

図2：退院時のmRS各スコア例の割合

急性期治療内容については、アテローム血栓性脳梗塞とBADでは抗血小板薬と抗凝固薬が併用されている症例が70%以上あり、心原性脳塞栓症では半数例が抗凝固療法のみで治療されていた(図3)。

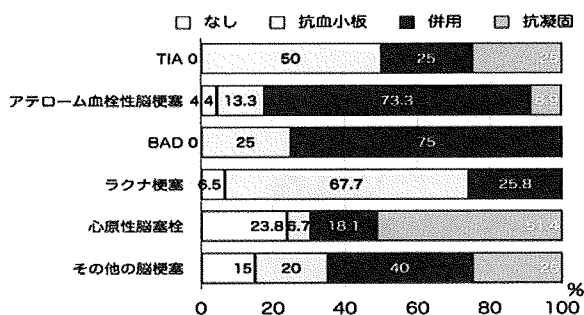


図3：入院中の抗血栓療法例の割合

脳保護薬であるエダラボンはTIA以外ではラクナ梗塞の40%、それ以外の梗塞例の60%程度に投与されていた(図4)。

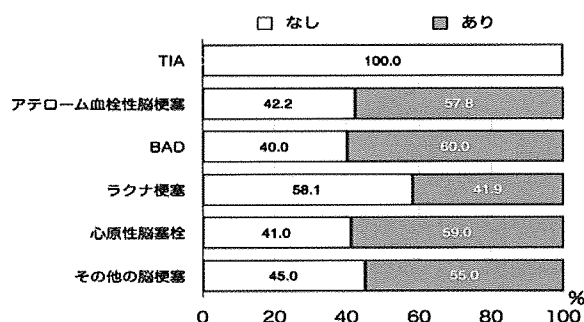


図4：入院中エダラボン投与例の割合

D. 考察

脳卒中データベース 2009 で発表された急性期

脳梗塞の臨床病型と比較すると、心原性脳塞栓症の割合が高かった。心原性脳塞栓症は、突発完成で比較的重症であることから、早期に来院するためと考えられ、本研究においても退院時転帰はこれまでの報告よりも重症例の占める割合が多かった。主研究においては内服可能症例に限られることから、比較的軽症例が対象となると考えられ、もう少し心原性脳塞栓症の割合は少なくなることが予想される。急性期抗血栓療法については抗血小板薬と抗凝固薬の併用例も多く、エダラボンは脳梗塞例の40-60%で投与されていた。いずれも国外では使用されない薬剤も多いことから、主研究においてこれまでの国外の既報告と比較した有用性が検討されることが期待される。

E. 結論

発症 24 時間以内入院の虚血性脳血管障害としては、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、約半数例ではエダラボンが投与されていた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

本研究の一部は 2010 年脳卒中学会総会において発表予定である

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

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

研究分担者 宮下光太郎

(国立病院機構循環器病センター内科脳血管部門 医長)

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))
分担研究報告書

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

分担研究者 宮下光太郎 国立循環器病センター内科脳血管部門医長

研究要旨： ミノサイクリンは抗菌薬としてだけでなく、実験的に脳保護効果があることが知られており、最近、脳梗塞急性期症例に対する有効性と安全性が報告された。我が国の実情にあった本薬の効果を検証するための臨床試験を立案し、プロトコールを作成した。対象となる脳梗塞急性期患者をインターネットによる無作為割付けによって Mc 内服有り無しの 2 群に分け比較検討することとした。現在、脳梗塞は本薬の適応疾患とされていないため、健康被害への対処として「臨床研究に関する賠償責任保険」を活用することとした。このプロトコールのもと多施設共同臨床試験が実施され、我が国におけるミノサイクリンの脳梗塞に対する有効性と安全性が検証されるものと考えられる。

A. 研究目的

ミノサイクリン (Mc) は、テトラサイクリン系の抗菌薬としての側面だけでなく、各種の神経疾患動物モデルでの神経保護効果が知られ、脳梗塞モデルにおける梗塞領域縮小作用も報告されている。その機序として、抗炎症作用や種々の組織破壊を招く酵素の阻害作用によると考えられている。そのような状況を背景として、脳梗塞急性期患者に対するランダム化比較対象試験が実施され、Mc 投与が 3 か月後の症状改善に有効でしかも安全であることが報告された (Lamp1 Y: Neurology 2007)。しかし、この報告は対象例が少なく本邦と人種も異なるため、我が国での有効性と安全性を検証する必要がある。我が国の実情にあった Mc を用いた脳梗塞急性期患者を対象とする臨床試験を実施するためのプロトコールを作成することが、本年度の目的である。

A. 研究方法

Mc の脳保護効果を検証する目的のため、脳梗塞急性期患者を Mc 内服の有無に無作為に割付け、1 次エンドポイントとして 3 か月後の NIHSS スコア、2 次エンドポイントとしては経時的な NIHSS スコアの推移および 3 か月後の mRS や BI の比較検討を行うこととした。試験デザインは多施設共同、無作為化試験である。Mc 使用は保険適応外となるため、健康被害が生じた際には、「臨床研究に関する賠償責任保険 ((株) 損保ジャパン)」によって補償を行う。

(倫理面への配慮)

試験対象となる患者もしくは代諾者に対し、臨床試験に関する説明と文書による同意を得たうえで実施する。臨床研究開始前に当院の倫理委員会の承認を得る。

B. 研究結果

班長の高橋を中心に各班員の意見を取り入れ、研究実施計画書、同意説明文、ケースカードな

どが作成された。当初、Mc の偽薬を用いることが提案されたが、作成困難な状況が判明し、インターネットによって Mc の服用有り無しに無作為割付けされることが決まった。実施期間は H22 年度からの 3 年間とされ、目標症例数は 200 例 (Mc 有り、無し各 100 例) となった。

C. 考察

現在、本邦で脳梗塞に対して保険適応のある脳保護薬はエダラボンのみであり、肝障害や腎障害がみられる患者においては慎重投与が求められる。本研究によって Mc の有効性が示されれば、使用可能な薬剤の選択肢が増え、急性期脳梗塞の治療に貢献できると推察される。

D. 結論

脳梗塞急性期の脳保護薬として期待される Mc の臨床試験の実施計画が立案され、具体的なプロトコールが作成された。本研究が本省の認可を受け全国規模で実施されることが切望される。

E. 研究発表

無し。

F. 知的財産権の出願・登録状況

無し。

分担研究報告

脳梗塞急性期における脳保護療法の現状調査

研究分担者 平野照之

(熊本大学大学院医学薬学研究部神経内科 講師)

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)

分担研究報告書

脳梗塞急性期における脳保護療法の現状調査

研究分担者 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

研究要旨

臨床応用された脳保護薬は本邦のラジカル消去薬(エダラボン)のみである。現在、シチコリン(ICTUS)、マグネシウム(FAST-MAG)、神経再生に関する新規薬剤(DP-b99、Cerebrolysin、ほか)が開発中である。ミノサイクリンの研究成果が期待される。

A. 研究目的

脳梗塞急性期における脳保護療法について、日本と世界の現状を調査し、ミノサイクリンによる脳保護作用研究の課題と期待される効果について検討する。

B. 研究方法

平成21年度に開催された国際学会(6thAPCAS, Cairns, Australia; ISC 2010, San Antonio, USA)及びMedline検索から脳梗塞急性期の脳保護療法の情報を収集した。

(倫理面への配慮)

公表データの調査であり著作権に配慮して解析した。

C. 研究結果

2010年3月時点で臨床応用されている薬剤は、ラジカル消去薬:エダラボンのみであった。同効薬としてNXY-059が第Ⅲ相多施設共同試験(SAINT-I)で有効性が報告され期待されたが、症例数を増して実施された再試験(SAINT-II)で有効性が確認されず開発中止となった。

細胞膜保護薬であるシチコリンは、評価法に

より意見が分かれるが、メタ解析で有効性を示唆する傾向があったことから現在第Ⅲ相試験(ICTUS)が行われている。

グルタミン酸受容体拮抗薬のうち、マグネシウムは、発症12時間以内の投与では効果がなかったため、発症から2時間以内の患者を対象に第Ⅲ相試験(FAST-MAG)が行われている。

イオン錯体化により細胞膜安定化をはかるDP-b99は後期第Ⅱ相試験で9時間まで有効性が示唆され、FDAから第Ⅲ相試験(MACSI)実施が認められた。

カルパイン阻害薬cerebrolysinは虚血後apoptosisおよびnecrosisを抑制する。間もなく終了するアジアでの第Ⅲ相試験(CASTA)の結果が期待されている。

D. 考察

さまざまな薬剤が研究されて久しいが、現状ではエダラボンが唯一の脳保護薬である。SAINT-IIでは血行再建の効果に脳保護薬の効果がマスクされた可能性が指摘されており、新規の治療法開発において注意すべき点であろう。

E. 結論

ミノサイクリンには多面的脳保護作用が示唆される。現状では多数例での共同研究の計画はなく、国際的にも意義のある研究成果が期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

資料

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
宮下光太郎	脳血管障害・合併症 褥瘡	友池仁暢	最新循環器診療 マニュアル	中山書店	東京	2009	609-614
成富博章、 宮下光太郎	VI.その他の脳血管障害・概説	篠原幸人ら	脳卒中治療ガイドライン 2009	協和企画	東京	2009	242-243
宮下光太郎、 成富博章	SAPPHIRE	小川 聡	Data Update, cardiovascular 4 th Ed	先端医学社	東京	2009	316-317

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
高橋毅	Brain Attack 時代の 脳卒中の ER How to Practice for Stroke ・ 脳卒中を疑 ったら	ER magazine	6(1)	64-68	2009
Takahashi T et al	Timing of the appearance of early hypodense computed tomography signs in patients with middle cerebral artery/internal carotid artery embolism	Journal of Japanese Association for Acute Medicine	in press		2010
出口一郎 棚橋紀夫ら	脳梗塞超急性期のt- PA静注療法適応選択 におけるCT- perfusionの有用性 について	脳卒中	31(2)	86-95	2009
出口一郎 棚橋紀夫ら	脳梗塞超急性期rt- PA静注療法の患者選 択における頭部CTと MRIの相違について 一予後および頭蓋内 出血のい面からの比 較検討	脳卒中	32(1)	34-40	2010
前島伸一郎 大沢愛子	脳梗塞後の症候性て んかんと嚥下機能の 関連について	脳卒中	32(1)	55-59	2010
Kato Y Tanahashi N, et al	Spontaneous spinal epidural hematoma with unusual hemiparesis alternating from one	Inter Med	48	1703-1705	2009

	side to the other side				
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	98 巻 6 号	1331-1352	2009
山脇健盛, 松本昌泰	脳卒中とスタチン	医学のあゆみ	231 巻 5 号	541-547	2009
Konaka K, Miyashita K, Ishibashi-Ueda H, Naritomi H	Severe hyperthermia caused by four-vessel occlusion of main cerebral arteries	Inter Med	48	2137-2140	2009
宮下光太郎	脳血管性パーキンソン症候群	老年医学	47 (8)	967-971	2009
宮下光太郎, 成富博章	動脈解離を含むその他の脳卒中	Mebio	26 (9)	97-103	2009
Umesaki A, Uno H, Niki H, Torii T, Higashi M, Miyashita K, Naritomi H	A case of cortical infarction with isolated sensory disturbance in the c8 nerve root area	Eur Neurol	62	124	2009

研究計画書

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

研究実施計画書

目次

項目	頁
1. 研究名	45
2. 研究組織	45
3. 研究実施計画概要	46
4. 研究プロトコール早見表	48
5. 研究背景	49
6. 基礎研究成績	50
7. 薬効のメカニズム	50
8. 臨床研究成績	50
9. 患者無作為化・割付方法	51
10. 統計解析	51
11. 倫理	52
12. 患者への説明と同意	52
13. 有害事象	53
14. データの保護	53
15. 結果の開示	53
16. 参考資料	54
16-1. NIH Stroke Scale	54
16-2. modified Rankin Scale (mRS)	56
16-3. Berthel Index	57
17. 参考文献	58
18. 倫理委員会申請書	60
19. 同意説明文書	63
20. 同意書	68
21. 同意撤回書	69
22. ケースカード	70

1. 研究名

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」

2. 研究組織

主任研究者：

高橋 毅 国立病院機構熊本医療センター救命救急部長

分担研究者：(敬称略)

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学准教授

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部神経内科講師

前川 剛志 山口大学大学院医学系研究科救急生体侵襲制御医学教授

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

中川原讓二 中村記念病院診療本部長

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

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 梶川病院副院長

橋本洋一郎 熊本市立熊本市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

研究協力者：(敬称略)

幸崎弥之助 国立病院機構熊本医療センター神経内科

3. 研究実施計画概要

	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	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
3	試験デザイン	<p>多施設共同、無作為化</p> <p>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</p>
4	施設数	全国で15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	<p>1) 年齢 ≥ 20</p> <p>2) NIHSS score ≥ 4</p> <p>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。</p>
10	除外基準	<p>1) 出血性脳卒中</p> <p>2) 非脳卒中疾患（例：脳腫瘍）を有する</p> <p>3) JCS II 桁以上の意識障害を有する</p> <p>4) 発症以前に mRS score で Grade 3 以上の障害を有する</p> <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100kg以上</p>

	項 目	内 容
11	無作為化	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。 http://minocycline.jp 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との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。
12	調査項目	1) 既往歴 2) 危険因子 3) 今回のイベントまで内服していた薬剤 4) 使用した脳梗塞治療薬 5) 病型 (TOAST classification) 6) 病巣局在 (OCSP classification)
13	観察項目	1) NIHSS scores (baseline, day 7, 30 and 90) 2) mRS scores (baseline, day 7, 30 and 90) 3) BI scores (baseline, day 7, 30 and 90) 4) 有害事象（再発、急性心筋梗塞、等）
14	有効性評価	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。 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。 NIHSS scores (baseline, day 7, 30 and 90) により ● Complete or nearly complete (0～1) ● Mild (2～7) ● Moderate (8～14) ● Severe (≥15) に区分しシフト分析する。
15	統計処理	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、P < 0.05 を有意とする。
16	多施設共同研究 代表責任者	国立病院機構熊本医療センター 救命救急部 高橋毅 TEL：096-353-6501, FAX：096-325-2519 E-mail： t99@kumamoto2.hosp.go.jp

4. 研究プロトコル早見表

	実施時期				
	投与前	投与終了時	7日目	30日目	90日目
同意・患者背景	●				
服薬状況	←→				
臨床症状・自覚症状	●	○	●	●	●
バイタル	●	○	●		
頭部 CT 検査	●		○		
頭部 MRI 検査	○		○		
臨床検査 (血液検査・尿検査)	●		●		
12誘導心電図	●		○		
NIHSS score	●		●	●	●
mRS score	●		●	●	●
BI score	●		●	●	●
臨床効果			●	●	●
有害事象		←	→	→	→

●：必ず実施する。○：必要に応じて実施する。

5. 研究背景

すでによく知られているように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。その中で、1999年には脳梗塞62.7%、脳出血23.0%と脳卒中の6割以上を脳梗塞が占めるようになった。現在の脳梗塞発症患者数の正確な数字は明らかでないが、大まかに人口10万人対100~200の間であり（40歳以上では10万対600）今後ますます増加することが予想される。

また、厚生労働省の統計によると、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いだけでなく、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。

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をもたらされれば、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と期待される。

6. 基礎研究成績

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)、ハンチントン舞蹈病 (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)。

7. 薬効のメカニズム

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) などによると考えられている。

8. 臨床研究成績

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)。