

令和5年5月15日

各報道機関文教担当記者 殿

くも膜下出血後早期における病態を解明！

金沢大学医薬保健研究域医学系神経解剖学の石井宏史助教，堀修教授，脳脊髄機能制御学（脳神経外科学）の上出智也講師，中田光俊教授，大学院医薬保健学総合研究科医学専攻博士課程の出村宗大さんらの共同研究グループは，くも膜下出血後早期における交感神経系の過活動がもたらす悪影響を明らかにしました。

くも膜下出血の多くは脳動脈瘤の破裂によるものです。発症すると，現在の最善の治療を行ったとしても，3分の1の患者さんは命を落とされます。3分の1の患者さんは元の生活に戻れますが，残りの3分の1の患者さんは命は助かるものの後遺症が現れます。現在，脳内出血や脳梗塞の予後が改善されつつあるなかで，くも膜下出血においては依然として顕著な改善には至っていません。

くも膜下出血を起こした患者さんの予後が悪い原因として，くも膜下出血は発症時だけでなく，その後の約2週間の病態が予後に大きく関わっているからと考えられています。これまでさまざまな研究が行われてきましたが，いまだにそのメカニズムは明らかになっていません。

今回，本研究グループはくも膜下出血発症直後における交感神経系の過活動が神経学的予後に影響していることを明らかにしました。本研究のさらなる発展により，くも膜下出血において神経機能の悪化をもたらすメカニズムの全容を明らかにできるだけでなく，発症した患者さんへの新しい治療につながることで，もしくは膜下出血を発症しても後遺症なく元の生活に戻れる患者さんが多くなることが期待されます。

本研究成果は，2023年5月8日に国際学術誌『Stroke』のオンライン版に掲載されました。

【研究の背景】

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血は、脳内出血や脳梗塞と比較して若年で発症し、生命を脅かす疾患です。発症時のみならず、その後約2週間の病態が神経学的予後に重要な役割を果たすことが知られていますが、そのメカニズムはいまだ解明されていません。そのような中、近年では早期脳損傷という概念が多くの研究者の関心を集めています。早期脳損傷は、くも膜下出血発症直後に起こる病態で、これがその後約2週間の病態ならびに最終的な予後に直結すると考えられています。これまでさまざまな研究が行われてきましたが、患者さんの予後に改善は得られていないのが現状です。

くも膜下出血の発症直後には、交感神経系の過活動が頭蓋内だけでなく全身に起こることが知られています。また、発症直後の脳血流の低下が予後の悪化につながることも報告されています。しかし、この脳血流の低下の原因について解明する研究はこれまでほとんど行われていません。そこで、我々は、くも膜下出血発症直後の脳血流の低下に交感神経系が関わるのではと考えました。

【研究成果の概要】

金沢大学附属病院でくも膜下出血に対して治療を行った患者さんのデータの解析に加え、マウスにくも膜下出血を引き起こしたモデルを用いることで、脳血流の低下と交感神経系の関連、およびそれらがくも膜下出血の予後に与える影響を解析しました。その結果、**くも膜下出血発症直後に起こった交感神経系の過活動が、頸部の交感神経節の一つ、上頸神経節を介して脳血流の低下を引き起こし、予後に悪影響を及ぼすことが明らかとなりました** (図1)。

まず患者さんのデータの中で、くも膜下出血発症後に行う検査の一つである脳血管撮影での脳血流障害を比較しました。その結果、退院時の神経障害が重度の患者さんでは、より軽度の障害だった患者さんと比較して、発症後急性期の脳血流障害が顕著に表れていました。また、全身に及ぶ交感神経系の影響のうち、心臓への影響を心電図で評価したところ、交感神経の過活動による心電図変化が見られた患者さんで脳血流の重度な障害が確認されました。

一方、くも膜下出血を引き起こしたマウスの脳血流を分析すると、くも膜下出血発症直後では脳への血流が十分に行き届いていない結果が得られました (図2)。そこで、脳血管の収縮機能に関連すると報告されている、頸部の交感神経節の一つ、上頸神経節をあらかじめ取り除いたマウスで同様にくも膜下出血を引き起こしました。その結果、頸部の交感神経節のないマウスでは脳血流の顕著な改善がみられました (図2)。さらに、その後のマウスの神経障害も抑えられました (図3)。

【今後の展開】

本研究により、くも膜下出血発症直後の交感神経系の過活動が、脳血流低下を引き起こし、患者さんの予後を悪化させていることが明らかになりました。今後、くも膜下出血における交感神経系の役割はさらに注目すべき研究領域であり、患者さんの予後を改善する新たな治療法の開発が期待されます。

本研究成果は、文部科学省研究費補助金、金沢大学超然プロジェクト、金沢大学魁プロジェクト 2018 の支援を受けて実施されました。

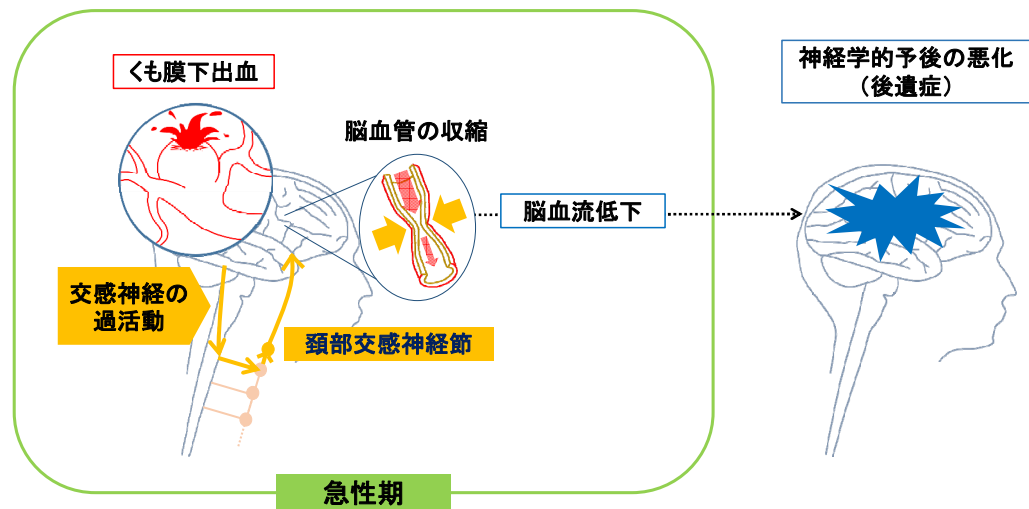
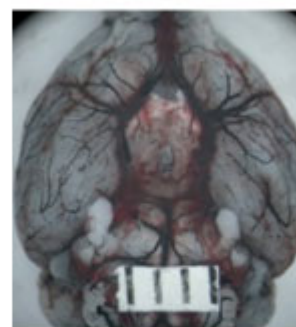


図 1：本研究の内容

くも膜下出血発症後の急性期における交感神経の過活動が、頸部交感神経節（上頸神経節）を介して、脳血流障害を引き起こし、予後を悪化させることを明らかにしました。



くも膜下出血(赤)を起こしたマウス



頸部交感神経節を切除し、くも膜下出血(赤)を起こしたマウス

図 2：くも膜下出血を起こした直後のマウスの脳

血管の中に墨汁を入れて血流の状態を黒く染めて評価しています。

くも膜下出血を起こしたマウスでは墨汁が脳全体に行きわたっておらず、一部白く色が抜けています。(青矢印：白く抜けているところ) 一方、頸部交感神経節を切除したマウスでは、くも膜下出血を起こしても、墨汁が脳全体に行き渡ることが分かりました。

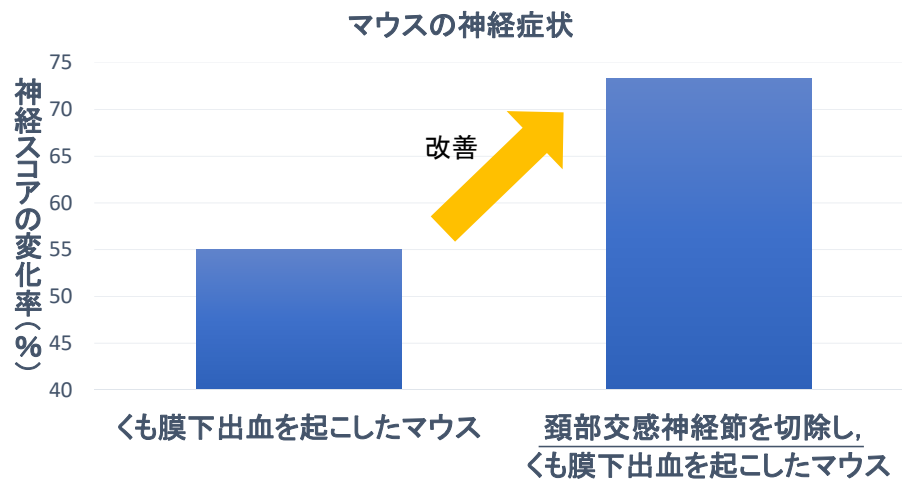


図3：マウスのくも膜下出血後の神経症状

マウスにくも膜下出血を起こしてから48時間後に神経スコアを評価しました。頸部交感神経節を切除したマウスにくも膜下出血を起こすと、神経障害が軽度で済むことが分かりました。

【掲載論文】

雑誌名：*Stroke*

論文名：Sympathetic nervous hyperactivity impairs microcirculation leading to early brain injury after subarachnoid hemorrhage

(くも膜下出血後の交感神経の過活動が脳微小循環を障害し、早期脳損傷を引き起こす)

著者名：Munehiro Demura, Hiroshi Ishii, Mika Takarada-Iemata, Tomoya Kamide, Akifumi Yoshikawa, Mitsutoshi Nakada, Osamu Hori

(出村 宗大, 石井 宏史, 宝田 美佳, 上出 智也, 吉川 陽文, 中田 光俊, 堀 修)

掲載日時：2023年5月8日にオンライン版に掲載

DOI: 10.1161/STROKEAHA.123.042799

URL: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.123.042799?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

【用語解説】

※1 交感神経

自律神経のうち、血圧を上昇させる、心拍数を上げる、筋肉を緊張させる、発汗を促進させるなどの働きをする神経系。反対の働きをするのが、副交感神経。

※2 交感神経節

交感神経の線維の通り道で、神経線維と神経線維が連絡するところ。神経細胞の集合体。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学医薬保健研究域医学系

教授 堀 修 (ほり おさむ)

TEL : 076-265-2162

E-mail : osamuh3@staff.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

金沢大学医薬保健系事務部総務課総務係

藤橋 真紀 (ふじはし まき)

TEL : 076-265-2109

E-mail : t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp