

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：31201

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16735

研究課題名（和文）7T定量的磁化率マップを用いたCEA後過灌流による認知機能低下メカニズムの解明

研究課題名（英文）Elucidation of the Mechanism of Cognitive Dysfunction caused by Cerebral Hyperperfusion after Carotid Endarterectomy using 7T Quantitative Susceptibility Mapping.

研究代表者

吉田 純 (Yoshida, Jun)

岩手医科大学・医学部・助教

研究者番号：50869047

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）：本研究は7 Tesla MRI（7TMRI）の定量的磁化率マッピング（QSM）を用いて、内頸動脈狭窄症に対する頸動脈内膜剥離術（CEA）後過灌流症例における術前後での鉄沈着を検出し、認知機能との関連を検証した。当施設の7TMRIのマルチエコー法では、画像の歪みが強くなる欠点が明らかになった。故に7TMRIに比べ、歪みの少ない3TMRIで同施設の他の研究班が同解析を適用した。その結果、術前の皮質磁化率と術後の脳血流の変化は、術後認知機能と関連する事が分かった。7Tでの撮像は継続しているが、歪みの問題を解消できればより鉄沈着をより高感度に検出できる事が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、術前の鉄沈着の程度によりCEA後に認知機能が改善する事が予測でき、手術治療を行う事での利益を術前からの把握する事が可能となる。この事実は患者が手術の結果をより正確に理解した上で同意の判断を可能とすると考える。また、3TMRIにて適切なQSM画像を安定して作成する事が出来た。今後は7TMRIQSMの歪みの問題を解消して、7TMRIでのより高精細なQSM画像を作成する事を目標とする。その結果が認知機能改善に対する予測精度のさらなる上昇に寄与するものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to detect and quantify iron deposition before and after carotid endarterectomy (CEA) in a case exhibiting postoperative hyperperfusion using quantitative susceptibility mapping (QSM) with ultra-high-field human 7 Tesla MRI (7TMRI), and to investigate its association with cognitive impairment.

Although our facility's 7TMRI QSM can assess iron deposition in the cortical surface of the entire brain, the disadvantage of strong image distortion became evident with the multi-echo method on 7TMRI images. Therefore, we opted to first perform imaging with less distortion using 3 Tesla MRI (3TMRI) compared to 7TMRI. 3TMRI QSM yielded images with minimal distortion and appropriate quality. The research findings revealed that preoperative cortical magnetization and postoperative changes in cerebral blood flow were associated with cognitive improvement after CEA. We compiled the paper at our department, and it was published in Cerebrovascular Disease in February 2024.

研究分野：脳血管障害

キーワード：頸部頸動脈狭窄症 鉄沈着 7 Tesla MRI 認知機能 過灌流 定量的磁化率マッピング 頸動脈内膜剥離術

1. 研究開始当初の背景

脳主幹動脈狭窄・閉塞症に対する血行再建術における合併症の一つに過灌流がある。この過灌流は、認知機能障害を来することが知られているが、過灌流が認知機能へ与える詳細なメカニズムはいまだ解明されていない。認知機能へ影響を与える脳内の存在因子として、鉄の存在が知られている。したがって、脳内鉄沈着の定量化は認知機能障害の進行度推定に重要な役割を果たす可能性がある。近年では Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) による高精度な鉄定量化が試みられている。

そこで、頸動脈内膜剥離術 (Carotid endarterectomy: CEA) 後過灌流を呈した症例の鉄沈着の増加を検出し、その結果が認知機能低下と関連するかを明らかにする事とした。

2. 研究の目的

脳主幹動脈狭窄・閉塞症に対する血行再建術に過灌流が認知機能障害を来することは知られているが、過灌流の認知機能へ与える詳細なメカニズムはいまだ不明である。認知機能へ影響を与える脳内の存在因子として鉄の存在が知られている。以上から、血行再建術後の過灌流では、一時的に blood brain barrier の軽微な損傷が起こり、その結果生じた超微細出血によって変性・沈着したヘム鉄が神経細胞に変性を引き起こし、認知機能が低下する可能性を考えた。

本研究では超微細鉄定量化のために超高磁場ヒト用 7 Tesla MRI (7TMRI) における QSM を用いて、一側内頸動脈狭窄症に対する CEA 後過灌流を呈した症例における鉄沈着の増加を検出し、その結果が認知機能低下と関連するかを明らかにする事とした。

3. 研究の方法

本研究は、研究期間 2 年とし、以下の達成により一側性頸部内頸動脈狭窄症に対する CEA 後過灌流に起因する超微細鉄沈着の検出を目指す。初年度は、超微細鉄定量化のため 7TMRI での撮像および QSM の作成を行う。

対象は CEA 施行予定の一側性頸部内頸動脈狭窄症 30 例に対して、手術前 2 週間以内および術後 2 週間以内に撮像する。解剖画像として MRA と 3D T2 強調像、QSM 解析のため 3D T2* 強調像 (絶対値画像および位相画像の出力) を撮像する。当施設では先行研究にて、7TMRI の QSM を用いた脳循環代謝測定法を開発し、その臨床応用を行っており、QSM 作成としてはその際に使用された方法を引用する。SPM12 を用いて全症例の QSM 画像を標準化後、健常者から決定された正常値を超えたボクセル数を算出する。また、ボクセル数の患側・健側比 (患側/健側) を算出し、術後から術前を引いた値を算出し、それを過灌流後の鉄沈着の増加と定義する。

続いて、7TMRI での撮像を実施した全症例に対して、7TMRI 後 2 週間以内および術後 3 日以内に脳血流 SPECT を施行する。

そして、同症例の認知機能評価のため神経心理学的検査を行う。神経心理学的検査は、患者の臨床情報を知らない研究協力者の神経心理学者によって術前後の脳血流 SPECT 施行後 1 週間以内に実施し、WAIS-R verbal IQ, WAIS-R performance IQ, WMS MQ, Rey copy, and Rey recall のスコアを評価する。術後の認知機能改善は、これら 5 つのテストのうち少なくとも 1 つのテストにおける差異の有意な増加を認めた時と定義する。

次年度は、初年度同様の対象およびプロトコルで 30 例の撮像を実施し、目標症例数 60 例を目指す。統計解析としては、CEA 後過灌流出現群と非出現群の 2 群に分類し、QSM 上異常ボクセル数の術前後での変化に違いがあるかどうか Mann-Whitney U test を用いて検証する。また QSM 異常ボクセル数の変化量が、認知機能検査のスコア変化量と相関するか検証する。

上記結果について、国際誌へ論文を投稿する。また、国際会議での成果発表も実施する。

4. 研究成果

本研究は 7TMRI の QSM を用いて、内頸動脈狭窄症に対する CEA 後過灌流症例における術前後での鉄沈着を検出し、認知機能との関連を検証した。当施設の 7TMRI のマルチエコー法では、画像の歪みが強くなる欠点が多くなった。

故に 7TMRI に比べ、歪みの少ない 3TMRI で同施設他の研究班が同解析を適用した。その内容を以下に示す。

脳血流 SPECT と 3TMRI QSM を用いて、CEA 後の認知機能改善における術前皮質磁化率と術後脳血流変化との関連性について検討した。術後の脳血流増加と、術前における皮質磁化率低下が術後の認知機能改善に關与しており、ROC 解析による術後認知機能改善に対する特異度および陽性予測率は、術後脳血流増加単独

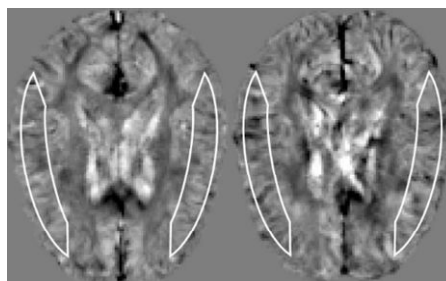


図 1 慢性脳虚血症例の QSM 認知機能改善例 (右) に比べ、非改善例 (左) では、鉄沈着量を示す高信号領域が広くみられる。

の場合よりも、術前皮質磁化率と組み合わせた方が有意に高いことが分かった。したがって、CEA後の認知機能改善は術後脳血流増加に加え術前皮質磁化率に依存していることが明らかとなった。この研究は Cerebrovascular Disease に掲載された。

この結果から QSM による鉄沈着は検出でき、また鉄沈着の程度が認知機能と関連している事が分かった。7T MRI 撮像は継続しているが、歪みの問題を解消できればより鉄沈着をより高感度に検出できる事が期待される。

本研究により、術前の鉄沈着の程度により CEA 後に認知機能が改善する事が予測でき、手術治療を行う事での利益を術前からの把握する事が可能となる。この事実は患者が手術の結果をより正確に理解した上で同意の判断を可能とすると考える。また、3T MRI にて適切な QSM 画像を安定して作成する事が出来た。今後は 7T MRI QSM の歪みの問題を解消して、7T MRI でのより高精細な QSM 画像を作成する事を目標とする。その結果が認知機能改善に対する予測精度のさらなる上昇に寄与するものと考えている。

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 Igarashi Suguru, Ando Toshihiko, Takahashi Tatsuhiko, Yoshida Jun, Kobayashi Masakazu, Yoshida Kenji, Terasaki Kazunori, Fujiwara Shunrou, Kubo Yoshitaka, Ogasawara Kuniaki	4. 巻 135
2. 論文標題 Development of cerebral microbleeds in patients with cerebral hyperperfusion following carotid endarterectomy and its relation to postoperative cognitive decline	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 1122 ~ 1128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2020.7.JNS202353	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 Igarashi Suguru, Ando Toshihiko, Takahashi Tatsuhiko, Yoshida Jun, Kobayashi Masakazu, Yoshida Kenji, Terasaki Kazunori, Fujiwara Shunrou, Kubo Yoshitaka, Ogasawara Kuniaki	4. 巻 NONE
2. 論文標題 Development of cerebral microbleeds in patients with cerebral hyperperfusion following carotid endarterectomy and its relation to postoperative cognitive decline	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2020.7.JNS202353	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 Fujimoto Kentaro, Chida Kohei, Yoshida Jun, Kojima Daigo, Yoshida Koji, Misaki Toshinari, Konno Hiromu, Ogasawara Kuniaki	4. 巻 18
2. 論文標題 A case of intracerebral hemorrhage due to cerebral hyperperfusion after stenting for acute cervical carotid artery dissection	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Radiology Case Reports	6. 最初と最後の頁 3856 ~ 3860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radcr.2023.08.004	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 Akamatsu Yosuke, Kashimura Hiroshi, Kojima Daigo, Yoshida Jun, Chika Kohei, Komoribayashi Nobukazu, Fujiwara Shunrou, Ogasawara Kuniaki	4. 巻 181
2. 論文標題 Correlation Between Low-Density Hematoma at 1-Week Post-Middle Meningeal Artery Embolization and Rapid Resolution of Chronic Subdural Hematoma	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 e1088 ~ e1092
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2023.11.045	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 2件）

1. 発表者名 Yoshida J, Yamashita F, Sasaki M, Yoshioka K, Fujiwara S, Kobayashi M, Yoshida K, Kubo Y, Ogasawara K.
2. 発表標題 Cerebral white matter abnormalities can affect cognitive improvement after carotid endarterectomy in carotid artery stenocclusive patients
3. 学会等名 ISMRM JPC 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshida J, Yamashita F, Sasaki M, Yoshioka K, Fujiwara S, Kobayashi M, Yoshida K, Kubo Y, Ogasawara K.
2. 発表標題 Cerebral white matter abnormalities can affect cognitive improvement after carotid endarterectomy in carotid artery stenocclusive patients
3. 学会等名 10th European Japanese Cerebrovascular Congress (国際学会)
4. 発表年 2022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
---------	---------