

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 16 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462204

研究課題名(和文)内頸動脈閉塞におけるリアルタイム脳血流量評価法の開発

研究課題名(英文)Development of evaluation methods of the real-time cerebral blood flow in the internal carotid artery occlusion

研究代表者

佐藤 健一 (Sato, Kenichi)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・非常勤講師

研究者番号：90634973

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：治療目的に内頸動脈を閉塞することの可否判断に、バルーンカテーテルを用いた内頸動脈遮断試験が施行される。本試験では、内頸動脈遮断時の脳血流測定と症状出現の確認が必要とされていたが、本研究では閉塞時の脳血管撮影上の造影剤循環時間の半球間差が、脳血流の半球間比に有意に相関することを証明した。これにより内頸動脈遮断試験を簡略化することができた。カテーテル血管検査所見より血流量を推定する本手法は他疾患の病態把握にも有用である。

クモ膜下出血後の遅発性脳虚血は後遺症の主要因である。本研究では、クモ膜下出血後脳血流の時間的、空間的变化をリアルタイムに評価することが遅発性脳虚血予防に有効であることを証明した。

研究成果の概要(英文)：Balloon occlusion test has been used for the evaluation of the tolerance against unilateral internal carotid artery occlusion. The conventional balloon occlusion test has required the measurement of the cerebral blood flow and clinical condition during the occlusion of the internal carotid artery. In this research, we elucidated a strong correlation between the angiographic circulation time and the cerebral blood flow during the balloon occlusion test. This result would make the balloon occlusion test safer and easier. This method enables us to estimate the tissue blood flow according to findings of the catheter angiogram and would be useful for the understanding pathophysiology of diseases in other tissues and organs.

Delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage is one of poor prognostic factor. In this research, we revealed the usefulness of the real-time cerebral blood flow measurement for the prevention of the delayed cerebral ischemia.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：脳血流 大脳半球循環時間 クモ膜下出血 脳血管攣縮 遅発性脳虚血 内頸動脈閉塞

1. 研究開始当初の背景

(1) 治療困難な頸部腫瘍や内頸動脈大型・巨大動脈瘤症例では、その治療として内頸動脈を永久閉塞することがある。内頸動脈閉塞に伴う虚血性合併症発症リスクは約 26%とされ、事前にバルーンカテーテルを用いた内頸動脈遮断試験を行い、虚血耐性の有無を検討する。バルーンカテーテルを用いた内頸動脈遮断試験では虚血耐性を脳血流 SPECT 検査結果や臨床症状をもって判定するが、手技が煩雑で緊急時に施行できないことが課題であった。また治療後の潜在的脳低灌流状態における脳実質侵襲の有無についての知見は未だ乏しい。

(2) クモ膜下出血後には脳主幹動脈の血管攣縮や微小循環障害などにより、脳低灌流状態が生じて約 15%で脳梗塞による後遺症を来す。しかしながらクモ膜下出血後脳低灌流は臨床的指標に乏しく、早期発見、診断することが困難である。

2. 研究の目的

(1) 客観的・定量的評価の手法が確立していないバルーンカテーテルを用いた内頸動脈遮断試験による治療方針決定に関する基礎的知見を確立するため、リアルタイム脳血流評価システムを構築する。

(2) 脳低灌流状態における脳実質侵襲を予測するための解析プログラムを開発する。

(3) 脳低灌流状態における脳実質侵襲を検討するために、片側脳低灌流動物モデルを作成し、組織学的・分子生物学的検討を行う。

3. 研究の方法

(1) バルーンカテーテルを用いた内頸動脈遮断試験時の脳血管造影における造影剤循環時間と遮断時の脳血流量の変化の相関関係を後方視的に検討した。まず脳血管造影画像上で皮質静脈と中大脳動脈近位部間の造影剤到達時間差の平均値を半球循環時間とし、内頸動脈を閉塞した半球側と非閉塞半球側との差を算出した(図 1)

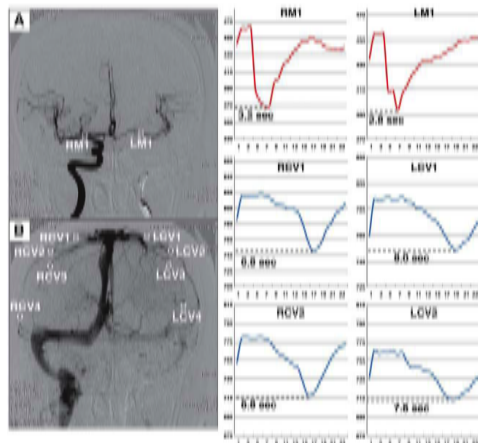


図 1 各関心領域における造影剤到達時間を

示すグラフ

また片側内頸動脈閉塞時の脳血流 SPECT 画像において中大脳動脈領域の脳血流量を測定し、閉塞半球側と非閉塞半球側との比を算出した(図 2)。バルーンカテーテルによる片側内頸動脈遮断時の半球循環時間差と半球脳血流比の相関関係を、統計学的手法を用いて検討した。

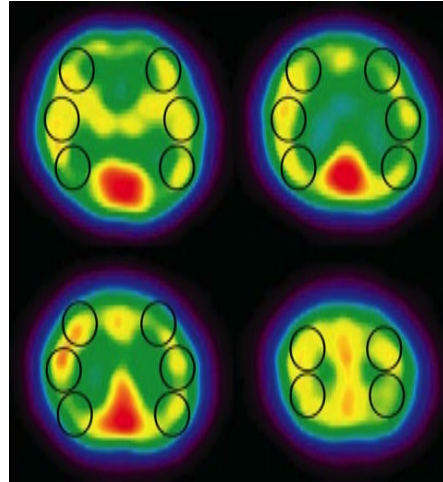


図 2: 脳血流 SPECT 画像上で中大脳動脈領域に関心領域を設置し、脳血流量の左右比(閉塞側と非閉塞側の比)を算出した。

(2) クモ膜下出血後の遅発性脳低灌流状態を、複数回の脳血流 SPECT 検査を用いることで脳血流の時間的、空間的変化を明らかにし、脳実質侵襲の程度や臨床転帰との相関関係を後方視的に検討した。脳血流 SPECT 検査結果は解析プログラムを用いて標準化することで、特定の関心領域を設定する恣意性を排除した(図 3)。

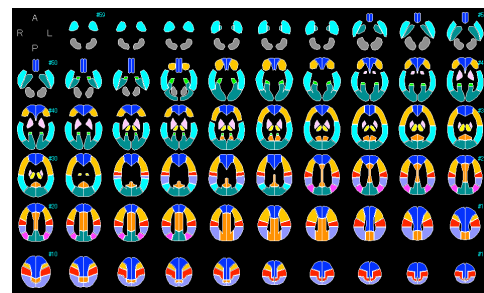


図 3: 脳血流 SPECT 解析に用いた 3-D stereotactic ROI template (3-D SRT)

(3) 片側脳低灌流動物モデルを作成し、脳低灌流が農事質組織に及ぼす影響を組織学的、分子生物学的、行動学的に検討する。動物モデルには遺伝子改変動物にも応用でき、行動実験に適切なマウス慢性脳低灌流モデルに改変を加えることとした。

4. 研究成果

(1) バルーンカテーテルを用いた内頸動脈遮断試験時の大脳半球血液循環時間の半球間差(閉塞側と非閉塞側)と、遮断時の脳血流量の左右比(閉塞側と非閉塞側)の相関関係を次に示す(図4)。

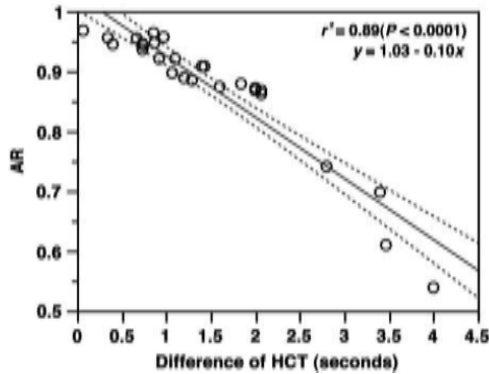


図4：内頸動脈遮断時の大脳半球循環時間の半球間差(横軸)と脳血流量の左右比(縦軸)の相関関係

本グラフで縦軸は脳血流 SPECT 検査で測定した内頸動脈閉塞側と非閉塞側との MCA 領域脳血流比を示し、横軸は脳血管撮影上の半球血流循環時間(皮質静脈造影剤到達時間から中大脳動脈近位部造影剤到達時間を除した時間)の内頸動脈閉塞側と非閉塞側との時間差を示している。グラフの如く、両者は強い相関関係を示していた(single regression analysis)。本グラフによって、バルーンカテーテルを用いた内頸動脈閉塞試験時の脳血管撮影上の大脳半球造影剤循環時間を測定することで、大脳半球閉塞側と非閉塞側との脳血流比を定量的に推定することが可能となった。このことは、脳卒中急性期や全身麻酔導入下など、脳血流 SPECT 検査が施行できない状況でも、バルーンカテーテルを用いた内頸動脈閉塞試験における脳血管撮影所見のみで、内頸動脈閉塞時の虚血耐性の有無を判定できることを示しており、実臨床に有用な知見であると考えられる。

内頸動脈閉塞時の同側半球の血流は、ウィリス動脈輪による一次側副血行と、外頸動脈-眼動脈吻合、或いは軟膜動脈吻合による二次的側副血行によってまかなわれる。側副血行路の発達様式の相違が、片側内頸動脈遮断による虚血耐性の程度に関与するかどうかを検討した。一次側副血行の発達が乏しい症例では発達良好群と比較して虚血耐性が有意に低いと、一次側副血行を構成する前交通動脈と後交通動脈の両者に相違は無く、どちらか、あるいは両者が保存されている群ではいずれも虚血耐性が良好であることが判明した。

本研究は中大脳動脈領域全体の脳血流に着目して行ったが、実際には脳領域間で脳血流の増減の程度は異なっている可能性があ

る。前大脳動脈領域や後方循環系の虚血耐性を評価する方法は未だ確立されておらず、今後の課題と考えられる。

実臨床では虚血耐性にある閾値を設定し、閾値未満であれば頭蓋内外動脈吻合術によるバイパス血流を人為的に追加する。脳血管バイパス血管は、脳虚血時に保険的に機能するため、実臨床では血管バイパス治療の適応は過大評価されて行われる。バイパス治療を併用した内頸動脈遮断術を行った状態での脳血流と脳血液循環時間の関係についての評価は、今後の課題である。

(2) クモ膜下出血後の脳血流の変化と、脳虚血性合併症との関連を検討した結果を以下に示す(図5)。

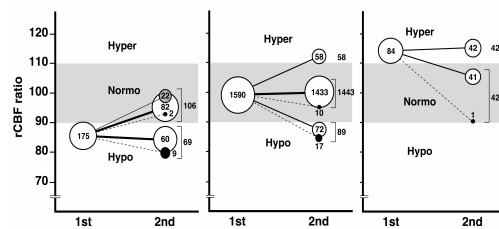


図5：クモ膜下出血後の脳血流の変化と脳虚血合併症との関連についてのグラフ。初回測定にて低灌流(左)、正常灌流(中央)、高灌流(右)を示した脳実質領域が2回目測定時どのようなに変化したかを示している。白：正常、黒：脳梗塞巣、灰色：一過性虚血巣

クモ膜下出血急性期において、初期の脳血流が正常比90%未満と低値な症例の内、治療にも関わらず急性期後期でも脳血流が低値な領域や、初期に正常脳血流であっても後期に脳血流が低下する領域では、16.1%に脳梗塞が出現した。初期脳血流の程度にかかわらず、治療が奏功して後期脳血流が正常範囲に至った領域では、1.6%に脳梗塞巣が出現した。経過中高血流を認めた領域では脳梗塞巣は認められなかったが、過灌流に伴う脳損傷が引き起こされる危険性が考えられた。以上より、クモ膜下出血後急性期には治療の効果も相まり、脳血流は時間的、空間的に変化しており、これらの脳血流変化をリアルタイムに評価することは、適切な治療方針の決定に有用であると考えられた。

クモ膜下出血後急性期に脳血流が上昇する領域と低下する領域が混在する群では、そうでない群と比較して臨床転帰が有意に悪いことが明らかとなった。これは従来の治療抵抗性に脳血流が低下した状態の領域が存在し、臨床転帰を悪くする要因となっている可能性があるため、このような領域特異的な新規治療法の開発が今後検討すべき課題と考えられた。

(3) 片側頸動脈を閉塞し、低脳灌流動物モデ

ルをマウスで作成することを試みたが、前述の側副血行路の発達が齧歯類では豊富であるため、研究期間内には表現形が安定した動物モデルを作成することが出来なかった。このことは、片側内頸動脈閉塞によって引き起こされる脳低灌流状態は、人類に特異的な現象である可能性が示唆された。研究期間内には結論を出すことが困難であったが、新規登録した片側内頸動脈閉塞(治療の有無にかかわらず)症例を、同意の元に長期的に経過観察し、臨床的意義を見いだすべく今後も研究を積み重ねる所存である。

参考文献

Sato K, et al. Angiographic circulation time and cerebral blood flow during balloon test occlusion of the internal carotid artery. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 34, 136-143, 2014. Doi: 10.1038/jcbfm.2013.176

佐藤健一、他、ニューロン社、The Mt. Fuji Workshop on CVD, Vol 33, 脳卒中における脳循環代謝画像のすべて、2015、98

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 4 件)

- ① Endo H, Fujimura M, Shimizu H, Inoue T, Sato K, Niizuma K, Tominaga T. Cerebral blood flow after acute bypass with parent artery trapping in patients with ruptured subarachnoid internal carotid artery aneurysms. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 24, 2358-2368, 2015. Doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.028. 査読有
- ② Sakata H, Fujimura M, Mugikura S, Sato K, Tominaga T. Local vasogenic edema without cerebral hyperperfusion after direct revascularization surgery for moyamoya disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 24, 179-184, 2015. Doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.050. 査読有
- ③ 佐藤健一、脳血管内治療における脳循環代謝研究 脳循環代謝 26 巻、193-195、2015。
<http://doi.org/10.16977/cbfm.26.2.193> 査読無
- ④ Sato K, Shimizu H, Inoue T, Fujimura M, Matsumoto Y, Kondo R, Sonoda Y, Tominaga T. Angiographic circulation time and cerebral blood flow during

balloon test occlusion of the internal carotid artery. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 34, 136-143, 2014. Doi:10.1038/jcbfm.2013.176 査読有

[学会発表] (計 10 件)

- ① Sato K, Endo H, Fujimura M, Inoue T, Shimizu H, Tominaga T. Temporal and spatial change in cerebral blood flow after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Semi-quantitative SPECT analysis. Vasospasm2015 13th international conference on neurovascular events after subarachnoid hemorrhage, 2015年9月17日、軽井沢プリンスホテルウエスト(長野県軽井沢町)
- ② 佐藤健一、遠藤英徳、藤村幹、井上敬、清水宏明、富永悌二、クモ膜下出血後急性期治療中の脳血流の時間的・空間的变化と臨床転帰との相関について- 3-D stereotactic surface projection image を用いた検討、第 27 回日本脳循環代謝学会、2015年10月30日、富山国際会議場(富山県富山市)
- ③ 佐藤健一、清水宏明、井上敬、藤村幹、遠藤英徳、富永悌二、内頸動脈遮断時の脳血液循環時間と脳血流量について、第 30 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術集会、2014年12月4日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
- ④ 佐藤健一、清水宏明、井上敬、藤村幹、遠藤英徳、富永悌二、クモ膜下出血後脳血流の時間的・空間的变化- 3DSRT software を用いた SPECT 解析、第 26 回日本脳循環代謝学会総会、2014年11月22日、岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市)
- ⑤ 佐藤健一、清水宏明、井上敬、藤村幹、遠藤英徳、富永悌二、クモ膜下出血後の時間的・空間的变化- 3DSRT software を用いた SPECT 解析、第 73 回日本脳神経外科学会総会、2014年10月9日、グランドプリンスホテル新高輪(東京都港区)
- ⑥ 佐藤健一、松本康史、内頸動脈遮断時の脳血液循環時間と脳血流量について、第 20 回日本血管内治療学会総会、2014年6月21日、ホテルアバローム紀の国(和歌山県和歌山市)
- ⑦ 佐藤健一、清水宏明、井上敬、藤村幹、遠藤英徳、富永悌二、内頸動脈遮断時の

脳血液循環時間と脳血流量について、第43回日本脳卒中の外科学術集会、2014年3月15日、大阪国際会議場(大阪市北区)

- ⑧ 佐藤健一、清水宏明、井上敬、藤村幹、遠藤英徳、富永悌二、内頸動脈遮断時の脳血液循環と脳血流量の関係について、第72回日本脳神経外科学会総会、2013年10月17日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
- ⑨ 佐藤健一、松本康史、近藤竜史、遠藤英徳、富永悌二、内頸動脈遮断時の脳血液循環と脳血流量の関係について、第29回NPO法人日本脳神経血管内治療学会学術総会、2013年11月21日、新潟コンベンションセンター(新潟県新潟市)
- ⑩ 佐藤健一、清水宏明、井上敬、藤村幹、遠藤英徳、富永悌二、内頸動脈遮断時の脳血液循環と脳血流量の関係について、第25回日本脳循環代謝学会総会、2013年11月1日、京王プラザホテル札幌(札幌市中央区)

[図書] (計 1 件)

- ① 佐藤健一、清水宏明、井上敬、藤村幹、遠藤英徳、富永悌二、ニューロン社、The Mt. Fuji Workshop on CVD, Vol 33, 脳卒中における脳循環代謝画像のすべて、2015、98

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 健一 (SATO, Kenichi)
東北大学・医学系研究科・非常勤講師
研究者番号：90634973

(2) 研究分担者

中川 敦寛 (NAKAGAWA, Atsuhiro)
東北大学・大学病院・助教
研究者番号：10447162

鷲尾 利克 (WASHIO, Toshikatsu)
国立研究開発法人産業技術総合研究所
ヒューマンライフテクノロジー研究
部門・主任研究員
研究者番号：40358370

荒船 龍彦 (ARAHUNE, Tatsuhiko)
東京電気大学・理工学部・助教
研究者番号：50376597