

1. 脳梗塞急性期

1-5. 脳保護薬

推奨

脳保護作用が期待されるエダラボンは脳梗塞(血栓症・塞栓症)患者の治療法として推奨される(グレードB)。

●エビデンス

脳保護作用が期待される薬剤について、脳梗塞急性期の治療として用いることを正当化するに足る臨床的根拠は、現在のところエダラボンに関するわが国からの報告^{1, 2)}のみである。

エダラボン(抗酸化薬)の静脈内投与は、国内第Ⅲ相試験において、脳梗塞急性期(発症72時間以内)患者の予後改善に有効性が示され、層別解析でより有効性が高かった発症24時間以内の脳梗塞患者の治療法として、本邦での使用が認可された¹⁾(Ib)。市販後調査にて、感染症の合併、高度な意識障害(Japan Coma Scale 100以上)の存在、脱水状態では、致命的な転帰を辿ったり、腎機能障害や肝機能障害・血液障害など複数の臓器障害が同時に発現したりする症例が報告されており、投与中の腎機能、肝機能、血液検査の頻回な実施が必要とされている。

(附記)

そのほか、これまでに検討がなされた、あるいは検討中の代表的な薬剤(全て本邦未承認)に、以下のものがある。

抗酸化薬では、NXY-059が第Ⅲ相国際多施設共同試験で有効性が報告され期待されたが³⁾、症例数を増やして実施された再試験で有効性が確認されず⁴⁾、開発中止となった(Ib)。Tirilazad(本邦未承認)は、脳梗塞急性期患者の転帰を悪化させた⁵⁾(Ia)。Nicaravenは、脳梗塞急性期の治療薬としての有効性が十分に証明されず、申請が取り下げられた^{6, 7)}(Ib)。Ebselenは、発症48時間以内の症例で施行された第Ⅲ相試験で、発症24時間以内の症例での副解析でのみ有用である可能性が示されたため⁸⁾、24時間以内の症例を対象に再度第Ⅲ相試験が施行されたが、有用性は示されなかった。

カルシウム拮抗薬(主としてnimodipineによる検討)⁹⁻¹¹⁾、monosialoganglioside GM1(本邦未承認)¹²⁾、ピラセタム¹³⁾は、脳梗塞急性期の治療薬としての有効性が証明されていない(Ia)。

グルタミン酸受容体拮抗薬のうち、selfotel¹⁴⁾、gavestinel^{15, 16)}ともに、脳梗塞急性期の治療薬としての有効性が証明されていない(selfotelでは死亡の増加)(Ib)。マグネシウムは、発症から12時間以内の脳梗塞患者では有効性が示されず¹⁷⁾(Ib)、発症から2時間以内の患者を対象に第Ⅲ相試験が施行されている。その他、GABA作動薬であるclomethiozole^{18, 19)}、ナトリウムチャンネル拮抗薬であるlubeluzole²⁰⁻²²⁾(Ib)、オピオイド拮抗薬であるnalmefene²³⁾(Ib)は、全て脳梗塞急性期の治療薬としての有効性が証明されていない。細胞膜保護薬であるシチコリンは無効とする報告が多いが^{24, 25)}(Ib)、評価法によっては有効とするものもあり²⁶⁾、pooled analysisでは有効である傾向が見られたことから、現在第Ⅲ相試験が行われている。アルブミンは多様な機序で急性期脳梗塞の脳保護効果があるとされ^{27, 28)}、現在第Ⅲ相試験が計画されている。アストロサイトの活性を抑制するarundic acid (ONO-2506)は、現在第Ⅲ相試験が行われている。

引用文献

- 1) Edaravone Acute Infarction Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. *Cerebrovasc Dis* 2003 ; 15 : 222-229
- 2) Shinohara Y, Saito I, Kobayashi S, Uchiyama S. Edaravone (Radical Scavenger) versus Sodium Ozagrel (Antiplatelet Agent) in Acute Noncardioembolic Ischemic Stroke (EDO Trial). *Cerebrovasc Dis* 2009 27 : 485-492
- 3) Lees KR, Zivin JA, Ashwood T, Davalos A, Davis SM, Diener HC, et al. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 588-600
- 4) Shuaib A, Lees KR, Lyden P, Grotta J, Davalos A, Davis SM, et al. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 562-571
- 5) Tirilazad International Steering Committee. Tirilazad mesylate in acute ischemic stroke : A systematic review. *Stroke* 2000 ; 31 : 2257-2265
- 6) 後藤文男, 高倉公朋, 篠原幸人. 脳血管障害急性期に対するAVS(nicaraven)の有用性 多施設二重盲検法による検討. *臨床と研究* 1989 ; 66 : 3577-3596
- 7) 坂井文彦, 後藤文男, 高倉公朋. 急性期脳出血・脳梗塞患者に対するnicaravenの至適容量の検討 後期第Ⅱ層二重盲検試験. *医学のあゆみ* 1995 ; 175 : 767-798
- 8) Yamaguchi T, Sano K, Takakura K, Saito I, Shinohara Y, Asano T, et al. Ebselen in acute ischemic stroke : a placebo-controlled, double-blind clinical trial. Ebselen Study Group. *Stroke* 1998 ; 29 : 12-17
- 9) Gelmers HJ, Hennerici M. Effect of nimodipine on acute ischemic stroke. Pooled results from five randomized trials. *Stroke* 1990 ; 21 (12 Suppl) : IV81-84
- 10) Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for ischemic stroke : a systematic review. *Stroke* 2001 ; 32 : 570-576
- 11) Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 1999 : CD001928
- 12) Candelise L, Ciccone A. Gangliosides for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 1999 : CD000094
- 13) Ricci S, Celani MG, Cantisani AT, Righetti E. Piracetam for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 1999 : CD000419
- 14) Davis SM, Lees KR, Albers GW, Diener HC, Markabi S, Karlsson G, et al. Selfotel in acute ischemic stroke : possible neurotoxic effects of an NMDA antagonist. *Stroke* 2000 ; 31 : 347-354
- 15) Lees KR, Asplund K, Carolei A, Davis SM, Diener HC, Kaste M, et al. Glycine antagonist (gavestinel) in neuroprotection (GAIN International) in patients with acute stroke : a randomised controlled trial. GAIN International Investigators. *Lancet* 2000 ; 355 : 1949-1954
- 16) Sacco RL, DeRosa JT, Haley EC, Levin B, Ordronneau P, Phillips SJ, et al. Glycine antagonist in neuroprotection for patients with acute stroke : GAIN Americas : a randomized controlled trial. *JAMA* 2001 ; 285 : 1719-1728
- 17) Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial) : randomised controlled trial. *Lancet* 2004 ; 363 : 439-45
- 18) Wahlgren NG, Ranasinha KW, Rosolacci T, Franke CL, van Erven PM, Ashwood T, et al. Clomethiazole acute stroke study (CLASS) : results of a randomized, controlled trial of clomethiazole versus placebo in 1360 acute stroke patients.. *Cephalalgia* 1999 ; 30 : 21-28
- 19) Lyden P, Shuaib A, Ng K, Levin K, Atkinson RP, Rajput A, et al. Clomethiazole Acute Stroke Study in ischemic stroke (CLASS-I) : final results. *Stroke* 2002 ; 33 : 122-128
- 20) Diener HC. Multinational randomised controlled trial of lubeluzole in acute ischaemic stroke. European and Australian Lubeluzole Ischaemic Stroke Study Group. *Cerebrovasc Dis* 1998 ; 8 : 172-181

- 21) Grotta J. Lubeluzole treatment of acute ischemic stroke. The US and Canadian Lubeluzole Ischemic Stroke Study Group. *Stroke* 1997 ; 28 : 2338-2346
- 22) Diener HC, Cortens M, Ford G, Grotta J, Hacke W, Kaste M, et al. 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* 2000 ; 31 : 2543-2551
- 23) 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* 2000 ; 31 : 1234-1239
- 24) Clark WM, Williams BJ, Selzer KA, Zweifler RM, Sabounjian LA, Gammans RE. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1999 ; 30 : 2592-2597
- 25) Tazaki Y, Sakai F, Otomo E, Kutsuzawa T, Kameyama M, Omae T, et al. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 1988 ; 19 : 211-216
- 26) Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, Schwiderski UE. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2001 ; 57 : 1595-1602
- 27) Ginsberg MD, Hill MD, Palesch YY, Ryckborst KJ, Tamariz D. The ALIAS Pilot Trial : a dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke--I : Physiological responses and safety results. *Stroke* 2006 ; 37 : 2100-2106
- 28) Palesch YY, Hill MD, Ryckborst KJ, Tamariz D, Ginsberg MD. The ALIAS Pilot Trial : a dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke--II : neurologic outcome and efficacy analysis. *Stroke* 2006 ; 37 : 2107-2114.