

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 23 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591580

研究課題名（和文）血栓溶解剤と血管拡張剤の大槽内注入による脳血管攣縮予防法と治療法

研究課題名（英文）Intrathecal infusion of thrombolytic agent and/or vasodilator from cisterna magna for prevention and therapy of angiospasm

研究代表者

濱田 潤一郎（HAMADA JUN-ICHIRO）

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：40253752

研究成果の概要（和文）：大槽内に留置したマイクロカテーテルから、クモ膜下出血発症 24 時間から 72 時間以内に組織プラスミノゲンアクチベーターを注入する髄腔内血栓溶解療法が脳血管攣縮予防法となり得る。くも膜下出血後の脳血管攣縮治療薬が血管に到達するためには、まず、血栓溶解剤でくも膜下腔の血腫を溶解させることが必要であり、脳血管攣縮治療法としては、血管拡張剤である塩酸ニトロプルシドが最有力であることを動物実験で確認した。

研究成果の概要（英文）：Intrathecal infusion of tissue plasminogen activator between 24 and 72 hours after subarachnoid hemorrhage can prevent the angiospasm. Clearance of subarachnoid hemorrhage by thrombolytic agent is necessary for the vasodilator agent reaching the vascular wall. It is also confirmed that vasodilator agent of SNP is most useful for the therapy of the angiospasm.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：脳神経外科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：大槽、血栓溶解、脳血管攣縮

1. 研究開始当初の背景

クモ膜下出血症例の40%前後に発生する脳血管攣縮は、予後を左右する極めて重要な因子である。脳動脈瘤破裂の再破裂予防としては、開頭しての直達手術が行われてきた。しかし、1997年にGuglielmi detachable coil による脳動脈瘤治療がわが国でも可能とな

り、コイル塞栓術が占める割合が急増してきている。2002年に報告された国際多施設無作為臨床試験（International Subarachnoid Aneurysm Trial）では、開頭クリッピング術に対してのコイル塞栓術の優位性が示され、コイル塞栓術に寄せられる期待は益々大きくなっている。しかし、コイル塞栓術は開頭

を行わないためにクモ膜下血腫の除去が不可能であり、脳血管攣縮の予防ができないという致命的な問題点があると考えられていた。また、血管攣縮の重症度は血管と血腫との接触時間に相関があるとされ、クモ膜下出血発症72時間以内に血腫が除去できなければ、脳血管攣縮が出現するとされている。われわれが考案した溶解療法は、これまで不可能とされていたコイル塞栓術後のクモ膜下出血溶解を可能とした独創的な治療法であり、クモ膜下出血発症24時間以内に大槽部からUKを注入すれば脳血管攣縮をほぼ確実に予防できるということも確認した。しかし、クモ膜下出血発症24時間以降のUK注入では確実に予防ができないことも判明した(Stroke, 2001, 2005)。そこで、UKより選択的な血腫溶解作用を示すt-PAを注入すれば、より早期にクモ膜下腔の血腫溶解が可能となり、クモ膜下出血発症24時間以降72時間以内の注入でも脳血管攣縮の予防がより確実に可能になると予想される。もし、クモ膜下出血発症72時間以内のt-PA注入が施行できなかつたり、注入しても脳血管攣縮が出現した場合に、大槽内へのRho-kinase活性抑制剤(EPA-Na)、フリーラジカルスカベンジャー(FRS)、NO放出薬(SNP)の単独髄腔内1回注入もしくは各薬剤の組み合わせ1回注入による髄腔内灌流療法の血管拡張効果を経時的に検討し、安全かつ有効な**脳血管攣縮の治療法**となり得るかどうかを動物実験で検証し、脳血管攣縮に対する**次世代の予防法と治療法**を開発しようとした。そうすることで脳血管攣縮の予防と治療がより効果的に可能となれば、開頭術なしに破裂脳動脈瘤の治療が安全で簡単に行なえ、転帰の大幅な改善が得られるばかりではなく、入院期間の短縮、抗生物質を含む種々の薬剤が不要となり、医療費の大幅な削減が可能となり、患者負担は大きく軽減し、破裂脳動脈瘤治療の大変革を期待できるという点で大きな意義があるものと考えられた。

2. 研究の目的

(1)クモ膜下出血発症24時間以降72時間以内の注入でも脳血管攣縮の確実な予防が可能かどうか。もし、クモ膜下出血発症72時間以内のt-PA注入が施行できなかつたり、注入しても脳血管攣縮が出現した場合に、

(2)大槽内へのRho-kinase活性抑制剤、フリーラジカルスカベンジャー、NO放出薬の単独髄腔内1回注入もしくは各薬剤の組み合わせ1回注入による髄腔内灌流療法の血管

拡張効果を経時的に検討し、安全かつ有効な脳血管攣縮の治療法となり得るかどうかを動物実験で検証し、脳血管攣縮に対する次世代の予防法と治療法を開発する。

われわれが開発した大槽内にマイクロカテーテルを留置するという方法を用いて、脳血管攣縮の予防と治療がより効果的に可能となれば、開頭術なしに破裂脳動脈瘤の治療が安全で簡単に行なえ、転帰の大幅な改善が得られるばかりではなく、入院期間の短縮、抗生物質を含む種々の薬剤が不要となり、医療費の大幅な削減が可能となり、患者負担は大きく軽減すると考えられる。従って、破裂脳動脈瘤治療の大変革を期待できるという点で大きな意義があるものと考えられた。

3. 研究の方法

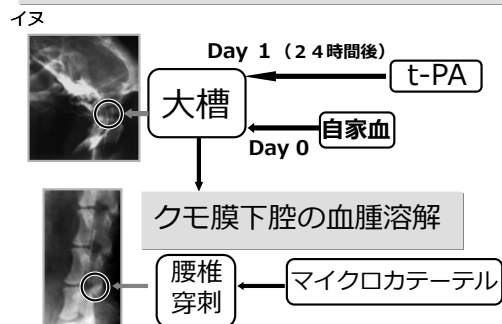
基本的なイヌ・クモ膜下出血モデルの作成および大槽からの薬物注入は、われわれが開発した方法(AJNR, 2003)で行う。また、脳血管攣縮の程度は経時的に脳底動脈をDSA装置で撮影し、その動脈径を測定した。

(1)2010年度

①イヌ・クモ膜下出血モデルの作成と t-PA の注入

自家血注入して36、48、60、72時間後に腹側大槽に留置したマイクロカテーテルからt-PA(生食2ml, 0.6mg/Kg)(各群3頭)を20分で注入する。尚、コントロール群(各2頭)は生食2mlのみの注入とする。

図1. クモ膜下出血モデル作成・t-PA注入による予防法



②脳底動脈撮影による動脈径の経時的観察

自家血注入後、4日目、7日目、10日目、14日目に脳底動脈撮影を行い、経時的な血管径の変化を観察する。血管径の測定は脳底動脈の、a) 起始部より1cm遠位部、b) 全長の間中点、c) 終了部より1cm近位部の3箇所を測定部位として行う。撮影距離は80cmとする。

③脳底動脈の組織学的検討

血液注入後14日目の血管撮影後、計12頭をペントバルビタール(50mg/kg)の静脈内投与により死亡させる。開頭脳摘出を行い、摘出

脳をホルマリン溶液に一週間程度浸して固定を行った後、脳底動脈を取り外し、これをパラフィン包埋する。4.5 μm厚切片を作成し、elastica van Gieson染色で染めた後、特に

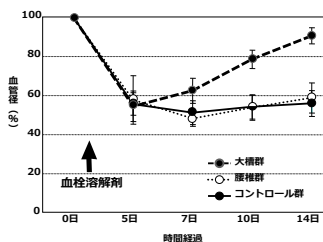
- ①内皮の状態、
- ②内膜・中膜の肥厚の程度、
- ③内弾性板の蛇行の程度に注目して観察する。

これらの結果は病理標本では常に観察する。

(2)2011 年度

未治療の場合、自家血注入7日後が最も血管径が細くなることはこれまでの動物実験で実証済みであった（下図）。

図1. 血栓溶解剤注入後の脳底動脈径の経時的変化



そこで、自家血注入7日後に Rho-kinase 活性抑制剤、フリーラジカルスカベンジャー、NO 放出薬を大槽に注入する髄腔内灌流療法が脳血管攣縮治療法となり得るかどうかを検証した（下図）。各々の薬剤は経口薬、静注薬として臨床で用いられ、その安全性は確立している。

図1. 注入薬剤の血管拡張機序

1. EPA-Na (エイコサペンタ酸)

Rho-kinase 活性抑制剤

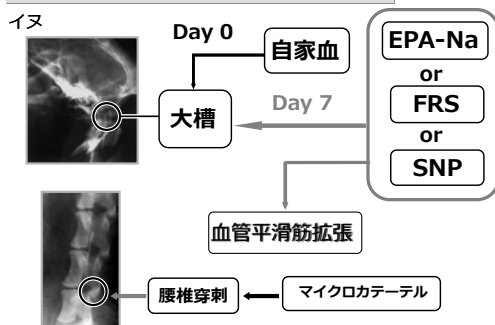
2. FRS (エダラポン)

OHスカベンジャー

3. SNP (塩酸ニトロプルシド)

NO 放出薬

図1. EPA-Na, FRS or SNP 注入による治療法



(3)2012 年度

SNP は強力な血管拡張作用薬であり、攣縮血管を拡張させることは明白であるが、正常血管がより顕著に拡張し、盗血現象が発生することで脳虚血が増悪する危険性がある。従って、より低濃度での注入が望ましい。そこで、前年度の 1/10 の濃度である 0.1mg、0.2mg での注入を行い、EPA-Na+SNP もしくは FRS+SNP のいずれの組み合わせが脳血管攣縮治療法として効果があるかを検討した。さらに EPA-Na+FRS の組み合わせでも検討を行う予定であった。

4. 研究成果

大槽内に留置したマイクロカテーテルから、クモ膜下出血発症 24 時間から 72 時間以内に組織プラスミノゲンアクチベーターを注入する髄腔内血栓溶解療法が脳血管攣縮予防法となり得ることを確認した。くも膜下出血後の脳血管攣縮治療薬が血管に到達するためには、まず、血栓溶解剤でくも膜下腔の血腫を溶解させることが必要であり、血腫の溶解なしには、有効濃度の薬物が血管周囲に到達しないこと判明したことは非常に画期的検証であった。また、脳血管攣縮治療法としては、単独の血管拡張剤では塩酸ニトロプルシド(SNP)が最有力であることが確認されたことも画期的であった。さらに濃度を下げても(0.1mg、0.2mg での注入)脳血管攣縮予防法としての有効性に有意差がないことが判明した。EPA-Na+SNP、FRS+SNP もしくは EPA-Na+FRS の組み合わせた薬物注入で実験を行い、最適の組み合わせを検討する予定であったが、血管撮影装置の故障・保守や時間的な制限がありこれらの実験までは達成できなかったのは残念であった。

今後は、EPA-Na+SNP、FRS+SNP もしくは EPA-Na+FRS の組み合わせた薬物注入で実験を行い、最適の組み合わせを見出した上で、NO 放出薬である SNP 単独注入と比較し、脳血管攣縮治療法として、どちらがより効果的であるかを検証したい。また、その時点で、特許申請を行い、初期の目的である臨床応用を行い、破裂脳動脈瘤治療の大変革を期待したい。

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)

[学会発表] (計 1 件)

①上出智也、瀧田潤一郎, 過去 11 年間の症候性脳血管攣縮の出現頻度と治療成績, 第 29 回

スパズム・シンポジウム, 2013年3月21日,
グランドプリンスホテル新高輪 (東京)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

濱田 潤一郎 (HAMADA JUN-ICHIRO)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号: 40253752