

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：31201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26861160

研究課題名(和文) 脳内出血における大脳皮質神経受容体結合能の変化と神経機能の関連

研究課題名(英文) Relation with receptor binding potential of cerebral cortex and neurological function in the patient of acute cerebral hemorrhage

研究代表者

小守林 靖一 (KOMORIBAYASHI, Nobukazu)

岩手医科大学・医学部・助教

研究者番号：00509002

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,400,000円

研究成果の概要(和文)：脳内出血急性期に施行した¹²³I-iomazenil SPECTにより、benzodiazepine receptor binding potential (BRBP)の低下を来している領域では、神経細胞機能の低下が生じていることが示唆され、Remote effectの程度を見ることによって、後遺する神経学的脱落症状の程度を予測できる。

研究成果の概要(英文)：Using ¹²³I-iomazenil SPECT for acute cerebral hemorrhage can predict the degree of neurological deficit.

研究分野：脳神経外科

キーワード：脳内出血 SPECT Iomazenil

1. 研究開始当初の背景

高血圧に対する降圧治療の普及により、脳内出血死亡率は劇的な低下を来した。しかし、死亡率が低下してきたとはいえ、脳内出血は未だ重篤な神経学的脱落症状を後遺することがある。このため脳内出血亜急性期に将来後遺する神経学的脱落症状の程度を予知する種々の因子が解析されている。脳内出血の神経学的脱落症状は、出血により脳実質そのものが局所的に破壊され、主に神経伝導路の遮断が生じることに起因する。すなわち、臨床における脳局所破壊モデルとも言える。この点からは、障害された神経伝導路の程度を直接的に知ることが、将来後遺する神経学的脱落症状の程度を予知する上で最も理想的である。この目的で MRI の diffusion tensor imaging を用いた tractography が用いられているが、その定量性には問題がある。また、この方法は血腫成分の影響をうけるため、神経伝導路を描出できないこともあり、有望な予知方法にはなっていない。一方、神経伝導路の遮断の程度に比例して逆行性に支配領域の大脳皮質神経細胞の機能が低下する(remote effect)ことが知られている。われわれは、大脳皮質の remote effect の程度を見ることによって、神経伝導路の遮断あるいは障害の程度を知り、将来後遺する神経学的脱落症状の程度を予知することができるのではないかと考えた。そこで、大脳皮質神経細胞の機能のうち、神経受容体機能を定量化することを考えた。神経受容体の中でも、大脳皮質に豊富に存在する中枢性ベンゾジアゼピン・GABA 複合体受容体は ^{123}I -Iomazenil SPECT で画像化・定量化が可能である。これまでの報告では、 ^{123}I -Iomazenil SPECT は、脳主幹動脈狭窄・閉塞性病変における血行再建術後の高次脳機能の変化と相関関係にあることが示されている。被殻出血および視床出血において、神経伝導路の遮断の程度に比例して逆行性

に支配領域の大脳皮質神経細胞の機能が低下する現象である remote effect を用いて、神経症状との関連をみた研究は少なく、さらに remote effect の大脳皮質神経細胞機能の指標として ^{123}I -Iomazenil SPECT による GABA 受容体結合能を用いた研究はない。被殻出血および視床出血において、 ^{123}I -Iomazenil SPECT による GABA 受容体結合能は経時的に改善する、その改善の程度は、神経学的所見の改善に先行する、発症亜急性期の神経受容体結合能の低下が軽度なものは、神経症状の長期転帰は良好、以上の予想される結果は、被殻出血および視床出血における神経学的脱落症状改善のメカニズムを解明し、また、発症亜急性期の大脳皮質神経受容体機能の評価が、最終的に神経症状の転帰を予知できることを示すことになる。

2. 研究の目的

脳内出血、特に被殻あるいは視床出血は、意識障害をきたさないような少量の出血であっても片麻痺や言語障害等の重篤な神経学的脱落症状を残すことが多い。これは出血により脳実質そのものが局所的に破壊され、主に神経伝導路の遮断が生じることに起因し、臨床における脳局所破壊モデルとも言える。一方、神経伝導路の遮断の程度に比例して逆行性に支配領域の大脳皮質神経細胞の機能に影響する(remote effect)ことが知られている。本研究では、被殻あるいは視床出血において、大脳皮質神経受容体機能を可視化できる ^{123}I -Iomazenil SPECT(GABA 受容体)を用いて大脳皮質神経受容体機能を評価し、神経学的脱落症状との比較を経時的に行い、大脳皮質神経受容体機能の評価が、最終的に神経症状の転帰を予知できるかどうかを検討する。

3. 研究の方法

保存的加療の方針となった意識レベル JCS

0~3 で 80 歳以下の被殻出血および視床出血 20 例を対象とした。これらの症例に対し、¹²³I-Iomazenil SPECT を発症から 1 週間以内に撮像した。大脳半球の解析には 3D-SRT を用いて pixel ごとの病側/健側比を、小脳半球の解析には 同様に 3D-SRT を用いて ROI 解析を行い、小脳半球健側/病側比を算出した。また、正常コントロール者にも同様の解析を行い、正常値を算出した。発症 1 カ月後および 3 ヶ月後に Barthel index (BI) および Modified Rankin Scale (mRS) を用い、神経学的脱落症状の程度を判定した。

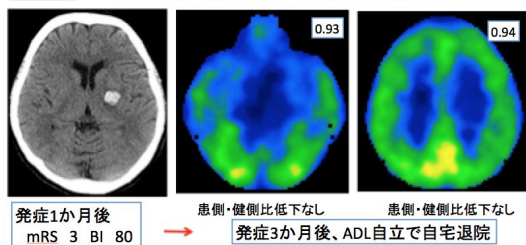
患側・健側比低下の定義についてであるが、正常例 10 例に対し、¹²³I-Iomazenil SPECT を撮像し、3D-SRT を用いて ROI 解析を行い、大脳半球および小脳半球の左右比を算出し、平均値 ± 2SD を求めた。

大脳半球は 0.966-2SD である 0.92 を、小脳半球は 0.965-2SD である 0.92 をそれぞれ下回るものを低下例と定義した。

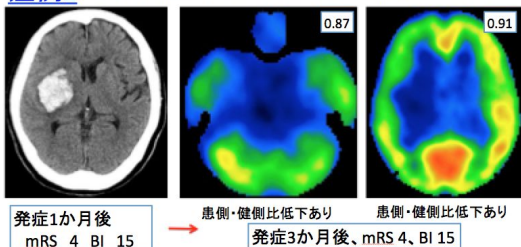
4. 研究成果

まず代表症例を提示する。

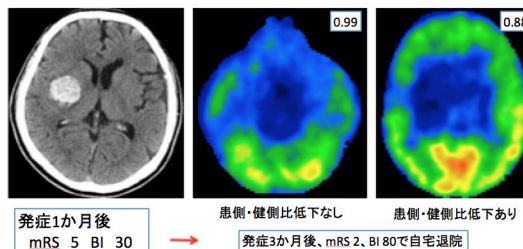
症例1 54歳 女性 血腫量 5mL 右不全片麻痺(II-II-IV)



症例2 76歳 女性 血腫量 26mL 左不全片麻痺(II-II-II)



症例3 54歳 男性 血腫量 35mL 左片麻痺(I-I-I)



(麻痺の程度はBrunstrom stageで記載) 次に解析結果を提示する。

< 大脳半球患側・健側比 >

	大脳半球 患側・健側比		単変量解析 P値
	低下あり(7例 35%)	低下なし(13例 65%)	
年齢	64.00±16.62	67.17±5.47	0.592
男性	5例(71.4%)	9例(69.2%)	0.902
左側	3例(42.9%)	6例(46.2%)	0.837
被殻	4例(57.1%)	7例(53.8%)	1.000
血腫量	25.43±9.05	9.92±9.49	0.004
脳室内穿破	3例(42.9%)	1例(7.7%)	0.227
高血圧	6例(85.7%)	10例(76.9%)	0.967
糖尿病	0例(0%)	2例(15.4%)	0.592
心房細動	2例(28.6%)	2例(15.4%)	0.771
心筋梗塞	0例(0%)	1例(7.7%)	0.773
CKD	0例(0%)	1例(7.7%)	0.773
1ヶ月mRS	4.71±0.49	3.00±1.04	0.001
1ヶ月BI	16.43±11.07	65.00±26.37	0.001
3ヶ月mRS	4.00±1.16	1.50±1.24	0.001
3ヶ月BI	35.71±34.21	89.58±17.84	0.001

< 小脳半球患側・健側比 >

	小脳半球 患側・健側比		単変量解析 P値
	低下あり(4例 20%)	低下なし(16例 80%)	
年齢	69.25±18.93	61.93±7.30	0.152
男性	2例(50.0%)	11例(68.8%)	0.411
左側	3例(75.0%)	6例(37.5%)	0.307
被殻	2例(50.0%)	6例(37.5%)	0.810
血腫量	21.00±8.72	14.20±12.46	0.185
脳室内穿破	2例(50.0%)	2例(12.5%)	0.307
高血圧	3例(75.0%)	14例(87.5%)	0.736
糖尿病	0例(0%)	2例(12.5%)	0.736
心房細動	2例(50.0%)	2例(12.5%)	0.307
心筋梗塞	0例(0%)	1例(6.3%)	0.885
CKD	0例(0%)	1例(6.3%)	0.885
1ヶ月mRS	4.50±0.58	3.40±1.242	0.124
1ヶ月BI	16.25±9.47	55.33±31.31	0.001
3ヶ月mRS	4.25±0.96	1.93±1.53	0.001
3ヶ月BI	26.25±29.26	81.33±28.19	0.001

単変量解析の結果、大脳半球の患側・健側比低下は、発症 1 ヶ月後の mRS、BI および 3 ヶ月後の mRS、BI との関連を認めた (p=0.001)。小脳半球の患側・健側比低下は、発症 1 ヶ月後の BI および 3 ヶ月後の mRS、BI との関連を認めた (p=0.001)。以上より、脳内出血急性期に施行した ¹²³I-Iomazenil SPECT により、benzodiazepine receptor binding potential (BRBP) の低下を来している領域では、神経細胞機能の低下が生じているこ

とが示唆され、Remote effect の程度を見ることによって、後遺する神経学的脱落症状の程度を予知できる。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

小守林靖一、大間々真一、佐浦宏明、及川公樹、松本昌泰、千田光平、斎藤秀夫、藤原俊朗、吉田雄樹、小笠原邦昭：大脳深部脳内出血における大脳および小脳皮質神経受容体結合能と神経学的脱落症状 iomazenil SPECT 研究 第 27 回日本脳循環代謝学会総会 平成 27 年 10 月 30 日 富山

〔図書〕(計 0 件)

〔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

小守林 靖一 (KOMORIBAYASHI, Nobukazu)
岩手医科大学・医学部・助教
研究者番号：00509002

(2) 研究分担者

小笠原 邦昭 (OGASAWARA, Kuniaki)
岩手医科大学・医学部・教授
研究者番号：00305989

(3) 連携研究者

藤原 俊朗 (FUJIWARA, Shunrou)
岩手医科大学・医学部・助教

研究者番号：60405842

千田 光平 (CHIDA, Kouhei)
岩手医科大学・医学部・助教
研究者番号：30611016