

脳卒中診療に対する基礎研究から臨床研究までの包括的取り組み

(Comprehensive management of basic research and clinical research for stroke care)

弘前大学大学院医学研究科脳神経外科学講座
嶋村 則人

はじめに

脳血管疾患による死亡率は減少傾向で、平成23年度からは全死因の第4位になっている。しかしながら、青森県は脳血管疾患の死亡率減少が無く、死因の第3位のままである。また、脳血管疾患の総患者数は124万人で青森県の人口に匹敵し、国民100人に一人の患者様が後遺症などで苦しんでいる。脳血管疾患の中では脳梗塞が75%で最多であり、治療改善により恩恵を受ける患者様の実数が多くなる。くも膜下出血は脳血管疾患の中で3%と少ないが、若年発症も多く、完治せしめると社会復帰が可能であるため、治療改善は社会的利益が大きい。

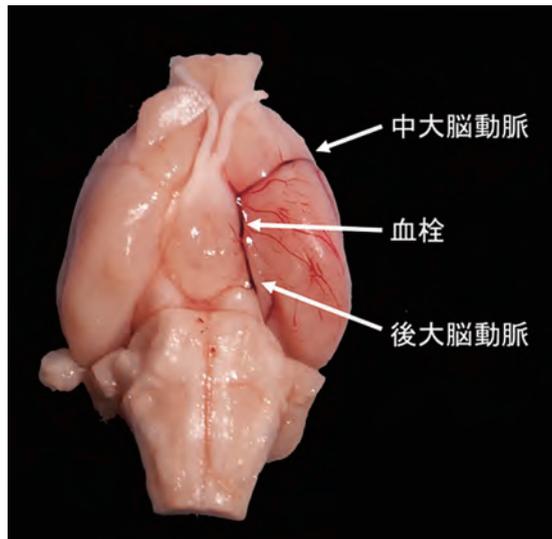
臨床での疑問を基礎研究へ投影し、基礎研究の成果を臨床へ結びつけていく「臨床と基礎の循環」という視点から「脳卒中診療に対する基礎研究から臨床研究までの包括的取り組み」を研究テーマとした。

概要

脳虚血基礎研究としてラット脳梗塞モデル（外頸動脈から塞栓子を挿入し、中大脳動脈起始部を一時的に閉塞する）が広く用いられているが、従来の脳梗塞作成成功率は60%程度であり、効率が悪かった。シリコンコート40ナイロン糸を用いると脳梗塞作成率がほぼ100%となり、梗塞体積は40ナイロン糸の3倍に至った¹。同時に、従来のラット神経学的評価を改善し、Beam walking testが有用であることを示した。この実験モデルを用いて、一過性中大脳動脈閉塞前後に細胞間接着因子であるインテグリン α V β 3の阻害剤を投与すると、1. フィブリノーゲン阻害による微小循環の温存 2. Flk-1 receptorとFAKの活性化が阻害され血管内皮増殖因子（VEGF）発現が抑制 3. 脳梗塞域減少、脳浮腫軽減、神経脱落症状の軽減が成される事を示した²。次に、実臨床に近づけるため、2時間の中大脳動脈一時閉塞を行い、同薬を再灌流1時間後に投与したところ、脳梗塞周囲のペナンプラ領域への炎症細胞浸潤が抑制され、VEGF由来の血液脳関門破壊が軽減した。脳浮腫、脳梗塞体積ともに軽減し、神経学的改善が有意であった。

次に、従来のラット脳梗塞モデルでは外頸動脈や翼口蓋動脈の切断が必須であり、咀嚼運動障害が不可避であった。頸部動脈を温存するため、「脳血管内治療手技」を応用し経大腿動脈的にマイクロガイドワイヤーを内頸動脈へ進め、中大脳動脈を閉塞する新規ラット脳梗塞モデルを確立した。

さらに、近年の高齢化に伴い増加している心原性脳塞栓症の薬剤治療の改善を試みている。まず、定量的自家動脈血血栓を用いたヒト脳塞栓症と同様の病態のモデルを確立した³。大腿動脈から採血した150 μ lにトロンビン10U/50 μ lを混合し、30分間静地する。血栓を4Fr 栄養管へ吸い取り、3 cmに切り分ける。ラット左頸動脈へ留置した24ゲージ留置針から1 cm（体積7.2 mm³）を内頸動脈へ挿入すると中大脳動脈および後大脳動脈領域に広範な脳梗塞を作成する事ができる（下図）。現在、脳塞栓症治療に用いられているt-PA（組織プラスミノゲン活性化剤）は強力な血栓溶解作用と共に、血液脳関門を傷害するため、神経毒性や出血性合併症がある。このような副作用を軽減した新たな治療薬を検討するため、黄色ブドウ球菌由来で血栓溶解作用のあるスタフィロキナーゼ（SAK）の効用について検討している。（平成23年～25年度 科学研究費課題番号23592082、平成26年～28年度 科学研究費課題番号26462149）。



ラット脳塞栓モデル大脳を腹側から観察

臨床研究の面では、脳機能温存への対応の観点から低侵襲性を追求し、開頭術を行わない脳血管内手術を積極的に導入している。特に、高齢者くも膜下出血の治療においては、可能な限り脳動脈瘤コイル塞栓術を行い、可及的早期に離床を行う事で認知症が回避され転帰改善が図られる事を示した⁴。一方、くも膜下出血後の続発症である脳血管攣縮に対する予防的な血管拡張薬局所動脈内投与は、非攣縮血管へ薬剤が流れ込み攣縮血管への血流量を減少させ、医原性に攣縮を悪化させる可能性がある事を報告し、自らの診療を客観的に評価している。

さらに、未破裂脳動脈瘤のコイル塞栓術では、術中の血栓性合併症予防のために術前抗血小板投与が行われるが、破裂瘤のコイル塞栓術では出血リスクのため術前抗血小板剤投与は行われていなかった。しかしながら、くも膜下出血発症直後は反応性の血液凝固亢進が生じており、急性期破裂脳動脈瘤塞栓術は塞栓性合併症を生じる可能性が高い。そこで、破裂急性期でも抗血小板剤を充分量投与しても出血性合併症が増加する事は無く、虚血性合併症を強力に予防出来ることを示した⁵。昨今の治療機器の発達により、頭蓋内動脈へもステント留置が成されるようになり、術前抗血小板剤投与は重要性を増している。海外からは我々の報告を支持する文献報告が増加傾向にあり、治療の発展に寄与することが出来たと思われる。

将来への展望

現在、進行中のプロジェクトは

1. SAKによる革新的脳塞栓症治療方法の樹立：新規薬剤や複数の薬剤を用いて、血栓溶解と脳保護を両立させる治療法の検討を行っている。
2. 多能性幹細胞の MUSE 細胞 (Multilineage-differentiateing Stress Enduring) を用いた脳出血マウス共同研究：MUSE 細胞が生着し神経系細胞へ分化する事、PBS投与群よりも神経機能の回復が著明に優れている事が判明している。

である。それぞれにおいて成果を得つつあり、研究を重ねている。

謝辞

これまでの研究を指導して下さった大熊洋揮教授、鈴木重晴名誉教授、John Zhang 教授を始め、協力していただいた全ての方々に深謝いたします。

References

- 1) Shimamura N, Matchett G, Tsubokawa T, Ohkumad H, Zhang J. Comparison of silicon-coated nylon suture to plain nylon suture in the rat middle cerebral artery occlusion model. *J Neurosci Methods* 2006;156:161-165.
- 2) Shimamura N, Matchett G, Yatsushige H, Calvert JW, Ohkuma H, Zhang J. Inhibition of integrin $\alpha\beta3$ ameliorates focal cerebral ischemic damage in the rat middle cerebral artery occlusion model. *Stroke* 2006;37:1902-1909.
- 3) Shimamura N, Matsuda N, Kakuta K, Narita A, Ohkuma H. A model of rat embolic cerebral infarction with a quantifiable, autologous arterial blood clot. *Transl Stroke Res*. 2013;4:564-570.
- 4) Shimamura N, Matsuda N, Satou J, Nakano T, Ohkuma H. Early ambulation produces favorable outcome and nondemential state in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients older than 70 years of age. *World Neurosurg*. 2014;81:330-334.
- 5) Shimamura N, Naraoka M, Matsuda N, Ohkuma H. Safety of preprocedural antiplatelet medication in coil embolization of ruptured cerebral aneurysms at the acute stage. *Interv Neuroradiol*. 2014;20:413-417.