

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591694

研究課題名(和文) 頸部頸動脈内膜剥離術後過灌流および高次脳機能障害におけるフリーラジカルの関与

研究課題名(英文) Cerebral hyperperfusion and cognitive impairment after carotid endarterectomy are associated with free radicals produced during surgery

研究代表者

小笠原 邦昭 (OGASAWARA KUNIAKI)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号：00305989

研究成果の概要(和文)：本研究では、頸部頸動脈狭窄症に対する内膜剥離術中に頸静脈球部から持続的に頭蓋内からの静脈血をサンプリングし、1)電子共鳴スピン共鳴装置を用いて直接的にフリーラジカルを測定し、その発生量と術後過灌流および高次脳機能障害との間の関連を明らかにする。さらに、2)フリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンを遮断前投与し、フリーラジカルの消去の程度と術後過灌流および高次脳機能障害の発生抑制とに関連があるかどうかを明らかにすることを目的とする。1)については、頸動脈遮断中の脳虚血の程度に比例してフリーラジカル反応が起こり、フリーラジカル反応の程度が一定量を超えると術後過灌流および高次脳機能障害が出現する事を証明した。2)についてはエダラボン非投与群に比してエダラボン投与群でフリーラジカル反応の程度が有意に軽くなることが認められた。

研究成果の概要(英文)：The aim of the present study was to clarify relationship between development of postoperative cerebral hyperperfusion or cognitive impairment and value of free radicals produced during surgery using electrical spin trapping for blood obtained from catheter set at the jugular bulb in patients undergoing carotid endarterectomy. As a result, value of free radical production during surgery correlated with intensity of cerebral ischemia during carotid occlusion, and excessive free radical production caused postoperative cerebral hyperperfusion and cognitive impairment. Value of free radical production during surgery was significantly lower in patients with free radical scavenger, edaravone, than in those without.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：脳血管障害学

1. 研究開始当初の背景：本邦では頸部頸動脈狭窄症患者が急速に増えており、CEA術後過灌流症候群に対する対策は急務である。また、CEA術後に10-20%の症例が高次脳機能低下をきたすことが欧米を中心に問題となっ

ていたが、そのメカニズムに関しては特定されていなかった。一方、CEA術中の内頸動脈遮断によりフリーラジカルが発生することは知られていたが、術後過灌流および高次脳機能障害との間に関連については検討され

ていなかった。これまでのわれわれの研究で、「脳内の酸化反応の指標である頸静脈球部 malondialdehyde-modified low-density lipoprotein (MDA-LDL)濃度は、CEA 術中の内頸動脈遮断前に比し内頸動脈遮断解放後で有意に高い値を示す。遮断解放後の頸静脈球部 MDA-LDL 濃度上昇は術後過灌流および高次脳機能障害発生の有意な独立因子である。」ことを明らかにした。また、「フリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンを遮断前投与すると術後過灌流および高次脳機能障害の発生を有意に抑制する」ことも明らかにした。以上のことを踏まえ、直接的にフリーラジカルを測定できる電子共鳴スピン共鳴装置を用いて、CEA 後過灌流および高次脳機能障害との関係を検討するに至った。

2. 研究の目的：本研究では、「CEA 術中に頸静脈球部から持続的に頭蓋内からの静脈血をサンプリングし、電子共鳴スピン共鳴装置を用いて直接的にフリーラジカルを測定し、その発生量と術後過灌流および高次脳機能障害との間の関連を明らかにする。さらに、フリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンを遮断前投与し、フリーラジカルの消去の程度と術後過灌流および高次脳機能障害の発生抑制とに連関があるかどうかを明らかにする」ことを目的とする。

3. 研究の方法：対象は頸部頸動脈狭窄症があり、内膜剥離術を行う症例とする。フリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンの術中投与群と非投与群に割り付け、それぞれにおいて以下の検査を行う。

(1) 脳血流 SPECT による脳血流の測定および術後過灌流の診断：装置は島津社製 HEADTOME 080, 核種は ^{123}I -IMP を用い、定量法は autoradiography 法を用いる。手術一ヶ月前、術直後、術3日目の2回行う。術直後の手術側大脳半球の脳血流量値が術前値の2倍以上増加した場合を術後過灌流と定義する。

(2) 高次脳機能の評価：検査 battery は WAIS-R, WMS-R, Wisconsin card sorting test, Trail making test, Verbal fluency test を用いる。この検査は術1ヶ月前および術2ヶ月後の2回行う。

(3) 頸静脈球部静脈血のフリーラジカル測定：CEA 術中に内頸静脈に小児用の中心静脈カテーテルを挿入し頸静脈球に留置する。内頸動脈遮断直前、遮断後10分、遮断解除後5分、遮断解除後20分の計4回カテーテルから静脈血をサンプリングする。ただちに処理後、手術室内に設置した電子スピン共鳴装置によりフリーラジカルを測定する。さらに以下の解析を行う。

(1) 術後過灌流を呈した症例の確定：脳血流 SPECT の結果から術後過灌流を呈した症例と呈さなかった症例とを確定する。

(2) 頸静脈血中フリーラジカル発生量の術中変化と術後過灌流：フリーラジカルスカベンジャーの術中非投与群において、頸静脈血中フリーラジカル発生量の頸動脈遮断中・遮断解除後の変化と術後過灌流の関連をみる。特に、術後過灌流を呈した症例が頸動脈遮断解除後にフリーラジカル発生量の増加をきたすかどうか検討する。

(3) 頸静脈血中フリーラジカル発生量の術中変化と術後高次脳機能：本研究に参加した全症例を対象に高次脳機能検査項目ごとに術前の標準偏差値を算出する。各症例において高次脳機能検査項目が術前に比して1標準偏差値以上術後に低下している検査項目が3つ以上あった場合、その症例は術後高次脳機能障害ありと定義し、確定する。そして、フリーラジカルスカベンジャーの術中非投与群において、術後高次脳機能障害と頸静脈血中フリーラジカル発生量との相関をみる。

(4) フリーラジカルスカベンジャーの術中投与群と非投与群の比較：フリーラジカルスカベンジャーの術中投与群と非投与群とで、頸静脈血中フリーラジカル発生量の比較を行う。さらに、フリーラジカルスカベンジャーの投与による頸静脈血中フリーラジカル発生量の低下の程度と術後過灌流あるいは術後高次脳機能障害の発生程度との間に連関が有るかどうか検討する。

4. 研究成果

(1) 頸動脈遮断中の脳虚血の程度に比例してフリーラジカル反応が起こり、フリーラジカル反応の程度が一定量を超えると術後過灌流および高次脳機能障害が出現する事を証明した。すなわち、術後過灌流および高次脳機能障害の出現に術中に発生するフリーラジカル反応が関与していることが示唆された。

(2) エダラボン非投与群に比してエダラボン投与群でフリーラジカル反応の程度が有意に軽くなることが認められた。さらに、エダラボン投与群では非投与群に比し、有意に術後過灌流および高次脳機能障害の頻度が低く抑えられた。すなわち、エダラボンは術中のフリーラジカル反応を抑えることにより、術後過灌流および高次脳機能障害を抑えることを証明した。

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39件)

1. Ogasawara K(他9名,9番目): ^1H -magnetic resonance spectroscopy indicates damage to cerebral white matter in the subacute phase after CO poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (掲載予定)

2. Ogasawara K(他 7 名,2 番目): Central benzodiazepine receptor binding potential/cerebral blood flow images on SPECT correlate with oxygen extraction fraction images on PET in cerebral cortex with unilateral major cerebral artery occlusive disease. **J Nucl Med** (掲載予定)
3. Ogasawara K(他 6 名,2 番目): Intentional hypertension during dissection of carotid arteries in endarterectomy prevents postoperative development of new cerebral ischemic lesions due to intraoperative microemboli. **Neurosurgery** (掲載予定)
4. Ogasawara K(他 7 名,8 番目): Prediction of malignancy grading using computed tomography perfusion imaging in nonenhancing supratentorial gliomas. **J Neurooncol** (掲載予定)
5. Ogasawara K(他 5 名,3 番目): Easy dissection of the interhemispheric fissure for treatment of the anterior communicating artery aneurysm by the pterional approach. **World Neurosurg** 2010;73:688-90.
6. Ogasawara K(他 7 名,9 番目): Susceptibility of T(max) to tracer delay on perfusion analysis: quantitative evaluation of various deconvolution algorithms using digital phantoms. **J Cereb Blood Flow Metab** 2011;31:908-12.
7. Ogasawara K(他 6 名,2 番目): Cognitive function and anxiety before and after surgery for asymptomatic unruptured intracranial aneurysms in elderly patients. **World Neurosurg** 2010;73:350-3.
8. Ogasawara K(他 10 名,2 番目): Brain temperature measured by using proton MR spectroscopy predicts cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy. **Radiology** 2010;256:924-31.
9. Ogasawara K(他 3 名,2 番目): Arterial bypass surgery using a spontaneously formed "bonnet" superficial temporal artery in a patient with symptomatic common carotid artery occlusion: case report. **Neurosurgery** 2010;67:onsE316-7.
10. Ogasawara K(他 9 名,10 番目): High-resolution Diffusion Tensor Imaging for the Detection of Diffusion Abnormalities in the Trigeminal Nerves of Patients with Trigeminal Neuralgia Caused by Neurovascular Compression. **J Neuroimaging** (掲載予定)
11. Ogasawara K(他 5 名,2 番目): Scar formation in the carotid sheath identified during carotid endarterectomy in patients with previous cardiac surgery: significance of history of intraoperative Swan-Ganz catheter insertion. **J Neurosurg** 2010;113:885-9.
12. Ogasawara K(他 7 名,8 番目): Direct relief of levodopa-induced dyskinesia by stimulation in the area above the subthalamic nucleus in a patient with Parkinson's disease--case report. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 2010;50:257-9.
13. Ogasawara K(他 8 名,2 番目): Postcarotid endarterectomy improvement in cognition is associated with resolution of crossed cerebellar hypoperfusion and increase in I-123-iomazenil uptake in the cerebral cortex: a SPECT study. **Cerebrovasc Dis** 2010;29:343-51.
14. Ogasawara K(他 6 名,2 番目): Spontaneous recovery of reduced cortical central benzodiazepine receptor binding potential on I-123 Iomazenil SPECT in a patient with status epilepticus. **Clin Nucl Med** 2010;35:126-7.
15. Ogasawara K(他 5 名,2 番目): Comparison of postoperative cognitive function in patients undergoing surgery for ruptured and unruptured intracranial aneurysm. **Surg Neurol** 2009;72:592-5.
16. Ogasawara K(他 8 名,2 番目): Assessment of damage to cerebral white matter fiber in the subacute phase after carbon monoxide poisoning using fractional anisotropy in diffusion tensor imaging. **Neuroradiology** 2010;52:735-43.
17. Ogasawara K(他 6 名,7 番目): Differences in CT perfusion maps generated by different commercial software: quantitative analysis by using identical source data of acute stroke patients. **Radiology** 2010;254:200-9.
18. Ogasawara K(他 6 名,2 番目): I-123 iomazenil SPECT imaging in a patient with hemispheric brain damage due to cerebral ischemia during carotid endarterectomy. **Clin Nucl Med** 2010;35:51-2.
19. Ogasawara K(他 8 名,4 番目): Altered carotid plaque signal among different repetition times on T1-weighted magnetic resonance plaque imaging with self-navigated radial-scan technique. **Neuroradiology** 2010;52:285-90.
20. Ogasawara K(他 4 名,2 番目): Mechanical characteristics and surface elemental composition of a Yasargil titanium aneurysm clip after long-term

- implantation. **J Neurosurg** 2010;112:1260-2.
21. Ogasawara K(他 7 名,7 番目): Proton magnetic resonance spectroscopy and diffusion-weighted imaging of tumefactive demyelinating plaque. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 2009;49:430-3.
22. Ogasawara K(他 11 名,2 番目): Brain temperature measured using proton MR spectroscopy detects cerebral hemodynamic impairment in patients with unilateral chronic major cerebral artery steno-occlusive disease: comparison with positron emission tomography. **Stroke** 2009;40:3012-6.
23. Ogasawara K(他 6 名,3 番目): Malignant intracranial meningioma with spinal metastasis--case report. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 2009;49:258-61.
24. Ogasawara K(他 8 名,2 番目): Prediction of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy using middle cerebral artery signal intensity in preoperative single-slab 3-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography. **Neurosurgery** 2009;64:1065-71.
25. Ogasawara K(他 4 名,2 番目): Application of fenestrated aneurysm clip for incomplete clamping of the common carotid artery during carotid endarterectomy: technical note. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 2009;49:225-6.
26. Ogasawara K(他 9 名,2 番目): Preoperative single-slab 3D time-of-flight magnetic resonance angiography predicts development of new cerebral ischemic events after carotid endarterectomy. **J Neurosurg** 2009;111:141-6.
27. Ogasawara K(他 8 名,2 番目): Clinical and angiographic long-term outcomes of vertebral artery-subclavian artery transposition to treat symptomatic stenosis of vertebral artery origin. **J Neurosurg** 2009;110:943-7.
28. Ogasawara K(他 5 名,3 番目): Difference in tracer delay-induced effect among deconvolution algorithms in CT perfusion analysis: quantitative evaluation with digital phantoms. **Radiology** 2009;251:241-9.
29. Ogasawara K(他 6 名,6 番目): Choice of posterior subtemporal transtentorial approach for tumor resection in deep anteromedial superior cerebellum. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 2009;49:42-6.
30. Ogasawara K(他 7 名,2 番目): Early post-ischemic hyperemia on transcranial cerebral oxygen saturation monitoring in carotid endarterectomy is associated with severity of cerebral ischemic insult during carotid artery clamping. **Neurol Res** 2009;31:728-33.
31. Ogasawara K(他 5 名,2 番目): Mechanical and surface properties of Yasargil Phynox aneurysm clips after long-term implantation in a patient with cerebral aneurysm. **Neurosurg Rev** 2009;32:193-6.
32. Ogasawara K(他 7 名,2 番目): Postoperative cortical neural loss associated with cerebral hyperperfusion and cognitive impairment after carotid endarterectomy: 123I-iomazenil SPECT study. **Stroke** 2009;40:448-53.
33. Ogasawara K(他 5 名,3 番目): Rupture of a concomitant unruptured cerebral aneurysm within 2 weeks of surgical repair of a ruptured cerebral aneurysm--case report. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 2008;48:512-4.
34. Ogasawara K(他 5 名,2 番目): Ruptured cerebral fusiform aneurysm with mucopolysaccharide deposits in the tunica media in a patient with Marfan syndrome. **J Neurosurg** 2009;110:518-20.
35. Ogasawara K(他 5 名,3 番目): Lipomatous meningioma with concomitant acute subdural hematoma--case report--. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 2008;48:466-9.
36. Ogasawara K(他 9 名,3 番目): Fusion of magnetic resonance angiography and magnetic resonance imaging for surgical planning for meningioma--technical note. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 2008;48:418-21.
37. Ogasawara K(他 7 名,2 番目): Preoperative cerebrovascular reactivity to acetazolamide measured by brain perfusion SPECT predicts development of cerebral ischemic lesions caused by microemboli during carotid endarterectomy. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2009;36:294-301.
38. Ogasawara K(他 7 名,2 番目): Intraoperative microemboli and low middle cerebral artery blood flow velocity are additive in predicting development of cerebral ischemic events after carotid endarterectomy. **Stroke** 2008;39:3088-91.
39. Ogasawara K(他 8 名,2 番目): Exposure of the vertebrobasilar artery

junction with traction of the dentate ligament for the treatment of large vertebral artery aneurysms: technical note. *J Neurosurg* 2008;108:1249-52. :

[学会発表] (計 15 件)

1. 小笠原邦昭: MRI による非侵襲脳循環測定法とその臨床応用. (社)日本脳神経外科学会 第 69 回学術総会. 2011.10.29. 福岡.
2. 小笠原邦昭: 頸部頸動脈動脈硬化性病変に対する外科治療: 術中経頭蓋的ドップラー法の有用性. 第29回日本脳神経超音波学会総会. 2011.7.9. 岡山.
3. 小笠原邦昭: 脳主幹動脈慢性閉塞狭窄病変における血行力学的脳虚血の意義と検出法. 第30回日本脳神経外科コンgres総会. 2011.5.8. 横浜.
4. 小笠原邦昭: CEAの現状と展望. 第9回日本頸部脳血管治療学会. 2011.4.23. 横浜.
5. 小笠原邦昭: 頸動脈狭窄の治療戦略 -誰がどう治療すべきか!?- 第9回日本頸部脳血管治療学会. 2011.4.24. 横浜.
6. 小笠原邦昭: 頸部頸動脈血行再建術中のartery-to-artery embolism -発生メカニズムと対策. 第9回日本頸部脳血管治療学会. 2011.4.23. 横浜.
7. 小笠原邦昭: Carotid endarterectomy : my experience. 9th International Conference on cerebrovascular Surgery. 2009.11.11. Nagoya.
8. 小笠原邦昭: Arterial bypass surgery for chronic ICA or MCA occlusive disease. 9th International Conference on cerebrovascular Surgery. 2009.11.11. Nagoya.
9. 小笠原邦昭: Reliability of Co-Cr alloy aneurysm clip after long implantation in patients with cerebral aneurysm. XIV World Congress of Neurological Surgery of the World Federation of Neurosurgical Societies. 2009.8.31. Boston.
10. 小笠原邦昭: Postoperative cortical neural loss associated with cerebral hyperperfusion and cognitive impairment after carotid endarterectomy : ^{123}I -iomazenil spect study. International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism, and Function & th International Conference on Quantification of Brain Function with PET. 2009.6.30. Chicago.
11. 小笠原邦昭: Postoperative cortical neural loss associated with cerebral hyperperfusion and cognitive

impairment after carotid endarterectomy : ^{123}I -iomazenil spect study. International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism, and Function & International Conference on Quantification of Brain Function with PET. 2009.6.30. Chicago.

12. 小笠原邦昭: SPECT による頸動脈血行再建周期術における合併症出現の予知. *Storke*2009. 2009.3.21. 松江.
13. 小笠原邦昭: 後方循環不全に対すバイパス術の適応と手技. *Storke*2009. 2009.3.22. 松江.
14. 小笠原邦昭: MRI を用いた脳循環測定法の慢性期虚血性脳血管障害への臨床応用. 第32回日本脳神経CI学会総会. 2009.3.6. 京都.
15. 小笠原邦昭: CEA 及び CEA 後過灌流. 第7回日本頸部脳血管治療学会. 2008.6.13. 長崎.

[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 : なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小笠原 邦昭 (OGASAWARA KUNIAKI)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号 : 00305989

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし