

氏名（本籍）	和田 哲也（岐阜県）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	甲第 904 号
学位授与日付	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Decreased Fractional Anisotropy Evaluated Using Tract-Based Spatial Statistics and Correlated with Cognitive Dysfunction in Patients with Mild Traumatic Brain Injury in the Chronic Stage
審査委員	（主査）教授 山口 瞬 （副査）教授 星 博 昭 教授 犬 塚 貴

論文内容の要旨

軽度外傷性脳損傷患者は脳損傷患者全体の約 80%を占め、その患者の一部は記憶・記銘力障害、注意障害、遂行機能障害、社会的行動障害などの認知機能障害を後遺している。しかし、軽度外傷性脳損傷例では認知機能障害の原因となる微小な白質損傷を通常 MRI で捉えることは困難であるとされてきた。近年、生体内の水分子の拡散現象を評価する拡散テンソル画像法（DTI）が発達し、白質線維に起因する水分子の拡散異方性が検出でき、特定の白質神経路の可視化や病的変化に関連した種々の指標の定量評価が可能となった。拡散異方性の強さを表す代表的な指標である fractional anisotropy（FA）を用いて、白質損傷を描出する試みがなされている。

本研究では通常 MRI にて異常所見を認めない慢性期の軽度外傷性脳損傷患者に DTI を施行し、FA 画像による白質損傷の描出と、その損傷部位と認知機能との関連性を tract-based spatial statistics（TBSS）を用いて明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

対象は交通事故による軽度外傷性脳損傷患者（受傷時 GCS15～13 点、意識障害 6 時間以内）で、認知機能障害を訴えて当院を受診し、通常 MRI にて明らかな異常を認めなかった 51 例である。受傷後 6 か月以上経過した慢性期に MRI（DTI）、神経心理検査（MMSE, WAIS-R）を施行した。また、年齢・性別分布を一致させた健常群 50 例を対照とした。1.5T MRI にて DTI 画像（single-shot SE-EPI; TR/TE/NEX=10000ms/80ms/4, b=0, 1000s/mm², MPG=6）を撮像し、DTI 画像処理は FMRIB Software Library を用いて FA map を作成し、TBSS にて統計画像解析を行った。各 FA 画像を nonlinear registration で位置合わせし、その FA 平均画像から skeleton を作成した。それに各被験者の FA 値を投影し、skeleton の領域の FA 値に対して voxel-wise に患者群と健常群との群間比較を行った。同様に TBSS を用いて患者群の FA 値と神経心理検査（MMSE, WAIS-R:FIQ）値との間で回帰分析を行った。回帰分析によって得られた関連部位の FA 値と神経心理検査値間の相関係数を SPSS によって解析した。なお本研究は実施に際し、被験者に研究の主旨・内容を十分説明し書面にて同意を得た。

【結果】

軽度外傷性脳損傷患者群は健常群に比べ、右上縦束、左上前頭回白質、右島白質、左脳弓で FA

値が有意に低下していた ($p<0.01$)。また、患者群では、右縁上回白質 ($r=0.38$)、左下縦束 ($r=0.48$)、右上頭頂小葉白質 ($r=0.43$)、右視放線 ($r=0.42$)、左中前頭回白質 ($r=0.29$)、右上前頭回白質 ($r=0.36$)、左小脳 ($r=0.39$)、右帯状束 ($r=0.15-0.24$)、右上後頭回白質 ($r=0.38$) において、MMSE 検査値と FA 値との間に有意な正の相関が見られた ($p<0.01$)。同様に、左島白質 ($r=0.39$)、右小脳 ($r=0.31-0.36$)、左小脳 ($r=0.33$)、右視放線 ($r=0.32$)、右上側頭回白質 ($r=0.32$)、左扁桃体白質 ($r=0.43$)、左側楔前部白質 ($r=0.39$)、右帯状束 ($r=0.31$)、右上縦束 ($r=0.32$)、右角回白質 ($r=0.32$)、右上後頭回白質 ($r=0.34$)、左楔状部白質 ($r=0.34$)、右下側頭回白質 ($r=0.32$)、レンズ核束 ($r=0.32$)、左紡錘状回白質 ($r=0.31$) において、WAIS-R の FIQ 値と FA 値と間に有意な正の相関が見られた ($p<0.01$)。なお、両神経心理検査と FA 値との間に負の相関がみられる白質部位は認められなかった。

【考察】

びまん性脳損傷患者の脳にみられる病理学的所見は多発性の軸索損傷であり、これらの損傷は特に脳梁、脳弓、内包、基底核部やその他脳内正中構造物に好発することが報告されている。軽度外傷性脳損傷患者の一部では脳に器質的損傷を有している可能性があり、その脳損傷の発生機序の主体はびまん性脳損傷によると考えられる。本研究では軽度外傷性脳損傷患者群の FA 値の有意な低下部位は右上縦束、左上前頭回白質、右島白質、左脳弓であり、これらの部位は従来、組織病理学的研究で報告されているびまん性軸索損傷患者における微小な白質神経線維の損傷部位と概ね一致していた。軽度外傷性脳損傷患者群において神経心理検査の結果と FA 値との間に有意な関係を有した白質領域が多数存在したことは認知機能が単一の神経路のみで成立しているのではなく、複数の白質神経路を基に構築されていることを示唆している。また、同様に軽度外傷性脳損傷患者群において FA 値の有意に低下した白質領域と FA 値が神経心理検査と有意に関係した領域が解剖学的に近傍であったことより、本研究で対象とした軽度外傷性脳損傷患者の高次脳機能障害は FA 値の有意な低下を示した白質神経線維の損傷と関連していることが強く示唆された。

【結論】

本研究では通常の MRI で脳損傷を描出できない慢性期軽度外傷性脳損傷患者に対しても、DTI から作成した FA 画像を TBSS による統計画像解析法を用いることにより、白質線維の損傷を描出することが可能であることを示した。また、それらの白質線維の損傷が軽度外傷性脳損傷患者の認知機能障害に関与している可能性を示した。

論文審査の結果の要旨

申請者 和田哲也は、通常の MRI では異常が認められない軽度外傷性脳損傷患者に対して、拡散テンソル画像法を施行し解析を行った。その結果、脳内の多領域において特定の白質線維束に損傷があることを示した。さらにこれらの部位が認知機能障害に関与する可能性を示した。本研究の成果は、外傷性脳損傷の画像診断に新たな知見を加えるものであり、脳病態学の発展に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

Tetsuya Wada, Yoshitaka Asano, Jun Shinoda: Decreased Fractional Anisotropy Evaluated Using Tract-Based Spatial Statistics and Correlated with Cognitive Dysfunction in Patients with Mild Traumatic Brain Injury in the Chronic Stage
Am J Neuroradiol 33, 2117-22 (2012)