

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-523349

(P2013-523349A)

(43) 公表日 平成25年6月17日(2013.6.17)

(51) Int.Cl.

**A 61 B 17/12 (2006.01)**

F 1

A 61 B 17/12

テーマコード(参考)

4 C 1 6 O

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁)

(21) 出願番号 特願2013-503975 (P2013-503975)  
 (86) (22) 出願日 平成23年4月8日 (2011.4.8)  
 (85) 翻訳文提出日 平成24年11月30日 (2012.11.30)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/031674  
 (87) 国際公開番号 WO2011/127341  
 (87) 国際公開日 平成23年10月13日 (2011.10.13)  
 (31) 優先権主張番号 61/322,070  
 (32) 優先日 平成22年4月8日 (2010.4.8)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 501181075  
 ザ・ホスピタル・フォー・シック・チルド  
 レン  
 THE HOSPITAL FOR SICK  
 CHILDREN  
 カナダ、エム5ジー・1エックス8、オン  
 タリオ、トロント、ユニバーシティ・アベ  
 ニュー555番  
 (74) 代理人 100068755  
 弁理士 恩田 博宣  
 (74) 代理人 100105957  
 弁理士 恩田 誠  
 (74) 代理人 100142907  
 弁理士 本田 淳

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】外傷性損傷に対する遠隔虚血コンディショニングの使用

## (57) 【要約】

本発明は、虚血コンディショニングの使用により外傷性損傷を低減する方法を提供する。  
 。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

外傷に起因する身体の細胞、組織、または臓器の損傷を低減または予防する方法であつて、

外傷前、外傷中、および外傷後の少なくとも 1 つにおいて、単独の遠隔虚血コンディショニング療法（R I C 療法）または反復遠隔虚血コンディショニング療法（反復 R I C 療法）を対象に行うこと、  
を含む方法。

**【請求項 2】**

外傷を受ける対象を処置する方法であつて、

外傷中および外傷後の少なくとも一方において、単独の遠隔虚血コンディショニング療法（R I C 療法）または反復遠隔虚血コンディショニング療法（反復 R I C 療法）を対象に行うこと、  
を含む方法。

**【請求項 3】**

外傷を受ける、または受ける可能性がある対象に、単独の遠隔虚血コンディショニング療法（R I C 療法）または反復遠隔虚血コンディショニング療法（反復 R I C 療法）を行うこと、  
を含む方法であつて、1 回以上の R I C 療法が、外傷前、外傷中、および外傷後の少なくとも 1 つにおいて行われる方法。

**【請求項 4】**

反復 R I C 療法が、1 日で行われる 2 回以上の R I C 療法を含む、  
請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 5】**

反復 R I C 療法が、1 日で行われる 2 回、3 回、4 回または 5 回の R I C 療法を含む、  
請求項 4 に記載の方法。

**【請求項 6】**

反復 R I C 療法が、2 日以上で 1 回以上の R I C 療法を含む、  
請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 7】**

少なくとも 1 回の R I C 療法が、前記外傷の 30 分以内または 1 時間以内に行われる、  
請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 8】**

反復 R I C 療法が、1 ヶ月間毎日行われる 1 回以上の R I C 療法を含む、  
請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 9】**

前記 R I C 療法が前記外傷の前に行われる、  
請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記 R I C 療法が前記外傷の前後に行われる、  
請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 11】**

前記 R I C 療法が前記外傷前、前記外傷中、および前記外傷後に行われる、  
請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 12】**

前記 R I C 療法が前記外傷中および前記外傷後に行われる、  
請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 13】**

前記 R I C 療法が前記外傷後に行われる、  
請求項 8 に記載の方法。

10

20

30

40

50

**【請求項 1 4】**

前記対象がヒトである、  
請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 1 5】**

少なくとも 1 回の R I C 療法が少なくとも 4 サイクルを含み、各サイクルが閉塞と再灌流とを含む、

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 1 6】**

少なくとも 1 回の R I C 療法が、5 分間の閉塞と 5 分間の再灌流のサイクルを 1 サイクル以上含む、

10

請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 1 7】**

少なくとも 1 回の R I C 療法が少なくとも 4 サイクルを含み、各サイクルが超収縮期血圧と再灌流とを含む、

請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 1 8】**

少なくとも 1 回の R I C 療法が、約 5 分間の超収縮期血圧と約 5 分間の再灌流のサイクルを 1 サイクル以上含む、

20

請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 1 9】**

前記超収縮期血圧が、収縮期血圧より少なくとも 1 5 m m H g 高い圧力である、

請求項 1 7 または 1 8 に記載の方法。

**【請求項 2 0】**

前記超収縮期血圧が約 2 0 0 m m H g の圧力である、

請求項 1 7 または 1 8 に記載の方法。

**【請求項 2 1】**

反復 R I C 療法が同じ部位で行われる、

請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 2 2】**

反復 R I C 療法が上肢で行われる、

30

請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 2 3】**

反復 R I C 療法が下肢で行われる、

請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 2 4】**

前記対象は循環血液量が減少している、

請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 2 5】**

前記対象が低血圧である、

請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

**【請求項 2 6】**

外傷に起因する身体の細胞、組織、または臓器の損傷を低減または予防する方法であつて、

外傷前、外傷中、および外傷後の少なくとも 1 つにおいて、対象に、遠隔血流閉塞とそれに続く再灌流のサイクルを 1 サイクル以上行うこととを含む方法。

**【請求項 2 7】**

外傷を受ける対象を処置する方法であつて、

外傷中および外傷後の少なくとも一方において、前記対象に、遠隔血流閉塞とそれに続く再灌流のサイクルを 1 サイクル以上行うこと、  
を含む方法。

50

**【請求項 2 8】**

外傷を受ける、または受ける可能性がある対象に、遠隔血流閉塞とそれに続く再灌流のサイクルを 1 サイクル以上行うこと、

を含む方法であって、前記 1 サイクル以上が、外傷前、外傷中、および外傷後の少なくとも 1 つにおいて行われる方法。

**【請求項 2 9】**

前記対象は循環血液量が減少しているおよび／または低血圧である、

請求項 2 6 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 3 0】**

前記遠隔血流閉塞および再灌流が、1 つ以上の下肢および／または上肢で行われる、

10

請求項 2 6 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】**

本発明は、外傷性損傷に対する遠隔虚血コンディショニングの使用に関する。

**【背景技術】****【0 0 0 2】**

外傷性損傷は、小児および青年の主な死因の 1 つである。さらに、それは医療費のかなりの部分を占める。外傷は、一般に、典型的には転倒、自動車事故、家庭内での事故または労災で、および戦闘で起こり得るような鈍的な外力 (blunt force) により生じる重度の身体損傷または傷害を指す。外傷性損傷は、このような損傷の影響を予防するまたは少なくするために、即時に処置されなければならない。しかし、少なくとも外傷性損傷の急性期に有用であることが知られている介入および／または療法の多くは、常に使用可能であるとは限らない。

20

**【図面の簡単な説明】****【0 0 0 3】**

【図 1】対象の肢の周囲で縮径するように構成された空気で膨張可能なカフを備える、遠隔虚血コンディショニングシステムの一実施形態の概略図。

【図 2】RIC システムの動作スキームの一実施形態のブロック図。

【図 3】対象の肢の周囲で収縮するように構成されたカフの代替の実施形態を示す図である。

30

【図 4 A】個々のマウス (A) の、ショックおよび蘇生法により誘発された肝障害に対する RIC の効果を示す図。

【図 4 B】平均 (B) としての、ショックおよび蘇生法により誘発された肝障害に対する RIC の効果を示す図。

【図 5 A】個々のマウス (A) の、ショックおよび蘇生法により誘発された血漿中 TNF - 濃度に対する RIC の効果を示す図。

【図 5 B】平均 (B) としての、ショックおよび蘇生法により誘発された血漿中 TNF - 濃度に対する RIC の効果を示す図。

**【発明を実施するための形態】****【0 0 0 4】**

本発明は、一部には、外傷が起こる領域から離れている、または外傷の影響から保護されている対象の身体の領域で、一過性血流閉塞とそれに続く再灌流のサイクルを 1 サイクル以上計画的に行うことにより、このような外傷の影響が低減されるという驚くべき知見に基づく。外傷は直接的な外傷であっても、または間接的な外傷であってもよい。外傷は、循環血液量減少を伴っても、または伴わなくてもよい。本発明の方法は、蘇生療法が行われる場合でも、さらに驚くべきことには蘇生療法が遅れる場合でも効果を發揮する。

40

**【0 0 0 5】**

従って、本発明は、外傷性損傷を処置するための遠隔虚血コンディショニング (RIC) の使用を提供する。本発明は、外傷を受けた、受けている、または受ける可能性がある

50

対象に対する R I C の使用を考える。外傷を受けたまたは受けている対象では、本発明は、外傷中もしくは外傷後に、または外傷中と外傷後に R I C を必要とする。外傷を受ける可能性がある対象では、本発明は、予想される外傷の前に、および任意選択によりこのような外傷が起こっている時、および／または起こった後に R I C を必要とする。

#### 【 0 0 0 6 】

従って、一態様では、本発明は、外傷に起因する身体の細胞、組織、または臓器の損傷を低減または予防する方法を提供し、本方法は、外傷前、外傷中、および／または外傷後に対象に血流閉塞とそれに続く再灌流のサイクルを 1 サイクル以上行うことを含み、血流閉塞と再灌流は身体の遠隔領域（1 つ以上の下肢および／または上肢を含むが、これらに限定されるものではない）で行われる。血流閉塞と再灌流のサイクルは、損傷を低減または予防する量および頻度で行われることが分かるであろう。別の態様では、本発明は、外傷に起因する身体の細胞、組織、または臓器の損傷を低減または予防する方法を提供し、本方法は、外傷前、外傷中、および／または外傷後に対象に単独の（単回の）R I C 療法または反復 R I C 療法を行うことを含む。R I C 療法は、損傷を低減または予防するのに十分な量および頻度で行われることが分かるであろう。

10

#### 【 0 0 0 7 】

幾つかの実施形態では、損傷は複数の臓器に影響を及ぼし、多臓器損傷または機能不全と称されることがある。幾つかの実施形態では、損傷は、肺および／または肝臓の損傷である。幾つかの実施形態では、損傷は、神経損傷または機能不全である。

20

#### 【 0 0 0 8 】

別の態様では、本発明は、外傷を受ける対象の処置方法を提供し、本方法は、外傷中および／または外傷後に対象に血流閉塞とそれに続く再灌流のサイクルを 1 サイクル以上行うことを含み、血流閉塞と再灌流は身体の遠隔領域（1 つ以上の下肢および／または上肢を含むが、これらに限定されるものではない）で行われる。別の態様では、本発明は、外傷を受ける対象を処置する方法を提供し、本方法は、外傷中および／または外傷後に対象に単独の R I C 療法または反復 R I C 療法を行うことを含む。

20

#### 【 0 0 0 9 】

別の態様では、本発明は、外傷を受けるまたは外傷を受ける可能性がある対象に血流閉塞とそれに続く再灌流のサイクルを 1 サイクル以上行うことを含む方法を提供し、その 1 サイクル以上は外傷前、外傷中、および／または外傷後に行われ、血流閉塞と再灌流は身体の遠隔領域（1 つ以上の下肢および／または上肢を含むが、これらに限定されるものではない）で行われる。別の態様では、本発明は、外傷を受けるまたは受ける可能性がある対象に単独の R I C 療法または反復 R I C 療法を行うことを含む方法を提供し、その 1 回以上の R I C 療法は、外傷前、外傷中、および／または外傷後に行われる。

30

#### 【 0 0 1 0 】

本発明は、対象が 1 回または 2 回以上の R I C 療法を受けることを考える。このような複数回の療法は、1 日でおよび／または数日間にわたり行うことができる。

幾つかの実施形態では、外傷は出血性ショックである。幾つかの実施形態では、対象は低血圧であってもよいおよび／または循環血液量が減少していてもよい。幾つかの実施形態では、対象は全血の総量の 10 %、15 %、20 %、25 %、または 30 % 以上を失った。幾つかの実施形態では、対象は蘇生療法を受けた。幾つかの実施形態では、対象は蘇生療法を受けなかった。

40

#### 【 0 0 1 1 】

幾つかの実施形態では、外傷は循環血液量減少を伴わない（例えば、外傷は爆風損傷であってもよい）。

幾つかの実施形態では、反復 R I C 療法は、1 日で行われる 2 回以上の R I C 療法を含む。幾つかの実施形態では、反復 R I C 療法は、1 日で行われる 2 回、3 回、4 回、または 5 回の R I C 療法を含む。幾つかの実施形態では、反復 R I C 療法は、2 日以上で 1 回以上の R I C 療法を含む。

#### 【 0 0 1 2 】

50

幾つかの実施形態では、少なくとも1回のR I C療法は、外傷の30分以内または1時間以内に行われる。幾つかの実施形態では、少なくとも1回のR I C療法は外傷の直後に行われる。

#### 【0013】

幾つかの実施形態では、反復R I C療法は、1ヶ月間毎日行われる1回以上のR I C療法を含む。

幾つかの実施形態では、R I C療法は外傷の前に行われ、その場合、それらは遠隔虚血プレコンディショニング療法と見なすことができる。幾つかの実施形態では、R I C療法は外傷の前後に行われる。幾つかの実施形態では、R I C療法は、外傷前、外傷中、および外傷後に行われる。幾つかの実施形態では、R I C療法は、外傷中および外傷後に行われる。幾つかの実施形態では、R I C療法は外傷後に行われる。

10

#### 【0014】

幾つかの実施形態では、対象はヒトである。

前述の態様の幾つかの実施形態では、対象に1つのR I Cサイクルが行われる（即ち、対象に、ある一定時間の血流閉塞とそれに続くある一定時間の再灌流が施される）。幾つかの実施形態では、サイクルは、約10分間の血流閉塞と、約10分間または10分間未満の再灌流とを含む。

#### 【0015】

幾つかの実施形態では、少なくとも1回の単独の（個々の）R I C療法（例えば、反復R I C療法の中の）は、少なくとも2サイクル、少なくとも3サイクル、または少なくとも4サイクルを含み、各サイクルは血流閉塞と再灌流とを含む。幾つかの実施形態では、少なくとも1回のR I C療法は少なくとも4サイクルを含み、各サイクルは血流閉塞と再灌流とを含む。幾つかの実施形態では、少なくとも1回のR I C療法は、約5分間の血流閉塞と約5分間の再灌流のサイクルを1サイクル以上含む。幾つかの実施形態では、少なくとも1回のR I C療法は、約10分間の血流閉塞と約10分間の再灌流のサイクルを1サイクル以上含む。

20

#### 【0016】

幾つかの実施形態では、血流閉塞は、身体の遠隔領域に収縮期血圧より高い圧力を加えることによって行われる。幾つかの実施形態では、血流閉塞は、身体の遠隔領域に収縮期血圧より低い圧力を加えることによって行われる。

30

#### 【0017】

幾つかの実施形態では、少なくとも1回の単独のR I C療法（例えば、反復R I C療法の中の）は、少なくとも2サイクル、少なくとも3サイクル、または少なくとも4サイクルを含み、各サイクルは超収縮期血圧と再灌流とを含む。幾つかの実施形態では、少なくとも1回のR I C療法は少なくとも4サイクルを含み、各サイクルは超収縮期血圧と再灌流とを含む。幾つかの実施形態では、少なくとも1回のR I C療法は、5分間の超収縮期血圧と5分間の再灌流のサイクルを1サイクル以上含む。幾つかの実施形態では、超収縮期血圧は、収縮期血圧より1~5mmHg、または1~10mmHg、または1~15mmHg高い圧力である。幾つかの実施形態では、超収縮期血圧は収縮期血圧より少なくとも15mmHg高い圧力である。幾つかの実施形態では、超収縮期血圧は約200mmHgの圧力である。

40

#### 【0018】

幾つかの実施形態では、少なくとも1回の単独のR I C療法（例えば、反復R I C療法の中の）は、少なくとも2サイクル、少なくとも3サイクル、または少なくとも4サイクルを含み、各サイクルは収縮期血圧未満の圧力と再灌流とを含む。

#### 【0019】

幾つかの実施形態では、単独のR I C療法または反復R I C療法は、同じ部位で行われる。一実施形態では、単独のR I C療法または反復R I C療法は上肢で行われる。一実施形態では、単独のR I C療法または反復R I C療法は下肢で行われる。一実施形態では、身体上の異なる部位に配置される2つ以上の装置（2つ以上のカフなど）を使用して（例

50

えば、各上肢（または腕）にカフを1つずつ、片方の上肢にカフを2つ、各下肢（または脚）にカフを1つずつ、片方の下肢にカフを2つ、上肢にカフを1つと下肢にカフを1つなど）、単独のR I C療法または反復R I C療法を行う。

#### 【0020】

様々な実施形態では、対象にこれらの前述の薬剤の2種類以上を投与してもよい。

本発明の前述および他の態様および実施形態について、本明細書により詳細する。

#### 【0021】

添付の図面は、縮尺通りに描くことを意図したものではない。図中、様々な図に示されている同一またはほぼ同一の構成要素はそれぞれ、同様の番号で表される。理解し易いように、全ての図面に全ての構成要素を標示しないこともある。

10

#### 【0022】

ここで本発明の様々な実施形態を例として添付の図面を参照して説明する。

本発明は、一部には、外傷を受けた対象に、外傷中および／または外傷後に1回以上のR I C療法を行うことにより、このような対象を処置する方法を提供する。本発明は、また、一部には、外傷前に1回以上のR I C療法を行うことにより、外傷を受ける可能性がある対象の外傷の影響を低減する方法も提供する。いずれの作用機序または作用理論にも拘束されるものではないが、1つ以上のR I Cサイクルまたは1回以上のR I C療法により、外傷の影響を受けることになる細胞、1つ以上の組織および／または1つ以上の臓器の損傷の程度が低減すると考えられる。R I C療法を虚血時間または再灌流時間の前またはその間に行うと、虚血再灌流傷害の影響を改善することができる。R I Cは、外傷に伴う罹患の原因と考えられる免疫メディエーターの抑制を伴う。

20

#### 【0023】

本発明は、外傷性損傷に伴う全身的な影響に対する処置をする（改善することを含む）ためにR I Cを行うことに関する。本発明により処置することができる外傷性損傷の例としては、鈍的な外傷および出血（例えば、出血性ショック）が挙げられるが、これらに限定されるものではない。本発明の幾つかの態様では、外傷性損傷を受けた対象は、損傷を受けていない身体上の位置（例えば、損傷を受けていない肢）で、計画的に誘発される血流閉塞と再灌流のサイクルを1サイクル以上施される。本発明の幾つかの態様では、外傷性損傷を受けた対象は、損傷を受けていない身体上の位置（例えば、損傷を受けていない肢）で、計画的に誘発される虚血と再灌流のサイクルを1サイクル以上施される。以下により詳細に説明するように、これらのサイクルは療法を構成する。1回の療法は、1サイクル、2サイクル、3サイクル、4サイクルまたは5サイクル以上を含んでもよい。各サイクルは、誘発された閉塞または虚血の第1の時間と、それに続く再灌流の第2の時間とを含む。第1の時間と第2の時間は同一であっても、または互いに異なってもよい。非限定例として、療法の1つ以上のサイクルは、約5分間の閉塞または虚血と、それに続く約5分間の再灌流とを含んでもよい。別の非限定例として、1つ以上のサイクルは、約10分間の閉塞または虚血と、それに続く約10分間の再灌流とを含んでもよい。1サイクルしか使用しない場合、再灌流期間は閉塞期間または虚血期間より短くてもよい（例えば、それは約1分間未満、約30秒間未満、約10秒間未満などであってもよい）。

30

#### 【0024】

本発明は、応急処置者（first responder）（即ち、早急に対象を看護する有資格者）が対象にR I Cを行うことを考える。従って、自動装置（加圧カフなど）を使用してまたは手動で（止血帯を使用して）R I Cを行うことができる。R I Cだけを使用して治療効果を達成できることは、他の介入（静脈内輸液（intravenous fluid）蘇生法を含む）が使用できないまたは遅れる状況では極めて貴重である。これらの状況としては軍事紛争中の戦場条件が挙げられるが、これらに限定されるものではない。従って、本発明は、蘇生療法が行われなかつたまたは遅れた状況でR I Cを使用して、外傷（例えば、出血性ショック）により誘発される損傷を低減および／または予防できると考える。R I Cは、外傷前、蘇生療法前、および／または蘇生療法後に行われて

40

50

もよい。本発明は、軽量で、好ましくは自動の虚血コンディショニング装置の形態で介入を提供し、それは、処置に必要な最小限の訓練と最小限の時間とを有する職員であれば誰でも行うことができる。同様に、本発明は、また、外傷性損傷が起こる可能性が高い場合、それに備えて（例えば、軍事的交戦または対決の前を含む）対象に R I C を行うことも考える。

#### 【0025】

従って、対象に、一過性虚血の誘導と再灌流のサイクル（即ち、R I C 療法）を計画的に且つ繰り返し行うことにより、外傷性損傷の程度および／または重症度を低減することができる。これらの対象には、外傷を受けている対象、および外傷を受ける可能性がある対象が含まれる。これらの方法は使用が容易であるため、特定の状況（戦場での損傷を含むが、これらに限定されるものではない）に適している。このような対象に、特に、他の療法または介入が直ぐに使用可能でない場合に、療法を提供できることは貴重である。同様に、これらの方法は、地震および他の自然災害、および爆撃等の破滅的な事象の後に起こり得るような、他の療法または介入が直ぐに使用可能でない他の緊急事態でも使用することができる。

10

#### 【0026】

本発明は、幾つかの態様では、対象に反復 R I C 療法を行うことを考える。本明細書で使用する場合、1回の R I C 療法（または、単独の R I C 療法）は、一過性虚血イベントの誘発とそれに続く再灌流イベントのサイクルを少なくとも1サイクル行うことを意味する。従って、単独の R I C 療法は、1、2、3、4、または5以上のこののようなサイクルからなってもよい。

20

#### 【0027】

本明細書で使用する場合、反復 R I C 療法とは、1日で行われる2回以上の単独の（個々の）R I C 療法、および／または複数日で行われる1回以上のR I C 療法である。例えば、反復 R I C 療法は、1日で R I C 療法を複数回行うこと、または複数日で1回の R I C 療法を行うこと、または複数日で複数回の R I C 療法を行うことを含んでもよい。反復 R I C 療法を1日で行う場合、個々の療法間の時間は、例えば、少なくとも10分、少なくとも20分、少なくとも40分、少なくとも1時間、少なくとも2時間、または少なくとも6時間であってもよい。本発明は、対象に外傷に対する備えをさせるために、予想される外傷（戦場での損傷など）の前に短時間、2回以上の R I C 療法を行うことができるを考える。

30

#### 【0028】

反復 R I C 療法の R I C 療法のいずれかまたは全部が、タイミング、1回の療法当たりのサイクル数、超収縮期血圧、および位置等に関して同一である必要はないことを理解すべきである。さらに、1回の療法内でも、虚血時間と再灌流時間はサイクル毎に異なってもよい。しかし、通常は、使いやすいように、所与の療法の中のサイクルは同一である。本発明は、さらに、外傷性損傷の前に行われる療法の方がより多くのサイクルを含んでもよく、場合によっては外傷性損傷中または外傷性損傷後に行われる療法より頻回であっても、および／または回数が多くてもよいと考える。

40

#### 【0029】

場合によっては、R I C は、外傷性損傷の領域から離れている身体の領域で行われてもよい。しかし、場合によっては、外傷性損傷の影響は全身的（例えば、多臓器損傷または機能不全の）であり、従って R I C は、アクセス可能な、好ましくは開放創を有していない身体の領域で行われる。排他的ではないが好ましくは、R I C 療法は非侵襲的である。従って、R I C は上肢または下肢などの肢で行われてもよい。反復 R I C は、1つの部位で行われても、または身体の複数の部位で行われてもよい。例えば、反復 R I C 療法は、右上腕で行われる第1の R I C 療法と、それに続いて左上腕で行われる第2の R I C 療法を含んでもよい。反復 R I C 療法は、身体上の複数の部位間で交互に行われても、または身体上の複数の部位を循環して行われてもよい。場合によっては、R I C 療法は対象の2つの異なる部位で、時間的に重複して（同時に含む）行われてもよい。このような場合、

50

2つの装置を使用してもよい。これらの装置は互いに連通していてもよく、または互いに独立して機能してもよい。

#### 【0030】

本発明の対象は好ましくはヒトであるが、伴侶動物（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜または受賞動物（prize-winning animals）（例えば、競走馬など）などのヒト以外の対象も考えられる。本質的に、外傷性損傷を受ける可能性があるどのような対象も本発明により処置することができる。

#### 【0031】

本明細書で使用する場合、外傷とは、致命的なまたは重度の身体損傷、創傷、またはショックを指す。これらの形態の外傷は、通常、何らかの形態の蘇生療法を必要とする。蘇生療法には、通常、体液の補充（輸血または他の生理食塩水輸液を含むが、これらに限定されるものではない）が含まれる。ショックとは、広義には、循環機能不全を指す。ショックは、出血性ショックもしくは循環血液量減少性ショック（血液量の不足を伴う）であってもよく、または心臓性ショック（心臓からの血液の拍出量の不足を伴う）であってもよい。従って、失血を伴う外傷は、通常、ショックも伴う。ショックを伴う症状としては、低血圧（即ち、低血圧症）、循環血液量減少、過換気、およびチアノーゼが挙げられるが、これらの限定されるものではない。場合によっては、外傷は、外傷性脳損傷を伴う（例えば、損傷は頭部損傷である）。場合によっては、外傷は、外傷性脳損傷を伴わない（例えば、損傷は胴または1つ以上の肢の損傷であってもよい）。

10

#### 【0032】

従って、循環血液量が減少しているおよび／または低血圧の対象にRICを行ってもよい。循環血液量が減少している対象とは、全血の容量の5%、10%、15%、20%、25%、または30%以上を失った対象であってもよい。失血量の原因是、外出血、内出血、または、下痢、嘔吐および熱傷に伴って起こる場合がある他の体液の過剰な損失に起因する血液量の減少であってもよい。

20

#### 【0033】

外傷は、穿通損傷（例えば、弾丸創）などの直接的損傷によるものであってもよい。外傷はまた、例えば、爆風損傷（例えば、爆発後の圧力波への暴露により起こる）などの間接的損傷によるものであってもよい。このような後者のタイプの外傷は、循環血液量減少を伴わずに起こることがある。場合によっては、本発明は、循環血液量減少を伴わない外傷性損傷の後にRICを使用することを考える。前述の場合および他の場合、RICにより、神経損傷および多臓器機能不全を含む、損傷に対する反応の全身的発現を減少させることができる。

30

#### 【0034】

対象をできるだけ早く処置することが重要であるため、本発明は、病院状況または病院以外の状況（外傷が起こった環境を含む）で本明細書に記載の方法を行うことができると考える。外傷が起こる前および／または外傷が起こった後（蘇生療法を行う前および／または蘇生療法を行った後を含む）にRICを行ってもよい。

#### 【0035】

外傷前、外傷中、および／または外傷後に反復RIC療法を行ってもよい。幾つかの実施形態では、RIC療法の少なくとも1回は外傷前に行われる。これらは、遠隔虚血プレコンディショニング療法と称される。これらの実施形態では、外傷前約48時間以内、約24時間以内、約12時間以内、約6時間以内、約4時間以内、約2時間以内、または約1時間以内に少なくとも1回のRIC療法を行ってもよい。

40

#### 【0036】

幾つかの実施形態では、RIC療法の少なくとも1回は、外傷が起こった後に行われる。一例として、対象はもはや低血圧ではない、または循環血液量が減少していない場合があるが、依然としてRICを行うことができる。これらは、遠隔虚血ポストコンディショニング療法と称される。これらの実施形態では、外傷発生後約48時間以内、約24時間以内、約12時間以内、約6時間以内、約4時間以内、約2時間以内、約1時間以内、約50

30分以内、約20分以内、約10分以内、約5分以内、もしくは外傷発生直後に、または対象が安定化された（例えば、対象がもはや循環血液量が減少した状態ではなくなつたおよび／または低血圧ではなくなつた）後に、少なくとも1回のR I C療法を行つてもよい。

#### 【0037】

幾つかの実施形態では、反復R I C療法は、複数日（2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、15日、または30日以上を含む）にわたる。このような場合、対象は、例えば、毎日、または1日おき、2日おき、3日おき、4日おき、または5日おきにR I C療法を受けてもよいことを理解されたい。さらに、R I C療法は不規則的にまたはランダムに行ってもよい。

10

#### 【0038】

##### 追加の療法

本発明の反復R I C療法は、外傷性損傷、失血、出血、および／またはショックの治療を目的とする他の療法または処置と併用されてもよい。実施形態に応じて、1回以上のR I C療法の前に、それと同時に、またはその後に、および／または外傷前、外傷と同時に、外傷後に、これらの薬剤の1種類以上を投与してもよい。単に外傷性損傷に伴う痛みを軽減するために、外傷患者に麻酔薬を投与してもよい。

#### 【0039】

幾つかの実施形態では、対象にカリウムチャネル開口薬または作動薬を投与する。幾つかの実施形態では、対象にアデノシン受容体作動薬を投与する。幾つかの実施形態では、対象に前述の薬剤の両方を投与する。

20

#### 【0040】

カリウムチャネル開口薬としては、ニコランジル、ジアゾキソド、ミノキシジル、ピナシジル、アプリカリム（*a p r i k a l i m*）、クロマカリム（*c r o m o k u l i m*）および誘導体U-89232、P-1075（選択的細胞膜K-ATPチャネル開口薬）、エマカリム（*e m a k a l i m*）、YM-934、（+）-7,8-ジヒドロ-6,6-ジメチル-7-ヒドロキシ-8-(2-オキソ-1-ペリジニル)-6H-ピラノ[-2,3-f]ベンズ-2,1,3-オキサジアゾール（NIP-121）、RO316930、RWJ29009、SDZPCO400、リマカリム、シマカリム（*s y m a k a l i m*）、YM099、2-(7,8-ジヒドロ-6,6-ジメチル-6H-[1,4]オキサジノ[2,3-f][2,1,3]ベンゾキサジアゾール-8-イル)ピリジンN-オキサイド、9-(3-シアノフェニル)-3,4,6,7,9,10-ヘキサヒドロ-1,8-(2H,5H)-アクリジンジオン（ZM244085）、[(9R)-9-(4-フルオロ-3-125ヨードフェニル)-2,3,5,9-テトラヒドロ-4H-ピラノ[3,4-b]チエノ[2,3-e]ピリジン-8(7H)-オン-1,1-ジオキシド]（[125I]A-312110）、(-)-N-(2-エトキシフェニル)-N'-(1,2,3-トリメチルプロピル)-2-ニトロエテン-1,1-ジアミン（Bay X 9228）、N-(4-ベンゾイルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオンアミン（ZD6169）、ZD6169（K-ATP開口薬）およびZD0947（K-ATP開口薬）、WAY-133537および新規なジヒドロピリジンカリウムチャネル開口薬、A-278637が挙げられるが、これらに限定されるものではない。さらに、カリウムチャネル開口薬は、BK-活性化因子（BK-開口薬またはBK(Ca)タイプのカリウムチャネル開口薬または大コンダクタンスカルシウム活性化（*l a r g e - c o n d u c t a n c e c a l c i u m - a c t i v a t e d*）カリウムチャネル開口薬とも称される）、例えば、ベンズイミダゾロン誘導体NS004（5-トリフルオロメチル-1-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン）、NS1619（1,3-ジヒドロ-1-[2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(トリフルオロメチル)-2H-ベンズイミダゾール-2-オン）、NS1608（N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(2-ヒドロキシ-5-クロ

30

40

50

ロフェニル)ウレア)、BMS-204352、レチガビン(GABA作動薬でもある)から選択することができる。また、中コンダクタンス(例えば、ベンズオキサゾール類、クロルゾキサゾンおよびゾキサゾラミン)および小コンダクタンスカルシウム活性化カリウムチャンネル開口薬がある。K-ATPチャンネルを開口すると考えられる他の化合物としては、レボシメンダンおよび硫化水素ガス(H<sub>2</sub>S)またはH<sub>2</sub>S供与体(例えば、硫化水素ナトリウム、NaHS)が挙げられる。

## 【0041】

アデノシン受容体作動薬としては、N<sup>6</sup>-シクロペンチルアデノシン(CPA)、N-エチルカルボキサミドアデノシン(NECA)、2-[p-(2-カルボキシエチル)フェネチル-アミノ-5'-N-エチルカルボキサミドアデノシン(CGS-21680)、2-クロロアデノシン、N<sup>6</sup>-[2-(3,5-デメトキシフェニル)-2-(2-メトキシフェニル)エチルアデノシン、2-クロロ-N-6-シクロペンチルアデノシン(CCPA)、N-(4-アミノベンジル)-9-[5-(メチルカルボニル)-D-ロボフラノシリル]-アデニン(AB-MECA)、[[IS-[1a,2b,3b,4a(S\*)]]-4-[7-[2-(3-クロロ-2-チエニル)-1-メチル-プロピル]アミノ]-3H-イミダゾール[4,5-b]ピリジル-3-イル]シクロペンタンカルボキサミド(AMP579)、N<sup>6</sup>-(R)-フェニルイソプロピルアデノシン(R-PLA)、アミノフェニルエチルアデノシン(APNEA)およびシクロヘキシリアデノシン(CHA)が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

## 【0042】

アデノシンA1受容体作動薬としては、N-[3-(R)-テトラヒドロフラニル]-6-アミノブリンリボシド(CVT-510)、または部分作動薬(CVT-2759など)およびアロステリックエンハンサー(allosteric enhancers)(PD81723など)が挙げられるが、これらに限定されるものではない。他の作動薬としては、N<sup>6</sup>-シクロペンチル-2-(3フェニルアミノカルボニルトリアゼン-1-イル)アデノシン(TCPA)を挙げることができる。

20

## 【0043】

幾つかの実施形態では、対象に抗炎症剤、遮断薬(即ち、-アドレナリン遮断薬)および/またはカルシウムチャンネル遮断薬を投与してもよい。

抗炎症剤としては、アルクロフェナク；プロピオン酸アルクロメタゾン；アルゲストンアセトニド；アルファアミラーゼ；アムシナファル；アムシナフィド；アンフェナクナトリウム；塩酸アミプリロース；アナキンラ；アニロラク；アニトラザフェン；アバゾン；バルサラジドニナトリウム；ベンダザック；ベノキサプロフェン；塩酸ベンジダミン；プロメライン類；プロペラモール；ブデソニド；カルプロフェン；シクロプロフェン；シンタゾン(Cintazone)；クリプロフェン；プロピオン酸クロベタゾール；酪酸クロベタゾン；クロピラク；プロピオン酸クロチカゾン；酢酸コルメタゾン(Cormethasone Acetate)；コルトドキソン；デフラザコート；デソニゾ；デスオキシメタゾン；ジプロピオン酸デキサメタゾン；ジクロフェナクカリウム；ジクロフェナクナトリウム；酢酸ジフロラゾン；ジフルミドンナトリウム(Diflumidine Sodium)；ジフルニサル；ジフルプレドナート；ジフタロン；ジメチルスルホキシド；ドロシノニド；エンドリソン；エンリモマブ；エノリカムナトリウム；エピリゾール；エトドラク；エトフェナメート；フェルビナク；フェナモール；フェンブフェン；フェンクロフェナク；フェンクロラク；フェンドサル；フェンピパロン；フェンチアザク；フラザロン；フルアザコート；フルフェナム酸；フルミゾール；酢酸フルニソリド；フルニキシン；フルニキシンメグルミン；フルオコルチンブチル；酢酸フルオロメトロン(Fluoromethalone Acetate)；フルクアゾン；フルルビプロフェン；フルレトフェン；プロピオン酸フルチカゾン；ラブロフェン；フロブフェン；ハルシノニド；プロピオン酸ハロベタゾール；酢酸ハロブレドン；イブフェナク；イブプロフェン；イブプロフェンアルミニウム；イブプロフェンピコノール；イロニダップ(Ilonidap)；インドメタシン；インドメタシンナトリウム；インドプロフェン；インドキソ

30

40

50

ール；イントラゾール；酢酸イソフルプレドン (Isosulfuredone Acetate)；イソキセパック；イソキシカム；ケトプロフェン；塩酸ロフェミゾール；ロルノキシカム；エタボン酸口テブレドール；メクロフェナム酸ナトリウム；メクロフェナム酸；二酇酸メクロリゾン (Meclorenisone Dibutyrate)；メフェナム酸；メサラミン；メセクラゾン；スレプタン酸メチルブレドニゾロン；モルニフルマート (Morniflumate)；ナブメトン；ナブロキセン；ナブロキセンナトリウム；ナブロキソール；ニマゾン；オルサラジンナトリウム；オルゴテイン；オルパノキシン；オキサプロジン；オキシフェンブタゾン；塩酸バラニリン；ペントサンポリ硫酸ナトリウム；フェンブタゾンナトリウムグリセラート；ピルフェニドン；ピロキシカム；ケイ皮酸ピロキシカム；ピロキシカムオラミン；ピルプロフェン；ブレドナザート；ブリフェロン；プロドール酸；プロカゾン；プロキサゾール；クエン酸プロキサゾール；リメキソロン；ロマザリット；サルコレクス；サルナセジン；サルサレート；サリチル酸誘導体；塩化サングイナリウム；セクラゾン；セルメタシン；スドキシカム；スリンダク；スプロフェン；タルメタシン；タルニフルメート；タロサラート；テブフェロン；テニダップ；テニダップナトリウム；テノキシカム；テシカム；テシミド；テトリダミン；チオピナク；ピバル酸チキソコルトール；トルメチン；トルメチンナトリウム；トリクロニド；トリフルミダート；ジドメタシン；糖質コルチコイド；ゾメピラックナトリウムが挙げられるが、これらに限定されるものではない。好ましい抗炎症剤の1つにはアスピリンがある。

## 【0044】

カルシウムチャンネル遮断薬は、高血圧症、アンギナ、および心不整脈などの幾つかの心血管障害を含む様々な疾患のコントロールに重要な治療価値を有する、化学的に様々な種類の化合物である (Fleckenstein, Cir. Res. v. 52, (suppl. 1), p. 13 - 16 (1983); Fleckenstein, Experimental Facts and Therapeutic Prospects, John Wiley, New York (1983); McCall, D., Curr Pract Cardiol, v. 10, p. 1 - 11 (1985))。カルシウムチャンネル遮断薬は、細胞カルシウムチャンネルを調節することによりカルシウムが細胞の中に入ることを防止または緩徐化する異種の薬物群である (Remington, The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Edition, Mack Publishing Company, Eaton, PA, p. 963 (1995))。本発明により有用な、現在使用可能なカルシウムチャンネル遮断薬の大部分は、5つの主要な化学的薬物群の1つに属する。これらは、ジヒドロピリジン類 (ニフェジピン、ニカルジピン、およびニモジピンなど)；フェニルアルキルアミン類 (ベラパミルなど)；ベンゾチアゼピン類 (ジルチアゼムなど)；ジアリールアミノプロピルアミンエーテル類 (ベプリジルなど)；およびベンズイミダゾール置換テトラリン類 (ミベフラジルなど) である。

## 【0045】

本発明により有用な他のカルシウムチャンネル遮断薬としては、アムリノン、アムロジピン、ベンシクラン、フェロジピン、フェンジリン、フルナリジン、イスラジピン、ペルヘキシレン、ガロパミル、チアパミルおよびチアパミル類似体 (1993 RO - 11 - 2933など)、フェニトイイン、バルビツレート、ならびにペプチドであるダイノルフィン、-コノトキシン、および -アガトキシン等、および / またはこれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

## 【0046】

- アドレナリン受容体遮断薬は、狭心症、高血圧、および心不整脈におけるカテコールアミンの心血管作用に拮抗する薬物の一種である。- アドレナリン受容体遮断薬としては、アテノロール、アセブトロール、アルブレノロール、ベフノロール、ベタキソロール、ブニトロロール、カルテオロール、セリプロロール、メドロキサロール (hedroxa1o1)、インデノロール、ラベタロール、レボブノロール、メピンドロール、メチプラノール、メチンドール、メトプロロール、メトリゾラノロール (metrizo1a) が挙げられる。

10

20

30

40

50

n o l o l ) 、オクスプレノロール、ピンドロール、プロプラノロール、プラクトロール、プラクトロール、ソタロール、ナドロール、チプレノロール、トマロロール( t o m a l o l o l ) 、チモロール、ブプラノロール、ベンブトロール、トリメプラノール、2 - ( 3 - ( 1 , 1 - ジメチルエチル ) - アミノ - 2 - ヒドロキシプロポキシ ) - 3 - ピリデンカルボニトリル H C 1 、 1 - ブチルアミノ - 3 - ( 2 , 5 - ジクロロフェノキシ ) - 2 - プロパノール、 1 - イソプロピルアミノ - 3 - ( 4 - ( 2 - シクロプロピルメトキシエチル ) フェノキシ ) - 2 - プロパノール、 3 - イソプロピルアミノ - 1 - ( 7 - メチルインダン - 4 - イルオキシ ) - 2 - ブタノール、 2 - ( 3 - t - ブチルアミノ - 2 - ヒドロキシ - プロピルチオ ) - 4 - ( 5 - カルバモイル - 2 - チエニル ) チアゾール、 7 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - t - ブチルアミンプロポキシ ) フタリドが挙げられるが、これらに限定されるものではない。前述の化合物は、異性体混合物として使用されても、またはそれらの各左旋性異性体もしくは右旋性異性体の形態で使用されてもよい。

10

## 【 0 0 4 7 】

幾つかの実施形態では、対象に抗酸化剤を投与してもよい。

抗酸化剤は、組織または臓器の、酸化に伴う傷害を低減または予防する薬剤である。抗酸化剤としては、アロプリノール、カルノシン、ヒスチジン、補酵素 Q 1 0 、 n - アセチルシステイン、スーパーオキシドディムスターーゼ( S O D )、グルタチオンレダクターーゼ( G R )、グルタチオンペルオキシダーゼ( G P )モジュレーターおよびレギュレーター、カタラーゼおよび他の金属酵素、N A D P H およびA N D ( P ) H オキシダーゼ阻害剤、グルタチオン、U - 7 4 0 0 6 F 、ビタミン E 、トロロックス( 可溶性のビタミン E )、他のトコフェロール類( および 、 、 )、トコトリエノール類、アスコルビン酸、ビタミン C 、 - カロテン( 植物性ビタミン A )、セレン、リノール酸( G L A )、 - リポ酸、尿酸( 尿酸塩 )、クルクミン、ビリルビン、プロアントシアニジン類、エピガロカテキンガレート、ルtein、リコピン、ビオフラボノイド類、ポリフェノール類、トロロクス( R )、ジメチルチオ尿素、テンポール( R )、カロテノイド類、補酵素 Q 、メラトニン、フラボノイド類、ポリフェノール類、アミノインドール類、プロブコールおよびニテカボン、2 1 - アミノステロイド類またはラザロイド類、スルフィドリル含有化合物( チアゾリジン、エブセレン( E b s e l e n )、ジチオールチオン類( d i t h i o l e t h i o n e s ) )、およびN - アセチルシステインが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

20

## 【 0 0 4 8 】

他の抗酸化剤としては、以下により詳細に記載されるA C E 阻害剤が挙げられる。他の抗酸化剤としては、 - メルカプトプロピオニルグリシン、O - フェナントロリン、ジチオカルバメート、セレギリン( s e l e g i l i z e )、デスフェリオキサミン( D e s f e r a l )、5 ' - 5 - ジメチル - 1 - ピロリオン - N - オキサイド( D M P O )および( a - 4 - ピリジル - 1 - オキサイド ) - N - t - ブチルニトロン( P O B N )が挙げられる。他の抗酸化剤としては、ニトロンラジカルスカベンジャーである - フェニル - t e r t - N - ブチルニトロン( P B N )およびP B N 誘導体( 二硫化( d i s u l p h u r )誘導体を含む )；O H フリーラジカルの特異的スカベンジャーであるN - 2 - メルカプトプロピオニルグリシン( M P G )；リポキシゲナーゼ阻害剤であるノルジヒドログアイアレチン酸( n o r d i h y d r o g u a r e t i c a c i d ) ( N D G A )；リポ酸；コンドロイチン硫酸；L - システイン；オキシブリノールおよび亜鉛が挙げられる。

30

## 【 0 0 4 9 】

アンジオテンシン系阻害剤は、アンジオテンシン I I の機能、合成または異化作用を妨げる薬剤である。これらの薬剤としては、アンジオテンシン変換酵素( A C E )阻害剤、アンジオテンシン I I 拮抗薬、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、アンジオテンシン I I の異化作用を活性化させる薬剤、およびアンジオテンシン I ( これから最終的にアンジオテンシン I I が誘導される ) の合成を防止する薬剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。レニン - アンジオテンシン系は、血行動態および水・電解質平衡の調節

40

50

に関与する。血液量、腎灌流圧、または血漿中  $\text{Na}^+$  濃度を低下させる因子は、レニン・アンジオテンシン系を活性化させる傾向があり、これらのパラメータを上昇させる因子はその機能を抑制する傾向がある。

#### 【0050】

アンジオテンシンII拮抗薬は、アンジオテンシンII受容体に結合し、その活性を妨げることによりアンジオテンシンIIの活性を妨げる化合物である。アンジオテンシンII拮抗薬は周知であり、ペプチド化合物と非ペプチド化合物を含む。大部分のアンジオテンシンII拮抗薬は、僅かに構造が異なる同族体であり、フェニルアラニンの8位を他の何らかのアミノ酸で置換することによりその作動薬活性が減弱され；生体内での変性を緩徐化する他の置換により安定性を高めることができる。アンジオテンシンII拮抗薬の例としては、ペプチド性化合物（例えば、サララシン [ (San<sup>1</sup>) (Val<sup>5</sup>) (Ala<sup>8</sup>) ] アンジオテンシン(1-8)オクタペプチドおよび関連類似体）；N-置換イミダゾール-2-オン（米国特許第5,087,634号明細書）；2-N-ブチル-4-クロロ-1-(2-クロロベンジル)イミダゾール-5-酢酸を含む酢酸イミダゾール誘導体（Long et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 247(1), 1-7 (1988) 参照）；4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸および類似誘導体（米国特許第4,816,463号明細書）；N2-テトラゾール-グルクロニド類似体（米国特許第5,085,992号明細書）；置換ピロール、ピラゾール、およびトリアゾール（tryazoles）（米国特許第5,081,127号明細書）；1,3-イミダゾールなどのフェノールおよび複素環誘導体（米国特許第5,073,566号明細書）；イミダゾ縮合7員環複素環化合物（米国特許第5,064,825号明細書）；ペプチド（例えば、米国特許第4,772,684号明細書）；抗アンジオテンシンII抗体（例えば、米国特許第4,302,386号明細書）；ビフェニル-メチル置換イミダゾールなどのアラールキルイミダゾール化合物（例えば、欧洲特許第253,310号明細書、1988年1月20日）；ES8891（N-モルホリノアセチル-(-1-ナフチル)-L-アラニル-(4-チアゾリル)-L-アラニル(35,45)-4-アミノ-3-ヒドロキシ-5-シクロヘキサペンタノイル-N-ヘキシリアルアミド、三共株式会社、東京、日本）；SKF108566（E--2-[2-ブチル-1-(カルボキシフェニル)メチル]1H-イミダゾール-5-イル[メチレン]-2-チオフェンプロピオン酸、Smith Kline Beecham Pharmaceuticals, PA）；ロサルタン（DUP753/MK954, DuPont Merck Pharmaceutical Company）；レミキレン（Remikirin）（RO42-5892, F. Hoffmann La Roche AG）；A<sub>2</sub>作動薬（Marion Merrell Dow）および特定の非ペプチド複素環化合物（G.D. Searle and Company）が挙げられる。

#### 【0051】

ACE阻害剤としては、アミノ酸およびこれらの誘導体、ペプチド（ジ-およびトリ-ペプチドを含む）ならびに抗ACE抗体が挙げられ、これらはACEの活性を阻害し、それにより昇圧物質であるアンジオテンシンIIの生成を低減するまたはそれが生成されないようにすることによりレニン・アンジオテンシン系に介入する。ACE阻害剤は、高血圧、鬱血性心不全、心筋梗塞、および腎臓病を治療するために、医療上使用されてきた。ACE阻害剤として有用であることが知られている化合物の種類には、カプトプリル（米国特許第4,105,776号明細書）およびゾフェノプリル（米国特許第4,316,906号明細書）などのアシルメルカプトおよびメルカプトアルカノイルプロリン類、エナラブリル（米国特許第4,374,829号明細書）、リシノブリル（米国特許第4,374,829号明細書）、キナブリル（米国特許第4,344,949号明細書）、ラミブリル（米国特許第4,587,258号明細書）、およびペリンドブリル（米国特許第4,508,729号明細書）などのカルボキシアルキルジペプチド類、シラザブリル（米国特許第4,512,924号明細書）およびベナゼブリル（benazapril 10 20 30 40 50

) (米国特許第4,410,520号明細書)などのカルボキシアルキルジペプチド模倣物、フォシノブリル(米国特許第4,337,201号明細書)およびトランドラブリル(trandolopril)などのホスフィニルアルカノイルプロリン類が挙げられる。

### 【0052】

幾つかの実施形態では、対象にHMG-CoA還元酵素阻害剤を投与する。例としては、シンバスタチン(米国特許第4,444,784)、ロバスタチン(米国特許第4,231,938号明細書)、プラバスタチンナトリウム(米国特許第4,346,227号明細書)、フルバスタチン(米国特許第4,739,073号明細書)、アトルバスタチン(米国特許第5,273,995号明細書)、セリバスタチン、ならびに、米国特許第5,622,985号明細書、米国特許第5,135,935号明細書、米国特許第5,356,896号明細書、米国特許第4,920,109号明細書、米国特許第5,286,895号明細書、米国特許第5,262,435号明細書、米国特許第5,260,332号明細書、米国特許第5,317,031号明細書、米国特許第5,283,256号明細書、米国特許第5,256,689号明細書、米国特許第5,182,298号明細書、米国特許第5,369,125号明細書、米国特許第5,302,604号明細書、米国特許第5,166,171号明細書、米国特許第5,202,327号明細書、米国特許第5,276,021号明細書、米国特許第5,196,440号明細書、米国特許第5,091,386号明細書、米国特許第5,091,378号明細書、米国特許第4,904,646号明細書、米国特許第5,385,932号明細書、米国特許第5,250,435号明細書、米国特許第5,132,312号明細書、米国特許第5,130,306号明細書、米国特許第5,116,870号明細書、米国特許第5,112,857号明細書、米国特許第5,102,911号明細書、米国特許第5,098,931号明細書、米国特許第5,081,136号明細書、米国特許第5,025,000号明細書、米国特許第5,021,453号明細書、米国特許第5,017,716号明細書、米国特許第5,001,144号明細書、米国特許第5,001,128号明細書、米国特許第4,997,837号明細書、米国特許第4,996,234号明細書、米国特許第4,994,494号明細書、米国特許第4,992,429号明細書、米国特許第4,970,231号明細書、米国特許第4,968,693号明細書、米国特許第4,963,538号明細書、米国特許第4号明細書、4,957,940号明細書、米国特許第4,950,675号明細書、米国特許第4,946,864号明細書、米国特許第4,946,860号明細書、米国特許第4,940,800号明細書、米国特許第4,940,727号明細書、米国特許第4,939,143号明細書、米国特許第4,929,620号明細書、米国特許第4,923,861号明細書、米国特許第4,906,657号明細書、米国特許第4,906,624号明細書、および米国特許第4,897,402号明細書(これらの特許の開示内容は参照により本明細書に援用される)に記載の他の多くのものが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

### 【0053】

本発明は、前述の薬剤のいずれかの1種類以上と本発明のRICとの併用を考えるものと理解されたい。

#### RIC

本明細書で使用する場合、RIC療法は、一過性虚血イベントの誘発とそれに続く再灌流イベントを1サイクルとして少なくとも1サイクル行うものである。通常、これらの療法は、対象の肢または周囲組織の血流を制限した後、血流制限を取り除き、血液を肢または組織に再灌流させることにより行われる。療法は、1サイクルまたは複数のサイクル(2サイクル、3サイクル、4サイクル、または5サイクル以上を含む)を含んでもよい。1つの重要な実施形態では、療法は、虚血と再灌流を1サイクルとして4サイクル含む。

### 【0054】

血流制限は、通常、血流を閉塞させる肢または組織への加圧力の形態を取る。肢または組織への加圧力は収縮期血圧より高くてもよい(即ち、超収縮期血圧であってもよい)。

10

20

30

40

50

それは、収縮期血圧より約 5 mmHg、約 10 mmHg、約 15 mmHg、または約 20 mmHg 以上高くてよい（または大きくてよい）。収縮期血圧は対象により異なるため、虚血を誘発するのに必要な絶対圧力は対象により異なる。他の実施形態では、圧力は、例えば 200 mmHg に事前設定されてもよい。幾つかの実施形態では、加圧力は収縮期血圧未満であるが、但し、血流が閉塞されることを条件とする。本明細書で使用する場合、血流閉塞とは血流の停止を指すことを理解されたい。本明細書で使用する場合、このような血流閉塞または停止は、損傷部位から離れている身体の領域またはこのような損傷から保護されている 1 つ以上の臓器で行われる。例えば、血流閉塞または停止は下肢および／または上肢で行われてもよい。

#### 【0055】

本発明はこれに関して限定されないため、任意の方法を使用して血流制限または閉塞を達成してもよい。通常、膨張可能なカフを用いてそれを達成してもよいが、止血帯装置も適している。RIC を行うための他の自動装置の例について後述する。

#### 【0056】

誘発される虚血イベントは一過性である。即ち、その持続時間は約 1 分、約 2 分、約 3 分、約 4 分、または約 5 分以上であってもよい。同様に、再灌流イベントの持続時間は約 1 分、約 2 分、約 3 分、約 4 分、または約 5 分以上であってもよい。

#### 【0057】

肢を使用して行う場合、上肢を使用してもまたは下肢を使用してもよい。場合によっては上肢が好ましい。場合によっては下肢が好ましい。場合によっては、身体上の 2 つの異なる部位で、重複してまたは同時に RIC を行う。

#### 【0058】

手動であってもまたは自動であっても、一過性の虚血と再灌流を誘発することができれば、どのような装置を使用して RIC を行ってもよい。

その最も簡単な形態の 1 つでは、血圧計（即ち、対象の血圧を測定するのに通常使用される機器）を使用して本方法を実施してもよい。血圧計のカフを対象の肢（即ち、腕または脚）の周囲に配置し、肢の血流を閉塞するのに十分大きい圧力（即ち、対象の収縮期血圧より大きい圧力）になるまで膨張させる。規定の時間（本明細書では虚血持続時間と称される）、カフを膨張状態に維持して肢の血流を止める。虚血持続時間の後、一定時間（本明細書では再灌流持続時間と称される）、カフから圧力を解放して肢に血液を再灌流させる。その後、カフを再膨張させ、処置を直ぐに何回か繰り返す。

#### 【0059】

手動タイプの止血帯を使用して、本方法を同様に実施してもよい。PCT 出願国際公開第 83/00995 号パンフレットおよび米国特許出願公開第 20060058717 号明細書に記載のものなどの装置を使用してもよい。

#### 【0060】

米国特許出願公開第 20080139949 号明細書に記載の別のシステムを使用してもよい。このシステムの利点は、医師と独立してそれを使用することができ、且つ、それが必要な RIC 療法を自動的に誘発するということである。このシステムを一部、図 1 に例示しており、それにはカフ 10、アクチュエータ 12、制御装置 14 およびユーザ・インターフェース 16 が示されている。カフは、対象の肢 15（対象の腕または脚など）の周囲に配置されるように構成されている。アクチュエータは、作動時に、カフを肢の周囲で縮径させ、肢の血流を閉塞する。制御装置は、サイクルを 1 回以上繰り返すことを含むプロトコルを実行する。サイクル自体は、カフを作動させて血流を止めること、虚血持続時間、カフを作動状態に維持すること、カフを解放すること、およびカフを弛緩状態に維持して再灌流させることを含む。

#### 【0061】

図 2 は、RIC の実施に使用され得るスキームを表すブロック図を示す。スキームは、対象の肢の周囲にカフを配置することから開始する。次いで、システムを作動させ、制御装置によりプロトコルを開始する。一実施形態では、医療従事者がシステムを作動させる

10

20

30

40

50

。別の実施形態では、対象がシステムを作動させてもよい。カフは縮径して、対象の肢に、収縮期血圧より高い初期圧力を加える。本明細書に記載のように、初期圧力はシステムのデフォルト値であってもよく、または特定のプロトコルにプログラムされてもよい。次いで、カフが収縮し、対象の収縮期血圧が測定される。これは対象のコロトコフ音または振動の発生を監視することにより達成されてもよい。代替として、または追加で、末端部遠隔センサ（例えば、血流の有無または血流の維持を検知する、指先に装着される装置）を使用してもよい。収縮期血圧を測定した後、システムはプロトコルの第1のサイクルを開始する。幾つかの実施形態では、プロトコルの初期部分として収縮期血圧を測定してもよい。本明細書で使用する場合、プロトコルおよび療法という用語は互換的に使用される。

10

#### 【0062】

サイクルが開始すると、カフが縮径し、プロトコルに定められた量だけ対象の収縮期血圧より高い目標の圧力を対象の肢に加える。これにより、対象の肢の血流が閉塞される。対象の肢に対する外部圧力が、プロトコルに定められた虚血持続時間、維持される。システムは、虚血持続時間中、対象の圧力解放基準を監視するが、これにはシステム電源異常、システム出力スパイク、およびクイッククリリース機構の手動操作を含むことができる。システムはまた、虚血持続時間中、対象の肢の再灌流のあらゆる兆候に関して対象を監視し、それに従って、カフにより加えられる外部圧力を増加させ、このような再灌流を防止する。再灌流の兆候としては、コロトコフ音または振動の発生を挙げることができる。虚血持続時間の経過後、カフは対象の肢の周囲から圧力を解放し、再灌流させる。サイクルに定められた再灌流持続時間、再灌流させる。

20

#### 【0063】

初期サイクルは、通常、再灌流持続時間後に終了する。この時、次のサイクルが開始してもよく、その場合、カフが作動して、対象の肢の周囲で縮径し、再度、虚血持続時間、肢の血流を閉塞する。

#### 【0064】

図1に示すカフは対象の肢の周囲に配置され、作動時に肢の周囲で縮径するように構成されている。一実施形態では、スリーブは対象の上腕、腓腹、または大腿の周囲に巻き付けられ、所定の位置にぴったりと固定される。カフの一部は、対象の肢の周囲の所定の位置にスリーブを固定するのに使用することができる面ファスナタイプの材料を備えてもよい。アクチュエータは、対象の肢の血流を閉塞する点まで肢が締め付けられるように、カフを膨張させる。

30

#### 【0065】

図示するカフは、カフを膨張させ、対象の肢の周囲で縮径させる空気などの流体が入る膨張可能なプラダー（図示せず）を備える。プラダーは、軟質プラスチックまたはゴムなどの空気不透過性材料で構成される。膨張時に空気がプラダーに入る、または収縮時に空気がプラダーから出ることができるように、プラダーの一端に接続口18が設けられている。接続口は、空気ホースなどによるアクチュエータへの接続を容易にする係合機構を備えてもよい。これらの機構としては、ねじ、およびクリップ等を挙げることができる。図示する実施形態は、カフ内に配置された単一のプラダーを備えるが、他の実施形態も可能であることを理解されたい。例として、幾つかの実施形態によれば、別々のプラダーを必要としないように、布帛スリーブ自体が空気不透過性であってもよい。他の実施形態では、本発明の態様はこの点に関して限定されないため、共通のスリーブに複数の別々の膨張可能なプラダーを組み込んでもよい。

40

#### 【0066】

R I C を受ける対象の全身サイズは非常に様々となる可能性があり、特に、本方法を適用できる種の範囲を考慮すると、非常に様々となる可能性がある。このばらつきを考慮すると、カフの幾つかの実施形態は、予想され得る様々な対象の肢の周囲寸法に適合するように、広範囲にわたり調節可能であることが望ましい場合がある。幾つかの実施形態によれば、カフは、3フィート以下の周囲寸法に適合し得るように、長さが3フィートより長

50

い膨張可能な布帛スリーブを備える。カフの実施形態は、ずっと小さい対象（新生児を含む）の上腕または脚に適合するように、2インチ、1インチ、またはさらにはそれ以下の小さい幅を備えてもよい。しかし、本発明の態様はこの点に関して限定されないため、他の実施形態は、ずっと狭い範囲の肢サイズを取り囲むように構成できることも理解されたい。

#### 【0067】

対象の肢の周囲にカフを締め付けるまたはカフを解放するためのアクチュエータとして、様々な装置を使用することができる。図1の実施形態に示すように、アクチュエータは、膨張可能なカフに空気ホースを通して圧縮空気を供給する空気ポンプを備える。アクチュエータはまた、対象の肢の周囲でカフが緩むように、作動時に膨張可能なカフと外部環境との間の通路を開放し、カフから圧縮空気を逃がす排気弁20も備える。

10

#### 【0068】

空気ポンプは、圧縮空気を送給することができる任意の装置を備えてもよい。幾つかの実施形態によれば、空気ポンプはピストン圧縮機を備えるが、渦巻きポンプおよびスクロール圧縮機のような他の種類のポンプを使用することもできる。幾つかの実施形態によれば、ポンプは毎分0.1～20立方フィートの速度、頭部圧力50psi以下の気流を供給するように構成されてもよい。しかし、本発明の態様はこの点に関して限定されないため、他の流量および／または圧力も可能である。

20

#### 【0069】

従って、装置は、圧縮空気キャニスターまたはカートリッジを備えてもまたはその使用に適していてもよい。加圧ガス（例えば、空気）を使用してバンドを膨張させ、それにより肢を締め付けることができる。外傷性損傷がよく起こるまたは起こる可能性がある状況（例えば、戦場）を含む、特定の状況では、圧縮ガスの使用が他の膨張または絞窄機構より適している場合がある。一例として、圧縮ガスキャニスターまたはカートリッジは、曝される場合がある塵埃類（例えば、戦場環境に存在する泥、汚れ、水など）により目詰まりするまたはその他汚染される可能性が低い。

20

#### 【0070】

前述のように、アクチュエータは、対象の肢の周囲からカフを解放する解放機構を備えてもよい。図示する実施形態では、解放は、制御装置ハウジング内に配置される排気弁20を備える。図示するように、排気弁は、完全に閉鎖した位置と完全に開放した位置との間を迅速に移動し、カフから空気を迅速に放出して対象からカフを迅速に解放するソレノイドであってもよい。幾つかの実施形態によれば、例えば、カフの圧力を調節するために、または対象の血圧を測定するときに必要とされ得るような比較的制御された圧力解放を可能にするために、同じ排気弁または別の排気弁を、ゆっくり開放するように作動させてよい。

30

#### 【0071】

本システムの実施形態は、対象の肢からカフを迅速に解放することを可能にする安全機構を備えてもよい。さらに、これらの実施形態の幾つかは、対象が不快感を感じるときなどに、対象が容易に作動させることができる。一実施形態では、安全解放機構22は、カフに、またはカフの近傍に配置された大きなボタンを備える。この点に関して、安全解放機構は対象の手が届く範囲にある。他の実施形態では、安全解放機構は、対象の空いている手に保持することができるものなどの、別個のアクチュエータを備えてもよい。安全解放機構の作動により空気カフの排気弁が開放し、それによりカフから空気を迅速に排出することができる。

40

#### 【0072】

本システムはまた、連続的に動作するカフ解放機構を備えることもできる。例として、カフから圧縮空気を連続的にゆっくりと放出するためには、緩速排気弁を空気カフに組み込んでよい。連続的な緩速解放機構は、電源異常、または、冗長安全機構が適切に作動することを妨げ得る他の事態に直面しても、対象の肢を安全に解放することができる。連続的な緩速解放機構は空気カフに限定されないため、空気で膨張可能なカフを使用しない実

50

施形態に類似のタイプの機構を組み込んでもよい。

【0073】

本システムの実施形態は、プロトコルおよびシステム内の他の任意のセンサから情報を受け取り、アクチュエータを制御してR I Cを行う制御装置を備える。制御装置とプロトコルの組み合わせは、多くの方法のいずれかで実行することができる。例えば、一実施形態では、制御装置とプロトコルの組み合わせは、ハードウェア、ソフトウェア、またはこれらの組み合わせを使用して実行されてもよい。ソフトウェアで実行する場合、ソフトウェアコードは、1台のコンピュータに設けられたものであってもまたは複数のコンピュータに分配されたものであっても、任意の適したプロセッサまたはプロセッサの集合ですることが実行できる。本明細書に記載の機能を果たす任意の構成要素または構成要素の集合は、一般的に、本明細書に記載の機能を制御する1つ以上の制御装置と見なされることを理解されたい。1つ以上の制御装置は、専用のハードウェアを用いる、またはマイクロコードもしくはソフトウェアを使用して前述の機能を果たすようにプログラムされる汎用のハードウェア（例えば、1つ以上のプロセッサ）を用いるなどの多くの方法で実行することができる。1つ以上の制御装置は1つ以上のホストコンピュータ、1つ以上の記憶システム、または1つ以上の制御装置に連結された1つ以上の記憶装置を備え得る他の任意の種類のコンピュータに備えられていてもよい。一実施形態では、制御装置は、無線で、または電気ケーブルもしくは光ケーブルで離れた場所に通信する通信回路を備える。

10

【0074】

この点に関して、本発明の実施形態の実行の1つには、制御装置により実行されると本発明の実施形態の本明細書に記載の機能を果たすコンピュータプログラム（即ち、複数の命令）の形態のプロトコルがコード化された少なくとも1つのコンピュータ読み取り可能な媒体（例えば、コンピュータメモリ、フロッピー（登録商標）ディスク、コンパクトディスク、テープなど）が含まれることを理解されたい。コンピュータ読み取り可能な媒体は、それに記憶されたプロトコルを任意のコンピュータシステム資源にロードし、本明細書に記載の本発明の態様を実行することができるよう、携帯可能であってもよい。さらに、実行されると本明細書に記載の機能を果たすプロトコルまたは制御装置とは、ホストコンピュータで実行されるアプリケーションプログラムに限定されるものではないことを理解されたい。むしろプロトコルという用語は、本明細書では一般的な意味で使用され、本発明の本明細書に記載の態様を実行するようにプロセッサをプログラムするのに使用できる任意の種類のコンピュータコード（例えば、ソフトウェアまたはマイクロコード）を指す。

20

【0075】

システムは、また、対象および／またはシステム自体の一部から情報を受け取る1つ以上のセンサ26を備えてもよい。このようなセンサは、処置される肢を含む、対象の任意の部分の血流に関する情報を受け取ることができる。これらのセンサは、また、空気カフ内の空気圧、カフにより加えられる圧力の直読値、または張力帯（tension band）の一部の張力などの、システムの他の動作パラメータに関する情報を受け取ることもできる。

30

【0076】

空気カフは、カフ内の圧力を測定するセンサを備えてもよい。カフ圧力は、カフの下の肢の血管内に存在する圧力を直接示すことが多い。システムの制御装置は、本明細書に記載のようにサイクルの虚血持続時間中に維持されなければならない特定のカフ圧力を目標にするようにプログラムされることが多い。空気カフを備える実施形態では、圧力センサは、カフの加圧空間内、空気ホース、またはさらにはアクチュエータ自体の中のどこに配置されてもよい。圧力センサはまた、カフと対象の肢の外面との間の圧力を直接測定するようにカフの内面に配置されてもよい。使用中、カフは、目的の血管の圧力がより直接的に測定されるように、圧力センサが対象の動脈上に直接配置されるような向きに配置されてもよい。

40

【0077】

50

一実施形態では、システムは、また、コロトコフ音を検出するため、1つ以上の振動および／または超音波センサ28を備えてもよい。コロトコフ音は、一般に、収縮期と拡張期の間の圧力が対象の動脈に外部から加えられるときに存在するものと理解される。収縮期血圧は対象の血管の血流を完全に閉塞する圧力値と関連し、この点に関して、システムがそれをフィードバックとして使用し、システム内の圧力が血流を可能にするのに十分低い、または血流を閉塞するのに十分高いことを確認することができる。

#### 【0078】

カフを装着する肢の血流または再灌流の停止を確認するため、1つ以上のセンサを備えてもよい。例えば、幾つかの場合、カフを装着する肢の末端部（肢の手指または足指など）にパルスオキシメータ30を配置してもよい。パルスオキシメータは、対象の血管内の血液の脈動および酸素で飽和されているヘモグロビンのパーセンテージに関する情報を提供することができる。肢の血流が生じていないとき、パルスオキシメータは脈拍がないことを検出し、血流の閉塞が確認される。さらに、パルスオキシメータは、酸素で飽和しているヘモグロビンのパーセンテージも検出することができ、それは肢の血流が停止すると低下することになる。本発明の態様はこの点に関して限定されないため、光電脈波変換器、超音波流量変換器、温度変換器、赤外線検出器、および近赤外線変換器などの他のセンサを使用して血流の停止を確認してもよいことを理解されたい。

10

#### 【0079】

前述のように、本システムは、制御装置により、システムの動作を指示するプロトコルを備える。プロトコルの実施形態には、カフ作動、虚血持続時間、カフ解放、および再灌流持続時間を含むサイクルが含まれる。プロトコルの多くの実施形態では、サイクルを複数回繰り返してもよい。さらに、プロトコルの幾つかの実施形態には、収縮期血圧の測定が含まれる。

20

#### 【0080】

サイクルのカフ作動部分は、対象の肢の周囲でカフを縮径させ、肢の血流を閉塞することを含む。カフの縮径は、目標とするカフ圧力設定値などのプロトコルからの命令を読み取る制御装置により、および制御装置を起動してカフを目標とする設定値に到達させることにより達成される。目標とする設定値の達成は、本明細書に記載のセンサおよび方法のいずれかにより検知されてもよい。

30

#### 【0081】

サイクルの虚血期の間、対象の肢の周囲で圧力を維持し、肢の血流の再灌流を防止する。虚血期の長さは虚血持続時間と称され、通常、医師または他の医療従事者により定められ、プロトコルにプログラムされる。本発明の態様はこの点に関して限定されないため、虚血持続時間は数秒間と短くてもよく、または20分間と長くてもよく、またはさらにはそれより長くてもよい。幾つかの実施形態では、虚血持続時間は、同じプロトコル中、サイクル毎に異なるが、他の実施形態では虚血持続時間は一定である。

#### 【0082】

制御装置は、カフにより加えられる圧力を対象の収縮期血圧より高い設定値に維持するように作動する。カフの実施形態は、経時的に対象の肢に対して弛緩し、それにより圧力を低下させ、最終的に再灌流させることができる。これは、対象の肢の筋肉の弛緩、肢の周囲でのカフの伸張、および空気漏れ（意図的なまたは偶発的な）等を含む様々な要因によって起こり得る。この目的のために、センサが制御装置に圧力読取値をフィードバックとして提供してもよい。制御装置は、設定値と実際の圧力読取値との差を測定することができ、必要なコマンドをアクチュエータに与えて、誤差を補償することができる。

40

#### 【0083】

様々な方法を使用して、虚血持続時間中の制御装置の適切な設定値を定めることができる。一実施形態によれば、設定値は、医師（または他の医療従事者）により手動でプロトコルに入力される。あるいは、医師が対象の収縮期血圧に関する設定値を選択してもよい。一実施形態では、設定値は、対象の収縮期血圧より一定の圧力量高い値として、例えば、対象の収縮期血圧より5mmHg、10mmHg、15mmHg、20mmHg、25

50

mmHg、30mmHg、または他の任意の一定量高い値として選択されてもよい。本発明の態様はこの点に関して限定されないため、他の実施形態では、設定値は対象の収縮期血圧のパーセンテージとして、例えば、収縮期血圧の102%、105%、110%、115%および他のパーセンテージとして定められてもよい。収縮期血圧より高い設定値は、医療従事者により設定されてもよく、対象の身体のサイズ、対象の肢のサイズ、対象の血圧、および血流停止の確認等を含む幾つかの要因に依存し得るが、これらに限定されるものではない。さらに他の実施形態では、圧力は収縮期血圧未満、例えば、収縮期血圧の95%、96%、97%、98%、または99%など（しかし、これらに限定されるものではない）に設定されてもよいが、但し、様々なカフパラメータで達成され得るような圧力で血流が閉塞されることを条件とする。

10

#### 【0084】

プロトコルは、幾つかの実施形態によれば、対象の収縮期血圧を測定する段階を含む。センサで肢のコロトコフ音または振動の発生を監視しながら、カフを対象の肢の周囲で、収縮期血圧より高いと考えられる点から意図的に緩めてもよい。収縮期血圧を測定した後、プロトコルを通常の手順で継続してもよい。

#### 【0085】

収縮期血圧の測定は、任意選択により、プロトコル中いつ行われてもよく、または全く行われなくてもよい。幾つかの実施形態によれば、各サイクルは、対象の収縮期血圧の測定から開始する。他の実施形態では、プロトコルの初期部分の間に1回だけ収縮期血圧を測定してもよい。さらに他の実施形態では、各サイクルのカフ解放部分の間、カフが解放される時に収縮期血圧を測定してもよい。本発明の態様はこの点に関して限定されないため、さらに本明細書に記載のように、プロトコル中、収縮期血圧を全く測定しなくてもよい。

20

#### 【0086】

システムは、虚血持続時間中、圧力設定値を調節するように構成されてもよい。本明細書に記載のように、システムは再灌流の発生を検出するセンサを備えてもよい。一例として、これは、コロトコフ音または振動の存在を検出することにより達成されてもよい。虚血持続時間中のコロトコフ音の存在は、カフ圧力が収縮期血圧より低くなったか、または収縮期血圧が、以前は収縮期血圧よりも高かった設定値を越えたことを示す可能性がある。追加でまたは代替として、例えば、血流の有無を検出する指に装着される装置を含む、他の装置を使用してもよい。このような場合、制御装置は、新たに測定された収縮期血圧および／または他の情報に基づいて設定値を調節してもよく、この点に関して、さもなければ起こり得る望ましくない再灌流を検出および防止することができる。

30

#### 【0087】

サイクルのカフ解放部分は虚血持続時間の終わりに行われ、カフを拡張期血圧より低い点まで解放することを含む。幾つかの実施形態によれば、カフの解放は、カフの圧力または張力の解放を含む。空気カフを使用する実施形態では、これは、単に排気弁を全開位置に移動させて、カフ圧力を迅速に低下させ、それに対応して対象の肢の周囲でカフを迅速に弛緩させることにより行われてもよい。しかし、本発明の態様はこの点に関して限定されないため、他の実施形態では、カフ弛緩は比較的緩速に、比較的制御して行われてもよいことを理解されたい。さらに、本明細書に記載のように、カフの解放は、コロトコフ音または振動の発生を監視し、対象の収縮期血圧を測定または確認しながら行ってよい。

40

#### 【0088】

サイクルの実施形態では、カフ解放後に再灌流持続時間が続く。一定時間（再灌流持続時間と称される）肢に再灌流させる。虚血持続時間と同様に、様々な長さの時間、即ち5秒間、または1分間以上の短時間、および20分間、またはさらにはそれ以上の長時間、再灌流させてもよい。本発明の態様はこの点に関して限定されないため、再灌流持続時間は、共通プロトコル中、毎サイクル一定であってもよく、またはサイクル毎に異なってよい。

50

**【 0 0 8 9 】**

プロトコルは、任意の数のサイクルを備えてもよい。本明細書に記載のように、共通のサイクルを単に複数回、例えば、2回、3回、または4回以上繰り返して、プロトコルを完了してもよい。あるいは、異なるパラメータ（異なる虚血持続時間、再灌流持続時間、および虚血持続時間中の圧力設定値など）を有するように、プロトコルのサイクルをプログラムしてもよい。

**【 0 0 9 0 】**

幾つかの実施形態では、システムは、プロトコルの全段階のシステムパラメータ（カフ圧力または張力など）を記録するデータロギング機構を備えてもよい。また、動作の日時が記録されてもよい。また、対象を識別する個人情報などの他の特徴がシステムにより記録されてもよい。

10

**【 0 0 9 1 】**

システムの実施形態は、対象または医療従事者にプロトコルの進行に関して知らせる様々な機構を組み込んでもよい。可聴または可視インジケータがプロトコルの段階のいずれかに付随してもよい。例として、クロックが、プロトコルの所与の部分またはプロトコル全体に対する経過時間または残り時間を示してもよい。本発明の態様はこの点に関して限定されないため、実施形態は、対象および／または医療従事者が常に情報を得ることができるようとする他の機構を備えてもよい。

**【 0 0 9 2 】**

幾つかの実施形態によれば、システムは、対象による改ざんまたは偶発的再プログラムを防止する機構を備える。例として、幾つかの実施形態では、コードを入力しないと再プログラム可能な機構にアクセスできないようにしてもよい。これにより、対象が誤ってプロトコルを再プログラムすること、または他にシステムの動作を妨げることを防止することができる。電子キーおよび機械的ロック等の他の装置を使用して偶発的再プログラムを防止してもよいことを理解されたい。

20

**【 0 0 9 3 】**

システムは様々な環境で使用されるように構成されてもよい。例として、システムは、容易に移動できるように、キャスター付きの移動式スタンドに取り付けられてもよい。スタンドは、制御装置、ユーザ・インターフェース、およびカフへの接続部品を対象に好都合な高さに配置することができる。他の実施形態では、システムは携帯用として構成される。このような実施形態では、システムは、持ち運びし易いようにスーツケースに容易に入るように構成されてもよい。

30

**【 0 0 9 4 】**

システムは、また、図1の実施形態に示す構成要素に限定されるものではない。例として、図3に示すもののような他の実施形態によれば、カフは、代替の機構で対象の肢を縮径するように構成されてもよい。図示する実施形態では、カフは、一端に配置されたラチエット機構を有する帯状体として構成されている。使用中、帯状体の自由端をラチエット機構に通して、帯状体を対象の肢の周囲に巻く。このような実施形態では、アクチュエータは、帯状体の自由端を引いてラチエット機構をさらに通るようにし、肢の周囲でカフを縮径させる、またはラチエット機構を解除して帯状体を解放し、肢から帯状体を解放する機構を備えてもよい。本発明の態様はこの点に関して限定されないため、止血帯機構などのさらに他の機構も可能である。

40

**【 0 0 9 5 】**

図3を参照して前述したように、幾つかの実施形態は、膨張せず、別の機構により対象の肢の周囲に締め付けられる帯状体を備えるカフを有してもよい。このような機構では、アクチュエータは、帯状体に張力が加わるように、帯状体の一端を帯状体の他の部分に対して移動させるように構成された張力調整機構を備えてもよい。図示するように、機構は、ハウジング内で互いに至近距離に保持された対向するローラを備えてもよい。ハウジングは、帯状体の自由端を受け入れるスロットと、帯状体の反対側の端部に固定取り付けするための固定点を備えてもよい。帯状体の自由端をスロットに入れてローラの間に通す。

50

電気モーターなどにより、ローラを互いに對して回転するように機械的に作動させ、自由端をハウジングを通して引き、このようにして対象の肢の周囲に帯状体を締め付けてよい。

#### 【0096】

張力調整機構は、フリーホイールラチエット機構に取り付けられた対向するローラを備えてよい。フリーホイール機構により、僅かな抵抗で帯状体をスロットを通して一方向に引くことが可能であるため、帯状体を迅速に引いて対象の肢の周囲にぴったりと配置することができる。フリーホイール機構はまた、この機構が解除されない限り、または対向するローラが作動しない限り、帯状体がスロットを通って緩む方向に移動することを防止する。本発明の態様はこの点に関して限定されないため、全ての実施形態がフリーホイール機構を備えるわけではないことを理解されたい。10

#### 【0097】

対向するローラは、使用中、どちらかの方向に回転して帯状体の締め付けと緩めを行う。必要に応じて、ローラは、帯状体が特定の張力を達成するまで迅速に回転することができる。使用中、帯状体の張力を微調整するためにローラをさらに作動させてもよい。対象の肢からカフを解放する場合、ラチエット機構またはクラッチを解除して対向するローラが自由に動き、従って張力が迅速に解放されるようにしてもよい。

#### 【0098】

本発明は、本明細書に記載のものなどのカフまたはカフを備える装置を衣類（軍服を含むが、これらに限定されるものではない）の中に配置することを考える。カフは、ズボンもしくは脚部分に、または衣類の袖もしくは腕部分に配置されてもよい。衣類は、着用者が血流閉塞と再灌流のサイクルを1サイクル以上開始することができるように設計されてもよい。装置は、着用者が閉塞／再灌流サイクルを開始できない場合、遠隔操作が可能であってもよい。20

#### 【0099】

本発明の態様は、本明細書に示すカフの実施形態に限定されるものではない。

#### 【実施例】

#### 【0100】

外傷後に蘇生を行っても出血性ショックは、初期外傷傷害を生き延びる対象の遠隔期臓器機能不全の発現の一因となることが知られており、この患者母集団の罹患率および死亡率に寄与する。このプロセスには多くの機構が示されたが、アポトーシス経路により直接、あるいは生得的免疫細胞系の初回刺激（priming）により細胞死に至らしめる連鎖的な炎症誘発性シグナル伝達の活性化が一因となることが分かった。これらの経路の発現を防止することを目的とした方法は、臓器損傷に関連する付随的な罹患率および死亡率の低減に有益な可能性があることが明らかである。30

#### 【0101】

遠隔虚血コンディショニング（RIC）、即ち、遠位の血管床を一時的に虚血状態にする方法により、臓器が虚血／再灌流（I/R）傷害の影響から保護される。例えば、一過性遠隔血管閉塞により、心臓、肝臓、肺、腸、および腎臓のI/R傷害が防止されることが分かった。この実施例は、出血性ショック後の終末器官（end organ）損傷、特に、肺および肝臓の損傷に対するRICの効果を示す。40

#### 【0102】

材料および方法：

出血性ショック（HS）の動物モデル。Canadian Council on Animal Careにより規定されたガイドラインに準拠して動物を飼育した。体重20～30gのC57BL/6マウス（Charles River, St Constant, Quebec）にケタミン（200mg/kg）およびキシラジン（10mg/kg）を腹腔内投与して麻酔した。出血性ショックおよび蘇生法のため、右大腿動脈にカニューレを挿入した。出血性ショックは、前述のように15分間にわたり血液量の20%（22.5mL血液/kg）に等しい量を脱血することにより開始された。凝固を防止する50

ために、脱血した血液（shed blood）を3.8%クエン酸Naの存在下で採取した。1~10分間または60分間の低血圧期間の後、脱血した血液およびそれと等量の乳酸リングル液を、時限式送液ポンプシステムを使用して輸液することにより動物を蘇生させた。全蘇生時間を2時間に標準化した。シャム動物に機器を取り付けたが、出血はしなかった。最後に、蘇生期間の終了時に、ペントバルビタールの過剰投与により動物を犠牲にした。

#### 【0103】

蘇生期間の終了時（ $t = 0$ ）および $t = 2$ 、 $4$ および $6$ 時間後に気管開口術を行い、気管支肺胞洗浄（BAL）により肺胞細胞を回収した。幾つかの試験では、ギムザ染色後に細胞数計数と識別（cell count and differential）を行い、他の試験では、肺を採取して組織病理学的検査、および肺損傷の尺度としての湿／乾重量比の測定を行った。蘇生期間の終了時にBALから回収した細胞は、初回刺激を受けた表現型を示すと報告された（Rizoli et al. J Immunol 61 (1) : 6288 - 6296, 1998）。HSの蘇生後 $t = 0$ で回収された細胞を培養した後、in vitroにてLPS（100ng/ml）で刺激した。上清を回収し、ELISAによりTNF-αの測定を行った。幾つかの実験では、ペレット化した細胞を血漿非含有DMEMに再懸濁し、処理して、免疫蛍光染色またはフローサイトメトリー分析を行った。初回刺激を受けた細胞はまた、初回刺激の尺度として細胞膜上に増強Toll様受容体4を示すことも報告された（Powers et al. J Exp Med 203 (8) : 1951 - 1961, 2006）。

10

20

#### 【0104】

蘇生期間の終了後、異なる時間に得られた血液サンプル中の血漿中アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）濃度（肝細胞損傷の指標）を測定した。BIOTRON Diagnostic Kitsを使用してALTの測定を行った。肝臓組織は、ホルムアルデヒドに浸漬することにより固定し、パラフィンワックスで包埋した後、 $5\text{ }\mu\text{m}$ の薄片に切断した。ヘマトキシリソーエオシンで染色した後、光学顕微鏡で切片を評価した。Dead End Fluorometric TUNEL Kit（Promega Corp.）を使用して、脱壊した切片のアポトーシス核のTUNEL染色を検出した。

#### 【0105】

RICプロトコル。動物に、様々な時間、大腿の周囲に弾性帯を使用して片側後肢虚血（または偽手術）を施した後、それと同じ時間、出血性ショックの開始前に解放した。動物に10分間の虚血とそれに続く10分間の再灌流を施した。

30

#### 【0106】

統計学的解析。図の説明文に示すように、データはn個の測定値の平均+標準誤差として表す。データは、Prismソフトウェア（GraphPad, San Diego, CA）を使用して、一元分散分析およびNewman-Kuels多重比較検定事後比較により解析した。結果は、 $P < 0.05$ の場合、有意性があると見なした。有意性は星印で示す。

#### 【0107】

##### 結果：

図4は、処置された対象のALT濃度で示す、ショック・蘇生法により誘発された肝障害に対するRICの効果を示す。図4Aは個々の対象の結果を示し、図4Bは結果を平均+/-標準誤差として示す。動物を次のように5つの群に分けた：

40

(i) 基礎、シャムについて前述したように動物を処置した；

(ii) S/R-0'、動物にショックを惹起させた（15分間の脱血）後、0~10分以内に蘇生させた；

(iii) S/R-0'+後肢、動物に、ショックの前に虚血コンディショニングを施し、その後ショックを惹起させ、0~10分以内に蘇生させた；

(iv) S/R-1HR、動物にショックを惹起させた（15分間の脱血）後、60分後に蘇生させた；

50

(v) S / R - 1 H R + 後肢、動物に、ショックの前に虚血コンディショニングを施し、その後ショックを惹起させ、60分後に蘇生させた。

#### 【0108】

図4から、平均して、RICは出血性ショックを起こした対象の肝障害を予防する(ALT濃度で測定した場合)ことが分かる。RICは、ショックの直後に蘇生療法を受ける対象および遅延蘇生療法を受ける対象の肝障害を低減するおよび/または予防する。

#### 【0109】

図5は、ショック・蘇生法により誘発された血漿中TNF- $\alpha$ 濃度に対するRICの効果を示す。TNF- $\alpha$ は、全身性炎症のメディエーターであり、肝障害の指標として使用することができる。図5Aは個々の対象の結果を示し、図5Bは結果を平均+/-標準誤差として示す。動物を図4について前述したように5つの群に分けた。

10

#### 【0110】

図5から、RICはショックおよび蘇生法後のTNF- $\alpha$ 濃度の誘導(induction)を予防することが分かる。RICを受け、ショックの0~10分以内に蘇生された対象では、血漿中TNF- $\alpha$ が検出不可能であったのに対し、RICを受けなかった対象では平均濃度6.9 pg/mlであった。RICを受け、ショックの60分後に蘇生された対象では、RICを受けなかった対象と比較して血漿中TNF- $\alpha$ 濃度が平均で約25倍低減した。RICおよび遅延蘇生法を受けた対象の血漿中TNF- $\alpha$ 濃度の方が、シャム(未処置)対象のものに、より近似していた。

20

#### 【0111】

従って、データから、対象が即時蘇生療法を受けたかまたは遅延蘇生療法を受けたかに関わらず、RICにより、ショックに起因する損傷が低減または予防されることが分かる。

#### 【0112】

##### 結論:

RICは、出血性ショックのリスクがある対象の臓器損傷を最小限に抑える安全且つ有効な方法である。これらの知見は、手術前の外科的状況ならびに民間人および軍人の外傷損傷に関連している。

30

#### 【0113】

前述の明細書は、当業者が本発明を実施することを可能にするのに十分であると考えられる。実施例は本発明の1つ以上の態様の例示に過ぎないため、本発明の範囲は記載した実施例に限定されるものではない。他の機能的に同等の実施形態も本発明の範囲に入ると考えられる。前述の説明から当業者には、本明細書に図示し記載するものの他に本発明の様々な変更形態が明らかとなるであろう。本発明の限定のそれぞれは、本発明の様々な実施形態を包含することができる。従って、いずれか1つの要素または要素の組み合わせを含む本発明の限定のそれぞれを本発明の各態様に含むことができることが予想される。本発明の適用は、前述した、または図面に示した構成要素の構成および配置の詳細に限定されるものではない。本発明は、他の実施形態、および様々な方法で実施または実行することが可能である。

40

#### 【0114】

また、本明細書で使用する語法および用語は、説明を目的とするものであって、本発明を限定するものと見なされるべきではない。本明細書における「含む(including)」、「備える」、または「有する」、「含有する」、「含む(involveing)」およびこれらの变形の使用は、その後に記載されるものおよびそれらの均等物ならびに追加のものを包含することを意味する。

【図 1】

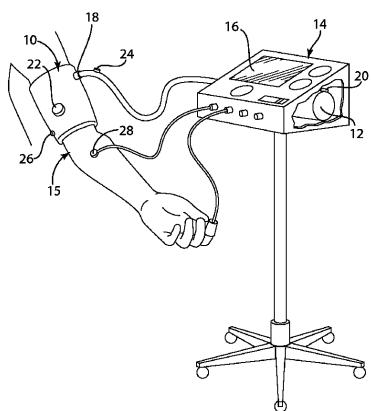
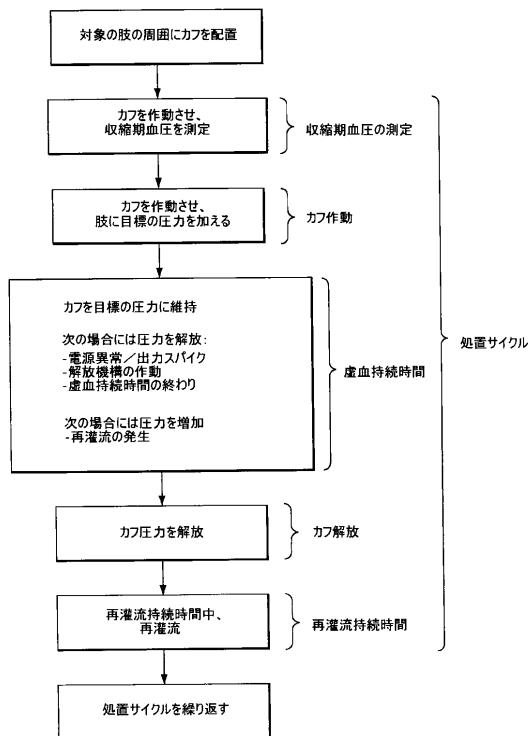


Fig. 1

【図 2】



【図 3】

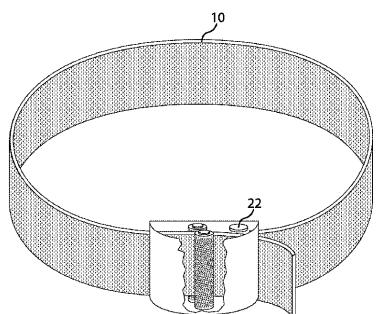
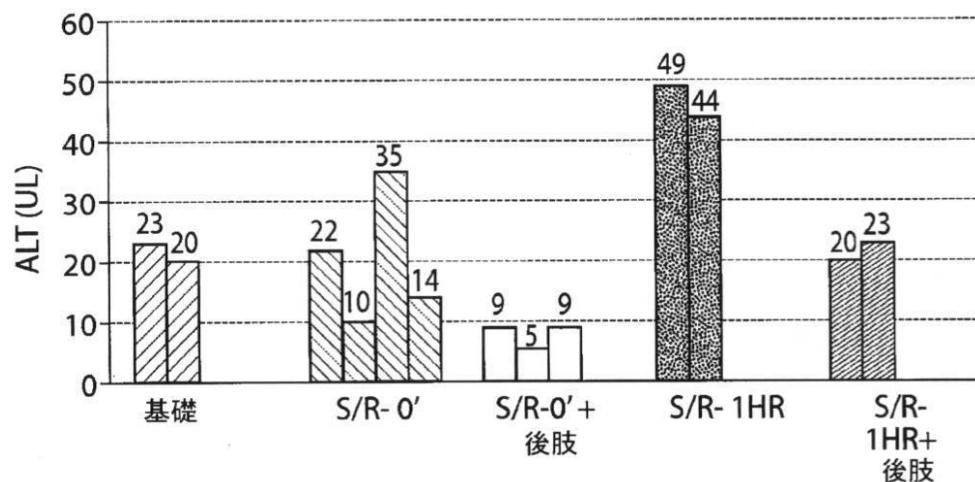
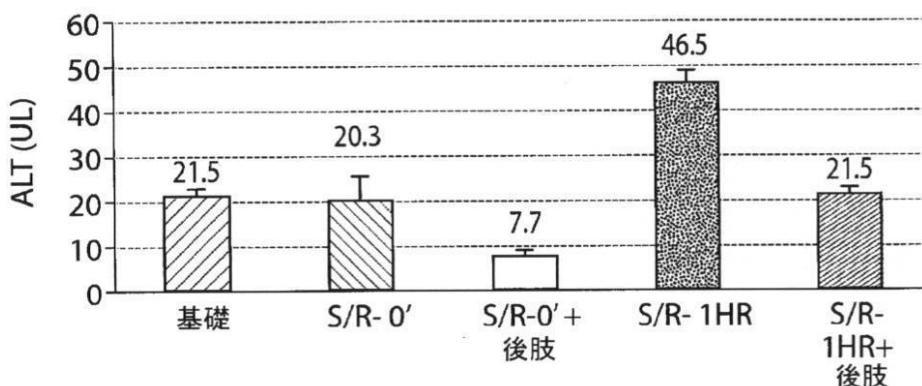


Fig. 3

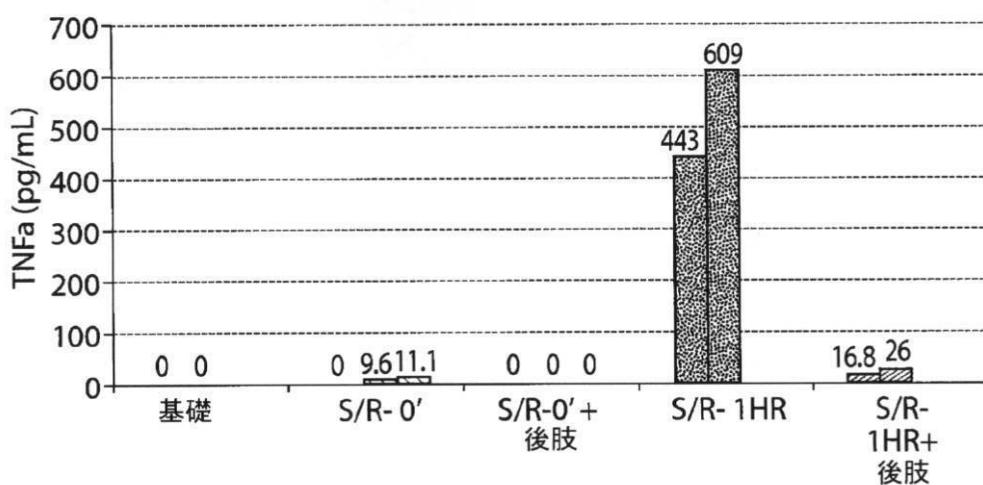
【図 4 A】



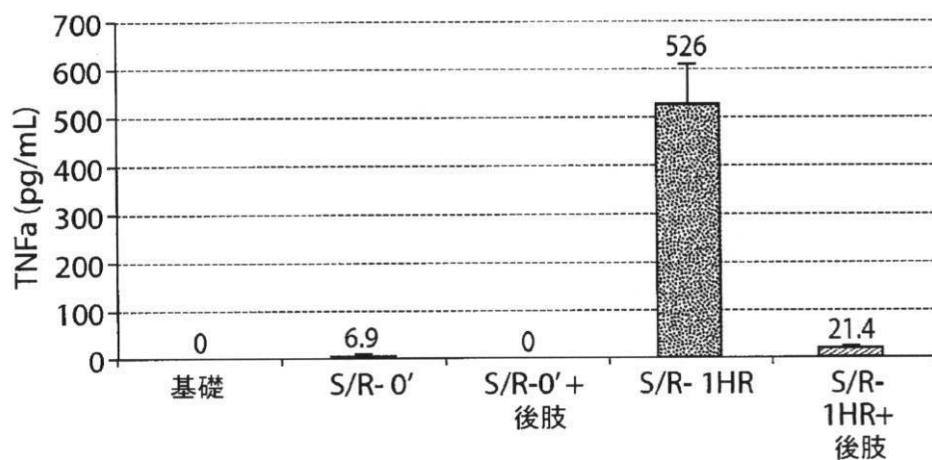
【図 4 B】



【図 5 A】



【図 5 B】



---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,Th,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 カルデローン、クリストファー

カナダ国 M 4 W 2 A 6 オンタリオ州 トロント ハイランド アベニュー 9 6  
F ターム(参考) 4C160 DD46 MM21