

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462239

研究課題名(和文)水素 - マグネシウム投与による新しい脳保護法の開発

研究課題名(英文)A new system of brain protection using Hydrogen and Magnesium

研究代表者

森 健太郎 (Kentaro, Mori)

防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究・その他部局等・教授)

研究者番号：30200364

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)：くも膜下出血に対するマグネシウム脳槽内投与の脳血管攣縮予防、および水素水経静脈投与のearly brain injury軽減効果につき併用による効果、また生命・機能予後を改善し得るか検討する。動物実験では生存率・神経学的評価にて良好な治療効果を確認した。一方重症くも膜下出血患者を対象に臨床研究を開始し、途中経過では各治療群はコントロール群と比較し脳血管攣縮の抑制を中心に良好な成績となっている。

研究成果の概要(英文)：Recent experimental studies showed that Hydrogen can alleviate Early Brain Injury by reducing oxidative stress. On the other hand, intra-cisternal infusion of magnesium sulfate solution shows reversible effect on the delayed angiographic vasospasm. The purpose of this study is to investigate the therapeutic effects of the combination therapy of intra-cisternal infusion of magnesium sulfate solution and intra-venous hydrogen rich fluid, and evaluate whether the therapy can ameliorate the prognosis of patients suffering from severe state of SAH. On the basic research using animal models, each therapy and combination therapy improved the survival rate and neurological function, and reduced neuronal apoptosis and brain edema by reducing oxidative stress at 24hours after SAH. In our institute, a clinical study of a randomized and placebo-controlled design is in progress now. As it is a development process, each therapy shows favorable therapeutic effects, especially in reducing vasospasm.

研究分野：くも膜下出血

キーワード：くも膜下出血 脳血管攣縮 水素 マグネシウム

1. 研究開始当初の背景

(1) くも膜下出血の治療

くも膜下出血の生命および機能予後に関連する重要な因子は主に再出血、脳血管攣縮、水頭症の合併が考えられており、そのうち再出血の予防や水頭症への対処は外科的治療をはじめとした医療の進歩により改善していると考えられる。脳血管攣縮についても現在日本で広く使用されている塩酸ファスジル等の開発により以前と比較し発生頻度は減少傾向にあるものの、治療成績は未だ満足できるものには至っていないのが現状である。

(2) 遅発性脳血管攣縮

くも膜下出血発症後 4 ~ 14 日に発生頻度が peak を迎えると言われる遅発性脳血管攣縮 (delayed cerebral vasospasm) が患者の生命・機能予後にとって重要なのは疑いようのない事実であるが、近年はあらたな病態の報告もあり多少複雑な病態概念となっている。脳血管撮影において脳血管の狭窄が認められる angiographic vasospasm の発生頻度は約 70% であると報告されており、うち神経症状の悪化を来す症候性脳血管攣縮 (symptomatic vasospasm) は約 30% に出現すると言われている。

一方、脳血管撮影において変化が認められない血管の支配領域に脳梗塞が発生することや先述のように必ずしも angiographic vasospasm が症候性に移行するわけではない点、また脳血管撮影で見られる血管攣縮の治療が機能改善につながらなかったとする報告等の疑問点があり、動脈瘤閉鎖後に 1 時間以上継続する限局性神経脱落症状や臨床症状の悪化があり虚血に由来するとしか考えられない病態を遅発性脳虚血 (DCI) と定義づけられた。

脳主幹動脈の狭窄によらない DCI の要因としては微小脳循環の障害や microthrombosis、Neurovascular unit の障害、Cortical spreading ischemia、Early brain injury 等の多因子的な病態が関与する可能性について最近の研究で明らかになりつつある。

2. 研究の目的

(1) マグネシウム脳槽内投与と angiographic vasospasm の抑制

2003 に SAH 患者の半数以上で低 Mg 血症が発生しており、DCI 出現や予後不良の予測因子になり得ると Van Den Bergh らにより報告された。Mg は NMDA 受容体や Ca 受容体の拮抗的阻害薬として、またエンドセリンの産生抑制の薬理作用を有しており血管拡張作用や血小板凝集抑制作用を発揮、また興奮性アミノ酸の放出抑制や細胞内 ATP 貯蓄増加作用などから神経保護作用を有することも報告されており、DCI の改善や病態解明の手段として期待された。

しかしながら、2010 に実施された IMASH ではマグネシウム静注療法の有用性は示せないばかりか体循環への影響等から予後を悪化させる可能性が示唆された。この試験結果の原因として、マグネシウムは経静脈的に投与されておりマグネシウムは血液脳関門 (BBB) を非常に通過し難い性質であることから、髄液中のマグネシウム濃

度が有効領域に達していないことが考えられた。

そこで筆者らはマグネシウムの脳槽内投与を用いた脳血管攣縮予防および髄液中マグネシウム濃度の推移に関する臨床試験をおこなった。マグネシウム脳槽内投与により髄液中の Mg 濃度は血中 Mg 濃度に悪影響をおよぼさずことなく有効濃度まで上昇し、Angiographic vasospasm を予防することができた。しかし患者の予後は有意には改善することはできなかった。

この結果の原因としては Mg 髄液濃度の治療領域到達までに約 2 日かかるという問題点、また一方で SAH のグレードが、の重症患者グループにおいては有意に転帰を改善したというサブ解析結果が得られた。

(2) 上記のマグネシウム脳槽内投与の結果を踏まえ、より早期からの DCI への対処、また一般的に治療成績が不良であるグレード、の SAH 患者の治療成績向上を目的とし、また新たに着目したのが飽和水素水の静脈投与である。DCI の要因の一つと考えられる early brain injury は近年の基礎実験において生命予後の不良因子として報告され、また酸化ストレスとの関連が明らかになっている。水素は酸化ストレスの強力な抑制効果を有しておりその利点として、あらゆる体組織に速やかに行きわたり効果を発揮する点や細胞障害性の強いヒドロキシラジカルやペルオキシナイトライトのみを抑制する点である。近年の研究から分子状水素の薬理作用は直接的なフリーラジカル除去の作用のみならず、むしろ NFAT の活性を抑制することにより抗酸化ストレス・抗炎症作用等を有するとの報告がなされており、種々の臓器の虚血再灌流障害の改善作用が報告されている。また当教室においても飽和水素水の脳梗塞に対する治療効果を動物実験、臨床研究で確認している。

(3) 当研究の目的は飽和水素水の経静脈投与による early brain injury の改善効果、およびマグネシウム脳槽内投与による遅発性脳血管攣縮の予防により DCI を抑制し SAH、特に重症患者の転帰を改善し得るかを研究することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 併用療法の安全性の確認

まず飽和水素水経静脈投与、およびマグネシウム脳槽内投与の併用の安全性を確認する目的でラットを用いた基礎実験を行った。

雄性 SD ラット (8 ~ 12 週齢) に対して全身麻酔下に動静脈ライン、直腸温モニター、脳槽ドレーン、頭蓋内圧 (ICP) センサーを留置。

コントロール群では乳酸リンゲル液を脳槽内投与すると同時に低電解質開始輸液を静脈内投与した。Mg 単独投与群では Mg 溶液の脳槽内投与と低電解質開始

輸液の静脈内投与、Mg + H₂ 併用投与群では Mg 溶液の脳槽内投与と飽和水素水 (1.6ppm) の静脈内投与を行った。

投与開始前、開始 30 分後、1 時間後に血液ガスおよび ICP、血圧、体温を測定した後、大脳摘出標本を作製し HE 染色にて組織学的検討を行

った。生理的パラメーターの値はすべて正常範囲内であり、投与後の有意な変動も認めなかった。また各群においてあきらかな組織学的異常所見の出現は認めなかった。以上より、正常およびくも膜下出血モデルラットに対して、マグネシウム溶液脳槽内投与および水素水静脈内投与の併用療法が脳圧や循環系を含む生理的パラメーターに及ぼす影響はないものと結論した。(表1、図1)

(2)比較検討のための最適モデルの作成
次にラットSAHモデルの作成方法および重症度の選別方法の検討をおこなった。

動物を用いた SAH モデルの作成方法はこれまで数種報告されており、代表的なものとして monofilament perforation model や blood injection model が知られている。blood injection method は主に遅発性脳血管攣縮の研究に用いられ、視交叉槽や大後頭槽に自己血を注入することにより SAH と類似した環境を動物モデルに引き起こさせる。しかしこの動物モデルの欠点として脳へのダメージや血管攣縮の程度が比較的軽微であることが知られており、重要な原因として脳血管を直接損傷していないことが考えられている。一方、monofilament perforation method はよりヒトの SAH に近い病態を呈し、重症化することが知られている。

SAH 動物モデルは作成方法に関わらず個体毎の重症度にばらつきがあることが知られている。そのため SAH 発症後の血腫量の評価、monofilament perforation に用いるナイロン糸の径や先端部の形状調整を行い、研究する病態に応じてばらつきを軽減するのが一般的である。特に monofilament perforation method を用いた動物モデルの研究においては、Sugawara らが提唱したくも膜下腔の血腫量を他覚的に評価した Grading system が広く用いられている。しかし脳の摘出後に評価する点、また断頭前の灌流処置の有無による血腫量の増減については Grade の変化等、いくつかの疑問点も残る。

本研究では軽症例の除外方法を検討するため、SAH 発症直後の ICP 上昇に着目し ICP 最大値と生命、機能予後および病態に関する事前研究を行った。

雄性 SD ラット(8~12 週齢)に対して全身麻酔下に動静脈ライン、直腸温モニターを留置した。ICP モニタリングのため、ラットを小動物用脳定位固定装置に腹臥位で固定し、頭頂部を正中切開しハンドドリルにて右頭頂骨に骨窓を開け硬膜外に頭蓋内圧センサーを留置した。ICP モニタリングは術後ラットの自発運動が出現するまで継続した。センサーを留置後ラットの体位を仰臥位に変換し過去文献を参考にくも膜下出血を発症させた。左頸動脈より 4-0 ナイロン糸を頭蓋内内頸動脈に向けて刺入し、前大脳動脈・中大脳動脈分岐部を貫通させくも膜下出血を発症させた。ナイロン糸を抜去後外頸動脈は焼灼凝固し、閉創した。SAH 発症 24 時間後の生存率、および神経症状、brain water content、各種組織学的比較検討を行った。

24 時間後の SAH grade および神経所見

(modified Garcia score)には非常に強い相関関係が見られ、また ICP の最大値をそれぞれ 50mmHg 未満、50~149mmHg、150mmHg で群分けするとそれぞれの群間で生存率、神経所見、brain water content に有意な差が見られた。また組織学的所見では特に海馬 CA-1~2 領域に 8-OHdG 陽性細胞(DNA が酸化ストレス修飾を受けたもの)、アポトーシスの出現度(TUNEL 染色)に差異を認めた。

(グラフ1~3、表2、図2~4)

(3)Mg 脳槽内投与と水素水静脈投与、および併用療法の治療的効果

(2)の結果において SAH 発症時の ICP の最大値が 50mmHg 未満の症例は 24 時間後死亡率は 11.1%、50~149mmHg の症例は 37.1%、150mmHg 以上の症例は 74%となっていた。また 150mmHg 以上の群の死亡例のうち 71%(12/17 例)は SAH 発症後 60 分以内の死亡であったことから重症くも膜下出血症例の抽出条件として ICP 最大値が 50~149mmHg の症例における治療効果を比較検討することが適切と考えた。

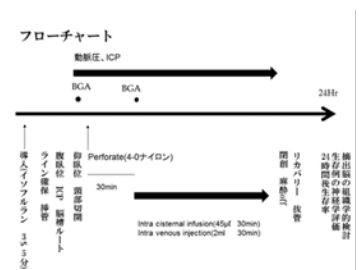
SAH の発症は(2)と同様の方法で行った。

雄性 SD ラット(8~12 週齢)に対して全身麻酔下に動静脈ライン、直腸温モニターを留置した。ICP モニタリングのため、ラットを小動物用脳定位固定装置に腹臥位で固定し、頭頂部を正中切開しハンドドリルにて右頭頂骨に骨窓を開け硬膜外に頭蓋内圧センサーを留置した。この際に後頭骨 - 第一頸椎間の硬膜を切開しラットの後頭槽にシリコンチューブを留置し脳槽内投与ルートとした。ICP モニタリングは術後ラットの自発運動が出現するまで継続した。センサーを留置後ラットの体位を仰臥位に変換し(2)同様に左頸動脈より 4-0 ナイロン糸を頭蓋内内頸動脈に向けて刺入し、前大脳動脈・中大脳動脈分岐部を貫通させくも膜下出血を発症させた。ナイロン糸を抜去後外頸動脈は焼灼凝固し、閉創した。

SAH 発症 30 分後に各投与経路より治療を開始、30 分かけて治療を行い終了後に麻酔を off とした。

(下記)

実験の手順



各群の投与薬剤および容量

本実験のプロトコール

SDラット、雄雄 300-450g	Intra-cisternal infusion 45µl/30min	Intra-venous injection 2ml/30min
コントロール	Ringer(+HCO3)	Ringer
マグネシウム	MgSO4 (5mEq/L)	Ringer
水素	Ringer(+HCO3)	Saturated hydrogen water (1.6ppm)
水素+マグネシウム	MgSO4 (5mEq/L)	Saturated hydrogen water (1.6ppm)
Sham	Ringer(+HCO3)	Ringer

SAH 発症 24 時間後の生存率、および神経症状、brain water content、各種組織学的比較検討を行った。

(4)結果

24 時間後死亡率および神経症状の各群比較水素を使用した群はコントロール群と比較し有意な死亡率の改善を認めた。

またいずれの群もコントロール群と比較し、神経スコアは高い傾向が見られた。(表 3)

組織学的検討では各治療群において酸化ストレスの軽減効果が認められた。

特に水素療法群、併用療法群はマグネシウム群と比較しても酸化ストレスの軽減効果が見られた。また海馬のアポトーシスについても水素を使用した群はコントロールおよびマグネシウム単独使用群と比較し有意に細胞数が減少していた。

乾燥重量法による脳浮腫の比較ではいずれの群もコントロール群と比較し有意に浮腫の抑制が見られた。(図 5~7、グラフ 4~6)

飽和水素水の経静脈投与は酸化ストレスを軽減し、アポトーシスを抑制することにより脳浮腫を含む early brain injury を軽減し 24 時間後生存率を改善したと考える。

今後は各治療の BBB permeability 保護効果および脳血管縮小に与える影響につきさらなる検討を予定している。

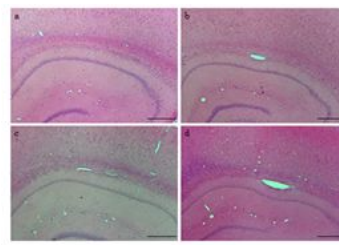
(5)我々の施設では臨床試験でも飽和水素水の経静脈投与およびマグネシウム脳槽内投与の併用につき、SAH の Grade および患者を対象に DCI、Vasospasm の発症の有無を primary endpoint に、mRS および血中バイオマーカーの推移を secondary endpoint として設定した前向き比較介入検討試験を実施している。途中経過ではあるが(2016 年 4 月現在 18 症例登録)、遅発性脳血管縮小の軽減を中心に良好な成績が見られている。(表 4)

4. 研究成果

	Pre	30min	1h
Control			
pH (unit)	7.44±0.02	7.42±0.01	7.41±0.01
PCO ₂ (mmHg)	37.5±1.8	40.3±0.6	41.1±1.2
PO ₂ (mmHg)	223.5±11.8	214.4±20.9	220.2±20.4
Lac (mmol/L)	2.24±0.31	2.03±0.22	1.82±0.27
MAP (mmHg)	102.4±1.7	101.6±2.7	101.2±2.0
ICP (mmHg)	5.4±0.9	7.2±1.3	6.8±1.1
Rectal temperature (°C)	36.52±0.16	36.34±0.14	36.30±0.12
Mg			
pH (unit)	7.44±0.01	7.43±0.01	7.42±0.01
PCO ₂ (mmHg)	38.1±0.5	39.9±1.0	38.8±0.7
PO ₂ (mmHg)	198.5±20.1	219.2±19.2	234.2±13.6
Lac (mmol/L)	2.44±0.19	1.92±0.30	2.04±0.41
MAP (mmHg)	102.5±2.5	102.0±2.1	103.2±2.9
ICP (mmHg)	4.2±1.0	6.2±1.3	5.2±0.7
Rectal temperature (°C)	36.22±0.16	36.24±0.11	36.44±0.16
Mg + H₂			
pH (unit)	7.41±0.02	7.40±0.01	7.41±0.02
PCO ₂ (mmHg)	40.1±1.8	43.0±1.1	42.4±1.7
PO ₂ (mmHg)	191.5±27.4	210.6±20.6	216.6±13.7
Lac (mmol/L)	2.43±0.38	2.10±0.15	1.73±0.17
MAP (mmHg)	102.4±1.5	102.8±2.1	102.4±2.7
ICP (mmHg)	4.6±0.7	7.2±0.4	6.8±0.6
Rectal temperature (°C)	36.62±0.15	36.20±0.13	36.38±0.14
SAH + Mg + H₂			
pH (unit)	7.45±0.01	7.41±0.01	7.41±0.02
PCO ₂ (mmHg)	37.5±1.2	41.9±1.2	40.8±1.6
PO ₂ (mmHg)	216.5±12.9	261.0±9.9	260.4±12.9
Lac (mmol/L)	1.95±0.41	1.96±0.23	2.33±0.36
MAP (mmHg)	102.4±2.3	101.2±2.4	101.6±3.1
ICP (mmHg)	17.0±1.9*	19.6±2.6*	16.6±1.9*
Rectal temperature (°C)	36.35±0.19	36.44±0.19	36.08±0.06

(表 1)

くも膜下出血発症群(SAH)の頭蓋内圧(ICP)以外において、生理的パラメーターは正常範囲内であり、かつ各群間の有意な差は認めなかった。



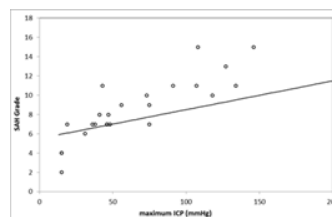
(図 1)

摘出脳の海馬領域組織像(HE)

a:偽手術群 b:Mg 脳槽投与群 c:Mg 脳槽投与、水素水経静脈投与併用軍 d:くも膜下出血群

(H.E. stain, x50, scale bar = 500 μm).

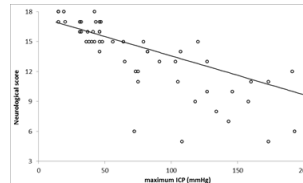
くも膜下出血群ではわずかに神経細胞の脱落、核の縮小・濃縮像を認めた。



(グラフ 1)

頭蓋内圧(ICP)最高値と 24 時間後生存例の神経学的評価(3~18)

非常に強い相関係数を認めた (| r | =0.86)



(グラフ 2)

ICP 最高値と SAH Grade (0~18)

非常に強い相関関係を認めた。(| r | =0.85)

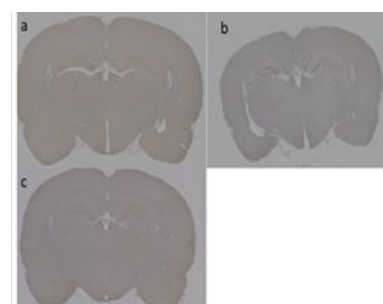
Group	Mortality rate 24hr after SAH induction
Mild (Maximum ICP <50mmHg)	11.1% (3/27)
Moderate ~ Severe (Maximum ICP 50~149mmHg)	37.1% (13/35) * **
Severe (Maximum ICP ≥150mmHg)	74.0% (17/23) * ** ***
Sham	0% (0/20)
Total	31.4% (33/105)

(表 2)

各群と死亡率

(*: p<0.05 vs Sham, **: p<0.05 vs mild, ***: p<0.05 vs moderate ~ severe)

ICP 最高値の Group 毎の 24 時間後死亡率

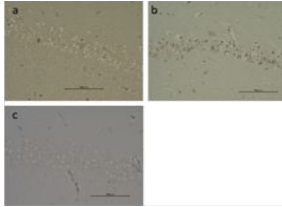


(図 2)

8-OHdG 染色弱拡大

Mild group (a), Moderate ~ Severe group (b), Sham group(c)

SAH 発症ラットは Sham 群と比較し海馬 CA-1 ~ 2 領域に特に陽性細胞が多く見られた。弱拡大では歯状回の領域は Back ground が染色されている

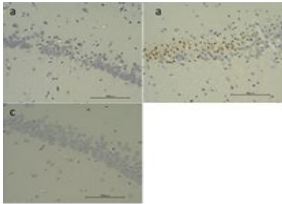


(図 3)

8-OHdG 染色強拡大(×400)

Mild group (a), Moderate ~ Severe group (b), Sham group(c)

偽手術群と比較しくも膜下出血発症群に 8-OHdG 陽性細胞の出現を認める。Moderate ~ Severe 群(b)にはより多くの陽性細胞を認めた。

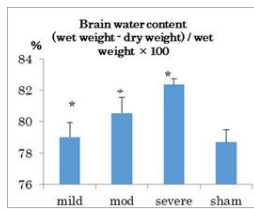


(図 4)

TUNEL staining of the coronal section HPF(×400)

Mild group (a), Moderate ~ Severe group (b), Sham group(c)

偽手術群と比較しくも膜下出血発症群にアポトーシスの出現を認める。Moderate ~ Severe 群(b)にはより多くの陽性細胞を認めた。



(グラフ 3)

脳内水分含有量による脳浮腫の程度の評価重症群であるほど脳浮腫が強いことが確認された。

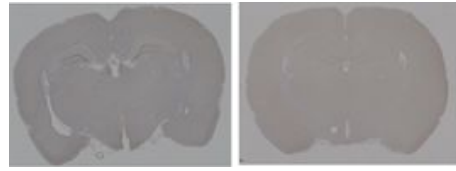
(*: p<0.05 vs Sham, **: p<0.05 vs mild, ***: p<0.05 vs moderate ~ severe)

n(145) (Max ICP)	死亡率(24時間後)	神経学評価(24時間)
コントロール (114±46)	32.5% (13/45)	11.3
水素 (104±41)	11% (4/35) *	14.4
マグネシウム (110±44)	20% (7/35)	12.1
水素 +マグネシウム (100±39)	7% (2/30) *	14.5

* p<0.05 vs control group

(表 3)

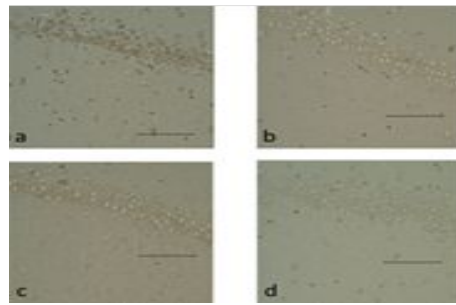
各治療群と 24 時間後死亡率、および生存症例の神経学的評価



(図 5)

8-OHdG 染色弱拡大

水素を使用した症例は海馬 CA-1 ~ 2 の陽性細胞が明らかに減少していた (写真は水素単独使用例)



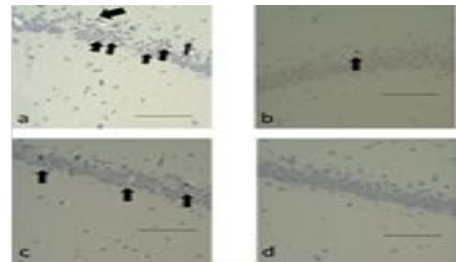
(図 6)

8-OHdG staining of the coronal section HPF(×400)

Scale bar: 100µm

強拡大でも水素使用群はコントロール群と比較し陽性細胞の減少を認めた。

a:コントロール群 b:水素群 c:マグネシウム群 d:併用療法群



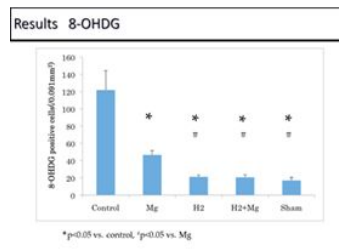
(図 7)

TUNEL staining of the coronal section HPF(×400)

Scale bar: 100µm

同領域の TUNEL 染色

各治療群においてコントロール群と比較しアポトーシスの減少が認められた。

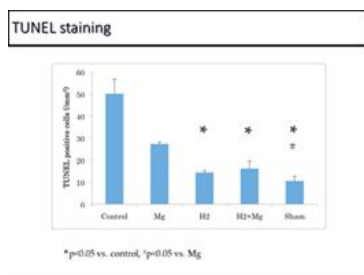


(グラフ 4)

8-OHGD 陽性細胞数 (強視野連続 3 箇所平均を計算)

各治療群、Sham はコントロール群と比較し 8-OHGD 細胞数の減少を認めた。

また水素を使用した群はマグネシウムを使用した群と比較し 8-OHGD 細胞数の減少を認めた。

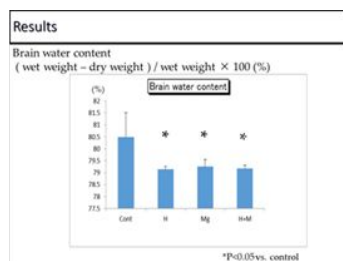


(グラフ 5)

TUNEL 陽性細胞数

水素・併用治療群、Sham はコントロール群と比較しアポトーシスの減少を認めた。

また Sham 群はマグネシウム群と比較しアポトーシスが有意に減少していた。



(グラフ 6)

Brain water content

各治療群ともコントロールと比較し brain edema が軽減していることが確認された。

治療群の群間には有意差は認めなかった。

Group	Age/Sex	Location	Angiographical spasm	DCI	MDA (U/l) (Peak)	S-100B (ug/l) (Peak)	NSE (ng/ml) (Peak)	mRS (9ヶ月後)
Control	69/F	AcomA	Yes	Yes	146	0.3	4.5	3
Control	41/F	MCA	Yes	No	152	<0.15	10.3	3
Control	66/M	AcomA	No	No	80	<0.15	7.7	1
Control	56/F	AcomA	No	No	99	—	12.2	—
Control	73/M	VA-PCA	Yes	No	133	—	16.3	—
Control	54/M	AcomA	—	—	—	—	—	—
Mg	69/F	MCA	No	No	183	0.16	11.5	1
Mg	55/F	ACA	No	No	158	0.31	8.5	4
Mg	65/M	dissection	No	No	158	0.24	12.7	4
Mg	72/F	MCA	No	No	92	—	12.1	2
Mg	55/F	MCA	No	No	90	—	28.8	—
H2+Mg	72/F	AcomA	No	No	116	0.41	21.7	6
H2+Mg	57/M	AcomA	No	No	193	0.18	10.7	1
H2+Mg	75/F	IC	Yes	Yes	159	—	21.6	5
H2+Mg	73/F	MCA	—	—	—	—	—	—
H2+Mg	54/M	dissection	—	—	—	—	—	—

(表 4)

各治療と脳血管攣縮、DCI の出現の有無 Mg 使用症例は発症の低下傾向が見られる。

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 3 件)

(1) 戸村哲、藤井和也、上野英明、富山新太、大谷直樹、長田秀夫、和田孝次郎、森健太郎 マグネシウム溶液脳槽内投与および水素水静脈内投与の併用療法 がラットの生理的パラメーターに及ぼす影響について

防医大誌、査読有、(2014)39(2):96-102

(2) Takeuchi S, Mori K, Arimoto H, Fujii K, Nagatani K, Tomura S, Otani N, Osada H, Wada K

Effects of intravenous infusion of hydrogen-rich fluid combined with intra-cisternal infusion of magnesium sulfate in severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: study protocol for a randomized controlled trial.

BMC Neurology. 査読有、2014 Sep 9;14:176 (3) Yamamoto T, Mori K, Esaki T, Nakao Y, Tokugawa J, Watanabe M

Preventive effect of continuous cisternal irrigation with magnesium sulfate solution on angiographic cerebral vasospasms associated with aneurysmal subarachnoid hemorrhages: a randomized controlled trial.

Journal of Neurosurgery. 査読有、2016Jan;124(1):18-26

(学会発表) (計 4 件)

(1) 竹内誠

重症くも膜下出血患者に対する水素点滴投与及びマグネシウム投与の有用性に関するランダム化比較試験

日本脳卒中学会 スパズムシンポジウム 2015.3.26

(2) 藤井和也

ラットくも膜下出血モデルに対する飽和水素水静脈投与、およびマグネシウム脳槽内灌流の併用療法の効果

日本脳卒中学会 スパズムシンポジウム 2015.3.26

(3) 竹内誠

Proposal of a new therapeutic strategy.

Intravenous infusion of hydrogen-rich fluid combined with intra-cisternal infusion of magnesium sulfate

Vasospasm 2015, Asian Congress of Neurological Surgeons 2015.9.17

(4) 藤井和也

Combination therapy of intravenous hydrogen-rich fluid and intra-cisternal magnesium sulfate. The therapeutic effects in the rodent SAH model.

Vasospasm2015, Asian Congress of Neurological Surgeons 2015.9.17

6. 研究組織

(1)研究代表者

森 健太郎 (MORI, Kentaro)

防衛医科大学校・その他部局等・教授
研究者番号: 30200364

(2)研究分担者

和田 孝次郎 (WADA,kojiro)

防衛医科大学校・その他部局等・准教授
研究者番号: 70649409

大谷 直樹 (OTANI,naoki)

防衛医科大学校・その他部局等・講師
研究者番号: 20573637