

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 2 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462217

研究課題名(和文) 脳動脈瘤破裂くも膜下出血後急性期における拡延性抑制の影響に関する検討

研究課題名(英文) Assessment of impact of spreading depolarization during acute phase of subarachnoid hemorrhage model in rats

研究代表者

菱川 朋人 (HISHIKAWA, Tomohito)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：60509610

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：脱分極は脱分極を認めない群(type 1)、脱分極を認めるものの80%まで回復する群(type 2)、脱分極したまま回復しない群(type 3)の3つに分類された。組織評価ではtype1は正常であったが、type2と3は脱分極時間に依存して種々の程度の神経障害を認めた。50%の神経障害を引き起こす脱分極時間は22.4分であった。皮質拡散抑制はNADH蛍光画像で可視化することができ、typ1に属した。皮質拡散抑制を認めた組織では神経障害は認めなかった。

研究成果の概要(英文)：Changes in DC potential were categorized into three groups. In type 1, ischemic depolarization was not observed during one-hour of observation period. In type 2, DC potential showed ischemic depolarization upon initiation of SAH and recovered to 80% from maximal DC deflection during one-hour of observation period (33.3 ± 15.8 min). In type 3, DC potential showed ischemic depolarization and did not recover during one-hour of observation period. Based on histological evaluation at the DC recording sites, all sites in the type 1 group showed intact histology. In the type 2 and type 3 groups, neuronal damage of varying severity was observed depending on the duration of ischemic depolarization. The duration of depolarization that causes 50% neuronal injury (P50) was estimated at 22.4 minutes. CSD was successfully visualized using NADH fluorescence. CSD was not associated with histological damage in current experimental setting.

研究分野：医歯薬学、外科系臨床医学、脳神経外科学

キーワード：くも膜下出血 拡延性抑制 NADH

1. 研究開始当初の背景

近年臨床においてもくも膜下出血急性期での皮質拡散抑制が観察されることが報告されている。虚血において皮質拡散抑制は梗塞の拡大に関与しているが、くも膜下出血急性期に皮質拡散抑制の意義は明らかになっていない。

2. 研究の目的

ラットくも膜下出血急性期における脱分極の組織障害に対する影響を検討する。また皮質拡散抑制を NADH 蛍光画像で可視化する。

3. 研究の方法

24 匹の雄性 SD ラットを用い、くも膜下出血モデル (perforation model) を作成した。脳皮質の脱分極は direct current (DC) potential で確認し、脱分極の伝播は nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) 蛍光画像で評価した。同時に脳血流と頭蓋内圧をモニターした。くも膜下出血モデル作成 24 時間後に DC potential を評価した部位の組織切片を作成し、神経障害の有無を評価した。

4. 研究成果

DC potential の変化は以下の 3 つのタイプに分類された。1 時間の観察時間内に脱分極を認めない群 (type 1)、脱分極を認めるものの平均 33.3 分で 80% まで回復する群 (type 2)、脱分極したまま回復しない群 (type 3)。各タイプの頻度は type 1: 44%、type 2: 27%、type 3: 29% であった。各タイプは頭蓋内圧の上昇と相関を認め、type 3 で最も高い頭蓋内圧を認めた。組織評価では type 1 は正常であったが、type 2 と 3 は脱分極時間に依存して種々の程度の神経障害を認めた。50% の神経障害を引き起こす脱分極時間は 22.4 分と算出された。皮質拡散抑制は NADH 蛍光画像で可視化することができた。また皮質拡散抑制は typ1 に属する 3 匹のラットくも膜下出血モデルで認め、モデル作成後平均 5.1 分で出現した。脳血流の上昇と共に頭部の前方から後方に向けて 3 mm/分の速度で半球全体に拡散し、平均 2.3 分以内に再分極した。皮質拡散抑制を認めた組織では神経障害は認めなかった。本研究ではくも膜下出血後急性期の皮質拡散抑制の 2 次元の可視化に初めて成功した。また、くも膜下出血後急性期の電気生理学的評価で脱分極は 3 つのタイプに分類され、皮質拡散抑制はその 1 つであり、神経障害を引き起こすには脱分極時間があまりに短いことが判明した。今回の結果は今後もくも膜下出血早期脳損傷の病態解明に繋がると思われる。

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 29 件)

1. Assessment of the difference in posterior circulation involvement between pediatric and adult patients with moyamoya disease (平成 26 年度岡山医学会賞紹介記事 胸部・循環研究奨励賞(砂田賞)) 菱川朋人、岡山医学会雑誌 128(1): 5-7, 2016 査読無
2. 岡山大学における Hybrid OR での手術 菱川朋人、杉生憲志、安原隆雄、伊達 勲 脳卒中の外科 44(2): 125-131, 2016 査読有
3. 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
4. Risk of rupture of unruptured cerebral aneurysms in elderly patients Hishikawa T, Date I, Tokunaga K, Tominari S, Nozaki K, Shiokawa Y, Houkin K, Murayama Y, Ishibashi T, Takao H, Kimura T, Nakayama T, Morita A UCAS Japan and UCAS II Investigators Neurology 85: 1879-1885, 2015 doi: 10.1212/WNL.0000000000002149. Free PMC Article 査読有
5. Combined transarterial and transvenous approach for curative obliteration of Klippel-Trenaunay-Weber syndrome-associated spinal perimedullary arteriovenous fistulas Tokunaga K, Hishikawa T, Sugiu K, Date I Clin Neuroradiol : 2015 Sep;25(3):291-4. doi: 10.1007/s00062-014-0319-1. 査読有
6. もやもや病の病態解析 菱川朋人、平松匡文、徳永浩司、杉生憲志、伊達 勲 脳神経外科ジャーナル 24(4): 239-243, 2015 査読有
7. 摘出術前の腫瘍栄養血管塞栓術が有用であった馬尾血管芽腫の 1 例 馬越通有、安原隆雄、三好康之、平松匡文、豊嶋敦彦、佐々田晋、守本 純、菱川朋人、眞鍋博明、徳永浩司、杉生憲志、伊達 勲 査読有
8. 脊髄外科 29(1): 53-58, 2015 私の脳循環代謝研究への取り組み 菱川朋人、飯原弘二、宮本 享、伊達 勲 脳循環代謝 26(2): 207-212, 2015 査読有
9. Nationwide survey of the nature and risk factors of complications in embolization of meningiomas and other intracranial tumors: Japanese Registry of NeuroEndovascular Therapy 2 (JR-NET2) Hishikawa T, Sugiu K, Hiramatsu M, Haruma J, Tokunaga K, Date I, Sakai N Neuroradiology 56: 139-144, 2014 doi: 10.1007/s00234-013-1300-4. 査読有

10. Cerebral vasospasm in patients over 80 years treated by coil embolization for ruptured cerebral aneurysms Hishikawa T, Takasugi Y, Shimizu T, Haruma J, Hiramatsu M, Tokunaga K, Sugiu K, Date I *Bio Med Research International* 2014: 253867, doi: 10.1155/2014/253867. 査読有
11. Long-term outcomes in adult patients with ischemic-type moyamoya disease involving posterior circulation Hishikawa T, Tokunaga K, Sugiu K, Date I *Acta Neurochirurgica (Wien)* 156: 1745-1751, 2014 doi: 10.1007/s00701-014-2136-3. Epub 2014 May 28. PMID:24866473 査読有
12. Epidemiology of dural arteriovenous fistula in Japan: Analysis of Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy (JR-NET2). Hiramatsu M, Sugiu K, Hishikawa T, Haruma J, Tokunaga K, Date I, Kuwayama N, Sakai N. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2014;54(1):63-71. 査読有
13. 閉塞した頭骨動脈バイパスグラフトに間接的な側副血行の発達を認め治療完遂に至った海綿静脈洞部巨大内頸動脈瘤の1例 徳永浩司、菱川朋人、杉生憲志、伊達 勲 *脳神経外科* 42(1): 59-64, 2014 査読有
14. 小児によく見られる脳卒中：特徴と原因疾患 菱川朋人、伊達 勲 *脳卒中* 36: 96-98, 2014 査読有
15. 海綿静脈洞部大型・巨大内頸動脈瘤に対する頭蓋外内バイパス術とそのピットフォール 徳永浩司、菱川朋人、杉生憲志、伊達 勲 *脳卒中の外科* 42: 189-195, 2014 査読有
16. 頸動脈内膜剥離術 第34回日本脳神経外科コンgres総会発表ビデオ 徳永浩司、菱川朋人、伊達 勲 *Video Journal of Japan Neurosurgery* 22: 2, 2014 査読無
17. Clinical and radiographic features of moyamoya disease in patients with both cerebral ischaemia and haemorrhage Hishikawa T, Tokunaga K, Sugiu K, Date I *Br J Neurosurg* 27: 198-201, 2013 doi: 10.3109/02688697.2012.717983. 査読有
18. Assessment of the difference in posterior circulation involvement between pediatric and adult patients with moyamoya disease Hishikawa T, Tokunaga K, Sugiu K, Date I *Journal of Neurosurgery* 119: 961-965, 2013 doi: 10.3171/2013.6.JNS122099. 査読有
19. Novel 3D-CT evaluation of carotid stent volume: greater chronological expansion of stents in patients with vulnerable plaques Itami H, Tokunaga K, Okuma Y, Hishikawa T, Sugiu K, Ida K, Date I *Neuroradiology* 55: 1153-1160, 2013 doi: 10.1007/s00234-013-1223-0. 査読有
20. Mannitol enhances therapeutic effects of intra-arterial transplantation of mesenchymal stem cells into the brain after traumatic brain injury Okuma Y, Wang F, Toyoshima A, Kameda M, Hishikawa T, Tokunaga K, Sugiu K, Liu K, Haruma J, Nishibori M, Yasuhara T, Date I. *Neurosci Lett* 554: 156-61, 2013 doi: 10.1016/j.neulet.2013.08.058. 査読有
21. Assessment of the difference in posterior circulation involvement between pediatric and adult patients with moyamoya disease Hishikawa T, Tokunaga K, Sugiu K, Date I *Journal of Neurosurgery* 119(4): 961-965, 2013 doi: 10.3171/2013.6.JNS122099 査読有
22. 頭蓋内硬膜動静脈瘻の分類と治療 杉生憲志、平松匡文、徳永浩司、菱川朋人、大熊 佑、春間 純、清水智久、伊達 勲 *脳神経外科ジャーナル* 22(1): 37-43, 2013 査読有
23. 後腹膜出血で発症し、経動脈的および経静脈的塞栓術により根治に至った paraspinal arteriovenous fistula の1例 豊嶋敦彦、徳永浩司、眞鍋博明、杉生憲志、平松匡文、伊丹尚多、菱川朋人、伊達 勲 *脳神経外科* 41(5): 429-435, 2013 査読有
24. 胸腰椎部硬膜動静脈瘻の術中所見と治療結果の検討 三好康之、安原隆雄、眞鍋博明、服部靖彦、菱川朋人、徳永浩司、杉生憲志、伊達 勲 *Spinal Surgery* 27: 45-51, 2013 査読有
25. 頸部頸動脈瘤に対し血管内治療を行った1例 服部靖彦、杉生憲志、菱川朋人、徳永浩司、高橋和也、伊達 勲 *神経外科* 41(6): 515-523, 2013 査読有
26. 脳動脈瘤塞栓術における“sheep technique”の有用性 豊嶋敦彦、杉生憲志、徳永浩司、清水智久、春間 純、平松匡文、伊丹尚多、菱川朋人、伊達 勲 *Journal of Neuroendovascular Therapy* 7(1): 3-10, 2013 査読有
27. 脳底動脈窓形成部動脈瘤に対する血管内治療の有用性 伊丹尚多、杉生憲志、平松匡文、徳永浩司、春間 純、大熊 佑、菱川朋人、西田あゆみ、伊達 勲 *脳神経外科* 41(7): 583-592, 2013 査読有
28. 脳神経外科疾患における血管新生促進と血管新生抑制 もやもや病とグリオーマに関して 伊達 勲、菱川朋人、黒住和彦 *最新医学* 68(12): 2672-2678, 2013 査読有
29. 岡山大学における症候性脳血管攣縮へ

の対策と現状 - 過去10年間の治療成績の検討 - 菱川朋人、清水智久、徳永浩司、杉生憲志、小野成紀、伊達 勲 脳血管攣縮 29: 23-26, 2013 査読有

〔学会発表〕(計 26件)

1. 第25回脳神経外科手術と機器学会, 朱鷺メッセ(新潟), 2016.03.26, Hybrid ORにおける術中脳血管撮影の有用性, 菱川朋人、平松匡文、安原隆雄、杉生憲志、伊達 勲
2. Consortium of Orchestrated Approach for Cardio-cerebro-vascular disease Treatment (COAST) 1st International Symposium, Seoul, Korea, 2015.12.09, Cerebrovascular surgery in Hybrid OR in Japan, Hishikawa T, Sugiu K, Date I
3. 第31回NPO法人日本脳神経血管内治療学会学術総会, ホテルグランヴィア岡山(岡山), 2015.11.20, 「過灌流症候群高リスク例に対する頸動脈ステント留置術に関する後ろ向き研究」結果報告(シンポジウム), 菱川朋人、杉生憲志、三橋利晴、早川幹人、山上 宏、坂井信幸、飯原弘二、小笠原邦昭、大石英則、伊藤靖、松丸祐司、吉村紳一
4. 第31回NPO法人日本脳神経血管内治療学会学術総会, ホテルグランヴィア岡山(岡山), 2015.11.20, エンボスフィアを使用した髄膜腫に対する術前塞栓術の有用性(シンポジウム), 菱川朋人、杉生憲志、新治有径、高杉祐二、春間 純、平松匡文、西廣真吾、伊達 勲
5. 第31回NPO法人日本脳神経血管内治療学会学術総会, ホテルグランヴィア岡山(岡山), 2015.11.20, CASのエビデンスと本邦の現状(基調講演), 菱川朋人、杉生憲志、平松匡文、春間 純、高杉祐二、新治有径、西廣真吾、伊達 勲
6. (一社)日本脳神経外科学会第74回学術総会, ロイトン札幌(札幌), 2015.10.14, 症候性海綿静脈洞部内頸動脈瘤に対する外科治療後の脳神経症状改善に關与する因子の検討, 菱川朋人、杉生憲志、伊達 勲
7. 第27回日本脳循環代謝学会総会, 富山国際会議場(富山), 2015.10.31, 内頸動脈に対するバルン閉塞試験の合併症と妥当性の検討, 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
8. 第24回NPO法人日本脳神経血管内治療学会中国四国地方会, ひめぎんホール(松山), 2015.09.05, 本邦における頭蓋内腫瘍に対する塞栓術の治療成績(JR-NET2解析), 菱川朋人、杉生憲志、平松匡文、春間 純、高杉祐二、新治有径、西廣真吾、伊達 勲、坂井信幸
9. 第3回脳神経外科フロンティアミーティング, ホテルグランヴィア京都(京都),

2015.07.11, 最近の脳動脈瘤の症例より, 菱川朋人

10. 小児神経外科教育セミナー2015, 海峡メッセ(下関), 2015.06.11, 小児の血管障害(教育講演), 菱川朋人
11. 第44回日本脳卒中の外科学会学術集会: STROKE 2015 リーガロイヤルホテル広島(広島)2015.03.28 岡山大学におけるHybrid ORでの手術(シンポジウム) 菱川朋人、杉生憲志、安原隆雄、伊達 勲
12. 第44回日本脳卒中の外科学会学術集会: STROKE 2015 リーガロイヤルホテル広島(広島)2015.03.28 岡山大学におけるHybrid ORでの手術(シンポジウム) 菱川朋人、杉生憲志、安原隆雄、伊達 勲
13. 第30回NPO法人日本脳神経血管内治療学会学術総会, パシフィコ横浜(横浜), 2014.12.04, 症候性海綿静脈洞部内頸動脈瘤に対するコイル塞栓術と直達術の比較検討, 菱川朋人、杉生憲志、平松匡文、春間 純、清水智久、高杉祐二、新治有径、西廣真吾、徳永浩司、伊達 勲
14. 第30回NPO法人日本脳神経血管内治療学会学術総会, パシフィコ横浜(横浜), 2014.12.04, コイル塞栓術後再発脳動脈瘤に対するコイル塞栓術の治療成績, 菱川朋人、杉生憲志、平松匡文、春間 純、清水智久、高杉祐二、新治有径、西廣真吾、徳永浩司、伊達 勲
15. 第26回日本脳循環代謝学会総会 岡山コンベンションセンター(岡山), 2014.11.21 脳血管外科における脳血流SPECTの役割(イブニングセミナー) 菱川朋人
16. (一社)日本脳神経外科学会第73回学術総会, グランドプリンスホテル新高輪(東京), 2014.10.11, 80歳以上破裂脳動脈瘤における脳血管攣縮の予後への影響, 菱川朋人、杉生憲志、伊達 勲
17. 第24回東北脳SPECT研究会, 秋田キャッスルホテル(秋田), 2014.09.05, 脳血流シンチ読影の基礎的内容(特別講演), 菱川朋人
18. 第34回日本脳神経外科コンgres総会, 大阪国際会議場(大阪), 2014.05.18, もやもや病の病態解析, 菱川朋人、平松匡文、徳永浩司、杉生憲志、伊達 勲
19. 第23回脳神経外科手術と機器学会, ヒルトン福岡シーホーク(福岡), 2014.04.18, 手術支援機器を併用したハイブリッド手術室での脳血管外科手術(シンポジウム) 菱川朋人、徳永浩司、杉生憲志、安原隆雄、伊達 勲
20. 第43回日本脳卒中の外科学会学術集会: STROKE 2014: 大阪国際会議場(大阪), 2014.03.15 成人虚血型もやもや病における後方循環障害を有する大脳半球の臨床的特徴 菱川朋人、徳永浩司、杉生憲志、伊達 勲
21. 第39回日本脳卒中学会総会: STROKE

- 2014 : 大阪国際会議場 (大阪) ,
2014.03.15 手術支援機器を駆使したハイブリッド手術室での脳血管外科手術
菱川 朋人、徳永 浩司、杉生 憲志、伊達 勲
22. 第 39 回日本脳卒中学会総会 : STROKE
2014 : 大阪国際会議場 (大阪) ,
2014.03.14 本邦における髄膜腫及びその他の頭蓋内腫瘍に対する塞栓術の治療成績 JR-NET2 解析 (シンポジウム)
菱川 朋人、杉生 憲志、平松 匡文、春間 純、高杉 祐二、徳永 浩司、伊達 勲、坂井 信幸
23. 第 29 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術集会 : 朱鷺メッセ (新潟) ,
2013.11.22 複合テクニックを駆使した脳動脈瘤塞栓術の治療成績 菱川 朋人、杉生 憲志、徳永 浩司、平松 匡文、春間 純、高杉 祐二、清水 智久、伊達 勲
24. 第 29 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術集会 : 朱鷺メッセ (新潟) ,
2013.11.21 本邦における頭蓋内腫瘍に対する塞栓術の治療成績 (JR-NET2 解析) 菱川 朋人、杉生 憲志、平松 匡文、春間 純、高杉 祐二、徳永 浩司、伊達 勲、坂井 信幸
25. 第 25 回日本脳循環代謝学会総会 : 京王プラザホテル札幌 (札幌) , 2013.11.02
小児もやもや病における年齢別虚血病態の検討 菱川 朋人、徳永 浩司、杉生 憲志、伊達 勲
26. (一社)日本脳神経外科学会第 72 回学術総会 : パシフィコ横浜 (横浜) ,
2013.10.01 小児虚血型もやもや病の長期予後 発症年齢と後方循環障害の影響と血行再建術における問題点 菱川 朋人、徳永 浩司、杉生 憲志、伊達 勲

〔図書〕(計 4 件)

1. 動眼神経 脳動脈瘤手術と動眼神経
菱川 朋人、伊達 勲 新 NS NOW No.5 : I から XII まで 脳神経からみた脳神経外科手術、森田 明夫、伊達 勲、菊田 健一郎 編、メジカルビュー社、東京、2016、176(PP50-61)
2. シミュレーションと手術の実際 IC cavernous 大型、巨大 2 菱川 朋人、杉生 憲志、伊達 勲 内頸動脈瘤 (ICA Aneurysm) のすべて 近位部 (cavernous-paraclinoid) シミュレーションで経験する手術・IVR 92 本の WEB 動画付き (脳神経外科速報 EX 部位別に学ぶ脳動脈瘤シリーズ)、宝金 清博 監修、井川 房夫、宮地 茂 編、メディカ出版、大阪、2015、258(PP114-120)
3. OCT、VH-IVUS (III.無症候性脳血管障害のイメージング 症候化のメカニズムを解く) 菱川 朋人 脳神経外科診療プラクティス 5 無症候性脳血管障害を解く、飯原 弘二 編、文光堂、東京、

2015, 382(PP134-137)

4. 小児の脳卒中 菱川 朋人、伊達 勲 日本臨床 最新臨床脳卒中学 (下) 最新の診断と治療 72(Suppl 7): , 2014 711(PP675-678)

〔産業財産権〕

該当なし

〔その他〕

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

菱川 朋人 (HISHIKAWA, Tomohito)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号 : 60509610

(2) 研究分担者

徳永 浩司 (TOKUNAGA, Koji)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号 : 40294467

亀田 雅博 (KAMEDA, Masahiro)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号 : 50586427

(3) 連携研究者

伊達 勲 (DATE, Isao)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号 : 70236785

武田 吉正 (TAKEDA, Yoshimasa)

岡山大学・大学病院・准教授

研究者番号 : 30294466

以上