

令和元年6月6日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10723

研究課題名(和文) くも膜下出血後early brain injuryに対する電気生理学的解析

研究課題名(英文) Electrophysiological evaluation of early brain injury after aneurysmal subarachnoid hemorrhage

研究代表者

菱川 朋人 (Hishikawa, Tomohito)

岡山大学・大学病院・講師

研究者番号：60509610

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血後の早期脳損傷(発症直後の脳へのダメージ)の機序について動物実験を行った。くも膜下出血による神経細胞への電気的変化の持続時間が長いと脳への損傷に繋がることが証明された。また脳波と神経細胞の電気的変化の持続時間は相関することが判明した。50%の神経細胞が障害を受ける電気的変化の持続時間は約16分で脳波が抑制される時間は約54分であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血は予後不良の疾患であり、予後改善に向けた対策は急務である。くも膜下出血後の早期脳損傷は本疾患が予後不良である主な原因の一つである。本研究は早期脳損傷が神経の遷延した電気的変化であるという病態を明かにした初めての研究であり今後治療法につながる可能性がある。脳波検査で神経の遷延した電気的変化を検出できることも証明した。脳波検査は日常診療で行っている検査であり、くも膜下出血で脳波検査を利用することで予後を予測できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to evaluate the mechanisms of early brain injury after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH). This study demonstrated that there was a significant correlation between duration of depolarization and histological injuries in neurons and, also revealed that the duration of electroencephalography (EEG) suppression and the duration of depolarization were closely related. The duration of depolarization and the duration of suppression of EEG that induce ischemic cell changes in 50% of the neurons, were estimated at about 16 minutes and 54 minutes, respectively. These findings can contribute to a novel treatment of SAH and to a prediction of patients' prognosis in a clinical setting.

研究分野：外科系臨床医学 脳神経外科学

キーワード：くも膜下出血 脱分極 脳波

1. 研究開始当初の背景

本邦での未破裂脳動脈瘤の保有率は6%であり、年間破裂率は約1%と報告されている。脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血 (aneurysmal subarachnoid hemorrhage:SAH) は、脳梗塞や脳出血と比較して若年者に発症し、いまだ致死率40%の疾患であり、近年増加傾向にある。初回出血を生き残った場合も種々の合併症のため完全な社会復帰は困難なことが多く、SAH をいかに治療するかは、今現在をもっても解決すべき課題として残されている。SAH 患者の予後不良因子として脳血管攣縮 (cerebral vasospasm) が挙げられる。脳血管攣縮は、SAH後の血管撮影では70%で認められ、それに伴ってみられるdelayed ischemic neurological deficit (DIND)は脳梗塞により患者の予後を悪化させる。種々の治療が行われているものの、ここ何年にもわたりSAH患者の一般的な予後は改善していないのが現実である。伝統的に脳血管攣縮とDINDは同義とされてきたが、最近ではSAH発症初期に起こるearly brain injury (EBI) によってDINDが起こっているのではないかという報告が増加してきている。EBIはmulti-factorialであり、頭蓋内圧、脳血流、皮質拡散性抑制や炎症などの関与が報告されている。中でも原因の一つとして注目されているのが頭蓋内圧上昇であり、動物モデルにおいてより頭蓋内圧が高く、より脳血流低下が大きく、より出血量が多い方が、脳血管攣縮も多く予後も不良であったといった報告もなされているが、EBIとの関連を述べた報告はない。

2. 研究の目的

当科では皮質拡散抑制と脳血管攣縮に関連に注目し、ラットSAHモデル (perforation model) 超急性期におけるNADHによる皮質拡散抑制の可視化に成功した。その中でSAH後の脳表の膜電位の変化は3つに分類することができ、脱分極時間が長いほど組織障害が強いことを見出した。また皮質拡散抑制は3つの分類の1つであることを発見した。そこで我々はEBIの病態を解明すべくSAH超急性期の脳圧が膜電位に与える影響について検討を行うことにした。さらにこれらの変化を脳波で検出することができれば臨床応用につながる可能性があると考えられる。当院麻酔科では以前より麻酔薬の脳保護効果について、動物実験で脳波評価をしてきた歴史があり、この手法を用いてラットSAH モデルにおいて、頭蓋骨表に設置した脳波電極による脳波モニタリングを行う。

3. 研究の方法

ラット SAH モデル (injection model) において、SAH 後超急性期に頭蓋骨上における膜電位の変化、脳波変化や脳表の局所脳血流の変化を評価する。腹臥位にて後頸部操作を行い、30G 針付きチューブを環椎後頭間膜から刺入し固定する。次に開頭を行い、脳表に direct current 電極、レーザー Dopplerプローブ、頭蓋内圧センサー、骨表に脳波電極を配置し、採取しておいた自己血を環椎後頭間膜より注入 (injection) し SAH を引き起こす。その状態で持続的に膜電位変化、脳波、局所脳血流を記録することで、SAH 超急性期の変化を観察できる。手技中は継続的に血圧・体温・心拍数を測定し、SAH 惹起後には脳血流・脳圧・脳波・膜電位も測定する。適宜動脈血ガス分析も行う。

4. 研究成果

皮質電位測定において脱分極時間を脱分極からコントロール値の80%まで回復した時間と定義した。さらに脳波抑制時間を脳波が減弱してからコントロール値の40%まで回復した時間と定義し、脱分極時間と脳波抑制時間の関係性を評価した。くも膜下出血モデル作成後1週間で脳の灌流固定を行いHematoxylin-Eosin染色でDC電極部の組織障害を評価した。DC電極刺入部の大脳皮質第5層 (錐体細胞) で核の凝集、細胞質の空砲化を組織障害とみなし組織障害度 (障害を受けた細胞数/全細胞数×100 (%)) を算出した。16か所の電極挿入部で皮質電位測定と脳波モニタリングが可能であった。全ラットにおいて1時間でもくも膜下出血前の膜電位に回復した。すべての脳波においてくも膜下出血作成後超急性期に脳波の平坦化、徐波化が確認された。脳波の減弱は数分持続し、最終的にくも膜下出血前の脳波に回復する例もあったが、回復しない例も存在した。4か所でcortical spreading depression のパターンを呈した。これらの平均脱分極時間は 0.55 ± 1.3 分であり、脳波は平均23.4% ± 7.1%まで低下したがすべてコントロールレベルまで回復した。脱分極時間と脳波抑制時間は有意な相関を示した。さらに脳波抑制時間と組織障害度においても有意な相関を認め、プロビット分析により組織障害度50%をきたす脱分極時間は15.9分、脳波抑制時間は53.7分であった。現在投稿に向け、原稿を執筆中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 24 件）

- ①. 未破裂脳動脈瘤の自然歴—最新の知識と臨床判断へのフィードバック— 菱川朋人、平松匡文、杉生憲志、伊達 勲 脳神経外科ジャーナル 28(3) 120-126 2019 査読有
- ②. Comparison between Spinal Dural Arteriovenous Fistula and Spinal Epidural Arteriovenous Fistula Masafumi Hiramatsu, Kenji Sugiu, Takao Yasuhara, Tomohito Hishikawa, Shingo Nishihiro, Naoya Kidani, Yu Takahashi, Satoshi Murai, and Isao Date Journal of Neuroendovascular Therapy 2019; 13: 114-119 Online December 7, 2018 (ア)DOI: 10.5797/jnet.oa.2018-0082 査読有
- ③. Endovascular treatment for unruptured aneurysm associated with persistent primitive trigeminal artery: a care report and literature review Murai S, Sugiu K, Hishikawa T, Hiramatsu M, Nishihiro S, Takahashi Y, Date I Acta Neurochirurgica (Wien) 2018 Dec 19. DOI: 10.1007/s00701-018-3767-6. 2018 査読有
- ④. NADH fluorescence imaging and the histological impact of cortical spreading depolarization during the acute phase of subarachnoid hemorrhage in rats, Shimizu T, Hishikawa T, Nishihiro S, Shinji Y, Takasugi Y, Haruma J, Hiramatsu M, Kawase H, Sato S, Mizoue R, Takeda Y, Sugiu K, Morimatsu H, Date I, Journal of Neurosurgery, 128(1), 137-143, 2018 DOI: 10.3171/2016.9.JNS161385 査読有
- ⑤. Outcome of coil embolization for symptomatic unruptured cerebral aneurysms Nishihiro S, Sugiu K, Hishikawa T, Hiramatsu M, Kidani N, Takahashi Y, Date I Journal of Neuroendovascular Therapy 12(4): 169-174, 2018 査読有
- ⑥. Coil embolization through collateral pathway for ruptured vertebral artery dissecting aneurysm with bilateral vertebral artery occlusion Murai S, Sugiu K, Hishikawa T, Hiramatsu M, Nishihiro S, Kidani N, Takahashi Y, Date I Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 27: e215-e218, 2018 doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.036. Epub 2018 Jun 15. 査読有
- ⑦. Ex vivo release of pipeline embolization device polytetrafluoroethylene sleeves: a technical note Takahashi Y, Sugiu K, Haruma J, Murai S, Kidani N, Nishihiro S, Hiramatsu M, Hishikawa T, Date I Journal of Neuroendovascular Therapy 12(9): 463-468, 2018 査読有
- ⑧. くも膜下出血後脳血管攣縮に対する治療の現況 菱川朋人 医学のあゆみ 267(7) 543-535 2018 査読有
- ⑨. 高齢者未破裂脳動脈瘤の自然歴と治療成績 菱川朋人、伊達 勲 Geriatric Neurosurgery 30: 41-44, 2018 査読有
- ⑩. Combined gene therapy with vascular endothelial growth factor plus apelin in a chronic cerebral hypoperfusion model in rats Hiramatsu M, Hishikawa T, Tokunaga K, Kidoya H, Nishihiro S, Haruma J, Shimizu T, Takasugi Y, Shinji Y, Sugiu K, Takakura N, Date I Journal of Neurosurgery 127(3): 679-686, 2017 doi: 10.3171/2016.8.JNS16366. 査読有
- ⑪. Post coiling syndrome might predict recurrence after coil embolization of unruptured cerebral aneurysms Okuma Y, Sugiu K, Hirotsune N, Hishikawa T, Muraoka K, Hiramatsu M, Nishino S, Date I Journal of Neuroendovascular Therapy 11(5): 235-239, 2017 査読有
- ⑫. Unruptured cerebral aneurysms in elderly patients Hishikawa T, Date I Neurologica medico-chirurgica (Tokyo) 57(6): 247-252, 2017 DOI:10.2176/nmc.ra.2016-0286 Free PMC Article 査読有
- ⑬. De novo vertebral artery dissecting aneurysm after internal trapping of the contralateral vertebral artery Kidani N, Sugiu K, Hishikawa T, Hiramatsu M, Haruma J, Nishihiro S, Takahashi Y, Date I Acta Neurochirurgica (Wien) 159(7): 1329-1333, 2017 DOI:10.1007/s00701-017-3204-2 査読有
- ⑭. 脳血管攣縮に対する薬物療法 菱川朋人、伊達 勲 脳神経外科, 45(3), 265-270, 2017 査読有
- ⑮. 硬膜動静脈瘻—動脈・静脈の疾患（臓器別）：脳血管疾患— 菱川朋人、杉生憲志、伊達 勲

- 日本臨床 増刊号 動脈・静脈の疾患 下 75(Suppl 5): 715-718, 2017 査読有
- ⑯. 3DDSA-MRI fusion画像を用いた脳血管障害に対する開頭手術術前シミュレーション, 平松匡文, 杉生憲志, 菱川朋人, 春間 純, 高杉祐二, 西廣真吾, 新治有径, 伊達 勲 脳卒中の外科, 45, 270-275, 2017 査読有
 - ⑰. 急性期脳梗塞の血管内治療最前線 杉生憲志, 平松匡文, 菱川朋人, 伊達 勲 日本内科学会雑誌, 106(8), 1646-1651, 2017 査読有
 - ⑱. dAVFの治療—横S状静脈洞部—, 平松匡文, 菱川朋人, 杉生憲志 Clinical Neuroscience, 35(10), 1222-1225, 2017 査読有
 - ⑲. Transient middle cerebral artery occlusion model in the macaca fuscata using a novel intravascular technique Okuma Y, Liu K, Hishikawa T, Hirotsune N, Sugiu K, Nishino S, Nishibori M, Date I Journal of Neuroendovascular Therapy, 10, 121-126, 2016 査読有
 - ⑳. Moyamoya disease: a review of clinical research Hishikawa T, Sugiu K, Date I Acta Medica Okayama, 70, 229-236, 2016 査読有
 - ㉑. Combined gene therapy with vascular endothelial growth factor plus apelin in a chronic cerebral hypoperfusion model in rats Hiramatsu M, Hishikawa T, Tokunaga K, Kidoya H, Nishihiro S, Haruma J, Shimizu T, Takasugi Y, Shinji Y, Sugiu K, Takakura N, Date I Journal of Neurosurgery, December 23, 2016, DOI: 10.3171/2016.8.JNS16366, 2016 査読有
 - ㉒. 小児の脳血管障害 菱川朋人, 伊達 勲 小児の脳神経 40(3): 211-218, 2016 査読有
 - ㉓. 外傷性椎骨動静脈瘻に対して internal trapping で治療した 1 例 西廣真吾, 杉生憲志, 菱川朋人, 平松匡文, 春間 純, 新治有径, 高杉祐二, 伊達 勲 脳神経外科 44(2): 135-144, 2016 査読有
 - ㉔. もやもや病に対する血行再建術と周術期管理 菱川朋人 脳神経外科速報 26(8): 788-797, 2016 査読有

[学会発表] (計 28 件)

- ①. 菱川朋人, 平松匡文, 杉生憲志, 伊達 勲 幼児もやもや病の手術成績と長期予後 (シンポジウム) 第 48 回日本脳卒中の外科学会学術集会: STROKE 2019 横浜 2019.03
- ②. 村井 智, 菱川朋人, 平松匡文, 杉生憲志, 武田吉正, 森松博史, 伊達 勲 くも膜下出血超急性期における皮質脱分極と細胞外グルタミン酸濃度が脳障害に与える影響 第 35 回スパズム・シンポジウム: STROKE 2019 横浜 2019.03
- ③. 菱川朋人, 村井 智, 高橋 悠, 木谷尚哉, 平松匡文, 杉生憲志, 伊達 勲 岡山大学における脳血管攣縮に対する薬物療法と髄液管理の治療成績 (シンポジウム) 第 35 回スパズム・シンポジウム: STROKE 2019 横浜 2019.03
- ④. 菱川朋人, 伊達 勲 脳卒中の外科における脳血流 SPECT の役割—手術適応決定と周術期管理への活用法— (アフタヌーンセミナー) 第 61 回日本脳循環代謝学会学術集会 (ア) 盛岡 2018.10
- ⑤. 菱川朋人, 村井 智, 高橋 悠, 木谷尚哉, 西廣真吾, 平松匡文, 杉生憲志, 伊達 勲 高齢者未破裂脳動脈瘤の治療成績 (シンポジウム) (一社) 日本脳神経外科学会第 77 回学術総会: JNS 2018 仙台 2018.10
- ⑥. 菱川朋人, 平松匡文, 杉生憲志, 伊達 勲 幼児もやもや病の手術成績と長期予後 第 61 回日本脳循環代謝学会学術集会 盛岡 2018.10
- ⑦. 菱川朋人, 杉生憲志, 村井 智, 高橋 悠, 木谷尚哉, 西廣真吾, 平松匡文, 伊達 勲 脳神経外科医による腫瘍塞栓術 (シンポジウム) 第 24 回日本血管内治療学会学術総会: JSEI 2018神戸 2018.07
- ⑧. 菱川朋人, 村井 智, 高橋 悠, 木谷尚哉, 西廣真吾, 平松匡文, 杉生憲志, 伊達 勲 エビデンスから読み解くハイドロゲルコイル (ランチョンセミナー) 第 38 回日本脳神経外科コンgres総会 大阪 2018.05
- ⑨. 菱川朋人, 平松匡文, 杉生憲志, 伊達 勲 未破裂脳動脈瘤の自然歴—最新の知識と臨床判断へのフィードバック— 第 38 回日本脳神経外科コンgres総会 大阪 2018.05
- ⑩. 菱川朋人, 藤枝範行, 平松匡文, 杉生憲志, 伊達 勲 脳動脈瘤治療における SMART コイルの有用性 (シンポジウム) 第 27 回脳神経外科手術と機器学会: CNTT 2018 奈良 2018.04
- ⑪. 菱川朋人, 平松匡文, 杉生憲志, 伊達 勲 脳動脈瘤と動眼神経 (教育セミナー) 第 32

回日本微小脳神経外科解剖研究会 高松 2018.04

- ⑫. 第 31 回日本老年脳神経外科学会, 東京, 2018.02, 高齢者未破裂脳動脈瘤のエビデンスとリアルワールド (シンポジウム), 菱川朋人、村井 智、高橋 悠、木谷尚哉、西廣真吾、平松匡文、杉生憲志、伊達 勲
- ⑬. 第 33 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会, 東京, 2017.11, 75 歳以上の破裂脳動脈瘤に対するコイル塞栓術, 菱川朋人、杉生憲志、村井 智、高橋 悠、木谷尚哉、西廣真吾、平松匡文、伊達 勲
- ⑭. 第 33 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会, 東京, 2017.11, 脳動静脈奇形に対する塞栓術 (シンポジウム), 菱川朋人、杉生憲志、村井 智、高橋 悠、木谷尚哉、西廣真吾、平松匡文、伊達 勲
- ⑮. 第 60 回日本脳循環代謝学会学術集会 (BRAIN JAPAN 2017 in OSAKA), 大阪, 2017.11, 成人虚血型もやもや病の手術成績と長期予後, 菱川朋人、平松匡文、杉生憲志、伊達 勲
- ⑯. (一社) 日本脳神経外科学会第 76 回学術総会, 名古屋, 2017.10, 複雑な未破裂中大脳動脈瘤に対する集学的アプローチ, 菱川朋人、平松匡文、杉生憲志、伊達 勲
- ⑰. 第 33 回ブレイン・ファンクション・イメージング・カンファレンス—脳機能画像研究会一, 神戸, 2017.09, 脳血管外科における脳血流 SPECT の役割—手術適応と周術期管理への活用法— (指名講演), 菱川朋人、伊達 勲
- ⑱. 第 5 回脳神経外科フロンティアミーティング 延期, 米子, 2017.09, 頭蓋内ステントバリエティ時代の血管内治療, 菱川朋人
- ⑲. 第 26 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会中国四国地方会, 高松, 2017.09, Pipeline を用いた脳動脈瘤治療—岡山大学での使用経験—, 菱川朋人、杉生憲志、平松匡文、西廣真吾、木谷尚哉、高橋 悠、村井 智、伊達 勲
- ⑳. 第 30 回日本老年脳神経外科学会, 東京, 2017.04, 高齢者未破裂脳動脈瘤の自然歴と治療成績 (シンポジウム), 菱川朋人、伊達 勲
- ㉑. 第 33 回スバズム・シンポジウム: STROKE 2017, 大阪, 2017.03 ラットくも膜下出血モデルにおける皮質脱分極、脳波、脳組織障害の評価 高杉祐二、菱川朋人、清水智久、新治有径、杉生憲志、武田吉正、森松博史、伊達 勲
- ㉒. 第 46 回日本脳卒中の外科学会学術集会: STROKE 2017, 大阪, 2017.03 脊髄動静脈奇形の変遷—血管解剖と病態生理の観点から— (シンポジウム) 菱川朋人、平松匡文、杉生憲志、伊達 勲
- ㉓. 第 32 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会, 神戸, 2016.11 高齢者頸動脈狭窄症に対する staged angioplasty の有用性 菱川朋人、西廣真吾、高橋 悠、木谷尚哉、新治有径、高杉祐二、春間 純、平松匡文、杉生憲志、伊達 勲
- ㉔. 第 32 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会, 神戸, 2016.11 脳動脈瘤塞栓術における HydroCoil の役割—データで振り返る HydroGelCoil: 到達点と今後— 菱川朋人
- ㉕. 第 59 回日本脳循環代謝学会学術集会, 徳島, 2016.11 高齢者頸動脈ステント留置術における頭蓋内血行動態の特徴と対応 菱川朋人、西廣真吾、高橋 悠、木谷尚哉、新治有径、高杉祐二、春間 純、平松匡文、杉生憲志、伊達 勲
- ㉖. ストップ! NO 卒中プロジェクト 全国一斉エリア会議 in 岡山— (公社) 日本脳卒中協会共同事業— 岡山, 2016.10.21 ホテルグランヴィア岡山 脳卒中の外科治療アップデート 菱川朋人
- ㉗. (一社) 日本脳神経外科学会第 75 回学術総会, 福岡, 2016.09 ラットくも膜下出血 injection model では脱分極時間、脳波抑制時間、脳組織障害に密接な関係がある 高杉祐二、菱川朋人、清水智久、新治有径、高橋 悠、木谷尚哉、西廣真吾、春間 純、平松匡文、杉生憲志、武田吉正、森松博史、伊達 勲
- ㉘. (一社) 日本脳神経外科学会第 75 回学術総会, 福岡, 2016.09 高齢者に対する頸動脈ステント留置術のリスク評価と治療成績, 菱川朋人、西廣真吾、新治有径、高杉祐二、春間 純、平松匡文、杉生憲志、伊達 勲

〔図書〕 (計 6 件)

- ①. 脳底動脈上小脳動脈分岐部動脈瘤—脳動脈瘤塞栓術の知行合一—菱川朋人、杉生憲志 (ア) 脳動脈瘤に対する血管内治療 知行合一、大石英則 編、メジカルビュー、東京、2018, PP230-243 (総319p) ISBN978-4-7583-1579-1
- ②. Acom の開頭手術—脳動脈瘤 Acom— 菱川朋人 Hybrid Neurosurgeon のための疾患別臨

床脳血管解剖テキスト—脳神経外科速報 2018 年増刊一、大宅宗一 監修、遠藤英徳 編集、メディカ出版、大阪、2018, pp50-58 (総 272p) ISSN 09171495

- ③. 止血 ①Angioseal、その他—治療技術学 治療に必要な技術革新と新治療 reconstruction— 菱川朋人 完全版 脳血管内治療学—病態・治療法の本質的理解と臨床・研究発展のために—、滝 和郎 監修、宮地 茂、松丸祐司、田中美千裕 編集、メディカ出版、大阪、2018, PP438-440 (総 512p) ISBN 978-4-8404-6489-5
- ④. 脳動脈瘤と動眼神経 菱川朋人、平松匡文、杉生憲志、伊達 勲 第 32 回微小脳神経外科解剖研究会 講演集 香川大学医学部脳神経外科 編集 メッド 倉敷 2018 pp13-15 (ア) (総 70p)
- ⑤. 非外傷性頭蓋内出血—疾患 XVII. 神経・筋疾患— 菱川朋人 小児疾患の診断治療基準— 第 5 版— 小児内科編集委員会、小児外科編集委員会 編集 東京医学社 東京 2018 pp736-737 (総 988P) ISSN 03856305
- ⑥. テント上深部AVM—側頭葉、特に海馬、内側型— 菱川朋人、伊達 勲 新NS NOW No.10 脳動静脈奇形治療のこれまでとこれから—脳神経外科のエベレスト登山—、菊田健一郎 担当編集委員 森田明夫、伊達 勲、菊田健一郎 編集、メジカルビュー社、東京、2017, PP114-125 (総200 p)

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：平松 匡文

ローマ字氏名：(HIRAMATSU, Masafumi)

所属研究機関名：岡山大学

部局名：大学病院

職名：助教

研究者番号 (8 桁)：50771953

以上

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。