

平成 30 年 5 月 16 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10289

研究課題名(和文) MRIによる非侵襲的脳循環代謝測定およびバイオマーカーによる脳卒中リスク評価法開発

研究課題名(英文) Noninvasive investigation of cerebral blood flow, metabolism, and risk for stroke using MR imaging and biomarker

研究代表者

井上 敬 (Inoue, Takashi)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：70326651

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：MRIによる非侵襲的脳循環代謝評価法および脳卒中危険因子に関する研究を行った。これまで、放射性同位元素の使用や動脈血採血などの侵襲的手技のみが臨床応用されていた。今回主に脳卒中などの脳血管障害症例を対象に、MRIを用いる事により、脳循環代謝を完全非侵襲に評価する手法を開発した。さらにその臨床応用として、血行再建術後の合併症予測を行うことに成功した。さらに、MRIなどの画像診断を行わずに、血液中のバイオマーカーを測定することにより、脳卒中診断、1ヶ月後の転帰予測を行う手法を開発した。

研究成果の概要(英文)：Non-invasive investigation for cerebral blood flow, metabolism, and risk factor using by MR imaging and biomarker were newly developed. Only invasive methods have been sullied for cerebral blood flow and metabolism analysis. Our newly developed methods could clarify the adverse events after cerebrovascular reconstructive surgery. We newly found the biomarker to diagnose the stroke and estimate the outcome at one month later.

研究分野：脳神経外科

キーワード：MRI 脳卒中 脳循環代謝 早期診断 非侵襲的 転帰予測 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

本邦において脳血管性障害は死亡原因の4位を占め、要介護原因の常に第1位である。現状では発症後に脳神経外科手術が施行される場合も多いが、その適応・有効性・神経損傷後回復過程メカニズムに関しての科学的な解明は今なお進んでいない。近年画像診断装置が発達し、特にMRIを用いることにより、単に解剖学的情報のみならず、脳循環、脳代謝、神経細胞機能・神経線維障害程度までも定量的に評価することが可能となった。応募者はこれまでMRI、特に超高磁場装置による脳神経外科臨床応用に関する研究を行ってきた。通常のMRI画像では困難な腫瘍悪性度予測を拡散テンソル画像で評価可能であることを示した。また、MRIによる脳循環予備能評価はPETに準ずる精度であることも証明した。しかし、国内においてもMRI装置の普及は未だ一部の大病院に集中しており、ましてや夜間等の緊急時にも使用できる施設は限られている。そこで、今回申請した研究では、脳血管性障害における脳循環代謝を画像診断で非侵襲的に診断する手法を開発すること、および血液検査にて脳卒中診断・転帰予測を行うことが可能であるかどうかと着想するに至った。

2. 研究の目的

まず、脳主幹動脈閉塞症例において、脳循環動態を造影剤や放射性同位元素を用いずに定量的に評価する手法を開発することを目的とした。具体的には、灌流強調画像(PWI)は従来より用いられていた造影剤を使用した方法に加え、Flow-sensitive attenuated inversion recovery (FAIR)法という、特殊なシーケンスを用いることにより、完全非侵襲的に評価する手法を開発することとした。FAIR法はスピラベリング法の一種で、選択的・非選択的反転パルスを用いることにより、造影剤を使用せずに脳血流量が評価可能となる。さらに独自の手法として、信号変化をblock circulant deconvolution法で解析することにより脳血流量・平均通過時間の定量的解析も可能となると考えた。ついで、BOLD法を応用することにより、MRIでは従来不可能とされていた酸素摂取率(OEF)定量解析法を開発する。次の段階ではMRSによる脳代謝を評価する手法を確立する。MRSでは代謝産物のピーク面積を解析することにより、腫瘍性病変の診断に有用であることはすでに報告されている(井上業績:23)しかし、定量的評価には様々な問題があり、その評価法は確立されていない。今回の研究では、MRSピークの温度による変化に着目した。MRSピークは温度により信号出現位置が変化することが知られている。これを利用することにより、脳循環動態と脳代謝との関係を定量的に評価する手法を確立する。すなわち、脳主幹動脈閉塞症例では脳循環が低下しているが、代謝が維持されている場合、

脳温が上昇すると考えられる。さらに最終的には、臨床例において、手術前後に経時的にMRIにて脳循環動態変化、脳代謝変化を評価することにより、手術適応、患者転帰に寄与する因子を解明する。

また脳卒中診断そのものにおいて、MRI等の画像診断を用いず、血液検査にて診断しうるバイオマーカーを探索することも目的とした。さらに、急性期に行った採血データをもとにその後の転帰を予測可能か否かも検討した。

3. 研究の方法

初年度は健常ボランティアを中心に、撮像条件の最適化を検討した。撮像方法は従来法である造影剤を用いたMRI灌流画像を中心に、本研究で開発するスピラベリング法・脳温MRSを施行した。初年度から次年度は脳主幹動脈閉塞症例に対し、脳循環代謝評価を行い定量性の検討を追加した。最終年度には、脳主幹動脈閉塞症例の経過観察のデータを追加し、転帰予測に関して検討した。

MRI装置は現有する超高磁場MRI研究施設の3.0Tesla MRI装置を使用した。初年度はまず慢性期症例における検討を第一に行った。MRIで測定した脳血流量、脳血液量、酸素摂取量、脳温とSPECTで測定した脳血流量、脳循環予備能を評価するための最適条件を検討した。現有する頭部コイル・表面コイルを用い、まずは健常ボランティア症例において、アーチファクトを最小限に抑えかつ必要な解像度を確保するための最適条件を決定した。脳主幹動脈閉塞症例では責任血管支配領域にROIをおき、上記測定値を計測した。また、脳梗塞症例での撮像も本年度中に開始する。急性期から慢性期にかけての脳血流量・脳血液量を新しく開発するblock circulant解析によるFAIR画像にて定量的に評価した。手術症例はMRS温度測定による脳代謝評価も併せて行い、術前後の比較検討も行った。

平成28年度以降は平成27年度の知見を元に、経時的な変化の検討および手術症例での経過観察、脳卒中発症症例での検討を加えた。これまでの報告では、OEFが上昇している症例では脳卒中再発率は有意に高く、外科的血行再建術により、その頻度を減少させるとされている。今回の研究では、MRIでもとめたOEFおよび新たに開発する予定のFAIR法による脳血流量上昇と、脳卒中再発率との検討を行った。また、脳代謝は加齢により減少することが知られているが、外科的血行再建術により、脳代謝が改善するか否かは異論がある。今回の研究では、MRS温度変化を経時的に測定することにより、脳代謝変化を個々の症例で定量的に解析可能である。これまでの予備実験で、周辺部脳血流の低下した脳動静脈奇形症例で、脳代謝が改善した可能性を示唆する所見を見いだした。本研究において、多数例を検討することにより、脳代謝改善があり

得るか否か検討した。

ついで、血液バイオマーカーで脳卒中診断・転帰予測を予想するために、脳卒中発症 24 時間以内、3 日目、7 日目、1 ヶ月目に静脈血を採取した。対象は発症時期の明確な脳卒中症例とした。対照として未破裂脳動脈瘤および無症候性頸部頸動脈狭窄症例とした。バイオマーカーの候補としては血管内皮に存在する酸化 LDL レセプターを候補とした。

4. 研究成果

脳血管障害における脳循環代謝を完全非侵襲に評価する手法を開発すべく、研究を行った。従来の核医学的手法との比較を行いながら、超高磁場 MRI による脳循環および脳代謝定量解析法を検討した。最終的に脳血流量を定量的に評価する手法として flow-sensitive attenuated inversion recovery 法の臨床応用を行った。術前後評価および経過観察を中心に研究を行った。頭蓋外内血行再建術を施行した症例において、過灌流状態となっていることを、本研究で開発した完全非侵襲脳血流測定法で確認することができた。これは、従来の放射性同位元素を使用した手法と同等の精度を有することを確認した。さらに脳代謝測定としては、MRS の定量解析を進めた。MRS ではエコー時間を変更することにより様々な脳代謝産物が測定されるが、脳血管性障害において、重要と思われる代謝産物としては、コリン、クレアチン、アスパラテートに注目した。本研究ではさらに、脳温測定を脳卒中症例に応用し、その臨床的有用性を確認した。脳梗塞急性期症例を中心に、脳温変化と脳浮腫・脳代謝との関係が明らかになった。脳温は脳梗塞超急性期では低下し、その後徐々に上昇に転ずるが、脳浮腫が軽度な症例では 2 度以内であった。脳浮腫が急速に進行する症例では、脳温は 2 度以上急速に上昇することが明らかとなった。これらのデータは本研究で開発した完全非侵襲脳代謝測定法において、はじめて明らかとなった。

脳卒中診断バイオマーカーとしては、脳出血症例において、酸化 LDL レセプターが早期より上昇していた。脳梗塞症例では対照群と有意差を認めなかった。このことにより、本バイオマーカーは脳出血診断の候補として有望であると思われる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 11 件)

1 Omodaka S, Endo H, Niizuma K, Fujimura M, Endo T, Sato K, Sugiyama SI, Inoue T, Tominaga T: Circumferential wall enhancement on magnetic resonance imaging is useful to identify rupture site in patients with multiple cerebral aneurysms.

Neurosurgery 2018; 82: 638-644.

10.1093/neuros/nyx267 査読あり

2 Sato K, Shimizu H, Inoue T, Fujimura M, Endo H, Tominaga T: Temporal and spatial changes in cerebral blood flow during management for preventing delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Serial semiquantitative analysis. Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association 2017;26:2027-2037. 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.006 査読あり

3 Ishida T, Inoue T, Fujimura M, Shimoda Y, Ezura M, Uenohara H, Tominaga T: Endoscopic third ventriculostomy for hydrocephalus in a patient with klippel-feil syndrome: A case report. Clin Case Rep 2017;5:1344-1347. 10.1002/ccr3.1063 査読あり

4 Inoue T, Endo H, Fujimura M, Ezura M, Uenohara H, Tominaga T: Risk factors for postoperative meningitis in patients with subarachnoid hemorrhage undergone clipping surgery. Cerebrovasc Dis 2017;43 (suppl 1):170. 10.1159/000471872 査読あり

5 Tashiro R, Inoue T, Shibahara I, Ezura M, Uenohara H, Fujimura M, Tominaga T: Nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage due to unfused or twiglike middle cerebral artery rupture: Two case reports. Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association 2016;25:e77-78. 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.029 査読あり

6 Shibahara I, Watanabe T, Ezura M, Inoue T, Fujimura M, Kimura N, Inoue T, Suzuki I, Nishino A, Nishimura S, Uenohara H, Tominaga T: Clinical features of subarachnoid hemorrhage in patients with positive cancer history. Journal of neuro-oncology 2016;128:129-136. 10.1007/s11060-016-2085-1 査読あり

7 Omodaka S, Endo H, Niizuma K, Fujimura M, Inoue T, Sato K, Sugiyama SI, Tominaga T: Quantitative assessment of circumferential enhancement along the wall of cerebral aneurysms using mr imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2016;37:1262-1266. 10.3174/ajnr.A4722 査読あり

8 Inoue T, Shimizu H, Fujimura M, Sato K, Endo H, Niizuma K, Sakata H, Tominaga T: Risk factors for meningitis after craniotomy in patients with subarachnoid hemorrhage due to anterior circulation aneurysms rupture. Clin Neurol Neurosurg 2015;139:302-306.

10.1016/j.clineuro.2015.10.029 査読あり
 9 Fujimura M, Niizuma K, Endo H, Sato K, Inoue T, Shimizu H, Tominaga T: Quantitative analysis of early postoperative cerebral blood flow contributes to the prediction and diagnosis of cerebral hyperperfusion syndrome after revascularization surgery for moyamoya disease. Neurological research 2015;37:131-138.
 10.1179/1743132814Y.0000000432 査読あり
 10 Endo H, Niizuma K, Fujimura M, Sato K, Inoue T, Osawa S, Tominaga T: Ruptured cerebral microaneurysm diagnosed by 3-dimensional fast spin-echo t1 imaging with variable flip angles. Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association 2015;24:e231-235.
 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.04.031 査読あり
 11 Endo H, Fujimura M, Shimizu H, Inoue T, Sato K, Niizuma K, Tominaga T: Cerebral blood flow after acute bypass with parent artery trapping in patients with ruptured supraclinoid internal carotid artery aneurysms. Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association 2015;24:2358-2368.
 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.028 査読あり

〔学会発表〕(計 5 件)

1. Inoue T, Fractional anisotropy values of pyramidal tract and motor functional recovery: intracerebral hemorrhage patients study, 25th International Society of Magnetic Resonance in Medicine, 2017年4月22日, Honolulu
2. Inoue T, Risk factors for postoperative meningitis in patients with subarachnoid hemorrhage undergone clipping surgery, 26th European Stroke Conference, 2017年5月24日, Berlin
3. Inoue T, Outcome and risk factors for meningitis after craniotomy in patients with subarachnoid hemorrhage, 10th World Stroke Congress, 2016年10月26日, Hyderabad
4. Inoue T, Meningitis after clipping surgery in patients with subarachnoid hemorrhage, 13th Japan-Korea Joint conference on surgery for cerebral stroke, 2016年9月22日, Busan
5. Inoue T, Prediction of the onset day using by T2*-weighted magnetic resonance imaging in patients with

subarachnoid hemorrhage, 23rd International Society of Magnetic Resonance in Medicine, 2015年5月30日, Toronto

〔図書〕(計 2 件)

1. 井上敬, ライフメディコム社、スズケンメディカル, 1-3, 3, 2017
2. 井上敬, ライフメディコム社、スズケンファーマ, 1, 1, 2017

3.
〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :
 発明者 :
 権利者 :
 種類 :
 番号 :
 出願年月日 :
 国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :
 発明者 :
 権利者 :
 種類 :
 番号 :
 取得年月日 :
 国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等
 特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者
井上 敬 (INOUE TAKASHI)
 東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師
 研究者番号 : 70326651

(2) 研究分担者
富永 悌二 (TOMINAGA TEIJI)
 東北大学・大学院医学系研究科・教授
 研究者番号 : 00217548

(3) 連携研究者
 なし ()

研究者番号 :

(4) 研究協力者
 なし ()