

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 26 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592103

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血小板増加の病態的解明

研究課題名(英文) Inflammation and platelet aggregation may be related to delayed ischemic neurological deficits after 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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：アドレノメデュリン(AM)は脈絡叢などから産生され、食欲を制御している。髄液中のAMはくも膜下出血(SAH)患者では発症7~10日目に上昇すると言われている。我々はSAH患者において発症3日目と8日目に髄液AM濃度、1日経口摂取kcal/kg、食欲のVAS、血糖、インスリン、アルブミン、ヘモグロビン、中性脂肪を測定し、SAH後の脳血管攣縮との関連性を検討した。SAH患者において発症8日目では3日目に比べて、有意に髄液中AM増加、1日経口摂取量低下、食欲のVAS低下、血糖増加、インスリン低下、アルブミン低下、ヘモグロビン低下を認めた。髄液中AM増加は食欲低下と症候性脳血管攣縮を惹起する。

研究成果の概要(英文)：Adrenomedullin (AM) is secreted into the cerebrospinal fluid (CSF) from the choroid plexus and regulates appetite. AM concentration in the CSF is elevated 7&#8211;10 days after the onset of aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH). All outcome variables were measured at an early (Day 3) and late (Day 8) time point after SAH onset (Day 0). Dietary oral calorie intake, self-reported appetite level, hemoglobin, albumin, glucose, and insulin levels were lower at the late time point than at the early time point. CSF AM concentration was higher at the late time point than at the early time point. There was a significant negative correlation between AM concentration and dietary oral calorie intake and self-reported appetite level at the late time point. Six patients (27%) developed DIND. AM concentration at the late time point was significantly higher in patients who developed DIND than in patients who did not. CSF AM concentration 8 days after SAH onset is related to appetite loss and DIND.

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 食欲 アドレノメデュリン 炎症 血小板

### 1. 研究開始当初の背景

くも膜下出血(SAH)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。脳血管攣縮における多角的な研究は発生機序について様々な可能性を示唆しているが、依然一元的な結論には達しておらず、脳血管攣縮の決定的な治療法は存在しない。集中治療の発展で脳血管攣縮の治療の成績は徐々に向上しているものの、近年、頭打ちである。高額な医療費を抑制するためにも病態に則したより安価かつ確実な治療法の確立は急務である。これまで我々は動物実験や臨床例で、SAH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, Surg Neurol 2008)。炎症性細胞の集簇、活性化は組織の防御と傷害の両面において重要な因子となっている。また、SAH患者の髄液中に特異的に上昇するアドレノメデュリンは、低ナトリウム血症、脱水を引き起こし、結果的に症候性脳血管攣縮を引き起こすことも報告してきた(Cerebrovasc Dis. 2008)。

### 2. 研究の目的

今回、我々はSAHの病態の中で「摂食・摂水の意欲低下 脳血管攣縮を惹起 予後不良」というプロセスに着目した。1) SAH後、経口摂食・摂水への意欲に関して、髄液アドレノメデュリン、血漿グレリン、血漿レプチン各濃度がどのように関与するのか、2) 脳血管攣縮と髄液中アドレノメデュリン、血漿グレリン、血漿レプチンとの関連性、を検討した。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

Hunt-Hess 分類 3、Fisher の CT 分類 3、前方循環の脳動脈瘤破裂による 22 人を対象とした。発症 3、8 日目に髄液アドレノメデュリン、血清グレリン、血清レプチン、1 日

経口摂取 kcal/kg、食欲の VAS、血糖、インスリン、アルブミン、ヘモグロビン、中性脂肪を測定し、脳血管攣縮との関連性を検討した。

### 4. 研究成果

全SAH患者において発症8日目では3日目と比べて、有意に髄液中アドレノメデュリン増加、血清グレリン低下、血清レプチン増加、1日経口摂取量低下、食欲のVAS低下、血糖増加、インスリン低下、アルブミン低下、ヘモグロビン低下を認めた。症候性脳血管攣縮患者では有意に髄液中アドレノメデュリン増加とアルブミン低下を認めた。【結語】1) 髄液中アドレノメデュリン増加は食欲低下と症候性脳血管攣縮を惹起する(Neurol Res. 2013 Sep;35(7):713-8.)、2) 血清グレリン低下、血清レプチン増加、血糖増加、インスリン低下にはSAHによるカテコールアミンサーージが関与している(Nutr Neurosci. 2013 Nov. 26)、3) アルブミン低下は脳血管攣縮を増悪させ、予後を不良にさせる(Neurol Res. 2013, Sep;35(7):713-8.)、などの可能性が示唆された。

### 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 17 件)

- 1) Kubo Y, Koji T, Kashimura H, Otawara Y, Ogawa A, Ogasawara K. Female sex is a risk factor for the growth of asymptomatic unruptured cerebral saccular aneurysms in elderly patients. J Neurosurg, in press.
- 2) Kubo Y, Koji T, Kashimura H, Otawara Y, Ogawa A, Ogasawara K. Appetite loss may be induced by lower serum ghrelin and higher serum leptin concentrations in subarachnoid hemorrhage patients.

- Nutr Neurosci. 2013 Nov. 26.
- 3) Takahashi Y, Ogasawara K, Matsumoto Y, Kobayashi M, Yoshida K, Kubo Y, Beppu T, Murakami T, Nanba T, Ogawa A. Changes in cognitive function after caroti endarterectomy in older patients: comparison with younger patients. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2013;53(6):353-9.
  - 4) Sato Y, Ito K, Ogasawara K, Sasaki M, Kudo K, Murakami T, Nanba T, Nishimoto H, Yoshida K, Kobayashi M, Kubo Y, Mase T, Ogawa A. Postoperative increase in cerebral white matter fractional anisotropy on diffusion tensor magnetic resonance imaging is associated with cognitive improvement after uncomplicated carotid endarterectomy: tract-based spatial statistics analysis. *Neurosurgery*. 2013 Oct;73(4):592-8
  - 5) Matsumoto Y, Ogasawara K, Saito H, Terasaki K, Takahashi Y, Ogasawara Y, Kobayashi M, Yoshida K, Beppu T, Kubo Y, Fujiwara S, Tsushima E, Ogawa A. Detection of misery perfusion in the cerebral hemisphere with chronic unilateral major cerebral artery steno-occlusive disease using crossed cerebellar hypoperfusion: comparison of brain SPECT and PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Oct;40(10):1573-81.
  - 6) Kubo Y, Koji T, Kashimura H, Otawara Y, Ogawa A, Ogasawara K. Adrenomedullin concentration in the cerebrospinal fluid is related to appetite loss and delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res*. 2013 Sep;35(7):713-8.
  - 7) Saito H, Ogasawara K, Nishimoto H, Yoshioka Y, Murakami T, Fujiwara S, Sasaki M, Kobayashi M, Yoshida K, Kubo Y, Beppu T, Ogawa A. Postoperative changes in cerebral metabolites associated with cognitive improvement and impairment after carotid endarterectomy: a 3T proton MR spectroscopy study. *AJNR Am Neuroradiol*. 2013 May;34(5):976-82.
  - 8) Kobayashi M, Ogasawara K, Suzuki T, Kuroda H, Yamashita T, Yoshida K, Kubo Y, Ogawa A. Ischemic events due to intraoperative microemboli developing in the cerebral hemisphere contralateral to carotid endarterectomy in a patient with preoperative cerebral hemodynamic impairment. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(3):161-4.
  - 9) Yoshida K, Ogasawara K, Kobayashi M, Yoshida K, Kubo Y, Otawara Y, Ogawa A. Improvement and impairment in cognitive function after carotid endarterectomy: comparison of objective and subjective assessments. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(3):154-60.
  - 10) Kuroda H, Ogasawara K, Suzuki T, Chida K, Aso K, Kobayashi M, Yoshida K, Terasaki K, Fujiwara S, Kubo Y, Ogawa A. Accuracy of central benzodiazepine receptor binding potential/cerebral blood flow SPECT imaging for detecting misery perfusion in patients with unilateral major cerebral artery occlusive diseases: comparison with cerebrovascular reactivity to acetazolamide and cerebral blood flow SPECT imaging. *Clin Nucl Med*. 2012 Mar;37(3):235-40.
  - 11) Yamashita T, Ogasawara K, Kuroda H,

- Suzuki T, Chida K, Kobayashi M, Yoshida K, Kubo Y, Ogawa A. Combination of preoperative cerebral blood flow and 123I-iomazenil SPECT imaging predicts postoperative cognitive improvement in patients undergoing uncomplicated endarterectomy for unilateral carotid stenosis. Clin Nucl Med. 2012 Feb;37(2):128-33.
- 12) Saito H, Ogasawara K, Suzuki T, Kuroda H, Kobayashi M, Yoshida K, Kubo Y, Ogawa A. Adverse effects of intravenous acetazolamide administration for evaluation of cerebrovascular reactivity using brain perfusion single-photon emission computed tomography in patients with major cerebral artery steno-occlusive diseases. Neurol Med Chir (Tokyo) 2011;51(7):479-83.
- 13) Kobayashi M, Ogasawara K, Yoshida K, Sasaki M, Kuroda H, Suzuki T, Kubo Y, Fujiwara S, Ogawa A. Intentional hypertension during dissection of carotid arteries in endarterectomy prevents postoperative development of new cerebral ischemic lesions caused by intraoperative microemboli. Neurosurgery. 2011 Aug;69(2):301-7.
- 14) Kubo Y, Ogasawara K, Kurose A, Kashimura H, Koji T, Otawara Y, Kamei J, Akasaka M, Sasaki M, Ogawa A. Hemorrhagic infarction at 33 days after birth in a healthy full-term neonate. Vasc Health Risk Manag. 2011;7: 667-70.
- 15) 斎藤秀夫、小笠原邦昭、西本英明、村上寿孝、藤原俊朗、小林正和、吉田研二、久保慶高、小川 彰、佐々木真理頸動脈内膜剥離術において MRS で測定される術前後の脳代謝産物の変化は術後認知機能の改善および悪化に關与する。東北脳循環カンファランス 2013.19; 21-24
- 16) 小守林靖一、久保慶高、幸治孝裕、西川泰正、小川 彰、小笠原邦昭. 自然閉塞した椎骨動脈解離から2年後に対側の椎骨動脈が解離により破裂を来した1例. 脳卒中. 2013; 35: 291-294
- 17) 斎藤秀夫、小笠原邦昭、久保慶高、櫻村博史、小川 彰. 動脈瘤体部に癒着した前側頭動脈を切除・端々吻合することにより根治せしめた未破裂動脈瘤の1例. 脳神経外科ジャーナル 2011; 20: 400-403
- 〔学会発表〕(計 33 件)
- 1) Otawara Y., Kubo Y., Koji T., Ogawa A., Ogasawara K. Anxiety before and after surgical repair in patients with asymptomatic unruptured intracranial aneurysm. The 6th Korea-Japan Joint Stroke Conference; 2013
- 2) Koji T., Kubo Y., Murakami T., Nanba T., Sasaki M., Ogawa A., Ogasawara K. Preoperative evaluation of the origins of the perforating arteries using 7T MRI in patients with unruptured aneurysms. ISMRM 21st Annual Meeting & Exhibition; 2013
- 3) 久保慶高、幸治孝裕、櫻村博史、太田原康成、山下武志、村上寿孝、小川 彰、小笠原邦昭. 高齢未破裂囊状脳動脈瘤患者におけるネッククリッピング前後の認知機能ならびに不安評価. (社)日本脳神経外科学会第70回学術総会; 2011
- 4) 幸治孝裕、太田原康成、久保慶高、村上

- 寿孝、山下武志、小川 彰、小笠原邦昭.  
チタン合金製脳動脈クリップの長期埋入  
後性能評価. (社)日本脳神経外科学会第  
70回学術総会; 2011
- 5) 幸治孝裕、太田原康成、久保慶高、村上  
寿孝、山下武志、小川 彰、小笠原邦昭.  
チタン合金製脳動脈瘤クリップの長期埋  
入後性能評価. 第41回日本脳卒中の外科  
学会(Stroke2012); 2012
- 6) 村上寿孝、幸治孝裕、久保慶高、麻生謙  
太、小川 彰、小笠原邦昭. 頭蓋頸椎移  
行部破裂硬膜動静脈瘻の1例:その組織学  
的検討. 第48回(社)日本脳神経外科学会  
東北地方会; 2012
- 7) 小守林靖一、久保慶高、幸治孝裕、西川  
泰正、小川 彰、小笠原邦昭. 自然閉塞  
した椎骨動脈解離から2年後に体側の椎  
骨動脈解離によりくも膜下出血をきたし  
た1例. 第48回(社)日本脳神経外科学会  
東北地方会; 2012
- 8) 幸治孝裕、久保慶高、村上寿孝、南波孝  
昌、佐々木真理、小川 彰、小笠原邦昭.  
未破裂脳動脈瘤患者に於ける7T MRIを用  
いた穿通枝起始部の評価. (社)日本脳神  
経外科学会第71回学術総会; 2012
- 9) 斎藤秀夫、小笠原邦昭、西本英明、\*吉岡  
芳親、村上寿孝、佐々木真理、藤原俊朗、  
小林正和、吉田研二、久保慶高、小川 彰.  
CEAにおいてMRSで測定される術前後の脳  
代謝産物の変化は術後認知機能の改善お  
よび悪化に關与する. 第24回日本脳循環  
代謝学会総会; 2012
- 10) 幸治孝裕、久保慶高、吉田浩二、村上寿  
孝、南波孝昌、佐々木真理、小川 彰、  
小笠原邦昭. 未破裂脳動脈瘤患者に於け  
る7T MRIを用いた穿通枝起始部の評価.  
第35回東北脳血管障害研究会; 2012
- 11) 斎藤秀夫、小笠原邦昭、黒田博紀、鈴木  
太郎、千田光平、小林正和、吉田研二、  
久保慶高、小川 彰. 術前の脳血流SPECT  
とiomazenil-SPECTはCEA後の認知機能改  
善を予知する. 第37回日本脳卒中学会総  
会(Stroke2012); 2012
- 12) 久保慶高、幸治孝裕、吉田研二、榎村博  
史、柿野俊介、太田原康成、小川 彰、  
小笠原邦昭. 前床突起近傍に存在する破  
裂内頸チマメ状動脈瘤の手術戦略.  
STROKE2013 (第42回日本脳卒中の外科  
学会); 2013
- 13) 斎藤秀夫、小笠原邦昭、小林正和、吉田  
研二、久保慶高、村上寿孝、南波孝昌. 高  
齢者における頸動脈内膜剥離術後認知機  
能変化:若年者との比較. STROKE2013(第  
38回日本脳卒中学会総会); 2013
- 14) 斎藤秀夫、小笠原邦昭、小林正和、吉田  
研二、久保慶高. 頸動脈内膜剥離術後の  
認知機能改善および悪化:主観的評価と  
客観的評価の比較. 第22回日本脳ドック  
学会総会; 2013
- 15) 久保慶高、幸治孝裕、榎村博史、太田原  
康成、佐藤由衣子、佐浦宏明、吉田浩二、  
小笠原邦昭. 高齢者未破裂嚢状脳動脈瘤  
患者におけるネッククリッピング前後の  
高次脳機能ならびに不安評価. 第22回日  
本脳ドック学会総会; 2013
- 16) 斎藤秀夫、小笠原邦昭、吉田浩二、佐浦  
宏明、南波孝昌、佐藤由衣子、小林正和、  
吉田研二、久保慶高、小川 彰. SPECT  
上のCrossed cerebellar hypoperfusion  
を用いた慢性一側性脳主幹動脈狭窄閉塞  
病変における貧困灌流の検出. 第23回東  
北脳SPECT研究会; 2013
- 17) 久保慶高、幸治孝裕、吉田研二、榎村博  
史、太田原康成、小川 彰、小笠原邦昭.  
前床突起近傍に存在する破裂内頸チマメ  
状動脈瘤の手術戦略. (社)日本脳神経外  
科学会第72回学術総会; 2013
- 18) 斎藤秀夫、小笠原邦昭、小林正和、吉田  
研二、久保慶高、村上寿孝、南波孝昌. 高  
齢者における頸動脈内膜剥離術後認知機

能変化：若年者との比較．(社)日本脳神経外科学会第72回学術総会；2013

- 19) 幸治孝裕、久保慶高、南波孝昌、佐藤由衣子、佐々木真理、小川 彰、小笠原邦昭．7T MRIを用いた未破裂脳動脈瘤患者における穿通枝の評価 - 3T MRIとの比較．(社)日本脳神経外科学会第72回学術総会；2013
- 20) 斎藤秀夫、小笠原邦昭、寺崎一典、小林正和、吉田研二、南波孝昌、佐藤由衣子、吉田浩二、佐浦宏明、久保慶高、小川 彰．Crossed cerebellar hypoperfusion を用いた一側性脳主幹動脈閉塞性病変における貧困灌流の検出．第25回日本脳循環代謝学会総会；2013
- 21) 幸治孝裕、久保慶高、南波孝昌、佐藤由衣子、佐々木真理、小川 彰、小笠原邦昭．7T MRIを用いた未破裂脳動脈瘤患者における穿通枝の評価 - 3T MRIとの比較．第36回東北脳血管障害研究会；2013．
- 22) 久保慶高 幸治孝裕 榎村博史 太田原康成 斎藤秀夫 佐浦宏明 佐藤由衣子 吉田浩二 小笠原邦昭．脳血管攣縮期における食欲低下には髄液中のアドレノメデュリン濃度上昇が関与している Stroke 2014(スパスムシンポジウム)
- 23) 久保慶高、幸治孝裕、榎村博史、太田原康成、斎藤秀夫、佐浦宏明、佐藤由衣子、吉田浩二、小川彰、小笠原邦昭70歳以上高齢者における未破裂嚢状脳動脈瘤の増大因子とは？-単施設における前向き研究より-Female sex is a risk factor for the growth of asymptomatic unruptured cerebral saccular aneurysms in elderly patients．第23回日本脳ドック学会総会；2014

〔図書〕(計4件)

- 1) 幸治孝裕、久保慶高、小笠原邦昭．椎骨・脳底動脈系の脳動脈瘤に対する手術．

ビジュアル脳神経外科3 脳幹・基底核・小脳(メジカルビュー社)2011；138-149

- 2) 久保慶高．出血性脳血管障害の初期診断．レジデント．2012；5；16-21
- 3) 幸治孝裕、久保慶高、小笠原邦昭．くも膜下出血．医学と薬学．2012；68：24-29
- 4) 久保慶高、小笠原邦昭．未破裂脳動脈瘤の経過観察をどう行うか．Clinical Neuroscience．2013；31：412-413

〔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

6．研究組織

- (1)研究代表者  
久保 慶高(Kubo Yoshitaka)

研究者番号：00316366

- (2)研究分担者 ( )

研究者番号：

- (3)連携研究者 ( )

研究者番号：