

タイトル

遠隔虚血コンディショニングを応用した脳梗塞急性期治療手段の確立

* 研究目的

脳梗塞超急性期治療は血栓溶解療法、局所血栓回収療法の進歩により目覚ましい進歩を遂げている。しかし虚血侵襲から脳障害を軽減する有効な手段は開発されていない。これまでグルタミン酸受容体拮抗薬、フリーラジカル捕捉薬、神経栄養因子など多くの薬剤が動物基礎実験で優れた脳保護効果を示し臨床試験に供されたが、いずれも有効性を示すに至っていない。一方、脳梗塞症例で重症度を規定する最大の要因は、虚血侵襲の重症度と再開通までの時間である。現在臨床では再開通療法が脚光を浴びているが、虚血侵襲の重症度そのものを軽減する手段の開発は進んでいない。虚血重症度が強ければ脳組織は短時間の虚血負荷でも死滅するが、軽度であれば長時間の虚血に対応することができる。この虚血重症度を決定する要因で最も重要と考えられているものが側副血行による残存脳血流である。

本研究では遠隔虚血コンディショニングを側副血行発達促進および神経血管ユニット保護の観点から作用機序を基礎研究で明らかにし、ヒト脳梗塞急性期症例での遠隔虚血コンディショニングの臨床応用を実践することを目的としている。

* 研究計画

基礎的検討：小動物用 **MRI** を用いたマウス中大脳動脈モデルにおける虚血障害の進展様式の解明と遠隔虚血コンディショニングの側副血行促進、虚血障害進展抑制効果の検討

マウス中大脳動脈閉塞モデルは、**C57BL/6** マウスを用いてイソフルレン吸入麻酔下に左中大脳動脈を電気凝固により永久閉塞する。中大脳動脈閉塞後 **1,3,6,12,24,48,72** 時間後、**7** 日後にイソフルレン吸入麻酔下に小動物用 **MRI** 装置の拡散強調画像 (**DWI**)、**T2** 強調画像で虚血病変の進展を評価する。また各時間において各 **4-6** 匹ずつ深ネンブタール麻酔下に開胸し、左心室からラテックス加墨汁を注入し脳表面の軟膜動脈吻合を評価する。遠隔虚血負荷はイソフルレン麻酔下に両下肢にカフを装着、マウス中大脳動脈閉塞 **30** 分後から遠隔虚血負荷を開始する。遠隔虚血コンディショニングはカフ圧を **150mmHg** まで上昇させ **5** 分間維持、そののち開放して **5** 分後に再度カフ圧を **150mmHg** まで上昇させ **5** 分間下肢を駆血、この間欠的な **5** 分間の下肢虚血負荷を **40** 分かけて合計 **4** 回繰り返す。偽処置群はイソフルレン麻酔下に両下肢にカフを **40** 分間装着したのち回復させる。遠隔虚血負荷は虚血作成当日 **1** 回、**3** 日間連日、**7** 日間連日実施の **3** 群に分ける。虚血作成 **1** 日後、**3** 日後、**7** 日後に脳 **MRI DWI T2** 画像を撮影する。また **7** 日後に **MRI** 撮影後脳軟膜動脈吻合発達程度を評価する。虚血再灌流モデルでは遠隔虚血コンディショニングの神経血管ユニット障害への保護効果を検証する。イソフルレン吸入麻酔下に頸動脈分岐部より **6-0** ナイロン糸

を頭蓋内内頸動脈に進め前大脳動脈分岐部まで進めることにより中大脳動脈を**45**分間閉塞再灌流する。再灌流後**30**分から遠隔虚血負荷または偽負荷を開始する。虚血作成当日**1**回、**3**日間連日実施の2群に分ける。虚血作成**1**日後、**3**日後に脳**MRI DWI T2**画像を撮影のち免疫組織学的検索に供し血液脳関門障害破綻程度を評価する。

臨床的検討：ヒト急性期脳梗塞症例での遠隔虚血コンディショニングの機能予後改善効果に関する無作為化比較研究

脳梗塞発症**48**時間以内の症例を対象として上肢遠隔虚血負荷を5分間 5分間隔で計**4**回連日行い、**1**週間後、**3**か月後の機能予後を検討する。アルテプラーゼ療法、血栓回収療法実施もしくは実施予定の症例は除外する。登録基準は年齢**20**–**85**歳、**NIHSS**8点から**22**点、割り付け直前**1**時間以内に脳**MR I A**検査を実施し拡散強調画像、**MR**血管造影評価がなされている症例とする。症例を遠隔虚血負荷実施例と偽処置例に割り付け**24**時間、**72**時間、**1**週間、**3**か月後には**NIHSS**による神経症状の評価を、**3**か月後には**mRS**による日常生活自立度の評価、**1**週間後には脳**MR I**検査による梗塞体積の評価を実施する。主要評価項目は**NIHSS**、**mRS**のシフト解析、**MRI**での梗塞体積である。全体で**100**症例の登録を予定しており東京女子医科大学脳神経内科を中心に**10**施設前後の多施設共同介入研究とする。