

2019  
Dec  
特別号

# Newsletter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

## 脊髄損傷治療薬としての新たなトラネキサム酸の可能性

自治医科大学整形外科科学講座（白石康幸病院助教、木村 敦准教授、竹下克志教授）、病態生化学部門（大森司教授）の研究グループは、マウス脊髄損傷の急性期にトラネキサム酸投与により線溶系を抑制することが機能予後改善につながることを明らかにしました。本研究は日常診療で広く使用されているトラネキサム酸が脊髄損傷の初期治療として有用である可能性を示唆するものであり、その研究成果が英文専門誌のScientific Reports（オンライン版）に掲載されました。

論文：Shiraishi Y, Kimura A, Matsuo O, Sakata Y, Takeshita K, Ohmori T.  
Short-term inhibition of fibrinolytic system restores locomotor function after spinal cord injury in mice.  
Sci Rep. 9:16024, 2019. doi: 10.1038/s41598-019-52621-8.

### Q1. 脊髄損傷とはどのような疾患ですか？

脊髄損傷は交通外傷、高所からの転落、転倒等によって脊椎に脱臼や骨折が生じた結果、脊髄に外力が加わって発生します。日本国内の年間発生率は人口100万人あたり約40名で、慢性期の患者さんが約10万人いると言われております。日本における脊髄損傷の特徴としては、退行変性に伴う脊柱管狭窄を有する高齢者が、転倒などの比較的軽微な外力で脊髄損傷を受傷するケースが多いことです。

### Q2. 脊髄損傷後の二次損傷とは？

脊髄損傷の病態は1次損傷と2次損傷に大きく分けることができます。1次損傷は損傷の瞬間に加わる外力によって脊髄組織が断裂する過程を指し、外力の大きさによって損傷の程度が規定されます。2次損傷は断裂組織で発生する炎症や出血によって、周囲の組織損傷が数日間にわたって拡大する過程を指します。

### Q3. 脊髄損傷を治療することは可能でしょうか？

脊髄は発生過程で様々な形態変化や神経細胞の移動によって完成する極めて精密な神経ネットワークです。一旦完成した神経回路の修復能力は極めて限られており、完全損傷例においては実用的な運動機能を獲得することは困難です。しかし脊髄損傷の多くは不全損傷であるため、2次損傷を抑制して残存組織を保護した上で、亜急性期以降に神経再生を促進する介入を行うことで、機能を向上させることは可能と考えられます。

### Q4. 今回どのような研究成果が得られたのですか？

本研究では脊髄損傷後の2次損傷のメカニズムとして、損傷部に発生する出血とこれを分解する線溶系（図1）の働きに着目しました。まず線溶系の中核をなすプラスミノゲンのノックアウトマウスにおいて胸髄損傷モデルを作成すると、損傷後3日から7日の後肢運動機能が野生型よりも有意に良好であったものの、損傷後2週以降は差がなくなることが分かりました。この結果から、線溶系が脊髄損傷の急性期には機能回復に負の作用を、それ以降は正の作用を与えるとの仮説を立て、野生型脊髄損傷マウスにプラスミンの阻害剤であるトラネキサム酸を投与する実験を行いました。

トラネキサム酸投与群を、1. 直後に急速静注1回、2. 急速静注後に内服3日間、3. 急速静注後に内服28日間の3群に分けますと、静注後に内服3日間の群だけが損傷後28日目の運動機能が対照群に比較して有意に向上することが分かりました。その作用機序としては、トラネキサム酸投与によって損傷後1日目の脊

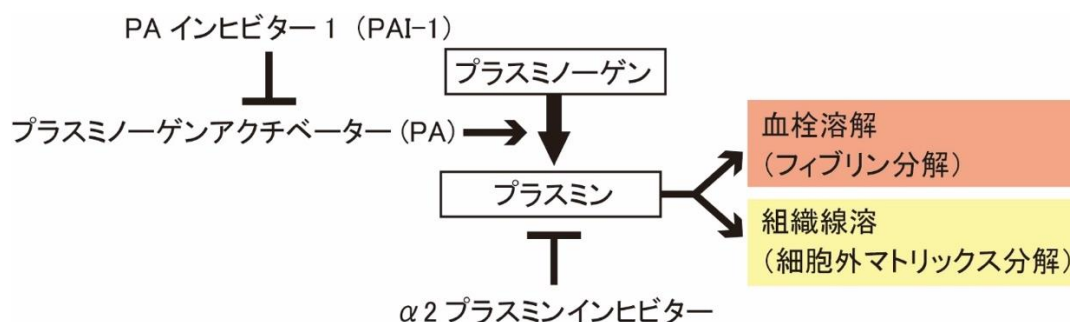
髄内出血量と血管透過性が減少し、TNF- $\alpha$ 、CXCL-10などの炎症性サイトカインの発現が減少することが確認されました。また損傷後7日以降にトラネキサム酸が機能回復を抑制するメカニズムとしては、MMP-2、MMP-9を含むtissue remodeling機構が抑制されることを確認しました。

以上の結果は脊髄損傷に対するトラネキサム酸の効果が、発症からの時間によって正にも負にも作用する二面性を持つことを示唆しております。トラネキサム酸が治療効果を発揮するには、その投与量や投与時期を最適化する重要と考えられます。

## Q5. 今後はどのような展開が期待されますか？

トラネキサム酸は豊富な臨床データがあり、安全な上に安価である利点があります。大規模なランダム化臨床試験も数多く実施されており、2010年にLancetに掲載された論文では、出血を伴う多発外傷患者に3時間以内に投与することで死亡率が有意に減少したことが報告されました（CRASH-2 trial）。また頭部外傷患者における同様の試験結果がつい最近公表され、頭部外傷でも3時間以内の投与が死亡率を減少させたことが報告されております（CRASH-3 trial）。これらの試験の主要評価項目は死亡率ですが、今後脊髄損傷に関しても残存する機能障害に主眼を置いた研究が期待されます。

### 図1. 線溶系



【発行】 自治医科大学大学院医学研究科広報委員会  
自治医科大学地域医療オープン・ラボ