

＜シンポジウム(3)-3-4＞脳梗塞急性期治療の最前線

脳保護療法の現状と将来展望

北川 一夫¹⁾

要旨：脳梗塞急性期治療薬として確立されたエビデンスを有するのは血栓溶解療法だけで、グルタミン受容体拮抗薬、フリーラジカル捕捉薬、神経系栄養因子など多くの薬剤は基礎実験では有効性が証明されながら、国際的な臨床試験で効果が証明されるにいたっていない。しかし近年、グルタミン酸受容体サブタイプの脳虚血における役割が明らかになりそれに基づいた治療薬剤や虚血耐性現象をはじめとした内在性防御機構を活用する治療手段の開発が進められている。脳保護薬の開発には、薬剤の特性、病態生理的特徴を踏まえるとともに、臨床試験では薬剤の有効性を証明できるような試験デザインの工夫が求められる。

(臨床神経 2013;53:1169-1171)

Key words：組織プラスミノゲンアクティベータ、側副血行発達、低体温療法、グルタミン酸受容体、遠隔虚血コンディショニング

はじめに

脳虚血に対する治療戦略を考える上で、血管閉塞解除、側副血行発達といった血管、血流面での治療介入がもっとも重要と考えられる。現在脳梗塞治療薬として国際的に有効性の証明されている組織プラスミノゲンアクティベータ (tPA) は、血管閉塞の原因の血栓を溶解して血流再開をえることにより有効性を発揮する。また同じ血管が閉塞しても、側副血行発達の良否により虚血組織の残存血流が大きく変動し転帰を左右することもよく知られている。脳保護を考える上でこれら血流面での要因を外して議論することはできず、臨床試験をデザインする上でも十分に血流要因を考慮に入れる必要があると思われる。

脳血流改善からのアプローチ

昨年、新規 tPA であるテネクテプラゼが、現在のアルテプラゼに比し血流再開率、臨床症状改善効果がすぐれていることが発表され注目された¹⁾。アルテプラゼは、すでに国際的に広くもちいられている tPA であるが、血流再開率、とくに内頸動脈や中大脳動脈起始部閉塞症例での再開率が低い事が明らかとなり、より有効性の高い tPA が求められているがテネクテプラゼはその有力な候補薬剤である。また日本でも治験がおこなわれている吸血こうもり唾液由来のデスマテプラゼも tPA より有効性の高い薬剤として効果が期待されている。また tPA の血栓溶解作用を物理的に促進する手段として、Sonothrombolysis (超音波照射併用) も有効性が報告されている²⁾。虚血そのものの原因の血栓を取り除

く手段の開発は、現在血栓回収デバイスが脳卒中専門施設では盛んにもちいられているが、内科的な手段の開発も今後期待される。

次に主幹動脈閉塞時の脳側副血行とくに軟膜動脈吻合を介した側副血行発達手段の開発も試みられている³⁾。脳主幹動脈閉塞後の軟膜動脈吻合発達には、血液由来の単球が血管周囲に集積することが重要であり、われわれは造血因子である顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) の投与は、側副血行発達を促進することを報告している⁴⁾。しかし虚血発症数時間以内に側副血行動態を改善し虚血重度を軽減するには、大動脈で拡張期にバルーンを拡張する手段 (NeuroFlo カテーテル)⁵⁾ や翼口蓋神経節を電気刺激して側副血行血流を増加させる試みがおこなわれている。

神経血管ユニット保護の観点からのアプローチ

これまで基礎実験でもっとも確実な脳保護効果がえられているのは、低体温療法である⁶⁾。しかし低体温治療でさえ、永久血管閉塞モデルでの有効性は明らかでない。したがって脳保護療法が威力を発揮するには、血流再開が必須の要素と想定される。すでに心肺停止症例での低体温療法の有効性は証明されているが、脳梗塞においては確立されたエビデンスはえられていない。一つの原因は血流再開の有無、時期などを各症例で正確に把握できていないことが挙げられる。現在 tPA 血栓溶解療法に低体温治療を併用する ICTuS2/3 試験が海外で進行中である。体温低下手段も以前に比し格段に進歩しており、脳梗塞の低体温療法も再度検討されるべき課題と考えられる。

¹⁾ 大阪大学大学院神経内科学〔〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2〕
(受付日：2013年5月31日)

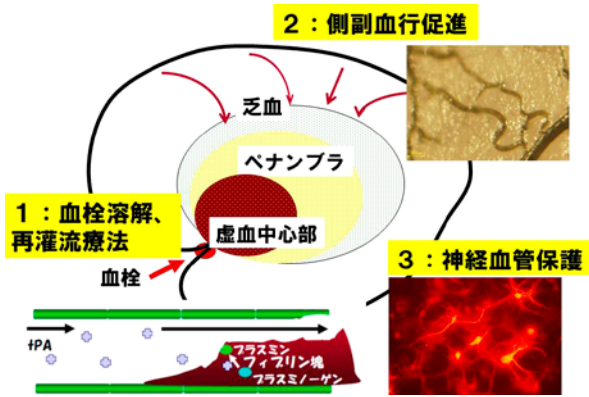


Fig. 1 虚血性脳損傷に対する防御アプローチ.

血管閉塞にともなう虚血損傷から脳を守るには、1：血栓溶解、再開通療法、2：側副血行発達を促進して虚血重度を軽減する手段、3：虚血侵襲から神経血管保護、血液脳関門保持を図る手段の3通りのアプローチが考えられる。

脳保護薬については、2000年前半にフリーラジカル捕捉薬、グルタミン酸受容体拮抗薬などが臨床試験で有効性が証明されず、研究者を落胆させてきた。とくにフリーラジカル捕捉薬の、NXY-059は、脳保護薬開発のための勧告に沿って開発され、霊長類での有効性も証明されたうえで、3,000人以上という非常に大規模な試験で発症12時間以内の脳梗塞急性期症例を対象として試験がおこなわれたが、有効性は示されなかった⁷⁾。NXY-059の血液脳関門透過性が低い事、ラジカル捕捉作用が十分に強くない事など原因は各種議論されたが、対象症例の血管評価、血流評価がおこなわれていなかったことが原因ではないかと著者は想定している。しかし2000年後半からグルタミン酸受容体のサブタイプに関する研究が進み、グルタミン酸受容体の2面性が明らかになってきた。シナプスに存在するグルタミン酸受容体は、生存維持や記憶形成にかかわり、シナプス外に存在する受容体がグルタミン酸毒性にかかわっている可能性が高くなってきている。われわれは虚血負荷に際して発動する内在性神経防御機構に、シナプスNMDA受容体を介した転写因子CREB活性化が重要であることを明らかにしたが⁸⁾、シナプス外NMDA受容体にはNR2Bサブユニットが存在し、postsynaptic density protein 95 (PSD95)との結合を介した一酸化窒素合成酵素活性化、フリーラジカル産生に関与すると考えられている。最近NR2BとPSD95との結合を阻害する合成ペプチドが、脳虚血にともなう組織損傷に関与し、ヒト脳動脈瘤を

コイル塞栓する際の脳梗塞出現抑制効果が示され注目されている⁹⁾。また遠隔組織の虚血負荷を加えておくことと心臓や脳の虚血侵襲に対して抵抗性を獲得するremote虚血プレコンディショニングという現象が明らかとなり、心臓領域では多くの臨床試験がおこなわれている。脳梗塞急性期でtPAの適応となる症例を対象として病院到着前に非麻痺側上肢を5分間間歇的に4回虚血を加えておく臨床試験もおこなわれている¹⁰⁾。今後は、新たな分子機構に基づいた治療薬の開発とともに、その薬剤の有効性を証明できるように臨床試験のデザインを工夫することが肝要だと考えられる。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文献

- 1) Parsons M, Spratt N, Bivard A, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2012;366:1099-1107.
- 2) Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004;351:2170-2178.
- 3) Shuaib A, Butcher K, Mohammad AA, et al. Collateral blood vessels in acute ischaemic stroke: a potential therapeutic target. *Lancet Neurol* 2011;10:909-921.
- 4) Sugiyama Y, Yagita Y, Oyama N, et al. Granulocyte colony-stimulating factor enhances arteriogenesis and ameliorates cerebral damage in a mouse model of ischemic stroke. *Stroke* 2011;42:770-775.
- 5) Shuaib A, Bornstein NM, Diener HC, et al. Partial aortic occlusion for cerebral perfusion augmentation: safety and efficacy of NeuroFlo in Acute Ischemic Stroke trial. *Stroke* 2011;42:1680-1690.
- 6) Wu TC, Grotta JC. Hypothermia for acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2013;12:275-284.
- 7) Shuaib A, Lees KR, Lyden P, et al. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2007;357:562-571.
- 8) Sasaki T, Takemori H, Yagita Y, et al. SIK2 is a key regulator for neuronal survival after ischemia via TORC1-CREB. *Neuron* 2011;69:106-119.
- 9) Hill MD, Martin RH, Mikulis D, et al. Safety and efficacy of NA-1 in patients with iatrogenic stroke after endovascular aneurysm repair (ENACT): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:942-950.
- 10) Hess DC, Hoda MN, Bhatia K. Remote limb preconditioning and postconditioning: will it translate into a promising treatment for acute stroke? *Stroke* 2013;44:1191-1197.

Abstract**Brain protection against cerebral ischemia**Kazuo Kitagawa, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine

Previous clinical trials failed to show the benefit of several potentially protective drugs in acute ischemic stroke. However, there would be three main approaches for brain protection against stroke. The first is to develop a novel thrombolytic agent which is more efficient and safer than alteplase. Tenecteplase and desmoteplase are in progress as a new thrombolytic drug. The second strategy is to augment collateral circulation through leptomeningeal anastomosis. Administration of G-CSF could enhance arteriogenesis, but it takes several days to develop functional collateral. For this purpose, partial aortic balloon clamping or stimulation of pterygopalatine ganglion may be promising. The third one is to protect neurovascular unit against reperfusion injury. Brain hypothermia is the most effective strategy in experimental ischemia, and the clinical trial for hypothermia combined with thrombolysis therapy is in progress. Activation of endogenous protective response, as presented by ischemic tolerance, has focused on remote ischemic conditioning. Although the precise mechanisms of remote preconditioning remain unclear, intermittent limb ischemia is a safe approach. Remote ischemic conditioning is now investigated in acute patients with thrombolysis therapy.

(Clin Neurol 2013;53:1169-1171)

Key words: tissue plasminogen activator, arteriogenesis, hypothermia, glutamate receptor, remote ischemic conditioning
