

総 説

脳保護戦略と薬物療法のあり方

内野 博之¹⁾ 平林 剛¹⁾ 横山 智仁¹⁾
 Eskil ELMÉR³⁾ Magnus HANSSON³⁾
 池田 幸穂²⁾ 石井 脩夫¹⁾

¹⁾東京医科大学八王子医療センター麻酔科

²⁾東京医科大学八王子医療センター脳神経外科

³⁾スウェーデン王国ルンド大学医学部実験脳研究所

【要旨】 我々は、臨床においてしばしば脳障害に繋がる病態を経験する。一過性の脳虚血は時として脳神経細胞死を誘発し重篤な後遺症を残すことがあり軽視できない。現在、この病態の形成を阻止する有効な治療法の確立はなされていない。脳障害を誘発する危機的な状況から脳を保護し、機能を維持することは神経麻酔ならびに神経集中治療学における重要な命題となる。そのため、脳障害形成に関与する基礎的メカニズムの解明ならびに薬物療法の確立が急務となる。今回は、脳保護における薬物療法の現状に焦点を当てて検討を加え、さらに、脳保護療法の重要性和そのあり方についても考察を行った。

はじめに

脳蘇生とは、心肺蘇生に引き続いて脳機能そのものを回復させることをその目的としている。心停止に伴う蘇生および脳梗塞や頭部外傷に伴う急性期の治療の成否は、いかに早期に脳への血流を再開させ、エネルギー代謝を改善することができるかという点（脳機能回復を念頭に入れた脳蘇生法）と血流再開後にいかに脳を保護できるかという点（脳神経障害から脳を保護する治療法の適用）が大きな柱となるものと思われる¹⁾²⁾。Gustafson 等によって提唱された脳指向型集中管理法は、心停止後の頭蓋外臓器の機能を脳に有利になるような方法で管理し、かつ頭蓋内の恒常性を維持することをその意図とする³⁾。

現時点では、心肺蘇生時の救命救急処置法の改善お

よび脳梗塞時の血流改善治療法の進歩や脳指向型集中管理法が併用され、これまでは回復が難しいと思われてきた神経機能回復に光明を見出すことができようになったが、人の脳神経細胞障害のメカニズムは複雑かつ多要素で、神経機能回復を目指した治療を開始するまでの時間が極めて短く、虚血性脳神経細胞障害を完全に抑制できる状況とは言い難い。薬物療法はバルビツレート療法に端を発し、その後多くの薬剤が動物実験での有効性が証明されたが、臨床試験では殆んどが満足する結果が得られなかった。

最近、新規の薬剤が開発されて第二相、第三相試験の結果が報告され、有効性を認めたものも出現しつつある。しかしながらいまだにブレイクスルーとなるような薬物は出現していないのが現状である。薬物による脳保護を行う上では therapeutic window（薬物投与

2007年9月26日受付、2008年4月3日受理

キーワード：脳虚血、薬物療法、脳保護、脳への薬物輸送システム、遺伝子治療

(別冊請求先：〒193-0998 東京都八王子市館町1163 東京医科大学八王子医療センター麻酔科 内野 博之)

Tel: 0426-65-5611 Fax: 0426-65-1796 E-mail: h-uchi@tokyo-med.ac.jp

が有効と考えられる時間)の重要性を認識し、低温療法や脳指向型集中治療法と併せて治療を行うことが大切となる。本稿では、これまでに開発された脳を保護するために用いられてきた薬物療法に焦点を当て、その作用機序ならびに臨床における成績を紹介し、今後の虚血性脳神経細胞死抑制薬に必要な特性とその可能性を有する薬物についても言及したい。

I. 薬物による脳保護を行う上での therapeutic window の重要性 (図1)

心停止に伴う全(前)脳虚血や脳梗塞に代表される局所脳虚血のどちらにおいても、脳神経細胞障害を引き起こす細胞内でのプロセスと生化学的なプロセスは再灌流後も進行する。そのため、遅れて現れてくる傷害は maturation injury または delayed injury と呼ばれている¹⁾。虚血性神経細胞障害の発症を制御するためには reperfusion window (脳細胞が虚血に耐え、血流再開によって回復しうる最長時間) と cytoprotective window (薬物または他の方法による細胞保護法により、脳神経細胞障害を軽減する時間) の重要性を認識しなければならない⁴⁾⁵⁾。cytoprotective window は reperfusion window の一部またはすべてを含み再灌流期間の数分から数時間までに及ぶ。このふたつの時間を併せて、神経細胞を救命しうる許容時間 (therapeutic window) と呼ぶ⁵⁾⁶⁾。そのため、脳保護のための治療を開始するにはこの time window を十分に考慮する必要がある。人の全脳虚血障害の特徴は

動物実験と極めて類似していると言われている。心停止後の虚血損傷の最短の maturation time は中型線条体神経細胞で 3-13 時間であり、最長の maturation time は海馬 CA1 の 24-72 時間である⁵⁾。後者は細胞保護法の適用には十分可能な時間である。

その一方で、局所脳虚血は、虚血の程度や時間が一定ではないため therapeutic window を決定するのは困難であるが、霊長類の時間経過に類似した1本の動脈の永久閉塞という例で考えるなら、reperfusion window は4時間位と思われる。さらに、maturation time は reperfusion window よりも数時間長いので約6時間と考えるが最長12時間位までを考慮可能との報告もある⁴⁾。虚血と再灌流を反復する場合は therapeutic window はさらに長くなると思われる。「脳を守る」には治療開始の時期を見誤らないようにしなければならない。

II. なぜ薬物による脳保護が進まないのか?

有効な薬物が出現しない理由として ① 実験モデルでは虚血後早期に薬物効果を評価するのに対し、臨床治験では虚血後の遅い時期に行動解析を行うというギャップがあるため薬物効果を反映できていない ② 脳障害のメカニズムが非常に複雑であるのに、動物実験から得られたひとつの標的分子に有効な薬物で人を治療しようとする。③ 遺伝学的に均一な実験動物(多くはげっ歯類)を用いて得られた薬物効果を遺伝学的に均一でない人を対象にして効果を検討しようとしているため無理がある。人の脳の構造に類似した霊長類を用いた実験が十分に行われていない。④ 動物で投与した薬物の容量が人では副作用を発現してしまう。また、Therapeutic window があまりにも狭く人に応用するのに困難が伴う。⑤ すべての脳虚血を同じタイプと考えて薬物治療の対象にしているため(白質あるいは灰白質のどちらが優位な病変であるかを検討していない) ⑥ 薬物効果の判定方法やその解析の感度が標準化されていない。⑦ 性別、年齢、などの因子の影響を十分に考慮していない。⑧ 製薬会社が短期的な視野で創薬を行い、臨床応用が可能で長期的な有効性を示す薬物を製造することを望んでいることなどが挙げられる²⁾。⑨ 製薬会社が利益を優先し、Drug cocktail という形での開発を行わなかった。⑩ 政府の研究機関が脳保護薬開発に無関心であったことなどが指摘されている⁷⁾。

虚血性神経細胞死のメカニズムは、単一でなく複数

Therapeutic Window : 神経細胞を救命しうる許容時間

Reperfusion Window : 脳細胞が虚血に耐え血流再開によって回復しうる最長の時間

Cytoprotective Window : 薬物やその他の細胞保護法が脳損傷を軽減する期間



図1 Therapeutic window とは 神経保護を成功させるには、治療を開始する時期が重要である。脳神経細胞が虚血に耐えて血流再開によって回復しうる最長の時間を reperfusion window といい、薬物やその他の治療効果の期待できる時間を cytoprotective window と呼ぶ。また、このふたつを併せて therapeutic window と呼ぶ。

が絡み合っ構成されている。そのため、単一のカスケードを制御する薬物の投与では効果を発現しにくい。例えば、Ca²⁺拮抗薬、NMDA (N-methyl-D-aspartic acid) 受容体拮抗薬などを併用して“drug cocktail”という形で投与し、therapeutic interventionを試みるのが有効性を得やすいという概念である。そのため、単独の薬物で多施設臨床試験で有効性を示したのはクモ膜下出血後の脳血管攣縮に対するCa²⁺拮抗薬“nimodipine”の効果のみである⁸⁾。また、脊髄損傷におけるメチルプレドニゾロンの大量投与の有効性は否定的であった⁹⁾。また、脳梗塞におけるtPA (tissue plasminogen activator) の効果は、薬物効果というより、血流再開によるものと考えられている。1990年から1999年までに178の脳梗塞に対する臨床試験が行われてきたが、この内の2%以下が有効性を示し、薬物が有益となる可能性を示したのは全体の23%であった¹⁰⁾。一方、Faden等は、過去50年に行われた頭部外傷への薬物臨床試験では、脳保護に対して有効性を示した薬物はなかったとしている⁷⁾。

III. 脳保護薬の現状

これまでに開発されてきた脳保護剤は“グルタミン酸-Ca²⁺仮説”が重要な役割を担ってきた。様々な脳保護薬もこのプロセスを標的として開発が進められてきた(図2、3)。各プロセス毎にここ数年で報告された薬剤とその結果を述べてみたい(表1)。ところで、これまでに施行されてきた薬物による脳保護臨床試験はそのほとんどが局所脳虚血に対するもので、全脳虚血に対して検討を加えたものは少ない。そのため、ここでは、局所脳虚血に対して用いられた脳保護薬臨床試験の結果に焦点を当て、用いられた薬剤とその作用機序からその現状を概説していく。

1. Ca²⁺拮抗薬

現在、降圧薬として頻用されているが、神経保護作用については早期より検討がなされた。グルタミン酸-Ca²⁺仮説という観点から細胞保護を考える場合Ca²⁺拮抗薬が脳保護作用を有すると考えるのは理にかなっている。殊に、L型Ca²⁺チャンネル拮抗薬であるnimodipineは48時間以内の脳梗塞において120

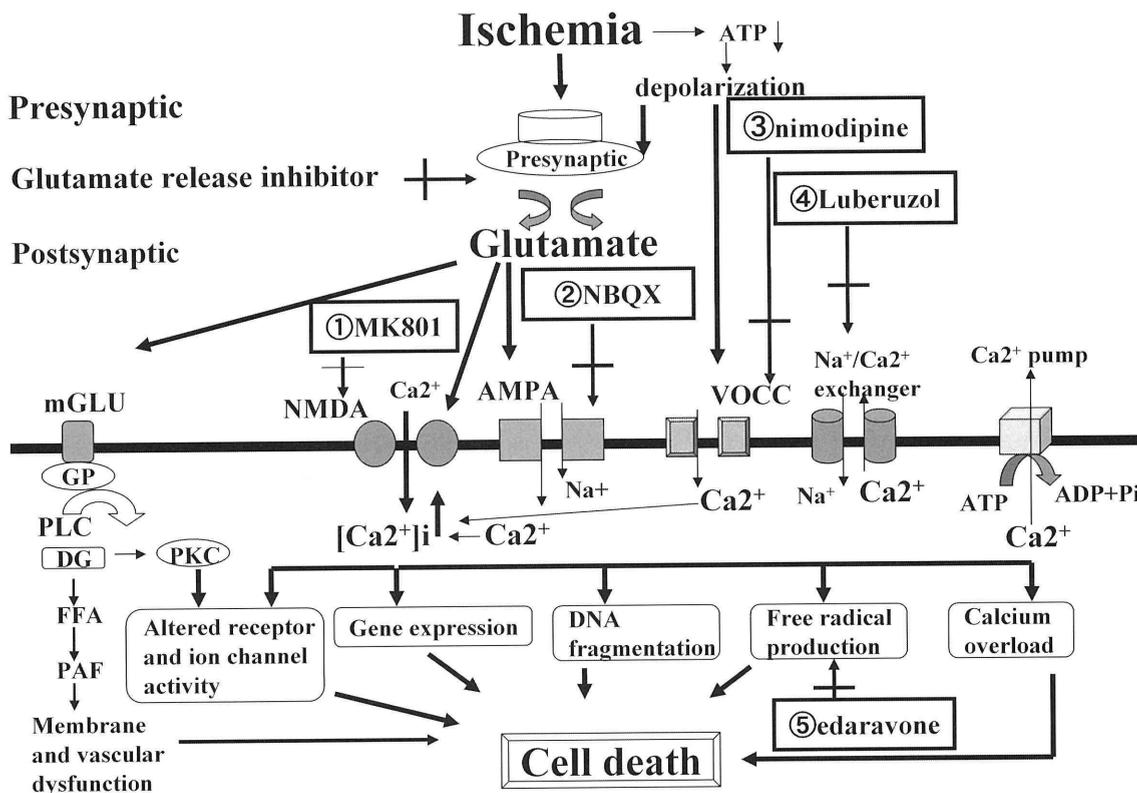


図2 虚血性神経細胞死誘発のメカニズムと脳保護薬の作用部位(細胞外)グルタミン酸-Ca²⁺仮説によって模式化された細胞内情報伝達系で、虚血によって細胞外グルタミン酸の放出が誘発され、NMDA、AMPA および代謝型グルタミン酸受容体を活性化して細胞内Ca²⁺濃度を増加させる。四角(①-⑤)は各受容体またはチャンネルに作用する薬剤を示す。

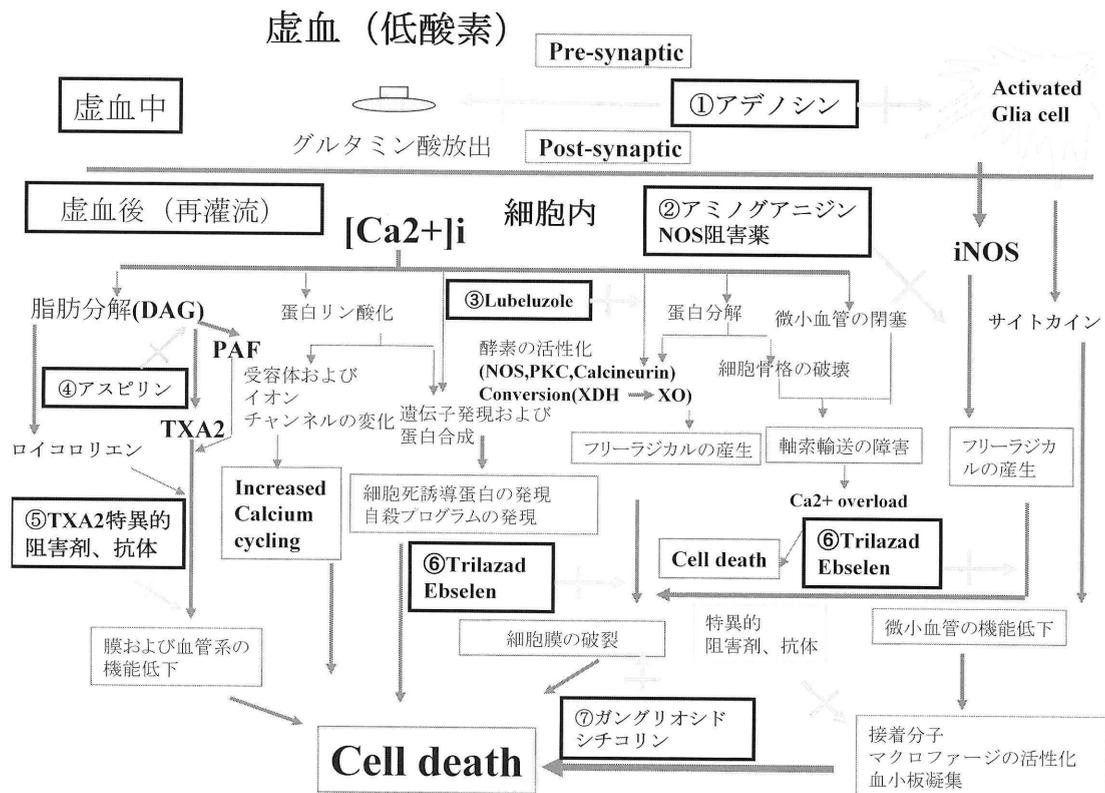


図3 虚血性神経細胞死誘発のメカニズムと脳保護薬の作用部位 (細胞内)
 細胞内の Ca²⁺ 濃度上昇に伴い、PKC の活性化、遺伝子発現、DNA の分断化、フリーラジカル産生、Ca²⁺ overload、細胞膜の機能障害等が誘発されて細胞死が起こると考えられてきた。現在では、これらの一連の反応の担い手のひとつとしてミトコンドリアが注目されている。黒の四角 (①-⑦) は各情報伝達系に作用する薬剤を示している。

mg/日の内服が死亡率を減少させるとの報告がなされたが、大規模スタディではその有効性が否定された¹¹⁾。nimodipine はその後の 14 の脳梗塞に対するメタアナリシスが行われたが 9 つは効果が認められず、1 つは治療後に神経症状の悪化を見た。有効とされた 4 つの解析結果からは男性での生存率の改善、記憶の改善、臨床経過および Mathew score の改善が報告された¹²⁾⁻¹⁴⁾。29 のメタアナリシスで 7,665 人を対象に Ca²⁺ 拮抗薬を投与した結果は、有用性なしであった¹⁵⁾。オランダを中心に発症 6 時間以内の 120 mg/日の内服による大規模スタディ (VENUS) がなされたが、有効性を示す結果は得られていない¹¹⁾。我が国では L 型 Ca²⁺ チャンネル拮抗薬である isradipine や慢性期脳循環改善薬として承認されている T 型 Ca²⁺ チャンネル拮抗薬による治験も行われたが、無効であった (データ発表されず)。Ca²⁺ 拮抗薬の脳虚血急性期の使用は血圧低下等を引き起こし脳障害を助長する可能性が示唆されている⁷⁾。

2. グルタミン酸受容体拮抗薬

A. NMDA (N-methyl-D-aspartic acid) 型受容体拮抗薬

グルタミン酸受容体拮抗薬の中でも NMDA 型受容体拮抗薬が最も注目を集め、精力的に研究がなされてきた。NMDA 型受容体チャンネルは Mg²⁺ により Ca²⁺ 流入がブロックされているが、脱分極によってこのブロックが解除され、Ca²⁺ が細胞内に流入する。NMDA 型受容体チャンネル開口にはグルタミン酸などの NMDA アゴニストやグリシンの結合が必要である。さらにスペルミジンなどのポリアミン結合部位が存在する。NMDA 型受容体拮抗薬はチャンネルを遮断する非競合性拮抗薬のみではなく、競合性拮抗薬、グリシン結合部位拮抗薬、ポリアミン結合部位拮抗薬に分類される。

a. 非競合性 NMDA 型受容体拮抗薬

この種類の拮抗薬は最も多く開発されたが、その多くは精神分裂病様の行動や呼吸抑制などの副作用のため臨床試験を断念または中止となっている。これらの薬剤の中でも Dizocilpine (MK801) は、NMDA 型

表1 脳保護薬多施設臨床試験の結果(2006年まで)
これまでに開発された各種脳保護薬と臨床試験の実際(エビデンス)を示した。

1 Ca²⁺拮抗薬	8 ステロイド:無効	12 抗脳浮腫薬
VENUS(大規模スタディ):無効	9 グルタミン酸受容体拮抗薬	急性期の使用を推奨
2 Na⁺チャンネル拮抗薬	非競合性NMDA型受容体拮抗薬	マンニトール:無効
Lifarizine:中止	Dizcilpine:中止	13抗体療法
Lubeluzole:無効	Dextrorphan:中止	グリセロール
PhosPhenytoin:無効	Aptigamel:中止	抗血小板抗体
3 GABA受容体作動薬	競合性NMDA型受容体拮抗薬	Abciximab:進行
Clomethiazole:中止	Selfotel:中止	ヒト抗白血球抗体薬
4 フリーラジカスカルベンジャー	ポリアミン結合部位拮抗薬	Hu23F2G:無効
エダラボン:臨床使用	Epiprodil:中止	白血球粘着阻害薬
nicaraven:有効性確認できず	グリシン結合部位拮抗薬	抗ICAM抗体:無効
ebsele:進行中	ACEA1021:無効	14その他
trilazad:中止	ACEA1021:無効	ONO-2506
NXY-059:進行中	Gavestinel:無効	FK506:中止
5 神経栄養因子	AMPA/KA型受容体拮抗薬	SUN-N4057:進行中
bFGF:第3相	NBQX:中止	TS-011:進行中
GDNF:動物実験で有効	YM872:第2相	ONO-2231:進行中
6 ガングリオシド	代謝調節型グルタミン酸	AX-200:進行中
(GM-1):無効	受容体拮抗薬	MMP阻害薬:前臨床有効
7 硫酸マグネシウム	Group I,II,III開発中	15開発が期待される薬剤
IMAGE(大規模スタディ進行中)	10 その他	エンドセリン受容体拮抗薬
FAST-MAG:進行中	Piracetam:無効	アデノシン受容体作動薬
	citicolin	スタチン系薬剤
	Nalmefen	フィブリノーゲン低下療法
	11 オピオイド拮抗薬	
	Nalmefene:無効	

脳保護薬多施設臨床試験の結果(2006年まで)

受容体拮抗薬の代表的なものとして、カイニン酸によって誘発される脳障害に保護的に働くことや砂ネズミの全脳虚血モデルにおける細胞死抑制作用を有することが明らかとなり、注目を集めた。その後の検討により、MK801の脳保護作用は薬剤誘発性の低体温による効果が関与する可能性が強まった。さらに、局所脳虚血モデルに対しては1回投与では無効で、反復投与では有効とするもの、高血圧自然発症ラットでは無効とするものを除けば、MK801は有効とするものが多い。しかしながら、病理所見判定の時期が、虚血3-6時間後と短く、この時点が脳梗塞なのかあるいはincomplete ischemiaなのか不明であるという問題も抱えている。さらに、この薬剤によってラットの脳に神経細胞の壊死と空胞が形成されるという事実が明らかとなり、臨床試験は中止された¹⁶⁾。Dextrorphanでは第二相試験が行われたが、精神症状、意識障害、嘔吐、低血圧、無呼吸などの副作用が高い頻度で報告さ

れ、開発は中止となった。Aptiganel (CNS1102)は用量設定試験における副作用が軽度の興奮とカタトニアのみであるため、第三相試験がなされたが、脳梗塞6時間以内の投与で効果が無く、高い死亡率を示したため第三相試験は中止となっている。Remacemide (FPL12495)も副作用が少なく期待されているが、代謝産物の蓄積が問題となっている¹⁷⁾。

近年、注目を集めているのは硫酸マグネシウム(MgSO₄)である。MgSO₄は電位依存性にNMDA受容体のイオンチャンネルをブロックし、高用量で非競合的にNMDAに拮抗作用を有する。60例の脳梗塞患者にMgSO₄投与の二重盲検試験を行ったところMgSO₄投与群でプラセボ群に比較して有意に転帰が良好であったと報告されている¹⁸⁾。さらに、用量設定試験において、最大投与群で血中濃度をターゲットレベルの1.49 mmol/lまで上げて心血管系および糖代謝における異常は確認されなかった。このため、2,589

症例を対象とした IMAGE (Intravenous magnesium efficacy in stroke trial) と呼ばれる大規模スタディが行われ、脳梗塞発症 12 時間以内に MgSO₄ を投与した (SLOW-MAG) が梗塞巣に対する縮小効果等は認められなかった¹⁹⁾。そのため、現在は、脳梗塞発症後に病院搬送までに間に MgSO₄ を投与する FAST-MAG と呼ばれる大規模スタディが行われている²⁰⁾。本剤はこれまでに、心室性不整脈、子癇等の治療に用いられた副作用も少なく、臨床的な有用性が期待されている。

b. 競合性 NMDA 受容体拮抗薬

代表的な薬剤として Selfotel (CGS19755) が挙げられるが、第二相二重盲検試験において死亡率に差はなかったが、副作用が少ないため第三相試験が行われた。結果は死亡率は有意差がなかったが、脳浮腫や脳梗塞の進行による死亡率が Selfotel 群に有意に多く見られたため、試験は中止となった²¹⁾。また、現在、NPS1506 が第一相試験を終えて有効量での副作用を認めず、神経保護作用が確認されている²²⁾。

c. ポリアミン結合部位拮抗薬

Eliprodil (SL820715) は一過性の心電図における QT 延長とふらつき等の副作用のみのためその有用性が期待されたが、第三相試験では有効性が認められず試験は中止となった²³⁾。

B. グリシン結合部位拮抗薬

現在、最も期待されているのがグリシン結合部位拮抗薬である。ACEA-1021 は 42 例の脳梗塞患者に投与して有意な副作用を認めていない²⁾。また、GV150526A は GAIN (Glycine Antagonist in Neuroprotection trial) における第二相試験で脳梗塞患者の神経脱落症状がプラセボ群に比較して軽度であることから、第三相試験が行われているが、肝障害が指摘されている²⁴⁾。また、グリシン結合部位拮抗薬である GV150526A を用いた 1,367 症例を対象にした二重盲検試験では脳梗塞発症 6 時間以内の投与において症状の改善が認められなかったとしている²⁵⁾。このタイプの薬剤は比較的副作用が少ないため今後の開発に期待がもたれている。

C. 非 NMDA 型受容体拮抗薬

a. AMPA/KA (α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid/Kainate) 型受容体拮抗薬

NBQX がこのタイプの薬剤としては有名である。前脳虚血モデルにおける脳保護作用や局所脳虚血モデルにおける有効性が報告されている。AMPA/KA 型

受容体拮抗薬の脳保護作用は“グルタミン酸-Ca²⁺”仮説と一致しない。この受容体を介する Na⁺ の流入による脱分極が NMDA 受容体の Mg²⁺ ブロックをはずすことや VSCC (Voltage Sensitive Calcium Channel) の Ca²⁺ 流入が重要な役割を果たすのかもしれないが、その保護作用機序は不明な点が多い。NBQX は tPA (tissue plasminogen activator) との併用で相乗効果を示したが、難溶性のため薬物の腎臓への沈着が指摘され、開発は中止された²⁶⁾。ZK20075 は第二相試験で高度の鎮静作用の出現を示した⁷⁾。YM90K は前期第二相試験で副作用はほとんど見られなかったが、腎臓への薬物沈着のため開発は中止となった。現在 YM872 が開発され動物での有効性が確認され²⁷⁾、ARTIST と呼ばれる大規模試験が行われている。また、血栓溶解療法として tPA (組織プラスミノゲンアクティベーター) と YM872 を併用し、28 日後に MRI で脳梗塞を評価し、90 日後に総合的な判断を行う解析がなされている。

D. 代謝調節型受容体拮抗薬

この受容体には 8 つのサブタイプがあり、それらが 3 つのグループに分けられている。Group I 受容体は PLC (Phospholipase C) の活性化を通じて細胞内 Ca²⁺ 濃度の上昇を引き起こす。一方、Group II、III 受容体は Adenylate Cyclase 活性を抑制し、cAMP 濃度を低下させ、膜電位依存性 Ca²⁺ チャネルの開口を抑制する。さらに、これらの受容体の一部はシナプス前膜にも存在し、グルタミン酸の放出を抑制する。そのため、現在 9 つの Group I 拮抗薬、6 つの Group II 受容体作動薬および 3 つの III 受容体作動薬が脳保護作用を有するものと考えられ開発が進められている。Group I 作動薬である Bay36-7620 は BBB (Blood Brain Barrier) 透過性があり、頭部外傷モデルでの脳保護作用が認められているが、脳梗塞モデルでの保護作用は認めていない²⁸⁾。

3. Na⁺ チャネル拮抗薬

シナプス前膜で作用して Na⁺ の流入をブロックすることにより細胞膜の脱分極を抑制してグルタミン酸の放出を抑制すると考えられている。いくつかの薬剤が臨床試験で使用された。第二相試験において、619C89 は中等量以上の服用で精神症状、消化器症状などの副作用の発現が高頻度に認められ、開発中止となった²⁹⁾。また、Lifarizine は第二相試験で血圧低下と転帰の悪化が認められ第三相試験は中止となっている³⁰⁾。Sipatrigine とフェニトイン誘導体の Fos-

phenytoin は第二相試験で有効性が示唆され、第三相試験が進行中であったが有効性を見出せず毒性のため試験は中止となった³¹⁾³²⁾。

Lubeluzole は Na⁺ チャンネルブロックの他に NOS 活性化による組織障害を抑制する作用も報告されている。第二相試験で脳梗塞後の死亡率を低用量で有意に低下させることが明らかとなった。欧州と米国における低用量での第三相試験は発症6時間以内に薬剤およびプラセボが投与されて行われた。米国では721例で検討が行われた。その結果、神経症候 (NIHSS)、機能予後 (BI)、身体障害度 (RS) を用いた評価において有意に良好な結果が得られた³³⁾。

欧州で725例が対象となった第三相試験の結果では、死亡率の低下が、軽、中等症に限って認められたが、神経症候 (NIHSS)、機能予後 (BI)、身体障害度 (RS) を用いた評価において有意な差が認められなかった³⁴⁾。また、8時間以内に脳梗塞を発症した1,700例を対象とした二重盲検試験の結果からは有意な脳保護作用を認める結果は得られていない³⁵⁾。また、3,510症例を対象とした臨床試験結果からは死亡率を低下させるという有意な結果も得られなかった。

4. K⁺ チャンネル開孔薬

BMS-204352 は、細胞を過分極させることで K⁺ チャンネルを開孔し保護作用を発揮するが、第3相試験では、脳保護効果を示さなかった³⁶⁾。

5. GABA (Gamma-aminobutyric acid) 作動薬

脳内の主たる抑制性作動物質である GABA は興奮性伝達物質であるグルタミン酸とバランスを保っている。脳虚血時には GABA 作動性神経系の障害が引き起こされるために脳神経障害が助長されると考えられている。GABA agonist の clomethiazole は抗痙攣薬、鎮静薬として使われており、神経保護効果があることおよび安全性が第二相試験で確認された。第三相試験は1,400例の患者を対象に脳梗塞発症12時間以内に投与が行われてその効果が検討されたが、有効性は見出されず中止となった³⁷⁾。

6. 抗酸化薬とフリーラジカルスカベンジャー

虚血再灌流に伴う大量のフリーラジカル産生は、細胞膜の脂質成分、蛋白、DNAなどを傷害し、細胞死の誘因となる。Tirilazad (21-aminosteroid) は methylprednisolone の誘導体で脂質の過酸化防止作用を有する。RANTTAS と呼ばれる Tirilazad を用いた RCT では660例が対象となったが、有効性が認められず試験は中止となった³⁸⁾。

その一方で、死亡率の改善等の報告もある。Tirilazad は重篤な副作用を持たないため、大規模なスタディを必要としている。我が国で開発されたフリーラジカルスカベンジャーもあり、第三相試験が行われた。Ebselen はグルタチオンペルオキシダーゼ作用を有するフリーラジカルスカベンジャーでスーパーオキシドラジカルを H₂O₂ に変換する細胞内在性酸化酵素である。脳梗塞発症48時間以内の患者302例に投与して12週後の神経症候と生活機能の有意な改善を認めている³⁹⁾。さらに、発症6時間以内に投与することで脳梗塞巣の減少を認めている。現在、大規模臨床試験が進行中である。また、AVS (nicaraven) は生体内に消去系の存在しないヒドロキシラジカル捕捉作用を有する。発症72時間以内の脳梗塞患者215例に対して投与して12週後の神経症候を評価したところ AVS 投与群で有意に良好であった⁴⁰⁾。現在、使用に向けて申請中である。NXY059 は動物実験で脳硬塞縮小効果を示し、現在、大規模臨床試験が進行中である。エダラボンも本邦で開発されたフリーラジカルスカベンジャーである。すでに薬剤として承認され、臨床において用いられ、有用性が多数報告されている⁴¹⁾。

7. HMG-CoA inhibitor

Statin と呼ばれる薬剤でコレステロール合成を抑制する作用を有する。多施設臨床試験によるメタアナリシスでは脳梗塞の発症を16-30%低下させたとの報告がなされている⁴²⁾。動物実験では脳梗塞巣の縮小化と認知行動障害の改善が報告されている。また、マトリックスメタロプロテアーゼを抑制することも指摘されている⁴³⁾。

8. 神経栄養因子

神経栄養因子は細胞の分化、生存維持、損傷修復に関与しておりこれらの因子は虚血性神経障害の防止および修復に重要な役割を果たしている。bFGF (basic fibroblast growth factor: 塩基性線維芽細胞成長因子) は非分裂細胞である神経細胞に対しても保護作用を示すことが判明した。現在、第三相試験が行われている⁴⁴⁾。この因子の効果についての結論を下すにはもう少しばかり時間が必要と思われる。

9. その他の脳保護薬

細胞膜構成成分の一つである GM1 (monosialotetrahexosyl ganglioside) は Na⁺/K⁺ATPase や adenylylate cyclase を刺激して細胞修復を促すと考えられている。発症5時間以内に GM1 とプラセボを21日間投与することで神経症候の改善が GM1 群で認めら

れたが死亡率は placebo 投与群と有意差を認めなかった⁴⁵⁾。Piracetam はその薬理作用に不明の点が多いが、Alzheimer 病、ミオクロノス、めまいにおける記憶障害に有効性が確認されている。細胞膜の修復作用、糖代謝の改善、微小循環改善作用などが想定されており、PASS (Piracetam in acute stroke study) と呼ばれる第三相試験が発症 12 時間以内の脳梗塞患者 927 例に対して試され、4 週後の神経症候 (Orgogozo Scale: OS) と 12 週後の機能予後 (BI)、死亡率を評価した。7 時間以内の Piracetam 投与例では機能予後 (BI) の改善を認めた⁴⁶⁾。特に、軽症—中等症においては OS、BI とも有意な改善が認められた。現在、これらに焦点を当てた PASSII が進行中である。

Citicoline は細胞膜を構成するフォスファチジルコリンの前駆物質で虚血時に遊離脂肪酸に分解されてフリーラジカルを産生する。Citicoline は、体外から投与することにより破壊された細胞膜の修復を行うと考えられる。394 例の脳梗塞患者に対して発症 12 時間以内 Citicoline に 500 mg を 6 週間内服させて機能予後 (BI) を二重盲検法で評価したが、有効性は見いだせなかった⁴⁷⁾。

Nalmefene は 44 例脳梗塞患者に投与して予後と神経症候についての評価がなされた。Nalmefene 群は有意に死亡率と神経症候改善を示したため期待がもたれた。その後の、大規模な第三相試験では 368 例に対して脳梗塞発症 6 時間以内に投与が開始され、3 ヶ月後の神経機能評価がなされたが、有意な改善は示さなかった⁴⁸⁾。

虚血時や再灌流時の白血球や血小板と内皮細胞の関係が重要と考えられている。白血球は内皮細胞に接着後脳組織内へ移行して種々の炎症反応を惹起する。白血球の内皮細胞への接着を阻害する因子である抗接着因子抗体の脳保護作用が期待されていたが、抗 ICAM (intracellular adhesion molecule)-1 抗体である enlimonab は第二相試験においてアナフィラキシーショックなどの症状が出現したり、投与者の 44% に感染症が発生したが、容認できる範囲内との判断で第三相試験が施行されたが、結果は否定的であった⁴⁹⁾。

10. マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 阻害薬

虚血後に MMP が活性化されて BBB を障害することで脳障害を助長すると考えられている。また、MMP 阻害薬は人では血管新生が起りやすい病態の患者を対象に用いられ有効性が示唆されている⁵⁰⁾。

11. t-PA (組織プラスミノゲンアクチベーター)
脳梗塞発症 3 時間以内の症例では臨床病型を問わず組織プラスミノゲンアクチベーター (rt-PA) の静脈内投与 (0.6 mg/kg) を考慮する⁵¹⁾。

脳梗塞発症 3 時間以内の rt-PA による血栓溶解療法による救急治療の目安としての 7 つの D (救急通報: Detection、救急車の出動: Dispatch、適切な病院前評価と搬送: Delivery、患者の到着と救急室でのトリアージ: Door、救急室での臨床診断と CT を含めた評価: Data、治療方針の決定: Decision、薬剤投与開始: Drug) を AHA Guideline2005 は強調している。Door から Data までを 10 分以内、Decision までを 25 分以内、Drug を 60 分以内に行うことを目標としている。

12. アデノシン輸送阻害薬

Propentofylline は RCT で 30 名の脳梗塞患者に投与された。局所脳ブドウ糖代謝を測定したところ薬物投与群で局所脳ブドウ糖代謝の増加を認めたが、臨床的な改善は認めなかった⁵²⁾。

13. その他の薬剤

この他にセロトニン作動薬、神経性 NOS 阻害剤、エンドセリン受容体拮抗薬、アデノシン agonist などの臨床試験が計画されている。低分子ヘパリンによる細胞内 Ca²⁺ 上昇抑制効果も注目を集めている⁵³⁾。近年、動物実験における PARP (Poly(ADP-ribose) polymerase) の作用が注目され、今後の臨床応用に期待がもたれている⁵⁴⁾。

IV. 免疫抑制剤の抗虚血作用からみた 虚血性神経細胞死のメカニズム (イムノフィリンの細胞死への関与)

Sharky 等による免疫抑制剤の FK506 の抗虚血作用は、1994 年に報告され⁵⁵⁾、著者等は、1995 年に脳移植の実験の失敗から偶然にも CsA (Cyclosporin A) の前脳虚血に対する劇的な抗虚血作用を報告した⁵⁶⁾。これらの免疫抑制剤に共通な点はカルシニューリン活性抑制を通じてカルシニューリン依存性アポトーシスを抑制していることである。ところが、前脳虚血モデルに両薬剤を投与してみると FK506 は海馬 CA1 領域の遅発性神経細胞死を平均で 50–60% までにしか抑制しないことが判明し、両薬剤のメカニズムの違いを解析したところ CsA はミトコンドリアのマトリックスに特異的に発現する CypD (サイクロフィリン) に結合してその活性を抑制して MPT (Mitochondrial

Permeability Transition) pore の開孔抑制を行っているが、FK506 は MPT pore の開孔抑制作用を有していないことが考えられた (図 4, 5)。CsA はカルシニューリンの抑制のみならずミトコンドリア機能維持作用を有するために虚血性神経細胞死を劇的に阻止するという事実が判明し、その発生機序解明が大きく前進した⁵⁷⁾。

また、CsA に関してはこれまで単離海馬ミトコンドリアでの Ca^{2+} 誘発性の膨化の抑制や低血糖脳障害モデルにおける脳神経細胞死抑制およびミトコンドリア機能維持などの多くのアポトーシス抑制効果が報告されている⁵⁸⁾。特に、CsA は細胞内でサイクロフィリンと結合してカルシニューリンの活性を抑制し免

疫抑制作用を示しているが、CsA 事体がサイクロフィリンの prolyl cis/trans isomerase 活性を阻害して直接または間接的に MPT pore の高次構造を変化させることにより MPT pore 開孔制御を調節していると考えられる。

V. 脳への物質輸送

脳を虚血という侵襲から守るには脳への血流をできるだけ早く再開させ、エネルギー代謝を改善することに始まり、その後起こってくる脳神経細胞死誘発機構をいかに食い止めるかがポイントであると述べた。この中で最も扱い難いのが、二つ目の点である。脳は BBB (脳血液関門) により外部と極めて厳格に物質

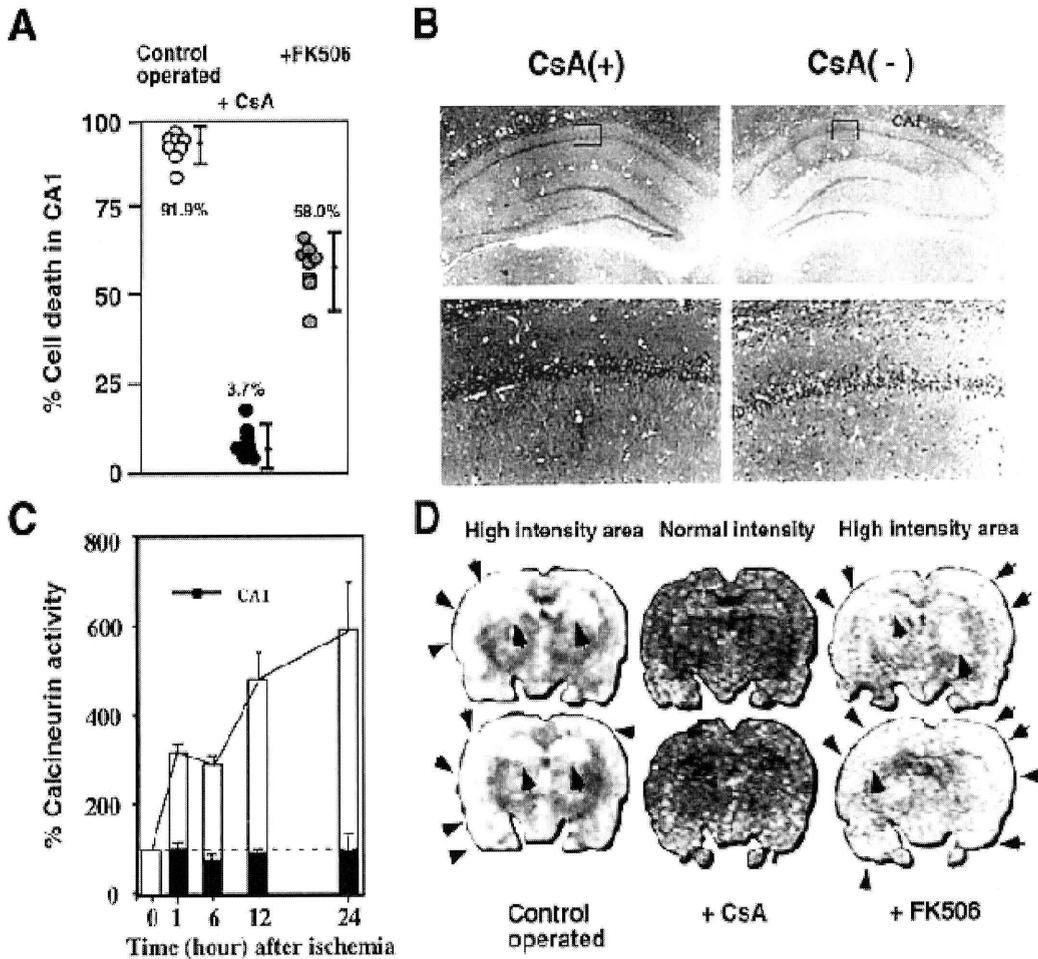


図4 カルシニューリン/イムノフィリン情報伝達系の細胞死への関与
 ラット前脳虚血モデルに対する CsA (サイクロスポリン A) と FK506 の神経細胞死抑制効果を比較した。CsA は FK506 に比較して強い抗虚血作用を示した (A)。1週間後の海馬の病理像で非薬物投与群では CA1 がほとんど脱落壊死するが CsA 投与群では遅発性神経細胞死が強く抑制されている (B)。海馬 CA1 のカルシニューリン活性を調べたもので虚血後の経時的経過に沿って活性が上昇し (白いカラム)、CsA (黒いカラム) によりその活性が抑制されることが明らかとなった (C)。虚血1週間後の MRI で FK506 投与群では 40-50% の抑制効果が認められた。CsA 投与群は非薬物投与群に比べて high density area (矢印) がなくほぼ正常に近い所見を示した (D)。サイクロスポリン A と FK506 はカルシニューリンを共通の標的とするが、サイクロスポリンはカルシニューリンの抑制に加えてイムノフィリン制御を行う事で MPT を介したミトコンドリア機能不全を抑制できるため抗虚血作用の違いが生じたと考えられた。

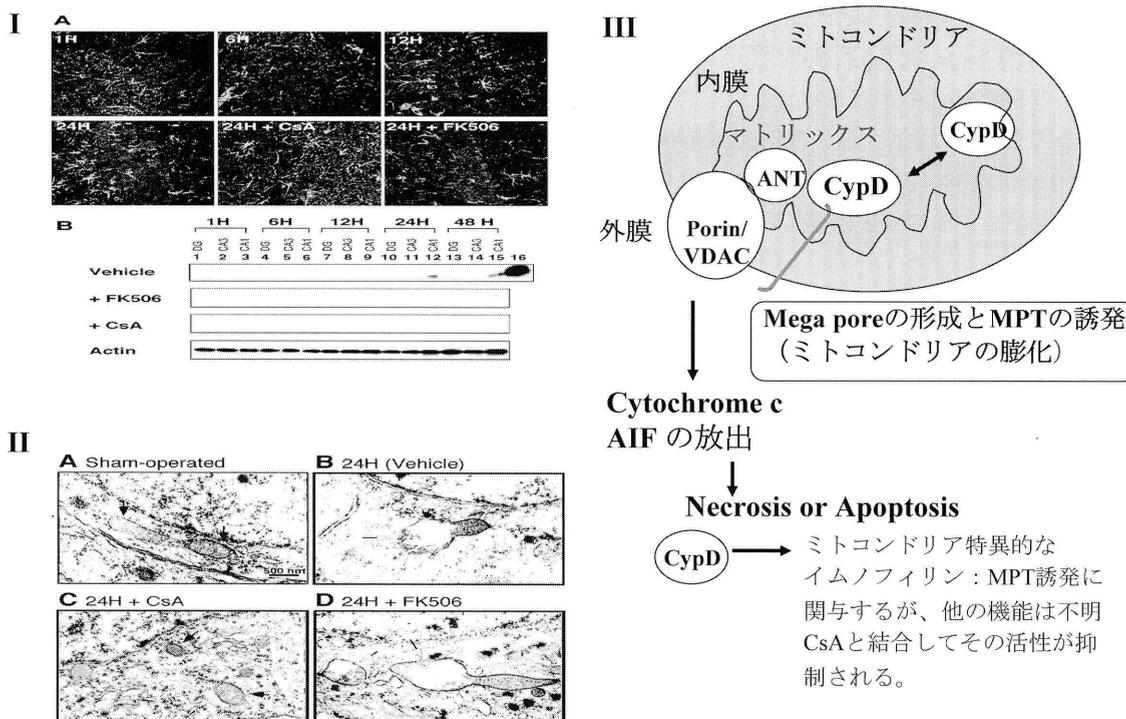


図5 海馬 CA1 錐体細胞における Cytochrome c の流出と電子顕微鏡による海馬 CA1 錐体細胞のミトコンドリア膨化に対すると CsA および FK506 の抑制効果の比較
 前脳虚血モデルで CsA 10 mg/kg と FK506 2 mg/kg を投与しチトクローム C の放出をウエスタンブロットで解析した。CSA はチトクローム C の放出を抑制したが、FK506 は抑制しなかった (I-A, B)。また、ミトコンドリアの電顕写真でも CSA はミトコンドリアの膨化を抑制したが、FK506 は抑制しなかった (II-A-D)。これは、ミトコンドリア内サイクロフィリン D 抑制 (III) の有無が抗虚血作用に影響を及ぼすことを示唆する。
 神経細胞死は、ミトコンドリアを介して誘発される経路が注目されている (Mitochondrial Central Theory)。神経保護を考えることは、ミトコンドリアを保護することに繋がる。

の行き来を制限されている。抗虚血作用を有することがすでに示唆されている成長因子や蛋白または薬剤は BBB を通過しないか、脳の血管内皮細胞表面の MDR (Multidrug resistance) 遺伝子産物の P-Glyco protein によって血液中に汲み出されわずかしか通過できない。そのため、末梢血管からの投与では十分な効果を期待できない。また、ある種の蛋白質 (hsp72、SOD など) や転写因子のように細胞内に発現しないと機能しないものもあり、細胞外からの脳室内や脳実質内投与では効果を発揮できない。このように脳内に薬剤や蛋白を運ぶのには工夫が必要とされる。前項で述べた CSA が当初、脳保護作用を発揮できなかったのもこの P-Glyco protein の作用によるもので、脳に穴を開けて BBB を破壊することで劇的に奏功した事実からもこの物質の重要な役割を伺い知ることができる。脳への薬剤および蛋白の輸送には新規の脳への DDS (Drug Delivery system) の開発が必須である。

また、近年、澤田等は培養したミクログリアにアデノウイルスを用いて ex vivo で遺伝子導入を行い、

ラットやマウスの末梢血管内に投与すると BBB を通過して脳内に遺伝子発現を行えることを報告した。この結果は、非侵襲的に脳内に遺伝子を輸送できる可能性を示唆し、新しいデリバリーシステムの開発につながるものとして注目される⁵⁹⁾。

VI. 脳虚血における遺伝子治療の可能性

近年の分子生物学の進歩から、ベクターを用いた脳内への標的遺伝子導入が治療の可能性を持っている。現在、遺伝子導入にはリポソーム、HJV-リポソーム法、DNA/RNA 直接注入法、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、レトロウイルス、単純ヘルペスウイルスなどがあるが、in vivo での遺伝子導入にはウイルスを改良したベクターが用いられることが多い。また、非ウイルスベクターであるカチオン性リポソームの in vivo での使用に関しては臨床応用が期待されている。

組み換えアデノウイルスベクターは広い感染宿主域を有し、細胞表面に CAR (Cytomegarovirus-

adenovirus receptor) を発現している細胞であれば非分裂細胞であっても高効率に遺伝子導入が可能で、高力価ウイルスを得やすく導入された遺伝子は episomalにとどまり、宿主のゲノムに組み込まれず遺伝子発現は一過性で神経細胞のような非分裂細胞では長期にわたる遺伝子発現が可能となる。これまでに阿部等は GDNF (glial cell derived neurotrophic factor) 遺伝子をアデノウイルスにてラット脳実質内に導入することで、脳梗塞巣の縮小を認めたことを報告し、アデノウイルスによる遺伝子治療の有用性を報告している⁶⁰⁾。

その一方で、① アデノウイルスベクターは BBB を通過できない。② 虚血後は mRNA の発現は可能であっても蛋白の発現が十分にできないという状態が生じているため、導入された遺伝子が期待通り効果を発現できない可能性もある。③ アデノウイルスを用いた発現実験から、蛋白発現までに8時間あまりを要することも示唆され、脳梗塞後の therapeutic win-

ow を考えると遺伝子治療は効果を期待しにくい可能性もある。また、④ 頻回のアデノウイルス投与に伴う中和抗体の出現も懸念される。これらの点を考慮するとまだ、アデノウイルスを用いて虚血性脳障害治療目的で臨床応用を行うには検討の余地があるといえる。

VII. 21世紀における脳保護療法の展望

これまでに、虚血性神経細胞死のメカニズムと脳保護治療薬の現状および細胞生物学、分子生物学的手法を用いた神経保護の実際について述べてきた。

残念ながら、薬物療法は当初の期待ほどの効果は得られていない。また、現時点で奇跡を起こすような脳保護作用を有する薬剤の開発にも至ってはいない。この理由のひとつとしては、脳神経細胞死の進展過程が極めて複雑で1カ所を薬で抑えても他のカスケードが働いてしまうことが推測される。そのため、今後、期待される薬剤の特性としては① 多岐にわたる作用部

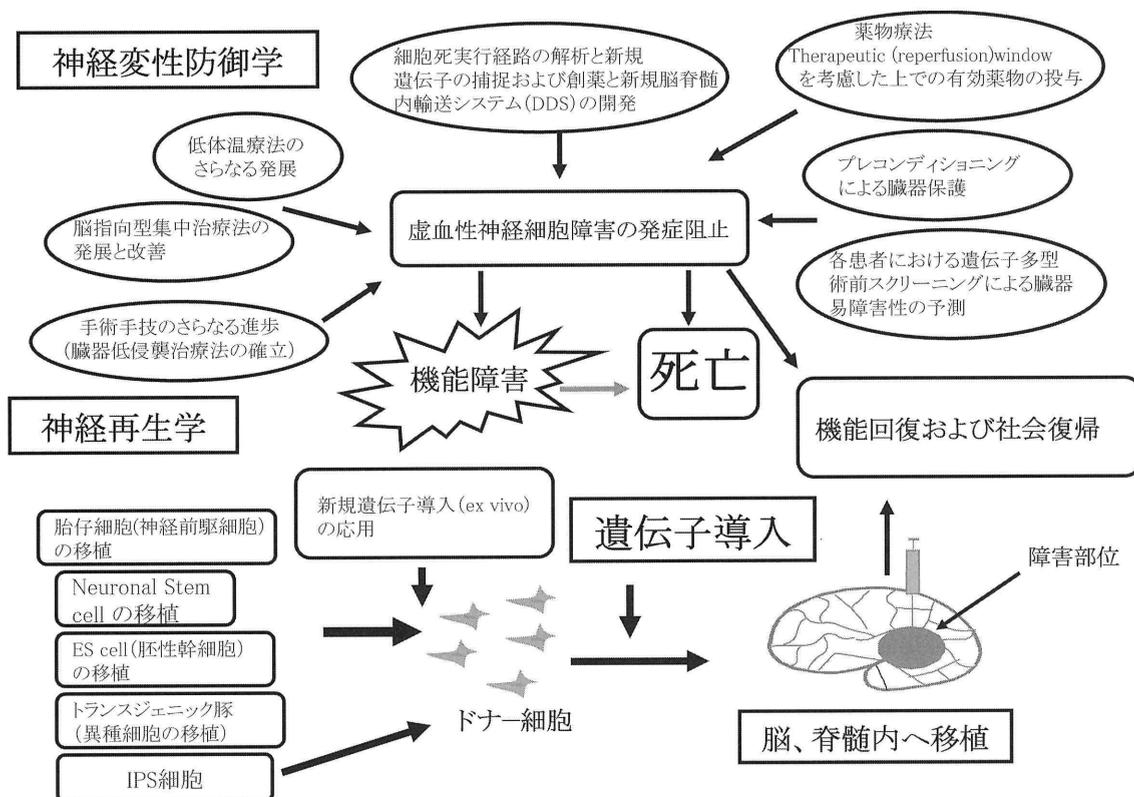


図6 21世紀における脳保護療法の在り方と神経再生への展望
 21世紀の脳保護と薬物療法のありかたを示した。まず、迅速な蘇生の遂行に始まり、再灌流障害を制御しつつ therapeutic window を考慮した薬物療法を施行する。細胞死実行経路の特定とそれに基づく創薬 (多価標的薬) を目指す。侵襲度の少ない治療法の確立。生体に内在している保護機構の活用。低温療法の工夫。脳指向型集中治療法の発展と改善。遺伝子解析により患者の易障害性を予測するなどの集学的アプローチにより脳障害の進展を阻止し、脳保護を目指す。さらに、機能障害等の残存に対しては近年、見出された IPS 細胞 (induced pluripotent stem cell: 誘導多能性幹細胞) や神経幹細胞、ES 細胞を用いた移植や遺伝子導入による再生医療を用いて機能回復を計る方法が模索される。

位を有すること、② 副作用が少ない、③ therapeutic window が広い、④ 脳への移行性が良いことなどが必要とされてくる。さらに付け加えるなら、我々が重要と目する「ミトコンドリア機能不全」誘発に関わるイムノフィリンおよび脳内カルシニューリンの役割⁶¹⁾⁶²⁾を再認識し、新規薬剤開発を進める必要もあるのではないかと考える。

今後の脳蘇生学は、新規の脳保護薬の出現を期待しつつ「神経細胞変性をいかにして最小限にし、機能喪失を防ぐか」と「神経細胞再生をいかに促進し、失われた機能を再構築するか」というふたつの概念を併せたダイナミックな治療法の確立が望まれるものと考えられる(図7)。

文 献

- 1) Pulsinelli WA, Jacewicz M, Levy DE, Petito CK, Plum F: Ischemic brain injury and the therapeutic window. *Ann NY Acad Sci* **835**: 187, 1997
- 2) Danton GH, Dietrich WD: The search for neuroprotective strategies in stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* **25**: 181-194, 2004
- 3) Gustafson I, Edgren E, Hulting J: Brain-oriented intensive care after resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation* **24**: 245-261, 1992 Review
- 4) Neuroprotection as Initial Therapy in Acute Stroke: Third Report of an Ad Hoc Consensus Group Meeting The European Ad Hoc Consensus Group. *Cerebrovasc Dis* **8**: 59-72, 1998
- 5) William A. Pulsinelli: The therapeutic window in ischemic brain injury. *Current Opinion in Neurology* **8**: 3-5, 1995
- 6) Siesjö BK, Katsura K, Zhao Q, Folbergrová J, Pahlmark K, Siesjö P, Smith ML: Mechanisms of secondary brain damage in global and focal ischemia: a speculative synthesis. *J Neurotrauma* **12**: 943-956, 1995 Review
- 7) Faden AI: Neuroprotection and traumatic brain injury: theoretical option or realistic proposition. *Curr Opin Neurol* **15**: 707-712, 2002
- 8) Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J: Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* **4**: CD000277, 2002
- 9) Bracken MB, Holford TR: Neurological and functional status 1 year after acute spinal cord injury: estimates of functional recovery in National Acute Spinal Cord Injury Study II from results modeled in National Acute Spinal Cord Injury Study III. *J Neurosurg Spine* **96**: 259-266, 2002
- 10) Kidwell CS, Liebeskind DS, Starkman S, Saver JL: Trends in acute ischemic stroke trials through the 20th century. *Stroke* **32**: 1349-1359, 2001
- 11) TRUSTS Study Group: Randomized double-blind, placebo-controlled trial of nimodipine in acute stroke. *Lancet* **336**: 1205-1209, 1990
- 12) Sze KH, Sim TC, Wong E, Cheng S, Woo J: Effect of nimodipine on memory after cerebral infarction. *Acta Neurol Scand* **97**: 386-392, 1998
- 13) Gelmers HJ: The effects of nimodipine on the clinical course of patients with acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* **69**: 232-239, 1984
- 14) Martínez-Vila E, Guillén F, Villanueva JA, Matías-Guiu J, Bigorra J, Gil P, Carbonell A, Martínez-Lage JM: Placebo-controlled trial of nimodipine in the treatment of acute ischemic cerebral infarction. *Stroke* **21**: 1023-1028, 1990
- 15) Horn J, Limburg M: Calcium antagonists for ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* **32**: 570-576, 2001
- 16) Fix AS, Horn JW, Wightman KA, Johnson CA, Long GG, Storts RW, Farber N, Wozniak DF, Olney JW: Neuronal vacuolization and necrosis induced by the non competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonist MK801 (Dizocilpine Maleate): A light and electron microscopic evaluation of the rat retrosplenial cortex. *Exp Neurol* **123**: 204, 1993
- 17) Lee KR: Cerestat and other NMDA antagonists in ischemic stroke. *Neurology* **49** (suppl4): S66-69, 1997
- 18) Muir KW, Lees KR: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of intravenous magnesium sulfate in acute stroke. *Stroke* **26**: 1183-1188, 1995
- 19) Bradford A, Lee KR: Design of the Intravenous Magnesium Efficacy in Acute Stroke (IMAGES) trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* **1**: 184-190, 2000
- 20) Gorelick PB, Ruland S: IMAGES and FAST-MAG: magnesium for acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol* **3**: 330, 2004
- 21) Davis SM et al.: Termination of Acute Stroke Studies Involving Selfotel Treatment. *Lancet* **349**: 32, 1997
- 22) Mueller AL, Artman LD, Balandrin MF, Brady E, Chien Y, Delmar EG, George K, Kierstead A, Marriott TB, Moe ST, Newman MK, Raszkievicz JL, Sanguinetti EL, van Wagenen BC, Wells D: NPS 1506, a novel NMDA receptor antagonist and neuroprotectant. Review of preclinical and clinical studies. *Ann N Y Acad Sci* **890**: 450-457, 1999
- 23) Wahlgren NG: Pharmacological treatment of acute stroke. *Cerebrovasc Dis* **7**: 24-30, 1997
- 24) The European AdHoc Consensus Group: Neuroprotection as initial therapy in acute stroke. Third report of an Adhoc Consensus Group Meeting. *Cerebrovasc Dis* **8**: 59-72, 1998
- 25) Lees KR, Asplund K, Carolei A, Davis SM, Diener

- HC, Kaste M, Orgogozo JM, Whitehead J: Glycine antagonist (gavestinel) in neuroprotection (GAIN International) in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. GAIN International Investigators. *Lancet* **355**: 1949-1954, 2000
- 26) Meden P, Overgaard K, Sereghy T, Boysen G: Enhancing the efficacy of thrombolysis by AMPA receptor blockade with NBQX in a rat embolic stroke model. *J Neurol Sci* **119**: 209-216, 1993
- 27) Takahashi M, Ni JW, Kawasaki-Yatsugi S, Toya T, Ichiki C, Yatsugi SI, Koshiya K, Shimizu-Sasamata M, Yamaguchi T: Neuroprotective efficacy of YM872, α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptor antagonist, after permanent middle cerebral artery occlusion in rats. *J Pharmacol Exp Ther* **287**: 559-566, 1998
- 28) De Vry J, Horvath E, Schreiber R: Neuroprotective and behavioral effects of the selective metabotropic glutamate mGlu(1) receptor antagonist BAY 36-7620. *Eur J Pharmacol* **428**: 203-214, 2001
- 29) Muir KW, Hamilton SJ, Lunnon MW, Hobbiger S, Lees KR: Safety and tolerability of 619C89 after acute stroke. *Cerebrovasc Dis* **8**: 3-17, 1998
- 30) Squire IB, Lees KR, Pryse-Phillips W, Kertesz A, Bamford J: Efficacy and tolerability of lifarizine in acute ischemic stroke. A pilot study. Lifarizine Study Group. *Ann N Y Acad Sci* **765**: 317-318, 1995
- 31) Smith SE, Hodges H, Sowinski P, Man CM, Leach MJ, Sinden JD, Gray JA, Meldrum BS: Long-term beneficial effects of BW619C89 on neurological deficit, cognitive deficit and brain damage after middle cerebral artery occlusion in the rat. *Neuroscience* **77**: 1123-1135, 1997
- 32) Muir KW, Holzapfel L, Lees KR: Phase II clinical trial of sipatrigine (619C89) by continuous infusion in acute stroke. *Cerebrovasc Dis* **10**: 431-436, 2000
- 33) Gandolfo C, Sandercock P, Conti M: Lubeluzole for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* **1**: CD001924, 2002
- 34) Diener HC: For the European and Australian Lubeluzole Ischemic Stroke Study Group. Multi-national randomized controlled trial of lubeluzole in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* **8**: 172-181, 1998
- 35) Diener HC, Cortens M, Ford G, Grotta J, Hacke W, Kaste M, Koudstaal PJ, Wessel T: 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* **11**: 2543-2551, 2000
- 36) Jensen BS: BMS-204352: a potassium channel opener developed for the treatment of stroke. *CNS Drug Rev* **8**: 353-360, 2002
- 37) Lyden P, Shuaib A, Ng K, Levin K, Atkinson RP, Rajput A, Wechsler L, Ashwood T, Claesson L, Odergren T, Salazar-Grueso E; CLASS-I/H/T Investigators: CLASS-I/H/T Investigators. Clomethiazole Acute Stroke Study in ischemic stroke (CLASS-I): final results. *Stroke* **33**: 122-128, 2002
- 38) The RANTTAS: Investigators. A randomized trial of tirilazad mesylate in patients with acute stroke. *Stroke* **27**: 1453-1458, 1996
- 39) Yamaguchi T, Sano K, Takakura K, Saito I, Shinohara Y, Asano T, Yasuhara H: Ebselen in acute ischemic stroke. A placebo-controlled, double blind clinical trial. *Stroke* **29**: 12-17, 1998
- 40) Naritomi H: Neuroprotective therapy for the treatment of acute ischemic stroke. *Rinsho Shinkeigaku* **41**: 1060-1063, 2001
- 41) Marshall JW, Duffin KJ, Green AR, Ridley RM: NXY-059, a free radical-trapping agent, substantially lessens the functional disability resulting from cerebral ischemia in a primate species. *Stroke* **32**: 190-198, 2001
- 42) Di Mascio R, Marchioli R, Tognoni G: Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* **10**: 85-92, 2000
- 43) Vaughan CJ, Delanty N: Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* **30**: 1969-1973, 1999
- 44) Fisher M, Bogousslavsky J: Further evolution toward effective therapy for acute ischemic stroke. *JAMA* **279**: 1298-1303, 1998
- 45) Lenzi GL, Grigoletto F, Gent M, Roberts RS, Walker MD, Easton JD, Carolei A, Dorsey FC, Rocca WA, Bruno R: Early treatment of stroke with monosialoganglioside GM-1. Efficacy and safety results of the Early Stroke Trial. *Stroke* **25**: 1552-1558, 1994
- 46) De Deyn PP, Reuck JD, Deberdt W, Vlietinck R, Orgogozo JM: Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. *Stroke* **28**: 2347-2352, 1997
- 47) Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC, Gammans RE, Sabounjian LA: A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology* **49**: 671-678, 1997
- 48) Clark WM, Raps EC, Tong DC, Kelly RE: Cervene (Nalmefene) in acute ischemic stroke: final results of a phase III efficacy study. The Cervene Stroke Study Investigators. *Stroke* **31**: 1234-1239, 2000
- 49) Enlimonab Acute stroke Trial: Investigators. Use of anti-ICAM-1 therapy in Ischemic stroke: results of the Enlimonab Acute stroke Trial. *Neurology* **57**: 1428-1434, 2001
- 50) Hidalgo M, Eckhardt SG: Development of matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy. *J Natl Cancer Inst* **93**: 178-193, 2001
- 51) 2005 American Heart Association Guideline for

- Cardiopulmonary Care. Part 9: Adult Stroke. *Circulation* **112**: IV111-IV120, 2005
- 52) Huber M, Kittner B, Hojer C, Fink GR, Neveling M, Heiss WD: Effect of propenthylline on regional cerebral glucose metabolism in acute ischemic stroke. *JCBFM* **13**: 526-530, 1993
- 53) Felix CF, Oliveira VH, Moreira OC, Mignaco JA, Barrabin H, Scofano HM: Inhibition of plasma membrane Ca^{2+} -ATPase by heparin is modulated by potassium. *Int J Biochem Cell Biol* **39**: 586-596, 2007
- 54) Takahashi K, Greenberg JH, Jackson P, Maclin K, Zhang J: Neuroprotective effects of inhibiting poly (ADPribose) synthetase on focal cerebral ischemia in rats. *JCBFM* **17**: 1137-1142, 1997
- 55) Sharkey J, Butcher SP: Immunophilins mediate the neuroprotective effects of FK506 in focal cerebral ischemia. *Nature* **371**: 336-339, 1994
- 56) Uchino H, Elmér E, Uchino K, Lindvall O, Siesjö BK: Cyclosporin A dramatically ameliorates CA1 hippocampal damage following transient forebrain ischemia in the rat. *Acta Physiol Scand* **155**: 469-471, 1995
- 57) Uchino H, Minamikawa-Tachino R, Kristian T, Perkins G, Narazaki M, Siesjö BK, Shibasaki F: Differential neuroprotection by cyclosporin A and FK506 following ischemia corresponds with differing abilities to inhibit calcineurin and the mitochondrial permeability transition. *Neurobiol Dis* **10**: 219-233, 2002
- 58) Friberg H, Ferrand-Drake M, Bengtsson F, Hales-trap AP, Wieloch T: Cyclosporin A, but not FK 506, protects mitochondria and neurons against hypoglycemic damage and implicates the mitochondrial permeability transition in cell death. *J Neurosci* **18**: 5151-5159, 1998
- 59) Sawada M, Imai F, Suzuki H, Hayakawa M, Kanno T, Nagatsu T: Brain-specific gene expression by immortalized microglial cell-mediated gene transfer in the mammalian brain. *FEBS Lett* **433**: 37-40, 1998
- 60) Abe K: Gene therapy and neuroprotection for cerebral infarction. *Rinsho Shinkeigaku* **43**: 894-896, 2003
- 61) 内野博之、諸田沙織、平林 剛、牛島一男、柿沼孝泰、石井脩夫、芝崎 太、黒田泰弘: 虚血性神経細胞死の分子生物学的機序と薬物療法による脳保護。麻酔 **56**: 248-270, 2007
- 62) 内野博之、諸田沙織、工藤佳久、池田幸穂、石井脩夫、芝崎 太、黒田泰弘: 脳蘇生における薬物療法(第一報)。蘇生 **27**: 7-26, 2008

Neuroprotective strategies and perspectives of drug intervention

Hiroyuki UCHINO¹⁾, Go HIRABAYASHI¹⁾, Tomohito YOKOYAMA¹⁾,
Eskil ELMÉR³⁾, Magnus HANSSON³⁾, Yukio IKEDA²⁾, Nagao ISHII¹⁾

¹⁾Department of Anesthesiology, Hachioji Medical Center, Tokyo Medical University

²⁾Department of Neurosurgery, Hachioji Medical Center, Tokyo Medical University

³⁾Experimental Brain Research, Lund University, Lund, Sweden

Abstract

Cerebral nerve injury is a critical condition in the clinical management of patients in clinical field. Pathological conditions such as cerebral ischemia, head trauma and hypoxia can result in marked impairment of cerebral function, even if the patient's life is saved. We have been studying the mechanisms to prevent pathological conditions leading to neuronal cell death and to discover therapeutic methods to minimize the neuronal damage after insult. With advances in the understanding of the mechanism of neuronal cell death, technology in intensive care for salvaging neuronal cell that are at the brink of death and for recovery of brain function has progressed. However, no breakthrough has been achieved in the development of effective therapy. To protect the brain from terminal impairment and to preserve its function will be an important issue in neuroanesthesia and neurointensive care in the 21st century. To achieve this goal, it is critical to clarify the key mechanism causing neuronal cell death and establish various type of drug intervention. This report discussed about current drug intervention and explored the importance and perspectives of the neuroprotective strategies.

<Key words> Brain ischemia, Drug intervention, Brain protection, Drug delivery system into brain, Gene therapy
