

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

鶴岡 淳

専攻分野：内科学

コース：神経内科

指導教授：長谷川 泰弘

主論文の題目：

Effects of Edaravone, a Free Radical Scavenger, on Circulating Levels of MMP-9 and Hemorrhagic Transformation in Patients with Intravenous Thrombolysis Using Low-Dose Alteplase.

(低用量アルテプラゼによる静注血栓溶解療法施行患者の血中 MMP-9 濃度ならびに出血性梗塞に対するフリーラジカル消去剤エダラボンの効果)

共著者：

Chihiro Atsumi, Heisuke Mizukami, Takeshi Imai, Yuta Hagiwara, Yasuhiro Hasegawa

緒言

組織プラスミノゲンアクチベーター静注 (iv-tPA) による超急性期血行再開療法は、脳梗塞治療として確立されているが、虚血再灌流障害としてフリーラジカルの生成、matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) の産生亢進による血液脳関門 (blood brain barrier: BBB) の破綻、ひいては脳浮腫や出血性梗塞の増悪をきたしやすい。エダラボンは、そのフリーラジカル消去作用を介して MMP-9 産生を抑制することから、脳保護薬として広く使用されている。本研究の目的は、エダラボン併用下の低用量 iv-tPA (0.6 mg/kg) 投与が、血中 MMP-9 濃度の増加させうるか否か、また増加するとすれば血中 MMP-9 濃度は出血性梗塞を予測するバ

イオマーカーとなりうるかを検討することにある。

## 方法・対象

2008年4月から2013年6月までに、頭部MRI拡散強調画像で脳梗塞と診断し、NIH Stroke Scale (NIHSS) scoreが4以上かつ発症12時間以内であった63例(男性38名、平均年齢74.5±13.8歳)を対象とした。重篤な合併症のあるもの、脳梗塞の原因が動脈解離などの特殊な原因によるもの、重篤な感染症や自己免疫疾患のあるもの、妊娠中もしくはその疑いのあったもの、ステロイドもしくは非ステロイド系抗炎症剤使用中であったものは除外した。これらをiv-tPA施行の有無により、tPA静注群と非tPA静注群の2群に分け、入院直後、発症24時間後、7日後、14日後において、高感度C-reactive protein(CRP)、interleukin (IL)-6、MMP-2、MMP-9の末梢血中濃度を測定した。また出血性合併症は発症24時間後の頭部MRIもしくは頭部CTをもとに、European Cooperative Acute Stroke Study(ECASS)-II分類に従って分類した。

なお本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会(承認1861号)の承認を得たものである。統計は、反復測定分散分析(ANOVA)、 $\chi^2$ 検定またはMann-Whitney検定を用いた。

## 結果

発症から入院までの時間はtPA群で有意に短かったが( $p=0.000$ )、その他の患者背景において2群間に有意差は認めなかった。tPA群の出血性変化の割合(43.8%)は、非tPA群(16.1%)に比べ、有意に高かったが( $p=0.004$ )、出血性変化の有無による入院時のMMP-9値に有意差は見られなかった。入院時のMMP-9値をもとに算出したMMP-9増加率では、2群間に有意差を認め(ANOVA、 $p=0.004$ )、発症24時間後と7日後においてtPA群のMMP-9増加率が非tPA群より有意に高

かった ( $p = 0.012$ 、 $p = 0.003$ )。入院時及び発症 24 時間後の MMP-9 値による出血性梗塞の予測精度は、それぞれ 0.443 と 0.581 と低かった。

## 考察

これまで、脳梗塞発症早期の血中 MMP-9 濃度測定には、出血性梗塞の予測価値があるとする報告が多数行われている。我々はすでにエダラボン投与が脳梗塞患者の血中 MMP-9 濃度を低下させることを報告しているが、本研究ではエダラボン併用下の低用量 iv-tPA においても、tPA 静注に起因する血中 MMP-9 濃度の増加を観察することができた。しかし、MMP-9 濃度においても MMP-9 濃度の増加率においても出血性梗塞の予測値を見出すことはできなかった。このことは tPA 静注後の MMP-9 濃度上昇を、現在のエダラボンの用量では抑制できていないことを示すものである。本邦では、発症 24 時間以内の脳梗塞患者におけるエダラボンの使用が強く推奨されているため、エダラボン非投与群のデータをうることはできなかった。本研究で、出血性梗塞と MMP-9 との関連が見いだせなかったことは、tPA 群、非 tPA 群ともにエダラボンによる脳保護を受けていたことによるものと思われる。MMP-9 は、脳梗塞急性期においては BBB 破壊に寄与するが、その後は組織修復において重要な役割を果たすと考えられており、MMP-9 の強力かつ長期の阻害は、虚血性脳損傷の修復に有害となる可能性がある。海外では、高用量のエダラボン投与を脳虚血発症 72 時間のみ使用する検討も試みられており、今後本邦でも高用量、短期投与の有効性を検討する価値があるものと思われる。

## 結論

エダラボン投与下の低用量 tPA (本邦用量) 静注で血中 MMP-9 濃度の増加が確認された。しかし、MMP-9 値の測定からその後の出血性変化の予測は困難であった。

