

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 26 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462153

研究課題名(和文) 無症候性頸動脈狭窄症における認知機能障害の治療効果に関する前向き研究

研究課題名(英文) The effect of treatment on the cognitive function in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. - The prospective registry -.

研究代表者

桑山 直也 (KUWAYAMA, Naoya)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・准教授

研究者番号：30178157

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,300,000円

研究成果の概要(和文)：無症候性頸動脈狭窄症(狭窄率 $81.8 \pm 9.6\%$)の105例(男93例、 70.6 ± 6.2 歳)において認知機能を評価した。WAIS-R2下位検査、JARTでは機能低下が認められなかったが、RBANS対WAIS-R2下位検査、JARTのディスレパンス分析の結果、90%以上の症例において即時記憶、視空間・構成、言語、注意、遅延記憶、総指標のうち最低一項目以上の低下が認められた。頸動脈ステント治療を施行した60例ではRBANSのすべての項目において術後に有意な改善が認められた。Fazekas分類を検討した結果、深部白質病変が軽度であることが術後に改善する条件であることが示された。

研究成果の概要(英文)：The cognitive impairment was analyzed in 105 patients (mean age: 70.6 years) with asymptomatic carotid artery stenosis (mean rate: 81.8%). The WAIS-R2 subtests and JART did not reveal the cognitive impairment in these patients, however the discrepancy analysis between the RBANS and the WAIS-R subtests/JART clearly demonstrated the significant decline in at least one RBANS domain (immediate memory, visuospatial/construction, language, attention, delayed memory and total score) in more than 90% of the patients. Sixty of these 105 patients underwent carotid artery stenting. The postoperative RBANS scores improved in all domains in all 60 patients. The analysis of the Fazekas classification suggested that the deep white matter lesions would be the important factor to predict the postoperative improvement of the impaired cognitive function.

研究分野：脳血管内治療

キーワード：脳血管障害 高次脳機能 頸動脈狭窄症

1. 研究開始当初の背景

無症候性頸動脈狭窄症とは一般に麻痺や失語症などを呈する症候性脳梗塞の既往のない頸動脈狭窄症と考えられている。徐々に進行する認知機能障害は一般的には頸動脈狭窄症の症候ととらえられてはいない。しかし我々は生活の自立している症候性および無症候性高度頸動脈狭窄症例に軽度の認知機能障害が伴うことを報告(1)しており、無症候性頸動脈狭窄症と呼称される場合も、厳密には無症候ではない可能性があることを示唆した。さらに症候性および無症候性頸動脈狭窄症に対する頸動脈血栓内膜切除術(carotid endarterectomy; CEA)、および頸動脈ステント留置術(carotid artery stenting; CAS)が、術後、有意に認知機能を改善せしめることも報告した(2)。CASは本邦では2007年に認可された血管内治療であり、外科的なCEAに比して低侵襲な頸動脈動脈血行再建法である。認可以来、種々のデバイスの改良によりその成績は年々向上しているものの、無症候性頸動脈狭窄症に対する有効性は明確には示されていない。そこでこれまでの研究成果より、我々はこの低侵襲的なCASが無症候性頸動脈狭窄症患者の認知機能を改善するという仮説をたてた。これらの検討は現代高齢化社会で大きな問題となっている認知症において、その改善をめざす一助となり得ると考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は無症候性高度頸動脈狭窄症例に軽度の認知機能障害が合併すること、および低下した認知機能がCASにより改善することを前向き登録研究で証明することである。最近、急激に増加している頸部頸動脈狭窄症は血行力学的脳梗塞やプラーク破裂による塞栓性脳梗塞の原因となる病態である。今回我々は、脳梗塞を発症する前の無症候性頸動脈狭窄症のみを対象とし、それらに認知機能障害があるか否か、またもし認知機能障害があるのならば、低侵襲なCAS治療を行うことによって認知機能が改善するか否かについて検討した。さらに改善されるならば、その要因についても検討した。

3. 研究の方法

脳ドックや他の検査に付随して発見された無症候性頸動脈狭窄症例の中で、日常生活が自立しており、脳梗塞の既往がなく、Mini mental state examination (MMSE)が25点以上を保ち、かつ狭窄率がNASCET法で70%以上の症例を本研究の対象とした。患者の同意を得た上で前向き研究として本研究に登録した。これらの症例にCASを施行し、治療前、治療1週間後、3ヶ月後に高次脳機能検査(Repeatable Battery for the Assessment of

Neuropsychological Status ; RBANS(3)、Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised; WAIS-R、Japanese version of the national Adult Reading Test ; JART)を施行した。また全例、治療前には脳MRIを、治療1週間後、3ヶ月後には頸動脈エコーと脳MRI検査を施行し、狭窄症の再発と新たな脳梗塞の有無について評価した。

(1) 認知機能の評価法

全例にRBANS、WAIS-R2下位検査法、JARTを用いた高次脳機能検査を実施した。WAIS-R2下位検査法はWAIS-Rの中で結晶性知能を反映する2つの下位検査(知識および絵画完成)を選択した。これらはいずれも健常平均が100、標準偏差が15となるように標準化された検査法でありかつ、信頼性係数および標準誤差が明らかにされているバッテリーである。69以下は低下レベル、70~79は境界線レベル、80~89は平均の下、90~109は平均、110~119は平均の上、120~129は優れている、130以上は非常に優れているレベルに分類した。検査は同一検者(言語聴覚士)が行い、施行時間は30分以内とした。各検査法において全症例の平均を算出するとともに、RBANS(流動性知能評価法)とWAIS-R2(結晶性知能評価法)を用いてディスクレパンシー分析を施行し、個々の症例において、その認知機能障害の程度を評価した。以下に各認知機能バッテリーとその分析法の概略を記述する。

<RBANS>

即時記憶(リスト学習と物語記憶)、視空間/構成(図形の模写と線の方向づけ)、言語(絵の呼称と意味流暢性)、注意(数唱と符号)、遅延記憶(リスト学習の再生、リスト学習の再認、物語記憶の再生と図形の再生)、およびこれらの総指標の6項目の尺度から構成される認知機能検査バッテリーである。各年代の平均値が示されているため、加齢による自然低下をキャンセルでき、またA、B二種類の検査フォームが用意されているため、学習効果が生じにくい。本検査法は流動性知能を推測するバッテリーとして用いた。流動性知能とは新しいことを学習する能力や新しい環境に適応する能力で、新規の問題を解決するためにその場で発揮される能力である。加齢や種々の脳疾患で低下しやすい知能である。

<WAIS-R2下位検査、JART>

WAIS-R2下位検査は知識と絵画完成を行なった。JARTはNational Adult Reading Test (NART)の日本語版で、100問の漢字熟語を音読する課題を行なった。両者とも健常平均が100、標準偏差が15となるように標準化された検査である。いずれのバッテリーも結晶性知能を推測するバッテリーとして用いた。結晶性知能とはこれまでの経験や学校教育に基づいて日常生活を処理する能力であり、老年期になっても知識や知恵として比較的維

持される能力である

<ディスクレパンシー分析>

WAIS-R2 下位検査および JART の点数から RBANS の各項目の指数得点を差し引き、5%水準の得点を下回ったものを低下と判定した。すなわち、この得点差は、各個人において、検査時の能力が個人本来の能力からどの程度低下しているかを表しているものである。ディスクレパンシー分析により、個人の能力差による偽陰性、偽陽性を排除することが可能となる。

参考例（下図）

	結晶性知能 WAIS-R 2下位検査	流動性知能 RBANS 即時記憶	差得点	5%水準 Cut-off値 15点
Aさん	126	100	26	低下あり
Bさん	80	79	1	低下なし

症例 A の RBANS 総指標が 100 点、WAIS-R2 下位検査が 126 点とすると得点差は 26 点である。RBANS 総指標は一見、正常値のように見えるが、A 個人の本来の能力は 126 点であるから、ディスクレパンシー分析の結果は「低下」である。

症例 B の RBANS 総指標 79 点、WAIS-R2 下位検査が 80 点とすると得点差は 1 点である。RBANS 総指標は一見、低下しているように見えるが、B 個人の本来の能力も 80 点であるから、ディスクレパンシー分析の結果は「低下なし」である。

(2) 認知機能検査の時期と評価法

CAS の術前、および術 1 週間後、3 ヶ月後に RBANS、WAIS-R2 下位検査、JART を同一検査者が施行した。術前は症例全体における RBANS、WAIS-R2 下位検査、JART の平均値と分布を分析するとともに、ディスクレパンシー分析により個々の症例における認知機能の低下度について評価した。術後においても同様の評価を行うとともに、症例全体および個々の症例における術前後の変化を評価した。

(3) MRI による術前の脳虚血の評価

全例において術前に脳 MRI 検査を施行し、Fazekas 分類(4)による脳虚血の評価を行った。Fazekas 分類の概略を図 2 に示した。側脳室周囲病変および大脳深部白質病変ともにタイプ 0 と 1 を軽度虚血群、タイプ 2 と 3 を重度虚血群とした。タイプの判定は本研究に参加していない一人の脳神経外科医がブラインドで行った。

(4) 脳血流の評価

本研究に前向きに登録する症例に加え、同時

期に頸動脈血栓内膜剥離術 (carotid endarterectomy: CEA) および CAS を施行した症候性、および無症候性頸動脈狭窄症において、術前にヨードアンフェタミン(¹²³IMP)を用いた SPECT (IMP-SPECT) による脳血流評価を行い、術前後の高次脳機能検査 (RBANS 総指標) の変化と術前の脳血流の相関について検討した。IMP-SPECT は acetazolamide 負荷を行い、安静時脳血流量 (cerebral blood flow: CBF) と脳血流予備能 (cerebrovascular reserve: CVR) を算出した。術前の安静時 CBF (ml/min/100g) と CVR (%) の値により、症例を以下の 3 群に分類した。

Type-1 (CBF \geq 32ml/min/100g, CVR \geq 10%)

Type-2 (CBF \geq 32ml/min/100g, CVR $<$ 10%)

Type-3 (CBF $<$ 32ml/min/100g, CVR $<$ 10%)

(5) CAS の方法

術前には一般検査に加え、必須の検査として、大腿動脈から頸動脈までの CT angiography (CTA)、ブランク MRI、SPECT による脳血流予備能検査を施行した。これらの結果から CAS の危険因子を予測し、アプローチルート (経大腿動脈、経上腕動脈) や脳保護法 (distal filter 法、distal filter + proximal balloon 法、外頸動脈 + 総頸動脈遮断による flow reversal 法) を、症例ごとに選択した。治療 1 週間前よりアスピリン (100mg) とクロピドグレル (75mg) を処方し、治療前日に VerifyNow[®] を用いて血小板凝集能を測定した。クロピドグレルによる凝集能抑制が不十分と判断された場合は、シロスタゾール (200mg) を前日から追加処方した。原則として術後 3 ヶ月間は多剤抗血小板療法を継続した。治療は局所麻酔で行い、徐脈に対しては体外ペーシングで、低血圧に対しては昇圧剤で対処した。術中はヘパリンの持続静注により active clotting time を 1.5 倍以上に延長させた。症例ごとに脳保護デバイスを決し、前拡張、ステント留置、後拡張を行った。ステントは原則として Precise[®] を、高度な不安定プラークの場合は Caritid WALLSTENT[™] を使用した。

4. 研究成果

研究期間の終了までに脳梗塞の既往がない 105 例 (男性 93 例、女性 12 例、平均年齢 70.6 \pm 6.2 歳) の無症候性頸動脈狭窄症が登録された。平均狭窄率は 81.8 \pm 9.6% (NASCET 法) であった。

(1) 無症候性頸動脈狭窄症 105 例における認知機能評価の結果 (表 1)

	平均値 \pm SD	z test p値
結晶性知能検査		
WAIS-R2	101.9 \pm 12.0	0.174
JART	99.2 \pm 13.7	0.594
流動性知能検査		
RBANS		
即時記憶	82.5 \pm 14.8	<0.001
視空間・構成	96.3 \pm 14.3	0.01
言語	87.8 \pm 10.7	<0.001
注意	82.4 \pm 15.4	<0.001
遅延記憶	85.1 \pm 18.3	<0.001
総指標	82.9 \pm 13.2	<0.001

結晶性知能の WAIS-R2 下位検査の平均は 100.7 ± 11.9 、JART は 98.3 ± 13.7 で両者間に有意差はなかった。流動性知能の RBANS の平均は即時記憶 82.1 ± 14.8 、視空間構成 96.0 ± 15.4 、言語 87.6 ± 10.7 、注意 81.8 ± 15.6 、遅延記憶 81.9 ± 13.8 、総指標 81.9 ± 13.8 であり、健常値と比してすべての尺度で有意な低下を認めた ($p < 0.01$)。

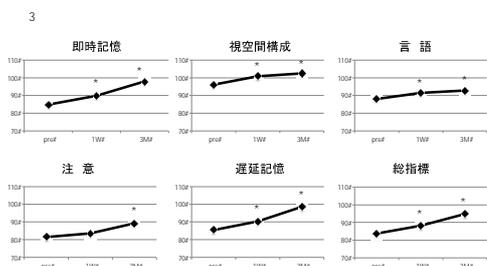
個々の症例においてディスクレパンシー分析を行った結果、低下のあった症例数は即時記憶 69 例 (66%)、視空間構成 26 例 (25%)、言語 54 例 (51%)、注意 63 例 (60%)、遅延記憶 54 例 (51%)、総指標 78 例 (74%) であった。RBANS のすべての項目で低下がなかった症例は 6 例 (6%) のみであり、無症候性頸動脈狭窄症ではその 90% 以上の症例において何らかの高次脳機能低下があることが示された (European Journal of Neurology 投稿中)。

(2) CAS 施行例における認知機能評価の結果

105 例中 60 症例 (平均年齢 70.0 ± 6.3 歳) に頸動脈ステント留置術 (CAS) を施行し、治療前、治療 1 週間、治療 3 カ月後に RBANS による高次脳機能検査を実施した。治療前のディスクレパンシー分析の結果、総指標では 43 例 (72%) において低下が認められた。

治療前、治療 1 週間後、3 カ月後の RBANS 各尺度における全症例の平均点は図 3 に示したごとく、1 カ月後には注意以外のすべての尺度で、さらに 3 カ月後にはすべての尺度において有意な改善を示した (図 3)。WAIS-R2 下位検査、JART は 100 前後で推移した。以上より無症候性頸動脈狭窄症では認知機能が軽度低下をきたしており、それが CAS 後に改善することが示唆された。

95% 信頼区間を用いて治療前と治療後 3 ヶ月の成績を比較検討した結果、60 例中、治療 3 ヶ月後に有意に改善した症例の比率は、即時記憶で 63%、視空間構成 29%、言語 20%、注意 41%、遅延記憶 57%、総指標では 71% であった。



(3) 術後 RBANS の改善と Fazekas 分類の相関
CAS を施行した 60 例中 49 例で、術前の MRI において Fazekas による深部虚血病変の分類を行った。側脳室周囲病変についてはタイプ 0 または 1 の軽度虚血例は 40 例、2 または 3 の重度虚血例は 9 例、深部白質病変ではタイプ 0 または 1 の軽度虚血例は 22 例、2 ま

たは 3 の重度虚血例は 27 例であった。Fazekas 分類を行った 49 例中、ディスクレパンシー分析で治療前に高次機能低下と判断された 34 例において、RBANS 総指標の改善の有無と、Fazekas 分類の虚血重症度の相関について二乗検定を行ったところ、RBANS 総指標で改善しない群では Fazekas 分類タイプ 2 または 3 の重度虚血が有意に多かった ($p=0.013$)。このことより Fazekas 分類で Type 0 か 1 であることが CAS 後に高次機能が改善する条件であることが判明した。

(4) 術前の脳血流と術前後の高次脳機能の変化

本研究に前向き登録され、CAS を施行した 60 例に加え、無症候性および症候性頸動脈狭窄に対し CEA または CAS を施行した 49 例の計 109 例において、術前の脳血流と RBANS の相関について評価した。術前に Type-1 ($CBF \geq 32 \text{ ml/min/100g}$, $CVR \geq 10\%$) に分類された 56 症例の脳血流量は $84 \pm 14 \text{ ml/min/100g}$ 、Type-2 ($CBF \geq 32 \text{ ml/min/100g}$, $CVR < 10\%$) の 43 例は $82 \pm 12 \text{ ml/min/100g}$ であった。それに対し Type-3 ($CBF < 32 \text{ ml/min/100g}$, $CVR < 10\%$) の 10 例の血流量は $70 \pm 12 \text{ ml/min/100g}$ であり、Type-1 ($p=0.008$)、Type-2 ($p=0.039$) に対し、有意に低値であった。術後 RBANS 総指標の値はこれら 3 群すべてにおいて有意な改善を示し、3 群間における RBANS 総指標の術前の有意差は消失した。この結果より、頸動脈狭窄症において脳血流予備能が低下することで、高次脳機能がさらに障害されることが示され、論文として発表した (The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging)。

(5) 研究成果のまとめ

無症候性頸動脈狭窄を呈する 105 症例において WAIS-R2、JART、RBANS を用いた認知機能検査を施行した。

RBANS と WAIS-R2/JART 間でディスクレパンシー分析を行った結果、90% 以上の症例において軽度の高次脳機能低下が認められた。

60 例の症例に CAS を行った結果、RBANS のすべての指標において、術後、有意な改善が認められた。

CAS 症例の術前 MRI において Fazekas 分類を検討した結果、Fazekas タイプ 0 か 1、すなわち脳虚血病変が軽度の症例では CAS 後に高次機能が改善することが示された。

血行再検を施行した無症候性、症候性頸動脈狭窄症の 109 例において術前の脳血流量、脳血流予備能、術前後の RBANS を検討した結果、術前の RBANS 総指標は健常群に比して低下していた。特に脳血流予備能が低下している症例においては、予備能非低下群に比してさらに総指標が低下していることが示された。

< 引用文献 >

1. 高岩亜輝子、桑山直也、林 央周、久保道

也、松井三枝、遠藤俊郎 . 頸動脈高度狭窄症における認知機能障害 . RBANS、WAIS-R、NART の臨床的意義 . 脳と神経 58:681-686, 2006

2. Takaiwa T, Hayashi N, Kuwayama N, Akioka N, Kubo M, Endo S. Changes in cognitive function during the 1-year period following endarterectomy and stenting of patients with high-grade carotid artery stenosis. Acta Neurochir 151:1593-1600, 2009

3. Randolph C: RBANS Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status Manual. San Antonio, TX, The psychological corporation, 1998

4. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Payer F, Schmidt R, Kleinert G, Radner H, Lechner, H. The morphologic correlate of incidental punctate white matter hyperintensities on MR images. AJNR AM J Neuroradiol 12:915-921, 1991

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

Akioka N, Takaiwa A, Kashiwazaki D, Kuwayama N, Endo S, Kuroda S. Clinical significance of hemodynamic cerebral ischemia on cognitive function in carotid artery stenosis.- A prospective study before and after revascularization -. Q J Nucl Med Mol Imaging 2015 Mar 6. [Epub], (2017年3巻に発刊予定)

〔学会発表〕(計15件)

高岩亜輝子、桑山直也、秋岡直樹、柏崎大奈、黒田敏、ステント留置術後の認知機能～患者本来の能力まで回復する要因についての多変量解析、第32回NPO法人日本脳神経血管内治療学会学術総会、2016.11.24-26、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)

秋岡直樹、柏崎大奈、桑山直也、黒田敏、CEAとCASの治療選択と認知機能への影響、第32回NPO法人日本脳神経血管内治療学会学術総会、2016.11.24-26、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)

Akioka N, Kashiwazaki D, Takaiwa A, Kuwayama N, Kuroda S, Clinical factors affecting cognitive function after carotid revascularization: a multivariate analysis. 84th Annual Meeting of American Association of Neurological Surgeons, 2016.4.30-5.4, Chicago(USA)

Takaiwa A, Kuwayama N, Akioka N, et al. Changes of cognitive function of the patients with carotid artery stenting. 10th Asian Oceanian Congress of Neuroradiology. 2015.11.5-7, ヒルトン福岡シーホーク(福岡県福岡市)

秋岡直樹、高岩亜輝子、柏崎大奈、桑山直也、黒田敏、頸動脈狭窄症が認知機能に影響を及ぼす要因：多変量解析による検討、第27

回日本脳循環代謝学会総会、2015.10.30-10.31、富山国際会議場(富山県富山市)

Kuwayama N, Clinical significance of hemodynamic cerebral ischemia on cognitive function in carotid artery stenosis - a prospective study before and after revascularization. 15th Interim Meeting of the World Federation of Neurosurgical Societies, 2015.9.8-12, Roma (Italy)

Akioka N, Kuwayama N, Kubo M, Takaiwa A, Kashiwazaki D, Endo S, Kuroda S, Severe hemodynamic ischemia Impairs cognitive function in patients with carotid stenosis -prospective study-, The 82nd AANS Annual Scientific Meeting, 2014.4.5-4.9, California(USA)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

桑山 直也 (KUWAYAMA, Naoya)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・准教授

研究者番号：30178157

(2)研究分担者

秋岡 直樹 (AKIOKA, Naoki)

富山大学・附属病院・助教

研究者番号：70422631