

Trail Making Test 遂行時の脳内賦活領域についての 機能的 MRI による検討

—健常日本人における検討—

学位論文内容の要旨

【緒言】近年、脳機能画像を用いた検査法が開発され、高次脳機能も徐々に解明されつつある。中でも機能的磁気共鳴画像法 functional magnetic resonance imaging (fMRI) は、高速撮影法 echo planar imaging (EPI) を備えた 1.5 テスラ (T) の MRI 装置があれば撮像でき、非侵襲的であること、ミリメートル単位の空間分解能があることから、脳機能研究に広く用いられている。また、様々な疾患における fMRI 研究が行われており、特に HIV 脳症の早期発見や治療効果の評価、経過観察などにも有用と考えられる。そこで我々は、将来本邦で HIV 陽性患者群対象の臨床研究へ応用するための予備的研究として、Trail Making Test (TMT) をタスクとして応用した fMRI について日本人健常成人を対象に検討した。

【対象と方法】1. 対象 日本人健常成人 16 名、年齢 20-44 歳 (平均年齢 26.1 歳、中央値 26 歳、標準偏差 6.3)、男性 11 名、女性 5 名、全員右利きであった。MRI の禁忌がなく、神経学的異常および精神医学的異常のない者を対象とした。

2. 認知機能障害のないことを確認するために、机上の認知機能検査として日本版ウェクスラー記憶検査法 Wechsler memory scale-revised (WMS-R) を用いて数字の順唱・逆唱、視覚性記憶範囲検査、言語性対連合学習および視覚性対連合学習を行い、他に聴覚的連続加算検査 paced auditory serial addition test (PASAT)、符号数字モダリティ検査 symbol digit modalities test (SDMT)、TMT の日本語版パート A およびパート B を行った。一般知能検査としてレーヴン色彩マトリックス検査 Raven's coloured progressive matrices (RCPM) を行った。

3. 課題 1) 手続き: 被験者に 1-20 までの数字が無作為に表記された図を提示し、1 から順番に目で探索させるものを課題 A、1-10 までの数字と五十音順の「あ」から「こ」までのひらがなを無作為に表記した図を提示し、数字とひらがなを交互に 1 から「こ」まで探索させるものを課題 B とした。課題 A の図を固視するセッションを R1、課題 B の図を固視するセッションを R2 とした。

2) タスクデザイン: 1 セッション 24 秒を 12 セッション行うブロックパラダイムとした。各セッションの呈示順はランダム化しカウンターバランスをとった (A-B-R1-B-A-R2-A-B-R1-B-A-R2)。各セッションでは 2 秒間の指示画面に引き続き課題の図を 22 秒間提示した。

4. 撮影 MRI 装置は 1.5 T の GE 社製 Signa Echo Speed を使用した。fMRI の測定には EPI にて echo time (TE) = 40.0 ms、repetition time (TR) = 3000 ms、flip angle = 90 deg、slice thickness = 4 mm、slice gap = 1 mm、field of view (FOV) = 240 mm、matrix = 64 × 64、20 axial slices の条件で撮影した。

5. 解析 測定データを MATLAB (The Math Works, USA) 上で動作する Statistical parametric mapping 2nd Edition (SPM2) (Welcome Department of Cognitive Neurology,

UK) を用いて解析をおこなった。Realignment、Normalization、Smoothing を行ってから条件間の検定を行った。その後、被験者 16 人の個人の統計画像から group analysis を行った ($p < 0.001$, cluster size > 10 voxels)。検出された賦活領域を Talairach Client (The Research Imaging Center of the University of Texas Health Science Center San Antonio, USA) にて同定した。

【結果】机上の認知機能検査の結果はいずれも健常日本人の標準範囲内であった。課題 A 遂行時と固視時 (R) の差分 (A-R) では、左上頭頂小葉 (Brodmann's area: BA7)、左中前頭回 (BA9)、左上後頭回 (BA19) が検出された。他に右楔前部 (BA7)、左中後頭回 (BA18)、左前頭葉内側 (BA6)、左中心前回 (BA6) への賦活がみられた。課題 B 施行時と R の差分 (B-R) については、右下頭頂小葉 (BA7)、左楔前部 (BA19) に賦活が見られ、さらに左中側頭回 (BA22)、左角回 (BA39)、左下側頭回 (BA21)、左右上側頭回 (BA22, 38)、左右中側頭回 (BA21, 22) にかけての領域が検出された。課題 A から課題 B の差分 (A-B) では、右上頭頂小葉 (BA7) に賦活がみられ、次に左中前頭回 (BA9)、左前頭葉内側 (BA6)、左中心前回 (BA6)、左楔部 (BA17) が賦活されていた。課題 B から課題 A の差分 (B-A) では、右楔前部 (BA7)、左上頭頂小葉 (BA7)、左上側頭回 (BA22)、右角回 (BA39) への賦活がみられ、他に左上前頭回 (BA9) や左前頭葉内側 (BA10) への賦活もみられた。

【考察】眼球運動に関連した領域は A-B および B-A で相殺されると考えたが、これらの領域について A-R のみならず A-B で賦活されている一方で B-R では賦活はみられなかった。これは R において眼球運動が生じていた可能性を示唆している。A-B および B-A において左右の上頭頂小葉が強く賦活されていたことは、視覚探索や数字の認識に関連した賦活と考えて矛盾しない。A-B で左中前頭回 (BA9) が、B-A で左中前頭回 (BA9) が賦活されており、課題遂行に前頭葉機能に関連していることを示唆している。課題 B ではひらがなと交互に数字に注意を向けるため、課題 A に比べてより強く数字に集中することになったと推測できる。そのことにより B-A では図形としての文字情報の入力や音としての想起によって上側頭回から角回にかけての領域が賦活されと考えられた。先行研究における B-A での賦活領域は、機能的な領域に注目して比較すれば本研究とほぼ同様の結果であり、本研究で行った課題に関連した賦活領域は TMT 課題遂行によるものと考えて矛盾はなかった。課題遂行の正誤判定のためにはさらなる工夫の必要性はあるものの、我々の方法で十分に前頭葉機能の評価が可能であり、今後、日本人患者を対象とした臨床研究においても応用可能と考えられる。

【結語】

1. TMT を課題としたブロックデザインでの fMRI 研究で、working memory を担っていると考えられている前頭前野背外側部の賦活を認めた。
2. 前頭前野背外側部以外には、上頭頂小葉、上側頭回から角回にかけての領域、中前頭回後方から中心前回にかけての領域に賦活を認め、いずれも課題遂行において矛盾しない領域であった。
3. 本研究での実験デザインは十分に前頭葉機能の評価可能であり、今後本邦で患者群を対象とした臨床研究において応用可能と考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 浅 香 正 博

副 査 教 授 本 間 さ と

副 査 教 授 岩 崎 喜 信

学 位 論 文 題 名

Trail Making Test 遂行時の脳内賦活領域についての 機能的 MRI による検討

—健全日本人における検討—

健全日本人を対象に Trail Making Test (TMT) を機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) のタスクとして応用し前頭葉機能を評価した。その結果は、前頭前野背外側部 (DLPFC) の賦活とともに、課題 A から課題 B の差分では眼球運動に関連した領域に賦活が見られ、課題 B から課題 A の差分では側頭回から角回にかけての文字の視覚的認識に関わる領域に賦活が見られた。これらの結果は欧米での先行研究とほぼ同様であり、本邦での臨床研究への応用が期待されるものであった。

公開発表では、学位論文内容発表の後、副査本間さと教授より fMRI の測定原理であるヘモグロビン (Hb) の磁性変化について分子構造の変化との関連について、賦活された脳局所の血流変化が生じる理由について、TMT が HIV 脳症の初期症状を捉えることの根拠についての質問があり、申請者は oxy-Hb から deoxy-Hb に変化した際に不対電子を持つため磁性が反磁性体から常磁性体へと変化する事、脳局所が賦活された場合には血流変化により常磁性体である deoxy-Hb の相対的な減少により MR 信号が上昇すると述べ、また、先行する酸素消費による血中の酸素濃度の低下がシグナルとなって、その領域の血管の拡張が生じると考えられると述べた。さらに申請者は、HIV 陽性者を対象とした欧米の研究結果を引用して、他の神経心理学的検査では正常範囲であっても TMT のパート B については成績の低下が報告されていることから、HIV 脳症での感度が高く、そのため HIV 脳症の中でも緩徐進行タイプの早期発見について有用であると考えていると回答した。

次いで、副査岩崎喜信教授より TMT を用いた fMRI では、HIV 感染を診断するための方法ではなく、HIV 陽性患者での脳の異常を早期に発見するための方法であるという認識でよいか、HIV 感染症に対する治療について、感染が判明したら fMRI などを行うよりも前に治療を行えばよいのではないのか、TMT を筆記で行う場合と筆記で行わない場合の違いについて、同様の実験を脳磁図 (MEG) では行えないのかとの質問があり、申請者は、本研究を臨床応用する場合には、HIV 陽性であることが判明している者を対象として、一般的な検査では検出できないような早期に HIV 脳症を発見しようと期待していること、また抗ウイルス療法については生涯内服を継続する必要があり長期的副作用の問題があるため、現在は治療開始を可能な限り遅らせるのが一般的であること、初期の HIV 脳症は可逆的であり、fMRI で早期に異常が発見された場合には、治療時期を早める根拠となる可能性があることと述べた。課題遂行方法の差異については、先行研究での実験方法を引用し、実験方法が異なる場合にも結果には差異がなく、課題に用いる前頭葉機能に違いはないと回答した。

さらに岩崎教授からは健常者を対象としたパイロット的な研究に終わらずに臨床研究をぜひとも行うべきであるとの意見が述べられ、将来 HIV 陽性患者を対象として研究を継続する予定があるかとの質問があり、申請者は、自分自身が行うことが困難であったとしても将来本研究が臨床研究へ応用されることを期待したいと回答した。

主査浅香正博教授から実験結果に対する加齢による影響についての質問があり、申請者は、TMT は加齢により成績が低下するため、臨床応用する場合には患者群と健常者群では年齢をマッチさせる必要があると回答した。さらに浅香教授から他の神経疾患や精神疾患での結果への影響があると思われるが次なるステップはどのように考えているかとの質問があり、申請者は可能であればまずは HIV 陽性者を対象に研究を行いたいが、他の神経疾患、精神疾患での応用も可能と考えていると回答した。

フロアより、DLPFC が賦活された場合にその部位の神経細胞は何を行っているのかとの質問があり、申請者は神経細胞レベルでの基礎研究についての知識がなく脳局所で電気刺激の発生によって個々の神経細胞が活性化していると認識しているレベルであると回答した。

この論文は、TMT を応用した fMRI 研究において、初めて日本人での基礎的データを示した点で高く評価され、今後、日本人患者を対象とした臨床研究への応用が期待される。

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併せ申請者が博士（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。