

くも膜下出血後の遅発性脳虚血に対する新規治療法の開発

The Development of a New Treatment for Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage



大熊 洋揮
Hiroki Ohkuma

弘前大学大学院医学研究科
教授
Professor, Graduate School of
Medicine, Hiroshima University

研究の目的、背景

Purpose and Background of the Research

くも膜下出血は脳動脈瘤の破裂により脳表のくも膜下腔に血液が充満する疾患である。脳卒中の中で最も致死率が高く外科的処置が治療の鍵を握ることから脳神経外科の中で極めて重要な疾患である。その転帰を左右する最大の合併症が、発症2週間以内に生じる脳血流の低下で、遅発性脳虚血と呼ばれる。以前は脳血管攣縮という主幹動脈平滑筋の持続的収縮によりもたらされる血管内腔狭小化が遅発性脳虚血を引き起こす主な病態と考えられてきた。しかし、その他の病態の関与も示唆され、我々も脳微小血栓や脳内細動脈収縮による脳微小循環障害も重要な役割を果たすことを証明してきた。そしてこれらの病態を惹起するのが、くも膜下血腫に起因する酸化ストレス反応と炎症反応であることがこれまでの研究で示されている。すなわち遅発性脳虚血はこうした複数の反応や経路が絡み合い形成された複合病態といえる。しかし従来の研究の動向は、病態の一箇所に固執して治療法の開発が行われてきたために十分な結果には到らなかった。そこで我々は、病態の複数のプロセスに対して個々の治療法を開発し、それを組み合わせることが最も効果的であると考えた。そのために、酸化ストレス、炎症反応、脳血管攣縮、脳微小循環障害に対する至適な治療薬の探究を実験的および臨床的に施行してきた。

• Purpose and Background of Research

Subarachnoid hemorrhage (SAH) is a disease caused by a cerebral aneurysmal rupture. It is the most important disease faced by neurosurgeons today, as its mortality rate is the highest among stroke victims, and only neurosurgical management holds the key to its treatment. The most serious complication affecting its prognosis is delayed cerebral ischemia (DCI), which is due to decreased cerebral blood flow that can occur several days to two weeks after the ictus. Previously, cerebral vasospasm, which involves the luminal narrowing of the major cerebral arteries due to persistent contraction of arterial smooth muscle cells, had been considered the principal pathophysiology that induces DCI. However, other pathophysiologies have recently been indicated to be involved in DCI, and we have proved that cerebral microcirculatory disturbance, consisting of cerebral

microthrombosis and the contraction of cerebral arteriole, is an important factor. The initial causes of these pathophysiologies have been shown to be oxidative stress and inflammatory caused by the existence of subarachnoid clots. Therefore, DCI consists of many reactions, substances and pathophysiologies. In developing a treatment for DCI, scientists have tried to focus on one of the many pathways explored in previous studies, which has resulted in a remarkable lack of efficacy. We believe that the development of treatment for DCI should be established by examining the optimal agent for each main pathway of DCI, such as oxidative stress, inflammatory response, cerebral vasospasm, and microcirculatory disturbance, and combining them. Also, we have performed experimental and clinical investigations.

研究成果

Research Findings

酸化ストレスに対してはエダラボンまたはリンゴポリフェノールの投与をラットまたはラビットくも膜下出血モデルを用いて検討し、脳血管攣縮と脳微小血栓形成が著明に改善することを明らかにした。さらにエダラボンを用いた単施設ランダム化比較試験を行い、遅発性脳虚血による脳梗塞発生が有意に抑制されることを臨床的に証明した。炎症反応に対してはシクロオキシゲナーゼ2阻害剤を投与し、脳血管攣縮が明らかに改善することを実験的に示した。脳血管攣縮自体に対する治療法としては、平滑筋の持続的収縮に関与するRho系の抑制という観点からストロングスタチンと塩酸ファスジルの併用投与を行い、ラビットくも膜下出血モデルによる実験的検討で脳血管攣縮の有意な改善がみられることを明らかにし、さらに青森県内の多施設ランダム化比較試験により臨床的にもこれを実証した。脳微小循環障害に対してはシロスタゾールの効果を県内多施設ランダム化比較試験により検討し、遅発性脳虚血の有意な減少と転帰の有意な改善が得られた。現在これらの治療を症例により適宜組み合わせ使用し、20年前には20%以上であった遅発性脳虚血の発生率を現在では6%に著減させることが可能となった。

The antioxidative stress agents edaravone and apple polyphenol were administered to rats and rabbits in experimental SAH studies, and a remarkable improvement in cerebral vasospasm and microthrombosis were observed. Edaravone was also tested in a single-center randomized controlled trial (RCT), and evidence of a significant reduction of cerebral infarction due to DCI was obtained. The anti-inflammatory agent cyclooxygenase 2 inhibitor was proved to induce significant improvement of cerebral vasospasm when administered to rabbits in an experimental SAH study. Because statin and fasudil hydrochloride may prohibit the sustained contraction of vascular smooth muscle cells by suppressing the Rho A/Rho kinase system, a combination treatment was administered to rabbits in an experimental SAH study and a clinical study of multicenter RCT, and the amelioration of cerebral vasospasm by their

administration was confirmed. Cilostazol was tested in a multi-center RCT in order to improve microcirculatory disturbance, and significant reductions of both DCI and poor outcome were achieved by the administration of cilostazol. We are currently administering those drugs as an appropriate combination for each case, and the rate of DCI has decreased from 20% to 6%.

今後の展望 Future Prospects

遅発性脳虚血の病態の四箇所に対する治療を全て組み合わせた場合の有効性を、多施設ランダム化比較試験で証明することを最終的ゴールとする。これにより遅発性脳虚血の発生

率はさらに低下する可能性が大きいと予想される。

A combination treatment using four drugs (edaravone, cyclooxygenase 2 inhibitor, strong statin, and cilostazol) will be tested in a multi-center RCT in the near future. It is expected to result in even further reduction of DCI.

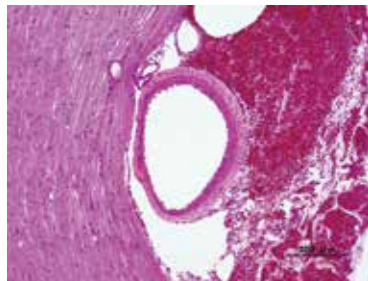
主な研究資金(直接経費) Main Research Funding (Direct Costs)

JSPS 科研費 JP18K08959/2018年度～2020年度 /3,400,000 円

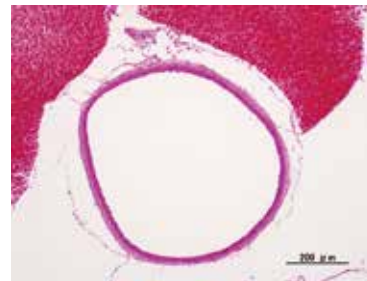
JSPS KAKENHI JP18K08959/FY2018-2020/3,400,000yen

リンゴポリフェノールの投与による脳血管攣縮の改善 Amelioration of Cerebral Vasospasm by Apple Polyphenol Administration

くも膜下出血群
SAH



リンゴポリフェノール群
Apple Polyphenol

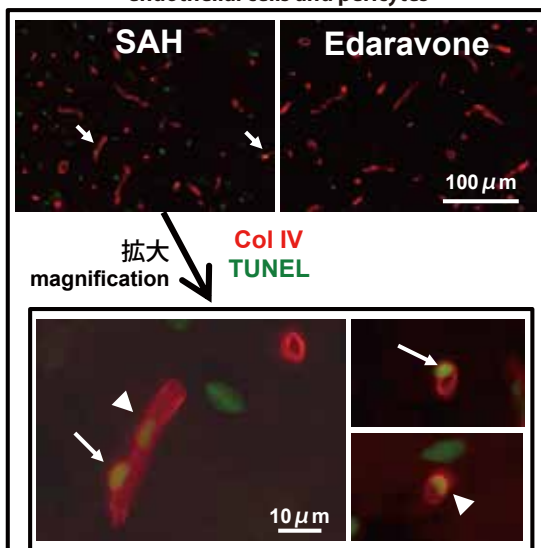


ラビットくも膜下出血モデルによる評価で、くも膜下出血群では脳底動脈の脳血管攣縮(動脈壁の肥厚と内腔の狭小化)を認める(左図)。アップルポリフェノール投与群ではその著明な改善がみられる(右図)。
Rabbit subarachnoid hemorrhage (SAH) model showed marked cerebral vasospasm at the basilar artery (left). Cerebral vasospasm was significantly improved by the administration of apple polyphenol (right).

エダラボンの投与による脳微小循環障害の改善 Amelioration of Microcirculatory Disturbance by Edaravone Administration

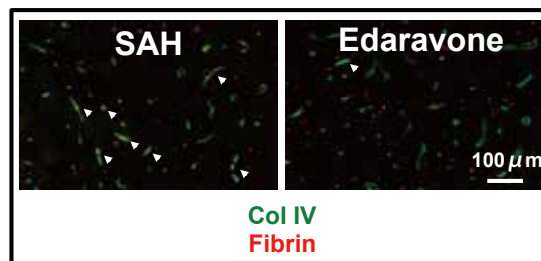
脳微小血管内皮細胞・周細胞
アポトーシスの改善

Improvement of apoptosis at microvascular endothelial cells and pericytes



脳微小血栓の減少

Reduction of microthrombosis



左図：くも膜下出血群(SAH)では血管壁の内皮細胞や周細胞にアポトーシスが認められるが、エダラボン投与群(Edaravone)ではそれが著減している。
二重蛍光免疫染色による評価：赤がコラーゲンIVを示し、血管基底膜を表す。緑がアポトーシス細胞を示す。

Left : Rat subarachnoid hemorrhage (SAH) showed apoptosis of many microvascular endothelial cells and pericytes (arrows and arrowheads), which were indicated by double staining of collagen IV (red) and TUNEL (green). Apoptosis of those cells were significantly reduced by edaravone administration.

右図：くも膜下出血群では血管内に微小血栓が多数見られるが、エダラボンの投与によりそれが著減している。

二重蛍光免疫染色による評価：緑がコラーゲンIVを示し、血管基底膜を表す。赤がフィブリンを示し、微小血栓を表す。

Right : Double staining of collagen IV (green) and fibrin (red) revealed many microthrombi (arrowheads) in the SAH group. Microthrombi were markedly reduced by edaravone administration.