

## クモ膜下出血後に生じる血管修復機構の 脳血管攣縮発生に果たす役割

独立行政法人国立循環器病研究センター 脳神経外科、神経・脳外科研究室

柳本 広二・飯原 弘二

### An etiologic role of the tissue repair cascade in the development of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage

Laboratory of Neurology and Neurosurgery, National Cerebral and Cardiovascular Research Center

Hiroji Yanamoto, MD, PhD

Department of Neurosurgery, National Cerebral and Cardiovascular Research Center

Koji Iihara, MD, PhD

#### 【要旨】

クモ膜下出血の後に虚血性合併症を引き起こす脳血管攣縮の成因は未だに不明とされている。血小板、血管内皮、マクロファージ、線維芽細胞が分泌する血小板由来成長因子 (Platelet-Derived Growth Factor-BB, PDGF-BB) は、血管平滑筋細胞膜に発現される  $\beta$  受容体に結合し、平滑筋細胞の分裂、遊走と血管壁の肥厚を生じ、動脈硬化の成因に関与すると言われているが、PDGF-BBは血管壁の増殖作用のみならず、血管収縮機能をも有している。クモ膜下出血後に生じる脳血管攣縮の発生に関して、PDGF-BBは、①クモ膜下出血後の髄液中に検出され、その濃度は遅発性虚血性神経障害 (DIND) を発症する患者群にて有意に高い。②髄腔内に単独投与することで、遅発的持続的な血管収縮を引き起こす。③選択的阻害剤の局所、または、全身投与によって、脳血管攣縮の発生を抑制する。④クモ膜下出血後、同因子特異的な  $\beta$  受容体が血管壁で高発現し、DIND合併症例髄液中に検出されるレベルのおよそ10倍で脳血管を収縮させる。⑤組織学的には、平滑筋細胞や内皮細胞内、および、血管外線維芽細胞に血管攣縮の発生強度に比例するように、PDGF-BBの発現している様子が確認され、一方、正常血管の内皮や中膜には存在しない。以上のことより、傷害を受けた血管壁に対する組織修復因子として、血小板、血管内皮やマクロファージ、線維芽細胞などから分泌されるPDGF-BBが、脳血管攣縮のひとつの原因物質 (spasmogenic factor) であると考えられる。

#### 【Abstract】

Platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB) is known to enhance cell division of smooth muscle cells, contributing to the development of atherosclerosis. Recently, we found PDGF-BB induces delayed and chronic vasoconstriction of cerebral arteries in a volume dependent manner in rabbits, which mimics cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage (SAH). ①PDGF-BB can be detected in the CSF after SAH, of which concentration is significantly high in patients with delayed ischemic neurological deficit (DIND). ②Intracisternal infusion of PDGF-BB induces delayed and chronic vasoconstriction. ③The selective antagonist of PDGF-BB can prevent the development of cerebral vasospasm after SAH in rabbits. ④The  $\beta$  receptor specific for PDGF-BB is upregulated in the arterial walls after SAH. And PDGF-BB, at the concentration only ten times higher than that observed in SAH patients complicated with DIND, causes vasoconstriction for cerebral arteries. ⑤The density of PDGF-BB immunoreactivity in the vascular smooth muscle cells and endothelial cells correlates well with the severity of

cerebral vasospasm. Given above, PDGF-BB, secreted in and around arterial walls to heal injured tissues after SAH, is considered a spasmogenic factor.

**Key words** : 血小板由来成長因子、脳血管攣縮、クモ膜下出血、補体系  
PDGF-BB, cerebral vasospasm, subarachnoid hemorrhage, complement system

### 【血小板由来成長因子 (PDGF-BB) とは】

PDGF-BBは、1974年にKohler Nらによって見出された血小板に貯蔵される細胞分裂促進 (成長) 因子であり、マクロファージ (MΦ)、血管内皮細胞、線維芽細胞等が分泌し、autocrine、paracrine様式で分泌細胞近辺のβ受容体を持つ増殖型平滑筋細胞に取り込まれることで作用する。増殖型血管平滑筋細胞以外にも、線維芽細胞、神経、グリア細胞にも受容体が発現することが知られており、動脈硬化、癌、転移、血管新生、肝硬変、その他さまざまな病態への関与が指摘されている<sup>1)</sup>。通常、二量体が結合したヘテロ、または、ホモダイマーとして存在し、PDGF-AA、PDGF-AB、PDGF-BB、PDGF-CC、PDGF-DDがこれまでに報告されている。

### 【動脈硬化症の成因に果たすPDGF-BBの役割】

Nagata Iらは、人での内頸動脈内膜剥離術 (CEA) にて摘出した動脈硬化肥厚性病巣に対して、抗-非活性型補体 (C5) 抗体、抗-活性型補体 (C5b) 抗体、あるいは、抗-PDGF-BB抗体 (持田製薬提供) を用いた免疫染色を行った<sup>2)</sup>。その結果、図1に示したごとく、動脈硬化性病変内に非活性型補体因子 (C5 = 血漿タンパクの漏出) は全く検出されなかった (左端-上下)。しかしながら、血管内腔側 (内膜内側) にて、活性型補体成分 (C5b) が強く染色された (図1、中央-上下、茶色)。さらに、同部位では、PDGF-BBが染色され (右端-上下、茶色)、補体の活性化部位とPDGF-BBの発現がほぼ同一部位であった。尚、補体の活性化やPDGF-BBの発現 (成長帯) は、肥厚内膜最内側層以外にも不規則に認められ、それぞれの発現は一部で重なっていた。

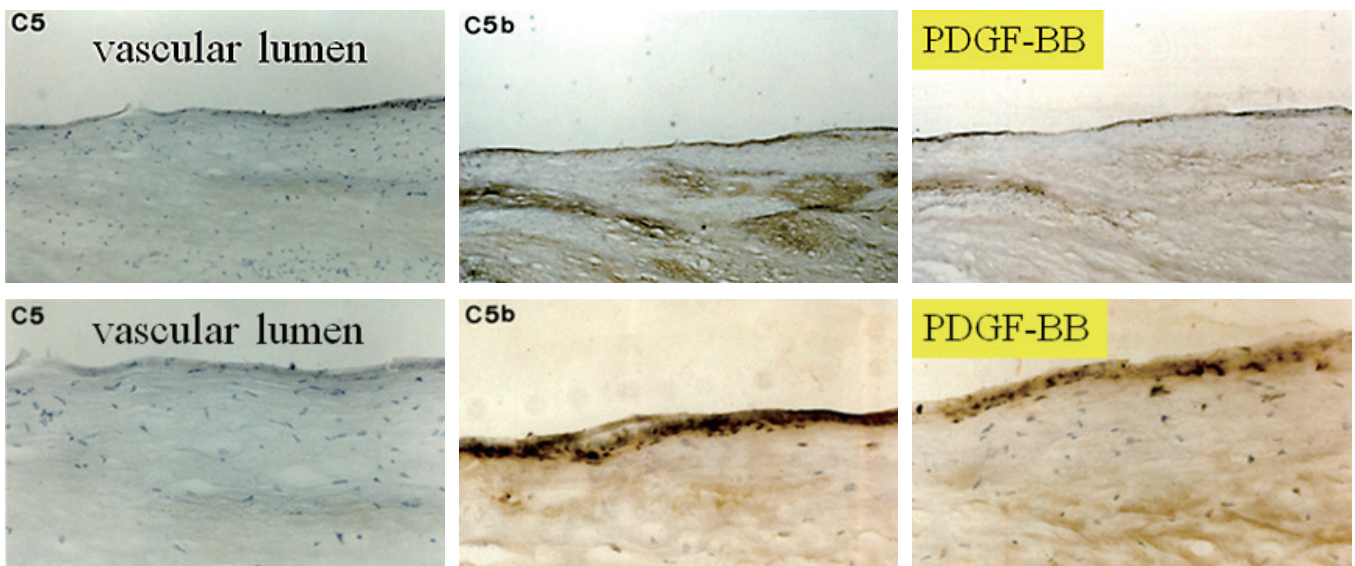


図1

人CEAの手術で得られた血管内膜肥厚 (動脈硬化) 組織に対して、非活性型、または、活性型補体因子、あるいは、PDGF-BBに対する免疫染色を行ったところ、肥厚層の断面、最内側部 (管腔に接する部分) において、活性型補体因子とPDGF-BBの共存が確認された<sup>2)</sup>。

すなわち、動脈硬化性病巣の進展、特に内腔側への増殖には、補体系の活性化とPDGF-BBの産生が関与することが示された。これらの結果より、活性型補体因子の存在するいわゆる組織炎症部位に一致する形で組織修復因子であるPDGF-BBが分泌され、同因子が分裂型（遊走性）平滑筋細胞の分裂・増殖を惹起し、動脈硬化性病変を内腔側へ拡大・成長させるという、血管壁の病的修復機構の存在が示唆された。PDGF-BBを産生、分泌する細胞としては、MΦ、血管内皮、線維芽細胞等であるが、特に様々な動脈硬化巣のMΦが、PDGF-BBを分泌していることが確認されている<sup>3)</sup>。

【PDGF-BBは脳血管に対する収縮作用を有するか？】

上記のごとくPDGF-BBは、一つの平滑筋組織修復因子として働き、動脈硬化性病巣では、補体系の活性化を特長とする炎症部位に発現し、肥厚内膜へ遊走する平滑筋細胞の増殖・成長に関与すると考えられる。しかしながら、PDGF-BBが“脳血管に対する血管収縮作用”を有するか否かに関しては、「PDGF-BB、または、ABは正常の脳血管を収縮させない」との報告<sup>4) 5)</sup>によって、長らく否定的と考えられてきた。しかしながら、Zhang Zらの報告<sup>6) 7)</sup>によ

り、PDGF-BBの髄腔内投与が持続的な血管収縮を起こすこと（図2）、また、注入量を2倍にすることで収縮のピークが遅れ、かつ、最大収縮が有意に増強すること（用量依存性）が明らかとなり、脳血管攣縮の原因物質と成り得ることが示された。

【クモ膜下出血後、血管壁内にPDGF-BBは存在するか？】

上記のごとく、PDGF-BBが脳血管を長時間にわたり収縮させることが明らかとなったが、次にクモ膜下出血後の脳血管壁にPDGF-BBが産生、または、取り込まれているか否かを検討した。ウサギ・クモ膜下出血モデルを用いて、クモ膜下出血2日後の血管攣縮の極期に脳血管を取り出し、免疫組織化学によって観察した。

その結果（図3）、血管攣縮を生じている血管では大部分の平滑筋細胞、内皮、および、外膜線維芽細胞の核周辺に強いPDGF-BBの発現（免疫活性）が確認された。

また、脳血管攣縮発生に及ぼす補体活性の役割を調べるために、クモ膜下出血作成後より抗補体剤であるFUT-175を持続的に（又は、間歇的に）静脈内投与し、その後の血管径に及ぼす影響を調べた結果、脳血管攣縮に対する

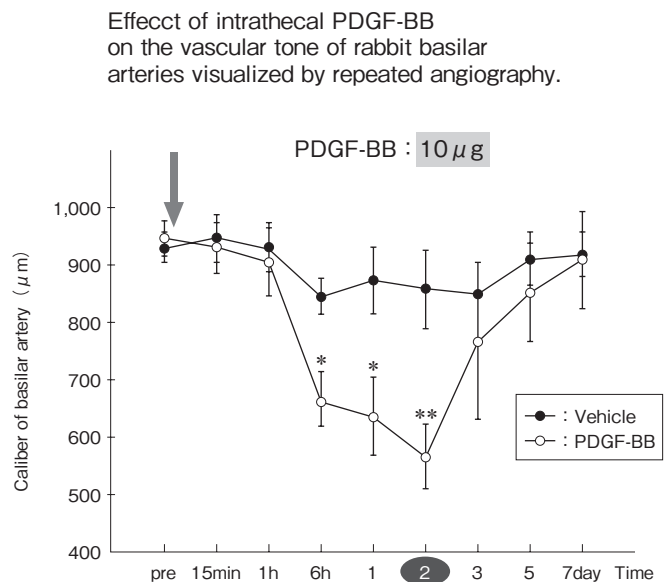
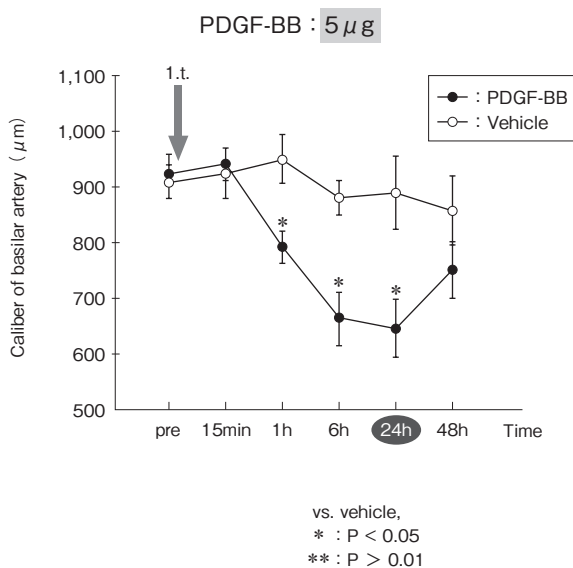


図2

ウサギのクモ膜下腔、髄液中へPDGF-BBを注入し、その後の脳底動脈血管径を2日間、または、一週間におよび観察した結果、遅発性、持続性の血管収縮が観察された<sup>6) 7)</sup>。



用量依存的な抑制効果が観察された (図4A)。さらに、FUT-175の投与により脳血管攣縮の発生が有意に抑制された血管断面の組織学的検討では、PDGF-BBの発現 (免疫活性) 程度が低下していた (図4B)。すなわち、クモ膜下出

血後の血管周囲における非特異的炎症 (補体因子の活性化) が組織修復因子であるPDGF-BBの産生を促し、そのことが脳血管攣縮の発生に寄与することが示唆された<sup>6)</sup>。

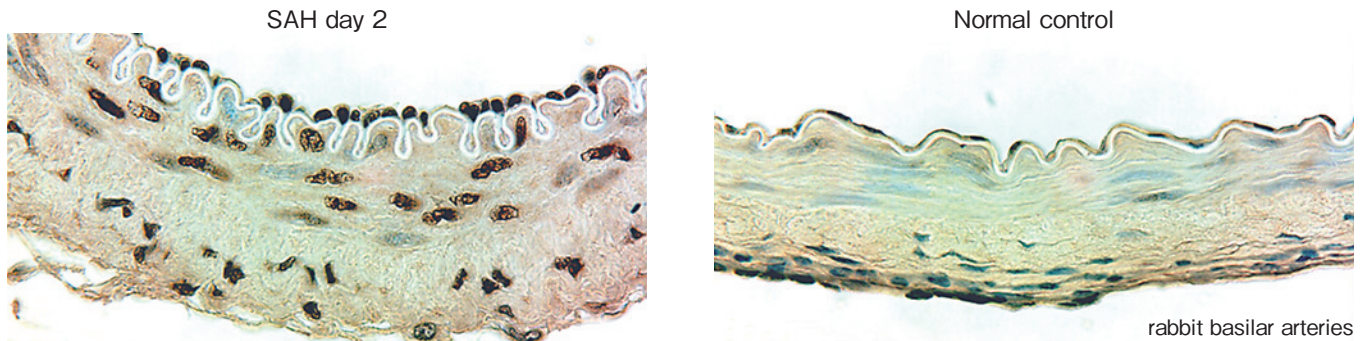


図3

ウサギ・クモ膜下出血モデルにおいて、血管攣縮がピークとなる第2病日にPDGF-BBの発現程度を観察したところ、血管攣縮を生じている血管壁、内皮、中膜平滑筋層、外膜のすべてにおいて (左)、強い発現 (免疫活性、茶色) が確認された。一方、クモ膜下出血を生じない正常血管 (右) では、ほとんど観察されなかった<sup>6)</sup>。

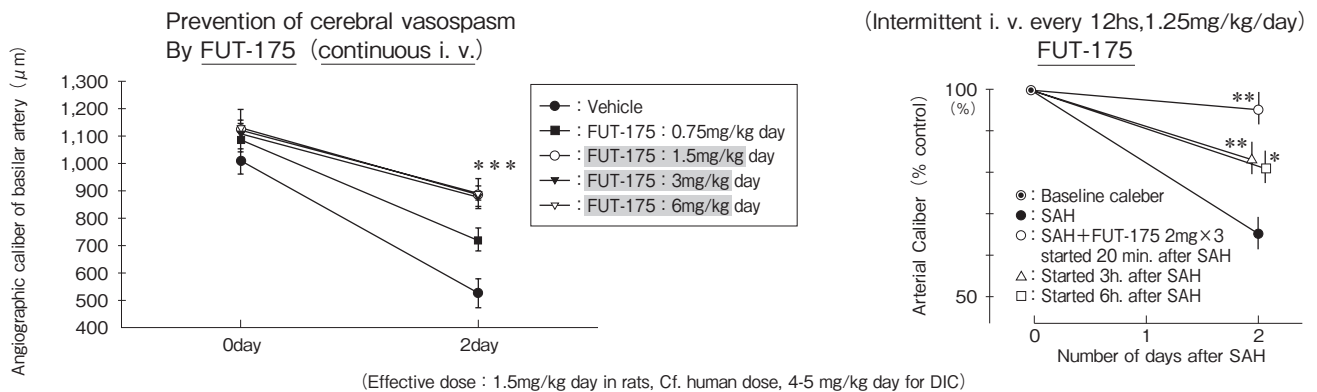


図4A

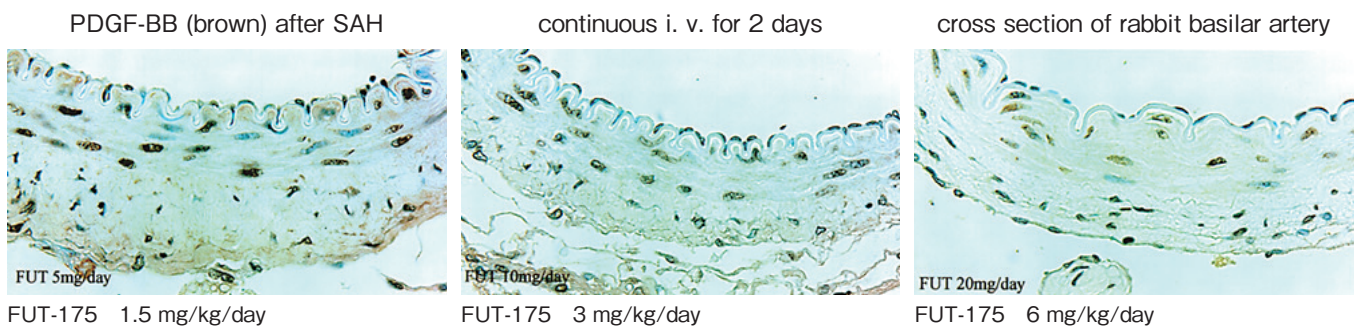


図4B

ウサギ・クモ膜下出血モデルにおいて、抗補体剤であるFUT-175をクモ膜下出血作成の20分後より持続的に静脈内投与した結果、第2病日の脳血管攣縮は有意に抑制された (図4A、左グラフ)。右グラフは同剤: 1.25mg/kg/day、12時間毎の間歇的静脈内投与、かつ、治療開始を遅らせた場合との比較<sup>6) B)</sup>。

同薬剤を用いた治療後の組織学的検討では、脳血管攣縮の抑制 (緩解) 程度に応じて、PDGF-BBの発現 (免疫活性、茶色) も低下していた (図4B) <sup>6)</sup>。すなわち、クモ膜下出血後には補体の活性化が生じ、そのことが脳血管攣縮の成因となる可能性が示唆された。

【クモ膜下出血後の髄液中で補体因子は活性化されているか？】

クモ膜下出血患者（計21名）の髄液サンプル内の補体因子（C3a、C4a）を定量したところ、脳血管攣縮による delayed ischemic neurological deficit (DIND) を合併した症例では、第2経路（異物刺激）または、第3の経路（thrombin 刺激）活性化の指標となるC3a含有量が有意に高値であった

（図5上）。一方、抗原抗体・免疫複合体によって活性化される第1（古典的）経路活性化の指標となるC4aは、DIND発生率との関連が見られなかった（図5下）<sup>9）</sup>。

以上、クモ膜下出血後には、髄液腔内で生じる血液凝固（＝凝固系の活性化→活性型thrombin）によって活性化される第3経路を通じて補体系が活性化されることが示された。

C3a=第2(異物との接触刺激)、又は、第3(thrombin 刺激)によって活性化される補体経路にある補体因子。

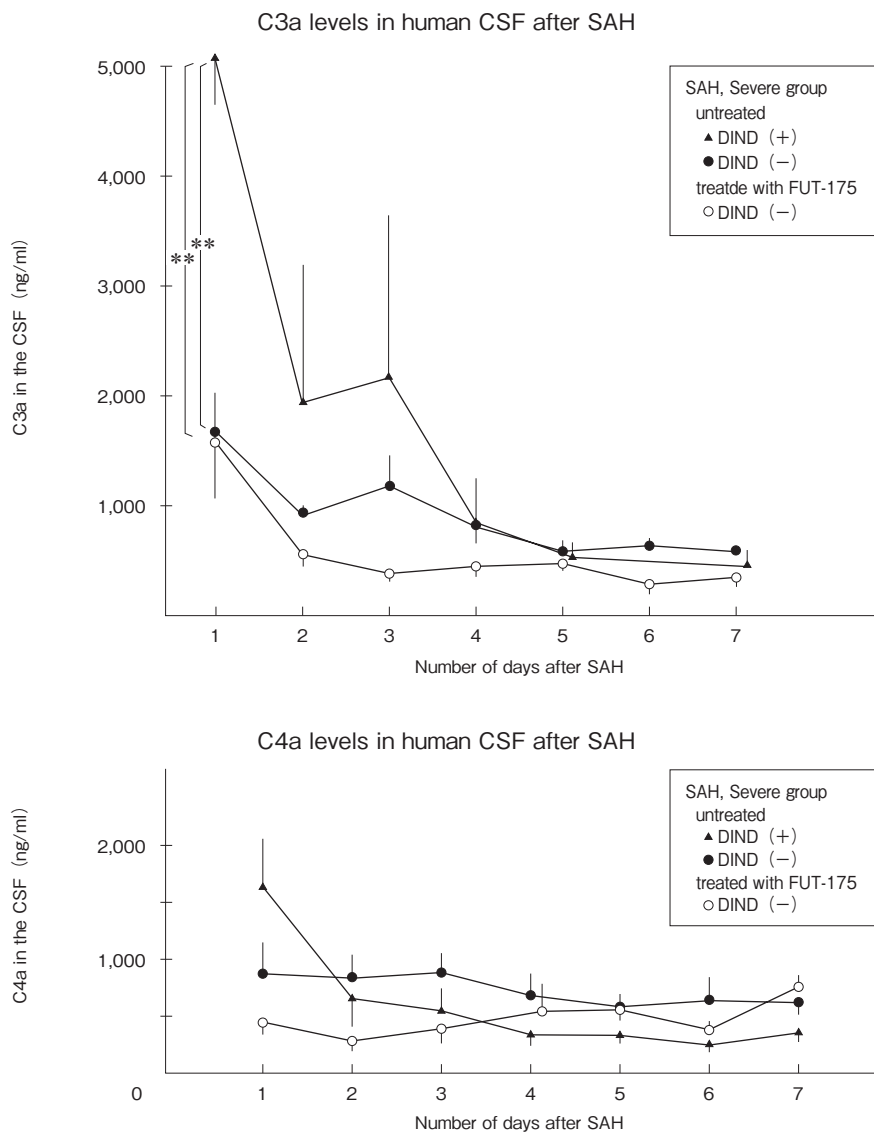


図5 人クモ膜下出血後の髄液中、活性型補体成分の推移

血液凝固（thrombin）や異物によって活性化されるC3a因子（上グラフ）はDIND合併例で有意に高く、抗補体剤（FUT-175）の投与によって早期より抑制される傾向が示された。一方、免疫複合体の存在によって活性化される古典経路（C4a、下グラフ）は、DIND合併との相関が見られなかった<sup>9）</sup>。

【髄液中での補体系の活性化のみで脳血管攣縮は生じるか？】

ウサギの大槽内に自家動脈血、または、補体系第2の経路を刺激する異物である滅菌処置を施した微小球形ラテックスビーズを様々な個数注入し、その後の脳底動脈の血管径を血管撮影によって観察した。その結果、両者の血管反応性及び反応時間には極めて高い相同性が観察された (図6A)。

異物単独をクモ膜下腔へ注入した脳血管攣縮モデルでは、クモ膜下腔にクモ膜下出血後の赤血球を貪食するMΦ (右)と同様に、注入されたラテックスビーズを多数貪食するMΦが多数観察された (図6B)。すなわち、純粋な異物刺激 (=補体活性化とその後の髄腔内MΦの活性化) によってもクモ膜下出血と同様の脳血管攣縮が発生することが明らかとなった<sup>10)</sup>。このことに関して最近では、髄液中のみならず、血液中の補体活性が、SAH後の独立した予後悪化因子となっていたとの報告が成されている<sup>11)</sup>。

【PDGF-BBはクモ膜下出血後の髄液内に観察されるか？】

Gaetani Pら (1997) の報告によると、DINDを合併したクモ膜下出血患者、髄液中のPDGF-BB濃度が平均4ng/ml ( $10^7$ mol/l) であったのに対し、DINDを合併しなかった患者髄液中のPDGF-BB濃度は、平均1ng/mlと有意に低値

であった<sup>12)</sup>。また、Maeda Yら (2009) は、クモ膜下出血後の家兎脳底動脈を用いた張力試験によって、 $10^6$ mol/lのPDGF-BBが強い収縮作用を示し、同因子に特異的なβ受容体が高発現していることを明らかとした<sup>13)</sup>。すなわち、クモ膜下出血後の髄液中 (クモ膜下腔) では、PDGF-BBが産生され、血管平滑筋細胞膜にはPDGF-BB受容体が高発現し、その結果、PDGF-BBに対する反応性が高まることとなった。

【PDGF-BB選択的阻害剤によって脳血管攣縮は抑制されるか？】

PDGF-BBによる血管平滑筋細胞の増殖はRhoキナーゼ阻害剤で抑制されることが知られている<sup>14)</sup>。Zhang Zらは、ウサギ・クモ膜下出血モデルを用いて、PDGF-BBの選択的阻害剤 (Rho/ROCK阻害剤) であるtrapidil (ロコルナル®) を静脈内投与し、脳血管攣縮に対する影響を調べた。その結果、図7のごとく、予防的前投与、あるいは、治療の後投与とも、2病日目に観察される脳血管攣縮を抑制、または、緩解させた<sup>7)</sup>。PDGF-BBは、中膜平滑筋細胞の収縮のみならず、細胞外マトリックスに存在する線維芽細胞から組織修復を目的として分化する「筋線維芽細胞」に対しても、強い持続的な収縮を生じさせることが知られている<sup>15)</sup>。

ラテックスビーズ (径1μm:極微小ゴム球)、又は、自家動脈血を大槽内へ注入した後の脳底動脈血管径比較

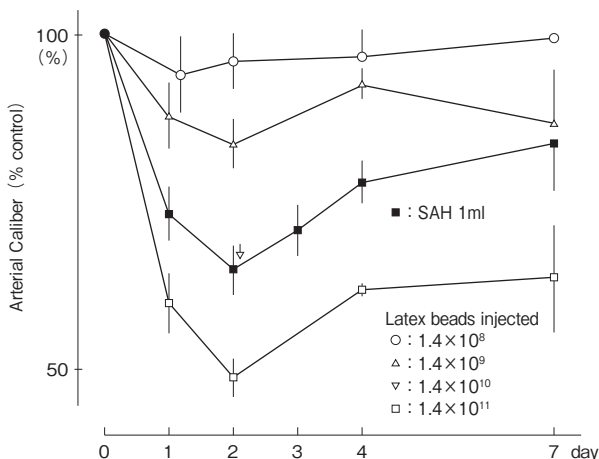


図6A

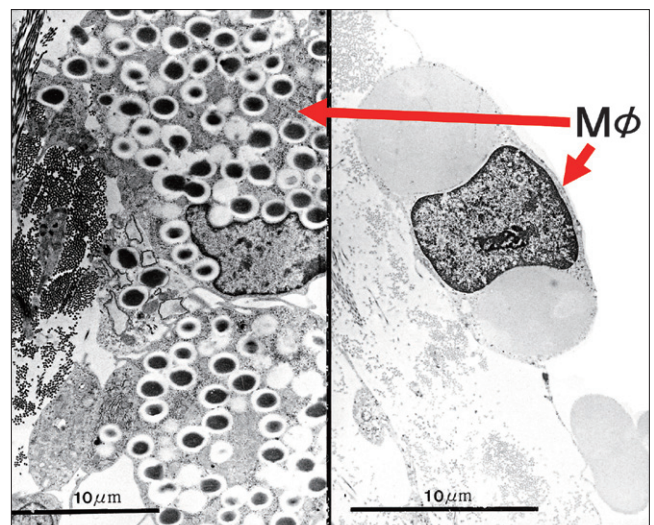


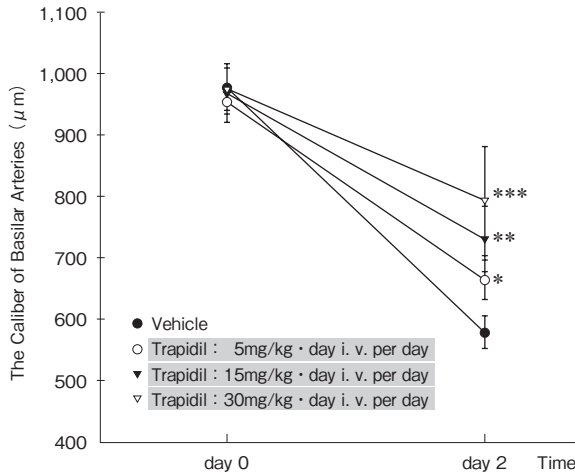
図6B

ウサギのクモ膜下腔 (大槽内) へ様々な量のラテックスビーズ (異物) を注入し、その後の血管径を1週間観察したところ (○、△、▽、□)、新鮮自家動脈血 (1ml) を注入したクモ膜下出血モデル (■) と同様の収縮経過を示した (図6A)。この結果より、SAHとは、 $1.4 \times 10^{10}$ の異物 ( $1 \mu$ mラテックスビーズ) によって発生する収縮反応に酷似することが示された。

組織学的 (電子顕微鏡) 観察では、それぞれの血管周囲にラテックスビーズ (図6B左)、または、赤血球 (図6B右) を貪食したマクロファージが多数観察された<sup>10)</sup>。



Effects of Trapidil (continuous i. v. for 2 days) on cerebral vasospasm in rabbits



(clinical dose for humans : 5mg/kg day for angina pectoris)

図7A

Effects of trapidil (1.5mg/min for 30min, i. v.) on already developed cerebral vasospasm

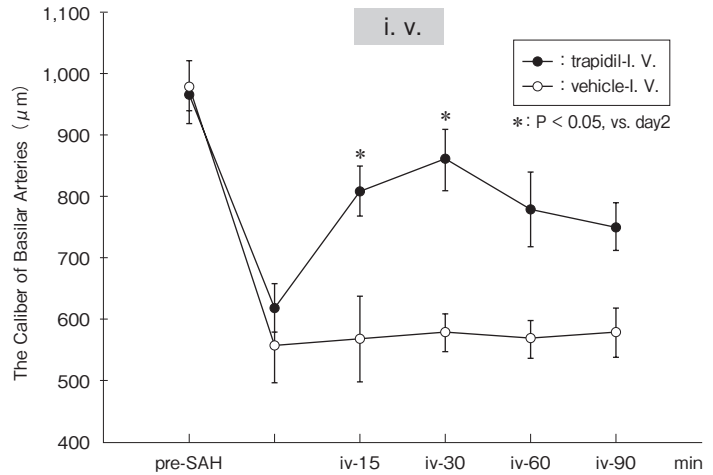


図7B

ウサギ・クモ膜下出血モデルにおいて、選択的PDGF-BB阻害剤であるtrapidilをクモ膜下出血作成の20分後より持続的に静脈内投与した。脳血管攣縮の極期となる第2病日の観察では、治療群は対照群に比して有意に軽度であり、かつ、その効果は用量依存的であった(図7A)。また、血管攣縮が完成した後、第2病日に初めて静脈内投与を開始した場合でも、脳血管攣縮を有意に、少なくとも一過性に、緩解させた(図7B)。すなわち、クモ膜下出血後の脳血管攣縮の発生には、PDGF-BBによる血管平滑筋の収縮反応が関与することが示された<sup>7)</sup>。

【まとめ】

以上に述べたごとく、クモ膜下出血(血管壁の破綻)後には、血液凝固系の活性化と、それに続く局所的な補体系の活性化、さらにそれに続くPDGF-BBの産生が、平滑筋細胞の分裂や収縮、あるいは筋線維芽細胞の収縮を介して血管壁の修復を行うが、血小板やその他の炎症性細胞から分泌されるPDGF-BBの働きが過剰となった場合には過度の血管収縮、および、筋線維芽細胞の収縮やそれに伴う細胞外コラーゲンマトリックスの短縮が生じ、それが症候性脳血管攣縮の発生原因となっている可能生がある。図8は、現在までに実験的に予防効果が認められた薬剤、あるいは、臨床上市すでに有効性が確認されている薬剤、または、その証明が現在臨床の場で試みられている薬剤<sup>6) 16) 17)</sup>との関連を記入したSAH後の脳血管攣縮発生カスケード予想図である。

動物モデルを用いた治療実験は、ある種、理想的なタイミングで薬剤投与が実施可能である。例えば、抗補体剤による脳血管攣縮抑制効果は、ウサギ・クモ膜下出血作成の3時間後に投与を開始した場合の効果は、20分後に投与を開

始した場合に比して半減する(図4A、右)。ウサギの3時間は人時間に換算すると、およそ6~12時間であり、SAH発症後6~12時間で補体系活性化はそのピークに達すると思われる。また、PDGF-BB阻害剤の局所到達率や有効性に関しても、静脈内投与後の血液脳関門(BBB)の経時的機能残

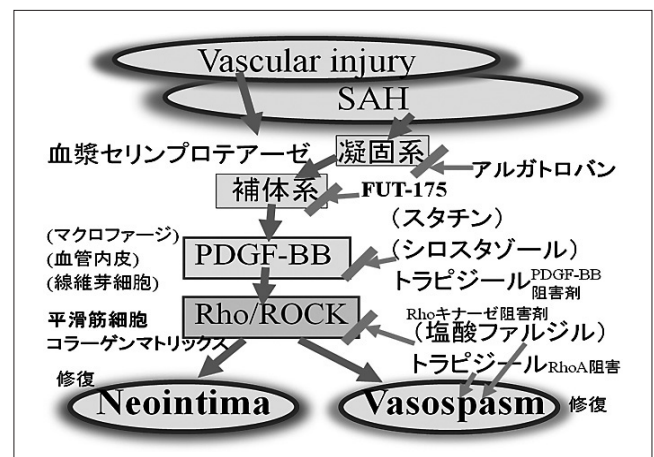


図8

クモ膜下出血、または、血管壁の傷害に起因して発動する血管修復機構とそれに対する抑制剤、または、その候補。

存率や、細胞外マトリックスへの浸透（漏出）率が不確定であり、また、血中半減期も4時間と短いため、静脈内投与の4～8時間後には脳血管攣縮が再発する可能性がある。現在、保険適応が認められている脳血管攣縮治療剤として、Rhoキナーゼ阻害剤：塩酸ファスジル（エリル<sup>®</sup>）があるが、同じくRhoキナーゼ阻害機能（平滑筋細胞の増殖抑制、収縮抑制効果）を有するスタチン系薬剤が脳血管攣縮抑制効果を有することが最近報告されている<sup>18</sup>。スタチン製剤はPDGF添加による血管平滑筋細胞の増殖を抑制することが知られている<sup>19</sup>。

また、PDGF産生抑制効果を有すると言われている抗血小板剤：cilostazol（プレタール<sup>®</sup>）<sup>17</sup>がSAH後の脳血管攣縮を抑制すると報告されている<sup>20</sup>。図8に示した各種薬剤は、ここで述べた脳血管攣縮発生機構に関与すると考えられる。ただし、投与の時期、BBB透過性の程度、生体側の炎症反応の程度、等によりそれらの効果には大きな差が出る可能性がある。多施設二重盲検臨床試験によって理想的な脳血管攣縮抑制／治療剤を開発する努力は必要であるが、それぞれの現場でも実施可能な病態進展時期に応じた多剤併用による治療への試みも、一定の治療成果を生む可能性は十分にある。

#### 【追記（H. Y.）】

抗補体剤であるFUT-175（注射用フサン<sup>®</sup>、DIC／肺炎／ショック治療薬、腎透析回路内抗凝固剤）は、1992年から1995年にかけて脳血管攣縮の予防効果に対する二重盲検前向き多施設臨床試験（統括者：菊池晴彦、参加施設：57、実施企業：鳥居薬品株式会社）が実施された。前期Ⅱ相試験（試験対象者69名）では、1日あたり40mg、80mg、160mg投与群の有効率がそれぞれ、63.6%、72.7%、28.0%であり、低用量と中用量が高用量よりも有意に優れ、H検定ではP値が0.01以下となる統計学的有意差が示された。次に行われた後期Ⅱ相試験（総括有用性解析対象者239名）では、1日あたり、0mg（プラセボ）、40mg、80mg（1日2回、4日間、間歇的静脈内）投与群の有効性が試された。その結果、それぞれ、58.8%（85例）、66.3%（80例）、68.9%（74例）の有効性であり、プラセボと治療群に有意差は認められなかった。ただし、総括有効性に関して、プラセボ群でおよそ6割（58.8%）が有効であったとの解析結果より、本来脳

血管攣縮に対する治療（対策）の必要ない“軽症例”が少なからずエントリーされていたことが明らかとなった。同臨床試験はこの時点で終了し、脳血管攣縮に対する有用性は証明されなかった。

しかしながら、同臨床試験に参加した施設の中には、その時点ですでに脳血管攣縮に対する保険適応が認められていた“オザグレル、OKY-046”（トロンボキサンA2合成酵素阻害剤、キサンボン<sup>®</sup>、カタクロット<sup>®</sup>）を全エントリー症例に使用していた施設群があり、オザグレルを併用したそれらの施設のみで解析した結果、0mg（プラセボ）、40mg、80mg投与群の有効性がそれぞれ、33.3%（30例）、62.5%（32例）、51.5%（33例）であり、Dunnettの多重比較検定により、プラセボ群と低用量群間にP値0.05以下の有意差が認められた。

すなわち、オザグレルをすでに全例に使用しており、プラセボの効果がおよそ3割程度の有効率と比較的低値であり、同臨床試験の趣旨に沿った重症SAH群をエントリーさせることができたと思われる施設群においては、FUT-175を併用することはオザグレル単独使用に比して、統計学的な有意差を持って有効であるとのことが、多施設二重盲検臨床試験の部分集団解析によって示された。以上、SAH後のオザグレル使用時において、抗補体剤FUT-175（1日40～80mg、急性期4日間、1日2回の間歇投与）の追加は、脳血管攣縮を有意に抑制すると考えられたが、“部分集団解析”であったため、目的とするFUT-175の適応拡大に結実することはなかった。

FUT-175の有効性に関して、その後Kaminogo Mらは、重症SAH患者に対して、SAH発症48時間以内にFUT-175（1日80-160mg、術後4日間のみ間歇的静注）をオザグレル（OKY-046）と併用するという、脳血管攣縮に対する多施設オープン臨床試験を実施した。その結果、FUT-175とオザグレルを併用した群（34名）では、OKY-046を単独使用した対照群（455名）に比して、脳血管攣縮の発生率が有意に低く、3ヵ月予後も改善された<sup>21</sup>〔筆者注：中～高用量（1日80-160mg）FUT-175は、補体の活性化を強く抑えるため、赤血球膜の破綻を抑制し、クモ膜下腔にある凝血塊の溶血反応を遅らせる。従って、抗補体剤を用いる場合は発症1週間頃に合併する急性水頭症を助長する可能性があり、同時期の髄液排泄機構（ドレナージ）が必須と考えられる。〕



脳血管攣縮という病態は本来、SAH患者のエントリー時点では、その後に罹患（発症）するか否かわからない“一つの合併症”であり、SAHのごとく独立した疾患ではない。しかも、症候性、あるいは、永続する神経障害を呈する症例は、全クモ膜下出血患者の3割程度、または、それ以下と言われており、さらに一過性の病態であるため、出現した神経症状は時間経過とともに改善することも多い。すなわち、エントリーそのものがSAHの程度によって選別される“発症見込み”群であり、虚血症状は時間経過と共に軽症化することもある。それら病態の特質より、脳血管攣縮に関しては、多施設臨床試験によって、例えば、3ヵ月後の予後改善効果をエンドポイントとした薬剤の有効性を証明するためには、約5,000名程度のSAH患者のエントリーが必要であろうとも言われている<sup>22)</sup>。脳血管発生率の低さ（大部分の症例では脳血管攣縮を合併せず、そのため、そもそも治療の必要がないこと）によって薬剤効果（改善率）が“薄まり”、また、虚血障害があったとしてもその自然経過中に見られる予後改善（リハビリ）効果によってさらに改善率が薄まるという、いわば、“疾患”ではなく、時には症状の緩解もあり得るひとつの“合併症”である。

脳血管攣縮の予防と治療に関しては、今後も大規模臨床試験が実施され、その解析結果として薬剤による予後改善効果が証明されることが本来的には望ましいが、SAH後の脳血管攣縮は上記のごとく、合併症に過ぎない。従って、証明すべき結果が企業努力、官学の研究者努力の限界を超えたところにある可能性があり、また、製剤固有の物質特許の期限や臨床試験への投資可能な予算規模に関する社会的制約もあり、すべての有効な薬剤が常に高いエビデンスを持って証明されるわけではない。その意味では、今後、施設オリジナルの脳血管攣縮抑制剤“カクテル（多剤併用）療法”を用いた、新たな治療法または、技術（有効なプロトコール）開発への挑戦もこれまでも増して積極的になされるべきと考える。

#### 【謝 意】

脳血管攣縮に関する基礎、ならびに臨床研究の遂行に関して、ご支援ご協力をいただいた菊池 晴彦先生（神戸市民病院機構理事長、国立循環器病研究センター名誉総長）、橋本 信夫先生（国立循環器病研究センター総長）、矢野 一郎

先生（洛和会音羽病院理事長）、米田 俊一先生（日本橋病院院長）、岡本 新一郎先生（洛和会音羽病院脳神経センター所長）、佐藤 学先生（清仁会シミズ病院ガンマナイフセンター長）、永田 泉先生（長崎大学院大学医学部脳神経外科教授）、宮本 享先生（京都大学院大学医学部脳神経外科教授）、野崎 和彦先生（滋賀医科大学脳神経外科教授）、張 志文先生（解放軍第一軍医大学付属病院脳神経外科教授）、ならびに、鳥居薬品、持田製薬にあらためて深謝致します。

本稿で紹介した国立循環器病研究センター、神経・脳外科研究室で行われた研究は、振興調整費（文部科学省）、科学基盤研究助成金（文部科学省）、循環器病研究振興財団、ヒューマンサイエンス（HS）振興財団、日中笹川財団の助成を受けました。

#### 【参考文献】

- 1) Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev* 2008; 22 (10) : 1276-1312.
- 2) Nagata I, Zhang Z, Sawada M, Hashimoto N, Kikuchi H, Yanamoto H. Systemically administered thrombin inhibitors can prevent neointimal formation and cerebral vasospasm: the possible role of thrombin and PDGF-BB in vascular pathogenesis. In: Kikuchi H, editor. *Strategic Medical Science Against Brain Attack*. Tokyo: Springer-Verlag; 2002. 234-253.
- 3) Ross R, Masuda J, Raines EW et al. Localization of PDGF-B protein in macrophages in all phases of atherogenesis. *Science* 1990; 248 (4958) : 1009-1012.
- 4) Bassett JE, Bowen-Pope DF, Takayasu M, Dacey RG, Jr. Platelet-derived growth factor does not constrict rat intracerebral arterioles in vitro. *Microvasc Res* 1988; 35: 368-373.
- 5) Miller CA, Lombard FW, Wu CT et al. Role of vascular mitogens in subarachnoid hemorrhage-associated cerebral vasculopathy. *Neurocrit Care* 2006; 5 (3) : 215-221.
- 6) Zhang Z, Nagata I, Kikuchi H, Xue J-H, Sakai N, Yanamoto H. Broad-spectrum and selective serine protease inhibitors prevent expression of platelet-

- derived growth factor-BB and cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: vasospasm caused by cisternal injection of recombinant platelet-derived growth factor-BB. *Stroke* 2001; 32 (7) : 1665-1672.
- 7) Zhang ZW, Yanamoto H, Nagata I, Miyamoto S, Nakajo Y, Xue J-H, Iihara K, Kikuchi H. Platelet-Derived Growth Factor-Induced Severe and Chronic Vasoconstriction of Cerebral Arteries: Proposed Growth Factor Explanation of Cerebral Vasospasm. *Neurosurgery* 2010; 66 (4) : 728-735.
- 8) Yanamoto H, Kikuchi H, Okamoto S. Effects of protease inhibitor and immunosuppressant on cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rabbits. *Surg Neurol* 1994; 42 (5) : 382-387.
- 9) Yanamoto H, Kikuchi H, Ishikawa J, Shimizu Y, Sato M, Okamoto S, Matsumoto M, Tokuriki Y, Matsumoto K, Nakamura M. Intravenous FUT-175 inhibits complement activation in the cerebrospinal fluid and vasospasm-related delayed ischemic neurological deficit following subarachnoid hemorrhage. *Cerebral Vasospasm*. Edmonton and Jasper: Elsevier Science Publishers B.V. ; 1993. 431-434.
- 10) Yanamoto H, Kikuchi H, Okamoto S, Nozaki K. Cerebral vasospasm caused by cisternal injection of polystyrene latex beads in rabbits is inhibited by a serine protease inhibitor. *Surg Neurol* 1994; 42 (5) : 374-381.
- 11) Mack WJ, Ducruet AF, Hickman ZL et al. Early plasma complement C3a levels correlate with functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2007; 61 (2) : 255-260.
- 12) Gaetani P, Tancioni F, Grignani G et al. Platelet derived growth factor and subarachnoid haemorrhage: a study on cisternal cerebrospinal fluid. *Acta Neurochir (Wien)* 1997; 139 (4) : 319-324.
- 13) Maeda Y, Hirano K, Hirano M et al. Enhanced contractile response of the basilar artery to platelet-derived growth factor in subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2009; 40 (2) : 591-596.
- 14) Kamiyama M, Utsunomiya K, Taniguchi K et al. Contribution of Rho A and Rho kinase to platelet-derived growth factor-BB-induced proliferation of vascular smooth muscle cells. *J Atheroscler Thromb* 2003; 10 (2) : 117-123.
- 15) Iwasa K, Bemanke DH, Smith RR, Yamamoto Y. Nonmuscle arterial constriction after subarachnoid hemorrhage: role of growth factors derived from platelets. *Neurosurgery* 1993; 32 (4) : 619-624.
- 16) Sugawara T, Ayer R, Zhang JH. Role of statins in cerebral vasospasm. *Acta Neurochir Suppl* 2008; 104: 287-290.
- 17) Ito H, Fukunaga M, Suzuki H et al. Effect of cilostazol on delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rats: evaluation using black blood magnetic resonance imaging. *Neurobiol Dis* 2008; 32 (1) : 157-161.
- 18) Trimble JL, Kockler DR. Statin treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Pharmacother* 2007; 41 (12) : 2019-2023.
- 19) Ikeda T, Nakamura K, Akagi S et al. Inhibitory effects of simvastatin on platelet-derived growth factor signaling in pulmonary artery smooth muscle cells from patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 55 (1) : 39-48.
- 20) Mizutani M, Okuda Y, Yamashita K. Effect of cilostazol on the production of platelet-derived growth factor in cultured human vascular endothelial cells. *Biochem Mol Med* 1996; 57 (2) : 156-158.
- 21) Kaminogo M, Yonekura M, Onizuka M, Yasunaga A, Shibata S. Combination of serine protease inhibitor FUT-175 and thromboxane synthetase inhibitor OKY-046 decreases cerebral vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1998; 38 (11) : 704-709.
- 22) Kreiter KT, Mayer SA, Howard G et al. Sample size estimates for clinical trials of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2009; 40 (7) : 2362-2367.