

200918031A

平成21年度厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

(臨床研究・予防・治療技術開発研究事業)

「脳梗塞急性期におけるミノサイクリンの脳保護作用につ  
いての臨床研究に対するプロトコール作成研究」

(H21-臨床研究-一般-004)

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高橋毅

平成22(2010)年3月

厚生労働科学研究費補助金  
医療技術実用化総合研究事業  
(臨床研究・予防・治療技術開発研究事業)

「脳梗塞急性期におけるミノサイクリンの脳保護作用につ  
いての臨床研究に対するプロトコール作成研究」

(H21-臨床研究-一般-004)

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高橋毅

平成 22 (2010) 年 3 月

# 目次

## I. 総括研究報告

脳梗塞急性期におけるミノサイクリンの脳保護作用についての臨床研究に対するプロトコール作成研究

(高橋 毅 研究代表者) ----- 3

## II. 分担研究報告

1. 脳梗塞超急性期における MRA-diffusion mismatch の意義に関する研究

(棚橋紀夫 研究分担者) ----- 13

2. 脳梗塞急性期におけるミノサイクリンの脳保護作用についての臨床研究に対するプロトコール作成研究

(山脇健盛 研究分担者) ----- 19

3. 発症 24 時間以内の急性期虚血性脳血管障害に対する治療内容に関する研究

(星野晴彦 研究分担者) ----- 23

4. 脳梗塞急性期におけるミノサイクリンの脳保護作用についての臨床研究

(宮下光太郎 研究分担者) ----- 27

5. 脳梗塞急性期における脳保護療法の現状調査

(平野照之 研究分担者) ----- 31

## 資料編

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 37

IV. 研究計画書 ----- 41

V. ケースカード ----- 71

主任研究報告

主任研究報告

脳梗塞急性期におけるミノサイクリンの脳保護作用についての  
臨床研究に対するプロトコール作成研究

研究代表者 高橋 毅

(国立病院機構熊本医療センター 救命救急・集中治療部長)

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金  
(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究・予防・治療技術開発研究事業))  
総合研究報告書

脳梗塞急性期におけるミノサイクリンの脳保護作用についての臨床研究に対する  
プロトコール作成研究 (H21-臨床研究-一般-004)

研究代表者 高橋 毅 国立病院機構熊本医療センター 救命救急・集中治療部長

研究要旨

我が国の脳卒中による死亡者数は、現在では癌、心臓病に次いで第三位である。脳卒中が原因で入院あるいは通院中の患者は150万人前後であり、寝たきりの人の40%弱が脳卒中によるものである。また、脳卒中患者の平均在院日数はすべての疾患の中で最も多く、男性111日、女性155日に達している。このように、脳卒中は死亡率が高だけでなく、一旦発症すると身体的にも経済的にも、本人・家族の大きな負担となる重大な疾患である。

ミノサイクリンは多発性硬化症、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症の動物実験モデルで神経保護作用を示している。また脳卒中動物実験モデルにより広範囲脳虚血をもたらしても、ミノサイクリンを投与することにより錐体路神経を保護し、脳梗塞領域を著明に減少させた。

Lamplらは、連続して搬送された、発症6～24時間の急性期脳梗塞患者を2群に分け、一方にミノサイクリン200mgを5日間内服させ、対照群はプラセボを使用した。90日目のNIHSSでは、M群は1.6±1.9と、P群6.5±3.8に比べ有意 ( $P < 0.0001$ ) に改善を示した。同様に、7日目、30日目のNIHSS に関しても、また7日目、30日目、90日目のmodified Rankin Scale (mRS)、Barthel Index (BI)に関しても有意 ( $P < 0.0001$ )に改善を示した。試験の経過中、両群間に、死亡、急性心筋梗塞、脳血管障害再発、出血性梗塞の発生に関して差は認められなかった。

この研究を、日本人を対象に再評価を行い、ミノサイクリンに脳保護作用の効能追加し、少しでも早く現場で使用可能にすることは必要であると考え、臨床研究計画を作成する研究を考案した。

試験デザインは、発症6～24時間の急性期脳梗塞患者をminocycline群または placebo群に無作為に割付し、200 mg/day minocycline vs placebo による90日目のNIH Stroke Scale (NIHSS) scores をカイ二乗検定で評価する。研究計画書を1年間で作成し、可能であれば翌年から3ヵ年の研究を多施設で開始する。

今回我々が研究を計画しているミノサイクリンに、脳保護作用が証明され、期待通りの予後改善効果がもたらされれば、不幸にして疾患に倒れた多くの患者に福音の手を差し延べ、寝たきりになる患者数を減らし、医療費の削減ひいては患者・患者家族の負担の軽減に大きく寄与することになる。

## 研究分担者

- 棚橋紀夫
  - 埼玉医科大学国際医療センター  
神経内科教授
- 山脇健盛
  - 広島大学大学院脳神経内科准教授
- 星野晴彦
  - 慶應義塾大学医学部神経内科・  
脳血管障害予防医学講座准教授
- 宮下光太郎
  - 国立循環器病センター  
内科脳血管部門医長
- 平野照之
  - 熊本大学大学院生命科学研究部  
神経内科学分野講師

### A. 研究目的

第2世代テトラサイクリンであるミノサイクリンは多発性硬化症 (Brundula V: Brain 2002;125:1297-1308)、パーキンソン病 (Du Y: Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:14669-14674)、ハンチントン舞踏病 (Chen M: Nat Med 2000;6:797-801)、筋萎縮性側索硬化症 (Zhu S: Nature 2002;417:74-78) の動物実験モデルで神経保護作用を示している。また脳卒中動物実験モデルにより広範囲脳虚血をもたらしても、ミノサイクリンを投与することにより錐体路神経を保護した割合を 10.5% から 77% に増加させた。また、脳梗塞領域を著明に減少させた。(Yrjanheikki J: Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96:13496-13500)

このミノサイクリンのメカニズムは、それ自体の持つ抗炎症作用 (Carty ML: Int J Dev Neurosci 2008;26:477-485)、NMDA 抑制によるミクログリアの活性化抑制 (Tikka TM: J Immunol 2001;166:7527-533)、マトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP-2, MMP-9) 抑

制 (Machaadi LS: BMC Neurosci 2006;7:56)、NO による p38 MAP Kinase 産生抑制 (Lin S: Neurosci Lett 2001;315:61-64)、activated caspase-3 産生抑制によるアポトーシスの阻止 (Arvin KL: Ann Neurol 2002;52:54-61) などによると云われている。

そこで、Lampl らは、連続して搬送された、発症 6~24 時間の急性期脳梗塞患者を 2 群に分け、一方にミノサイクリン 200mg を 5 日間内服させ、対照群はプラセボを使用した。25 ヶ月間でミノサイクリン群 74 名 (M/F=47/27, age=67.2±11.1)、対照群 77 名 (M/F=51/26, age=66.2±11.1) が登録された。

Baseline NIHSS は M 群 7.5±3.2、P 群 7.6±3.8 とほとんど変わらなかったが、90 日目には M 群は 1.6±1.9 と、P 群 6.5±3.8 に比べ有意 ( $P < 0.0001$ ) に改善を示した。同様に、7 日目、30 日目の NIHSS に関しても、また 7 日目、30 日目、90 日目の modified Rankin Scale (mRS)、Barthel Index (BI) に関しても有意 ( $P < 0.0001$ ) に改善を示した。試験の経過中、両群間に、死亡、急性心筋梗塞、脳血管障害再発、出血性梗塞の発生に関して差は認められなかった。(Lampl Y: Neurology 2007;69:1404-1410)

この研究を、日本人を対象に再評価を行い、ミノサイクリンに脳保護作用の効能追加し、少しでも早く現場で使用可能にすることは大変重要なことであると考え。そこでまず、この研究を手がけるにあたって、1 年間かけて臨床研究計画を作成する研究を考案した。

### B. 研究方法

本研究班の役割として大きく 3 つが考えられた。

- 1) 研究計画書の作成
- 2) ケースカードの作成
- 3) 拡大研究班の組成

そこで研究班会議を行い審議を行った。

(第1回班会議)

日時：7月18日(土曜日) 午前10時

場所：海峡メッセ下関 805 会議室

審議事項

1) 研究班の組成

先生方の関連施設を研究協力機関として指定して頂く。

2) 研究実施計画書の作成

現在作成中の研究実施計画書(案)を先生方に検討して頂き完成させる。

3) 倫理委員会の承認

先生方の施設および研究協力機関すべての施設の倫理委員会において承認を頂く。

4) ケースカードの作成

5) プラセボの作成

6) 拡大班会議の実施

C. 結果

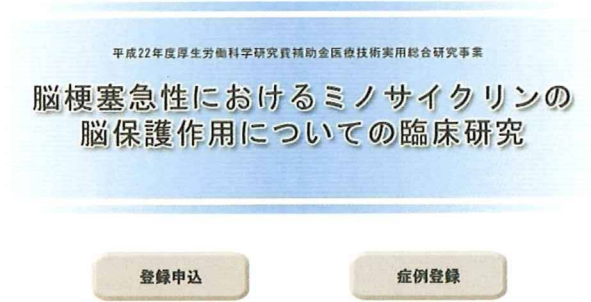
以下のような研究実施計画概要を作成した。

	項目	内容
1	試験名称	脳梗塞急性期におけるミノサイクリンの脳保護作用についての臨床研究
2	試験目的	脳梗塞急性期にミノサイクリンを投与することにより、患者予後が改善される。 ① Primary end point: 200 mg/day ミノサイクリン内服による90日目の NIH Stroke Scale (NIHSS) scores の比較。 ② Secondary end point: 7日目、30日目の NIHSS scores の比較、7日目、30日目、90日目の modified Rankin Scale (mRS) scores、Barthel Index (BI) scores の比較。

3	試験デザイン	多施設共同、無作為化患者をミノサイクリン内服有り群と無し群に無作為割付する
4	施設数	全国で16施設
5	被験者数	200名(ミノサイクリン群、対照群各100名)
6	対象被験者	急性期脳梗塞患者(発症6~24時間)
7	投与方法およびスケジュール	ミノサイクリン内服有りに割付された被験者はミノサイクリン 200 mg/day を5日間連続内服する。初回内服は脳梗塞発症後6~24時間以内に行う。
8	試験期間	2010年4月1日より2013年3月31日までの3年間
9	選択基準	1) 年齢 $\geq 20$ 2) NIHSS score $\geq 4$ 3) 脳梗塞発症6~24時間であり、試験薬をこの時間内に経口摂取可能である。
10	除外基準	1) 出血性脳卒中 2) 非脳卒中疾患(例:脳腫瘍)を有する 3) JCS II桁以上の意識障害を有する 4) 発症以前に mRS score で Grade 3 以上の障害を有する



		<p>5) 急性期の血栓溶解療法や血管内治療を受けた</p> <p>6) テトラサイクリンへのアレルギー</p> <p>7) 重症の肝障害または腎障害</p> <p>8) 嚥下障害がある</p> <p>9) 妊婦または授乳婦</p> <p>10) 重篤な基礎疾患</p> <p>11) 体重 100 kg 以上</p>			<p>4) 有害事象（再発、急性心筋梗塞、等）</p>
11	無作為化	<p>インターネットによる中央登録・無作為割付方式（24 時間対応）とする。</p> <p><a href="http://minocycline.jp">http://minocycline.jp</a></p> <p>年齢、性別を調整要素として無作為化を行い、ミノサイクリン内服の有りと無しの 2 群の割付比率が 1 : 1 となるよう振り分ける。入力データのやりとりは暗号化通信（SSL）を使用する。情報入力後、症例の登録番号と割付結果のみが画面に提示されて、登録・割付が終了する。</p>	有効性評価	14	<p>① 主要評価項目: 200 mg/day ミノサイクリン内服による 90 日目の NIHSS scores の比較。</p> <p>② 副次的評価項目: 7 日目、30 日目の NIHSS scores の比較、7 日目、30 日目、90 日目の mRS scores、BI scores の比較。</p> <p>NIHSS scores (baseline, day 7, 30 and 90)により</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Complete or nearly complete (0 ~ 1)</li> <li>● Mild (2 ~ 7)</li> <li>● Moderate (8 ~ 14)</li> <li>● Severe (<math>\geq</math> 15)</li> </ul> <p>に区分しシフト分析する。</p>
12	調査項目	<p>1) 既往歴</p> <p>2) 危険因子</p> <p>3) 今回のイベントまで内服していた薬剤</p> <p>4) 使用した脳梗塞治療薬</p> <p>5) 病型 (TOAST classification)</p> <p>6) 病巣局在 (OCSP classification)</p>	統計処理	15	<p>両群間における 7、30、90 日目の NIHSS scores, mRS scores, BI score をカイ二乗検定で比較し、<math>P &lt; 0.05</math> を有意とする。</p>
13	観察項目	<p>1) NIHSS scores (baseline, day 7, 30 and 90)</p> <p>2) mRS scores (baseline, day 7, 30 and 90)</p> <p>3) BI scores (baseline, day 7, 30 and 90)</p>	多施設共同研究代表責任者	16	<p>国立病院機構熊本医療センター 救命救急部・救命救急センター 高橋毅 TEL: 096-353-6501, FAX: 096-325-2519 E-mail: <a href="mailto:t99@kumamoto2.hosp.go.jp">t99@kumamoto2.hosp.go.jp</a></p>
					<p>患者登録方法はインターネットによる中央登録・無作為割付方式（24 時間対応）として、株式会社メディア・プランニング 京都 Lab. にホームページの作成を依頼した。</p> <p><a href="http://minocycline.jp">http://minocycline.jp</a></p>



また当研究を実施する際には、臨床研究に関する賠償責任保険（株式会社損害保険ジャパン）に加入する。

契約者	高橋毅 国立病院機構熊本医療センター 救命救急・治療室部長
被保険者	医療研究に関する追加条項の通り
研究名称	平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業 「脳梗塞急性期におけるミノサイクリンの脳保護作用についての臨床研究」
波及効	12 ヶ月
保険金額	1 名 100,000 千円 事故/期間中 100,000 千円
免責金額	1 事故 1,000 千円
合計保険料	1,155,000 円

なお、次年度からの拡大研究班は以下のメンバーと決定した（敬称略）。作成した詳細な研究計画書とケースカードを配布し来年度の研究開始に備えた。また各施設はそれぞれの倫理委員会の承認を得て研究開始準備を整えることができた。

高橋毅	国立病院機構 熊本医療センター 救命救急センター	救命救急 部長、救命救急センター長
棚橋紀夫	埼玉医科大学 国際医療センター 神経内科	教授
山脇健盛	広島大学大学院 脳神経内科	准教授
星野晴彦	慶應義塾大学 神経内科	准教授
宮下光太郎	国立循環器病センター 内科脳血管部門	医長
平野照之	熊本大学大学院 医学薬学研究科 神経内科	講師
前川剛志	山口大学医学部 救急生体侵襲制御医学	教授・ 医学部長
足立智英	東京都済生会中央病院 神経内科	医長
海野佳子	河北総合病院 神経内科	部長代理
中川原譲二	中村記念病院 脳神経外科	診療本部長
金藤公人	北斗病院脳 神経内科	部長

目時典文	弘前脳卒中センター 内科	医師
山田健太郎	名古屋市東部医療センター 東市民病院 神経内科	副部長
野村栄一	翠清会梶川病院 脳神経内科	副院長
橋本洋一郎	熊本市立熊本市民病院 神経内科	部長
寺崎修司	熊本赤十字病院 神経内科	部長
田北智裕	国立病院機構熊本医療 センター 神経内科	医長
原田正公	国立病院機構熊本医療 センター 救命救急部	医長

#### D. 考察

今回、ミノサイクリンを製造しているワイス株式会社がファイザー株式会社と合併する事が決定し、プラセボの作成ができないということであったため、プラセボ対照試験を断念することとなった。

分担研究報告

分担研究報告

脳梗塞超急性期における MRA-diffusion mismatch の意義に関する研究

研究分担者 棚橋紀夫

(埼玉医科大学国際医療センター 神経内科 教授)

脳梗塞急性期におけるミノサイクリンの脳保護作用についての臨床研究に対する  
プロトコール作成研究 (H21 - 臨床研究 - 一般 - 004)

分担研究報告書

脳梗塞超急性期における MRA-diffusion mismatch の意義に関する研究

研究分担者 棚橋紀夫 埼玉医科大学国際医療センター神経内科 教授

研究要旨

脳梗塞超急性期における病変の大きさと MRA による主幹動脈病変の有無および t-PA 静注療法による治療成績について比較検討した。発症 3 時間以内に来院した脳梗塞患者のうち、頭部 MRI (DWI)・MRA を施行した前方循環領域の脳梗塞患者 127 例を対象とした。また主幹動脈病変 (+) を内頸動脈閉塞、中大脳動脈 (M1・M2 segment) の閉塞および 50%以上の狭窄と定義した。主幹動脈病変の有無と DWI 病変の大きさにより、MRA-DWI mismatch 陽性群「主幹動脈病変(+), DWI-ASPECTS $\geq$ 6」、陰性群「主幹動脈病変(+), DWI-ASPECTS $<$ 6」、主幹動脈病変 (-) 群に分類した。MRA-DWI mismatch 陽性群では、t-PA 施行群と t-PA 未施行群の来院時の NIHSS score を調整すると t-PA 施行群で発症 90 日後の転帰が統計学的な有意 ( $P=0.002$ ) に良好であった。MRA-DWI mismatch 陰性群では t-PA 施行群、t-PA 未施行例群ともに発症 90 日後の転帰は不良であった。主幹動脈病変 (-) 群では t-PA 施行例、t-PA 未施行例 (30 例) ともに発症 90 日後の転帰は良好であった。MRA-DWI mismatch 陽性群は t-PA 静注療法の良い適応になると思われた。

A. 研究目的

近年超急性期脳梗塞における血栓溶解療法の適応選択に CT や MRI を用いた diffusion-perfusion mismatch (以下 DPM) を含めたパラメーターの評価や予後予測などの臨床的検討がなされている。しかし超急性期の灌流画像による脳血流評価には少なからず時間を要し、限られた施設でしかできないのが現状である。そこで造影剤を使用せずペナンプラ領域を予測する一つの指標として、臨床症状と MRI 拡散協調画像 (Diffusion-weighted imaging、以下 DWI) 所見との解離を表す clinical-diffusion mismatch (以下 CDM) があり、発症 3 時間以内の超急性期脳梗塞における CDM の有用性についてはすでに我々が報告した。また MRI 所見での病巣体積と主幹動脈病変との解離を表す MRA-

DWI mismatch を用いた発症 3 時間以降の急性期血栓溶解療法における有用性についての検討もされている。

今回我々は、病巣体積の代わりに、CT での early ischemic sign を半定量化した Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) を DWI に適応した、DWI-ASPECTS を用いて血栓溶解療法の適応となりうる発症 3 時間以内の超急性期脳梗塞症例における MRA-DWI mismatch と予後との関係を比較検討を行った。

B. 研究方法

2007 年 4 月から 2009 年 9 月までに発症 3 時間以内に来院した超急性期脳梗塞患者のうち、頭部 MRI 拡散強調画像 (DWI)・MRA を施行した前方循環領域の脳梗塞患者 127 例 (男性:

81例、女性：46例、平均年齢71±10歳）を対象とした。発症からMRI撮像までの時間は20～160分（平均102±20分）であった。また全例発症前のmodified Rankin Scale（以下mRS）は0-1とした。MRI装置はフィリップス社製Achieva（1.5T）およびシーメンス社製MAGNETOM Avant（1.5T）を使用した。

#### I. MRA-DWI mismatch について

今回我々はDWI-ASPECTS 6をcut off値としMRA-DWI mismatch 陽性群を「主幹動脈病変（+）かつDWI-ASPECTS $\geq$ 6」とし、MRA-DWI mismatch 陰性群「主幹動脈病変（+）かつDWI-ASPECTS $<$ 6」、主幹動脈病変（-）の3群に分類した。なお主幹動脈病変（+）は内頸動脈閉塞、中大脳動脈（M1・M2 segment）の閉塞および50%以上の狭窄と定義した。

#### II. 患者の機能評価

患者の機能評価については、入院時および1週間後のNational Institute of Health Stroke Scale（NIHSS）score、3ヵ月後のmRSにて評価した。また統計解析にはSPSSを使用し、 $p<0.05$ （Fisher's exact test：両側）を統計学的に有意とした。

#### C. 研究結果

##### 1) MRA-DWI mismatch での NIHSS score および予後との比較

MRA-DWI mismatch 陽性群は64例であり、そのうち21例(33%)にt-PA静注療法を施行した。MRA-DWI mismatch 陰性群は24例であり、そのうち1例(4%)にt-PA静注療法を施行、主幹動脈病変なし群は39例であり、そのうち9例(23%)にt-PA静注療法を施行した。来院時のNIHSS scoreはMRA-DWI mismatch 陰性群が21と神経学的重症度が高く、主幹動脈病変なし群はNIHSS scoreが5と神経学的重症度は低かった。臨床病型ではMRA-DWI mismatch 陽性群、MRA-DWI mismatch 陰性群では心原性塞栓症の占める割合が大きかったが、主幹動脈なし群で

はアテローム血栓性およびラクナ梗塞の割合が大きかった。

3群間の機能予後についてMRA-DWI mismatch 陽性群では、t-PA施行例はt-PA未施行例に比しNIHSS scoreの改善（t-PA施行：15→8、t-PA未施行：11→7）がみられmRS [t-PA施行：0-2；10例（48%）3-6；11例（52%）、t-PA未施行：0-2；12例（28%）、3-6；31例（72%）]も良好な結果が得られた。また両群間の来院時のNIHSS scoreを調整するとmRSは [t-PA施行：0-2；10例（48%）3-6；11例（52%）、t-PA未施行：0-2；3例（9%）、3-6；29例（91%）]と転帰に統計学的な有意差（ $p=0.003$ ）を認めた。

MRA-DWI mismatch 陰性群では、t-PA施行例、t-PA未施行ともにNIHSS scoreの改善（t-PA施行：6→14、t-PA未施行：21→23）が不良、mRS [t-PA施行：3-6；1例（100%）、t-PA未施行：0-2；1例（4%）、3-6；22例（96%）]も不良であった。

主幹動脈病変（-）群では、t-PA施行例、t-PA未施行ともにNIHSS scoreの改善（t-PA施行：7→1、t-PA未施行：3.5→1）がみられ、mRS [t-PA施行：0-2；9例（100%）、t-PA未施行：0-2；28例（93%）、3-6；1例（7%）]も良好であった。

MRA-DWI mismatch 陽性群での年齢、性別、臨床病型、脳梗塞の既往、高血圧の合併、糖尿病の合併、心房細動の合併および発症からMRIまでの撮像時間については、t-PA施行例、t-PA未施行例の両群に統計学的な有意差は認めなかった。

##### 2) MRA-DWI mismatch 陽性群の主幹動脈病変別の比較

内頸動脈閉塞は8例に認め、そのうち2例にt-PA静注療法を施行した。t-PA施行例およびt-PA未施行8例ともにmRSは[t-PA施行：3-6；2例（100%）、t-PA未施行：0-2；2例

(33%) 3-6 ; 4 例 (67%)] 不良であった。中大脳動脈(M1segment)病変は 30 例に認め、そのうち 13 例に t-PA 静注療法を施行した。t-PA 施行例は t-PA 未施行 17 例に比し mRS は [t-PA 施行 : 0-2 ; 6 例 (46%) 3-6 ; 7 例 (54%)、t-PA 未施行 : 0-2 ; 2 例 (12%) 3-6 ; 15 例 (88%)] と統計学的に良好な転帰 ( $p=0.049$ ) が得られた。中大脳動脈(M2segment)病変は 26 例に認め、そのうち 6 例に t-PA 静注療法を施行した。t-PA 施行例は t-PA 未施行 20 例に比し mRS は [t-PA 施行 : 0-2 ; 4 例 (67%) 3-6 ; 2 例 (33%)、t-PA 未施行 : 0-2 ; 8 例 (40%) 3-6 ; 12 例 (60%)] であり有意差を認めなかったが、両群間の来院時の NIHSS score を調整すると mRS は [t-PA 施行 : 0-2 ; 4 例 (67%) 3-6 ; 2 例 (33%)、t-PA 未施行 : 0-2 ; 0 例 (0%)、3-6 ; 8 例 (100%)] であり転帰に統計学的な有意差 ( $p=0.015$ ) を認めた。

#### D. 考察

今回我々は発症 3 時間以内の超急性期脳梗塞症例での MRA-DWI mismatch について検討した。今回の検討から MRA-DWI mismatch 陽性群においては、t-PA 静注療法施行例は未施行例と比較し発症 90 日後の転帰 (mRS) が有意に良好であった。よって MRA-DWI mismatch 陽性症例は急性期血栓溶解療法が有用であり t-PA 静注療法の良い適応になる可能性があると考えられる。また重症であり treatable ischemic penumbra も少ないと思われる MRA-DWI mismatch 陰性例では t-PA 静注療法施行例、未施行例ともに発症 90 日後の転帰が不良であり、MRA-DWI mismatch 陰性例は t-PA 静注療法の適応にはならないと考えられた。逆に軽症である主幹動脈病変 (一) 群では t-PA 静注療法施行例、未施行例とも発症 90 日後の転帰が良好であった。次に MRA-DWI mismatch 陽性群を主幹動脈病変別に検討した結果では、内頸動脈閉塞症例で良好な転帰が得られたのは、早い段階

で自然再開通を認めた t-PA 未施行の 2 例のみであった。中大脳動脈 (M1 segment・M2 segment) 病変では、t-PA 施行群で良好な転帰が得られた。以上から MRA-DWI mismatch 陽性群の中でも中大脳動脈病変は再開通率が高く、血栓溶解療法の良い適応になり得る可能性が示唆された。逆に内頸動脈病変は再開通なく、血管内治療も含めた post t-PA 治療の戦略を立てる必要があると考える。

以上より DWI-ASPECTS を使用した MRA-DWI mismatch の判定は救急の場において瞬時に行うことができ、また画像読影を行う医師によるバイアスも少なく、DPM の代用として発症 3 時間以内の超急性期脳梗塞での急性期血栓溶解療法の適応判定の 1 つとして有用であると考えられた。

#### E. 結論

DWI-ASPECTS を用いた MRA-DWI mismatch は、予後の評価に有用と考えられる。また救急の場において瞬時に判定することが可能であり、clinical -diffusion mismatch と同様に diffusion-perfusion mismatch (DPM) の代用として超急性期脳梗塞での急性期血栓溶解療法の適応判定の 1 つとして有用であると考えられる。

#### F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

出口一郎、棚橋紀夫、脳梗塞超急性期における MRA-diffusion mismatch の意義に関する研究。35 回日本脳卒中学会総会、盛岡、2010 年 4 月

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし



分担研究報告

脳梗塞急性期におけるミノサイクリンの脳保護作用についての臨床研究に  
対するプロトコール作成研究

研究分担者 山脇健盛

(広島大学大学院 脳神経内科 准教授)

## 脳梗塞急性期におけるミノサイクリンの脳保護作用についての臨床研究に対する プロトコール作成研究

研究分担者 山脇 健盛 広島大学大学院 准教授

### 研究要旨

ミノサイクリンは神経細胞保護作用を有し、海外での臨床試験では脳梗塞急性期における予後改善作用が報告されている。今回、日本人の脳梗塞急性期における同薬の効果についての臨床試験を計画し、そのプロトコールを作成した。

### A. 研究目的

ミノサイクリンは、第二世代テトラサイクリン系抗生剤で、神経細胞保護作用を有すること報告され、海外では脳梗塞急性期での有効性が報告されている。今回ミノサイクリンをわが国の脳梗塞急性期患者に投与する臨床試験を計画し、そのプロトコール作成および臨床試験実施のための準備ならびに予備調査を行う。

### B. 研究方法

#### 1. 臨床試験プロトコール作成

脳梗塞急性期患者を対象とした、多施設共同無作為化プラセボ対照比較試験のプロトコールを作成する。

#### 2. 臨床試験準備

プロトコール作成後、当施設倫理審査委員会への提出書類の準備を行う。

#### 3. 予備調査

プロトコールに準じた場合、当施設における本臨床試験の対象となり得る患者数について、後ろ向きに調査を行う。

#### （倫理面への配慮）

本研究にあたっては、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守する。今年度においては、プロトコール作成段階であり、倫理審査委員会への提出書類を準備するにとどめる。また、今回の予備調査は後ろ向き調査であり倫理面での問題はない。

### C. 研究成果

#### 1. 臨床試験プロトコール作成

Lampl らの報告 (Neurology 2007) に基づいてプロトコール作成を行った。

すなわち、発症 6～24 時間で NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) 6 以上の脳梗塞急性期患者に、ミノサイクリン 200 mg/日またはプラセボを内服投与し、90 日後の NIHSS を比較検討する。

#### 2. 臨床試験準備

上記プロトコールを元に倫理審査委員会への提出書類作成をおこなった。

#### 3. 予備調査

2009 年 1 月から 12 月までに、当施設で入院加療を行った急性期脳梗塞患者は 112 例で、このうち上記プロトコールの選択基準に合致する例は 52 例であった。さらに嚥下障害、腎不全などの除外基準を適用すると 31 例となった。

### D. 考察

2005 年にわが国でも脳梗塞急性期患者における t-PA (tissue type-plasminogen activator) が保険適応となったが、適応となる患者は脳梗塞全体の約 2%にすぎない。また、わが国では脳梗塞急性期の脳保護療法として、フリーラジカルスカベンジャーが使用されているが、やはりその効果は十分とは言い難い。もしミノサイクリンが有効であれば脳梗塞患者の予後改善が大いに期待できる。

### E. 結論

脳梗塞急性期におけるミノサイクリン投与の臨床試験を行う価値は十分にあると考えられる。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

・中川正法, 山脇健盛, 師井淳太, 吉江智秀, 菅田忠夫. 脳卒中診療の到達点と今後の課題. 日本内科学会雑誌 2009;98:1331-1352.

・山脇健盛, 松本昌泰. 脳卒中とスタチン. 医学のあゆみ 2009;231:541-547.

#### 2. 学会発表

・末田芳雅, 大槻俊輔, 石原佳代子, 細見直永, 山脇健盛, 松本昌泰. 広島県における rtPA 静注療法施行症例の月別・季節別発症頻度. 第 35 回日本脳卒中学会総会. 盛岡. 2010.

### G. 知的財産の出願・登録状況

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

分担研究報告

発症 24 時間以内の急性期虚血性脳血管障害に対する

治療内容に関する研究

研究分担者 星野晴彦

(慶應義塾大学医学部 神経内科・脳血管障害予防医学講座 准教授)

脳梗塞急性期におけるミノサイクリンの脳保護作用についての臨床研究に  
対するプロトコール作成研究 (H21 - 臨床研究 - 一般 - 004)

分担研究報告書

発症24時間以内の急性期虚血性脳血管障害に対する治療内容に関する研究

研究分担者 星野晴彦 慶應義塾大学医学部神経内科・脳血管障害予防医学講座 准教授

研究要旨

ミノサイクリン臨床研究 (以下主研究) のプロトコール作成の資料として、主研究で予定されている対象患者と同じ条件に相当する入院患者についての現状での治療内容を検討した。5年間に入院した虚血性脳血管障害患者のうち、①発症 24 時間以内の入院、②入院時 NIHSS 4 以上、③tPA 治療されなかった、245 例を対象とした。臨床病型としては、心原性脳塞栓症の割合が多く、退院時の転帰も比較的重症例が多かった。抗血栓療法が多剤併用例も多く、約半数例でエダラボンが投与されていた。

A. 研究目的

ミノサイクリン臨床研究 (以下主研究) のプロトコール作成の資料として、主研究で予定されている対象患者と同じ条件に相当する入院患者についての現状での治療内容を明らかにすること。

B. 研究方法

本大学病院に 2005 年から 2009 年までの 5 年間に入院した虚血性脳血管障害患者のうち、①発症 24 時間以内の入院、②入院時 NIHSS 4 以上、③tPA 治療されなかった、245 例を対象として、入院診療録から後ろ向きに調査検討した。TOAST の診断基準に Branch Atheromatous Disease (BAD)を加えて臨床病型を分類し、退院時予後は modified Rankin Scale (mRS)で評価した。

C. 研究結果

臨床病型は心原性脳塞栓症の割合が 43%と多くを占めていた (図 1)。

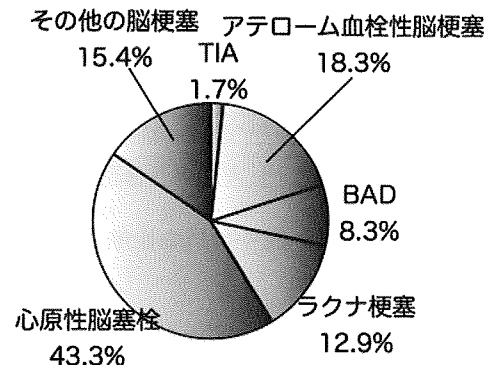


図 1 : 虚血性脳血管障害の内訳

退院時転帰は、心原性脳塞栓症では 20%以上が死亡し、その他の脳梗塞でも約 14%が死亡していた。Modified Rankin Scale (mRS) 0-1 と比較的良好な転帰をとったのは、TIA の 60%、ラクナ梗塞では 50%程度であったが、アテローム血栓性脳梗塞と心原性脳塞栓症では 10-20%にすぎなかった (図 2)。