Test、Wisconsin Card Sorting Testについて相関は認められなかった。

【考察】本研究において、DTIは白質における微小構造物の損傷が検出可能であるという点でその高い診断的価値を示した。DTIを用いる事で、従来の神経放射線学的検査では正常に見えていたTBI患者(GCS9-13)の脳梁や脳室周囲の白質の急性期軸索損傷を検出する事が出来るという報告があるが、我々の研究では軽傷TBI患者(GCS13-15)でも脳梁膨大部におけるFA値の有意な低下が認められた。

また、慢性期TBI患者の脳梁や脳室周囲白質のFA値の変化は神経心理学的検査結果との有意な相関があると報告されているが、本研究で我々は脳梁膨大部における急性期FA値と慢性

期TIQ・P300との間に有意な相関を示す事ができた。

さらに、VIQとPIQは頭部外傷による影響を受け易く、PIQはより敏感な要素であると報告されているが、我々の研究でも両者間に有意差は認めないものの、脳梁膨大部における急性期FA値と慢性期PIQとの間にやや強い相関を認めた。

次に本研究の問題点について述べる。まず、正常群と患者群で、性別は一致していない。性別によるFA値の差は無いとする報告もあるが、脳梁のFA値は男性の方が有意に高いとする報告もある。本研究の患者群の殆どは男性で、正常群には多くの女性が含まれる為、患者群のFA値は正常群よりも高い傾向にあるはずなのだが、本研究の結果では逆だった。従って、脳梁膨大部のFA値の有意な低下という結果は十分に信頼可能であると判断した。第二に、神経心理学的検査を受検した患者数が少ない。主な理由として、良好な転帰をとった患者は社会復帰して多忙の為に受検しようとしにくい。また、不良な転帰をとった患者は症状の為に受検不可能であるという事が考えられた。一方、受検した患者と受検しなかった患者とでは臨床的重症度に有意な差は認めず、受検した患者と非受検者の8か所のROIでのFA値の比較を行ったが、有意差は認めなかった(data not shown)。これより、本研究においては、受検群/非受検群で重症度に差はなかったと判断した。

【結論】DTI によって急性期TBI患者の脳梁で有意なFA値の低下を認める事が出来た。母集団は少ないものの神経心理学的検査では、急性期TBI患者の脳梁膨大部のFA値と慢性期のTIQとの間に統計学的に有意な正の相関を認めた。また、急性期TBI患者の前頭葉のFA値と慢性期のP300との間に統計学的に有意な負の相関を認めた。さらに、受傷後早期におけるDTI所見(脳梁膨大部・FWMのFA値の低下)が、比較的軽度～中程度のTBI患者の長期的な高次脳機能の予後指標となる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2201号	氏 名	松下 誠
論文題目 Title of Dissertation	Utility of diffusion tensor imaging in the acute stage of mild to moderate traumatic brain injury for detecting white matter lesions and predicting long-term cognitive function in adults 拡散テンソル画像による頭部外傷における白質病変検出の試みと予後との関連		
審査委員 Examiner	主 査 杉村和朗 Chief Examiner 副 査 芥川信博 Vice-examiner 副 査 戸田達史 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

これまでの神経放射線学的検査では軽度から中程度の頭部外傷(Traumatic brain injury :以後 TBI)の病態生理を十分に検出する事は出来なかった。しかし、近年発展した MRI 技術の1つである拡散テンソル画像(Diffusion tensor imaging: DTI)の出現により、微小構造内の水分子の移動制限が評価可能となり、受傷後早期における白質の構造的変化を評価することが可能となってきた。

申請者である松下誠氏はこの検査法を用いて、比較的軽度から中程度の急性期 TBI 患者の白質病変を検出するとともに、急性期白質病変の部位と慢性期における認知機能予後との相関関係を報告した。

20名の軽度から中程度の成人 TBI 患者、27名の正常群を対象に、従来の MRI と DTI を撮影し比較検討を行っている。正常群と患者群の年齢と教育歴は一致する様に選択している。

また、患者群を臨床所見(軽傷/中程度)、頭部 CT 所見(diffuse brain injury: DBI I / II)、頭部 MRI 所見(normal MRI appearance(NMA) / pathological MRI appearance(PMA))に分類し、その上で8つの Region of interest(ROI)を脳梁膝部・体部・膨大部・放線冠・内包前脚・後脚、前頭葉白質、後頭葉白質に設定し FA 値を測定した。さらに患者群の内、11名に対しては慢性期に神経心理学的検査を行い、急性期 DTI 所見と比較している。正常群と患者群の FA 値と、臨床分類・CT 分類・MRI 分類についての比較には Tukey-Kramertest を用い、神経心理学的検査の結果と各 ROI の FA 値、MRI 分類、年齢、初診時の GCS、教育歴との比較については重回帰分析を用いている。

結果として、従来の MRI では異常が認められなかった例でも、脳梁膨大部に FA 値の低下として異常が検出され、また臨床所見分類では、脳梁膨大部における FA 値は軽傷群・中程度群ともに正常群より有意に低下していることが示された。一方、脳梁膝部・体部の FA 値は中程度群のみ有意に低下していたことが判明した。

頭部 CT/MRI 分類では、脳梁膝部・体部・膨大部の FA 値は DBI II / PMA 群のみ正常群より有意に低下し、各分類において放線冠・内包などの他の部位では有意差を認めなかった。

受傷後早期の DTI 所見と慢性期における神経心理学的検査の関連性については、脳梁膨大部の FA 値と TIQ との間のみに正の相関を認めた。また、VIQ より PIQ において脳梁 膨大部における FA 値とのやや強い相関を認めている。

さらに、前頭葉白質の FA 値と P300 値との間に負の相関を認めたが、その他の検査では相関は認められなかった。

申請者の研究では、拡散テンソル画像を用いる事で、軽傷 TBI 患者でも脳梁膨大部において FA 値の有意な低下が認められる事を示した。また、慢性期 TBI 患者の深部白質の FA 値の変化は神経心理学的検査結果との有意な相関があると報告されているが、申請者の研究では、脳梁膨大部における急性期 FA 値と慢性期 TIQ・P300 との間に有意な相関を示すことに成功している。

次に本研究の問題点について述べる。まず、正常群と患者群で、性別は一致していない。脳梁の FA 値は男性の方が有意に高いとする報告があり、本研究では正常群に女性が多く、患者群の FA 値は高い傾向にあるはずだが、結果は逆となっている。従って、脳梁膨大部の FA 値の有意な低下という結果自体は信頼可能と考えられる。また、神経心理学的検査の受検者が少ない。主な理由として、良好な転帰をとった患者は社会復帰し、受検しようとしなない。また、不良な転帰をとった者は症状の為に受検不可能であるという事が考えられる。一方、両群間の臨床的重症度に有意な差は認めず、FA 値の比較でも有意差は認めず、これより、本研究においては両群の重症度に差はないと報告されている。

本研究では、Diffusion tensor imaging (DTI) を用いて、急性期 TBI 患者の脳梁で有意な FA 値の低下が認められる事を示した。報告の通り、母集団は少ないが神経心理学的検査では、急性期 TBI 患者の脳梁膨大部の FA 値と慢性期の TIQ との間に統計学的に有意な正の相関を認めた。また、急性期 TBI 患者の前頭葉の FA 値と慢性期の P300 との間に統計学的に有意な負の相関を認めた。さらに、受傷後早期における DTI 所見が、比較的軽度~中程度の TBI 患者の長期的な高次脳機能の予後指標となる可能性が示唆された。

本研究は拡散テンソル画像 (Diffusion tensor imaging : DTI) を用いて、軽度から中程度の急性期 TBI 患者の白質病変の検出及び急性期白質病変部位と慢性期における認知機能予後との相関関係を研究したものであるが、今後の診断精度の向上、治療の評価にも応用できる重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。