

令和 3 年 5 月 26 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K18428

研究課題名（和文）メタボローム解析を用いた無症候性頸動脈狭窄症の症候化予測因子の網羅的探索

研究課題名（英文）comprehensive search for metabolomics-based biomarker for predicting the appearance of symptom in the patients with asymptomatic carotid artery stenosis

研究代表者

山下 俊輔（Yamashita, Shunsuke）

神戸大学・医学研究科・医学研究員

研究者番号：80839572

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）：頸動脈狭窄症の外科的治療において、脳血流や脳血管反応性は過灌流症候群の重要な予測因子となる。BeamSAT pulseを利用したICA-selective MRA、およびVA-selective MRAの手法により、ウィリス動脈輪を介した患側中大脳動脈領域のcross flowが評価でき、cross flowがある群では脳血管反応性の低下を認めた。本研究の結果から、cross flowの有無と脳血管反応性が関連している可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳血管反応性の低下は、頸動脈狭窄症に対する血行再建術後の過灌流症候群の危険因子と考えられている。脳血管反応性の精査にはPETやSPECTなどの核医学検査が行われるが、被曝等の問題がある。本研究では、BeamSAT pulseを利用したICA-selective MRAおよびVA-selective MRAを用いてウィリス動脈輪を介したcross flowを評価し、脳血管反応性との相関が認められたが、侵襲度の低いMRIによって脳血管反応性の低下を検出できる可能性があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：ICA-selective MRA and VA-selective MRA constructed by Beam SAT pulse is useful for evaluating the presence of collateral flows via the circle of Willis in the patients with cervical internal carotid artery stenosis. The presence of collateral flows via the circle of Willis was associated with reduced cerebrovascular reactivity of the ipsilateral middle cerebral artery territory. Evaluating the collateral flows via the circle of Willis on ICA- and VA-selective MRA may be helpful for predicting hemodynamic status on SPECT.

研究分野：脳血管障害

キーワード：頸動脈狭窄症 脳血管反応性

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

頸動脈狭窄症は脳梗塞のリスクと考えられている。抗血小板療法、降圧療法、脂質低下療法を含む最良の内科的治療をおこなうが、進行性に増悪し、症候を呈する例が少なからず存在する。進行性増悪例、症候化例では外科的治療を要することがある。

頸動脈狭窄症に対する外科的治療には、頸動脈内膜剥離術(Carotid Endarterectomy (CEA))や頸動脈ステント留置術(Carotid Artery Stenting (CAS))があり、中等度から高度頸動脈狭窄例に対する標準的な治療となっている。血行再建術において、過灌流症候群は、頻度は少ないが、致命的な合併症となりうる。術前の脳血流(Cerebral Blood Flow (CBF))や脳血管反応性(Cerebrovascular Reactivity (CVR))が、CEA/CAS後の過灌流症候群の重要な予測因子となる。CBFおよびCVR測定のため、PETやSPECTを行うが、事前の準備が必要であり、被曝の問題もある。Magnetic resonance angiography (MRA)の撮像法に、任意の血管信号の選択的除去が可能なpencil beam型presaturation pulse (BeamSAT)がある。BeamSATを用いることにより、一側内頸動脈(internal carotid artery (ICA))のみの”ICA-selective MRA”や椎骨動脈(vertebral artery (VA))のみの”VA-selective MRA”を作成することができる。BeamSATでは、頸動脈狭窄症において、前交通動脈(anterior communicating artery (Acom))や後交通動脈(posterior communicating artery (Pcom))を介した患側中大脳動脈領域へのcross flowの評価が可能である。BeamSATを用いて脳循環動態が評価できれば、簡便かつ低侵襲な術前画像評価が可能となる。BeamSATにおけるcross flowと各種脳血流パラメーターとの相関について検討するため、以下の研究を計画した。

### 2. 研究の目的

頸動脈狭窄症に対する血行再建術であるCEA/CASでは、過灌流症候群がしばしば問題となる。術前CBF/CVR測定により過灌流症候群のリスクを予測するが、被曝等の問題があるため、より侵襲度の低い検査が望ましいと考える。本研究の目的は、頸動脈狭窄例において、BeamSAT法を用いたICA-selective MRAおよびVA-selective MRAとSPECTによるCBF/CVRとの相関を明らかにすることである。

### 3. 研究の方法

本研究では、頸動脈狭窄症に対して血行再建術(CEA/CAS)が予定されている患者を対象にBeamSATを用いた画像評価を行い、SPECT画像と比較し、相関について検討する。頸動脈狭窄症に対する手術適応は、症候性頸動脈狭窄では狭窄率が50%以上、無症候性頸動脈狭窄では狭窄率が60%以上とし、症候性の定義は、6ヶ月以内に頸動脈狭窄が関与する黒内障、脳梗塞、一過性脳虚血発作を認めた例とする。cross flowの有無と脳循環動態との相関について検討するため、形態的にcross flowが見込めない例(対側ICA閉塞例、AcomおよびPcomが確認できない例)は検討から除外する。

#### (1) ICA-selective MRA、VA-selective MRAの撮像

ICA-selective MRAおよびVA-selective MRAの撮像には、1.5T MRI (Echelon Vega、Hitachi)、8チャンネルコイルを使用する。BeamSAT画像により、ウィリス動脈輪を介したcross flow(AcomおよびPcom)の有無を評価し、cross flowの有無によって2群に分け、比較検討する。3D time of flight (TOF) MRAのパラメーターは repetition time = 23.0 ms、echo time = 6.9 ms、flip angle = 20°、FOV = 230 mm、matrix = 512 × 200、slice interval = 0.55 mm (after zero-fill interpolation)、number of

slices = 152、acquisition time = 4 minutes 50 seconds とする。selective 3D TOF MRA の撮像では、標的となる動脈シグナルを BeamSAT パルスによって抑制する。その際、repetition time を 23.0 ms から 40.5 ms に延長する。ICA-selective MRA では、BeamSAT パルスによって、対側 ICA および両側 VA の動脈シグナルを抑制し、撮像する。同様に、VA-selective MRA では、BeamSAT パルスによって、両側 ICA の動脈シグナルを抑制し、撮像する。

### (2) ウィリス動脈輪の評価

Acom 血流については、ICA-selective MRA において、一側 ICA から両側 ACA の灌流があれば、Acom 血流ありと判断する。ACA の描出が一側のみであれば Acom 血流なしと判断する。形態的な Pcom、A1、P1 の有無については、TOF 元画像で判断する。

### (3) cross flow の評価

cross flow の有無は ICA-selective MRA、VA-selective MRA で評価する。患側 MCA 領域が、健側 ICA-selective MRA、または VA-selective MRA によって描出されていれば、cross flow(+)と分類する。患側 MCA 領域が、健側 ICA-selective MRA、VA-selective MRA のいずれでも描出されていなければ、cross flow(-)と分類する(Figure 1)。

### (4) SPECT 撮像

全症例で、術前に SPECT を撮像する。トレーサーとして IMP(N-isopropyl[<sup>123</sup>I]-p-iodoamphetamine) を使用する。安静時 SPECT を撮像し、脳血流(CBF)を測定する。さらに、アセタゾラミド負荷時 SPECT から CVR を求める。CVR = (アセタゾラミド負荷 CBF - 安静時 CBF) / 安静時 CBF x 100(%) として算出する。

### (5) 統計学的検討

統計処理は統計ソフトウェア R (R3.4.0、R Foundation for Statistical Computing、<http://www.r-project.org>)を用いて行う。記述統計は平均 ± SD と表記し、Welch's two-sample t test を用いて比較する。患者の各種パラメーターは Fisher's exact test を用いて検討する。2 群間の比較における有意性は、Turkey-Kramer test によって決定する。統計学的有意性は P < 0.05 とする。

## 4. 研究成果

### (1) 患者背景

対象となったのは 66 例で、cross flow(+) 10 例、cross flow(-) 56 例であった。cross flow(+) 群と cross flow(-)群の 2 群に分けて比較検討した。平均年齢は、78.0 ± 2.8 vs 74.5 ± 7.5 (P = 0.012)と cross flow(+)群で有意に高かった。狭窄率、PSV は、それぞれ 81.3 ± 7.3% vs 71.7 ± 12.2% (P = 0.019)、379.6 ± 84.7 cm/s vs 253.9 ± 113.9 cm/s (P = 0.0017)で、いずれも cross flow(+)群で有意に高かった。その他の項目については 2 群で有意な差はみられなかった

Figure 1

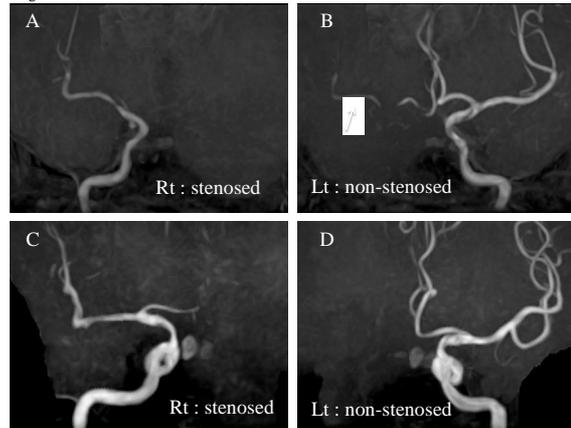


Table. Baseline patient characteristics

	All (n=66)	Crossflow (+) (n=10)	Crossflow (-) (n=56)	P value
Age, years	75.0±7.1	78.0±2.8	74.5±7.5	0.012
Male	58 (88%)	9 (90%)	49 (88%)	1
Rt. ICS	27 (41%)	4 (40%)	23 (41%)	1
CEA	37 (56%)	4 (40%)	33 (59%)	0.31
symptomatic	26 (39%)	1 (10%)	25 (45%)	0.075
Degree of stenosis, %	73.8±11.9	81.3±7.3	71.7±12.2	0.019
PSV, cm/s	271.5±118.2	379.6±84.7	253.9±113.9	0.0017
Hypertension	51 (77%)	6 (60%)	45 (80%)	0.22
Hyperlipidemia	37 (56%)	4 (40%)	33 (59%)	0.31
Diabetes mellitus	21 (32%)	3 (30%)	18 (32%)	1
Ischemic heart disease	9 (14%)	1 (10%)	8 (14%)	1
smoking	37 (56%)	7 (70%)	30 (54%)	0.49
COPD	6 (9.1%)	1 (10%)	5 (8.9%)	1
Post operative DWI high	17 (26%)	3 (30%)	14 (25%)	0.71

Values are reported as mean ± SD or number (%)

Rt, right; ICS, internal carotid artery stenosis; CEA, carotid endarterectomy; PSV, peak systolic velocity; COPD, chronic obstructive pulmonary disease

(Table)。

( 2 ) cross flow の有無と灌流画像との相関

患側 CBF および CVR について比較したところ、CBF については、cross flow の有無によって有意な差がみられなかった。一方で、CVR については、cross flow(+)群において、有意な低下がみられた( $20.7 \pm 21.9\%$  VS  $47.8 \pm 22.7\%$ 、 $P=0.0035$ 、Figure 2)。狭窄率をそろえるため、cross flow(-)群のうち、 $PSV \geq 300$  cm/s となっている 19 例を抽出し、cross flow(+)群と比較したところ、同様に、cross flow(+)群において CVR の有意な低下がみられた( $20.7 \pm 21.9\%$  vs  $43.8 \pm 20.8\%$ 、 $P=0.030$ 、Figure 3)。

Figure 2

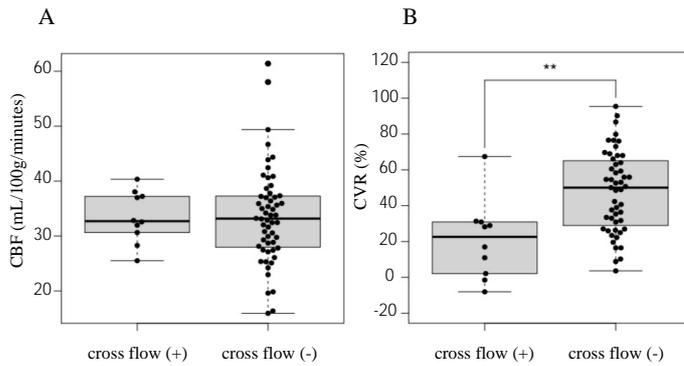
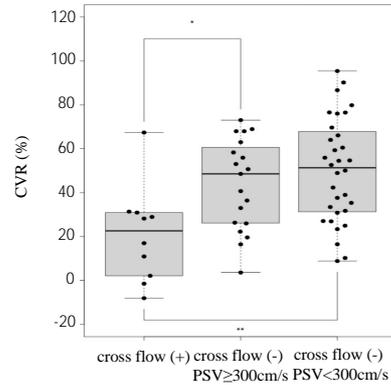


Figure 3



これらの検討によって、頸動脈狭窄例において、cross flow の有無と CVR が相関していることが示された。

## 5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Yamashita Shunsuke, Kimura Hidehito, Kohta Masaaki, Fujita Atsushi, Kohmura Eiji	4. 巻 130
2. 論文標題 Thrombosed Middle Meningeal Artery Aneurysms Mimicking Aneurysmal Bone Cysts in a Patient with Fibrous Dysplasia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 439 ~ 443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2019.07.062	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 Kohta Masaaki, Fujita Atsushi, Matsuo Kazuya, Yamashita Shunsuke, Kohmura Eiji	4. 巻 15
2. 論文標題 Microcatheter injection reduces the amount of contrast medium during middle cerebral artery aneurysm embolization in a patient with chronic kidney disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiology Case Reports	6. 最初と最後の頁 542 ~ 544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radcr.2020.02.003	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 Masaaki Kohta, Atsushi Fujita, Shunsuke Yamashita, Takamitsu Imanishi, Eiji Kohmura	4. 巻 48
2. 論文標題 Ultrasonographically-guided stent placement at the vertebral artery origin without contrast medium: A case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Ultrasound	6. 最初と最後の頁 362-366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcu.22839.	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 Nakahara Masahiro, Imahori Taichiro, Tanaka Kazuhiro, Okamura Yusuke, Arai Atsushi, Yamashita Shunsuke, Iwahashi Hirofumi, Mori Tatsuya, Sasayama Takashi, Kohmura Eiji	4. 巻 16
2. 論文標題 Iatrogenic intracranial vessel dissection during mechanical thrombectomy rescued by emergent stenting: 2 case reports	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Radiology Case Reports	6. 最初と最後の頁 835-842
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radcr.2021.01.040	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山下俊輔、甲田将章、田中潤、細田弘吉、木村英仁、藤田敦史、篠山隆司
2. 発表標題 内頸動脈狭窄症におけるsingle slab ICA-selective MRAによる術前脳血流循環動態評価の有効性
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 山下俊輔、甲田将章、田中潤、細田弘吉、木村英仁、藤田敦史、篠山隆司
2. 発表標題 内頸動脈狭窄症におけるBeam SAT MRAによる術前脳血流循環動態評価の有効性
3. 学会等名 第63回日本脳循環代謝学会学術集会
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------