

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461084

研究課題名(和文) 脳分子イメージングを用いた心臓大血管手術後高次脳機能障害のメカニズムの解明

研究課題名(英文) Postoperative changes in cerebral metabolites associated with cognitive dysfunction after cardiovascular surgery: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study and cerebral blood flow imaging

研究代表者

坪井 潤一 (TSUBOI, JUNICHI)

岩手医科大学・医学部・助教

研究者番号：40337142

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)：心拍動下、人工心肺下および低体温循環停止下の心臓大血管手術を比較し、1)人工心肺あるいは低体温循環停止下の心臓大血管手術後に高次脳機能障害が出現するかどうか、2)術後高次脳機能障害の出現と神経画像上の軽微な脳損傷の間に関連があるかどうかを検討し、心臓大血管手術後高次脳機能障害のメカニズムを解明した。高次機能障害に関しては、低体温循環停止群で術後に一過性の認知機能の低下を認めた。また拡散尖度画像：diffusion kurtosis imaging (DKI)を用いた解析によって、人工心肺下手術では術後に大脳白質に広汎な一過性拡散異常が生じるが、心拍動下手術では生じないことが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：We considered whether it was related to an appearance of postoperative cognitive dysfunction under the off-pump cardiovascular surgery or cardiopulmonary bypass surgery, hypothermia circulatory arrest surgery, during a slight brain damage on the nervous system. A decline of the transient cognition function was admitted in hypothermia circulatory arrest. The spread abnormality of brain damage wasn't admitted by fractional anisotropy (FA) value by diffusion tensor imaging of MRI, but broad transient spread abnormality has occurred to the cerebral white matter after cardiopulmonary bypass surgery by an analysis using the spread kurtosis picture: diffusion kurtosis imaging (DKI) detected in mean kurtosis (MK). But the spread abnormality wasn't also admitted using DKI under the off-pump cardiovascular surgery

研究分野：心臓血管外科学

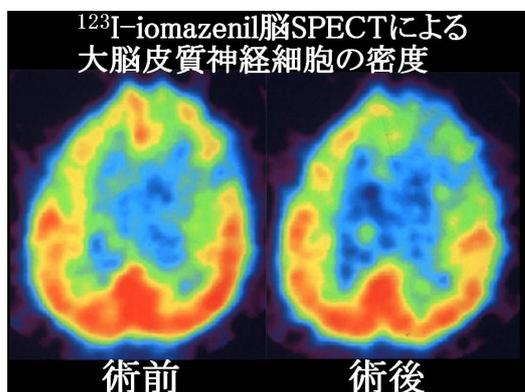
キーワード：高次脳機能障害 心臓大血管手術 脳分子イメージング

1. 研究開始当初の背景

心臓大血管手術後に知能あるいは記憶等の高次脳機能障害が出現する可能性が示唆されている。しかし、これまで詳細な検討はされてこなかった。最近の報告では、術後6 - 12 か月の時点で、20-40%が高次脳機能障害をきたしているとされている¹⁾。心拍動下心臓大血管手術に比して、人工心肺下手術あるいは低体温循環停止下手術は脳がより強い虚血にさらされる可能性が高く、高次脳機能障害をきたしやすいと考えられるが、これらの手術法間で高次脳機能障害の違いを検討された報告はない。

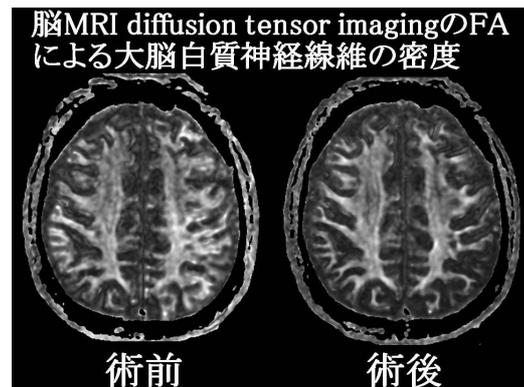
一方近年の神経画像の進歩により高次脳機能障害をきたす軽微な脳損傷の画像化が可能となっている。大脳皮質神経細胞の軽微な損傷を描出できるのが¹²³I-iomazenil 脳SPECTであり²⁾、大脳皮質神経線維の軽微な損傷を描出できるのが脳MRIのdiffusion tensor imagingによるfractional anisotropy (FA)である³⁾。頸動脈狭窄症に対する頸動脈内膜剥離術後に高次脳機能障害をきたした症例では、通常のMRI検査上は異常がなくても上記の神経画像で大脳皮質神経細胞と神経線維に軽微ではあるが、広範な障害があることが証明されている^{2,3)}。本研究ではこの方法論を心臓大血管手術前後の症例に応用するものである。

- 1) Saczynski: N Engl J Med, 2012
- 2) Chida: Stroke, 2008
- 3) Nanba: Cerebrovasc Dis, 2012



人工心肺下に僧帽弁置換術を行った術後に

高次脳機能障害をきたした症例の術前後の¹²³I-iomazenil 脳SPECTによる大脳皮質神経細胞密度画像。向かって右側の大脳半球前頭葉の神経細胞密度が低下している。術後に神経細胞の損傷が起きていることを示す。



低体温循環停止下に大動脈弁置換術および胸部大動脈置換術を行った術後に高次脳機能障害をきたした症例の術前後の脳MRI diffusion tensor imagingのFAによる大脳白質神経線維密度画像。大脳半球全体、特に向かって右側の大脳半球の神経線維密度が低下している。術後に神経線維の損傷が起きていることを示す

心臓大血管手術後の高次脳機能障害の有無・程度を心拍動下、人工心肺下および低体温循環停止下の手術法間で比較した報告はない。さらに、心臓大血管手術後高次脳機能障害を画像化した報告もない。大脳皮質神経細胞の損傷評価法としての¹²³I-iomazenil 脳SPECTの応用は申請者らのグループが開発した独自の方法である²⁾。大脳白質神経線維の損傷評価法として脳MRIのdiffusion tensor imagingによるfractional anisotropy (FA)は以前から報告されているが、術前後で比較する独自の方法を開発したのは申請者らのグループである³⁾。

心拍動下、人工心肺下および低体温循環停止下の心臓大血管手術の3群を比較し、「1)人工心肺あるいは低体温循環停止下の心臓大血管手術後に高次脳機能障害が出現するかどうか、2)術後高次脳機能障害の出現と神経画像上の軽微な脳損傷の間に関連があるかどうか」を検討し、心臓大血管手術後高次脳機能障害のメカニズムを解明する。脳損傷の評価には、大脳皮質神経細胞の損傷評価法として¹²³I-iomazenil 脳SPECTを、大脳皮質神経線維の損傷評価法として脳MRIのdiffusion tensor imagingによるfractional anisotropy (FA)を用いる。その結果、1)心拍動下 < 人工心肺下 < 低体温循環停止下

手術の順で高次脳機能障害の出現頻度が多く、程度が重い、2)術後高次脳機能障害が重度であればあるほど神経画像 (¹²³I-*iomazenil* 脳 SPECT、脳 MRI の diffusion tensor imaging) 上の脳損傷 (大脳皮質神経細胞、大脳白質神経線維) の程度が広く重度」であることが予想される。本研究によりこれまで検討されていなかった心臓大血管手術後高次脳機能障害のメカニズムを解明できる可能性があるといえる。

2. 研究の目的

心臓大血管手術、特に人工心肺下手術あるいは低体温循環停止下の弁置換術や胸部大血管手術後に知能・記憶等の高次脳機能障害が出現する可能性が示唆されている。一方、近年の神経画像の進歩により高次脳機能障害をきたす軽微な脳損傷の画像化が可能となっている。本研究では、「1)人工心肺下手術あるいは低体温循環停止下の心臓大血管手術後に高次脳機能障害が出現するかどうか、2)術後高次脳機能障害の出現と神経画像上の軽微な脳損傷の間に関連があるかどうか」を検討し、心臓大血管手術後高次脳機能障害のメカニズムを解明することである。

3. 研究の方法

心拍動下、人工心肺下および低体温循環停止下胸部大血管手術を予定している症例を対象とする。術前および術後1, 3, 6カ月後に以下の検査を行う: 1) ¹²³I-*iomazenil* 脳 SPECT による大脳皮質神経細胞の密度の測定、2) 脳 MRI diffusion tensor imaging の fractional anisotropy (FA) による大脳白質神経線維の密度の測定、3) 神経心理検査による認知機能測定。3D-SSP および 3D-SRT の解析ソフトを用い、1)と2)から大脳皮質神経細胞および大脳白質神経線維の密度変化を算出し、損傷の程度、部位を算出する。3)から術後高次脳機能障害の有無と程度を判定し、心拍動下、人工心肺下および低体温循環停止下手術の症例間で比較する。さらに、大脳皮質神経細胞および大脳白質神経線維の損傷の程度、部位との関連を検討する。

(研究体系図)

心拍動下、人工心肺下および低体温循環停止下胸部大血管手術の症例 (担当: 坪井)

¹²³I-*iomazenil* 脳 SPECT による大脳皮質神経細胞の密度の測定 (担当: 小笠原)

脳 MRI diffusion tensor imaging の fractional anisotropy (FA) による大脳白質神経線維の密度の測定 (担当: 佐々木、吉岡)

神経心理検査 (Auditory Verbal Learning Test、数唱、Benton Visual Retention Test、Trail Marking Test (TMT)、Pegboard、M

ini Mental State Examination) (担当: 中谷)。以上の検査を術前、術後2週間~1ヶ月後、3-12ヶ月後に施行する。

3D-SSP および SPM の解析ソフトを用いて、各症例の画像を標準化し、重ね合わせを行う。

(担当: 坪井、小笠原、佐々木)

大脳皮質神経細胞および大脳白質神経線維の密度変化を算出し、損傷の程度、部位を算出する。(担当: 坪井、小笠原、佐々木)

・術後高次脳機能障害の有無と程度を判定する。(担当: 中谷)

心拍動下、人工心肺下および低体温循環停止下手術の症例間で、術後高次脳機能障害の有無と程度を比較する。(担当: 中谷)

大脳皮質神経細胞および大脳白質神経線維の損傷の程度、部位と術後高次脳機能障害の有無と程度とを比較する。(担当: 坪井、小笠原、佐々木)

4. 研究成果

(高次脳機能障害に関する成果)

高次脳機能 (Cognitive Function) (知能と記憶力) の障害が自立生活、職業的な機能などへ及ぼす影響は大きい。心臓大血管手術後に高次脳機能 (Cognitive Function) 低下が報告されている。認知機能低下の機序は解明されておらず、脳組織にどのような変化が生じているかも不明である。まず、術前、術後2週間~1ヶ月後(術後) 3-12ヶ月後(経過観察時) 認知機能検査である Auditory Verbal Learning Test、数唱、Benton Visual Retention Test、Trail Marking Test (TMT)、Pegboard、Mini Mental State Examination を施行した。練習効果 (Practice Effect) を考慮し、平均化するために、認知機能に関しては、臨床心理士が検査施行した。また、各々の検査において術後 - 術前、経過観察時 - 術後、経過観察時 - 術前のスコアを計算し、スコアとして比較検討した。その結果、低体温循環停止群で、前頭葉機能を示す TMT に術後一過性の低下所見が見られ (スコアの著明な上昇: (p=0.0428))、経過観察時の際に改善していることが判明した (スコアの改善: (p=0.0124))。

(脳分子イメージングに関する成果)

近年、従来の拡散テンソル画像 (DTI) よりも鋭敏に脳組織の微細変化を捉えることができる拡散尖度画像 (DKI) が提唱され、脳神経疾患等に応用されつつある。DKI を用いて、人工心肺下手術と心拍動下手術における術前・術後の大脳白質の経時的変化について検討した。(対象と方法)人工心肺下手術 8

例、心拍動下手術7例を比較検討、3 Tesla MRI装置を用いて、DKI解析用の元画像を術前・術後(2週間)・経過観察時(3, 6, または12か月)に撮像した。DKIより拡散非正規性(MK)画像を、DTIより拡散異方性(FA)、拡散係数(MD)画像を作成。TBSS(tract-based spatial statistics)を用いて、各画像の解剖学的標準化を行い、術前・術後・経過観察時の画像間を比較した。(結果)人工心肺下手術群では、大脳白質のMK値は、術後2週で術前に比し広汎かつ有意な上昇を認め、術後3か月で術後2週に比し有意な低下を認めた。術前と術後3か月の間ではMK値の有意差を認めなかった。心拍動下手術群では、大脳白質のMK値に経時的有意差を認めなかった。大脳白質のFA値、MD値は、人工心肺下手術群・心拍動下手術群ともに経時的有意差を認めなかった。(考察)DKIを用いたTBSS解析によって、人工心肺下手術では術後に大脳白質に広汎な一過性拡散異常が生じるが、心拍動下手術では生じないことが明らかとなった(認知機能検査では障害は確認されなかった)。人工心肺下手術では、心拍動下手術に比し、術後に各種炎症性サイトカインやグリア活性化指標が一過性に上昇すること⁴⁻⁷⁾、脳血流が一過性に低下すること⁸⁾が報告されており、軽微な神経細胞障害、グリオーシス、脳虚血などが生じて認知機能低下の原因となりうることが示唆されている。大脳白質の術後一過性MK上昇は、軽微な反応性グリオーシスなどを反映している可能性がある。今回の大脳白質の変化はMKのみで捉えることができ、DKIは従来のDTIに比し脳内の微細変化に鋭敏であることが示唆された。(結語)DKIのTBSS解析によって、人工心肺下手術群において、大脳白質全体のMK値が術後一過性に上昇することが明らかとなった。本所見は、グリオーシスなどの大脳白質微細構造変化を反映していると考えられ、術後認知機能障害と関連している可能性が示唆される。

現在、大脳皮質神経細胞の損傷評価法として^{123I}-iomazenil脳SPECT解析を施行し、中間報告であるがMRIと同様に、人工心肺下群および低体温循環停止群において、大脳半球前頭葉の神経細胞密度の低下が生じることが確認されている。

- 4) Gao L. Chest 2005;128:3664-367-70
- 5) Zheng L. BMC Cardiovasc Disord 2015;15:70
- 6) Yuan SM. Rev Bras Cir Cardiovasc 2014;29:630-41
- 7) Bayram H. J Surg Res 2013;182:198-202
- 8) Chernov VI. Eur J Cardiothorac Surg 2006;29:74-81

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 0件)

[学会発表](計 1件)

坪井潤一、岡林 均、中谷敬明、佐々木真理、吉岡邦浩、小笠原邦昭:第4回 心血管脳卒中学会:「拡散尖度画像を用いた心臓大血管手術後の大脳白質変化の検討」(2017/6/3)

[図書](計 0件)

[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]
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

坪井 潤一(Tsuboi Junichi)
岩手医科大学・医学部・助教
研究者番号:40337142

(2)研究分担者

中谷 敬明(Nakaya Takaharu)
岩手県立大学・社会福祉学部・准教授
研究者番号:60438083

小笠原 邦昭(Ogasawara Kuniaki)
岩手医科大学・医学部・教授
研究者番号:00305989

吉岡邦浩(Yoshioka Kunihiro)
岩手医科大学・医学部・教授
研究者番号:70210648

佐々木 真理(Sasaki Makoto)
岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号：80205864

(3)連携研究者
()

研究者番号：

(4)研究協力者
()