

t-PA 時代の脳保護療法—Neurovascular unit 保護と血管内皮保護—

神谷 達司¹⁾* 阿部 康二²⁾

要旨：脳梗塞急性期の治療方針としては、脳血流の改善と脳保護という大きな二つの柱がある。脳血流の改善を目的とする治療としては、わが国でも 2005 年 10 月 1 日より発症 3 時間以内の超急性期治療として rt-PA を用いた血栓溶解療法がおこなわれてその有用性は示されつつある。一方、脳保護に関してはフリーラジカルスカベンジャーが世界初の脳保護薬として臨床実地場で使用されている。これからは、rt-PA を用いた血栓溶解療法と神経細胞保護だけではなく神経細胞、脳微小血管、アストロサイト、ミクログリアを合わせた Neurovascular unit protection を考えた脳保護療法を併用でおこなうことが大切で、その中でも血管内皮保護療法が重要である。

(臨床神経 2011;51:305-315)

Key words：脳梗塞急性期、脳保護、血栓溶解、虚血性神経細胞死、治療可能時間域

はじめに

1996 年、米国で“Brain Attack”の概念が提唱されて以来、脳梗塞の急性期治療の重要性がますます強調されてきている。発症 3 時間以内の超急性期治療として rt-PA をもちいた血栓溶解療法がおこなわれるようになりその有用性が示されつつある¹⁾。

脳梗塞急性期の治療方針としては、脳血流の改善と脳保護という二つの柱がある。脳血流の改善を目的とする治療としては、わが国でも 2005 年 10 月 1 日より rt-PA の静脈内投与による血栓溶解療法がおこなわれている。一方、脳保護に関してはフリーラジカルスカベンジャーが 2001 年 6 月 1 日より世界初の脳保護薬としてわが国で認可され²⁾、臨床実地場で使用されている。脳卒中における急性期脳保護とは、脳虚血による神経細胞死をきたす各種の傷害因子またはその傷害過程を阻止して虚血巣の拡大を防ぐような方策をおこない、脳を傷害から護ることである。本稿では、t-PA 時代の脳梗塞急性期の脳保護療法について概説する。

脳虚血急性期の病態

脳はエネルギーの予備能がほとんどないため、脳虚血に陥ると神経細胞へのブドウ糖と酸素の供給が失われ、その結果急速にエネルギー代謝障害と ATP の枯渇がおこる。虚血により細胞内のエネルギー源である ATP が枯渇すると、Na⁺、K⁺-ATPase の活動が停止し、細胞内に Na⁺ の蓄積がおこり、Na⁺ の電気化学的勾配の低下からグルタミン酸は逆に細胞膜

を介して細胞外に放出されるようになる。この大量に放出されたグルタミン酸は、シナプス後神経細胞のグルタミン酸受容体と結合し活性化され、電位依存性 Ca²⁺ チャンネルおよびアゴニスト作動性 Ca²⁺ チャンネルを介した Ca²⁺ の細胞内流入をもたらす。そして Ca²⁺ の流入による細胞内 Ca²⁺ 濃度の上昇は、Ca²⁺-ATPase (Ca²⁺ pump) の活性化をもたらす。一酸化窒素 (NO) やフリーラジカルを産生し、神経細胞死へ導かれる (Fig. 1)。これらの虚血細胞障害惹起物質に対して神経細胞を保護し、脳虚血巣の拡大を防ぐような働きをする薬剤を脳保護薬と呼び、各種の脳保護薬が開発されている (Fig. 1)。

一方、脳梗塞急性期のような局所脳虚血において特徴的なことは、虚血による脳血流の低下が、重度の虚血部位(側副血行からもっとも遠い部位)と中等～軽度の虚血部位(側副血行からもっとも近い部位)を生じることである。前者は ischemic core と呼ばれ、虚血により閉塞した血管の支配領域の中心部に存在し、後者は ischemic penumbra と呼ばれ、虚血中心部の ischemic core を取りかこんで障害血管領域の辺縁部を占める。

Therapeutic time window

脳虚血はその虚血の重症度、再開通までの虚血時間に左右される。たとえ早期に再灌流しても、ischemic penumbra の領域では障害に導かれるプロセスが細胞内でも、生化学的にも持続する。この遅れて進行してくる障害は、ischemic penumbra の領域を細胞死に導くが、適切な時間内に薬剤や他の脳保護的方法をおこなうことにより部分的には救済しうる³⁾。この脳保護療法により、脳損傷を軽減しうる時間を therapeutic

*Corresponding author: 神谷医院神経内科 [〒340-0017 埼玉県草加市吉町 3-1-3]

¹⁾神谷医院神経内科²⁾岡山大学大学院医歯薬学総合研究科生体制御学専攻脳神経制御学講座脳神経内科学 (受付日：2011 年 1 月 13 日)

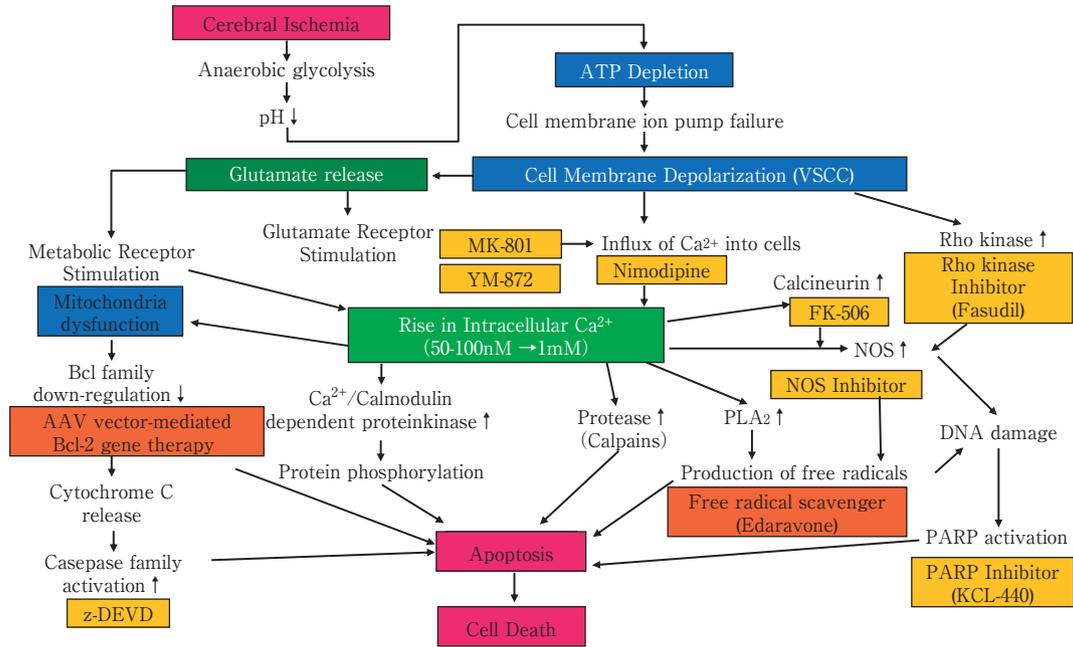


Fig. 1 Mechanisms of ischemic cell death and neuroprotective agents.

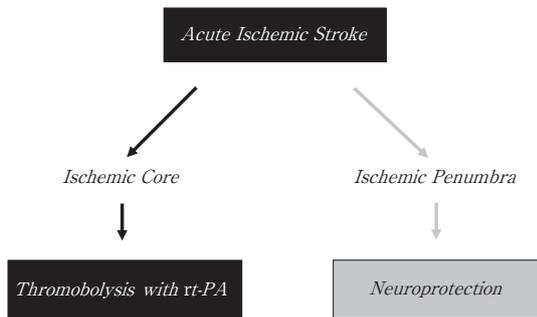


Fig. 2 Conventional strategy of acute ischemic stroke.

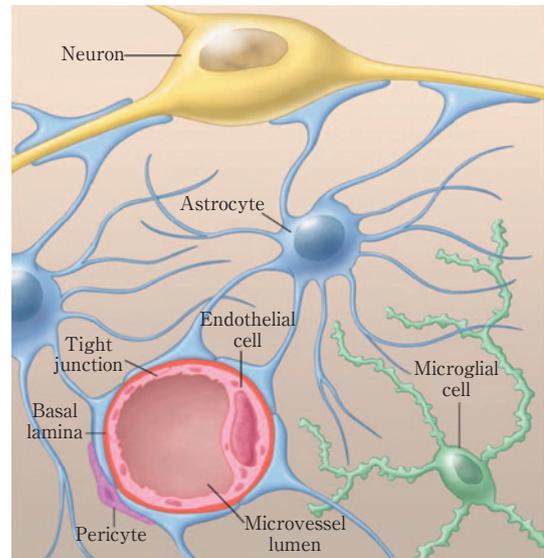


Fig. 3 Neurovascular unit (文献 37) より引用).

time window (治療可能時間域)と呼ぶ⁴⁾。つまりこの時間内に適切な治療をおこなえば、脳梗塞、とくに ischemic penumbra を救済できる。しかし、この時期を逸するといくら治療を試みても神経細胞死の進展を抑制することはできない。一方、虚血中心部である ischemic core の虚血による細胞傷害は、低脳温療法により遅延させることができるが、通常の臨床条件下では、rt-PA などによる血栓溶解療法による早期の再開通しか ischemic core を救えない。薬物療法は側副血行が少なく、薬剤が虚血中心部に到達しないため、薬物療法単独では、ischemic core を救命できない。このように ischemic core では血栓溶解療法が血流を改善することにより神経細胞を救命する可能性があり、ischemic penumbra では脳保護療法が、血流の改善なしに神経細胞の救命を増強させる可能性がある⁴⁾(Fig. 2)。結局、脳梗塞急性期では、できるだけ早期の再開通と脳保護薬による早期の薬物療法が神経症状の回復のための最善の策である。

脳保護療法の現在

虚血が中等度や軽度の虚血領域である ischemic penumbra では、十分な濃度の薬剤がすみやかに傷害組織に到達できるので、グルタミン酸受容体拮抗薬 (NMDA antagonist) やフリーラジカルスカベンジャーに代表される脳保護薬の薬剤治療により、傷害を惹起する細胞内プロセスの一部やそれ以上を選択的にブロックすることが可能である。このように脳

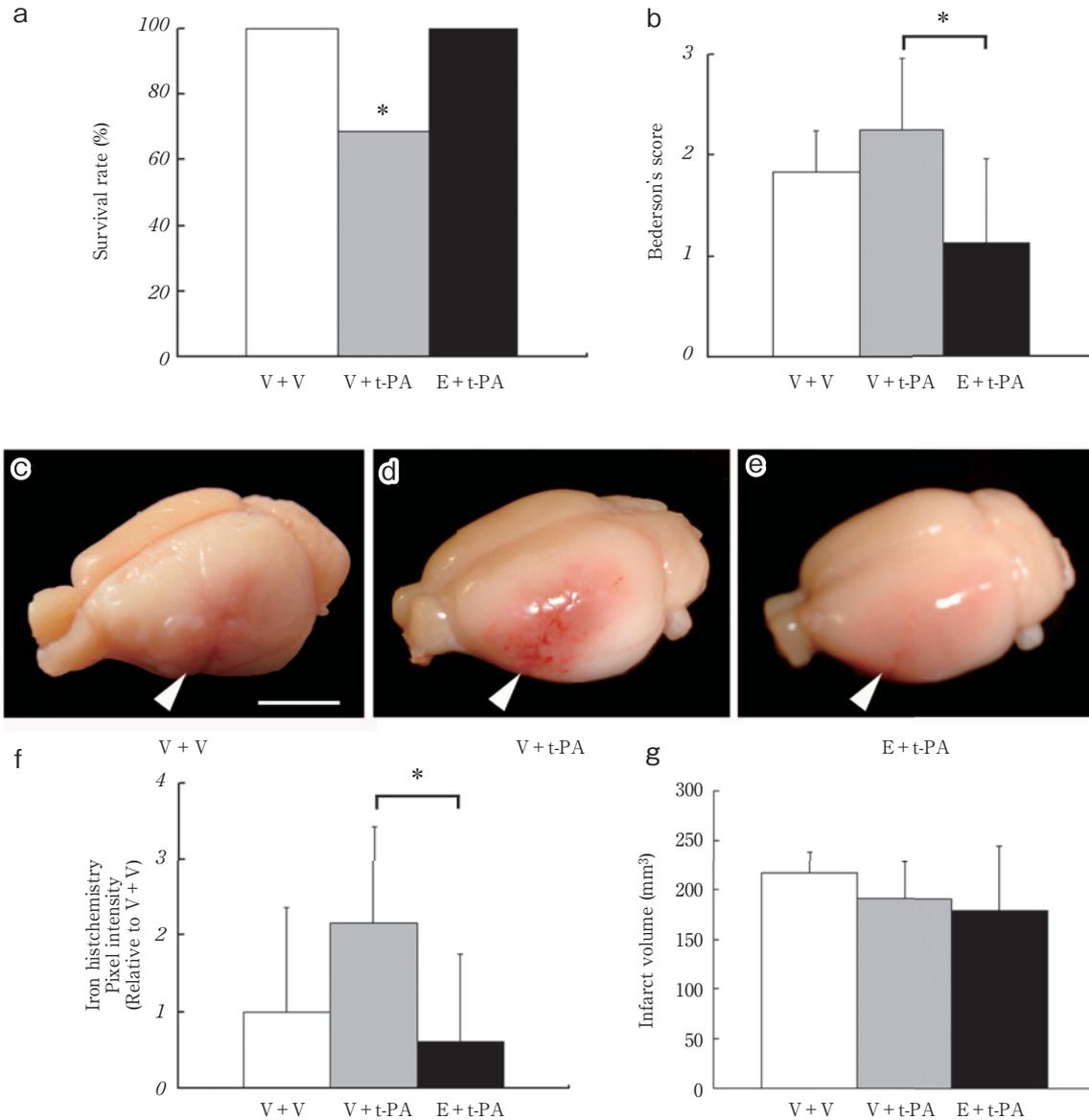


Fig. 4 Survival rate, neurological outcome, hemorrhagic transformation and infarct volume at 24 hours after t-PA administration. (文献 41) より引用改変)
 t-PA without edaravone group (V+t-PA) significantly lowered the survival rate ($p<0.05$) (a), worsening motor function (b) and obvious intracerebral hemorrhage (c). t-PA with edaravone group (E+t-PA) increased survival rate (a) and significantly improved intracerebral hemorrhage ($p<0.05$) (e) and motor function ($p<0.05$) (b). Arrowheads indicate the area where brain hemorrhage was evident, on the surface of the infarcted brain. Edaravone decreased the amount of iron related in the ischemic brain treated with t-PA ($p<0.05$) (f). There was no statistical difference in the infarct volume (g).

保護薬は, ischemic penumbra では, 血流の改善なしに神経細胞の救命を増強させうる可能性がある。

今まで動物実験では有効性が示された脳保護薬は数多くあるが (Fig. 1), 臨床治験では有効性を示せなかったり, その薬の持つ副作用により臨床の現場で使用できる脳保護薬はなかった。たとえば, 動物実験レベルでは NMDA antagonist である MK-801 は非常に有効で最初の脳保護薬との期待も大きかった⁵⁾ が, 臨床試験では幻覚や心・腎毒性の問題があり中

止された⁶⁾。カルシウム拮抗薬も以前より脳梗塞急性期に使用すると intracranial steal phenomenon が起きて急性期の使用は良くないとされていた。しかし, 神経細胞死のメカニズム (Fig. 1) において, カルシウムの細胞内流入が細胞死に大きな影響を与えるとの考えより, 動物実験レベルでは, intracranial steal phenomenon よりも脳保護作用の方が強いとの結果で臨床応用の期待がされたが, これも臨床試験でことごとく無効であった⁷⁾⁸⁾。その他, ナトリウムチャネル拮抗薬⁹⁾,

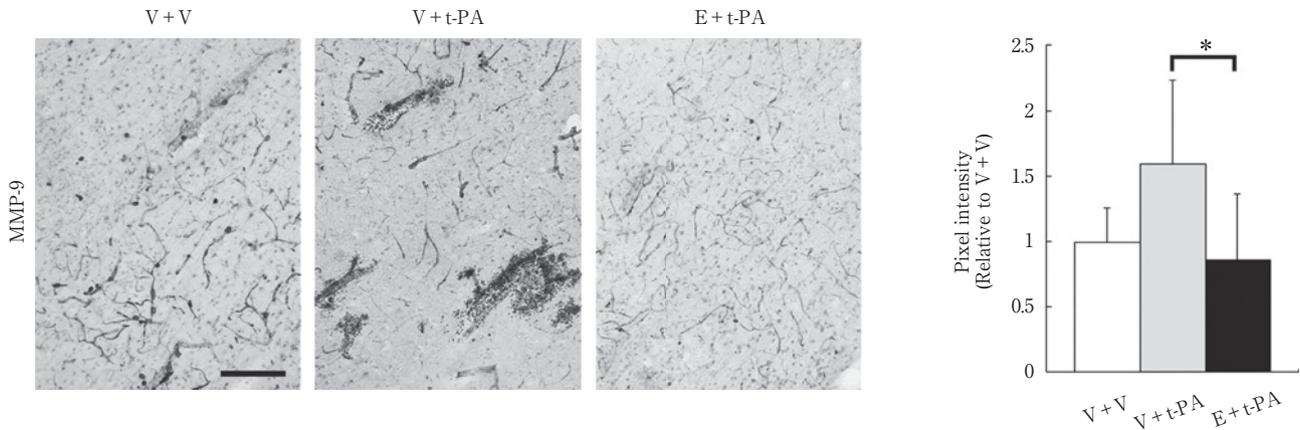


Fig. 5 MMP-9 expression in the peri-infarct area at 24 hours after t-PA administration. (文献41より引用改変)

t-PA without edaravone group (V+t-PA) increased MMP-9 expression of the peri-infarct lesion (Fig. 5, left). Semiquantitative analysis of the MMP-9 staining showed that edaravone significantly decreased the MMP-9 expression of blood vessels in the peri-infarct area ($p < 0.05$) (Fig. 5, right).

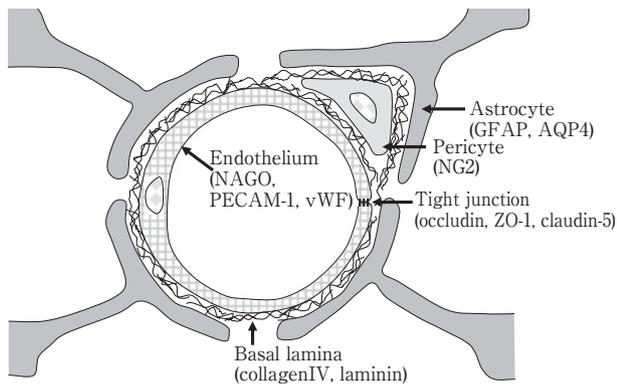


Fig. 6 Vascular unit (Blood-brain barrier) and integrated protein.

GABA 作動薬¹⁰, オピオイド拮抗薬¹¹, 抗炎症薬 (抗 ICAM1 抗体), 神経成長因子 (bFGF 受容体作動薬), 細胞膜安定化薬^{12,13} など, 数多くの脳保護薬が臨床応用を試みられたが, 臨床試験においてその有効性を示せなかった. その中で, ラジカル除去薬 (抗酸化薬) は脳虚血モデルでも脳梗塞体積や脳浮腫¹⁴ に有効で, 臨床試験でもその有用性が示される薬剤が数種類みとめられ, 世界初の脳保護薬 (フリーラジカルスカベンジャー) は本邦より 2001 年 6 月 1 日に誕生した. エダラボン (ラジカット[®]) は本邦開発で世界初の脳保護薬であり, 脳虚血一再開通時に産生され, 細胞膜障害や脳浮腫をひきおこすフリーラジカルを除去して脂質過酸化を抑制する作用により脳神経細胞の酸化的障害を抑制し脳保護作用を示す^{21,14}.

発症 72 時間以内の脳梗塞急性期患者を対象に実施した, 二重盲検比較試験において, エダラボンは日常生活動作障害の改善を示した. 最終全般改善度における改善率の差は 32.8%

であり, プラセボとの間に有意な差異がみとめられた. このうち, 発症後 24 時間以内に投与開始した患者において最終全般改善度における改善率の差は 48.2% であり¹⁵, この層別解析でより有効性が高かった発症 24 時間以内の脳梗塞急性期患者の治療法として本邦で使用が認可された². 最近, 脳卒中合同ガイドライン委員会より作成された脳卒中治療ガイドライン 2009 においても「脳保護作用が期待されるエダラボンは脳梗塞 (血栓症, 塞栓症) 患者の治療法として推奨される」としてグレード B と記載されている¹⁶. また, 2007 年の 6 月 1 日付で米国の脳梗塞急性期における治療ガイドライン (Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke) の中の XIV. Neuroprotective Agent (1685-1687) の項で「A small clinical trial found that edaravone might improve outcomes.」とエダラボンがはじめて推奨されていて¹⁷, 最新のレビューでもエダラボンの有用性が報告されている¹⁸.

その後, 新しい脳保護薬として期待された免疫抑制薬 (FK506)¹⁹, アストロサイト活性化抑制薬 (ONO-2506)²⁰, Rho-キナーゼ抑制薬 (AT-877)^{21,22}, がつぎつぎと臨床試験をおこなった. 免疫抑制薬 (FK506) は, タクロリムス (プロGRAF[®]) として, 臨床において心臓移植・肝臓移植など臓器移植の分野やアトピー性皮膚炎など, さらに神経内科領域では重症筋無力症に対して現在使用されている免疫抑制薬であり, 脳虚血モデルにおいてカルシニューリンを抑制することにより, 脳梗塞縮小, 脳浮腫縮小, 神経徴候改善などの強い脳保護作用を持ち¹⁹, 米国では臨床試験が開始されたが, 現在は副作用 (腎毒性) で中止となっている. また, アストロサイト機能改善薬 (ONO-2506) は, S-100 β を抑制することによりアストロサイトの異常活性化をおさえ, 脳梗塞発症後の梗塞領域 (ischemic penumbra) の拡大を防ぐとされ, 動物実験では強力な脳保護効果のみとめており²⁰, 日本で臨床試験第

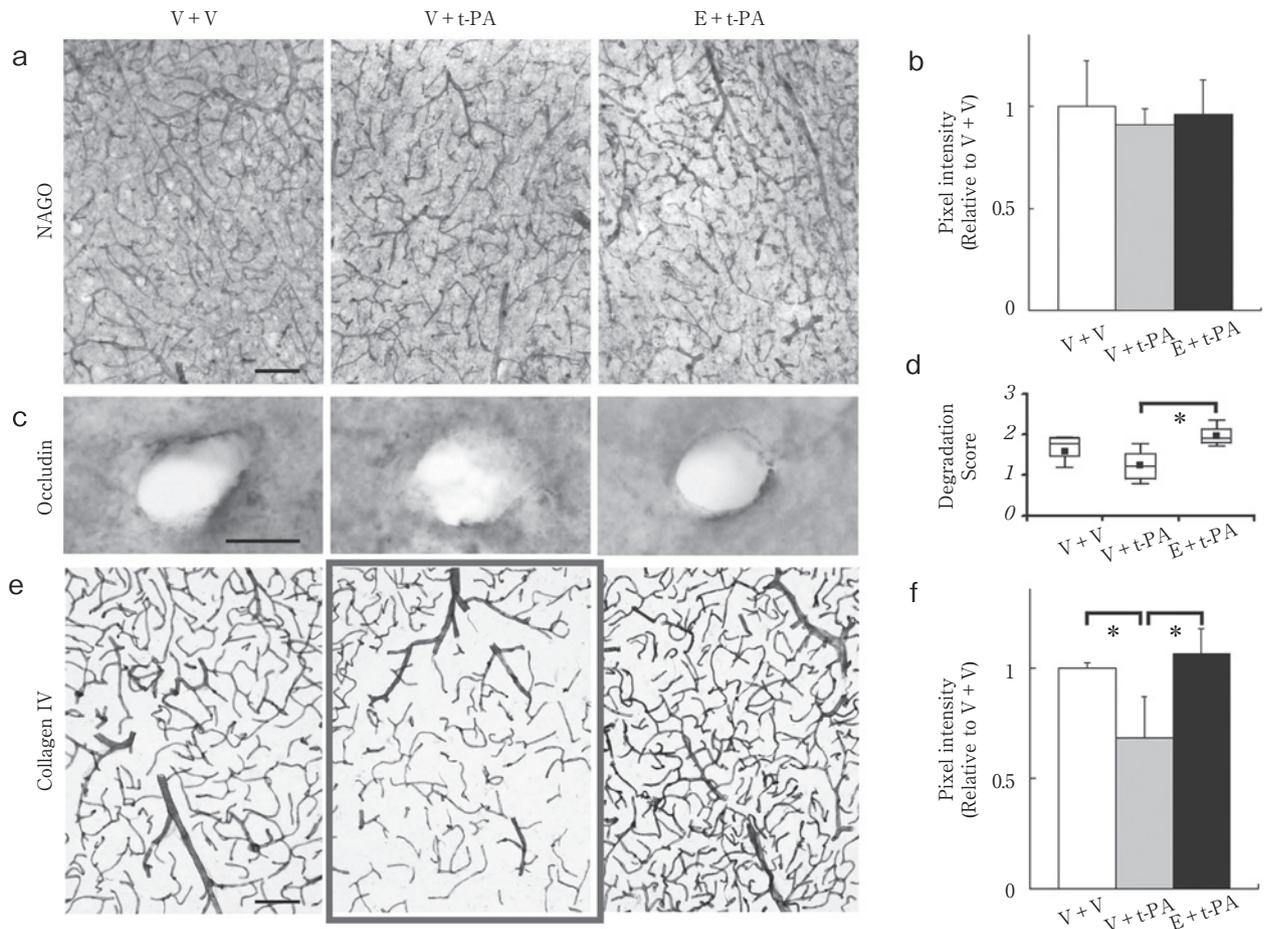


Fig. 7 Immunohistochemical staining and relative intensity of NAGO, occludin and collagen IV at 24 hours after t-PA administration. (文献 41) より引用改変)

There was no statistically significant difference in the expression of the endothelial marker, NAGO in the three experimental models (a, b). In contrast, edaravone treatment inhibited the disruption of the tight junction protein, occludin ($p < 0.05$) (c, d). The basement membrane protein, collagen IV, was obviously degraded by the t-PA administration ($p < 0.05$) and this t-PA-induced degradation was inhibited by edaravone treatment ($p < 0.05$) (e, f).

2相・第3相が開始されたが、有効性をみとめず昨年中止された。Rho-キナーゼ抑制薬 (AT-877)²¹⁾²²⁾も塩酸ファスジル (エリル[®])として、現在臨床の現場でもくも膜下出血後の血管攣縮の予防の適応を持ち、くも膜下出血治療薬としてもっとも使用されているが、1997年塩酸ファスジルのRho-キナーゼの抑制作用が発見され、日本の臨床試験において一度は急性期脳梗塞での有用性が示されたが、厚生労働省より症例を増やして再試験をするよういわれ、脳梗塞急性期の新規脳保護薬として臨床試験第2相・第3相が開始されたが、昨年末有効性が示せず開発は中止となった。

血栓溶解療法と脳保護療法

血栓溶解療法は、わが国でも2005年10月1日よりrt-PAが使用され、すでに約30,000名前後が投与を受けている²³⁾。投与量を欧米の0.9mg/kgから0.6mg/kgに減量してrt-PAの

静脈内投与をおこない、最新の脳卒中治療ガイドライン2009でグレードA²⁴⁾であるが、症候性出血の可能性の危険と発症3時間以内で治療をおこなう制限が大きな障害となっている。

2006年2月世界でもっとも格式のある臨床医学の雑誌であるNew England Journal of Medicineに掲載されたNXY-059という脳保護薬 (フリーラジカルトラップ薬) とrt-PAの多施設大規模臨床試験であるSAINT Iは大きな反響を呼んだ²⁵⁾。有効性自身はかろうじてmRs=0の改善率がNXY-059投与群で上回ったものの、mRs=1,2の改善率では下回り、mRs=5の改善率あるいは死亡についてはまったく無効であり、NIHSSも有意差をみとめず期待はずれの結果であった。しかし、このNXY-059投与群では症候性脳出血の頻度がプラセボ群と比較して6.4%から2.5%へ減少し、無症候性脳出血では20.9%から12.9%へ半減したことが示された²⁵⁾。この試験 (SAINT I) は、脳保護薬をrt-PAをもちいた急性期血

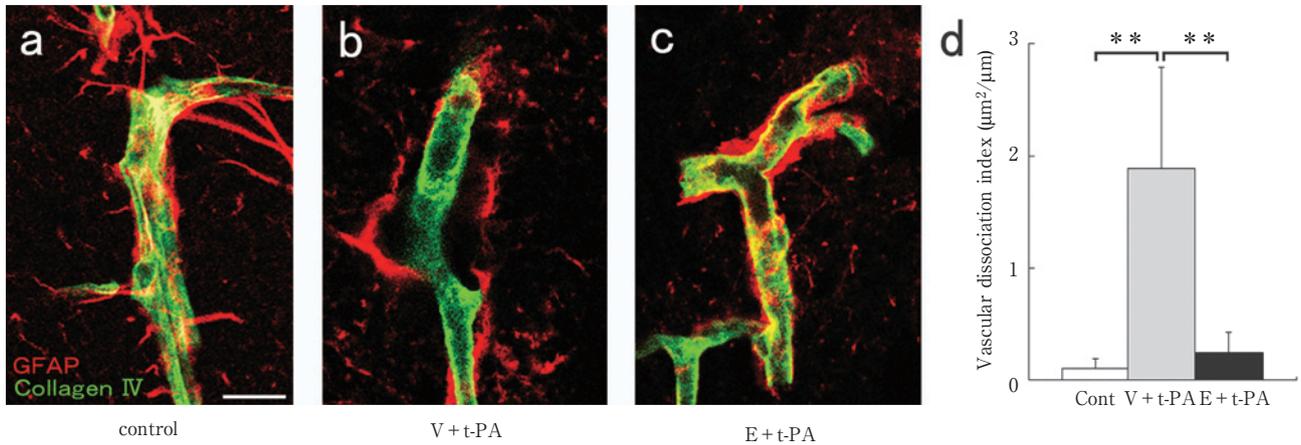


Fig. 8 Double immunohistochemistry of the peri-infarct area with an anti-GFAP (red) and anti-collagen IV (green) antibodies 24 hours after t-PA administration. (文献 41) より引用改変)
 Compared with the contralateral side of the t-PA without edaravone group (V+t-PA) (a), the space between the GFAP-positive astrocyte endfeet and the collagen IV-positive basement membrane was greater in the V+t-PA group (b), and the neurovascular unit was greatly improved in the t-PA with edaravone group (E+t-PA). The vascular dissociation index, which estimates the space between the astrocyte endfeet and the basement membrane was significantly increased in the V+t-PA group ($p < 0.01$), and significantly decreased in the E+t-PA group ($p < 0.01$) (d).

栓溶解療法に併用することで重大な転帰を示す出血性合併症 (hemorrhagic transformation) を軽減させる可能性を示した臨床的に非常に有意義な試験であり、改めて脳保護療法の重要性を指摘した画期的な試験であったが、その後の SAINT I の再現性試験 (SAINT II) の結果が無効であったため、NXY-059 の開発は中止となった²⁶⁾。この SAINT II での有効性の再現の失敗には短期間で多数の患者を登録しようとしたため、参加医師の患者登録と治療に関するプロトコール遵守が十分ではなかったことが議論されている。

このように、現在の米国ではこの SAINT I, SAINT II など脳梗塞急性期治療に対し血栓溶解療法+脳保護療法が主流であり、日本でも今後はこのように血栓溶解療法と脳保護療法をそれぞれ単独におこなうのではなく、それぞれの役割を有効に発揮し、脳保護薬は血栓溶解療法のよきパートナーとして使用することが重要になってくると考えられる。さらには、脳梗塞急性期の患者に先に脳保護薬を投与し ischemic penumbra における therapeutic time window を延長し、その間に血栓溶解療法をおこなう治療法などの血栓溶解療法との併用療法による脳保護効果の増強を目指す治療法の今後の開発が待たれている。エダラボンでは、血栓溶解療法との併用時の therapeutic time window を延長させることが示されている²⁷⁾²⁸⁾。

発症 3 時間以内で治療をおこなう制限に関しては、欧米では ECASS III²⁹⁾³⁰⁾ や SITS-ISTR^{31)~33)} などで血栓溶解療法の治療可能時間域が 4.5 時間まで延長されているが、これも脳保護薬との併用でさらに治療可能時間域を延長させ、出血の合併症を軽減することが可能になるかもしれない。血栓溶解療法後の症候性出血の発現頻度では欧州の 6,483 名の市販後調

査 (SITS-MOST) の結果、症候性出血が 8.5% であった³²⁾³³⁾ のに対して、投与量を 0.6mg/kg に減量して rt-PA を静脈内投与した日本の最初の治験 (J-ACT) でも 103 例中 6 名の 5.8%³⁴⁾ と症候性出血は低く、日本の市販後調査である J-MARS においても 7,492 例中 259 名の 3.5%³⁵⁾ と症候性出血はだんだん低くなり、その後の MR angiography をもちいた J-ACT II では 58 例中 0 名の 0.0%³⁶⁾ だった。この症候性出血が欧米より少ない理由は、投与量の差、日本人医師の丁寧な処置などいろいろ考えられるが、興味深いのは、J-ACT ではエダラボンの併用はなく³⁴⁾、J-MARS では 7,492 例中の 5,557 例 (74.2%) にエダラボンの併用があり³⁵⁾、J-ACT II では 58 例中なんと 53 名の 91.4% でエダラボンが使用³⁶⁾ されており、このエダラボンによる症候性出血抑制の可能性は否定できない。

Neurovascular Unit と血管内皮保護

現在までフリーラジカルスカベンジャーのエダラボン (ラジカット®) 以外の新規脳保護薬が臨床に上がらない問題点として、今までの神経細胞のみの保護から血管内皮も保護する神経細胞保護+血管内皮保護に注目が集まってきた。Neurovascular unit (NVU) とは、脳の神経・血管・グリア細胞を一つの微小循環の調節系と捉える概念で、脳の毛細血管は、血管内皮細胞とそのタイトジャンクション、基底膜、さらにはそれらの周りを覆うアストロサイトで構成される血管構造を有しており、この特徴的な構造が血液脳関門 (blood-brain barrier : BBB) の形成・維持に重要な役割を果たしている、アストロサイトのエンドフットを介して脳循環の調節などをおこなっている (Fig. 3)。今までの脳保護療法は神経細胞を単独で

Table 1 Animal experimental stroke and clinical trials for acute ischemic stroke with neuroprotective agents and thrombolysis.

Neuroprotective agent	animal	model	t-PA (mg/kg)	time window	hemorrhagic transformation	infarct volume	neurological outcome	clinical trial with t-PA
<i>NMDA Antagonist</i>								
Gavestinel		– (clinical only)						no efficacy
Magnesium		in vitro only						on going (FAST-MAG)
<i>AMPA Antagonist</i>								
YM872 (Zonampanel)	rat	eMCAO	?	2h	–	decrease	improve	no efficacy
<i>Na Chanel Antagonist</i>								
Lubeluzole		–(clinical only)						no efficacy
<i>Free Radical Scavenger</i>								
Edaravone	SHR	eMCAO	10	4.5h	decrease	no change	improve	not yet
NXY-059	rabbit	eMCAO	3.3	1h	decrease	no change	–	no efficacy
<i>Anti-inflammatory Agent</i>								
Minocycline	SHR	eMCAO	10	6h	decrease	decrease	–	on going (MINOS)
Anti-ICAM-1 Ab (Enlimomab)	rat	eMCAO	10	4h	–	decrease	–	not yet
<i>Immunosuppressant</i>								
FK506	rat	eMCAO	10	1.5h	decrease	decrease	–	terminated
<i>Statin</i>								
Atrovastatin	rat	eMCAO	10	6h	decrease	decrease	improve	not yet
Simvastatin	rabbit	eMCAO	3.3	1h	decrease	decrease	–	on going (Neu-START II)
<i>Proteasome Inhibitor</i>								
Bortezomib	rat	eMCAO	10	6h	decrease	decrease	improve	not yet
<i>Membrane Stabilizer</i>								
Cerebrolysin		– (clinical only)						finished
Citicoline	rat	eMCAO	5	45min	–	decrease	improve	on going
Erythropoietin (EPO)	rat	eMCAO	10	2h	decrease	decrease	–	no efficacy
<i>Others</i>								
Albumin	rat	tMCAO	?	2h	decrease	decrease	improve	on going
Caffeinol	rat	tCCA/MCAO	5	3h	decrease	–	–	finished
Activated Protein C	mouse	eMCAO	10	1h	decrease	decrease	improve	not yet
Rosiglitazone	rat	eMCAO	5 or 10	3h	no change	decrease	improve	not yet
Melatonin	mouse	dMCAO	10	6h	decrease	no change	–	not yet
ETA blocker (S-0139)	rat	eMCAO	10	4h	decrease	decrease	improve	not yet
GPIIb/IIIa inhibitor	rat	eMCAO	5 or 10	4h	decrease	decrease	improve	not yet

ETA blocker: Endothelin Type A Receptor blocker, SHR: Spontaneously Hypertensive Rat, eMCAO: embolic Middle Cerebral Artery Occlusion, tCCA/MCAO: transient Common Carotid Artery/MCAO, dMCAO: distal MCAO, tMCAO: transient MCAO (suture model)

保護する効果を検討していたが、脳の神経細胞と脳血管内皮保護の両面が重要であるという neurovascular unit protection という概念が欧米を中心に求められてきた³⁷⁾。t-PA は脳実質に漏出すると、matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) を活性化して脳組織細胞外マトリックスを傷害し出血をおこしやすくする³⁸⁾、同時に虚血時に放出されるグルタミン酸による神経細胞障害を増悪させる神経毒性も知られており、脳梗塞巣における白血球浸潤やフリーラジカル反応を促進することも知られている³⁹⁾⁴⁰⁾。このように、t-PA 自身は、血管外では脳梗塞病巣の悪化要因として知られている。したがって t-PA をもちいた血栓溶解療法における脳保護薬の役割は、

(1) 脳細胞保護, (2) 脳血管内皮保護, (3) 細胞外マトリックス保護, (4) 脳梗塞増悪因子抑制の 4 点が重要である。われわれも臨床応用を考え、臨床で多くみられる、高血圧患者の脳梗塞における rt-PA の静脈投与に近い形で実験デザインを組み、高血圧自然発症ラットの中大脳動脈を 4.5 時間閉塞し、その後 rt-PA を投与して再開通させ 24 時間後に観察したところ、rt-PA 投与群では約 30% が出血をきたして死亡していたが、エダラボン併用群では、出血の合併症が減り、全例が生存した⁴¹⁾ (Fig. 4)。出血の合併が減少した機序を検索するため病理組織学検討をおこなったところ、rt-PA 投与群では血管周囲の MMP-9 が増加して (Fig. 5)、毛細血管構造の内側から内

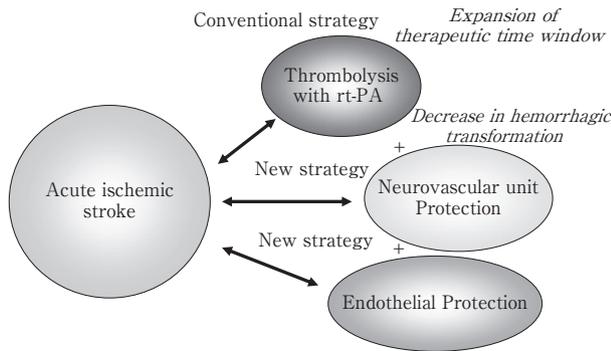


Fig. 9 New strategy for acute ischemic stroke in future.

皮, tight junction, 基底膜, 細胞外マトリックスと重なる vascular unit (Fig. 6) の外層が破壊されており, とくに基底膜のコラーゲン IV が相当破壊されていて (Fig. 7), これによって血管とグリアの密着 (neurovascular attachment) が外れ (Fig. 8), 血圧に負けて容易に出血するものと考えられた. エダラボン併用群では, rt-PA 投与後の再灌流障害により過剰に産生されたフリーラジカル反応を抑制するだけでなく, MMP-9 の活性化を抑制すること (Fig. 5) で血液脳関門の構成因子であるコラーゲン IV を守り (Fig. 7), 基底膜の分解とアストロサイトのエンドフットの遊離を抑制 (Fig. 8) して血液脳関門を保護することを証明した⁴¹⁾. このエダラボンは rt-PA 投与時には (1) 脳細胞保護 (フリーラジカルの抑制), (2) 脳血管内皮保護 (基底膜のコラーゲン IV の分解の抑制), (3) 細胞外マトリックス (MMP-9) 保護 (MMP-9 の抑制), (4) 脳梗塞増悪因子抑制 (脳浮腫の抑制) の 4 点をすべて満たしており, rt-PA と併用する脳保護薬として有力な候補の 1 つと考えられた. そのため, 現在わが国において, 発症後 4.5 時間以内の脳梗塞急性期にエダラボンの投与を開始した約 10,000 例の患者を対象に, その重症度 (NIHSS など) を把握した上で有効性および安全性を調査する PROTECT4.5 (Postmarketing Registry on Treatment with Eदारavone in Acute Cerebral Infarction by the Time Window of 4.5 Hours) が進行中であり, この試験でエダラボンを rt-PA の投与前が良いのか, 投与直後が良いのかなどの rt-PA の併用方法や症候性出血の発現, さらには併用療法の有効性も合わせて調査する試験であるのでその結果が待たれる.

血栓溶解療法に関しては, 適用を決定するツールの開発もどんどん進んでいて, 今まで diffusion-perfusion mismatch という MRI を使って t-PA の適応を判定する方法をもちいて出血を減らす努力をおこなっているが, この diffusion-perfusion mismatch の存在だけでは, t-PA の適応を決定するには不十分であることは明白であり, 最近 ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT Score) をもちいると出血が減少するという報告⁴²⁾⁴³⁾が, Stroke と Neurology に掲載され, これからは early CT サインをみることで点数化をして,

より多くの患者に効果のある t-PA を使う方法も開発されてきている. さらには血液脳関門の破綻を MMP-9 の上昇などで事前に検出する次世代画像診断の開発が進んでいる⁴⁴⁾.

今後期待される脳保護薬

臨床応用が期待された各種の脳保護薬 (NMDA 受容体拮抗薬, AMPA 受容体拮抗薬やカルシウム拮抗薬) などが臨床試験に失敗し, 免疫抑制薬 (FK506, タクロリムス), アストロサイト活性化抑制薬 (ONO-2506) や Rho キナーゼ抑制薬 (AT-877, 塩酸ファスジル) もすべて失敗に終わっており, 現在ではフリーラジカルスカベンジャーのエダラボンしか脳保護薬が残っていない現状であるが, 米国では, ミノマイシンの t-PA との併用も臨床試験 (MINOS) がおこなわれている⁴⁵⁾ (Table 1). また発症 2 時間以内の超急性期から救急隊がマグネシウムを静注して基幹病院に搬送し t-PA をおこなう臨床治験 (FAST-MAG) などが進んでいる (Table 1). 一方, citicoline などの細胞膜安定化薬は多くの臨床試験においてその有効性を示せなかった¹²⁾¹³⁾が, 評価法によっては有効とするものもあり, pooled analysis では有効である傾向がみとめられたことから, 現在第 III 相試験がおこなわれている⁴⁶⁾ (Table 1). 転写因子 STAT 3 シグナル伝達系を活性化し PARP を抑制する G-CSF や HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるスタチンなども期待され, G-CSF は欧州 (STEMS2) で, スタチン (Lovastatin) は米国 (Neu-START II) で臨床治験がおこなわれている (Table 1). またアルブミンも ALIAS Pilot Trial の phase II において高濃度のアルブミン (25%) を rt-PA 治療時に併用すると低濃度のアルブミン (12%) の併用に比較して症候性出血の合併が少なく, 3 カ月後の予後が改善したことが示され⁴⁷⁾, 現在 phase III が進行している (Table 1). さらには, iP_s 細胞や骨髄間質細胞などの細胞移植療法も今後の脳保護療法として期待される. t-PA 時代の脳保護薬としては, t-PA による出血の抑制効果があり, therapeutic time window を長くする療法の効果を持つ脳保護薬が求められる. とくに t-PA による出血に関しては, MMP-9 の抑制による Neurovascular protection が脳梗塞治療の重要な分子標的となると考えられる. 今後は, t-PA が脳梗塞急性期治療により貢献できるよう, t-PA のベストパートナーとしての脳保護薬が開発され, 血栓溶解療法 + 脳保護 (神経細胞保護 + 血管内皮保護) 療法がおこなわれることが望まれる (Fig. 9).

これらの脳保護薬が臨床応用されるようになると今後は脳保護薬を選択することができ, 治療法の選択肢が拡大する. また, いままでは神経細胞死のメカニズムによるアポトーシスなどの死のシグナル (cell death pathway) を防ぐことに脳保護薬はターゲットが当てられてきたが (Fig. 1), 現在神経細胞を生存させるシグナル (cell survival signaling pathway) を活性化させることにより神経細胞を保護する基礎研究も盛んにおこなわれてきており, 今後は神経細胞を生存させるシグナルを活性化する神経再生をうながす新規脳保護薬の誕生が待たれる⁴⁸⁾.

おわりに

t-PA 時代の脳梗塞急性期治療について脳保護療法の可能性について概説した。脳卒中を“brain attack”と捉え、ischemic penumbra が大きい状態で、早期に、的確に診断し、therapeutic window の時間内に rt-PA などの血栓溶解療法や脳保護療法など有効な治療を安全におこなうことが大切で、そのためにも早期に集中して診断・治療が十分できるように Stroke Care Unit (SCU) のさらなる設立が望まれる。今後は、脳梗塞急性期においては、症候性出血の抑制と therapeutic window の延長を考えた rt-PA などの血栓溶解療法と神経細胞保護作用だけでなく neurovascular unit 保護と血管内皮保護作用も備えた脳保護療法の併用を考え、脳梗塞治療戦略をおこなうことが重要である。さらには、将来脳梗塞を発症した時、救急車の中で先に脳保護薬を投与され therapeutic window を延長し、その間に SCU に搬入してから rt-PA などの血栓溶解療法をおこなう時代が来ることを筆者は切に希望している。

文 献

- 1) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333:1581-1587.
- 2) The Edaravone Acute Brain Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, Edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:222-229.
- 3) Pulsinelli WA. Pathophysiology of acute ischemic stroke. *Lancet* 1992;339:533-536.
- 4) Pulsinelli WA, Jacewicz M, Levy DE, et al. Ischemic brain injury and the therapeutic window. *Ann NY Acad Sci* 1997;835:187-193.
- 5) Kamiya T, Jacewicz M, Nowak TS Jr, et al. Cerebral blood flow thresholds for mRNA synthesis after focal ischemia and the effect of MK-801. *Stroke* 2005;36:2463-2467.
- 6) Davis SM, Lees KR, Albers GW, et al. Selfotel in acute ischemic stroke: possible neurotoxic effects of an NMDA antagonist. *Stroke* 2000;31:347-354.
- 7) Gelmers HJ, Hennerici M. Effects of nimodipine on acute ischemic stroke. Pooled results from five randomized trials. *Stroke* 1990;21 (Suppl):IV81-84.
- 8) Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2001;32:570-576.
- 9) Diener HC, Cortens M, Ford G, et al. Lubeluzole in acute ischemic stroke treatment. A double-blind study with an 8-hour inclusion window comparing a 10-mg daily dose of lubeluzole with placebo. *Stroke* 2000;31:2543-2551.
- 10) Lyden P, Shuaib A, Ng K, et al. Clomethiazole acute stroke study in ischemic stroke (CLASS-I): final results. *Stroke* 2002;33:122-128.
- 11) Clark WM, Raps EC, Tong DC, et al. Cervene (Nalmefene) in acute ischemic stroke: final results of a phase III efficacy study. The Cervene Stroke Study Investigators. *Stroke* 2000;31:1234-1239.
- 12) Tazaki Y, Sakai F, Otomo E, et al. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 1988;19: 211-216.
- 13) Clark WM, Williams BJ, Selzer KA, et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:2592-2597.
- 14) Abe K, Yuki S, Kogure K. Strong attenuation of ischemic and postischemic brain edema in rats by a novel free radical scavenger. *Stroke* 1988;19:480-485.
- 15) 大友英一. MCI-186 の脳梗塞急性期に対する後期第 II 相臨床試験. 二重盲検法による用量検討試験. 医学のあゆみ 1998;185:841-863.
- 16) 脳卒中合同ガイドライン委員会. 脳梗塞急性期. 1-5. 脳保護薬. 篠原幸人, 小川 彰, 鈴木則宏ら, 編. 脳卒中治療ガイドライン 2009. 2009. p. 57-59.
- 17) Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. *Stroke* 2007;38: 1655-1711.
- 18) Lapchak PA. A critical assessment of edaravone acute ischemic stroke efficacy trials: is edaravone an effective neuroprotective therapy? *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1-11.
- 19) Nito C, Kamiya T, Ueda M, et al. Mild hypothermia enhances the neuroprotective effects of FK506 and expands its therapeutic window following transient focal ischemia in rats. *Brain Res* 2004;1008:179-185.
- 20) Tateishi N, Mori T, Kagamiishi Y, et al. Astrocytic activation and delayed infarct expansion after permanent focal ischemia in rats. Part II: Suppression of astrocytic activation by a novel agent (R)-(-)-2-propyloctanoic acid (ONO-2506) leads to mitigation of delayed infarct expansion and early improvement of neurologic deficits. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:723-734.
- 21) Moskowitz MA. The Adventures of a Translational Researcher in Stroke and Migraine. *Stroke* 2007;38:1645-

- 1651.
- 22) Toshima Y, Satoh S, Ikegaki I, et al. A New Model of Cerebral Microthrombosis in rats and neuroprotective effect of a Rho-kinase inhibitor. *Stroke* 2000;31:2245-2250.
 - 23) 岡田 靖, 峰松一夫, 小川 彰ら. rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法の承認後4年間の全国における実施状況調査～地域格差の克服に向けて～. *脳卒中* 2010;32:365-372.
 - 24) 脳卒中合同ガイドライン委員会. 脳梗塞急性期. 1-1. 血栓溶解療法 (静脈内投与). 篠原幸人, 小川 彰, 鈴木則宏ら, 編. *脳卒中治療ガイドライン* 2009. 2009. p. 48-51.
 - 25) Lees KR, Zivin JA, Aswood T, et al. Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment (SAINT I) Trial Investigators. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2006;354:2644-2647.
 - 26) Shuaib A, Lees KR, Lydan P, et al. Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment (SAINT II) Trial Investigators. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2007;357:562-571.
 - 27) Zhang WR, Sato K, Hayashi T, et al. Extension of ischemic therapeutic time window by a free radical scavenger, Edaravone, reperused with tPA in rat brain. *Neurol Res* 2004;26:342-348.
 - 28) Okubo S, Igarashi H, Kanamatsu T, et al. FK506 extended the therapeutic time window for thrombolysis without increasing the risk of hemorrhagic transformation in an embolic rat stroke model. *Brain Res* 2007;1143:221-227.
 - 29) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. for the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) Investigators. Alteplase compared with placebo within 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-1329.
 - 30) Lees KR, Bluhmki E, Von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375:1695-1703.
 - 31) Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. for the SITS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3-4.5h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008;372:1303-1309.
 - 32) Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke MONitoring Study (SITS-MOST). *Lancet* 2007;369:275-282.
 - 33) Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, et al. Multivariable Analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials. Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke MONitoring Study (SITS-MOST). *Stroke* 2008;39:3316-3322.
 - 34) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al. Alteplase at 0.6mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset. Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 2006;37:1810-1815.
 - 35) Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, et al. Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous Alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice: The Japan post-Marking Alteplase Registration Study (J-MARS). *Stroke* 2010;41:1984-1989.
 - 36) Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, et al. Effects of 0.6 mg/kg intravenous Alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion. Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II). *Stroke* 2010;41:461-465.
 - 37) del Zoppo GJ. Stroke and neurovascular protection. *N Engl J Med* 2006;354:553-555.
 - 38) McColl BW, Rose N, Robson FH, et al. Increased brain microvascular MMP-9 and incidence of haemorrhagic transformation in obese mice after experimental stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010;30:267-272.
 - 39) Tsuji K, Aoki T, Tejima E, et al. t-PA promotes MMP-9 upregulation after transient focal cerebral ischemia. *Stroke* 2005;36:1954-1959.
 - 40) Yagi K, Kitazato KT, Uno M, et al. Edaravone, a free radical scavenger, inhibits MMP-9-related brain hemorrhage in rats treated with tissue plasminogen activator. *Stroke* 2009;40:626-631.
 - 41) Yamashita T, Kamiya T, Deguchi K, et al. Dissociation and protection of the neurovascular unit after thrombolysis and reperfusion in ischemic rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29:715-725.
 - 42) Toyoda K, Koga M, Naganuma M, et al. Routine use of intravenous low-dose recombinant tissue plasminogen activator in Japanese patients. General Outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. *Stroke* 2009;40:3591-3595.
 - 43) Nezu T, Koga K, Kimura Y, et al. Pretreatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following rt-PA: SAMURAI rt-PA registry. *Neurology* 2010;75:555-561.
 - 44) Lin N, Deguchi K, Shang J, et al. In vivo optical imaging of early-stage apoptosis in mouse brain after transient cerebral ischemia. *J Neurosci Res* 2010;88:3488-3497.
 - 45) Fagan SC, Wailer JL, Nichois FT, et al. Minocycline to improve neurologic outcome in stroke (MINOS): a dose-finding study. *Stroke* 2010;41:2283-2287.
 - 46) Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, et al. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2001;57:1595-1602.
 - 47) Palesch YY, Hill MD, Ryckborst KJ, et al. The ALLIAS Pilot Trial: a dose-escalation and safety of albumin therapy for acute ischemic stroke-II: neurologic outcome and

efficacy analysis. Stroke 2006;37:2107-2114.
48) Chan PH. Future targets and cascades for neuroprotec-

tive strategies. Stroke 2004;35 [suppl I]:2748-2750.

Abstract

Future neuroprotective strategies in the post-thrombolysis era —Neurovascular unit protection and vascular endothelial protection—

Tatsushi Kamiya, M.D., Ph.D.¹⁾ and Koji Abe, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Kamiya Iin

²⁾Department of Neurology, Division of Neuroscience, Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences

From an appearance of recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) in the clinical therapy on 2005 in Japan, the therapeutic strategy of ischemic stroke therapy is now changing dramatically. Many experimental data from animal stroke and clinical trials of neuroprotective agents failed to clinical useful therapeutic strategy. A free radical scavenger, edaravone is the first clinical drug for neuroprotection in the world which has been used in almost all ischemic stroke patients in Japan from 2001. Now, it is especially useful in thrombolytic therapy with rt-PA, whereas we still need the newly more effective neuroprotective drugs which can be applied to many ischemic stroke patients. Therefore, we review and describe the future neuroprotective strategies in the post-thrombolysis era.

(Clin Neurol 2011;51:305-315)

Key words: acute ischemic stroke, neuroprotection, thrombolysis, ischemic cell death, therapeutic time window
