

271-pm03S

リポソーム化脳保護薬と血栓溶解剤の併用による脳梗塞治療

○福田 達也¹, 柳田 洋翼¹, 浅井 知浩¹, 奥 直人¹ (静岡県大院薬)

【目的】脳梗塞治療において、組織プラスミノゲン活性化因子 (t-PA) による血栓溶解療法は治療可能時間 (TTW) の制約や脳出血の危険性から適応患者が限定され、虚血/再灌流障害も問題となる。当研究室ではこれまでに、脳梗塞時に生じる血液脳関門 (BBB) の間隙を介したリポソームによる薬剤送達、脳梗塞治療に有用であることを見出してきた。本研究では、t-PA 療法の上記問題の改善を目的とし、リポソーム化脳保護薬と t-PA 併用療法の有用性について検討した。

【方法】病態モデルとして、t-PA による血流再開が可能な Photochemically induced thrombosis (PIT) 法による脳梗塞モデルラットを用い、脳保護薬として Rho-kinase 阻害剤 fasudil を使用した。リポソーム化 fasudil (Fasudil-Lip)、t-PA は梗塞開始 1、3 時間後にそれぞれ静脈内投与し、脳出血に関与する t-PA 処置後の BBB 透過性亢進およびマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の活性化に対する併用療法の効果を検討した。さらに、Fasudil-Lip/t-PA 併用療法による脳保護効果を評価した。

【結果・考察】PIT モデルにおいて、t-PA により誘発された BBB の透過性亢進が Fasudil-Lip 処置によって梗塞 6、24 時間後において顕著に抑制され、梗塞巣周辺領域における MMP-2、-9 活性化の抑制効果も認められた。また、同領域において炎症の指標である好中球の浸潤が併用療法により有意に抑制された。さらに、梗塞 24 時間後における傷害領域を評価したところ、併用投与群は各単独投与群と比較して有意に高い脳保護効果を示し、本モデルにおいて 2 時間程度と同定された t-PA の TTW を延長できる可能性を示した。以上より、Fasudil-Lip/t-PA 併用療法は t-PA の脳出血リスクの軽減、および短い TTW の延長を可能にすることが示され、脳梗塞治療に有用であることが示唆された。