

平成 21 年 5 月 19 日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2007~2008

課題番号：19791009

研究課題名（和文）

くも膜下出血後の脳血管攣縮の危険因子である炎症性細胞集簇と低 Na 血症の病態的解明

研究課題名（英文）

Inflammation and hyponatremia in vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage

研究代表者：久保 慶高 (KUBO YOSHITAKA)

岩手医科大学・医学部・講師

研究者番号：00316366

研究成果の概要：

(1) 血清 intercellular adhesion molecules (ICAM)-1, vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1, 高感度 CRP はくも膜下出血患者で上昇し、症候性脳血管攣縮に相関する可能性がある。

(2) 髄液アドレノメデュリンは脳血管攣縮期に脳灌流圧を改善させるために上昇すると考えられるが、逆に腎交感神経を抑制して Na 利尿を促し、低 Na 血症と症候性脳血管攣縮をきたす可能性があると考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,500,000	0	1,500,000
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,600,000	330,000	2,930,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：くも膜下出血、脳血管攣縮、炎症性接着分子、低 Na 血症、アドレノメデュリン

1. 研究開始当初の背景

くも膜下出血後に高率に発生する脳血管攣縮は、患者の機能的予後を悪化させる最大の因子である。我々は動物実験で、くも膜下出血や頭部外傷後の損傷脳において、炎症性細胞の集簇が脳血管攣縮や二次的脳損傷を惹起することを報告してきた(J Neurotrauma 2000, 2004, Cerebrovasc Dis. 2000)。炎症性細胞の集簇、活性化は組織の防御と障害の両面において重要な因子となっている。また、くも

膜下出血後に出現する低ナトリウム血症も脳血管攣縮を惹起させる重要な因子であるにも関わらず、発生原因は未だ不明である。

2. 研究の目的

我々はくも膜下出血の病態の中で「炎症性細胞集簇・活性化と低ナトリウム血症→脳血管攣縮を高率に惹起」というプロセスに着目した。

(1) くも膜下出血脳での炎症性細胞の集簇、活

性化において接着分子、ケモカインの発現がどのように関与するのか。

(2) 低ナトリウム血症においてアドレノメデュリンの発現はどのように関与するのか、を動物実験ならびに臨床患者で検討する。これらの研究結果を理論的根拠とし、臨床へ応用することを最終的な目標とした。

3. 研究の方法

(1) 接着分子である血清免疫グロブリンスーパーファミリー、セレクチンと高感度 CRP をくも膜下出血患者で測定し、症候性脳血管攣縮との関連性も検討した。脳動脈瘤破裂患者 33 人(男性 12 人、女性 21 人、平均年齢 62.2 ± 10.8 歳)、対照群として未破裂脳動脈瘤患者 5 人。全例発症 48 時間以内にネッククリッピングを行った。発症 0 日目(day 0)と 7 日目(day 7)に血清 intercellular adhesion molecules (ICAM)-1, vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1, E-selectin, P-selectin, L-selectin と高感度 CRP を測定した。

(2) くも膜下出血後の低 Na 血症は症候性脳血管攣縮の惹起因子である。我々は血漿 ANP、B NP、アドレノメデュリン(AM)、髄液 AM とくも膜下出血発症後の低 Na 血症、症候性脳血管攣縮との関連性を検討した。

脳動脈瘤破裂患者 32 人(男性 11 人、女性 21 人、平均年齢 62.1 ± 10.2 歳)。全例発症 48 時間以内にネッククリッピングを行った。発症 1-3 日目(early period)と 8-10 日目(late period)に血漿 ANP、BNP、AM、髄液 AM を測定した。また、血漿 AM と髄液 AM の相関も検討した。

4. 研究成果

(1) 脳動脈瘤破裂患者は未破裂脳動脈瘤患者に比べて、day 0 の血清 ICAM-1, VCAM-1, 高感度 CRP、day 7 の高感度 CRP が有意に高値であった。症候性脳血管攣縮は 6 人(18%)で認められた。症候性脳血管攣縮患者は症候性

脳血管攣縮を有さない患者に比べて、day 0 と day 7 の血清 ICAM-1, VCAM-1, 高感度 CRP、day 7 が有意に高値であった。血清 ICAM-1, VCAM-1, 高感度 CRP はくも膜下出血患者で上昇し、症候性脳血管攣縮とも相関する可能性がある。

(2) 低 Na 血症は 11 人(34.4%)、症候性脳血管攣縮は 6 人(18%)で認められた。多変量解析では late period の AM が低 Na 血症と症候性脳血管攣縮発生の独立因子であった。髄液 AM は early period、late period とともに血漿 AM より有意に高値であったが、血漿 AM との相関は認められなかった。【結語】文献的に髄液 AM は脳血管攣縮期に脳灌流圧を改善させるために上昇すると考えられるが、逆に腎交感神経を抑制して Na 利尿を促し低 Na 血症と症候性脳血管攣縮をきたす可能性があると考えられた。

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 3 件)

(1) Kubo Y, Ogasawara K, Kurose A, Kakino S, Tomitsuka N, Ogawa A. Ruptured cerebral fusiform aneurysm with mucopolysaccharide deposits in the media in a patient with Marfan's syndrome. *Journal of Neurosurgery* 110, 518-520, 2009

(2) Kubo Y, Ogasawara K, Kakino S, Kashimura H, Yoshida K, Ogawa A. Cerebrospinal Fluid Adrenomedullin Concentration Correlates with Hyponatremia and Delayed Ischemic Neurological Deficits after Subarachnoid Hemorrhage. *Cerebrovascular Diseases* 25, 164-169, 2008

(3) Kubo Y, Ogasawara K, Kakino S, Kashimura H, Tomitsuka N, Sugawara A, Ogawa A. Serum inflammatory adhesion molecules and high-sensitivity C-reactive protein correlates with delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage. *Surgical Neurology* 69, 592-596, 2008

〔学会発表〕(計 2 件)

(1) 久保慶高. くも膜下出血患者における髄

液中アドレノメデュリンの存在意義

-低 Na 血症と症候性脳血管攣縮との関連-
第 26 回 スパズムシンポジウム. 2009 年 3
月 20 日. 島根県松江市

(2)久保慶高. くも膜下出血患者における炎
症性接着分子と高感度CRPの意義. 第 37 回
脳卒中の外科. 2008 年 3 月 21 日. 京都府京
都市

〔図書〕(計 1 件)

久保慶高. メディカ出版. 安全なドレーン管
理, 2008, 6 ページ

6. 研究組織

(1)研究代表者

久保慶高 (KUBO YOSHITAKA)
岩手医科大学・医学部・講師
研究者番号: 00316366

(2)研究分担者

(3)連携研究者