

氏名（本籍）	伊 東 慶 一（愛知県）
学位の種類	博 士（医学）
学位授与番号	甲第 1050 号
学位授与日付	平成 29 年 5 月 17 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	<b>Differences in brain metabolic impairment between chronic mild/moderate TBI patients with and without visible brain lesions based on MRI</b>
審査委員	（主査）教授 山口 瞬 （副査）教授 塩入 俊樹 教授 岩間 亨

## 論文内容の要旨

### 【緒言】

外傷性脳損傷（traumatic brain injury：TBI）の中で軽度から中等度の症例（mild/moderate TBI）では速やかに身体状況が回復し、一見、明らかな神経脱落症状を認めない状態になっている場合が多い。しかし、急性期には気付かれなかった記憶障害、注意障害、遂行機能障害および社会行動障害等の高次脳機能障害により、慢性期において日常生活や社会生活に支障を来している事例にしばしば遭遇する。このような症状は脳の損傷が原因と考えられるが、慢性期の MRI によって必ずしも全ての症例に脳の器質的損傷の存在を証明できるわけではない。外傷に起因する脳の器質的病変が認められる症例と認められない症例で、脳糖代謝がどのように違うのかは十分に解明されていない。本研究では、mild/moderate TBI 患者を、慢性期の MRI で、脳の器質的病変が認められた群と認められなかった群に分け、FDG-PET ( $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography) による脳糖代謝にどのような特徴や違いがあるかを検討した。

### 【対象】

交通事故による頭頸部・顔面への外傷から 6 ヶ月以上が経過した慢性期において高次脳機能障害の後遺が疑われ、2004 年 11 月から 2010 年 5 月に木沢記念病院脳神経外科を受診した mild/moderate TBI 患者 243 例のうち、MRI 上、外傷に起因する脳の器質的病変が 3 mm 以上の大きさのもの、又は年齢が 20 歳未満あるいは、60 歳以上の 153 例を除外した 90 例を本研究の対象とした。

### 【方法】

患者を通常の MRI 画像 (fluid-attenuated inversion recovery, T2\*-weighted imaging) と DTI (diffusion tensor imaging) 画像より作成した FA-SPM map (fractional anisotropy images analyzed by statistical parametric mapping) の両者又はどちらか一方で器質的病変 (<3mm) が認められた群 (A 群：50 例、男性 33 例、女性 17 例、平均年齢  $37.9 \pm 16.9$  歳) と認められなかった群 (B 群：40 例、男性 24 例、女性 16 例、平均年齢  $37.6 \pm 11.2$  歳) の 2 群に分け、更にそれぞれの群を mild TBI 群 (A-1 群：4 例、B-1 群：16 例) と moderate TBI 群 (A-2 群：46 例、B-2 群：24 例) に分けた。MRI 撮像後 2 週間以内に神経心理学検査 (HDS-R, MMSE, WAIS-III, WMS-R) と FDG-PET を行った。神経心理学検査の結果は 2 群間で two-sample *t*-test を行い解析した。FDG-PET の評価は SPM8 を用いて各群間及びコントロール群 75 例 (20~60 歳までの男女、平均年齢  $34.7 \pm 15.3$  歳) との間で画像を統計学的に比較解析した。

### 【結果】

神経心理学検査では A 群、B 群ともに低値を示したが [A 群：HDS-R  $24.5 \pm 5.0$ , MMSE  $26.7 \pm$

3.6, WAIS-III (FIQ 80.1 ± 18.1, VIQ 80.4 ± 16.2, PIQ 83.0 ± 18.5), WMS-R(一般的記憶 92.1 ± 16.6, 言語性記憶 93.5 ± 18.7, 視覚性記憶 91.3 ± 17.8, 遅延再生 89.9 ± 19.6, 注意/集中 93.2 ± 13.8), B群: HDS-R 25.7 ± 4.3, MMSE 27.4 ± 2.5, WAIS-III (FIQ 86.9 ± 18.6, VIQ 87.4 ± 17.8, PIQ 89.2 ± 19.2), WMS-R(一般的記憶 94.6 ± 18.7, 言語性記憶 94.2 ± 18.0, 視覚性記憶 97.2 ± 15.2, 遅延再生 94.6 ± 18.0, 注意/集中 89.2 ± 14.7) ], 両群間に有意な差は認められなかった。FDG-PETにおいて, A群はコントロール群より, 帯状回, 視床内側で糖代謝が低下していた (p<0.05)。また, B群より視床内側で糖代謝が低下していた (p<0.05)。A群はコントロール群と比較して頭頂葉, 後頭葉で糖代謝の有意な亢進を認めた (p<0.05) が, B群との比較では脳糖代謝の亢進部位は認められなかった。B群はコントロール群と比較して糖代謝に有意な違いは見られなかった。

A-1群, B-1群, コントロール群の間には糖代謝の有意な違いは認められなかった。A-2群はコントロール群と比較して, 左眼窩回と帯状回と右視床で糖代謝の有意な低下 (p<0.05) が, 頭頂葉と後頭葉で糖代謝の有意な亢進 (p<0.05) が認められた。また, A-2群では B-2群と比較して, 左眼窩回で糖代謝の有意な低下が認められた (p<0.05) が, いずれの部位においても糖代謝の亢進は認められなかった。B-2群はコントロール群と比較して糖代謝に有意な違いは見られなかった。

#### 【考察】

高次脳機能障害が出現するメカニズムには様々な要因が考えられる。MRIにて明らかな器質的損傷が認められる群での糖代謝の変化は, 一次損傷により生じた機能障害に加え, 損傷部位における神経伝導や神経伝達の障害により二次的に生じた機能障害や変化を反映しており, それらが高次脳機能障害の要因となっている可能性がある。一方, 本研究において, MRI上, 明らかな器質的脳損傷が認められない群は, 神経心理検査結果で低値を示したが, コントロール群と比較して有意な脳糖代謝の変化を示さなかった。器質的脳損傷が認められない症例における高次脳機能障害が, 明白な器質的脳損傷のある症例の場合と異なる機序で引き起こされている可能性が示唆された。また, mild TBIのような軽症例では器質的脳損傷がある症例でも脳糖代謝に有意な違いは認めず, moderate TBIでは有意な糖代謝の変化が認められたことから, 受傷時の神経損傷の部位の違いや神経損傷の程度を反映して, 糖代謝に影響を与えている可能性が示唆された。

#### 【結論】

慢性期に高次脳機能障害が疑われた mild/moderate TBI 症例に対する PET を用いた脳糖代謝の評価は, 脳の機能的な障害の有無の判定に加えて, 高次脳機能障害の原因となっている病態の推定に有用な検査になりうると考えられた。

#### 論文審査の結果の要旨

申請者 伊東慶一は, 慢性期に高次脳機能障害が疑われた軽度～中等度の外傷性脳損傷患者の中から, MRI で 3 mm 未満の微小な器質的損傷が検出された群と器質的損傷が検出されなかった群を抽出し, それらの群における脳糖代謝を FDG-PET のデータを使い解析した。その結果, 器質的損傷が検出された群では, 器質的損傷が検出されなかった群と比べ, 糖代謝が有意に低下している脳領域があることを見出した。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, 画像診断学および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]

1. Keiichi Ito, Yoshitaka Asano, Yuka Ikegame, Jun Shinoda : Differences in brain metabolic impairment between chronic mild/moderate TBI patients with and without visible brain lesions based on MRI

BioMed Research International Volume 2016, Article ID 3794029, 8 pages (2016).

2. Keiichi Ito, Yoshitaka Asano, Yuka Ikegame, Jun Shinoda : Corrigendum to “Differences in brain metabolic impairment between chronic mild/moderate TBI patients with and without visible brain lesions based on MRI”  
BioMed Research International Volume 2017, (in press).