

Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage

Fraticeilli AT, Cholley BP, Losser MR,
Maurice JS, Payen D

Stroke 39 : 893-898, 2008

ミルリノンには, phosphodiesterase (PDE) 阻害剤として血管拡張作用と陽性変力作用がある。本論文では, くも膜下出血 (SAH) 後の脳血管攣縮に対する治療におけるミルリノンの効果につき, prospective に検討を加えている。対象は, 2002 年 2 月～2004 年 4 月に, 血管内手術により脳動脈瘤塞栓術を施行後, 血管撮影にて 40% 以上の血管攣縮を確認した 22 症例である。血管攣縮領域にミルリノンを動注後, day14 まで持続的に静脈内投与を施行した。合計 34 回のミルリノン動注により血管径が平均 53% 拡大した。ミルリノン動注後 48 時間以内に, 脳血管攣縮の再発が 5 症例 (23%) において血管撮影で確認され, 5 症例中 2 例は再度ミルリノンの動注にて改善したが, 残り 3 症例ではバルーンによる血管拡張術を要した。Mortality は脳

虚血による 2 症例 (9%) で, 12～18 カ月後の成績は, 追跡調査から脱落した 2 症例以外は, mRS 0.8～1.0, Barthel index 100 と良好であった。以上より, 著者らは, ミルリノンの SAH 後の脳血管攣縮に対する有効性と安全性, ならびに今後の大規模な randomized トライアルの必要性を報告した。

【コメント】本論文は, 各種心不全の治療に広く用いられているミルリノンの脳血管攣縮に対する効果に関する報告である。今までに, 脳血管攣縮に対する治療法としては, triple H (hypertensive, hypervolemic, hemodilutional), バルーンによる血管拡張術, papaverine や Ca 拮抗剤の動注などが報告されているが, 経口の nimodipine のみ metaanalysis での有効性が報告されている。Arakawa らによって, 既にミルリノンの脳血管攣縮に対する有効性が症例報告されているが, 本論文では, prospective な臨床研究での有効性と安全性を報告している。しかし, コントロール群との比較が検討されていない点が残念である。近年, Rho kinase inhibitor である塩酸ファスジルの登場にて, SAH 後の治療成績が改善されたが, ミルリノン併用による, さらなる治療効果の向上が大きいと期待される場所である。

Involvement of mitogen-activated protein kinase signaling in growth and rupture of human intracranial aneurysms

Laaksmo E, Tulamo R, Baumann M, Dashti R,
Hernesniemi J, Juvela S, Niemelä M, Laakso A

Stroke 39 : 886-892, 2008

MAPK (mitogen-activated protein kinase) は, さまざまな疾患における血管壁リモデリングに関与していることが報告されているが, 頭蓋内脳動脈瘤の発生における役割については, いまだ解明されていない。本論文では, MAPK に属する JNK, p38, ERK の発現について術中採取した動脈瘤壁を用いて検討した。未破裂脳動脈瘤 (n = 12) ならびに破裂脳動脈瘤 (n = 12) を対象とし, JNK, p38, ERK の発現部位を蛍光染色で, また, それぞれの総蛋白発現量とリン酸化蛋白量を Western blot で検討した。リン酸化 JNK, p38 ならびに ERK は, 脳血管平滑筋層を中心に発現が認められ, 未破裂と破裂脳動脈瘤において発現パターンの違いは認められなかった。p54JNK のリン酸化の割合は, 破裂脳動脈瘤においては未破裂脳動脈瘤と比べ 1.5 倍も有意な増大を認め, また, 動脈瘤の大きさとも有意な

相関関係があった。p38 のリン酸化の割合も, 動脈瘤の大きさと相関関係が認められたが, 一方, ERK においては明らかな関係は認められなかった。JNK シグナル下流の c-Jun ならびにリン酸化 c-Jun の発現に関しても, p54JNK と相関があった。血管壁の退行変性に関わる matrix metalloproteinase (MMP)-9 の発現も, 破裂脳動脈瘤においては 4.3 倍増加しており, 未破裂脳動脈瘤における p54JNK のリン酸化の割合と相関関係を認めた。以上のことから, 筆者らは, JNK と p38 の発現ならびに活性化が, 脳動脈瘤の増大ならびに破裂と関係する可能性が示唆されたと報告している。

【コメント】JNK が腹部大動脈瘤の発生に関与し, c-Jun と MMP が動脈壁の退行変性に関与していることは既に報告されているが, 本論文によって, 脳動脈瘤の発生や増大過程においても炎症性サイトカインやストレスにより活性化される JNK と p38 シグナル系の関与が強く示唆された。一方, くも膜下出血後の脳血管攣縮の発生にもこれら 3 種類の MAPK の関与が既に報告されている。血管リモデリングは, シグナル伝達異常疾患としてとらえることも可能であり, これらのシグナル伝達系を標的とした治療法の確立が待たれる場所である。

(大須賀浩二 愛知医科大学脳神経外科)