

受賞対象論文

Kono S, Yamashita T, Deguchi K, Omote Y, Yunoki T, Sato K, Kurata T, Hishikawa N, Abe K : Rivaroxaban and apixaban reduce hemorrhagic transformation after thrombolysis by protection of neurovascular unit in rat. Stroke (2014) 45, 2404-2410.

河野 祥一郎
Syoichiro Kono

岡山大学病院 神経内科
Department of Neurology, Okayama University Hospital



<プロフィール>

昭和56年生まれ
平成18年3月 岡山大学医学部医学科卒業
平成18年4月 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 研修医
平成20年4月 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 神経内科
平成21年4月 特定医療法人緑社会金田病院 内科
平成21年7月 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 神経内科
平成22年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程入学
岡山大学病院 神経内科 医員
平成26年3月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程修了
平成26年11月 岡山大学病院 神経内科 助教
現在に至る

研究の背景と経緯

1. 心原性脳塞栓症とワルファリンによる抗凝固療法

心房細動の有病率は年々増加しており、日本人の疫学調査によると40歳代では男性0.2%、女性0.04%であるのに対し、80歳以上では男性4.4%、女性2.2%とされている¹⁾。今後高齢化や生活習慣の欧米化などに伴い、その有病率は2030年には100万人を超えると予想されている。心房細動において最も重要な問題は脳梗塞の発症リスクの上昇であり、心房細動患者の脳梗塞発症率は5%/年で、これは心房細動のない人より2~7倍高いとされている²⁾。心原性脳塞栓症は脳梗塞の1/3を占め、心房細動はその主要な原因とされている³⁾。心原性脳塞栓症は脳梗塞の中では最重症であることが多く、入院中死亡率は12.7%に達し³⁾、急性期病棟の退院時に約6割は元の職場に戻れず、発症後の1年生存率は約50%とする報告もあり⁴⁾、転帰不良な場合が多い。

心原性脳塞栓症の予防には、ワルファリンがゴールドスタンダードとして広く用いられてきており、メタアナリシスでもその有効性が確認されている⁵⁾。しかし、ワルファリンは効果発現までに時間がかかるため導入時には特別な注意が必要で、維持期においても薬剤感受性に大きな個人差がある上、多くの薬剤や食物と相互作用を有するため、定期的な凝固能モニタリ

ングによる適切な用量調節が必要であった。このため、アドヒアランスの面でも問題となることが多かった。

2. t-PA 治療とワルファリンによる抗凝固療法

1995年、急性期脳梗塞では組織型プラスミノゲン・アクチベーター (tissue plasminogen activator ; t-PA) を発症後3時間以内に静注すると、発症から3ヵ月後の機能回復が有意に良好であることが示された⁶⁾。日本でも2005年10月よりt-PAによる血栓溶解療法が行われ成果を上げてきている。さらに2012年9月からはその適応が発症4.5時間以内に拡大され、さらに症例が増加してきている。

当教室の成績では、t-PA投与された脳梗塞患者のうち80歳以上の高齢者が急速に増加してきており⁷⁾、このような高齢者では心房細動を合併し、発症時に既に抗凝固療法を行っている症例も少なくない。ワルファリン投薬中に脳梗塞を発症した場合はPT-INRが1.7以下であればt-PAの投与が可能であるが、出血性脳梗塞を併発すると重篤な転帰をとることが多い。当科のt-PA投与症例のうち、発症時に既に抗血栓療法を行っていた症例について検討すると、脳梗塞発症時の抗血小板療法の有無においては単剤、2剤併用ともt-PA投与後の脳出血の合併に有意差がないのに比較し、ワルファリンにおいては脳出血合併群で内服が有意に多いという結果であった⁷⁾。このようにワルファ

リンによる抗凝固療法中の t-PA 投与による血栓溶解療法は出血のリスクを伴う。

3. NOACs 内服中の脳梗塞に対する t-PA 治療

このようなワルファリンのさまざまな問題点を解消するため、近年、新規経口抗凝固薬 (NOACs: novel oral anticoagulants) として2011年に選択的抗トロンビン薬であるダビガトランが、2012年には選択的 Xa 阻害薬であるリバロキサバンが発売され、2013年にはアピキサバン、2014年にはエドキサバンが発売されている。NOACs は脳卒中と全身性塞栓症においてはワルファリンに勝るとも劣らない予防効果を有し、頭蓋内出血発症率はワルファリンより大幅に少ない⁸⁻¹⁰⁾。また食事の影響を全く受けず、薬剤の影響も少なく、内服後速やかに抗凝固作用を発揮し、半減期も短く、モニタリングも不要で、ワルファリンと比較し管理が容易になった。一方、NOACs 内服中の脳梗塞急性期の t-PA による血栓溶解療法の安全性は確立しておらず、その適応についても現在のところ明確な基準はない。そこで我々はワルファリンもしくは NOACs を内服させたラット脳梗塞モデルに t-PA を投与し、出血性脳梗塞の合併について検討を行った。

研究成果の内容

1. 抗凝固療法ラット脳梗塞モデル

我々は、11週齢のオスの wistar rat を用い、7日間ワルファリンもしくはリバロキサバン、アピキサバンを内服させた後、シリコンコートした4-0ナイロンを総頸動脈から挿入することで2時間の中大脳動脈閉塞を行った。塞栓子を引き抜く直前に t-PA (10mg/kg) 静注を行い、出血性脳梗塞について検討を行った。

2. NOACs 投与群では t-PA 投与後の出血性脳梗塞が少くない

虚血負荷前後の血圧に関してはワルファリン投与群、NOACs 投与群とも有意な差は認めなかった。一方、麻痺の程度について検討を行うと、リバロキサバン投与群でワルファリン投与群よりも麻痺のスコアが軽度であった。また、脳梗塞の体積については、ワルファリン投与群、NOACs 投与群とも有意な差は認めなかった。一方脳内出血に関しては、ワルファリン投与群では明らかな脳内出血を認め、鉄染色で出血量を定量したところ NOACs 投与群で有意に出血量が減少していた。以上のことから NOACs はワルファリンと

比較し t-PA 投与後の出血性脳梗塞を抑制する効果があると考えられた。

3. NOACs 投与群では vascular unit の解離が抑制されている

それではなぜ NOACs 投与群で出血性脳梗塞が抑制されるのか。その機序として我々は血管構造に着目した。脳血管は、最内側に血管内皮細胞が存在し、その外側に血管内皮を取り囲むようにペリサイトと血管内皮を裏打ちするように基底膜があり、さらにその外側をアストロサイトが取り巻いている (図A)。これらが vascular unit を形成することで、血管の形態や機能が維持されていると考えられている。出血性脳梗塞が起こる際にこれら vascular unit がどのように変化しているのかを調べるため、血管内皮細胞 (このマーカーとしてトマトレクチン)、ペリサイト (PDGFR β)、基底膜 (collagen IV)、アストロサイト (GFAP) をそれぞれ二重染色して検討した。その結果、ワルファリン投与群においてアストロサイトの足突起が基底膜から解離している部位を多く認めた。一方 NOACs 投与群ではアストロサイトに形態変化はみられるものの、解離にまでは至っていなかった。またアストロサイトとペリサイトについて検討を行ったところ、同様にワルファリン投与群でアストロサイトの足突起がペリサイトから解離しており、NOACs 投与群でその解離が抑制されていた。

4. NOACs 投与群では血管周囲の MMP-9 の活性が抑制されている

t-PA は脳実質に漏出すると、matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) を活性化して細胞外マトリックスを障害し、血管構造を破綻させることで出血を引き起こす可能性が報告されている。このため、我々はこの血管構造の破綻と出血性脳梗塞の関連を検討するため、zymography で MMP-9 の活性を検討した。その結果、ワルファリン投与群では MMP-9 の活性が亢進しており、それと比較し NOACs 投与群ではその活性が有意に抑制されていた。このことから、NOACs 投与群では血管周囲に誘導される MMP-9 の発現が抑制され、その結果 vascular unit の解離、出血性脳梗塞への進展を抑制できるのではないかと推定された (図B)。

研究成果の意義と今後の展開や展望

NOACs 内服中の脳梗塞急性期の t-PA による血栓

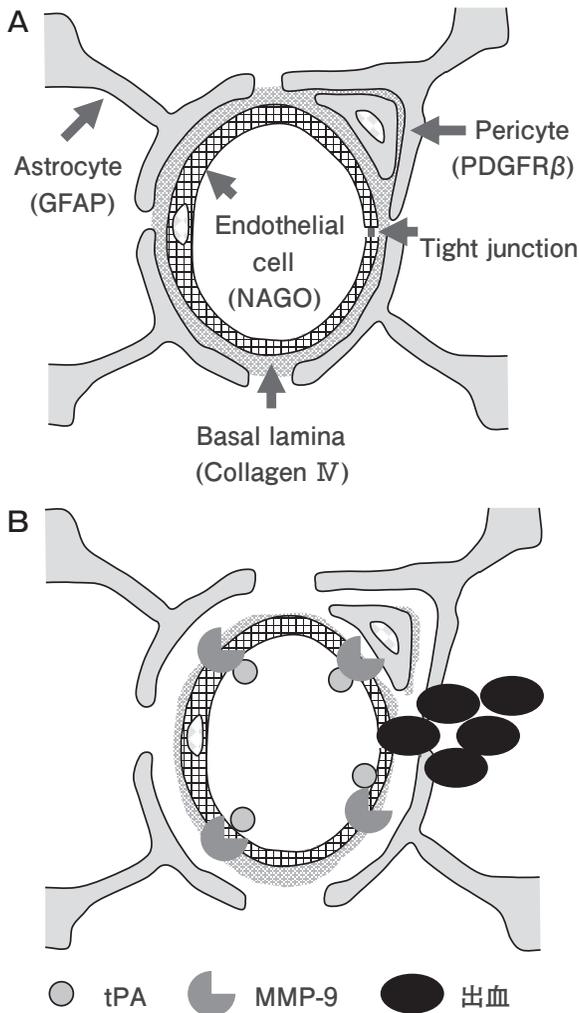


図 ワルファリンによる抗凝固療法中の脳梗塞に対し t-PA 投与によって脳血管に引き起こされる vascular unit 解離の概念図
MMP-9によって血管内皮を裏打ちする基底膜や血管周囲を取り囲むペリサイトからアストロサイトが解離し、血管構造が破綻する可能性が考えられる。

溶解療法の安全性は確立しておらず、その適応についても現在のところ明確な基準はない。ダビガトラン、リバロキサバン内服中の t-PA 治療に関しては症例報告レベルでは報告が散見されるが、大規模な検討は報告がまだない。凝固系マーカーの状態や最終投与からの経過時間が出血の合併を左右するとされているが^{11,12)}、その分子機序は未だ不明な部分が多い。今回、我々の検討では MMP-9 の活性抑制とそれによる vascular unit の解離の抑制が出血性梗塞を抑制する可能性が示唆された。今後、実臨床においても NOACs の投薬で出血性脳梗塞が抑制できるか、データの蓄積が期待される。

文 献

- 1) 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版), 日本循環器学会, 東京(2014).
- 2) 脳卒中治療ガイドライン2009, 日本脳卒中学会, 東京(2009).
- 3) 荒木信夫, 大楠陽一: 脳卒中データバンク2009, 小林祥泰編, 中山書店, 東京(2009), p22-23.
- 4) Kimura K, Kazui S, Minematsu K, Yamaguchi T: Japan Multicenter Stroke Investigator's Collaboration: Analysis of 16,922 patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. A hospital-based prospective registration study. *Cerebrovasc Dis* (2004) 18, 47-56.
- 5) Agarwal S, Hachamovitch R, Menon V: Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med* (2012) 172, 623-631.
- 6) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* (1995) 333, 1581-1587.
- 7) Kono S, Deguchi K, Morimoto N, Kurata T, Yamashita T, Ikeda Y, Narai H, Manabe Y, Takao Y, Kawada S, Kashihara K, Takehisa Y, et al.: Intravenous thrombolysis with neuroprotective therapy by edaravone for ischemic stroke patients older than 80 years of age. *J Stroke Cerebrovasc Dis* (2013) 22, 1175-1183.
- 8) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, et al.: RE-LY Steering Committee and Investigators: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* (2009) 361, 1139-1151.
- 9) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, et al.: ROCKET AF Investigators: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* (2011) 365, 883-891.
- 10) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, et al.: ARISTOTLE Committees and Investigators: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* (2011) 365, 981-992.
- 11) 矢坂正弘, 岡田 靖: 新規経口抗凝固薬に関する諸問題. *脳卒中* (2013) 35, 121-127.
- 12) Kawiorski MM, Alonso-Canovas A, de Felipe Mimbrrera A, Sainz de la Maza S, Alvarez-Velasco R, Zarza B, Masjuan J: Successful intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke in a patient on rivaroxaban treatment. *Thromb Haemost* (2014) 111, 557-558.

平成27年9月受理
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
電話: 086-235-7365 FAX: 086-235-7368
E-mail: skono.1981823@gmail.com