

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 19 日現在

機関番号：84203

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461323

研究課題名(和文) 脳主幹動脈閉塞症における神経細胞障害進行の病態に関する分子イメージング研究

研究課題名(英文) Pathophysiology of progressive neuronal damage in major cerebral artery occlusive disease investigated with molecular imaging methods

研究代表者

山内 浩(YAMAUCHI, HIROSHI)

滋賀県立成人病センター(研究所)・画像研究部門・副所長

研究者番号：40360812

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：脳梗塞が生じるより軽度の脳虚血により神経細胞に障害が起こる。脳主幹動脈閉塞性疾患患者において、神経細胞障害を反映する中枢性ベンゾジアゼピン受容体低下の進行が認められるか検討した。経過観察中に脳卒中発作はないにもかかわらず、進行性大脳皮質神経細胞障害は、50%の患者で認められ、ベースラインの脳循環障害の程度と経過中の脳循環障害悪化に関連していた。statinは脳循環障害悪化が少ないことと関連しており、神経細胞保護に働く可能性があった。脳循環障害を有し、バイパス手術をうけた患者群と内科治療群を比較すると、手術群で神経細胞障害進行の程度が大きく、手術の神経細胞障害進行予防効果は示されなかった。

研究成果の概要(英文)：Selective neuronal damage develops following arterial occlusion with resultant ischemia of moderate severity. We measured the central benzodiazepine receptors (cBZRs) twice using positron emission tomography in patients with major cerebral artery disease. Progression of cortical neuronal damage manifested as a decrease in the cBZRs occurred in 50% of the patients and was associated with hemodynamic impairment at baseline and hemodynamic deterioration during follow-up. Hemodynamic deterioration was associated with a lack of statin use. Statin use may be beneficial against hemodynamic deterioration and therefore neuroprotective. Progression of cortical neuronal damage in surgically treated patients with hemodynamic impairment was larger than in medically treated patients with hemodynamic impairment. Using BZR decreases as objective markers of neuronal damage, bypass surgery was not superior to medical therapy in patients with hemodynamic impairment.

研究分野：神経機能画像学

キーワード：脳・神経 脳卒中 分子イメージング ポジトロンCT 脳主幹動脈閉塞症 ベンゾジアゼピン受容体 選択的神経細胞障害 脳梗塞

1. 研究開始当初の背景

近年、食生活の欧米化にともない脳主幹動脈（内頸あるいは中大脳動脈）のアテローム硬化性狭窄あるいは閉塞症が増加しているが、その治療方針は確立されていない。脳梗塞の予防には、脳梗塞を発生しやすい要因（危険因子）を見つけてそれを集中的に治療する必要がある。申請者は、1990年代に、アテローム硬化性脳主幹動脈閉塞性疾患患者の中に、高度な脳循環障害を有するために脳梗塞再発率がきわめて高い一群が存在し、PETにより貧困灌流という状態（酸素摂取率増加）を検出することで選別できることを明らかにした(Yamauchi et al., JNNP 1996, JNM 1999)。この1990年代の結果をもとに、申請者は、1999年、滋賀県立成人病センター研究所開設と同時に、当時研究機器であったPETを一般臨床に導入した。¹⁵O-gas PETにより脳循環障害の重症度を正確に評価し、それに基づいてバイパス手術や内科治療を選択することで、脳梗塞再発が減少し予後が改善されるという仮説の下に、研究を行ってきた。申請者の最近の検討から、この仮説が正しいことが明らかにされつつある(Yamauchi et al., Brain 2011, AJNR 2012)。

一方で、1990年代の申請者の検討から、経過観察中に脳循環障害が悪化した患者では、その後の脳梗塞再発リスクが増加するとともに、無症候性脳組織障害を反映する脳萎縮が進行していることが明らかになった(Yamauchi et al., JNNP 1995, Neurology 1998)。すなわち、臨床的に明らかな脳梗塞再発だけでなく、何らかの不可逆的脳組織障害が生じ、予後に影響を与えている可能性が示唆された。その原因として、最も可能性が高いのが、虚血性大脳皮質神経細胞障害である。脳に重度の虚血が起こると完全な脳梗塞が生じるが、軽度の虚血では、虚血に脆弱な神経細胞のみが障害される。この選択的な神経細胞障害は、MRIなどの形態画像では検出することができない。そこで申請者は、2002年から、神経細胞障害の程度をPETにより評価するために、¹¹C標識のFlumazenilという薬剤を用いた中枢性ベンゾジアゼピン受容体密度の測定を開始した。ほとんどの大脳皮質神経細胞は中枢性ベンゾジアゼピン受容体をもっているため、虚血により神経細胞障害（樹状突起の崩壊や神経細胞死）がおけると中枢性ベンゾジアゼピン受容体密度は減少する。これまでに申請者は、中枢性ベンゾジアゼピン受容体イメージングによる個々の患者の神経細胞障害の定量評価法を確立し、横断的研究によって、神経細胞障害が脳循環障害と関連して生じること(Yamauchi et al., JNM 2005, AnnN 2007, Stroke 2009)、無症候性患者にも生じていること(Yamauchi et al., JCBFM 2011)、認知機能障害と関連していることを明らかにした(Yamauchi et al., JNNP 2011)。PETでのみ検出可能な大脳皮質神経細胞障害は、予想以上の頻度で生じ、

脳機能に影響している可能性がある。患者の予後を改善するためには、臨床的に明らかな脳梗塞再発のみならず、神経細胞障害の進行を予防することが重要と考えられる。しかし、生体での神経細胞障害進行評価の困難さから、その病態は明らかにはされていない。

2. 研究の目的

PET分子イメージングにより、経過観察中の神経細胞障害進行の病態を明らかにすることをめざす。研究期間内には以下のことを明らかにする。

初回と経過観察中の2回のPET検査による測定から時、大脳皮質神経細胞障害の進行を同定し、どのくらいの頻度で神経細胞障害が進行するかを調べる。神経細胞障害進行と初回PET検査時の脳循環障害の程度、MRI所見、神経症状の重症度、脳卒中危険因子の有無、治療等との関連を調べ、どのようなベースラインデータが、神経細胞障害進行と関連しているかを明らかにする。経過観察中の脳循環障害の程度の変化を調べ、神経細胞障害進行が脳循環障害の悪化と関連があるか、脳卒中危険因子のコントロール状態や治療の変化との関連があるかを調べ、どのような経過観察中の要因が、神経細胞障害進行と関連しているかを明らかにする。神経細胞障害進行と経過観察中の神経症状悪化、認知機能悪化、およびその後の脳梗塞発症との関連を調べ、神経細胞障害進行が予後規定因子として有用か明らかにする。

以上の結果から、1)神経細胞障害進行が、ベースラインおよび経過観察中のどのような要因と関連しているかを明らかにし、2)神経細胞障害進行を予防する治療方針をみつめる。

3. 研究の方法

初回PET検査により、ベースラインデータを得る。神経細胞障害の程度と脳循環障害の重症度を正確に評価し、以後経過観察する

脳主幹動脈のアテローム硬化性狭窄あるいは閉塞を有する患者を対象とし、PETおよび¹⁵O標識の一酸化炭素ガス、二酸化炭素ガス、および酸素ガスを用いて、脳血液量、脳血流量、酸素摂取率、および酸素代謝率を測定し脳循環障害の重症度評価を行う。同時に、¹¹C標識のFlumazenilを用いて中枢性benzodiazepine受容体密度を測定し、大脳皮質神経細胞障害の評価を行う。MRIによるT1強調画像を撮像し、MRI画像とPET画像をパーソナルコンピューターと画像解析ソフトを用いて重ね合わせて部位の確認を行ない解析する。中枢性ベンゾジアゼピン受容体密度の計算に関しては、健常者における検討から確立した、橋を基準領域とした計算法により計算し、中枢性ベンゾジアゼピン受容体の結合能の評価を行う。さらに、統計画像解析を用いて、健常者と比べて中枢性ベンゾジアゼピン受容体密度がどれくらい低下して

いるか定量的評価を行う。初回検査時の、臨床所見（脳卒中危険因子の有無、神経障害や認知機能障害の程度）やMRI所見（脳梗塞や脳萎縮の状態）もベースラインデータとして取得する。1-3ヶ月ごとに経過観察し、臨床データを取得する。

フォローPET検査により、神経細胞障害進行と脳循環障害の悪化を評価し、臨床症状の変化、MRI所見の変化や治療との関係を調べる

再検査時の値と初回検査時の値を比較し、神経細胞障害進行（中枢性ベンゾジアゼピン受容体密度減少）があるか、脳血流量などの脳循環代謝パラメータに変化があるか検討する。これまでの検討で、健常者において中枢性ベンゾジアゼピン受容体密度測定を経時的に2回行い、患者との比較のための、健常者における受容体密度の経年的変化量のデータはすでに得ている。

神経細胞障害進行とベースラインおよび経過観察時の脳循環障害、神経症状、MRI所見、治療との関係を調べ、神経細胞障害進行に関連する要因を明らかにする

健常者データから得たカットオフ値を越える中枢性ベンゾジアゼピン受容体密度の経年的減少を神経細胞障害進行と定義し、患者では、どのくらいの頻度で神経細胞障害が進行するかを調べる。神経細胞障害進行と、ベースラインの脳循環障害の程度、および脳循環障害の悪化の程度を比較して、脳循環障害が原因となって神経細胞障害進行が生じている可能性を調べる。神経細胞障害進行の有無と、ベースラインおよび経過観察時の、高血圧などの脳卒中危険因子の有無とコントロール状態やMRIで評価された梗塞の存在や変化、血管病変の変化、経過観察時の治療との関連を調べ、神経細胞障害進行を防ぐための因子を調べる。

4. 研究成果

まず、内頸あるいは中大脳動脈に狭窄または閉塞を有し、経過観察中に脳卒中発作のない患者80例を対象とし（症候性55例）、縦断的に神経細胞障害を評価し、神経細胞障害が進行するか、進行するならばベースラインの慢性脳循環障害の程度や経過中の脳循環障害の悪化と関連しているか検討した。PETと¹¹C-Flumazenilおよび¹⁵O-gasを用いて、中枢性ベンゾジアゼピン受容体（BZR）密度と脳循環代謝諸量を2回求めた。病変側中大脳動脈領域大脳皮質において、3-dimensional surface projectionとstereotactic extraction methodを用いて、abnormally decreased BZR index[（コントロールと比較して2以上のZスコアを呈するピクセルの範囲）と（そのピクセルのZスコア平均値）の積]を計算した（以下BZR index）。脳循環代謝諸量に関しては、軸断層画像上に関心領域を設定し、病変側半球大脳皮質平均値を求めた。経過観察中に、BZR indexは、

40例（50%）の患者で増加（神経細胞障害の進行）した。多変量解析では、BZR index増加は、ベースラインの脳血流量低値と経過観察中の酸素摂取率値の増加と関連していた。経過観察中の酸素摂取率値の増加は、statinによる治療がないことと関連していた。以上、アテローム硬化性脳主幹動脈閉塞性疾患患者において、進行性大脳皮質神経細胞障害は、ベースラインの脳循環障害の程度と経過中の脳循環障害悪化に関連していた。statinは脳循環障害の悪化を予防し神経細胞保護に働く可能性がある。（論文）

バイパス手術は脳循環障害を改善し、神経細胞障害の進行を防ぐ可能性がある。ベースラインの脳循環障害を有し、バイパス手術を受けた患者群9例とベースラインの脳循環障害を有する内科治療群8例を比較すると、手術群で神経細胞障害進行の程度が大きく、手術の神経細胞障害進行予防効果は示されなかった。（論文）

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7件）

Yamauchi H, Kagawa S, Kishibe Y, Takahashi M, Higashi T. Progressive Cortical Neuronal Damage and Extracranial-Intracranial Bypass Surgery in Patients with Misery Perfusion. AJNR American Journal of Neuroradiology 査読有 38;2017,935-941

Yamauchi H, Kagawa S, Kishibe Y, Takahashi M, Higashi T. Progressive Cortical Neuronal Damage and Chronic Hemodynamic Impairment in Atherosclerotic Major Cerebral Artery Disease Stroke 査読有 47;2016, 1534-1541

Yamauchi H, Kagawa S, Kishibe Y, Takahashi M, Nishii R, Mizuma H, Takahashi K, Onoe H, Higashi T. Increase in [18F]-fluoroacetate uptake in patients with chronic hemodynamic cerebral ischemia. Stroke 査読有 46:2015,2669-2672

山内 浩. 脳循環障害の重症度評価に基づいたアテローム硬化性脳主幹動脈閉塞性疾患患者の血圧管理. 脳卒中 査読無 37:2015, 248-259

Yamauchi H. Evidence for Cerebral Hemodynamic Measurement-based Therapy in Symptomatic Major Cerebral Artery Disease. Neurologia medico-chirurgica 査読有 55:2015, 453 -459

Yamauchi H, Kagawa S, Kishibe Y, Takahashi M, Higashi T. Misery perfusion, blood pressure

control, and 5-year stroke risk in Symptomatic major cerebral artery disease. Stroke 査読有 46;2015, 265-268
山内 浩 血行力学的脳虚血とバイパス手術 脳神経外科速報 査読無 24;2014, 644-651

〔学会発表〕(計10件)

山内 浩 ほか、アテローム硬化性頭蓋内動脈閉塞性疾患患者における脳循環代謝評価の意義、第42回日本脳卒中学会総会 2017年3月16日、大阪

山内 浩 ほか、アテローム硬化性脳主幹動脈閉塞性疾患における進行性大脳皮質神経細胞障害と慢性脳循環障害、第59回日本脳循環代謝学会学術集会 2016年11月12日、徳島

山内 浩 ほか、慢性脳虚血患者における18F-fluoroacetate PET: 虚血性障害の高リスク領域を描出、第41回日本脳卒中学会総会 2016年4月16日、札幌

山内 浩、PET/SPECTによる血行力学的脳虚血の評価: 理論と実際、第16回日本脳神経核医学研究会、2015年11月7日、東京

山内 浩 ほか、アテローム硬化性脳主幹動脈閉塞性疾患による慢性脳虚血[18F]-fluoroacetate 取り込み増加、第27回日本脳循環代謝学会総会、2015年10月31日、富山

山内 浩 ほか、アテローム硬化性脳主幹動脈閉塞性疾患患者の5年脳卒中再発率と貧困灌流、血圧管理、第56回日本神経学会総会、2015年5月22日、新潟

山内 浩 ほか、症候性アテローム硬化性脳主幹動脈閉塞性疾患患者における貧困灌流、血圧と5年脳卒中再発率、第40回日本脳卒中学会総会、2015年3月25日、広島

山内 浩、脳循環障害重症度評価の有効性 - COSSの結果を受けて-、第33回 Mt. Fuji Workshop on CVD、2014年8月30日、盛岡

山内 浩、血行力学的脳虚血と認知機能障害、第5回日本血管認知障害研究会、2014年8月23日、京都

山内 浩 ほか、脳循環動態に基づいた症候性アテローム硬化性脳主幹動脈閉塞性疾患患者の血圧管理、第55回日本神経学会総会、2014年5月23日、福岡

〔図書〕(計2件)

山内 浩 PET/SPECT-脳循環代謝- 脳神経外科診療プラクティス 5 無症候性脳血管障害を解く 文光堂、p130-133、2015

山内 浩 脳循環障害重症度評価の有効性 - COSSの結果を受けて- The Mt Fuji Workshop on CVD にゆーろん社、

p13-16、2015

〔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

<http://www.pref.shiga.lg.jp/e/seijin/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山内 浩 (YAMAUCHI HIROSHI)

滋賀県立成人病センター(研究所)・画像

研究部門・副所長

研究者番号: 40360812

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

()