

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 9 月 18 日現在

機関番号：84305

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09339

研究課題名（和文）血行力学的観点に基づいた未破裂脳動脈瘤の増大抑制に関する研究

研究課題名（英文）Study on growth reduction of unruptured cerebral aneurysms from the point of view of hemodynamics

研究代表者

福田 俊一（Fukuda, Shunichi）

独立行政法人国立病院機構（京都医療センター臨床研究センター）・糖尿病研究部・研究室長

研究者番号：10600546

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：J-ASPECT Studyで未破裂脳動脈瘤を有するか脳動脈瘤コイル塞栓術を受けたパロキセチン服用症例を検索した。78の脳卒中施設が参加し、未破裂動脈瘤患者37例とコイル塞栓術後38例が基準を満たした。これらを未破裂動脈瘤の対照396例およびコイル留置の対照308例と多変量解析と傾向スコアマッチングで比較した結果、パロキセチンは動脈瘤の増大の発生率と増大率を有意に減少させ、コイル塞栓後1年間の再開通率を有意に減少させた。未破裂脳動脈瘤症例に対し前向き観察研究を行い、3D-CT画像データを用いてCFD解析を行なった結果、増大に有意に関与する2つの異なる血行力学的環境が存在することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳動脈瘤破裂予防薬は未だ存在せず、開頭クリッピング術やコイル塞栓術のような外科的治療法しか選択肢がない。また、クリッピング術よりも新脩度が低いコイル塞栓術は、術後再発率が高いという欠点があるが、術後再発予防薬は未だ存在しない。したがって、これらの予防薬の開発が待たれている。今回の研究によって、パロキセチンを含むP2X4阻害薬が動脈瘤破裂およびコイル塞栓術後再開通に対する予防薬として臨床的に応用できる可能性があることを示唆している。脳動脈瘤の発生・増大・破裂には血行力学的要素が大きく関与していることが想定されているが、今まで不明であった増大に関しての血行力学的環境が明らかになった。

研究成果の概要（英文）：The J-ASPECT Study searched for patients taking paroxetine who had unruptured cerebral aneurysms or underwent cerebral aneurysm coil embolization. 78 stroke centers participated, and 37 patients with unruptured aneurysms and 38 patients after coil embolization met the criteria. Comparing these with 396 controls with unruptured aneurysms and 308 controls with coil implantation by multivariate analysis and propensity score matching, paroxetine significantly reduced the incidence and rate of aneurysm growth and significantly reduced the rate of recanalization 1 year after coil embolization. A prospective observational study was performed on patients with unruptured cerebral aneurysms. CFD analysis was performed using 3D-CT imaging data and found that there were two distinct hemodynamic environments that were significantly involved in aneurysm growth.

研究分野：脳血管障害における血行力学的因子の役割研究と治療薬の開発

キーワード：脳動脈瘤 壁張り応力 増大 治療薬 P2X4 血行力学

## 1. 研究開始当初の背景

死亡率が高く重篤な疾患であるクモ膜下出血の主な原因は、脳動脈瘤の破裂である。予防法としては、破裂リスクの高い脳動脈瘤を未然に治療することであるが、クリッピング術やコイル塞栓術などの外科的治療法のみで、未破裂脳動脈瘤に対する有効な薬物治療法はない。加えて、どのような脳動脈瘤が増大し破裂しやすいかについての予測因子についても判断する情報が未だ不十分である。したがって、脳動脈瘤の病因の解明による薬物治療法の開発や、新たな増大・破裂リスク因子の探索が望まれる。

脳動脈瘤が発生し、増大して、やがて破裂しクモ膜下出血をきたす一連のメカニズムについては、種々の炎症因子の関与が想定されているものの、その炎症因子群の発現がどのようにして誘導されるかについては不明な点が多い。私たちは、基盤研究 C「脳動脈瘤発生における血行力学的因子の役割検討および瘤形成抑制への試みに関する研究(2015-2018年)」において、実験的脳動脈瘤誘発動物モデルを用いた基礎研究と、計算流体力学(CFD)解析を用いた未破裂脳動脈瘤に対する臨床研究を行ない、脳動脈瘤成長における血行力学的因子の役割を検討した。

の基礎研究において、私たちは「血管壁に加わる過剰な壁すり応力を血管内皮が感知することがきっかけとなって種々の炎症因子が誘発され、血管壁の菲薄化が進行して脳動脈瘤が形成される」と仮定した(WSS mechanotransduction hypothesis)。そして、研究協力者の安藤らが発見した内皮細胞の血流感知機構に大きく関与している P2X4 プリノセプター (Nat Med 2005; 12:133-137)の遺伝子欠損マウスに動脈瘤誘発処置を行い、野生型マウスと比較して動脈瘤発生率が有意に低いことを示した(J Neurosurg, *in press* 業績 16)。さらに、P2X4 阻害剤パロキセチンを動脈瘤誘発ラットに投与したところ、瘤発生率のみならず増大率も有意に低下し、iNOS や COX-2、MCP-1 などの瘤形成関連炎症因子の mRNA やタンパク発現も有意に抑制されていることを見出した(業績 16)。脳動脈瘤は大きいほど破裂しやすく、年間 3 ~ 6 %の割合で増大するが、増大傾向を示す瘤は破裂率が高い(Nat Rev Neurol 2016; 12:699-713)。したがって、動脈瘤の増大を抑制することで破裂率を低下させることが期待できる。パロキセチンは、別の薬効である抗うつ薬として使用されており(商品名パキシル)、その安全性が担保されていることから、脳動脈瘤治療薬としての臨床応用が期待できる。

の CFD 解析では、多施設前向き観察研究「未破裂脳動脈瘤患者における動脈瘤増大・破裂危険因子に関する計算流体力学(CFD)解析を用いた研究(CFD ABO Study, UMIN000013584)」を施行した。461 症例が登録され 3 年間観察を行い、本年 3 月末で観察期間が終了した。破裂は 3 例、増大した症例は 32 症例、3 年間観察し増大も破裂もしなかった症例は 209 例であった。増大症例と非増大症例の脳動脈瘤における血行力学的環境の相違や増大前後の局所的な力学環境の変化について現在解析中である。途中解析では、壁すり応力の時間的「乱れ」の指標である OSI および NtransWSS が増大例で有意に高値であり、壁すり応力の強い「乱れ」が脳動脈瘤増大の関連リスク因子であることが示唆された。本課題申請時点で未破裂脳動脈瘤に対する前向き CFD 研究はこの研究以外に報告がなく、また増大症例についての後ろ向き研究においても数例の検討報告しかないため、本研究の解析結果は非常に意義のある報告になると期待される。また、中間解析結果として血行力学指標と既知の破裂予測因子(年齢 性別 高血圧 喫煙歴 部位 大きさ)との関連を多変量解析で検討し、脳動脈瘤の発生部位や大きさが破裂に大きく関与しているのは、背景に血行力学的環境の相違があることを示し、血行力学的検討の重要性が示唆された(業績 15)。

さらに、臨床に有用であると考えられる新たな血管構造指標 AAI を提案した。

## 2. 研究の目的

本課題の核心をなす学術的目的は、「パロキセチンによる内皮血流感知システムの障害によりヒト未破裂脳動脈瘤の増大を抑制できるか？」および「血行力学的に脳動脈瘤増大の有無を予測できるか？」の2つを明らかにすることである。

## 3. 研究の方法

1. 未破裂脳動脈瘤に対するパロキセチンの増大抑制効果の検討：獲得症例数の影響から統計学的有意差を得られない場合でも効果の傾向をつかみ、介入治験の可能性を検討する。

a) CFD ABO Study 症例におけるパロキセチン内服症例の検索

CFD ABO Study 登録症例の中でパロキセチン内服症例を探し、増大の有無や増大例の最大径を非内服症例と比較する。

b) 後ろ向き研究によるパロキセチン内服症例の検索

脳動脈瘤手術件数の多い施設を中心に全国の脳外科施設に参加を募り、パロキセチンを内服している未破裂脳動脈瘤症例を集めて、増大症例数の割合と増大した大きさを検討する。

### 選択基準

1. 外科的手術を受けていない未破裂脳動脈瘤症例
2. 少なくとも半年以上画像的観察を受けている症例 (MRA, 3DCTA, 脳血管撮影)
3. 観察期間中パロキセチンを継続して内服していた症例と全く内服していなかった症例

### 除外基準

1. 解離性脳動脈瘤症例および細菌性脳動脈瘤症例は除外する

c) DPC データを利用した検討

より多くの症例検索方法として DPC データの利用がある。DPC では、瘤増大の有無は検索できないが、未破裂脳動脈瘤症例でのパロキセチン内服の有無や手術の有無、高血圧や喫煙歴などのリスク因子の有無は検索できる。そこで、脳動脈瘤でパロキセチン内服症例を検索し、対照群としてリスク因子や年齢・性別が同様である非内服症例を検出し、クリッピング術またはコイル塞栓術を施行した症例(すなわち手術を要するほど大きいか、または増大した瘤の症例)の比率を比較検討する。DPC ビッグデータベースの利用も検討する。

2. CFD 解析による脳動脈瘤増大に対する血行力学的予測因子の探索：

a) データ収集

ABO Study の 32 症例に加えて、脳動脈瘤手術件数の多い施設を中心に全国の脳外科施設から増大症例で増大前の脳血管 3 次元画像と増大後の脳血管画像を有する症例を募る。

b) CFD 解析等

- ・ 増大症例と非増大症例の比較による血行力学的分布の検討
- ・ 増大前後の比較による増大部の局所的な血行力学的分布の検討
- ・ 増大前後の比較による瘤周囲の血管形状や血流量・血圧などの変化の検討：これらの変化によって血行力学的負荷が変化し、瘤増大につながった可能性が考えられる。

#### 4 . 研究成果

J-ASPECT Study で未破裂脳動脈瘤を有するか脳動脈瘤コイル塞栓術を受けたパロキセチン服用症例を検索した。78 の脳卒中施設が参加し、未破裂動脈瘤患者 37 例とコイル塞栓術後 38 例が基準を満たした。これらを未破裂動脈瘤の対照 396 例およびコイル留置の対照 308 例と多変量解析と傾向スコアマッチングで比較した結果、パロキセチンは動脈瘤の増大の発生率と増大率を有意に減少させ、コイル塞栓後 1 年間の再開通率を有意に減少させた。本研究結果は、Journal of Neurosurgery 誌に採択され、2024 年 9 月現在 in press の状況である。

未破裂脳動脈瘤症例に対し前向き観察研究を行い、3D-CT 画像データを用いて CFD 解析を行なった結果、増大に有意に関与する 2 つの異なる血行力学的環境が存在することを見出した。

脳動脈瘤破裂予防薬は未だ存在せず、開頭クリッピング術やコイル塞栓術のような外科的治療法しか選択肢がない。また、クリッピング術よりも新脩度が低いコイル塞栓術は、術後再発率が高いという欠点があるが、後後再発予防薬は未だ存在しない。したがって、これらの予防薬の開発が待たれている。今回の研究によって、パロキセチンを含む P2X4 阻害薬が動脈瘤破裂およびコイル塞栓術後再開通に対する予防薬として臨床的に応用できる可能性があることを示唆している。

脳動脈瘤の発生・増大・破裂には血行力学的要素が大きく関与していることが想定されているが、今まで不明であった増大に関する血行力学的環境が明らかになった。本研究結果は、2024 年 9 月現在、医学誌に投稿中である。

#### 学会発表

1. Shunichi Fukuda, Yuji Shimogonya. A study on hemodynamic risk in cerebral aneurysm growth. American Physiology Summit 2024 2024 年
2. Fukuda S, Niwa Y, Yonemoto N, Ren N, Iihara K. The P2X4 Inhibitor, Paroxetine Dramatically Prevents Not Only Growth Of Unruptured Cerebral Aneurysms But Also Recanalization After Aneurysm Coil Embolization; A Retrospective Clinical Study, Drug For Aneurysm Study. International Stroke Conference 2023 2023 年
3. 福田俊一, 丹羽陽子, 連乃駿, 福田美雪, 飯原弘二 血流感知阻害薬パロキセチンの脳動脈瘤コイル塞栓術後再開通抑制効果について Drug for aneurysm study 日本脳神経外科学会第 81 回学術総会 2022 年
4. 福田俊一 血行力学的アプローチによる脳動脈瘤コイル塞栓術後の再開通予防薬開発について 第 41 回東海クモ膜下出血研究会 2022 年
5. 福田俊一, 丹羽陽子, 連乃駿, 福田美雪, 飯原弘二 Drug for aneurysm Study 解析結果: 血流感知阻害薬パロキセチンの未破裂脳動脈瘤増大抑制効果について 第 52 回日本脳卒中の外科学会学術集会 2023 年
6. 福田俊一 Elucidation of the Role of Hemodynamic Factors in the Formation and Growth of Cerebral Aneurysms for the Development of Therapeutic Drugs 第 47 回日本微小循環学会総会(招待講演) 2022 年
7. 福田俊一、福田美雪、山本希美子、塚原徹也 未破裂脳動脈瘤に対する薬物治療法の開拓: パロキセチンは脳動脈瘤増大を抑制できるか? STROKE2020 2020 年
8. 福田 俊一、下権谷 祐児 未破裂脳動脈瘤の増大における血行力学的リスク因子の検討:CFD ABO Study 脳神経外科学会第 79 回学術総会 2020 年

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Fukuda S, Niwa Y, Yonemoto N, Ren N, Iihara K
2. 発表標題 The P2X4 Inhibitor, Paroxetine Dramatically Prevents Not Only Growth Of Unruptured Cerebral Aneurysms But Also Recanalization After Aneurysm Coil Embolization; A Retrospective Clinical Study, Drug For Aneurysm Study.
3. 学会等名 International Stroke Conference 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福田俊一, 丹羽陽子, 連乃駿, 福田美雪, 飯原弘二
2. 発表標題 血流感知阻害薬パロキセチンの脳動脈瘤コイル塞栓術後再開通抑制効果についてDrug for aneurysm study
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第81回学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福田俊一
2. 発表標題 血行力学的アプローチによる脳動脈瘤コイル塞栓術後の再開通予防薬開発について
3. 学会等名 第41回東海クモ膜下出血研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福田俊一, 丹羽陽子, 連乃駿, 福田美雪, 飯原弘二
2. 発表標題 Drug for aneurysm Study解析結果：血流感知阻害薬パロキセチンの未破裂脳動脈瘤増大抑制効果について
3. 学会等名 第52回日本脳卒中の外科学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福田俊一
2. 発表標題 Elucidation of the Role of Hemodynamic Factors in the Formation and Growth of Cerebral Aneurysms for the Development of Therapeutic Drugs
3. 学会等名 第47回日本微小循環学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 福田俊一、福田美雪、山本希美子、塚原徹也
2. 発表標題 未破裂脳動脈瘤に対する薬物治療法の開拓：パロキセチンは脳動脈瘤増大を抑制できるか？
3. 学会等名 第49回日本脳卒中の外科学会学術集会 シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 1.Shunichi Fukuda, Yuji Shimogonya
2. 発表標題 A study on hemodynamic risk in cerebral aneurysm growth.
3. 学会等名 American Physiology Summit 2024（国際学会）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 8.福田 俊一、下権谷 祐児
2. 発表標題 未破裂脳動脈瘤の増大における血行力学的リスク因子の検討：CFD ABO Study
3. 学会等名 脳神経外科学会第79回学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	下権谷 祐児  (Shimogonya Yuji)  (30552575)	日本大学・工学部・准教授   (32665)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------