

厚生労働科学研究委託費（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業）

委託業務成果報告（総括・業務項目）

「経脳室および経動脈冷却灌流による局所低脳温療法の臨床応用」に関する研究

担当責任者 笠原 正典 北海道大学 医学部長

研究要旨

本研究は、主幹動脈閉塞による重症脳虚血に対する血管内血栓除去治療において、再開通後の脳虚血再灌流傷害を防ぐために、我々が考案した“経脳室および経動脈冷却灌流による局所脳低温療法”を施行し、その効果を検討するものである。現在、安全性検討のための探索的研究を施行中であるが、症例の蓄積が進んでいない。このため、症例数の増加の目的で、適応基準と治療方式の一部改変を図り、症例の蓄積と研究の進行を図っている段階である。

鑑谷武雄 北海道大学脳神経外科 助教

A. 研究目的

脳卒中は、本邦において死因の第4位、また要介護となる原因疾患の第1位であり、その急性期治療法の確立は国民の健康・福祉において重要な課題である。この中で、重症の脳梗塞の急性期治療において、虚血再灌流傷害が患者の状態悪化につながるものが少なくない。本研究は、この虚血再灌流傷害を防ぐために、新たな脳保護治療を開発することを目的としたものである。

主幹動脈閉塞を伴う重症脳虚血症例において、血管内血栓除去治療が行われ、血管再開通率は7～8割と高いが、その一方で予後不良例が少なくない。これは再開通が得られても虚血再灌流傷害によって脳浮腫、出血性梗塞が生じるためである。実験的には低体温治療が虚血再灌流傷害に対して有効であることが知られている。実験モデルでは、34℃以下の全身低体温治療により

40%を超える梗塞体積縮小効果があり、その脳保護効果は非常に強力である。しかしながら、臨床での全身低体温治療は、人工呼吸での麻酔管理が必要であり、また肺炎等の重篤な合併症のため脳梗塞の治療としては普及していない。

そこで、全身ではなく脳局所のみを内部より低温化することでこれらの問題点を解決しようというのが今回の研究のコンセプトである。我々の研究グループでは、基礎研究としてラット脳虚血再灌流モデルにおいて、再開通動脈より経動脈冷却灌流を行い、梗塞体積が1/3に縮小し、微小血管領域での炎症反応が抑制されるという実験結果を得ている。

この結果を基に、我々は新たな治療法として、“経脳室および経動脈冷却灌流による局所脳低温療法”を考案した。本研究では、この新規の脳保護療法の安全性、有効性を確認しながら、重症脳梗塞に対する新たな治療戦略になるように臨床応用のための道

筋をつけることを目的としている。

B、研究方法

本研究では、北海道大学脳神経外科に搬送され入院となる急性期脳梗塞患者を対象として、血管内治療に局所低脳温治療を併用して治療し、その安全性、有効性を検討する方法を取った。研究分担者は医療チームを組んで血管治療、局所低脳温治療を分担して施行し、結果判定までを行い、研究代表者は全ての治療の総指揮をとり、データの解析を含め研究の統括を行う。

本研究の症例の選択基準としては、年齢が20歳から85歳、tPA静脈内投与治療が非適応であり、8時間以内に血管内血栓除去治療を行い得る患者、内頸動脈系主幹動脈閉塞（内頸動脈閉塞、または中大脳動脈起始部閉塞）による重症脳虚血（意識障害 Japan Coma Scale II-10以上、片麻痺を認める）があり、血管内血栓除去治療を必要とする患者、本研究への参加に当たり十分な説明を受けて十分な理解の上、自由意思による文書同意が本人又は家族より得られた患者、とする。同意を取得した後、以下の3つの治療手技、(1)経脳室冷却灌流、(2)血管内手技による血栓除去、(3)経動脈冷却灌流、を順次施行する。

各手技の内容は以下の通りである。(1)経脳室冷却灌流・・・静脈・局所麻酔下に虚血側前頭部に頭蓋穿頭を行い、側脳室内にダブルルーメンチューブを挿入、併せて硬膜下に頭蓋内圧・温度センサーを挿入する。ダブルルーメンチューブの片方より冷却恒温槽にて10℃に冷却した人工髄液を灌流し、33台の脳温を維持する。他方よりドレナージ回路を介して一定の圧（10～

15cmH₂O）で髄液を排出する。(2)血管内手技による血栓除去・・・血管内血栓除去治療については血管内治療専門医がPenumbra Systemを用いて血栓除去を行う。(3)経動脈冷却灌流・・・血管内治療により再開通が得られた動脈にマイクロカテーテルを留置し、冷却恒温槽にて10℃に冷却した電解質輸液を最大10ml/minで1時間投与する。経動脈冷却灌流中はこちらでの冷却を優先し、経脳室冷却灌流はそれで33台に達しない時に補助的に利用する。

手術室での処置後は病室に移動し、経脳室冷却灌流により33台の局所低脳温治療を48時間維持する。48時間後、脳室内チューブを抜去し、局所低脳温治療を終了する。その後は通常の脳梗塞治療を継続して行う。

最終的な治療効果の判定として、主要評価項目は、1ヶ月後、3ヶ月後の患者予後をもdified Rankin scaleで評価する。また、副次的評価項目は、治療後1週間の急性期の症状重症度、画像所見を使用する。

まず、安全性を検討する探索的研究は北大病院の自主臨床研究審査会の承認を受けて、既に実施しており、これを継続する事とした（資料1として研究実施計画書あり）。

効果判定のための臨床試験については、その基本デザインは血管内治療単独で治療した群と血管内治療に局所低脳温治療を併用して治療した群を比較することにした。このような介入試験においては、ランダム化での検討がベストであるが、今回の研究の対象となる症例数は必ずしも多くなく、当施設において適応基準を満たす症例が年間10例あるかどうかであり、ランダム化のための症例数の確保が困難である。このため、

ヒストリカルデータと比較することで有効性を判断するオープン・非ランダム化・シングルアームの介入試験を予定している。本研究の研究期間は2年間と設定しており、目標症例数は総計20例としている(年間10例の見込みとして)。この目標症例数は当科での過去の血管内治療単独で治療されたヒストリカルデータの症例数と一致する数字である。

(倫理面への配慮)

本研究においては患者同意説明書を用意し、十分なインフォームド・コンセントを行った後、患者家族の自由意思に基づいて研究への参加を判断していただく。また、さらに本研究の実施に当たっては北海道大学病院の自主臨床研究審査会での審査承認を受ける。

C、研究結果

平成26年7月に探索的研究の第1例目の治療を施行した段階で、当初の治療プロトコールに改善すべき点を認め、以下のようなプロトコールの改変をまず行った。

血管内治療と頭蓋穿頭ドレナージ挿入術の施行する順序であるが、当初、頭蓋穿頭ドレナージ挿入術を先に行う事としていた。しかし、実際の手術では挿入術終了までに30分以上の時間を要した。このため、脳保護の観点からは、血管内治療を優先して行う方が望ましいと判断し、治療の順序を逆にすることとした。

経動脈冷却灌流においては、マイクロカテーテルを使用して冷却輸液を投与したが、予定した流量が維持できなかった。今後はある程度の内径の大きさのあるカテーテルを使用すべきであることが分かった。

頭蓋穿頭ドレナージ術においては、金属タップ針で穿刺後にその穿刺ルートに沿ってチューブを挿入する通常の方法で行ったが、冷却灌流の途中でチューブからの流入・流出が不良となってしまった。これは、チューブ(ダブルルーメン)の材質が柔らかく、穿刺ルートに沿ってチューブがうまく進まなかったことが考えられた。今後は外筒型のイントロデューサーを利用してチューブを挿入することとした。

この1例目の治療内容とその結果については、研究実施計画において設置している効果安全評価委員会に報告し、治療の安全性について問題なしとの評価を受け、委員会から研究継続の認可をいただいた。

しかし、その後、適応基準を満たす症例が大学病院に搬入されずにおり、探索的臨床研究の症例数確保が困難な状態が続き、当初の研究計画の期間内達成が難しい状況となった。この症例数が少ない理由としては、急性期脳梗塞でtPA治療の適応時間が3時間より4.5時間に延長されたことで、tPA治療の非適応例が少なくなっていること、また大学病院1施設だけでは症例数に限りがあることが主な原因と考えられた。

このため、症例数を増加できるように研究計画を見直し、実施完遂が可能となる様に修正を加えた。変更の主な点は、(1)症例適応基準を拡大して、tPA治療施行の有無を問わず(tPA非適応症例、tPA適応症例とも併せて)血管内治療を行う症例とすること、(2)実施施設を大学以外の関連施設にも広げること、(3)実施期間を2年から3年間にすること、である。

新たに設定し直した研究目的は、「主幹動

脈閉塞による重症脳虚血に対して tPA 治療の適応・施行の有無を問わず、血管内血栓除去治療を行う症例において、再開通後の脳虚血再灌流傷害を防ぐために、我々が考案した“経動脈、および経脳室冷却灌流による局所脳低温療法”を施行し、この新規の脳保護療法の治療効果を検討すること」とした。すなわち、従来の研究計画に沿った治療「tPA 非施行症例に血管内治療と併せて経動脈冷却灌流 + 経脳室冷却灌流を行う治療 (COOL IVR 治療と略称)」に、今回、新たに「tPA 治療施行後に血管内治療と併せて経動脈冷却灌流のみを行う治療 (tPA COOL IVR 治療と略称)」を追加することとした。

現在、tPA COOL IVR 治療について、COOL IVR 治療と同様に、安全性を検討するための探索的研究について、北海道大学の自主臨床研究審査会の審査を受ける準備をしている段階である(資料 2 として研究実施計画書あり)。この審査を終了した段階で、今年度から平成 27 年度(当該年度)にかけてこの tPA COOL IVR 治療についての探索的研究が追加施行する。探索的研究の症例数は tPA COOL IVR 治療は 7 例、COOL IVR 治療は 6 例(1 例終了)である。症例数を増加させるための実施施設の増加については、tPA COOL IVR 治療は 3~5 施設を予定している。一方、COOL IVR 治療は 1~2 施設を予定している。

D、考察

上述のように、現在までのところ、当初の研究計画に照らした本研究事業の進捗状況は患者登録の点で芳しくはなく、適応基準を変更し、研究実施施設を増加する事に

より、研究実施完遂が可能となる計画に修正した。今後の見通しとして、tPA COOL IVR 治療の方が症例の集積は容易と考えられ、こちらが先に安全性検討の探索的研究は終了すると思われる。27 年度の早い段階で tPA COOL IVR 治療の探索的研究を終了させ、有効性判定のための介入研究(研究期間としては 2 年間)に移行したいと考えている。有効性判定については過去のヒストリカルデータと比較する予定で、tPA COOL IVR 治療は 20 例、COOL IVR 治療は 10 例、総計 30 例を目標として行う予定である。

E、結論

本研究についてはいまだ結論と呼べる結果はない。しかし、今回我々が考案した局所低脳温治療は手技的には脳神経外科の施設であればどこでも出来得る比較的な簡便な治療法といえる。よって、本研究で良い結果が得られれば、本治療が広く普及していく可能性は高い。将来的には多施設共同研究を施行することでエビデンスレベルを高めていき、最終的には「脳卒中治療ガイドライン」に記載されるような治療法として、重症脳梗塞治療の中で中心的な治療として確立されることを期待している。

G、研究発表

上記のような研究計画の練り直しをした状況もあり、今のところ、本研究の進捗に伴う論文・学会発表はない。

H、知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

現状ではない。

