

LDL コレステロールの実用基準分析法を開発

櫻林郁之介

Sakurabayashi Ikunosuke

自治医科大学附属大宮センター臨床検査部教授

動脈硬化性疾患のリスクファクターとして、LDLコレステロール (LDL-C)、いわゆる悪玉コレステロールは、総コレステロールとともに重要視されてきた。近年までLDL-Cは計算式を用いて間接的に算出していたが、日本のメーカーが試薬を開発し、自動分析装置により直接LDL-Cが測定できるようになった。その後、他の会社も追随したので、世界で数社の測定キットが使用されている。

●求められる簡便な実用基準分析法

LDL-C測定において自動分析装置が利用可能になったことは臨床検査を行う者にとっては福音ではあるものの、採用した測定キットによってLDL-C測定値が異なるという報告も散見される。そのため、測定値を標準化する実用基準分析法 (reference method) の必要性が浮上してきた。米国においては、CDC (疾病対策予防センター) のLDL-C測定法が、NCEP (National Cholesterol Education Program) のLDL-C測定値の判定基準として使用されている。あるいは、CDCが組織するCRMLN (Cholesterol Reference Method Laboratory Network) では、試薬などのメーカー向けの実用基準分析法として、Beta-Quantification (BQ) 法がある。しかし、これら2法で高精度を得るためには技術、労力や特別な器具・試薬を必要とし、一般の検査室には適さない。そこで、日本臨床検査医学会の標準委員会脂質・リポ蛋白ワーキンググループ、福祉・医療技術振興会などが中心となって、実用的な基準分析法の開発を行った。福祉・医療技術振興会は、私が責任者を務める非営利団体で、大阪府立健康科学センター脂質基準分析室の中村雅一氏も所属している。これまで種々な標準物質などの研究・開発に取り組んできた。

●LDL-Cのもつ測定の困難さ

私たちは数年前にもHDLコレステロールの実用基準分

析法を開発した。しかし残念ながら、米国にその必要性を認めさせることが出来ず、臨床検査医学領域で著名な雑誌 *Clinical Chemistry* に論文が掲載されなかった。今回のLDL-Cの測定法に関する論文は、ぜひとも採用されることを願っている。

LDL-Cの測定で難しいのは、方法論ではなくて、純粋にLDL-Cに限って測るのか、それとも異常なLDL-Cも一緒に含めるのかという問題である。私たちの目的は動脈硬化を促進する因子を求めることであるが、動脈硬化を促進するような異常なLDL-Cも測定するかどうかで、研究者の意見が分かれる。そのあたりで、私たちの論文が掲載されるかどうか、決まってくるであろう。また、日常的に使用可能な実用基準分析法の必要性を、米国が理解するかどうかということにもかかっている。

朗報といえば、沈殿法に使用する非常に質の高い試薬が完成しつつあり、米国が関心をもっていることである。さらにコレステロールの一般的な測定系は酵素法であるが、最近、日本人が精度の高い酵素法を開発し、*Clinical Chemistry* に論文が採用された。私たちはその方法をLDL-C測定にも踏襲している。私たちが現在使用している質の高い沈殿剤、そして精度の高いLDL-Cの測定系の2つがうまく一緒になれば、良い結果が出ると考えている。

臨床検査値のなかでも脂質は重要な意味をもつ。その事実是一般の人々にもかなり浸透していて、自分のコレステロール値を知らない人はほとんどいない。動脈硬化性疾患のみならず、他の疾患に対する影響も解明されつつある。例えば総コレステロール値が160mg/dL未満の65歳以上の高齢者は、精神神経疾患にかかりやすいという、東京都老人総合研究所のデータも出ている。標準化された脂質測定値を使用した研究成果が期待されている。

長期間の健診結果を比較するには 標準化と精度維持が重要

中村治雄

Nakamura Haruo

三越厚生事業団常務理事・防衛医科大学校名誉教授

私たちはこの2004年5月、コレステロール値の変動、および脳卒中あるいは心臓病の発症率について、薬物治療の有無による差を検討するための、約8,000例を対象にしたメグスタディを終了した。この一部の結果を英文誌に投稿したところ、参加施設は脂質の標準化を行ったかという問い合わせがあった。われわれはきちんと標準化を受け1施設で集中測定していたので、問題はなかった。

●日常診療と標準化

私が常務理事を務める三越厚生事業団の三越診療所は約4年前、防衛医科大学校から移ってきた時点で、大阪府立健康科学センター脂質基準分析室に依頼し、脂質の標準化を受けた。診療所レベルの検査室で認証を受けているのは、全国で1,500程度と聞いている。

当施設では、患者さんが紹介されてきた場合、紹介状に脂質の検査結果が添付されていたとしても、インフォームドコンセントを行ったうえで再検査を実施している。脂質値を改めて測定すると、薬物治療が必要だといわれていた患者さんでも経過観察だけでよい場合や、その逆のケースなど、紹介先の結果と食い違うことが少なくない。脂質の真の値を知るために、必ず当施設の測定結果を重視している。

ひとりの患者さんを同一施設内で長期間診療する場合など、日常診療では標準化を受けていなくてもあまり不都合は感じない。しかし、薬物治療を行うかどうかの判断では、標準化を受けていない施設では患者さんに不利益が生じるかもしれない。

一般の実地医家は診療所内に検査室を設置していることは極めて少なく、(株)エスアールエルや(株)ビー・エム・エルなど、一般の臨床検査会社に依頼することが多いと思う。臨床検査会社は当然標準化を受けているから、まず問題はないといえる。

●標準化と精度維持が重要

当診療所は標準化を受けた時点では、臨床検査結果の精度の確保という面でそれほど困難さを感じなかった。しかし、その精度を維持することに、かなり労力が必要であった。なぜなら、年2回、同様の検査を受け合格しなくてはならないからである。特に分析機器のメーカーを変更した際には、その時点で合格するかどうか、少々不安があった。検査技師が検体を同様に測定したとしても試薬や測定機器が異なれば、違う結果が出る可能性も否定できなかったからである。ドイツのメーカーだったが、そのメーカーでも初めてのことで、無事認証されたことを安堵した。

健康診断・人間ドックなどでは、脂質の標準化への配慮より、測定の効率性や原価を優先しがちである。正直なところ、より測定単価の低いものへと傾きがちだ。同一施設あるいは多施設にかかわらず、長期にわたる健診結果を比較する際に、標準化を受けていないと、その個人の脂質値の変動か、精度維持がなされていないがための差なのか、見分けがつかない。ただ測定していればフォローできるというわけではなく、他年度とも比較できるように、標準化と精度維持は実施されている必要がある。

臨床検査会社や健診センターなどは、脂質の標準化を受けているという事実が、ある意味で付加価値になるので問題はないが、大学附属病院など、本来きちんと標準化されるべき研究施設が受けていないという印象がある。私が防衛医科大学校に勤務していた時に行った埼玉県内の調査では、測定値にかなりのバラツキがあった。薬物治療の開始時期や治療効果の判断では、標準化されていることが不可欠だ。今春、「週刊朝日」で話題になった基準値などの設定には、特に重要である。

Role of Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 (LOX-1) in Adenosine Diphosphate-Activated Platelet Adhesion to Human Brain Microvascular Endothelial Cells Under Flow In Vitro

NORIO TANAHASHI¹, YOSHIAKI ITOH¹, HIDEKI SATOH¹, TAKATO ABE¹,
HIDETAKA TAKEDA¹, MINORU TOMITA¹, and TATSUYA SAWAMURA²

Key words. Platelet adhesion, Human brain microvascular endothelial cell, Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, Video-enhanced contrast microscopy, Adenosine diphosphate

Introduction

We previously observed that activated platelets adhered to human brain microvascular endothelial cells (HBEC) under flow in vitro using video enhanced contrast (VEC) microscopy [1], and we showed that a platelet glycoprotein (GP)IIb/IIIa antagonist ameliorated platelet adhesion to HBEC [2]. The molecular mechanism of platelet adhesion to endothelial cells is still not fully clarified. Recently, lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) was identified in endothelial cells [3] and platelets [4]. It was also found that negative phospholipids exposed at the surface of platelets on activation are epitopes of LOX-1 [5], and LOX-1 could work as an adhesion molecule for platelets. The purpose of the present study was to examine the role of LOX-1 in platelet adhesion to HBEC.

¹Department of Neurology, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

²National Cardiovascular Center Research Institute, Suita, Osaka 565-8566, Japan

Methods

Human brain microvascular endothelial cells in the third passage were purchased (Applied Cell Biology Research Institute, USA). They were cultured with medium (HuMedia-EG, Kurabo, Japan) and at the end of the fourth passage, the cells were disseminated at a concentration of 5000 cells/cm² on glass slides coated with collagen. After 5–7 days, when the cells were confluent, they were used for the experiment. Platelet-rich plasma (PRP) and platelet-poor plasma (PPP) were prepared from venous blood from normal adult volunteers. Platelet-rich plasma was diluted with PPP to give a final concentration of 300 000/μl. To evaluate platelet adhesion at high magnification, we employed a VEC microscopy system, which consisted of an inverted Nomarski microscope (Axiovert 135, Carl Zeiss, Germany), objective lenses for differential interference contrast, insertion lenses, and a halogen lamp. For image analysis, a charge-coupled device (CCD) camera (C3077, Hamamatsu Photonics, Japan), an image analyzer (Argus-10, Hamamatsu Photonics), and an S-VHS video recorder were used. This VEC microscopy system enabled us to observe cells on a slide glass at a maximum magnification of ×12 000. On the microscope stage, a slide glass with endothelial cells in an observation chamber was mounted. Perfusate was pumped from one end to fill the chamber. The drainage was collected from the other end, so that perfusate flowed over the endothelial cells at a constant rate. To quantify the degree of platelet adhesion to HBEC, the number of adhering platelets in a field 30 μm in length and breadth was counted. One hundred consecutive fields (10 × 10) were counted and the average number was calculated. In the case of platelet clusters, only the superficial platelets were counted. A large mass of more than 100 platelets was counted as 100 platelets. In the control group ($n = 7$), HBECs were cultured on a coverglass and put in the observation chamber for VEC microscopy. Then, PRP was superfused with an infusion pump at a low shear rate (10/s) for 30 min and washed out. Interaction between platelets and endothelial cells was observed by VEC microscopy and the number of platelets that adhered to HBEC was calculated. In the adenosine diphosphate (ADP) group ($n = 7$), PRP with ADP (2 μM) was superfused for 30 min and platelet adhesion to HBEC was observed. In the anti-LOX-1 group ($n = 5$), PRP with ADP (2 μM) plus JTX92 (10 μg/ml; antihuman LOX-1 antibody) was superfused for 30 min and platelet adhesion to HBEC was observed.

Results

In the control group, platelet adhesion to HBEC was rarely seen. However, ADP-stimulated platelets adhered to HBEC (Fig. 1). As shown in Fig. 2, anti-human LOX-1 antibody inhibited adhesion of ADP-activated platelets to

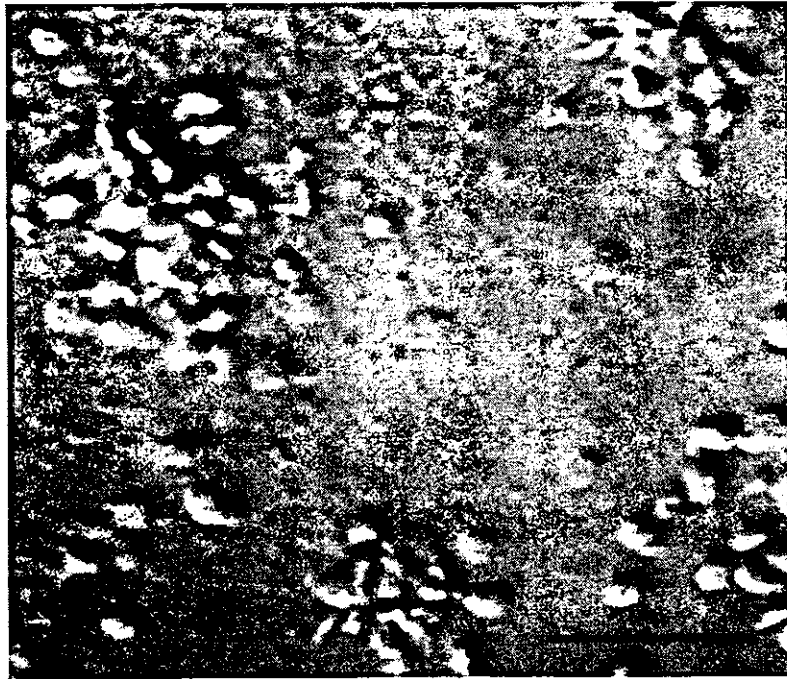


FIG. 1. The adhesion of platelets on HBEC was clearly seen in the adenosine diphosphate (ADP) group. Microaggregates of platelets were also seen. Scale bar = 10 μ m

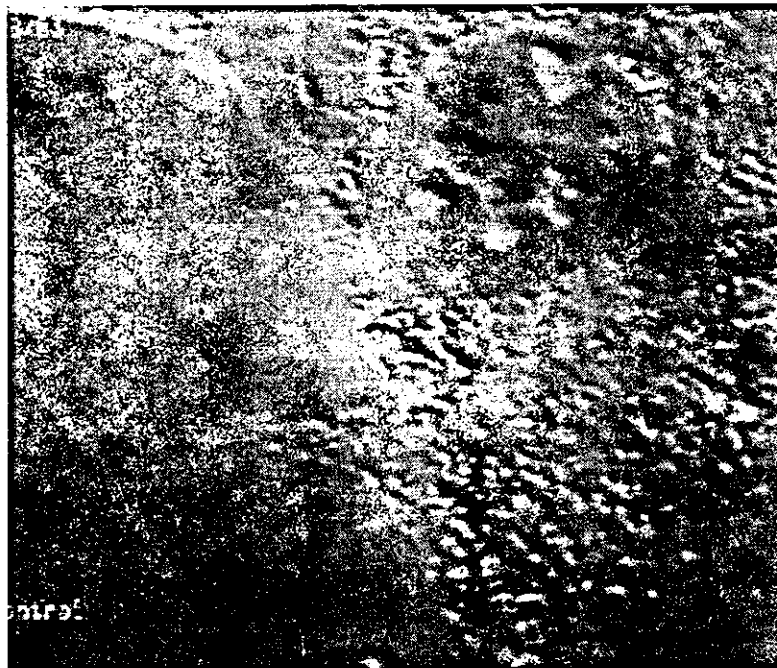


FIG. 2. Platelet adhesion was rarely seen in the anti-LOX-1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1) antibody group. Scale bar = 10 μ m

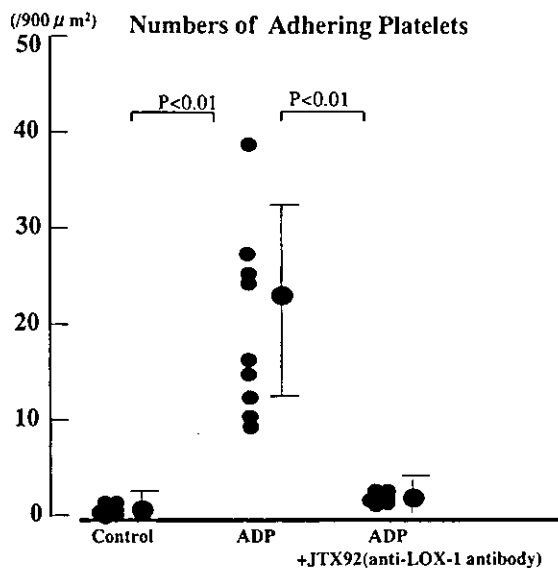


FIG. 3. Number of platelets adhering to endothelial cells after washout in each group. The average numbers of adhering platelets in the anti-LOX-1 antibody group was significantly ($P < 0.01$ by Student's *t*-test) smaller than in the ADP group

HBEC. Figure 3 shows a comparison of the number of adhering platelets among groups. The average number of platelets adhering and aggregating to endothelial cells was $0.3 \pm 0.6/900 \mu\text{m}^2$ in the control group, $22.3 \pm 10.4/900 \mu\text{m}^2$ in the ADP group ($P < 0.01$ vs control group), and $1.8 \pm 2.5/900 \mu\text{m}^2$ in the antihuman LOX-1 antibody group ($P < 0.01$ vs ADP group).

Discussion

The present study showed that LOX-1 is closely related to the molecular mechanism of activated platelet adhesion to HBEC under flow in vitro, and might work as an adhesion molecule for platelets. We previously reported that GPIIb/IIIa receptor and P-selectin play important roles in platelet adhesion to HBEC [2,6]. We consider LOX-1 might be a third mechanism for activated platelet adhesion to HBEC under flow. Upon activation, platelets could adhere to HBEC through GPIIb/IIIa receptor, P-selectin or LOX-1. Kakutani et al [5] verified that negatively charged phospholipids exposed on the surface of activated platelets are epitopes for LOX-1, and Shimaoka et al [7] found that LOX-1 supports cell adhesion to fibronectin in an integrin-independent manner. We need further studies to clarify in detail the role of LOX-1 in the molecular mechanisms of activated platelet adhesion to HBEC. Antihuman LOX-1 antibody significantly reduced activated platelet adhesion to HBEC at a low-flow state in vitro, indicating that LOX-1 plays an important role in activated platelet adhesion to HBEC.

References

1. Tanahashi N, Fukuuchi Y, Tomita M, et al (1999) Platelet adhesion to human brain microvascular endothelial cells in vitro. Observation with video-enhanced contrast microscopy. *Neurosci Lett* 274:199–202
2. Tanahashi N, Fukuuchi Y, Tomita M, et al (2001) Adhesion of adenosine diphosphate-activated platelets to human brain microvascular endothelial cells under flow in vitro is mediated via GPIIb/IIIa. *Neurosci Lett* 301:33–36
3. Sawamura T, Kume N, Aoyama T, et al (1997) An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature* 386:73–77
4. Chen M, Kakutani M, Naruko T, et al (2001) Activation-dependent surface expression of LOX-1 in human platelets. *Biochem Biophys Res Commun* 282:153–158
5. Kakutani M, Masaki T, Sawamura T (2000) A platelet-endothelium interaction mediated by lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:360–364
6. Abe T, Tanahashi N, Satoh H, et al (2001) Role of P-selectin in the adhesion of adenosine diphosphate-activated platelets to human brain microvascular endothelial cells under in vitro flow condition. In: Tsuchiya M, Asano M, Kajiyama F (eds) *Microcirculation annual 2001*. Nihon-Igakukan, pp 83–84
7. Shimaoka T, Kume N, Minami M, et al (2001) Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) supports cell adhesion to fibronectin. *FEBS Lett* 504:65–68

1章 総論

出血性脳血管障害と合併疾患

高血圧や糖尿病は脳卒中発症の危険因子であるとされている。また、その既往の有無にかかわらず、脳卒中の急性期には血圧や血糖が上昇していることが多く、予後不良因子となる可能性が指摘されている。同様に、疾病や薬剤による凝固異常症も脳卒中の危険因子となり、その合併は予後を悪化させる可能性が高いと考えられている。

本項では、脳卒中のうち、とくに出血性脳血管障害急性期におけるこれらの合併疾患について、その対処法を中心に述べる。

高血圧および血圧コントロール

出血性脳血管障害急性期の高血圧
および血圧コントロール

高血圧は脳卒中発症の最大の危険因子である¹⁾。脳出血では120～139/80～89 mmHgのレベルから有意な危険因子となると報告されている²⁾。一方、脳卒中の急性期、とくに出血性脳血管障害では高血圧の有無にかかわらず血圧が上昇することが多い。その要因としては、ストレスに対する交感神経系の亢進、頭蓋内圧亢進における昇圧中枢の刺激などが考えられている³⁾。

脳出血では急性期の血腫増大、くも膜下出血では急性期の脳動脈瘤の再破裂に血圧が関与している可能性があり、急性期の血圧コントロールはきわめて重要である。その一方で、くも膜下出血を除く脳卒中においては、血圧が高いほど発症早期の症状進行率が少ないとの報告もある⁴⁾。脳卒中においては脳循環の自動調節能が障害されることが知られており、過度の降圧は病態の悪化を招くことがあるため、注意を要する。

脳出血急性期の血圧コントロール

AHA (American Heart Association) の Stroke Council の特別委員会による脳出血治療ガイドラ

イン⁵⁾によると、収縮期血圧230 mmHg以上または拡張期血圧140 mmHg以上でニトロプルシドの静注、収縮期血圧180～230 mmHgまたは拡張期血圧105～140 mmHgあるいは平均動脈圧130 mmHg以上でニトロプルシド以外の降圧薬静注を推奨している。しかし、前述のように過度の降圧は脳灌流圧低下を招くおそれがあるため、ICP (intracranial pressure) モニターにより脳灌流圧が測定できる場合は、これを70 mmHg以上に維持すべきであると推奨している。また、収縮期血圧が90 mmHg以下では昇圧をすべきであるとしている。わが国においては、今のところ明確な基準はないが、脳出血による血腫の増大は発症6時間以内に多いので、この時期においては積極的に収縮期血圧が160 mmHg以下になるよう降圧し、その後は160～180 mmHg以下を目安にコントロールすべきとの意見が多い^{3,6-8)}。

降圧方法については、少なくとも発症6時間以内は、次に述べるくも膜下出血の場合と同様に、静脈からの降圧薬の持続投与により厳重に行い、その後は症例に応じて内服薬に切り替えていくのが望ましいと思われる。すでに血圧が安定している場合は、頭蓋内圧上昇の一因である脳浮腫の除去、呼吸管理による低酸素血症や高炭酸ガス血症の是正、尿閉や便秘の改善、そのほか各種ストレスの除去に努め、急な血圧の変動をきたさないよう注意する³⁾。

くも膜下出血急性期の
血圧コントロール

脳動脈瘤の再破裂はくも膜下出血における最大の予後不良因子であり、発症早期、とくに発症24時間以内に多い^{9,10)}。急性期の再破裂は重症例、脳室内出血、脳内出血、水頭症を伴う例、収縮期血圧200 mmHg以上の血圧上昇を伴う例に多くみられる。したがって、血圧上昇を伴う例ではすみやかに十分な降圧を行うべきである。血圧をどのくらいまで下げればよいかについては明確な基準は定められていないが、脳出血の場合と同程度、あるいはそれ以上の収縮期血圧140 mmHg以下に

は維持する必要があると思われる。ただし、重症例においては著しい頭蓋内圧亢進を伴うことが多く、過度の降圧は脳灌流圧の低下を招く可能性があり注意が必要である¹¹⁾。

1994年に作成されたAHAのガイドラインによると、降圧薬単独では脳動脈瘤の再破裂予防が可能か否かは実証性に乏しく、血圧の絶対値よりもむしろ血圧の変動のほうが再破裂に関与している可能性があるとしている¹²⁾。したがって、降圧薬は血圧をモニターしながら静脈から持続投与するのが望ましいと思われる。薬剤としてはカルシウム拮抗薬のニカルジピン(原液を微量注入器で1~6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$)やジルチアゼム(5~15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$)が用いられることが多い。ニカルジピンでは顔面紅潮、顔面紅潮、静脈炎、ジルチアゼムでは洞性徐脈、房室ブロック(II度以上の房室ブロックでは使用禁忌)を生じることがあるため注意が必要である¹³⁾。

脳動脈瘤に対して手術的処置が終了した後は、基本的には降圧は不要であり、むしろ脳血管攣縮による脳梗塞予防のため血圧をやや高めに維持することが多い。

糖尿病および血糖コントロール

出血性脳血管障害急性期の糖尿病 および血糖コントロール

糖尿病患者に生じる脳卒中の多くは脳梗塞である。糖尿病は単独でも脳梗塞発症のリスクを約3倍高めるとされる¹⁴⁾。しかし、脳出血あるいはくも膜下出血に高血糖あるいは糖尿病を合併することもまれではない。糖尿病の有無にかかわらず、脳卒中発症時には一般に血糖は上昇することが多いが、これはストレスと運動量の低下によるインスリンの作用不全が生じるためと考えられている。

入院時の血糖が高いほど身体および生命予後が悪いとの報告が散見されるが、急性期にこれを厳格にコントロールすることが脳卒中の予後を改善するか否かは今後検討されるべき課題である¹⁵⁻¹⁹⁾。しかし、300mg/dL以上のような著しい高血糖は、浸透圧利尿による脱水を生じさせ、好中球機能を低下させるために肺炎を併発しやすくする可能性もあるので、急性期においてはインスリンを用いて150~200mg/dL程度にコントロールすること

が推奨される²⁰⁾。一方、低血糖も脳組織障害を拡大する可能性があり、血糖コントロールは慎重に行う必要がある。

輸液は高浸透圧性昏睡を生じる可能性があるため、一般には等張液を用いる。高濃度の経管栄養を行う際も、通常よりも注入速度を遅くするなどの工夫が必要となる。

また、脳浮腫に対する治療として一般にグリセロールがよく用いられるが、グリセロールは5%の果糖を含んでいるので血糖を上昇させる可能性があることに留意すべきである。

糖尿病の合併症の評価・対策

糖尿病性腎症

糖尿病性腎症がある場合は、脱水、造影剤、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)の使用により腎機能が悪化する場合がある。とくに3D-CTAや血管内治療も含めた脳血管撮影など比較的大量の造影剤を使用する場合は、十分な輸液を行っておく必要がある。

糖尿病性網膜症

脳動脈瘤の頸部クリッピングや脳血管撮影の合併症として、まれに視力低下あるいは失明状態となることがあり、鑑別のため入院時に網膜症の状態を把握しておくことが望ましい。

頸動脈の動脈硬化

出血性脳血管障害であっても、糖尿病合併例では頸動脈の高度の動脈硬化性病変を伴う場合がある。とくに高度の狭窄あるいは閉塞病変では、過度の降圧、脱水は閉塞性血管障害を誘発する可能性があり、頸動脈エコーによる評価を行っておくことが望ましい。

凝固異常症および 抗血小板・抗凝固療法

出血性脳血管障害と血液凝固異常症

脳出血の原因となる血小板や凝固・線溶系に異

表1 脳出血の原因となる血液疾患

血小板の減少	機能低下	凝固・線溶系の異常
再生不良性貧血		血友病A, B
骨髄増殖性疾患		von Willebrand病
白血病		播種性血管内凝固症候群
特発性血小板減少性紫斑病		ビタミンK欠乏症
血栓性血小板減少性紫斑病		
播種性血管内凝固症候群		
薬剤性		

(ト部費夫, 神経内科ハンドブック, 2002, p. 561²¹⁾)

常をきたす主な疾患を表1にまとめた²¹⁾。このような場合は緊急の血小板や凝固因子の補充も含め、原因となる疾患に対する治療によって止血機能をできるだけ維持しながら脳出血に対処していくのが基本である。

出血性脳血管障害と 抗血小板・抗凝固療法

虚血性脳血管障害の一次あるいは二次予防を目的として、抗血小板薬投与あるいは抗凝固薬投与が有効であることが大規模臨床試験により明らかにされ、広く用いられるようになってきている。したがって、抗血小板・抗凝固療法中に出血性脳血管障害を発症する症例に遭遇する機会も必然的に増えている。

以下に抗血小板・抗凝固療法の虚血性脳血管障害に対する有効性、出血性脳血管障害の発症の頻度、重症度および予後との関係、最後にその対処法について述べる。

抗血小板・抗凝固療法の

虚血性脳血管障害に対する有効性と 出血性脳血管障害の合併

●出血性脳血管障害と抗血小板療法

脳梗塞、一過性脳虚血発作(TIA)患者において、再発予防を目的として抗血小板療法を行うことが有効であることはほぼ確立されている。AHAの脳梗塞、TIA患者における再発予防のガイドラインによれば、粥状硬化性頸動脈疾患を有する症例や明らかな塞栓症の原因疾患(非弁膜症性心房細動、心室内血栓、心筋梗塞の既往、人工弁)はないが塞栓症の可能性のある症例、ラクナ梗塞および原因不明の脳梗塞の再発予防に対しては抗血小板薬が推奨されている²²⁾。

最近、Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT)が発表した抗血小板療法に関する無作為比較試験のメタアナリシスによる解析は、抗血小板薬の有効性を再確認する結果となっている²³⁾。

すなわち、抗血小板薬の投与により、血管イベントは有意に25%低減し、薬剤別ではアスピリンで23%、チクロピジンで32%、アスピリンとジピリダモールの併用で30%の有意な血管イベントの低減効果が認められた。また、アスピリンについては用量別に解析が行われ、75~150mgの投与群が32%と最も強い低減効果を示した。血管イベントのなかで脳卒中に絞って検討しても、抗血小板薬の投与により致死性あるいは非致死性虚血性脳卒中の発症は30%減少した。

また、最近日本で行われたCilostazol Stroke Prevention Study(CSPS)では、プラセボ群に比べシロスタゾール投与群は41.7%の相対リスクの低下を認め、有意な脳梗塞再発予防効果が示された²⁴⁾。病型別解析でとくにラクナ梗塞で有意な再発予防効果が示されており、ラクナ梗塞に対して再発予防のため抗血小板療法が必要である可能性が示唆された。

このような有効性が示される一方で、アスピリンの使用と出血性脳血管障害の発症との関係については、無作為比較試験のメタアナリシスにより、10,000例あたり12件程度の有意な発症リスクの増加が報告されている²⁵⁾。前述のATTによる報告では、抗血小板薬の投与により、コントロール群に比べ致死性あるいは非致死性出血性脳卒中が22%増加するとされている²³⁾。しかしCSPSにおいては、シロスタゾール投与群とプラセボ群で脳出血、くも膜下出血の発症率には有意差が認められていないことは注目される²⁴⁾。

●出血性脳血管障害と抗凝固療法

非弁膜症性心房細動(non-valvular atrial fibrillation; NVAF)患者においては、脳卒中の発症予防(一次・二次予防)のためにワルファリンを用いた抗凝固療法を行うことが有効であることはほぼ確立されている。Hartらのメタアナリシスによると、用量を調節したワルファリンにより、頭蓋外大出血の頻度は増加するものの、脳卒中の発症は62%減少すると報告されている²⁶⁾。AHAの虚血性脳血管障害の一次予防のための勧告では、心房細動を有する患者には、とくに75歳以上の高齢者や危険因子を有する場合はワルファリンの使用が推奨されている²⁷⁾。同じく、AHAの脳梗塞、TIA患者における二次予防のガイドラインにおいても、NVAF、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁置換といった明らかな塞栓源がある場合は抗凝固薬の使用が推奨されている²²⁾。

このような有効性の一方で、前述のHartらのメタアナリシスでは、ワルファリンを投与された群は、プラセボの群に比べ統計学的有意差はないものの頭蓋内出血が2倍多かったと報告されている²⁶⁾。とくに国際標準化比(INR)で2.5~4.5といった設定の場合は、7~10倍という頻度で脳出血のリスクが高まると報告されている²⁸⁾。また、NVAF患者ではとくに高齢になるほどワルファリンによる出血性脳血管障害を含む出血性合併症のリスクが高まるとの報告が多い²⁹⁻³¹⁾。これまでの検討では、抗凝固療法中の脳出血の発症率は年間0.3~1.0%とされ、年齢、抗凝固療法の程度、虚血性脳血管障害の既往、高血圧が脳出血の発症と強く関係し、心房細動、糖尿病、抗血小板薬の併用、軽微な頭部外傷、急性アルコール中毒なども関係しているとされる^{28,32)}。

■ 出血性脳血管障害の重症度・予後と抗血小板・抗凝固療法

以上のように、抗血小板療法ではわずかに、抗凝固療法の場合はとくに高用量あるいは高齢者の場合はかなりの頻度で脳出血のリスクが高まると考えられる。さらに、抗血小板・抗凝固療法により出血が大出血となり、患者の機能および生命予後を悪くするという問題がある³³⁾。

最近、日本で開始された脳卒中急性期患者データベースによる高血圧性脳出血981例の解析によれば、発症時に抗血小板・抗凝固薬を使用していた群は使用していない群に比べ、有意に発症時のNIHSS、Japan Stroke Scaleによる重症度が高く、退院時におけるその改善度が悪かったとしている³⁴⁾。しかし、脳出血発症後に抗血小板・抗凝固療法を継続したか中止したかは明記されていない。また、出血性脳血管障害発症後になんらかの理由により抗血小板・抗凝固療法を継続した臨床試験をまとめたシステマティックレビューによると、抗血小板・抗凝固療法の継続により明らかな死亡、新たな出血性脳血管障害の発症増加はみられないと報告している。しかし、機能予後に対する影響を評価するデータはほとんどなく、可能な場合は抗血小板・抗凝固療法を避けるようにと結論している³⁵⁾。

■ 抗血小板・抗凝固療法中の出血性脳血管障害への対処

現時点においては、抗血小板・抗凝固療法中に出血性脳血管障害を発症した場合、抗血小板・抗

凝固療法を中止している間に脳梗塞、心筋梗塞といった血管イベントが発生するリスクよりも、血腫の増大や手術の安全性といった問題のほうが大きいと考えられる。したがって、基本的には一定期間、抗血小板・抗凝固療法を中止して治療を行うのが適当である。ただ、多くの抗血小板・抗凝固薬はいったん中止しても、その効果が消失するためには数日間を必要とすることが多く、強力な治療が行われていた場合は中止のみでは不十分な場合もありうる。重篤な出血合併症が急激に増えるとされる、INRが2.6を超えるような抗凝固療法を行っている場合(とくに高齢者)や³¹⁾、抗血小板・抗凝固の併用療法を行っている場合は、とくに注意を要すると考えられる。ワルファリン療法による脳出血は、24時間以上かけてゆっくり進行するという特徴があり、特発性のものとは明らかに経過が異なると報告されている²⁸⁾。したがって、入院時にすみやかに抗血小板・抗凝固療法の施行の有無を確認し、行っている場合はその程度を把握する必要がある。

抗血小板療法のモニタリングとしては、血小板凝集能や血小板放出因子の β トロンボグロブリンや血小板第4因子の測定をはじめとするさまざまなマーカーの検討が行われてきたが、現時点ではモニタリングせず抗血小板療法が行われていることが多いのが現状である。一方、抗凝固療法については、APTT、PT(prothrombin time)-INR、フィブリノゲン、トロンピン-アンチトロンピンIII複合体(TAT)、D-ダイマーといった凝固系のマーカーによりモニタリングされながら行われることが多い。ただ、これらの血小板・凝固系のマーカーの測定はある程度の時間を要する。ベッドサイドで迅速に行える止血機能の評価としては、出血時間や活性化凝固時間(activated clotting time; ACT)の測定などがあげられるが、出血性脳血管障害の発症時にこれらを測定して、その後の血腫の増大との関係を検討した研究は見当たらない。

抗血小板・抗凝固療法のリバースが必要な場合、抗血小板薬のリバースには血小板輸血、抗凝固薬のリバースには新鮮凍結血漿の投与が、効果が迅速で有効性も高いと考えられる。また、ワルファリンのようなビタミンK依存性の凝固因子の生合成抑制薬の場合にはビタミンKの静注も有効であるが、効果がでるまで1~3日を要するとされる。どのような場合にリバースが必要であるかについて統一した指針はいまだないが、INRが2.6を超えるような抗凝固療法を行っている場合

表2 出血性脳血管障害の急性期の合併症とその対処法

	脳出血	<も膜下出血
血圧(高血圧)	急性期から高血圧の有無にかかわらず上昇	
対処法	急性期の血腫増大に関与 とくに最初の6時間以内は収縮期血圧160mmHg以下にコントロール その後も収縮期血圧180mmHg以下にコントロール	急性期の脳動脈瘤の再破裂に関与 術前は収縮期血圧140mmHg以下にコントロール とくに急な血圧の変動に注意
	カルシウム拮抗薬の持続的な経静脈投与	
心・肺合併症	心室性不整脈, たこつぼ型心筋症, 神経原性肺水腫	
血糖(糖尿病)	急性期から糖尿病の有無にかかわらず上昇	
対処法	インスリンなどにより150~200mmHg程度にコントロール	
抗血小板療法	抗血小板療法により脳出血のリスクは軽度増加する	
対処法	抗血小板療法の継続が予後に悪影響を与えるか否かは不明 基本的に中止のみでよいと考えられる	
抗凝固療法	抗凝固療法により脳出血のリスクは明らかに増加する 抗凝固療法中の脳出血は徐々に増大する可能性がある	
対処法	基本的に中止し, 症例によってはリバースを行う ビタミンKの静脈注射によるリバース, 強力な抗凝固療法が行われている場合は新鮮凍結血漿や乾燥ヒト血液凝固第IX因子複合体を用いたリバースも考慮	

や, 抗血小板・抗凝固の併用療法を行っている場合は積極的なリバースを考慮すべきかと思われる。ただし今のところ, 血小板輸血による抗血小板薬のリバースは一般的には行われていない。

抗凝固薬のリバースについて Wijdicks らは, 入院し, 直ちに新鮮凍結血漿を用いることで良好な結果が得られたと報告している³⁶⁾。ただし, 新鮮凍結血漿に含まれるビタミンK依存性の凝固因子の量は一定ではなく, たとえばINRを1.3以下にするために平均2,712mLを要したとの報告もあり, 過剰輸液による肺水腫などの副作用も報告されている。このため, 乾燥ヒト血液凝固第IX因子複合体を用いての補正が提唱されている³⁷⁾。

抗血小板・抗凝固療法の再開時期については, 今のところ明確な基準はない。人工弁置換術後,

心房細動などの塞栓症のハイリスク患者においても3, 4週間の中断期間に塞栓症が発生する確率はそれほど高くはないと考えられている^{32, 36)}。どのような症例に早期に抗凝固療法の再開を考慮すべきかについての定まった見解はないが, diffusion MRIによる新鮮な多発微小塞栓の有無のチェックなどは有用な手段となる可能性がある。

出血性脳血管障害に合併し, その対処が予後に影響を与えると考えられる高血圧, 糖尿病(高血糖), 凝固異常について述べた。これらの合併症が予後に与える影響についてはまだまだ不明な点も多く, 今後の研究が期待される。最後に, これらの合併症の対処法を表2にまとめた。

(野村栄一, 梶川 博, 松本昌泰)

文献

- 1) Philips DJ, Whisnant JP. Hypertension and the brain: The National High BP Educational Program. Arch Intern Med 1992; 152: 938-45.
- 2) 清原 裕ほか. 脳卒中の疫学. 井村裕夫ほか編. 最新内科学大系66, 東京: 中山書店; 1996. p.3-11.
- 3) 藤 彰郎ほか. 脳内出血の内科的治療の実態とその限界. 日本臨床 1993; 51(増刊): 102-7.
- 4) Jorgensen S, et al. Effect of blood pressure and diabetes on stroke in progression. Lancet 1994; 344: 156-9.
- 5) Broderick JP, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. Stroke 1999; 30: 905-15.
- 6) 神谷達司. 内科的治療. 脳血管障害の全て. 神経内科 2003; 58: 428-33.
- 7) 矢田健一郎ほか. 外科的治療の適応と治療成績. 神経内科 2003; 58: 434-40.
- 8) 松本昌泰ほか. 脳出血急性期/クモ膜下出血急性期の高血圧の治療法. 片山茂裕ほか編. 高血圧診療ガイドライン. 東京: メジカルビュー社; 2002. p.190-2.
- 9) Kassell NF, Torner JC. Aneurysmal rebleeding: A preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study. Neurosurgery 1983; 13: 479-81.
- 10) Roos YB, et al. Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: A prospective hospital based cohort study in the Netherlands. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 337-41.

- 11) 中島義和ほか. 脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血に対する治療方針. 神経内科 2003 ; 58 : 446-57.
- 12) Mayberg MR, et al. Guidelines for the management of aneurismal subarachnoid hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. Stroke 1994; 25: 2315-28.
- 13) 松原俊二ほか. くも膜下出血の血圧管理. 脳と循環 2003 ; 8 : 71-3.
- 14) Fujishima M, et al. Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. Diabetes 1996; 45 (Suppl 3): S14-6.
- 15) Cox NH, Lorains JW. The prognostic value of blood glucose and glycosylated haemoglobin estimation in patients with stroke. Postgrad Med J 1986; 62: 7-10.
- 16) Kiers L, et al. Stroke topography and outcome in relation to hyperglycemia and diabetes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55: 263-70.
- 17) Woo J, et al. The influence of hyperglycemia and diabetes mellitus on immediate and 3-month morbidity and mortality after acute stroke. Arch Neurol 1990; 47: 1174-7.
- 18) Van Kooten F, et al. hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress. Stroke 1993; 24: 1129-32.
- 19) Wier C, et al. Is hyperglycemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? : Results of a long term follow up study. BMJ 1997; 314: 1303-6.
- 20) 吉成元孝. 脳卒中急性期における糖尿病管理. 脳と循環 2000 ; 5 : 249-53.
- 21) 卜部貴夫. 脳血管障害. 水野美邦編. 神経内科ハンドブック. 東京: 医学書院; 2002. p.561.
- 22) Wolf PA, et al. Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. Stroke 1999; 30: 1991-4.
- 23) Antithrombotic Trialist' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86.
- 24) Gotoh F, et al. Cilostazol stroke prevention study: A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. J Stroke Cerebrovas Dis 2000; 9: 147-57.
- 25) He J, et al. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 1998; 280: 1930-5.
- 26) Hart RG, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. Ann Intern Med 1999; 131: 492-501.
- 27) Goldstein LB, et al. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the stroke council of the American Heart Association. Stroke 2001; 32: 280-99.
- 28) Hart RG, et al. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Stroke 1995; 26: 1471-7.
- 29) Yamaguchi T, Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolic Secondary Prevention Cooperative Study Group. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A multicenter, prospective, randomized trial. Stroke 2000; 31: 817-21.
- 30) Uchiyama S. Risk of ischemic stroke and hemorrhagic complications in warfarinized patients with non-valvular atrial fibrillation. Intern Med 2001; 40: 1166-7.
- 31) Yasaka M, et al. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. Intern Med 2001; 40: 1183-8.
- 32) Cannegieter SC, et al. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. Circulation 1994; 89: 635-41.
- 33) 糟谷英俊ほか. 抗凝固療法中に発症した脳卒中の管理—外科の立場から. 脳と循環 2000 ; 5 : 221-5.
- 34) 藤山二郎, 栗山 勝. 脳出血重症度とPVH, 脳卒中既往歴, 抗血小板・抗凝固薬使用歴. 小林祥泰編. 脳卒中データバンク. 東京: 中山書店; 2003. p.78-9.
- 35) Keir SL, et al. Antithrombotic therapy in patients with any form of intracranial haemorrhage: A systematic review of the available controlled studies. Cerebrovasc Dis 2002; 14: 197-206.
- 36) Wijdicks EFM, et al. The dilemma of discontinuation of anticoagulation therapy for patients with intracranial hemorrhage and mechanical heart valves. Neurosurgery 1998; 42: 769-73.
- 37) Boulis NM, et al. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. Neurosurgery 1999; 45: 1113-9.

3-3

脳血管障害

1. 定義と分類

脳血管障害とは“脳のある部分が虚血あるいは出血により一時的または永続的に障害される場合か、脳の血管が一次的に侵される場合、またはこの両者が混在するすべての疾患”と定義される。脳血管障害には多くの異なった病態が含まれ、それぞれ治療法も異なっているため、統一された適切な診断基準により分類していく必要がある。現在最もよく用いられているのはNINDS（National Institute of Neurological Disorders and Stroke）が作成したCVD-III（Cerebrovascular Diseases III）分類であり、脳血管障害を表1-1のごとく分類している。また、脳梗塞については、わが国で作成された厚生省分類も用いられており、現場には多少の混乱もみられる。表1-2にNINDS分類と従来のわが国の分類の関係を示した。

2. 成因と発症機序

無症候性脳血管障害

無症候性脳血管障害は、厚生省循環器病研究において、“CTやMRIなどの画像診断で血管性の脳実質

表1-1 脳血管障害の臨床的分類

- | |
|------------------|
| A. 無症候性脳血管障害 |
| B. 局所性脳機能障害 |
| 1. 一過性脳虚血発作（TIA） |
| 2. 脳卒中 |
| a. 経過・病期 |
| 1) 回復期 |
| 2) 進行期 |
| 3) 安定期 |
| b. 脳卒中の病型 |
| 1) 脳出血 |
| 2) くも膜下出血 |
| 3) 動静脈奇形よりの頭蓋内出血 |
| 4) 脳梗塞 |
| a) 発症機序 |
| (1) 血栓性 |
| (2) 塞栓性 |
| (3) 血行力学性 |
| b) 臨床病型 |
| (1) アテローム血栓性脳梗塞 |
| (2) 心原性脳塞栓症 |
| (3) ラクナ梗塞 |
| (4) その他 |
| c) 閉塞血管による症候 |
| C. 血管性痴呆 |
| D. 高血圧性脳症 |

病変が存在するが、それに起因する神経徴候（腱反射の左右差、脳血管性痴呆も含む）がなく、TIAを

表1-2 脳梗塞におけるNINDS分類と従来の病型分類の関係

NINDS分類		従来の病型分類
臨床病型	発症機序	
心原性脳塞栓症	塞栓性	心原性脳塞栓症
アテローム血栓性脳梗塞	塞栓性	動脈原性脳塞栓症
	血栓性	皮質枝系脳血栓症
血行力学性		
ラクナ梗塞	細小動脈硬化	穿通枝系脳血栓症
	微小塞栓	
	血行力学性	

用語解説

■ラクナ症候群：古典的ラクナ症候群には、純粋運動性不全片麻痺、純粋感覚性卒中、運動失調性不全片麻痺、構音障害・手不器用症候群、感覚運動発作がある。純粋運動性不全片麻痺が50～60%で感覚運動発作が

15～20%と両者でラクナ梗塞の大半を占める。

む脳血管障害の既往もないもの”と定義されている。その成因や発症機序は症候性脳血管障害と大差ないものと考えられているが、臨床的意義については十分には確定していない。

一過性脳虚血発作 (TIA)

多くの場合、後述する脳梗塞と同様の、壁在血栓の遊離、血行力学不全あるいは心原性塞栓の機序によって一過性の脳虚血症状が出現する。また、片頭痛、くも膜下出血、高血圧性脳症などでは局所の血管収縮により神経症状が生じるとされる。そのほか、血液レオロジー因子 (多血症) や凝固能異常 (DIC、抗リン脂質抗体症候群) の関与も TIA の成因として注目されている。

脳出血

脳出血の原因の多くは高血圧性脳出血であり、被殻、視床、小脳、橋といった場所に血腫を生じることが多い。しかし、脳血管奇形、モヤモヤ病、動脈瘤の破裂、外傷、腫瘍内出血、アミロイドアンギオパチー、海綿状血管腫などが原因となることがあり、高血圧の既往がない場合や好発部位以外の出血 (とくに皮質下出血) の場合はこれらの疾患を考慮する必要がある。

くも膜下出血

くも膜下出血の大部分は脳動脈瘤破裂によって起こるが、脳動静脈奇形によって起こることもある。脳動脈瘤は、脳底部脳血管、とくに分岐部に発生することが多く、その形から囊状、紡錘状、解離性動脈瘤に分類される。また、発生原因として先天性、細菌性、動脈硬化性、外傷性といった機序が想定されている。

脳動静脈奇形 (AVM) よりの頭蓋内出血

先天性中枢神経系血管異常であり、胎生3週期に原始動脈、毛細血管、静脈に分かれる際に生じる。AVMでは毛細血管はなく、動脈からナイダスとよばれる異常な血管塊を通して、直接静脈へ血液が流入している。脳内に出血するものが多いが、くも膜下

出血、脳室内出血を生じることもある。

脳梗塞

前述したCVD-Ⅲによると、脳梗塞はアテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞、そのほかの4型に分類されている。アテローム血栓性脳梗塞は脳を灌流する頭蓋内・外の主要動脈がアテローム硬化病変により徐々に狭窄し閉塞にいたることを原因とする脳梗塞である。基礎疾患として高脂血症、糖尿病、高血圧を有することが多い。これ以外に、主幹動脈はすでに高度狭窄あるいは閉塞しているにもかかわらず、側副血行路により血流が保たれているところに、血圧低下等により血流が低下して生じる血行力学性の脳梗塞、あるいは頸動脈、椎骨動脈等に形成された壁在血栓が遊離して栓子となり、末梢の動脈を閉塞する塞栓性の機序により生じる脳梗塞もこれに属する。心原性脳塞栓症はその名の通り、心腔内に形成された血栓が栓子となり末梢の動脈を閉塞する塞栓性の機序によって生じる。基礎疾患として心房細動、弁膜症、心筋梗塞、心内膜炎、心室瘤等を有することが多い。ラクナ梗塞は病理学的には、高血圧などによる穿通枝の脂肪硝子変性や血管壊死などの病変を基盤とした血栓性閉塞により、灌流領域に梗塞が生じラクナ症候群*とよばれる特有の

☞ コーヒーブレイク

■心房細動と脳梗塞

非弁膜症性心房細動の患者においては、脳卒中の発症予防 (一次、二次予防) のためにワルファリンを用いた抗凝固療法を行うことが有効であることがほぼ確立されている。すなわち用量を調節したワルファリンにより、頭蓋外大出血の頻度は増加するものの、脳卒中の発症は62%減少すると報告されている。AHA (American Heart Association) の虚血性脳血管障害の一次予防のための勧告では、心房細動を有する患者には、とくに75歳以上の高齢者や危険因子を有する場合はワルファリンの使用が推奨されている。同じくAHAの脳梗塞、TIA患者における二次予防のガイドラインにおいても、非弁膜症性心房細動、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁置換といった明らかな塞栓源がある場合は抗凝固薬の使用が推奨されている。



臨床症状を呈したものをいう。しかし、臨床的にはCTやMRIの画像上15mm以下の小梗塞をラクナ梗塞とよび、塞栓性あるいは血行力学的機序により生じるものも想定されている。

脳血管性痴呆

脳血管性痴呆は脳血管障害が原因で生じた痴呆の総称であり、すべてのタイプの脳血管障害により生じうるが、脳虚血によるものが最も頻度が高く、重要である。虚血による脳血管性痴呆はさらに、梗塞発作後の痴呆、多発梗塞性痴呆、Binswanger型痴呆、低灌流による痴呆に分類される。

高血圧性脳症

急激な血圧の上昇や持続的な高度の高血圧が誘因となり神経症状が引き起こされる。基礎疾患としては本態性高血圧、腎疾患、褐色細胞腫などの内分泌・代謝疾患、膠原病、子癇、妊娠中毒症、免疫抑制剤投与患者等が挙げられる。発症のメカニズムとしては、血圧が脳循環自動調節*の作動範囲を超えて上昇することにより、脳血管は受動的に拡張し、脳血流は血圧依存性に上昇する。これにより血液脳関門が破綻し、血管透過性が亢進して脳の毛細血管から血管外へ血漿成分が過度に漏出して脳浮腫が生じ、頭蓋内圧が亢進して神経症状が出現すると考えられている。さらにこれに加えて小動脈の血管攣縮も病態形成に関与しているとされる。

3 危険因子

高血圧

高血圧は脳梗塞および脳出血の重要な危険因子であることが疫学的に証明されている。脳梗塞では140～159/80～89mmHg、脳出血では120～139/80～89mmHgのレベルから有意な危険因子となる。

糖尿病

糖尿病が、脳梗塞の危険因子となることは疫学的に証明されている。わが国で行われている久山町研究では、糖尿病を有するものはそうでないものに比べ約3倍脳梗塞を発症しやすいこと、あるいは耐糖能異常においても脳梗塞発症の相対危険度は男性で1.60倍、女性で2.97倍であることが報告されている。糖尿病は脂質代謝異常や高インスリン血症などのさまざまな機序により、アテローム性動脈硬化の進行を促進し、アテローム性血栓性脳梗塞の重要な危険因子となるが、細小動脈硬化の進行を促進させラクナ梗塞や無症候性脳梗塞の危険因子となることも明らかにされている。さらに糖尿病患者ではこれらの脳梗塞に関連した脳血管性痴呆を発症しやすいだけでなく、明らかな脳梗塞がなくても知的機能の低下が起こりうるということが知られている。また剖検例による検討では、糖尿病では椎骨・脳底動脈および小脳動脈の動脈硬化の進行によるテント下の脳梗塞が多いことが報告されている。

高脂血症

高脂血症は冠動脈や頸動脈のアテローム性動脈硬



コーヒーブレイク

■高脂血症治療による脳卒中予防

高コレステロール血症は脳梗塞の危険因子と考えられ、虚血性心疾患を有する場合はHMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）の投与により脳血管障害の発症リスクは23%減少するとのメタアナリシスの結果が報告されている。しかし、スタチンによる脳血管障害の再発予防効果の検討をおもな目的とした大規模臨床試験は今までなく、欧米ではSPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) が進行中であり、わが国ではJ-STARS (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke) が準備中である。



■脳循環自動調節：脳血流量が生理的条件下では脳灌流圧の変動にかかわらず一定に保たれること。自動調節の作動する平均動脈圧は50～160mmHgであり、この範囲内では脳血管は血圧低下に対して拡張、血圧上

昇に対しては収縮し、血流量を一定に保つ。

化の進行を促進するが、高脂血症と脳卒中の関係についてはこれまで一定の見解が得られていなかった。これは、おもにこれまでの疫学調査が、脳血管障害の臨床病型を考慮せず行われたことに起因している可能性がある。とくに脳出血については、むしろ低コレステロール血症が発症の危険因子となると考えられており、脳出血と脳梗塞は分けて考える必要がある。実際、脳梗塞に関しては総コレステロール値の上昇により、発症率や死亡率の増加がみられることが報告されている。したがって、脳梗塞については、総コレステロールの上昇は危険因子と考えてよいと思われる。また、高コレステロール血症の治療薬であるHMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）を用いた、おもに冠動脈疾患の既往あるいは危険因子を有する患者を対象としたいくつもの大規模臨床試験により、コレステロールの低下が脳梗塞発症予防にも有効であることが示され、危険因子としての高脂血症の意義が改めて注目されている。

飲酒

脳出血については飲酒量と直線的に比例して発生率が増加するのに対して、脳梗塞では少量から適量のアルコールは脳梗塞発生を予防する傾向を示し、大量になれば発生率が増加するとの報告が多い。

喫煙

喫煙は脳梗塞、脳出血、くも膜下出血のいずれに対しても危険因子となると考えられている。

肥満

肥満は高血圧、糖尿病、高脂血症といった生活習慣病と関係が深いため、肥満単独で危険因子となりうるか否かは、いまだはっきりしていないが、肥満は長期的には脳梗塞の危険度を増加させると考えられている。

不整脈

不整脈のなかでも、とくに心房細動と洞機能不全症候群が脳梗塞の危険因子として重要であることが知られている。

4 症状と診断

無症候性脳血管障害

神経徴候はみられないことが前提であるが、めまい感、頭重感、耳鳴り、物忘れ、うつ症状などを呈する率が高くなることが報告されている。診断にはMRIが有用である。

一過性脳虚血発作（TIA）

運動障害、視力消失、感覚障害、失語などの症状が2分以内に極期に達し、24時間以内に完全に消失する。内頸動脈系TIAと椎骨動脈系TIAに大別される。失調、回転性めまい、平衡障害、複視、嚥下障害、構音障害などがあれば、椎骨動脈系TIAの可能性が高いが、これらの症状が単独で生じてもTIAとはみなさないことに注意する必要がある。診断はあくまで症状と経過により行うが、拡散強調MRI*を行うと、不可逆性あるいはときに可逆性の病変を検出できることが報告されている。また、頸部超音波やMRA（MR血管造影）による頭蓋内外の血管病変のチェックは必須事項である。

脳出血

出血の生じる部位、出血量により症状はさまざまであるが、突然の頭痛、嘔吐、意識障害に加え、運動麻痺、感覚障害あるいは半盲、失語などの高次脳機能障害を生じることが多い。痙攣で発症することもある。診断にはCTが有用である（図4-1右）。



■ 拡散強調MRI：拡散現象（微視的には、たとえば水分子のブラウン運動などの分子の不規則な運動に依存する）を画像化する方法である。生体では組織灌流、微小循環、軸索原形質流のような、微視的並進運動を

含めて“みかけの拡散”として扱い、その拡散現象を強調したものが拡散強調MRI画像となる。

くも膜下出血

突然の激しい頭痛で発症し、悪心や嘔吐を伴ったり、意識障害を伴うことが多い。診断にはCTが有用であるが（図4-1左）、出血量が少ない場合は髄液検



図4-1 くも膜下出血（左）および脳出血（右）のCT像
左：くも膜下腔に出血と考えられるびまん性的高吸収域を認める。
右：左被殻からの出血と考えられる高吸収域が前頭、側頭、頭頂葉に進展し、脳室にも穿破している。

査で血性髄液の有無を調べたり、MRI検査を行う必要がある。

脳動静脈奇形（AVM）よりの頭蓋内出血

AVMより出血が生じた場合、脳出血による局所神経症状に加え、痙攣発作を認めることが多い。診断にはCT、MRI、脳血管撮影が有用である。

脳梗塞

梗塞に陥る部位、体積により症状はさまざまであるが、種々の程度の意識障害、運動麻痺、感覚障害あるいは半盲、失語などの高次脳機能障害を生じることが多い。診断には、急性期はCTでは病変がはっきりしないことも多く、MRIが有用である。とくに、拡散強調MRI（図4-2左）、MRA（図4-2右）が梗塞巣の早期検出、閉塞血管の特定に有用である。

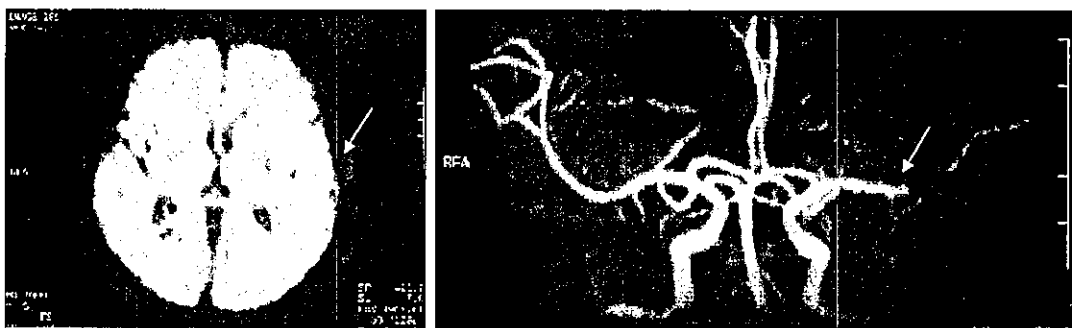


図4-2 脳梗塞のMRIの拡散強調画像（左、矢印が梗塞巣）およびMRA（右、矢印が閉塞部位）
左中大脳動脈の閉塞とその灌流部位に梗塞像を認める。

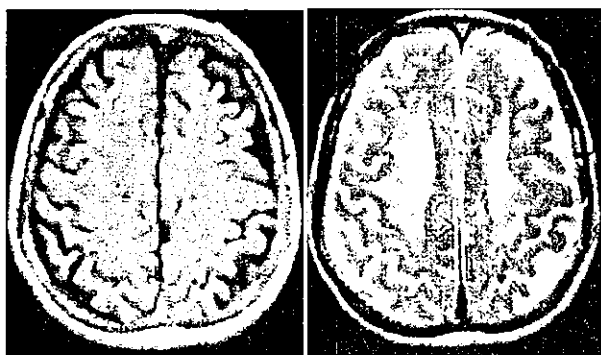


図4-3 脳血管性痴呆のMRIのT2強調画像
大脳の深部白質にびまん性の高信号病変を認める。

脳血管性痴呆

記憶障害および失語、失行、失認、実行障害などの認知機能障害を呈するほかに、深部腱反射の亢進、バビンスキー反射、仮性球麻痺、歩行異常、一肢の筋力低下といった局所症状、徴候を伴うことが多い。診断は、長谷川式簡易知能評価スケールやMMSE（簡易知能試験）でスクリーニングを行い、CTやMRIで血管障害を確認し（図4-3）、最終的にはNINDS-AIREN、DSM-IVあるいはCADDTC（California Alzheimer's Disease Diagnostic Treatment Centers）の虚血性血管性痴呆に関する診断基準などの基準に従って診断する。

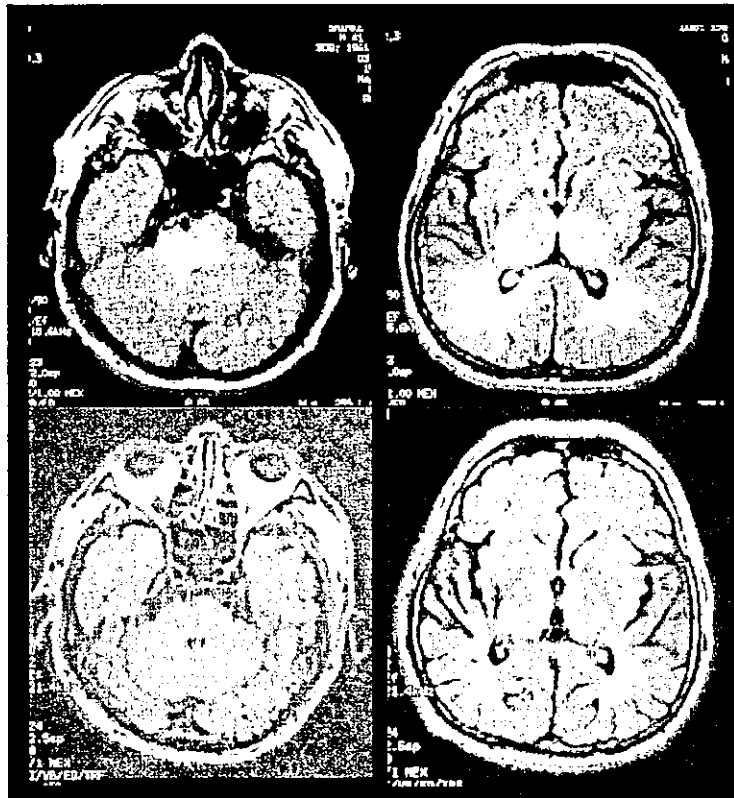


図 4-4 高血圧性脳症のMRIのFLAIR画像
 両側後頭葉の白質、視床、内包および橋に高信号病変を認めたが（上段）、治療後に速やかに改善した（下段）。

高血圧性脳症

頭痛、悪心、嘔吐といった頭蓋内圧亢進症状で発症し、進行すると知的機能の低下や性格変化、意識レベルの低下をきたす。腱反射亢進や錐体路徴候を伴ったり、痙攣発作や視力障害で発症することもある。

CTやMRIでは脳浮腫様の変化がみられ、後頭葉白質、基底核に左右対称性に出現することが多いが（図 4-4 上段）、適切な降圧治療により消退する（図 4-4 下段）。

（野村 栄一・大下 智彦・松本 昌泰）

14. 脳血管障害予防の観点からみた高脂血症の治療

野村 栄一¹⁾ 郡山 達男²⁾ 松本 昌泰²⁾翠清会梶川病院 脳神経内科 (現 広島大学病院 救急部)¹⁾
広島大学大学院病態探究医科学 脳神経内科²⁾

はじめに

高脂血症が脳血管障害の危険因子であるか否かについては、最近まで一定の見解が得られていなかった。これは主にこれまでの疫学調査が、脳血管障害の病型を考慮せず行われたことに起因している可能性がある⁶⁾。近年行われた研究により、脳出血はむしろ低コレステロール血症が発症の危険因子となると考えられているが^{3,4,8)}、虚血性脳血管障害に関しては、総コレステロール値の上昇により、発症増加¹⁾、死亡の増加³⁾がみられることが報告されている。したがって、虚血性脳血管障害に関しては、総コレステロールの上昇は危険因子となる可能性が高いと考えてよいと思われる。さらに、最近の主に冠動脈疾患患者に対して行われたいくつかの大規模臨床試験の結果から、高脂血症治療薬のスタチンの投与により脳卒中の発症が減少することが示され高脂血症と脳血管障害の関係が改めて注目されている。

虚血性心疾患あるいはそのハイリスク患者を対象とした大規模臨床試験

スタチンによる脳卒中予防の有効性については、SSSS (Scandinavian Simvastatin Survival Study), CARE (Cholesterol and Recurrent Events), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) といった大規模臨床試験により、虚血性心疾患を有する患者においては有意に脳卒中の発症が減少することが明らかにされている。また、冠動脈疾患、冠動脈疾患以外の閉塞性動脈疾患、糖尿病あるいは高血

圧のうち少なくとも1つを有する患者を対象に行われたHPS (Heart Protection Study) において、スタチン投与により虚血性脳卒中の発症が有意に減少することが示された。さらに、高血圧とそれ以外に3つ以上の心血管リスクファクター (55歳以上、喫煙者、糖尿病、脳卒中の既往など) を有する血中総コレステロールが250 mg/dl以下の患者を対象としたASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm) ではスタチン投与により脳卒中が27%減少することが示された。また、不安定狭心性あるいは非Q波心筋梗塞発症から3日以内にスタチンを投与したMIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) Studyでは16週以内の脳卒中発症を50%減少させると報告された。このようなスタチンの脳血管障害の発症予防に対する有用性が示される一方、高齢の心血管系疾患の既往を有するか、喫煙・高血圧・糖尿病などのハイリスク患者を対象としたPROSPER (Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease) では、脳卒中の発症はスタチン投与群とプラセボ群で有意差を認めなかった。これについては、約3年間という観察期間が脳卒中に対する効果をみるには短いという可能性などが指摘されている。

一方わが国においては、60歳以上の高コレステロール血症の患者を対象としたPATE (the Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly) でスタチンの低用量群にくらべ高用量群で脳血管疾患の発症が有意ではないがやや少な