

Study of Brain Imaging of Respiratory Overloads Using Positron Emission Tomography and 18Fluorine-2-deoxyglucose (18FDG) (ポジトロン断層撮影とF-18フルオロデオキシグルコース (18FDG)を使用した呼吸器系への負荷時の脳画像に関する研究)

著者	Targino Rodrigues dos Santos
号	270
発行年	2003
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/12967">http://hdl.handle.net/10097/12967</a>

氏名(本籍)	タルジーノ ホドリゲス ドス サントス Targino Rodrigues dos Santos (ブラジル)
学位の種類	博士(情報科学)
学位記番号	情 博 第 270 号
学位授与年月日	平成 15 年 9 月 11 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科、専攻	東北大学大学院情報科学研究科(博士課程)人間社会情報科学専攻
学位論文題目	ポジトロン断層撮影と F-18 フルオロデオキシグルコース(18FDG)を使用した呼吸器系への負荷時の脳画像に関する研究
論文審査委員	(主査) 東北大学教授 飛田 渉 東北大学教授 伊藤 正敏 東北大学教授 井樋 慶一 東北大学助教授 大原 秀一 (医学系研究科)

## 論文内容要旨

### 1- Introduction

The main role of respiration is to exchange oxygen and carbon dioxide through the lung. Respiration is controlled involuntarily by medullary respiratory centers in the pons and voluntarily through the motor cortex. It also has an intimate relation to emotions.

Dyspnea, shortness of breath or a subjective discomfort of breathing, usually associated with cardio-pulmonary diseases, occurs even in normal conditions during intense physical exertions such as exercise or loaded breathing, or at high altitude. Physiological perspectives concerning sensation of dyspnea and loaded breathing have been extensively studied. However, the behavior of the brain under dyspnea has not been fully evaluated. Recent development of brain imaging techniques has been enabled to visualize brain function related with respiration with and without respiratory loads.

Previous studies using PET that contrasted the relative rCBF (regional cerebral blood flow) changes between the loaded and unloaded breathing showed considerable activations in the inferior parietal cortex, prefrontal cortex, midbrain, basal ganglia and other cerebellar sites, with less activations in the primary

sensorimotor cortex. These findings suggested that there was a pattern of motor behavioral response to the uncomfortable sensation when inspiration was impeded.

## 2- Purpose

The aim of this study was to examine activation and deactivation sites of the brain during resistive inspiratory loaded breathing lasted for 30 minutes in normal volunteers as well as in subjects with sensation of dyspnea caused by pulmonary emphysema and near fatal asthma, i.e. cases of COPD, by using a brain imaging technique, PET and a statistical parametric mapping technique.

## 3- Subjects and Methods

Twenty-eight male *normal volunteers*, mean age 30.2 years (SD 8.6), were divided into three groups: *control group* (without resistance), *group 30* (mild inspiratory resistance of 30 *cm of water per liter per second (cm/L/sec)*), *group 70* (moderate inspiratory resistance of 70 *cm/L/sec*). Nine patients with *Chronic Pulmonary Disease*, mean age 54.2 years (S.D. 18.9), were divided into two groups: *group PE* (patients with pulmonary emphysema) and *group NFA* (patients who experienced at least one time of near fatal asthma attack). PET studies were carried out by injecting 197.2 MBq (SD 68.7) of fluorine-18 (<sup>18</sup>F)-labeled fluorodeoxyglucose (FDG) after one minute of applying the inspiratory resistance (groups 30 and 70), which lasted for 30 min or during resting breathing, in the case of the control group (without resistance) and the group PE and the NFA.

Image processing and statistical analyses were carried out using a statistical parametric mapping software, SPM99 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, University College London, UK) implemented in MatLab (Mathworks, Inc., Sherborn, MA). This procedure included anatomical standardization of subject's brain images to match the standard PET template (FDG template of SPM99). The spatially transformed images were smoothed using a 13x13x12 mm at full width half maximum (FWHM) 3D-Gaussian Kernel. The group comparisons of images were made using analysis of variance (ANOVA) and Student t-test adopting the threshold of significance at  $p < 0.001$ , uncorrected for multiple comparisons.

#### **4- Results**

In the present study, we recognized not only activations but also deactivations in the brain of normal subjects during induction of relatively chronic dyspnea by the inspiratory resistive loading as well as in the brain of patients suffering from emphysema and near fatal asthma. The main activated sites were in the superior frontal gyrus, inferior frontal gyrus and middle temporal gyrus. Particularly, the bilateral orbital gyrus were strongly activated. The deactivated sites were in the left precuneus, the right middle frontal gyrus, the left superior parietal lobule and the parietal-occipital association areas.

#### **5- Conclusion**

Respiratory distress activated the motor area, frontal lobe and temporal pole bilaterally. These areas could be related to respiratory controls and emotion. Extensive reduction in brain metabolism was found in the posterior part of the brain including the parietal lobe.

The frontal lobe activation is probably related with emotion and will. Extensive reductions in brain metabolism were found in the posterior parts of the brain including the parietal lobe.

## 論文審査の結果の要旨

我が国の最近の報告によると、非可逆的気流制限を特徴とする慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: COPD)の発生頻度は40歳以上で8.5%といわれ、欧米に匹敵する高い発生率である。COPDの初期症状は労作時の息切れ、いわゆる呼吸困難であるが、病状の進行とともに安静時にも呼吸困難を感じるようになる。かかる呼吸困難は脳によって認識される。その際、脳組織の活動に種々の変化が起こりうる。しかしながら、これまで呼吸困難時において脳内の如何なる部位に如何なる変化が起こるかは未だ明らかにされていない。本論文では第一に健常者においてF18でラベルされた fluorodeoxyglucose(FDG)を用いた positron emission tomography(PET)により、呼吸筋に吸気抵抗負荷を与えたときの脳局所に於けるグルコース代謝を検討し、吸気抵抗負荷時の呼吸困難と脳局所グルコース代謝との関係を検討した。第二に、安静時(非負荷時)においても呼吸困難が強い高度肺気腫患者(pulmonary emphysema, PE)および喘息発作時に呼吸困難を感知し難い致死的喘息患者(near fatal asthma, NFA)の非発作時の脳局所グルコース代謝を検討した。PETにおける脳画像の定量的評価には統計学的画像診断法の一つである statistical parametric mapping (SPM)を用いている。この研究は、呼吸筋に負荷がかかる呼吸器疾患における脳における呼吸困難の感知部位を同定しようとした研究で全編12章よりなる。

第1章は本論文の要旨であり、目的、方法、対象、結果、結論を簡潔に述べている。

第2章は緒言であり、呼吸困難とPETに関するこれまでの世界的研究成果について述べている。先行研究は短時間の呼吸器への負荷時の血流分布を検討した報告であり、呼吸困難を比較的長い時間誘発した時の成績ではないこと、また脳組織における代謝過程を反映したものでないことなどの問題点をあげ、本研究の重要性を論じている。

第3章は目的である。

(1) 健常者を対象として、呼吸筋負荷時の呼吸困難発生時における脳グルコース代謝の変化を脳活動亢進部位、脳活動抑制部位の両面から検討すること。

(2) 臨床例として、安静時に呼吸困難を感じない高度肺気腫患者及び重症発作時に呼吸困難を感じ難い致死的喘息患者についてグルコース脳代謝の変化を脳活動亢進部位、脳活動抑制部位の両面から検討することの二つの目的を述べている。

第4章では背景として本研究を遂行するにあたって必要な方法であるPET及びFDGについての概要とその原理について述べている。

第5章では対象と方法を述べている。本研究は本学医学部倫理委員会に承認されたものであることがこの章に記載されている。

第6章では本研究に採用された統計処理法、統計学的画像診断法について述べている。

第7章では次のような結果を述べている。

(1) 健常者に吸気抵抗を負荷するとボルグスケールで評価した呼吸困難が容量依存性に増加した。

(2) 健常者において呼吸筋負荷による呼吸困難時には非負荷のコントロール時に比べ、脳代謝が亢進する部位と脳代謝の抑制される部位が認められた。

(3) 肺気腫及び致死的喘息においても脳代謝亢進部位と抑制部位が見られ、定性的に健常者の反応と類似していた。

第8章は考察であり、方法論と臨床応用に分けて述べている。

第9章では結論を述べている。

第10章では謝辞を述べ、11章には引用文献を挙げている。

第12章では、補足として本研究に採用したグルコース代謝の定量化についての数学的モデルについて説明している。

以上要するに本論文は、健常者の呼吸筋に負荷がかかった時、脳グルコース代謝は亢進する部位がある一方、低下する部位が存在することを明らかにした。更に、重症の肺気腫患者及び非発作時の致死的喘息でも程度の差はあるものの、脳に於ける類似の反応が見られることを明らかにした。方法論も含めて、脳の認知機能を新しい観点から追求し、呼吸困難と脳活動との関連を明らかにしようとした論文であり、呼吸困難の機序の解明の点で、情報科学の発展に寄与するところが大なるものと思われる。

よって、本論文は博士(情報科学)の学位論文として合格と認める。