

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：24701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26861243

研究課題名(和文)術後認知機能障害と麻酔：fMRI機能的結合性解析による脳神経ネットワークの新研究

研究課題名(英文)Brain activity of postoperative cognitive disorder: fMRI study

研究代表者

黒崎 弘倫 (Kurosaki, Hiromichi)

和歌山県立医科大学・医学部・学内助教

研究者番号：10584774

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：Default Mode Network (DMN) を関心領域に設定し、DMNからの機能的結合について、認知機能障害患者群、正常群で比較検討をSPM12を用いて行った。また、別の観点から、安静時機能的結合と認知機能障害の関係性を調査した。認知機能障害患者を対象に、DMNを起点とした機能的結合の強度と、術後認知機能障害の期間、及びその程度の強さとの相関性の検討をSPM12を用いて行った。患者群と正常群との比較、相関性の検討の両方で、多重比較補正を行うと有意差を見出すことができなかった。補正前には一定の傾向が観察された。研究期間終了後も、関心領域の変更などで検討を行いたい。

研究成果の概要(英文)：Seed-based correlation analysis from Default Mode Network (DMN) was proceeded. Functional connectivity from DMN was calculated, and functional connectivity was compared between postoperative cognitive disorder group and healthy control group using 2-sample t-test. Next, correlation analysis was performed between length of functional connectivity and clinical parameters (i.e. duration of postoperative cognitive disorder or severity of disease). Significant difference was not detected among functional connectivity between postoperative cognitive disorder group and healthy control group. Significant correlation was not observed between functional connectivity and clinical parameters at multiple comparison threshold (FWE corrected). However, a positive tendency of correlation was detected before applying multiple comparison.

研究分野：安静時機能的結合

キーワード：術後認知機能障害 安静時機能的結合

1. 研究開始当初の背景

高齢者手術の増加を背景に、術後の認知機能低下が大きな社会問題として注目されつつある。記憶、注意力、言語理解、学習、社会性の障害を主症状とする POCD は、全身麻酔を受けた患者の 7-26% に発症し特に高齢者で高率にみられる。術後に発症するせん妄とは異なり POCD を発症した高齢患者では完全に病状が回復しない症例がみられ、従って患者の社会復帰の遅れや離職につながる可能性があること、POCD が術後早期に発症した場合には術後の死亡率が上昇することなどが知られている。また認知機能障害を来した患者では、入院期間の延長や再入院の危険が増加することから医療経済的な側面においても問題が大きい。したがって、POCD の病態を解明しその予防および治療法を開発することは、とりわけ高齢化に直面している医療者にとっては急務といえる。POCD 発症の原因として手術によるストレス反応や炎症反応が提唱されているが、いずれも動物実験の報告にとどまっている。また、ヒトを対象とした研究では拡散強調画像診断法による脳虚血領域の検出など限られた手法の研究しかこれまで行われていない。

刺激やタスクを伴わない定常状態 (resting state) での脳内ネットワーク活動 (= 機能的結合性) を検出する手法として機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) が近年盛んに行われている。DMN は、安静時に活性化し逆に刺激やタスク下に活性が低下する脳内の特定領域を指し、後帯状回、楔前部、眼窩前頭皮質および視床などこれらと一致する領域が DMN として検出される。アルツハイマー病は認知機能障害を呈する代表的疾患である。脳機能的結合性を調査した研究によると健常者と比較して同患者は DMN の活動性が低下しており、DMN 活性の低下が認知症発症の早期マーカーとして有用である可能性が示されている。

一方、全身麻酔薬は脳全体の神経機能を全体的に抑制するがその抑制は必ずしも一様でなく、DMN に一致した領域が麻酔薬で特異的に抑制されることが近年明らかになった。しかしながら、DMN の脳機能的結合性と POCD との関係に着目し検討を行った研究はこれまでに見当たらない。

2. 研究の目的

患者ボランティアを募集した。重篤な全身合併症のない、60-70 歳の全身麻酔下手術予定患者を募集した。研究には MRI 装置を用いるため、MRI 検査に対して禁忌となる人(体内金属のある人、閉所恐怖症のある人等)は除外する。認知機能障害に関する研究であるため、向精神薬など精神状態に影響を及ぼす薬剤を常用している人は除外する。脳血管障害、認知症等の精神疾患をもつ患者も除外する。患者ボランティアへの説明は和歌山県立医科大学麻酔科学教室が行った。

まず、全身麻酔による手術が予定され、当院

麻酔科外来紹介となった患者から、ボランティアを募集する。POCD の危険因子として、術前の悪い全身状態、大きな手術侵襲が挙げられている。この危険因子を除くため、アメリカ麻酔学会 physical status が 1 または 2 で、耳鼻科あるいは眼科、乳腺外科の小手術を受ける患者からボランティア選定を行う。本研究では、全身麻酔薬が原因として生じた DMN 機能的結合性の低下が POCD の発生機序に関係するとの仮説を立てこれを検証する。このため手術を予定した高齢患者を対象として手術前後に fMRI 画像を撮像し、得られた DMN の機能的結合性から脳内ネットワークの変化を解析することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究の目的を理解し、同意の得られた全身麻酔下で手術を受ける予定の患者ボランティア(男性 10 名、女性 10 名)を対象とした。全身麻酔薬は全患者で統一した。術前、術後の計 2 回に撮像を行った。POCD は術後数週間から数か月経過したのちに生じることから、術後の撮影は手術日から 3 か月後に行う予定である。MRI 装置を用い、構成画像用イメージと機能的 MRI 画像を撮像する。撮像の際には、被験者に安静閉眼を指示する。解析は研究協力者とともに行う。専用ソフトウェアを用いて解析を行い、術前・術後の DMN の変化を統計学的に比較する。

POCD のスコアリングには、認知機能検査 (mini-mental status examination; MMSE) を用いる。本研究に関係しない、第三者の医師が行うものとする。

POCD を発症した患者の DMN の変化を同定し、病態時の脳内ネットワークの変化を検証する。

4. 研究成果

術後認知機能障害患者をリクルートし、機能

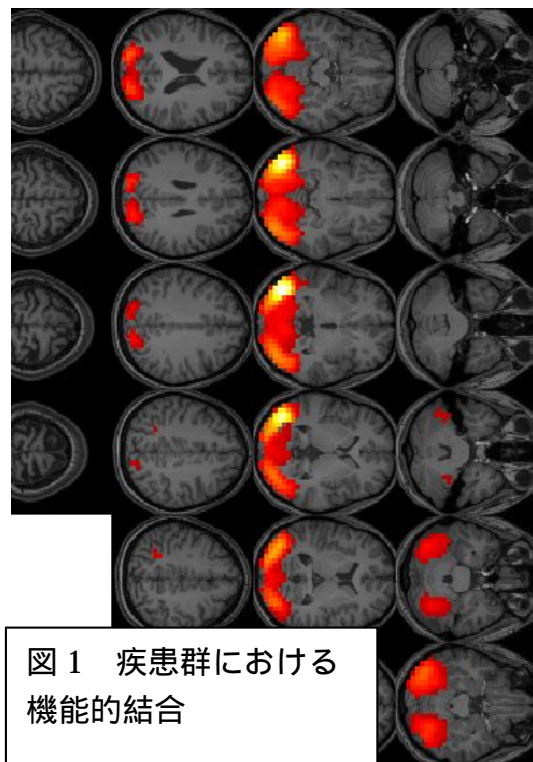


図1 疾患群における機能的結合

的MRIを用いて解析を行った。
全身麻酔後の術後認知機能障害をきたした患者9名、対照群の健常人10人に対して機能的MRIの撮像を行った。解析専用のソフトウェア(MATLAB、SPM12、Conn)を使用し、画像前処理、興味ある領域の設定、及び領域間での機能的結合の計算を行った。
さらに、患者背景の調査を行った。既往歴、器質的脳疾患の有無、向精神薬の内服の有無を確認した。手術因子として、手術時間、麻

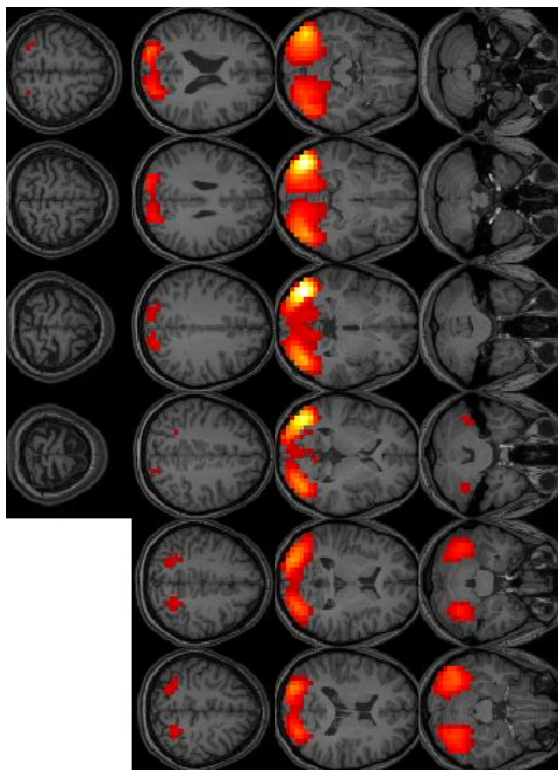


図2 正常群における機能的結合

酔時間、麻酔方法、術式を調査した。
術後認知機能障害患者に対しては、認知機能障害が発生していた期間を患者ごとに測定し、記録した。

両群間の比較として、DMNを関心領域に設定して、DMNからの機能的結合について認知機能障害患者群(図1)、正常群(図2)で比較検討を、SPM12を用いて行った。

次に、安静時機能的結合と認知機能障害との関係性を調査するため、術後認知機能障害患者群を対象として、DMNを焦点とした機能的結合の強度と、術後認知機能障害の期間、及びその強さとの相関性の検討を、SPM12を用いて行った。

患者群と正常群との比較、また、相関性の検討の両方で、統計検定(多重比較補正)の際に有意差を見出すことができなかった。ただし、多重比較補正前は一定の傾向を観察することができた。

参考文献

Hamon et al, Stroke, 2006
Michael et al, PNAS, 2004
Jessica et al, neuroimage, 2011
Lynall ME. et al., J Neurosci. 2010
Behzadi. 2007
<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>

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)
該当なし

〔学会発表〕(計 1 件)
80歳以上のハイリスク緊急手術症例の予後に関する検討 黒崎弘倫、神田佳典、正木美帆、川股知之 2015年 老年麻酔学会

〔図書〕(計 1 件)
文献抄訳 Intrinsic brain connectivity in chronic pain: A resting-state fMRI study in patients with rheumatoid arthritis 黒崎弘倫
ペインクリニック Vol37 No 8 2016年

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

該当なし
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)

該当なし
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
該当なし

6. 研究組織

(1)研究代表者
黒崎弘倫 (KUROSAKI, Hiromichi)
和歌山県立医科大学 医学部
学内助教
研究者番号: 10584774

(2)研究分担者 ()

研究者番号：

(3)連携研究者 ()

研究者番号：

(4)研究協力者 ()