

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K11590

研究課題名(和文) 一酸化炭素中毒における連鎖的大脳白質障害の病態解明と最適予測因子の検索

研究課題名(英文) Clarification of promising prognostic factor during progressive brain damage after carbon monoxide poisoning

研究代表者

別府 高明 (Beppu, Takaaki)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号：70275543

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：一酸化炭素(CO)中毒急性期において、末梢血を用いて酸化ストレス/抗酸化能比を測定。急性期にMRIによる両側大脳白質のfractional anisotropy (FA)を測定。慢性期において、各症例の認知機能をminimal mental state examination (MMSE)で評価し、酸化ストレス/抗酸化能比およびFAとMMSEの差異や相関を解析した。

認知障害症例と非認知障害症例の間で、酸化ストレス/抗酸化能比およびFAに有意な差異を認めた。さらに、酸化ストレス/抗酸化能比およびFAとMMSEで中等度の相関を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

単変量解析および多変量解析で、酸化ストレス/抗酸化能比およびFA値は慢性期認知障害を有意に予測し得た。CO中毒急性期において、酸素ストレスが強いほど、あるいは亜急性期の大脳白質FA値が低いほど慢性期認知障害が強く発生することが明らかとなった。この結果は、CO中毒慢性期における認知障害は、中毒急性期、亜急性期の大脳白質障害によることを明らかにした。急性期の酸化ストレス/抗酸化能比の測定、急性期のFAの測定は、CO中毒慢性期の認知障害発生の予測に有用であることを証明した。

研究成果の概要(英文)：We quantitatively measured the ratio of oxidative to anti-oxidative stress using peripheral blood from each patient in the acute phase after carbon monoxide (CO) exposure. In addition, we quantitatively measured the fractional anisotropy (FA) value using MRI, as the indicator for damage in the brain white matter in the subacute phase after CO exposure. Finally, we compared between the ratio of oxidative to anti-oxidative stress, FA value, and mini-mental state examination (MMSE) score in the chronic phase. As a result, mean values of the ratio of oxidative to anti-oxidative stress and FA value were significantly lower in a group of patients with cognitive disorder than that with non-cognitive disorder. Significant correlations were identified between the ratio of oxidative to anti-oxidative stress and MMSE, and between FA and MMSE score.

研究分野：脳神経外科

キーワード：一酸化炭素中毒 酸化ストレス 大脳白質障害 MRI 認知障害

1. 研究開始当初の背景

一酸化炭素 (CO) 中毒は、今日の日本においても大きな救急災害疾病の一つである。CO 暴露後の急性期に死亡を免れた症例では、慢性期中枢性神経障害が出現し得ることが臨床問題であり、症例毎に CO 中毒後の早期に慢性期中枢神経症状の出現を予測することが重要である。しかし、急性期の CO ヘモグロビン濃度、意識レベル、通常の MRI 所見では予後予測は困難とされ、正確な予後予測法の確立が課題となっている。

CO 中毒による慢性期中枢性神経障害は、両側大脳白質の神経線維の進行性脱髄性変化が原因の一つとされている。私どもは現在までに、亜急性期における大脳白質の脱髄性変化を鋭敏に描出する 3.0T MRI による拡散テンソル画像を用いて客観的定量値 (fractional anisotropy: FA 値) を測定し、慢性期神経症状の発生予測因子となる可能性を明らかにしてきた。最近になって、活性酸素種による酸化ストレスが大脳白質脱髄の原因 (トリガー) として重要視されて来ている。大脳白質脱髄をおこす前段階の酸化ストレスの程度が、大脳白質脱髄の程度に関連し、ひいては慢性期中枢神経障害の発生と関連があることが明らかとなれば、酸化ストレスの定量が CO 中毒超急性期の予後予測因子となりうる。

2. 研究の目的

CO 中毒患者の急性期における酸化ストレスの程度を定量化するとともに、大脳白質神経線維の脱髄の指標である MRI による FA 値を測定。酸化ストレス定量値および FA 値と慢性期中枢性神経障害と比較し、酸化ストレス定量値が FA 値と関連があり、かつ酸化ストレス値が慢性期中枢神経障害と関連があることを確認し、急性期酸化ストレスが大脳白質線維脱髄の原因である可能性および酸化ストレス定量値が慢性期中枢神経障害の予測に有用であることを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

CO 中毒後急性期において、患者末梢血を用いて分光光度計によって血清中ヒドロキシペルオキシドを測定し酸化ストレスを定量。同時に血清三価鉄還元能を分光光度的に測定し抗酸化能を定量。最後に各症例の酸化ストレス-抗酸化能比 (酸化ストレス/抗酸化能) を算出した。亜急性期においては、MRI による両側大脳白質の fractional anisotropy (FA) を測定。慢性期において、各症例の minimal mental state examination (MMSE) スコアを測定し、スコアが 26 点以下を認知障害症例と定義した。酸化ストレス/抗酸化能比、FA、MMSE の相関を解析した。さらに単変量、多変量解析により、各因子の予測能について検討した。

4. 研究成果

認知障害症例と非認知障害症例の間では、酸化ストレス/抗酸化能比および FA に有意な差異を認めた (酸化ストレス/抗酸化能比: 認知障害で 0.88 ± 0.16 、非認知障害で 1.05 ± 0.19 、

FA :認知障害で 0.55 ± 0.24 、非認知障害で 0.75 ± 0.17)。さらに、酸化ストレス/抗酸化能比と MMSE スコア、FA と MMSE のそれぞれで中等度の相関を認めた。単変量解析、多変量解析で、酸化ストレス/抗酸化能比および FA は認知障害症例を有意に予測し得た。CO 中毒急性期において、酸素ストレスが強いほど、あるいは急性期の大脳白質 FA が低いほど慢性期認知障害が強く発生することが明らかとなった。急性期の酸化ストレス/抗酸化能比の測定、急性期の FA の測定は、CO 中毒慢性期の認知障害発生の予測に有用であることを証明した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yanagihara Wataru, Beppu Takaaki, Ogasawara Yasushi, Ito Shigeki, Sato Yuichi, Sugai Tamotsu, Ogasawara Kuniaki	4. 巻 134
2. 論文標題 Primary Plasmacytoma in the Cerebellum: A Case Report and Literature Review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 10～13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.wneu.2019.10.036	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Beppu Takaaki, Sato Yuichi, Sasaki Toshiaki, Terasaki Kazunori, Yamashita Fumio, Sasaki Makoto, Ogasawara Kuniaki	4. 巻 44
2. 論文標題 Comparisons Between PET With 11C-Methyl-L-Methionine and Arterial Spin Labeling Perfusion Imaging in Recurrent Glioblastomas Treated With Bevacizumab	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 186～193
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/RLU.0000000000002417	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Beppu Takaaki, Sato Yuichi, Yamada Noriyuki, Terasaki Kazunori, Sasaki Toshiaki, Sugai Tamotsu, Ogasawara Kuniaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Impacts on Histological Features and 11C-Methyl-L-methionine Uptake After “One-Shot” Administration with Bevacizumab Before Surgery in Newly Diagnosed Glioblastoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Translational Oncology	6. 最初と最後の頁 1480～1487
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tranon.2019.08.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Beppu T, Sato Y, Sasaki T, Terasaki K, Yamashita F, Sasaki M, Ogasawara K.	4. 巻 44(3)
2. 論文標題 Comparisons between positron emission tomography with 11C-methyl-L-methionine and arterial spin labeling perfusion imaging in recurrent glioblastomas treated with bevacizumab.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Nucl Med	6. 最初と最後の頁 186-193
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/RLU.0000000000002417	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Oikawa K, Kobayashi M, Beppu T, Terasaki K, Ogasawara K	4. 巻 44
2. 論文標題 Resolution of Hypoxic Tissue in Cerebellar Hemispheres After Arterial Bypass Surgery in a Patient With Symptomatic Bilateral Vertebral Artery Occlusion: A 18F-FRP170 PET Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Nucl Med	6. 最初と最後の頁 295-296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RLU.0000000000002469	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimada Y, Kobayashi M, Yoshida K, Terasaki K, Fujiwara S, Kubo Y, Beppu T, Ogasawara K	4. 巻 47
2. 論文標題 Reduced Hypoxic Tissue and Cognitive Improvement after Revascularization Surgery for Chronic Cerebral Ischemia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cerebrovasc Dis	6. 最初と最後の頁 57-64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000497244	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Beppu T, Sasaki T, Sato Y, Terasaki K	4. 巻 7
2. 論文標題 High-uptake areas on 18F-FRP170 PET image necessarily include proliferating areas in glioblastoma: A superimposed image study combining 18F-FRP170 PET with 11C-methionine PET.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Adv Mol Imaging	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4236/ami.2017.71001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nomura J, Beppu T, Sasaki M, Fujiwara S, Ogasawara K.	4. 巻 10
2. 論文標題 Detection of retinal hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease using three-dimensional arterial spin labeling MR imaging at 3T.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Magn Reson Med Sci	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.ci.2016-0030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kojima D, Beppu T, Saura H, Sato Y, Fujiwara S, Ogasawara O	4. 巻 27
2. 論文標題 Apparent diffusion coefficient and arterial spin labeling perfusion of conventional chondrosarcoma in the parafalcine region: a case report	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Radiol Case Rep	6. 最初と最後の頁 220-224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radcr.2017.09.021	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 別府高明、佐藤雄一、小笠原邦昭
2. 発表標題 11C-methionine PETはテモゾロマイド維持療法終了の決定
3. 学会等名 第38回日本脳腫瘍学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 別府高明、佐藤雄一、小笠原邦昭
2. 発表標題 11C-methionine PETはテモゾロマイド維持療法終了の判断とその後の予後予測に有用か
3. 学会等名 第79回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 別府高明、佐藤雄一、小笠原邦昭
2. 発表標題 膠芽腫におけるアバチン投与後のメチオニントレーサ集積に関する病理学的検討
3. 学会等名 第37回日本脳腫瘍学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 別府高明、佐藤雄一、小笠原邦昭
2. 発表標題 術前アバスチン1回投与による膠芽腫の組織学的変化
3. 学会等名 第78回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 別府高明、佐藤雄一、小笠原邦昭、佐々木真理
2. 発表標題 再発膠芽腫に対するbevacizumab治療における11C-methionine PETとarterial spin labeling の比較
3. 学会等名 第36回日本脳腫瘍学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 別府高明、佐藤雄一、小笠原邦昭、佐々木真理
2. 発表標題 再発膠芽腫に対するbevacizumab治療における11C-methionine PETとarterial spin labeling の比較
3. 学会等名 第77回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takaaki Beppu, Yuichi Sato, Kuniaki Ogasawara, Makoto Sasaki
2. 発表標題 Abilities of arterial spin labeling perfusion imaging for recurrent glioblastomas treated with bevacizumab: Comparisons to positron emission tomography with 11C-methyl-L-methionine
3. 学会等名 41st annual meeting of European Society of Neuroradiology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 別府高明
2. 発表標題 Bevacizumab使用の再発膠芽腫におけるarterial spin labeling の血流はアミノ酸代謝に相關する
3. 学会等名 第76回日本脳神経外科学会学術總會
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 別府高明
2. 発表標題 再発膠芽腫に対するアバスチン投与中のarterial spin labeling (ASL)画像
3. 学会等名 第35回日本脳腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	寺崎 一典 (Terasaki Kazunori) (60285632)	岩手医科大学・医歯薬総合研究所・准教授 (31201)	
研究 分担者	藤原 俊朗 (Fujiwara Shunrou) (60405842)	岩手医科大学・医学部・助教 (31201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------