

# 1

## 神経保護療法・神経再生療法の今後

### Summary

- ▶▶▶ 動物実験の成功は必ずしも臨床試験の成功と直結しない。
- ▶▶▶ 最初から臨床試験のプロトコルを意識して、動物実験を立案すべきである。
- ▶▶▶ 臨床試験のエンドポイントが「神経症状（mRS）」だけでは臨床試験の成功はむずかしい。

近年、脳梗塞急性期の患者に対する tissue plasminogen activator (tPA) や mechanical thrombectomy の普及は、数多くの患者の機能予後の改善に寄与している。しかし、それでもなお、完全に治癒させることができない患者がいることも事実である。したがって、われわれ脳卒中診療に携わる内科医・外科医にとって新たな神経保護療法、神経再生療法の開発、臨床応用は喫緊の課題といっても過言ではない。しかし、その道は決して平坦と言えないことは、神経保護薬の開発の歴史を振り返れば明白である。

本稿では、黒田がこの25年間に携わった神経保護療法、神経再生療法の研究を紹介しながら過去の経緯をレビューし、これらの治療法開発のこれからのあり方や意義について論じたい。

### 1 神経保護薬の開発と STAIR 勧告

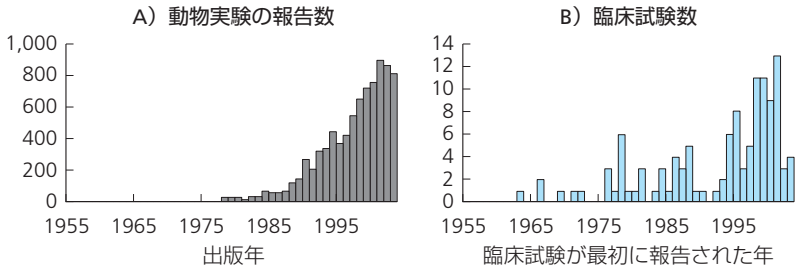
過去、実に多くの薬剤が急性期脳梗塞を治療するための脳保護薬とし

て候補にあげられて基礎研究が実施されてきた。一例をあげるだけでも、NMDA拮抗薬 (MK-801)、AMPA拮抗薬、ラジカルスカベンジャー、カルシウムチャンネル拮抗薬、ナトリウムあるいはカリウムチャンネル拮抗薬、抗接着分子抗体、抗炎症薬など、枚挙にいとまがない。しかし、それに反して実際に臨床試験でヒトにおける効果が検証された薬剤はきわめて少なく、そして臨床試験で効果が確認された薬剤はごく僅かであることは周知の事実である。このような経緯から、神経保護薬の開発を目的とした研究に一定のスタンダードを設定する必要性が認知された結果、1999年、Stroke Therapy Academic Industry Roundtable I (STAIR I) が組織されて、STAIR recommendations が勧告された<sup>1)</sup>。この勧告では、過去の実験における問題点を指摘している。すなわち、1) 脳梗塞作成前あるいは直後に薬剤が投与されていて臨床現場を反映していない、2) 動物実験で用いられる動物の大部分が若くて健康な動物である、3) 動物実験で用いられる脳梗塞モデルは均一であるが、臨床では様々な病型の脳梗塞が存在する、4) ランダム化および盲検化されていない、5) 多くの negative results が出版されていない、などである。その後、2016年のSTAIR IXまで2~3年ごとにStroke誌に発表、掲載されている。

少々古いデータではあるが、O'Collinsら(2006)は、1957~2003年までの約45年間に報告された7,554件の動物実験の結果を解析して報告している。これらの動物実験で使用されたモデルの内訳は、focal ischemia(3,867件)、global ischemia(1,546件)、cell culture(1,341件)であり、1990年代に入って動物実験の報告数が急速に増加したものの、それに反して臨床試験は増加していない(図1)<sup>2)</sup>。また、SavitzとFisher(2007)は、それまでに欧米で第Ⅲ相臨床試験が実施された薬剤は15件に過ぎず、そのうちのいずれにも有意な治療効果が証明されていないことを報告している<sup>3)</sup>。

## 2 NXY-059 臨床試験の衝撃

Kurodaがスウェーデン南部のスコーネ地方に位置する Lund 大学に留学した1995年、Prof. Bo K. Siesjöのもとにスピン・トラップ製剤 NXY-059の開発を目的とする研究の提案が持ち込まれた。この研究室



**図1 脳梗塞に対する神経保護薬の動物実験、臨床試験の数の推移 (1957~2003年)**

(O'Collins VE, et al. Ann Neurol. 2006; 59: 467-77<sup>2)</sup>より改変)

では、それまでの数年間、スピン・トラップ製剤であるPBN ( $\alpha$ -phenyl-N-*tert*-butyl nitron) の急性期脳梗塞に対する効果の研究が精力的に行われていた。スピン・トラップ製剤は、元来、フリーラジカルを測定するESR (electron spin resonance) のための試薬で、フリーラジカルを捕捉して安定した化合物に変化する特徴を有している。Prof. Siesjöは、その化学的性質を利用して脳虚血-再灌流の際に大量に発生するフリーラジカルを消去することで、ミトコンドリア機能を維持して組織ダメージを軽減しようと考えて一定の成果をあげていた。しかしながら、PBNは脂溶性が高く人体への毒性も強いいため、臨床応用できるスピン・トラップ製剤が切望されていた。

この頃はまだSTAIR勧告が発表されていなかったが、NXY-059を用いた動物実験では、これまでの歴史的な経緯もふまえて、Prof. Siesjöは最初から臨床応用を前提とした研究プロトコルを立案した。使用した動物モデルは、2時間の中大脳動脈閉塞 (middle cerebral artery occlusion: MCAO) +再灌流を负荷したラットである。当時の動物実験では脳梗塞作成前あるいは直後に薬剤を投与することが多かったが、できるだけ臨床現場に則することを目的に、2時間のMCAOののち再灌流を開始してから1~6時間後にNXY-059の投与を開始した。また、当時の動物実験の大部分では単回あるいは複数回の腹腔内投与などが主流であったが、Prof. Siesjöは、NXY-059を経静脈的に持続的に投与することを提案し、Kurodaは試行錯誤の末、ラットの上大静脈に中心静脈カテーテルを留置して、ラットが覚醒して自由に動ける状態下で

24～48時間にわたって持続静注を行うシステムを開発した。その結果、NXY-059はこれまでの薬剤よりも広いtherapeutic windowをもって脳梗塞を有意に縮小させることが判明し、1999年にその結果をJ Cereb Blood Flow Metab誌に報告した<sup>4)</sup>。その後も Prof. Siesjö のラボを含めて、いくつかのラボでラットやサルを用いた研究へと発展し、NXY-059は新たなSTAIRの基準をも十分に満たしていると広く認識されるに至った。実際、O'Collinsが提唱したSTAIRスコアではNXY-059は満点の10点を満たした稀有の薬剤であった**表1**。その後、大きな期待とともに欧米でNXY-059を用いたランダム化臨床試験 (randomized clinical trial: RCT)であるSAINT I Trialが実施された。この臨床試験では、発症6時間以内の脳梗塞1,699例を対象としてNXY-059あるいはプラセボを72時間にわたって持続投与した。発症90日後のmodified Rankin scaleをもとに治療効果を検討したところ、NXY-059はプラセボと比較して有意に機能予後を改善することが判明して大変大きな注目を集めた<sup>5)</sup>。しかし、3,195例を対象として再び実施された

**表1 STAIRスコア (10点満点)**

Item	Description
1. Laboratory setting	Focal model tested in two or more laboratories
2. Animal species	Focal model tested in two or more species
3. Health of animals	Focal model tested in old or diseased animals <sup>a</sup>
4. Sex of animals	Focal model tested in male and female animals
5. Reperfusion	Tested in temporary and permanent models of focal ischemia
6. Time window	Drug administered at least 1 hour after occlusion in focal model
7. Dose response	Drug administered using at least two doses in focal model
8. Route of delivery	Tested using a feasible mode of delivery (eg, not intracisternal or intraventricular, cortical transplant or graft only)
9. Endpoint	Both behavioral and histological outcome measured
10. Long-term effect	Outcome measured at 4 or more weeks after occlusion in focal models

Not given in order of priority.

<sup>a</sup>Diabetic, hypertensive, aged, hyperglycemic

SAINT II Trial では NXY-059 の有意な治療効果は確認できなかったと発表され、数多くの研究者を失望させた<sup>6)</sup>。

### 3 ポスト NXY-059 の時代を生きる

新たな STAIR の基準をほぼ満たしたと考えられた薬剤であっても、臨床試験では有効性が証明できなかったという重い事実は数多くの議論を呼んだ。前出の Savitz と Fisher (2007) は、今後、基礎研究と臨床試験との間のギャップを埋めるための方策をいくつか提案している。すなわち、これまでの臨床試験では薬剤の効果を判定する尺度として神経症状や機能予後が用いられてきたが、それだけで薬効を判断すること自体に無理があり、動物実験と同様に PWI/DWI mismatch などの画像を end point として導入することで脳保護薬の治療効果を多角的に検証すること、動物実験で使用された脳虚血モデルに合致した病型の症例に限定して臨床試験の対象とすることなどである<sup>3)</sup>。しかし、その後も erythropoietin や granulocyte colony-stimulating factor などを用いた臨床試験は、いずれも有意な治療効果を見出せていない<sup>7,8)</sup>。後者の RCT では、拡散強調画像 (diffusion-weighted image) で脳梗塞容積を測定しているが、Savitz と Fisher (2007) が提唱した様々な画像上の endpoint を用いた臨床試験は現在も実施されておらず、彼らの提唱した臨床試験のデザインの難しさを物語っている。Rother (2008) は、「Neuroprotection Does Not Work!」というショッキングなタイトルの総説を書いて現状を報告している<sup>9)</sup>。ただ、その後、いくつかの薬剤が小さいながらも光明を見出しつつある。すなわち、postsynaptic density-95 protein 阻害薬である NA-1 (米国+カナダ) が、脳動脈瘤に対する血管内治療前に投与することで医原性脳梗塞を有意に縮小させることが判明している (ENACT 試験)。この臨床試験は血管内治療の実施前に薬剤を投与するという、かなり特殊な環境下での結果であるが、今後の展開に期待が寄せられている<sup>10)</sup>。

また、Dirnagl と Endres (2014) は、動物実験における問題点としてランダム化・盲検化の欠如や publication bias が実際の薬効を 10~30% 過大評価していること、再現性が 5~15% と大変低いことを問題視して、動物実験の信頼性を高めるための提言を公表している **表2**<sup>11)</sup>。し