

令和元年6月25日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K15828

研究課題名(和文) 微小梗塞・血液バイオマーカーによる頸動脈狭窄症の認知症発症機序解明に関する研究

研究課題名(英文) Using MRI findings of cortical cerebral microinfarcts and sero-biomarker to investigate the mechanism underlying the cognitive dysfunction in patients with internal carotid artery stenosis

研究代表者

高杉 純司 (TAKASUGI, JUNJI)

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：40796033

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：内頸動脈狭窄患者において、DIR画像を用いた3T MRI検査により検出される皮質微小梗塞(CMI)と臨床的・画像的特徴、血液バイオマーカー及び認知機能との関連を検討した。内頸動脈狭窄症患者においてCMIは患側で有意に多く、プラークの不安定性を反映するプラーク内出血と関連したことから、CMIの機序としてプラークからの微小塞栓の関与が考えられた。また皮質微小梗塞は認知機能の低下と関連した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来、内頸動脈狭窄患者の診療指針は、狭窄度や虚血性脳卒中の有無に基づいて為されてきた。本研究の成果から、内頸動脈狭窄患者において不安定プラークは、狭窄度に関わらず皮質微小梗塞のリスクを増し、その結果認知機能障害を起こしうることが明らかとなった。そのため、皮質微小梗塞のリスクの高い内頸動脈狭窄患者に早期に治療介入することで、近年増加する認知症発症を予防できる可能性があり、新たな診療指針へと繋げることが肝要である。

研究成果の概要(英文)：We aimed to investigate the association between cortical cerebral microinfarcts (CMIs) on 3T magnetic resonance imaging and clinical and radiological features, including plaque morphology, and cognitive function in patients with carotid stenosis. The presence of CMIs was related to intraplaque hemorrhage, which is known as a key marker of plaque instability. Furthermore, CMIs were more commonly observed in the ipsilateral hemisphere than in the contralateral hemisphere, suggesting that the underlying cause of the CMIs may be microemboli in the carotid stenosis. The presence of CMIs was associated with poor cognitive function

研究分野：臨床神経学

キーワード：認知症 頸動脈狭窄 皮質微小梗塞

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

内頸動脈狭窄症は高齢者に多く、認知機能低下と関与することが知られている(Mathiesen EB, et al. Neurology 2004)。内頸動脈狭窄症患者では、ラクナ梗塞、皮質脳梗塞、大脳白質病変などの虚血性脳障害が高率に認められ、これらは認知機能低下と関連することが報告されている(Romero JR, et al. Stroke 2009)。一方で、このような粗大な病変がない場合でも認知機能低下を認めることがあり、微小な虚血性病変である皮質微小梗塞(CMI)が認知機能低下に関与している可能性がある。CMIとは病理では50 $\mu$ m~数mm程度の虚血性病変とされ、近年ではCMIが認知機能に及ぼす影響が注目されている。CMIの機序としては、微小塞栓、低灌流、脳小血管病が挙げられる(Brundel M, et al. J Cereb Blood Flow Metab 2012)。特に内頸動脈狭窄症患者では、不安定プラークや高度狭窄に伴う微小塞栓がCMIの主な機序として考えられるが、これまでに不安定プラークとCMIとの関連を示した報告はない。頸動脈狭窄症患者における認知症発症を予防する上でも、皮質微小梗塞と関連する臨床的・画像的特徴を明らかにし、その病態を解明することは急務である。

CMIは非常に小さいため、通常のMRI検査では検出困難であった。そのため剖検病理や7T MRIでの報告が中心となってきたが、最近では汎用される3T MRIでも検出できることが報告されている。特にdouble inversion recovery(DIR)画像とfluid attenuated inversion recovery(FLAIR)画像を用いることで皮質病変が明瞭となり検出し易くなる(Ii Y, et al. J Neuroimaging 2013)。汎用される3T MRI検査を用いてCMIを検出し、CMI発症の機序を明らかにすることは、今後益々増加する頸動脈狭窄症患者の認知症発症予防のためにも非常に重要となる。

### 2. 研究の目的

本研究では、頸動脈狭窄症患者の認知症発症の機序としてCMIの関与に着目した。これまで通常のMRI検査では判別困難であったCMIをDIR画像とFLAIR画像を用いた3T MRI検査で検出できることが分かれば、頸動脈狭窄症患者において普遍的にCMIの評価が可能となる。また頸動脈狭窄症患者においてCMIと認知機能低下との関係が明らかとなれば、CMIの発症を事前に抑えることで、認知症発症予防のための治療介入も可能になると考えられる。そのため、頸動脈狭窄症患者において、DIR画像とFLAIR画像を用いた3T MRI検査により検出されるCMIと臨床的・画像的特徴及び認知機能との関連を調べることを目的とした。

### 3. 研究の方法

2016年9月から2018年3月までに当科外来を受診した頸動脈エコーで内頸動脈狭窄症(>30%)を有する89例を前向きに登録し、頸部・脳MRI検査を撮影して血液検査及び神経心理検査を行った。

#### (1)CMIの頻度

CMIは脳MRIの3D-DIR画像と3D-FLAIR画像で高信号を示し、T1強調画像で低信号を示す、径5mm未満で皮質に限局する病変と定義した。

CMIの頻度及び個数を調べ、脳の部位(前頭葉、頭頂葉、後頭葉、側頭葉)によって違いがあるかどうか評価した。また、内頸動脈の片側狭窄病変を有する患者において内頸動脈の患側と健側でCMIの有無に差があるかMcNemar検定で評価した。

#### (2)CMIと関連する臨床的・画像的特徴

年齢、性別、心血管の危険因子の他に頸動脈の狭窄率、プラークの不安定性、血液バイオマーカーがCMIと関連するかどうか解析した。

内頸動脈の狭窄率はMRAでNASCET法を用いて評価した(Barnett HJ, et al. N Engl J Med 1998)。3DT1強調black blood画像で、胸鎖乳突筋に対するプラーク内の信号比が150%以上の場合にプラーク内出血と定義した(Hosseini AA, et al. Ann Neurol 2013)。統計解析としては、 $\chi^2$ 検定及びStudentのt検定又はMann-WhitneyのU検定を用いて、CMIの有無で臨床的・画像的特徴に差があるかどうかを全体及び無症候性内頸動脈狭窄症患者で評価した。年齢、性別で補正したロジスティック回帰分析とポアソン回帰分析を用いてCMIありとCMIの数に関連する臨床的・画像的特徴を調べた。

#### (3)CMIの認知機能に及ぼす影響

認知機能全般に関してはMMSEとMoCAで評価し、さらに詳細な4項目(実行機能、処理速度、視覚認知機能、視覚記憶)を以下のテストで評価した。実行機能:FAB, Trail Making Test B。処理速度:Trail Making Test A, modified Stroop Test。視覚認知機能:Rey複雑図形模写テスト。視覚記憶:Rey複雑図形遅延再生テスト。これらの4項目に関しては、各検査結果をZスコアに標準化し、項目別に平均化したものを4つの複合スコアとして評価した。

統計解析として $\chi^2$ 検定及びStudentのt検定又はMann-WhitneyのU検定を用いて、CMIの有無で認知機能に差があるかどうかを全体及び無症候性内頸動脈狭窄症患者で評価した。

### 4. 研究成果

### (1)CMI の頻度

CMI は 26 例 (29%) で陽性で合計 75 個 (中央値 0 個 [範囲 0-8 個]) 認めた。部位としては前頭葉 (38%), 頭頂葉 (53%), 後頭葉 (4%), 側頭葉 (5%) と前頭葉と頭頂葉が大半を占めていた。片側に頸動脈狭窄を有する 81 例において、皮質微小梗塞は健側に比べて患側で有意に多かった ( $P=0.005$ )。

### (2)CMI と関連する臨床的・画像的特徴

CMI ありの群では、なしの群と比べると、年齢、性別、心血管の危険因子に差はなかった。年齢、性別で補正した多変量モデルでは、CMI あり及び CMI の数と関連したのは、脳梗塞/TIA の既往、プラーク内出血、ラクナ梗塞、皮質脳梗塞であった。同様の傾向は無症候性内頸動脈狭窄症患者 64 例でも認めた。両群で血液バイオマーカーに関して差は認めなかった。

### (3)CMI の認知機能に及ぼす影響

CMI ありの群では、なしの群と比べて認知機能全般の低下及び、理速度と視覚認知機能の低下と関連した。無症候性内頸動脈狭窄症患者 64 例では、CMI は認知機能全般の低下とは関連せず、視覚認知機能の低下と関連した。

以上の結果から、内頸動脈狭窄症患者において CMI は患側で有意に多く、プラークの不安定性を反映するプラーク内出血と関連したことから、CMI の機序としてプラークからの微小血栓の関与が考えられる。また CMI は認知機能の低下と関連したことから、不安定プラークは皮質微小梗塞のリスクを増し、それに伴う認知機能障害を起こしうると考えられた。頸動脈硬化症は認知機能障害の潜在的治療ターゲットとなる可能性がある。特に皮質微小梗塞のリスクの高い患者では薬物治療や頸動脈内膜剥離術や頸動脈ステント留置術の適応となる可能性があり、さらなる研究が望まれる。

## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 1 件)

Takasugi J, Miwa K, Watanabe Y, Okazaki S, Todo K, Sasaki T, Sakaguchi M, Mochizuki H. Cortical Cerebral Microinfarcts on 3T Magnetic Resonance Imaging in Patients With Carotid Artery Stenosis. *Stroke* (査読有) 2019;50(3):639-644. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023781.

### 〔学会発表〕(計 3 件)

高杉純司

頸動脈狭窄患者における 3T MRI を用いた皮質微小梗塞の検出、第 21 回日本栓子検出と治療学会、2018 年 10 月 5 日、サンルートプラザ東京

Takasugi J. Cortical microinfarcts on 3T MRI in patients with carotid artery stenosis. International Stroke Conference (Hawaii). Feb 6, 2019

高杉純司

頸動脈狭窄症患者における皮質微小梗塞の認知機能に及ぼす影響、第 44 回日本脳卒中学会学術集会、2019 年 3 月 21 日、パシフィコ横浜

### 〔図書〕(計 0 件)

### 〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

高杉 純司 (TAKASUGI, Junji)

大阪大学医学部附属病院・神経内科脳卒中科・医員

研究者番号: 40796033

### (2)研究協力者

三輪 佳織 ( MIWA, Kaori )  
岡崎 周平 ( OKAZAKI, Shuhei )  
渡邊 嘉之 ( WATANABE, Yoshiyuki )