

令和元年6月27日現在

機関番号：13401
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2016～2018
課題番号：16K20000
研究課題名(和文)フルマゼニルPET/MRIを用いたくも膜下出血後の高次脳機能障害メカニズムの解明

研究課題名(英文)Evaluation of the higher brain dysfunction disorder after subarachnoid hemorrhage using flumazenil PET/MRI

研究代表者
東野 芳史(Higashino, Yoshifumi)

福井大学・学術研究院医学系部門・助教

研究者番号：80554542
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,600,000円

研究成果の概要(和文)：調査期間に入院したくも膜下出血の症例は64例で、そのうち治療後にMMSE・FAB・SDSが計測できた症例は合計31例であった。この患者群は平均年齢：65.5±16歳、発症時の重症度を表すWFNS gradeは1-18例、2-5例、3-4例、4-3例、5-1例であった。退院時のmRSが0-2の症例が21例であった。MMSEは平均23.2±6.8、FAB：12.6±4.8、SDS：41.7±9.1であった。発症から計測日までは平均11.2±6.4日であった。くも膜下出血を発症することにより、短期記憶障害だけでなく、前頭葉機能も低下することが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

くも膜下出血は発症早期の死亡率が高く、治療により生存できても長期に及ぶ高次脳機能障害を残す症例が多い。我々はくも膜下出血の治療後、早期に高次脳機能障害について評価した(慢性期には水頭症の影響が出るため)。発症後1-2週間目に脳血管攣縮が起こる。この期間(平均11日目)に測定した。意識障害が重度やコミュニケーションが取れず評価できない症例を除いた31例中、退院時のADL良好群が21/31例を占めていた。対象を絞っても、短期機能障害だけでなく前頭葉機能の低下を認めることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：During this investigation period, 64 cases of patient with a episode of subarachnoid hemorrhage were admitted our institute. We performed MMSE, FAB, SDS for 31 cases after treatment (clip or coil embolization) soon. The average age of this group was 65.5±16 years old, WFNS grade (expressed severity of disease) at the onset g1-18 cases, g2-5 cases, g3-4 cases, g4-3 cases, g5-1 cases. Modified RS 0-2 (means good recovery) at the time of discharge were 21 cases. Average of MMSE, FAB, SDS is 23.2±6.8, 12.6±4.8, 41.7±9.1, respectively. These test was performed after 11.2±6.4 days from surgical procedure. Subarachnoid hemorrhage cause not only the impairment of short-term memory but also the frontal lobe dysfunction.

研究分野：脳血管障害における脳循環代謝

キーワード：higher brain dysfunction subarachnoid hemorrhage

1. 研究開始当初の背景

くも膜下出血発症後、画像上脳梗塞や脳血管攣縮がほとんど認められないにも関わらず、臨床的に高次脳機能障害を呈することはよく経験する。現在はくも膜下出血後には炎症が惹起される仮説や、溶血によるKの細胞外流出によるspreading depressionといった理論が想定されている(Nogueira AB, Neurosurgery, 2014)。MRIやRIを用いて血流評価を行い、spasmの影響による虚血を脱した後も高次脳機能障害は持続することがあり、脳血流の問題だけではない。くも膜下出血後の患者の社会復帰にあたり、この高次脳機能障害は大きな障壁となることがある。初発時の重症度と退院時の転帰は良く相関することが知られており、重症度はWFNSで、転帰はmodified Rankin Scale (mRS)で評価されることが多い。mRSの0-2は一般的には予後良好群と考えられているが、この中には高次脳機能障害を伴い、社会復帰が困難な者も含まれる。脳実質の直接損傷がない場合にははっきりとした原因を特定することは困難である。

フルマゼニルはベンゾジアゼピン受容体の選択的拮抗であり、ベンゾジアゼピン系薬剤を用い鎮静後に鎮静解除を目的として臨床的に使用されている薬剤である。11C-フルマゼニルは1985年に臨床応用が報告されてから(Persson A, J, Psychiatr. Res, 1985)ベンゾジアゼピン受容体、特にGABA-A受容体の分布評価に広く利用されている。

11C-フルマゼニルは神経組織障害や神経細胞密度の指標とされており、様々な病態研究に用いられているマーカーである。いままでの主な対象はてんかんのfocusや病態に関するものが多く、変性疾患や精神科領域の疾患に対する研究が多い。脳神経外科領域においては脳虚血性疾患におけるischemic penumbraの推定(Heiss WD, Stroke, 2000)や、脳虚血におけるSPECTとの比較を行うことによる血管反応性と組織障害(Kuroda S, J. Nucl. Med, 2005)といった分野で主であった。くも膜下出血後の高次脳機能障害とフルマゼニルによる神経細胞障害の評価を行った研究はいままでに報告されていない。

2. 研究の目的

研究の目的としてはくも膜下出血後の高次脳機能障害に発生メカニズムの解明にある。ツールとして、高次脳機能評価とMRI・PETなどを組み合わせる評価を予定した。くも膜下出血後、2週間以内はspasmにより脳梗塞・脳虚血をきたす可能性が高いが、高次脳機能障害の成因について検討する際には、この関与の有無の評価は必須である。またspasmによる脳虚血の場合は、時間をあけるとその所見が変わりうる。ため、PET/MRIで同時に評価できる点がこの研究において、非常に重要な点である。特にMRIのシーケンスにおいてASL法を用いて、脳血流の撮影を行う。この方法はContinuous Arterial Spin Labeling(CASL)法の一つで、造影剤やRIを使用せずにCBFを定量的に評価できる、MRIの撮像法の一つである。ASLの手法の問題点としては、原理的にS/N比が低い点、循環時間の遅延がある場合に定量性が担保できない点にある。ラベリング後の撮像時間(PLD: post labeling delay)の設定によって信号強度は変動し、循環時間に合わせた撮像は困難となる。

今回は脳血流との関連についても合わせて検討できる点が、当研究の特長である。

今までくも膜下出血後の高次脳機能障害とフルマゼニルによる神経細胞障害の評価、血流評価を合わせて行った研究がなく、本研究はくも膜下出血後の高次脳機能障害の病態について新たな知見をもたらすものと考えられる。

3. 研究の方法

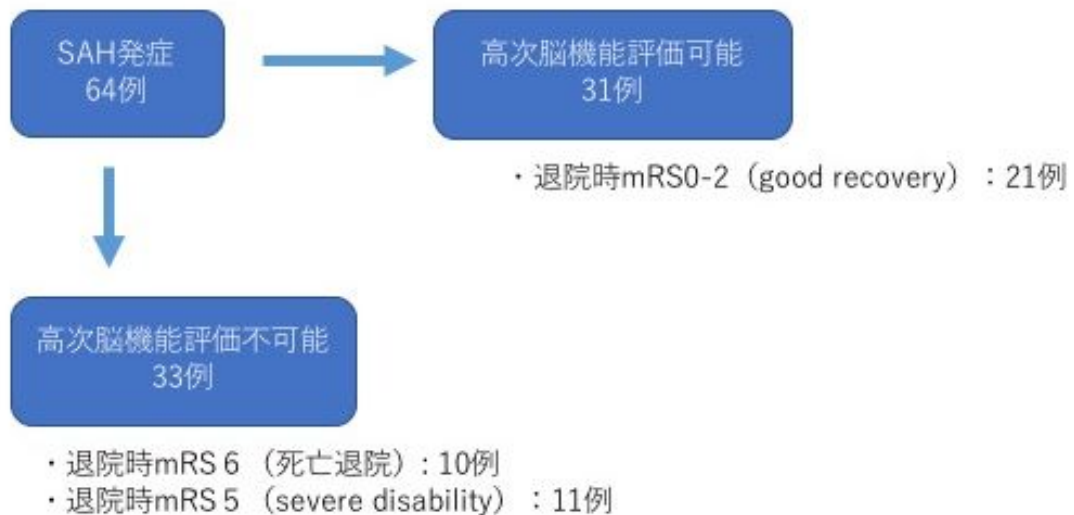
くも膜下出血を発症した患者において、動脈瘤破裂が原因であったものを対象とする（外傷性や可逆性脳血管攣縮症候群などによるくも膜下出血は除く）。WFNS のグレードは問わないが、治療後に高次脳機能障害が評価を行えた患者群に限る。必然的にグレードの良いものが対象になるというバイアスが生じる。ただし、今回問題としている高次脳機能障害は、重度の麻痺や意識障害による ADL の低下でなく、麻痺等がはっきりしない症例においての高次脳機能障害にフォーカスを当てているので、この点は問題としない。

治療の約 2 週間後に 11C-フルマゼニル PET と MRI を撮影する（PET/MRI）。2 週目というのは脳血管攣縮による影響を極力少なくするためである。高次脳機能障害の評価として MMSE（記憶）、FAB（前頭葉機能）、SDS（抑うつスケール）など高次脳機能検査を行う。これも治療の 2 週間後に評価する。治療 2 週間目に高次脳機能障害の見られる群と、正常範囲の群に分け、各テストにおけるフルマゼニル-PET のカウント数について高次脳機能障害との相関を統計解析する。MRI のシーケンスとしては T1/T2/FLAIR との一般的な撮影で形態学的な評価を行う。それに加え、ASL を撮影し、脳血流の定量を行う。

4. 研究成果

調査期間に治療したくも膜下出血の症例は 64 例で、そのうち治療後に MMSE・FAB・SDS が計測できた症例は合計 31 例であった。計測できなかった 33 例のうち 10 例は死亡退院であり、11 例は退院時 mRS : 5 の重症もしくは臨床経過不良例であった。

31 例の患者群は平均年齢 : 65.5 ± 16 歳、発症時の重症度を表す WFNS grade は 1 が 18 例、2 が 5 例、3 が 4 例、4 が 3 例、5 が 1 例であった。予想の通り、発症時の神経学的状態の良い症例がエントリーされた。退院時の mRS が 0-2 の症例がそのうち 21 例あった。MMSE は平均 23.2 ± 6.8 、FAB : 12.6 ± 4.8 、SDS : 41.7 ± 9.1 であった。発症から計測日までは平均 11.2 ± 6.4 日であった。くも膜下出血を発症することにより、短期記憶障害だけでなく、前頭葉機能も低下することが示された。



5. 主な発表論文等 なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。