

脳梗塞急性期治療の therapeutic time window

阿部 康二

(臨床神経 2011;51:1182-1184)

Key words：脳保護療法，エダラボン，tPA，出血合併症

脳組織の脆弱性は、脳組織を構成する3種類の細胞のうちでもとりわけ神経細胞の脆弱性に起因すると考えられている。損傷を受けた脳実質細胞における障害カスケード反応をストップさせる有力な intervention として、脳保護療法が注目されている。脳保護療法はフリーラジカルスカベンジャー療法や神経栄養因子などをもちいた蛋白治療と遺伝子治療などが開発されてきている。筆者らが開発に関与したフリーラジカルスカベンジャー・エダラボンが、すでに2001年から臨床現場に治療薬として登場し、主として脳梗塞の急性期治療薬として活用されている。一方、tPA については治療時間枠 (therapeutic time window) が3時間という制約のために、脳梗塞患者全体のおよそ2~4% 程度にしか使用できない課題がある。欧米や豪州ではすでに発症4.5時間までの患者にtPA が使用可能となりつつあるが、このような治療時間枠の拡大は出血合併症のリスクを大きく増大させることにつながる危惧が付きまとう。

2001年6月に世界ではじめて日本国内で脳保護薬エダラボンが発売されてから丁度10年を迎え、いまや脳保護療法は脳梗塞急性期治療の現場では国内では完全に定着しており、脳梗塞のおよそ90% 以上に使用されている。2003年に発表された最初の臨床試験論文では¹⁾、発症から72時間以内の脳梗塞患者について脳保護薬エダラボン投与群125例(1日2回14日間投与)とプラセボ投与群125例に分けたところ、発症から3カ月後の臨床スコア modified Rankin Scale はエダラボン群の方が有意に良かった。この結果を受けてエダラボンは、脳卒中治療ガイドライン2004でも改訂2009版でも推奨グレードB(おこなうよう勧められる)にランクされている。エダラボンの併用は単に3カ月後の臨床スコアを改善するだけではなく、とくに10~14日以上使用することで、より臨床症状の改善がえられることが明らかにされてきている²⁾。

一方、2005年10月から日本でも使用可能となっている脳梗塞急性期におけるtPA (tissue plasminogen activator) 静注療法も、脳梗塞発症3時間以内あるいは4.5時間以内への適応で脳保護薬との併用機会が増加してきている。脳保護薬エダラボンは脂質・蛋白質・核酸の過酸化を3者共に抑制するが、とくに脂質過酸化抑制効果が強い^{3,4)}、エダラボンを虚血中に脳保護薬として使用することで、脳浮腫や脳梗塞の抑制効果が臨床的にもみとめられる。また脳保護薬エダラボ

ンは、急性期血行再建療法に際しての出血合併症 (hemorrhagic transformation, HT) と治療時間枠 (therapeutic time window, TTW) が発症3時間以内というtPA治療の2大問題点を同時に解決できると考えられている。

tPA は脳実質に漏出すると、虚血性に放出されてい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があり、同時に脳梗塞病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。すなわちtPAは血管内のみが存在していれば、血栓溶解薬として良い側面のみが発揮できるが、虚血障害が進行した段階や血管外に漏出したばあいには逆に脳梗塞を増悪させるという悪い側面が現れてしまう(両面性)。tPA をもちいた血行再建療法における脳保護療法戦略としては、①血管内皮保護、②細胞外マトリックス保護、③脳細胞保護、④脳梗塞増悪因子抑制の4点が重要であり、最近はとくに①と②を一つの機能構造単位と考えて (neurovascular unit, NVU) その重要性が指摘されている。近年になり neurovascular unit として脳細胞(神経細胞、グリア細胞)と血管細胞を一つの機能的ユニットとして捉えることの重要性が指摘されてきており、脳保護療法という観点からは脳細胞保護と脳血管内皮保護という2点同時保護が重要であると指摘されてきている。筆者らはtPAの治療時間枠拡大の脳卒中現場ニーズ増大と安全性の確保という観点からも脳保護療法の重要性を指摘してきた(tPA パートナー)。脳保護薬エダラボンはすでにこのような4点共に効果がみとめられているが、このNVU保護効果が強いことが解明されてさらに注目されている^{5,6)} (Fig. 1)。

脳保護薬エダラボンは、基礎研究で強い抗脳浮腫効果と梗塞縮小効果がみいだされ^{3,4)}、続いておこなわれた臨床試験で効果が証明された薬剤である¹⁾。最近の基礎的研究では血管外漏出したtPAを血管内からのエダラボンが(おそらく血管外に移行して)脳保護効果を発揮することや⁷⁾、NVU破壊の主因子であるMMP-9 (matrix metalloproteinase) の活性化抑制効果がin vivoの光イメージングで明らかにされて注目されている⁸⁾ (Fig. 2)。また国内の臨床試験でも脳梗塞急性期に血行改善療法への上乗せ効果⁹⁾や抗血小板単独療法に勝るとも劣らない効果¹⁰⁾がつつぎと明らかにされてきている。フリーラジカルスカベンジャーの開発は世界の中で日本がもっとも進んでおり、日本国内の先進的な研究が translational re-

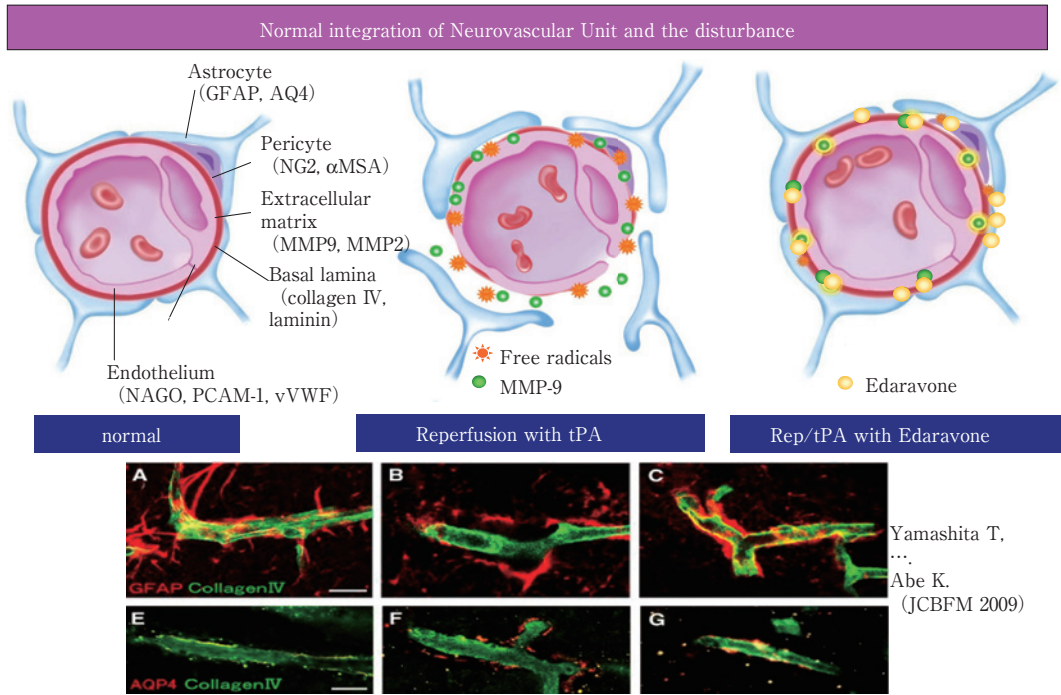


Fig. 1 Neurovascular unit の正常構造 (上左) と活性酸素や MMP-9 によるその破壊 (上中), 脳保護薬エダラボンによるその保護 (上右). 下図はその実例.

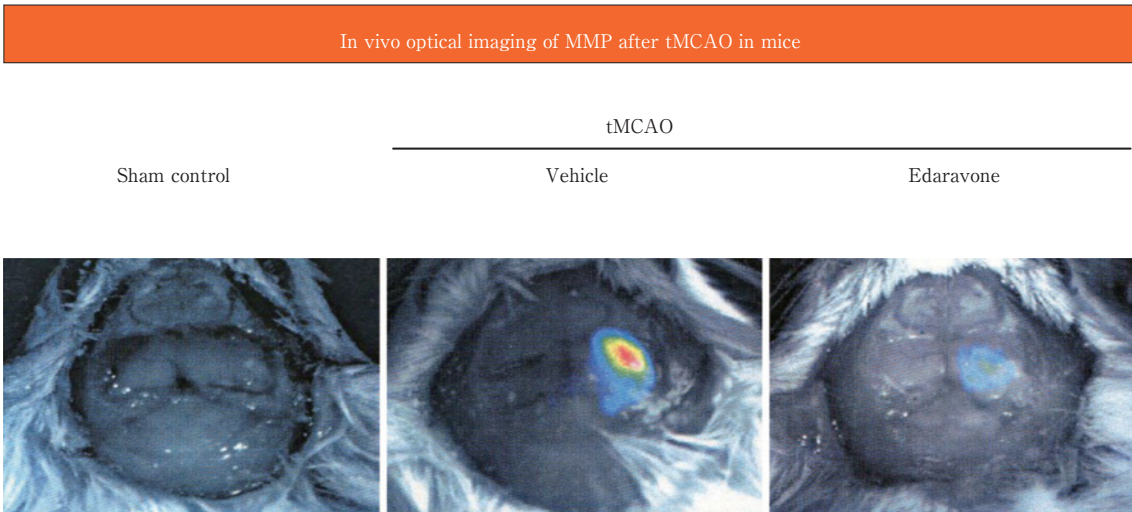


Fig. 2 正常脳 (左) と比較して, in vivo 光イメージングによる梗塞脳での MMP9 活性化 (中) とエダラボンによるその抑制 (右).

search 成功例として世界に向けてその成果が継続して発信されている。2011 年中日本国内でも tPA 時間枠が 3 時間から 4.5 時間まで適応拡大される見通しであり, 脳保護薬の併用により脳梗塞急性期の therapeutic time window のさらなる拡大が期待されている。

文 献

1) The Edaravone Acute Brain Infarction Study Group (Chai: Otomo E). 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.

2) Naritomi H, Moriwaki H, Metoki N, et al. on behalf of the MARVELOUS (Muscular Atrophy Restraint with Vigilant Edaravone Long-term Use after Stroke) Study Group. Effects of Edaravone on Muscle Atrophy and Locomotor Function in Patients with Ischemic Stroke: A

- Randomized Controlled Pilot Study. *Drugs R D* 2010;10:155-163.
- 3) 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.
 - 4) Zhang W, 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.
 - 5) 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.
 - 6) Yamashita T, Deguchi K, Nagotani S, et al. Vascular protection and restorative therapy in ischemic stroke. *Cell Transplant* 2011;20:95-97.
 - 7) Lukic-Panin V, Deguchi K, Yamashita T, et al. Free radical scavenger edaravone administration protects against tissue plasminogen activator induced oxidative stress and blood brain barrier damage. *Curr Neurovasc Res* 2010;7:319-329.
 - 8) Liu N, Shang J, Tian F, et al. In vivo optical imaging for evaluating the efficacy of edaravone after transient cerebral ischemia in mice. *Brain Res* 2011 Apr 27. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21571257.
 - 9) Ohta Y, Takamatsu K, Fukushima T, et al. Efficacy of the free radical scavenger, edaravone, for motor palsy of acute lacunar infarction. *Intern Med* 2009;48:593-596.
 - 10) Shinohara Y, Saito I, Kobayashi S, et al. Edaravone (radical scavenger) versus sodium ozagrel (antiplatelet agent) in acute noncardioembolic ischemic stroke (EDO trial). *Cerebrovasc Dis* 2009;27:485-492.

Abstract

Therapeutic time window for ischemic stroke

Koji Abe, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Graduate School of Medicine and Dentistry, Okayama University

Neuroprotection is essential for therapy in acute stage of stroke. Both neurotrophic factors (NTFs) and free radical scavenger can be such neuroprotective reagents with inhibiting death signals and potentiating survival signals under cerebral ischemia. Edaravone, a free radical scavenger, is the first clinical drug for neuroprotection in the world which has been used from 2001 in most ischemic stroke patients in Japan. Edaravone scavenges hydroxyl radicals both in hydrophilic and hydrophobic conditions, and is especially useful in thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator (tPA). Combination therapy of Edaravone with tPA greatly increased survival of stroke animals, reduced infarct size, and inhibited molecular markers of oxidative damage in lipid, protein and DNA. Use of Edaravone greatly reduced hemorrhagic transformation accompanied by tPA treatment, and may also extend therapeutic time window with tPA therapy for more than 3 hr in human stroke patients.

(Clin Neurol 2011;51:1182-1184)

Key words: neuroprotection, edaravone, tPA, hemorrhagic transformation
