

課題番号 34

心房細動のアブレーション治療による認知機能と 脳構造の変化に関する研究

[1] 組織

代表者：佐藤 弘和

(仙台市立病院 循環器科)

対応者：瀧 靖之

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

舘脇 康子 (東北大学加齢医学研究所)

八木 哲夫 (仙台市立病院 循環器科)

山科 順裕 (仙台市立病院 循環器科)

佐藤 英二 (仙台市立病院 循環器科)

小林亜紀子 (東北大学加齢医学研究所)

真壁さやか (東北大学加齢医学研究所)

後藤公美 (東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 15 万円

[2] 研究経過

心房細動(atrial fibrillation; Af)は加齢とともに罹患率が上昇し、高齢者において高率に脳梗塞や心不全を引き起こす不整脈である。近年、心臓-脳相関と呼ばれる心原性の脳機能障害が注目され、臨床の場でも Af の持続と認知機能低下、脳体積の減少との関連を示唆する報告が散見されている。さらに最近では、Af の根治治療により、脳血流量増加と認知機能改善が得られたという報告も出ており、Af の治療が認知機能改善に寄与している可能性が推測される。

本研究では、Af のアブレーション治療前後での認知機能と脳機能・構造の変化につき、MRI に標準化解析法を適用することで認知機能を反映した客観的かつ定量的バイオマーカーとして用い、その新規治療効果を明らかにすることを目的とする。さらに、既存の不顕性脳梗塞の有無や罹患年数といった加齢性因子が認知機能改善効果にどのように影響するかを統計学的に明らかにすることで、臨床現場でのアブレーション治療の対象症例の適正化を図ることを目標とする。

以下、研究活動状況の概要を記す。

今年度は被験者のリクルート及び対照群となる age-matched の健常群をリクルートし、データ採取

を継続して行った。患者群のデータ採取に関しては、特に治療歴や治療経過が重要となるため、申請者と加齢研受け入れ教室との緊密な打ち合わせを頻回に必要とした。

データ収集に関しては、加齢研共同研究の共通使用機器である 3T 高磁場 MRI 装置による脳 MRI 画像撮像、および心理実験室を用いた各種認知心理検査 (MMSE, digit span, digit symbol, digit cancellation test, TMT-A, TMT-B, Stroop test, RAVLT, JART, CES-D, GHQ-30, STAI) を行った。認知心理検査はすべてトレーニングされた専任のテスターが行い、再現性の確保に努めた。年間で患者群 15 名、年齢、性別を一致させた健常群 11 名の前後 2 回の縦断データ収集を行った。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は被験者のリクルートとデータ採取を行い、MRI 画像、心理検査の中間解析を行った。

第 1 に、MRI 画像の部分データである解剖学的 T1 強調画像である MPRAGE と非造影脳灌流画像 (QUASAR) の定量脳灌流 (cerebral blood flow:CBF) map の解析を行った。

まずは、縦断研究の 1 回目の被験者 (Af 7 人、age-sex matched control 7 人) の介入前の脳灌流を横断的に評価した。QUASAR の計算画像から算出される全灰白質 CBF を全白質 CBF で正規化し、脳灌流の指標として用い、Af 群と健常群の 2 群で t 検定により群間比較を行った。結果、介入前の状態で、Af 群で有意に術前 CBF が低下しており、大規模研究の既報に矛盾しない結果が得られた (図 1)。

次に、7 人の Af 患者群のみでアブレーション前後 2 回の認知機能指標と脳構造の縦断的变化についてペア t 検定を用いて検討を行った。MPRAGE 画像を元に、受け入れ教室で開発した脳体積自動計測ソフトである “hippodeep” にて native space 上で個々の被験者の左右の海馬体積を測定し (<https://github.com/bthyreau/hippodeep>)、アブレーション前後で比較を行った。海馬体積は個々の全脳体積で正規化を行い、頭蓋のサイズによる影響を除

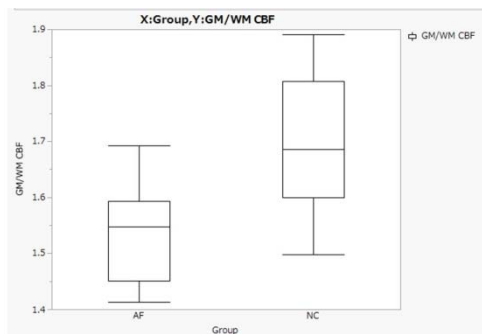


図1: 介入前の全脳CBF比
AF群は健常群と比較して有意なCBFの低下が見られる

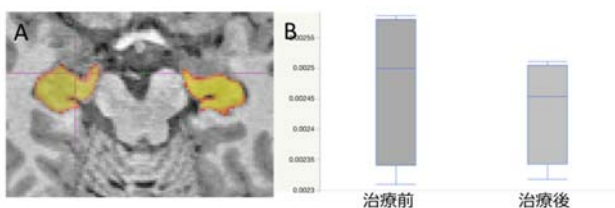


図2: hippodeepにより自動計測された海馬領域(A)、アブレーション前後での海馬体積の比較(B)

去した。結果、アブレーション前後ではMMSEやSTAI 特性不安、TMT-Aなどの認知心理指標において、治療後に統計学的有意な改善効果を認めたものの、海馬体積は左右いずれも治療前後で有意な変化を認めなかった(図2)。これらの結果を含めた中間解析結果を、「Miyagi circulation フォーラム」および「仙台循環器病治療ネットワーク」にて報告を行った。

現在は各群15名のAF群および年齢・性別をマッチさせた健常群の縦断データがそろっている状況であり、今後は全ての被験者データを対象として、海馬領域に限らない局所脳構造や局所CBF、白質構造、機能的ネットワークの治療前後での変化を検討していく。臨床データは、順次加齢研の受け入れ側にも情報共有されており、今後の統計解析の際の変数として使用する予定である。

(3-2) 波及効果と発展性など

本研究の特徴として、脳MRI画像の定量的解析法を用いたAf治療後の認知機能改善効果の客観的可視化が挙げられる。これまで認知機能評価に使用されてきた認知心理試験は被験者の精神状態や試験者の違いなどにより結果が左右されることもあり、再現性が高くないことが問題であった。一方、MRIで捉えられる脳構造の変化は客観的で再現性の担保された指標であり、さらに脳画像に標準化解析を加えることで、脳体積は個人差を除外した普遍的なパラメータとなり得る。このように、初めて脳構造からのアプローチによりAfのアブレーション治療による認知機能の改善効果を客観的に明らかにすることは、Af治療の認知症予防における地位の確立、ひい

ではアブレーション治療の適用患者の範囲を積極的に拡大することにつながると予想される。治療適応の拡大によるAf患者数の減少は、心不全・脳卒中患者の減少だけでなく、社会問題となっている認知症の予防にも光明を与え、高齢者の健康寿命の延長や医療費削減に寄与する可能性がある。

本共同研究に関わり、秋田県立脳血管研究センターや順天堂大学、東京都健康長寿医療センター病院、熊本大学など学外研究者の協力の下で加齢研受け入れ教室に解析システムの導入が行われた。これらの新規性のある解析プログラムの導入は研究者間のネットワークを広げるとともに、本研究計画のみならず、加齢研受け入れ教室で遂行している他の研究でも使用可能となり、研究の幅を大きく広げる効果があった。

また、今回の中間解析結果を循環器科内科系の研究会で報告したことにより、これまで情報提供の乏しかったAFと認知症との心脳相関の領域について、循環器科臨床現場での啓蒙を測る一助となり、アブレーション治療適応患者の新規獲得や認知症精査適応の拡大につながることが予想される。

[4] 成果資料

(1) 佐藤 弘和、八木 哲夫 「当院のアブレーション治療における工夫」第3回 Miyagi Circulation Forum 2018年4月19日

(2) 佐藤 弘和、八木 哲夫 「最新の不整脈治療のトレンド」第6回仙台循環器病治療ネットワーク 2018年11月15日