

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07587

研究課題名（和文）非造影灌流MRIによる前交通動脈瘤術後高次機能障害診断システム構築

研究課題名（英文）Construction of higher-order dysfunction diagnosis system after anterior communicating artery aneurysm by non-contrast perfusion MRI

研究代表者

山崎 哲郎（Yamazaki, Tetsuro）

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：70250769

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）：前交通動脈瘤術後にはしばしば記憶障害を主とする高次機能障害が生じる。我々は3D-MRIを用いて前交通動脈穿通枝のsubcallosal arteryの損傷とその灌流領域を含む前脳基底部の損傷が記憶障害に関連することを報告した。本研究では、脳血流SPECTにより、前脳基底部の血流低下が記憶障害に関連することを報告した。本報告は、前交通動脈瘤術後にしばしば生じる記憶障害が、subcallosal arteryの損傷とその灌流領域の血流低下が原因であることを初めて報告したものである。他方、SPECTに代わる非侵襲的な脳血流測定法としてASL法の応用を試し、臨床的有用性を評価した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前交通動脈瘤術後にはしばしば記憶障害を主とする高次機能障害が生じる。我々は3D-MRIを用いて前交通動脈穿通枝のsubcallosal arteryの損傷とその灌流領域を含む前脳基底部の損傷が記憶障害に関連することを報告した。本研究では、脳血流SPECTにより、前脳基底部の血流低下が記憶障害に関連することを報告した。本報告は、前交通動脈瘤術後にしばしば生じる記憶障害が、subcallosal arteryの損傷とその灌流領域の血流低下が原因であることを初めて報告したものである。

研究成果の概要（英文）：After surgery for anterior communicating artery aneurysms, cognitive impairments, primarily memory disorders, often occur. We have reported that damage to the subcallosal artery, a branch of the anterior communicating artery, and damage to the basal forebrain area it supplies, are associated with memory impairments, using 3D-MRI. This study reports that reduced blood flow in the basal forebrain area, as shown by brain blood flow SPECT, is associated with memory disorders. This report is the first to indicate that the memory impairments frequently occurring after surgery for anterior communicating artery aneurysms are caused by damage to the subcallosal artery and reduced blood flow in its perfusion area. Additionally, the clinical utility of the ASL method, a non-invasive alternative to SPECT for measuring brain blood flow, was tested and evaluated.

研究分野：神経学

キーワード：前交通動脈瘤 高次脳機能障害 記憶 健忘症 前脳基底部

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

前交通動脈 (ACoA) 動脈瘤の手術後の術後健忘または記憶障害は 1950 年代から繰り返し報告されており「ACoA 症候群」として知られている。術後健忘は患者の生活の質に重大な影響を及ぼす可能性がある。1986 年、ダマシオらは術後健忘は動脈瘤破裂または外科手術によって引き起こされた大脳半球の腹側および内側領域の基底前脳の損傷に関連している可能性があるという仮説を立てた。この仮説では、基底前脳は海馬と大脳半球に投射するコリン作動性核を含むため、記憶に重要な役割を果たしていると考えられていた。そのため術後健忘はしばしば基底前脳健忘と呼ばれる。これまでの研究で、前脳基底部は主に、AcoA の最大の不对穿通動脈である脳梁下動脈によって灌流されていることがわかっている。脳梁下動脈は ACoA 動脈瘤の近くに起始するため、動脈瘤破裂や外科手術に伴って閉塞する傾向がある。磁気共鳴 (MR) 画像を使用した最近の報告では、術後健忘は脳梁下動脈の閉塞と、その結果生じる脳梁下動脈領域の梗塞に関連している可能性があることが示唆されている。前脳基底部の損傷は、脳梁下動脈領域の梗塞やさまざまな程度の虚血などの要因と、動脈瘤破裂や外科手術による直接的な損傷が混在している可能性がある。前脳基底部の損傷の程度を評価するには、MR 画像ではなく、脳基底部の脳血流の評価が必要である。記憶障害のある患者の局所脳血流 (rCBF) を評価するには、通常、単一光子放出コンピュータ断層撮影 (SPECT) が使用される。ACoA 動脈瘤の手術後に記憶障害のある患者では、脳梁下動脈領域の梗塞やさまざまな程度の虚血、動脈瘤破裂や外科手術による直接的な損傷などの要因が混在しているため前脳基底部の rCBF の変化のパターンや程度が異なる可能性がある。

2. 研究の目的

我々は rCBF の減少と記憶障害の関係を調べることで術後健忘のメカニズムを解明する手がかりが得られるのではないかと仮説を立てた。具体的には、術後健忘の患者において前脳基底部の rCBF の減少が記憶障害の程度に関係しているかどうかを調べることに焦点を当てた。

3. 研究の方法

患者

当院の倫理委員会は、前向きデータ収集を伴うこの後ろ向き研究を承認し、書面によるインフォームドコンセントは免除された。2007 年 12 月から 2013 年 3 月まで、術後健忘が疑われる 14 名の患者が当院の行動神経科を受診した。術後健忘が疑われる患者は、ウェクスラー成人知能検査 III (WAIS-III)、ウェクスラー記憶スケール改訂版 (WMS-R)、SPECT、MR 画像などの正式な神経心理学的検査で評価された。

ACoA 動脈瘤手術後、関連する実質内血腫、水頭症、血管痙攣はいずれも記憶力および全体的な知能の低下につながる事が報告されている。SPECT 所見と全体的な知能障害ではなく、記憶障害の程度との関連を明らかにするために、患者を選択する際の組み入れ基準は、記憶指数を示し、WAIS-III の完全知能指数 (FSIQ) と WMS-R の全般記憶指数 (GMQ) (FSIQ-GMQ) の差が 15 以上である患者とした。組み入れられた患者のうち、8 名は破裂した ACoA 動脈瘤を有し、残りの 2 名は破裂していない ACoA 動脈瘤を有していた。

正式な神経心理学的検査と SPECT は、ACoA 動脈瘤手術後、平均 4 か月 (範囲 2~13 か月) で、1 か月以内に実施されました。動脈瘤手術後の急性期 (1~6 週間) の評価は信頼できないため、手術後の正式な神経心理学的検査のタイミングを遅らせることが望ましいと考えられた。

神経心理学的評価

我々は、総合知能検査としての WAIS-III と順行性記憶検査としての WMS-R を含む一連の正式な神経心理学的検査を実施した。WAIS-III を使用すると、完全な IQ を定量化することができる。WMS-R は、順行性記憶の標準化された神経心理学的検査であり、5 つのスコア (言語 MQ、視覚 MQ、一般 MQ、注意/集中、遅延想起) を定量化することができる。

SPECT 画像

SPECT は、ACoA 動脈瘤手術後、正式な神経心理学的検査から 1 か月以内に慢性期 (範囲 2~13 か月) に実施された。

すべての SPECT 検査には、3 ヘッド回転ガンマカメラを備えた 2 台の SPECT スキャナ (Multi-SPECT3, Siemens Medical Systems, ミュンヘン、ドイツ、および PRISM-IRIX、島津製作所、東京、日本) が使用された。各 SPECT イメージング スキャンは、111 MBq (3 mCi) の ^{123}I -イソプロピル-p-ヨードアンフェタミン (^{123}I -IMP) を静脈内ボラス注入してから 15 分後の安静状態で開始された。取り付けられたコリメータは、低エネルギー、高解像度、平面であり、軸方向解像度は最大値の半分で全幅 10.6 mm であった。画像再構成は、バターワース フィルタを使用したフィルタ補正によって実行され、減衰補正は、各スライスの対象形状が

楕円であり、減衰係数が均一 (0.08/cm) であると仮定して数値的に実行された。Multi-SPECT3 の場合、投影データは 128 × 128 形式で、カメラを 120° 回転させ、50 秒間に 30 回の投影で取得されました。PRISM-IRIX の場合、投影データは 128 × 128 形式で、カメラを 120° 回転させ、40 秒間に 37 回の投影で取得された。

3D-SSP を用いた SPECT 分析

3D 定位表面投影 (SSP) は、NEUROSTAT (AZE Ltd、東京、日本)にインストールされている Stereotactic Surface Projections (iSSP) というグラフィカル ユーザー インターフェイス を使用して実行された。定位解剖学的標準化は、元の 123I-IMP SPECT 画像を標準 Talairach 空間に変換することによって実行された。個々の脳と標準テンプレートのサイズの違いは、線形 スケーリングによって除去された。個人と標準テンプレート間の局所的な解剖学的違いは、自動非線形ワーピングによって最小限に抑えられた。次に、解剖学的標準化後の各定位表面ピクセル について、皮質の垂直方向に 6 ピクセル (13.5 mm) の深さである事前定義されたベクトルを 使用して、脳のピーク皮質活動を 3D 検索した。ピーク値は投影され、元の表面ピクセルに割り 当てられた。この手順は、脳の皮質全体をカバーしながらピクセルごとに続けられた。個人の画 像セットのボクセル値は、全脳トレーサーの取り込みに対して正規化された。各ボクセルごとに 患者の CBF を 13 の年齢をマッチさせた正常データベースの CBF と比較した後、脳低灌流の 異常が Z スコア マップで表示された。Z スコアは次の式を使用して計算された: $Z \text{ スコア} = (\text{正常平均値} - \text{患者平均値}) / (\text{正常標準偏差})$ 。各ボクセルのカットオフ値として Z スコア 2 を 使用し、 $Z \text{ スコア} \leq 2$ のボクセルは、rCBF が有意に低下していないボクセルとみなした。重 症度 (Z スコアが閾値 2 を超えるボクセルの平均 Z スコア)と各セグメントの異常領域の程 度 (セグメント内で Z スコアが閾値 2 を超えるボクセルの割合) を計算した。

重症度は、まず 3D-SSP のレベル 2 解析で評価した。この解析では、両半球の 10 個の大脳葉 (前頭葉、頭頂葉、側頭葉、大脳辺縁系、後頭葉) に基づいて計算が行われました。全患者で有 意に rCBF が減少しなかった葉は、術後健忘における記憶障害の前提条件ではないと考えられ たため、全患者で共通して重症度が 2 を超える葉を特定し、それらを記憶障害に関連する rCBF が減少した葉とみなした。

次に、3D-SSP のレベル 3 解析で重症度と範囲を評価し、記憶障害に関連する脳回または領域 を特定した。3D-SSP の 10 個の大脳葉の 64 の細分領域のうち、前述の 3D-SSP のレベル 2 分析で rCBF が大幅に減少した葉の細分領域について、重症度と範囲の両方が計算された。

分析と統計

SPECT の重症度または範囲と WMS-R による神経心理学的評価スコアの関係、スピアマンの順 位相関を使用して調べた。p 値が 0.01 未満の場合、有意であると判断された。

4. 研究成果

全患者の注意力と集中力が 80 以上であったため、WMS-R 検査は適切に実施できた。しかし、30 分後の記憶の維持を表す遅延想起は 7 人の患者で測定限界 (< 50) を下回ったため、SPECT の重 症度または程度と遅延想起の関係は検討されなかった。

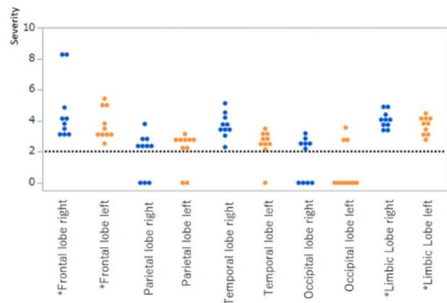
レベル 2 の解析では、すべての患者において共通して rCBF 低下の重症度が 2 を超える脳葉は、 両側の前頭葉と大脳辺縁系葉、および右側頭葉であった (図 1)。

レベル 3 の解析では、レベル 2 の解析で rCBF が大幅に減少していることが明らかになった 両側前頭葉、両側大脳辺縁系、右側頭葉内の細分化された脳回の重症度と範囲を計算しました。 3D-SSP のレベル 3 解析で作成されたサブディビジョンは、前頭葉が 9 つのサブディビジョン (上 前頭回、中前頭回、下前頭回、内側前頭回、眼窩回、直腸回、傍中心小葉、中心前回、脳梁下回)、 大脳辺縁系が 8 つのサブディビジョン (紡錘状回、舌回、視床、帯状回、海馬傍回、前帯状回、 後帯状回、鉤状回)、側頭葉が 4 つのサブディビジョン (上側頭回、中側頭回、下側頭回、横側 頭回) に分けられていた。3D-SSP では、基底前脳の rCBF として、脳梁下回 (これに、傍終末 回、ブローカ斜帯、無名質、側坐核が含まれる場合がある) のみしか計測できないため、本研究 では、基底前脳の rCBF として脳梁下回の rCBF を使用した。

検査した細分化された脳回のうち、以下の脳回は MQ と有意な相関を示した。両側前頭葉では、 右脳梁下回の重症度は視覚 MQ ($\rho = -0.884$, $p = 0.0007$) および全般 MQ ($\rho = -0.853$, $p = 0.0017$) と有意な負の相関を示した (表 2 a、図 2)。右直腸回の重症度は全般 MQ と有意な負の相関を示した ($\rho = -0.811$, $p = 0.0044$) (表 2 a)。右側の脳梁下回 (図 2、3 a) または直腸回で rCBF 減少の重症度が高い患者は MQ が低いのにに対し、これらの回で

重症度が低い患者は相対的に高い MQ を示した (図 2、3 b)。

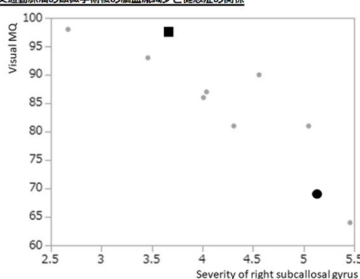
図1



各患者の各半球 (前頭葉、頭頂葉、側頭葉、大脳辺縁系、後頭葉) の rCBF 低下の重症度。各点は各患者の rCBF 低下の重症度を示しています。* 患者全員で共通して rCBF 低下の重症度が 2 を超える脳葉を示します。

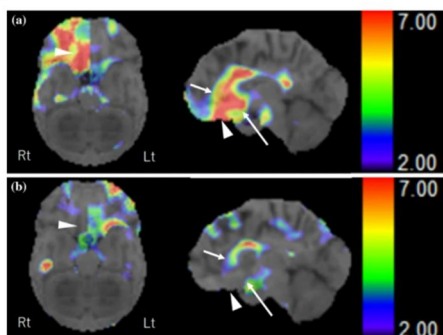
図2

出典：前交通動脈瘤の顕微手術後の脳血流減少と健忘症の関係



右側の脳半球 (前頭葉、頭頂葉、側頭葉、大脳辺縁系、後頭葉) の rCBF 低下の重症度と WMS-R の 3 つの MQ との関係。p=0.0007。患者 2 (79) の点 (矢印) は、図 1 の右側のプロットを示しています。図 2 (右) は、図 1 (左) の右側のプロットを示しています。

図3



rCBF 低下の定位抽出値と Zスコア。左のパネルは右半球の下方ビュー、右は右半球の内方ビューを示しています。カラースケールバーは、2~7 の Zスコアを示しています。a 患者 1: 52 歳男性、ACoA の破綻性動脈瘤を呈して来院。発症当日に動脈瘤のクリッピング手術を実施。動脈瘤治療の 2 か月後に正式な神経心理学的検査と SPECT を実施。右側の脳梁下回 (5.13、矢印)、前帯状回 (5.78、短い矢印)、および直腸回 (7.99、矢印の先) で高度の rCBF 低下が観察されました。WMS-R の 3 つの MQ すべてが重度に低下していました (言語性 MQ: 62、視覚性 MQ: 69、および全般的 MQ: 58)。b 患者 4: 45 歳の男性が ACoA の破綻性動脈瘤を呈して来院しました。発症当日に破綻性 ACoA 動脈瘤に対する ACoA の外科的トラッピングが行われました。動脈瘤の治療から 3 か月後に正式な神経心理学的検査と SPECT が行われました。右側の脳梁下回 (3.67、矢印)、前帯状回 (3.42、短い矢印)、および直腸回 (2.33、矢印の先端) で、軽度の rCBF 低下が認められました。WMS-R の 3 つの MQ はすべて保持されました (言語 MQ: 91、視覚 MQ: 98、および全般的 MQ: 92)。

表1 患者の人口統計データと神経心理学的所見の要約

出典：前交通動脈瘤の顕微手術後の脳血流減少と健忘症の関係

変数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
年齢 (歳)	52	42	39	45	54	45	69	55	39	59
セックス	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂
脳動 (側) / 脳動なし (U)	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
脳動	トフック	クリップ	クリップ	クリップ	クリップ	クリップ	クリップ	クリップ	クリップ	クリップ
出血から数ヶ月	2	4	6*	3	13	3	8	5	3	4
MMSE	24	25	26	28	25	28	26	24	23	27
言語性 MQ	62	97	111	110	120	106	102	83	89	92
視覚 MQ	62	97	65	91	91	85	88	63	66	75
一般的な MQ	69	81	90	98	93	98	86	81	87	84
記憶力 MQ	58	59	68	92	92	87	86	64	68	67
実行力 MQ	81	80	114	138	131	115	115	91	94	133
認知機能	50未満	50未満	50未満	50未満	50未満	64	73	62	50未満	50未満
ワイスラー記憶スケールから 3 か月後の MQ	24	38	43	38	28	19	36	19	21	25

「治療から数ヶ月」の行の数字は、2 項目のクリッピングから 4 か月後を示す。記憶検査を繰り返すために使用された MMSE (フルスコア 30)、ワイスラー記憶スケール、ワイスラー成人知能検査 III (WMS-III) [2] によって計算されるワイスラー記憶指数。一般 MQ は、ワイスラー記憶尺度改訂版 (WMS-R) [2] によって計算される知能指数。右脳 (右半球) 側頭葉、後頭葉、大脳辺縁系、前帯状回、直腸回、および直腸回 (矢印) で、全患者で WMS-R の MQ (一般 MQ) が低下していました。ワイスラー記憶スケールから 3 か月後の MQ と WMS-R の MQ との関係は、図 2 (右) のプロットに示されています。* 患者 2 (79) の点 (矢印) は、図 1 (右) のプロットに示されています。

表2 3D-SSP レベル 3 解析における rCBF 低下と記憶指数 (MQ) の関係

出典：前交通動脈瘤の顕微手術後の脳血流減少と健忘症の関係

(ア)	Zスコア (中央値、25、75パーセンタイル)	口頭 MQ	視覚 MQ (ρ)	一般的 MQ (ρ)
脳梁下回 R	4.16 (3.62, 5.07)		ρ = -0.884 0.0007 ...	ρ = -0.853 0.0017 ...
直腸回 R	5.36 (2.94, 7.22)			ρ = -0.811 0.004 ...
前帯状回 R	4.44 (3.85, 4.91)	ρ = -0.769 0.0092 ...		
(ロ)	パーセント (中央値、25、75パーセンタイル)	口頭 MQ	視覚 MQ (ρ)	一般的 MQ
脳梁下回 R	85 (45, 100)		ρ = -0.770 0.0091 ...	

(a) ウェクスラー記憶スケール改訂版 (WMS-R) の 3 つの MQ と有意に相関した rCBF 低下を示す領域または脳回

(b) ウェクスラー記憶尺度改訂版 (WMS-R) の 3 つの MQ と有意に相関した rCBF 低下の程度を示す領域または脳回

本研究では、3D-SSP のレベル 2 解析において、10 人の患者全員において、両側の前頭葉と大脳辺縁系、および右側頭葉の rCBF が正常データベースと比較して有意に低下していることが明らかになった。両側の前頭葉における rCBF 低下の重症度は、ウィリス動脈輪の最腹側にある ACoA 動脈瘤の位置と関係している可能性がある。本研究で示された両側前頭葉における rCBF 低下は、破裂した ACoA 動脈瘤の症例で頻繁に観察される神経心理学的前頭葉機能障害と関係している可能性がある。一方、右側頭葉と両側大脳辺縁系における rCBF 低下の重症度は、これらの葉に含まれる Papez 記憶回路の機能低下と関係している可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5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 Mugikura S, Mori N.	4. 巻 NA
2. 論文標題 Letter to the Editor Regarding: "Identifying large vessel occlusion using the hyperdense artery sign in patients treated with mechanical thrombectomy"	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Stroke Cerebrovasc Dis	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107066	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 Kanamori M, Shimoda Y, Umezawa R, Iizuka O, Mugikura S, Suzuki K, Ariga H, Jingu K, Saito R, Sonoda Y, Kumabe T, Tominaga T.	4. 巻 23;64(2)
2. 論文標題 Salvage craniospinal irradiation for recurrent intracranial germinoma: a single institution analysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Radiat Res.	6. 最初と最後の頁 428-437.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jrr/rrac095	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 Mori N, Mugikura S, Takase K.	4. 巻 Mar;127(3)
2. 論文標題 Potential of specimen diffusion-weighted imaging to assess the intraoperative margin for ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Surg Oncol.	6. 最初と最後の頁 514-516.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jso.27129	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 Mugikura S, Mori N.	4. 巻 2022 Oct 19.
2. 論文標題 Development of Ivy Sign and Infarction in the Lateral Part of the Hemisphere or the Middle Cerebral Artery Territory in Association with Steno-occlusive Involvement of the Posterior Cerebral Artery in Moyamoya Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.0845-22	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 Mori N, Mugikura S, Takase K.	4. 巻 NA
2. 論文標題 Letter to the editor on "The MRI estimations of placental thickness and cervical length correlate with postpartum hemorrhage (PPH) in patients with risk for placenta accreta spectrum (PAS) disorders"	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Placenta	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.placenta.2022.08.008	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0件

〔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
研究分担者	麦倉 俊司 (Mugikura Shunji) (20375017)	東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・教授 (11301)	
研究分担者	高橋 昭喜 (Takahashi Shoki) (80148874)	東北大学・医学系研究科・非常勤講師 (11301)	
研究分担者	森 菜緒子 (Mori Naoko) (90535064)	東北大学・医学系研究科・助教 (11301)	

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