

- [15] T. Matsui, T. Mori, N. Tateishi, Y. Kagamiishi, S. Satoh, N. Katsube, E. Morikawa, T. Morimoto, F. Ikuta, T. Asano, Astrocytic activation and delayed infarct expansion after permanent focal ischemia in rats: Part I. Enhanced astrocytic synthesis of S-100 b in the periinfarct area precedes delayed infarct expansion, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 22 (2002) 711–722.
- [16] H. Minamisawa, A. Terashi, Y. Katayama, Y. Kanda, J. Shimizu, T. Shiratori, K. Inamura, H. Kaseki, Y. Yoshino, Brain eicosanoid levels in spontaneously hypertensive rats after ischemia with reperfusion: leukotriene C4 as a possible cause of cerebral edema, *Stroke* 19 (1988) 372–377.
- [17] M.A. Moskowitz, K.J. Kivak, K. Hekimian, L. Levine, Synthesis of compounds with properties of leukotrienes C4 and D4 in gerbil brains after ischemia and reperfusion, *Science* 224 (1984) 886–889.
- [18] T. Nakagomi, T. Sasaki, T. Kirino, A. Tamura, M. Noguchi, I. Saito, K. Takakura, Effect of cyclooxygenase and lipoxygenase inhibitors on delayed neuronal death in the gerbil hippocampus, *Stroke* 20 (1989) 925–929.
- [19] S. Nogawa, F. Zhang, M.E. Ross, C. Iadecola, Cyclo-oxygenase-2 gene expression in neurons contributes to ischemia brain damage, *J. Neurosci.* 17 (1997) 2746–2755.
- [20] T. Ohtsuki, M. Matsumoto, Y. Hayashi, K. Yamamoto, K. Kitagawa, S. Ogawa, S. Yamamoto, T. Kamada, Reperfusion induces 5-lipoxygenase translocation and leukotriene C4 production in ischemic brain, *Am. J. Physiol.* 268 (1995) H1249–H1257.
- [21] J.W. Phillis, M.H. O'Regan, The role of phospholipases, cyclooxygenases, and lipoxygenases in cerebral ischemic/traumatic injuries, *Crit. Rev. Neurobiol.* 15 (2003) 61–90.
- [22] A.M. Rao, J.F. Hatcher, M.S. Kindy, R.J. Dempsey, Arachidonic acid and leukotriene C4: role in transient cerebral ischemia of gerbils, *Neurochem. Res.* 24 (1999) 1225–1232.
- [23] H. Tomimoto, M. Shibata, M. Ihara, I. Akiguchi, R. Ohtani, H. Budka, A comparative study on the expression of cyclooxygenases and 5-lipoxygenase during cerebral ischemia in humans, *Acta Neuropathol.* 104 (2002) 601–607.
- [24] G. Yang, P.H. Chan, J. Chen, E. Carlson, S.F. Chen, P. Weinstein, C.J. Epstein, H. Kamii, Human copper–zinc superoxide dismutase transgenic mice are highly resistant to reperfusion injury after focal cerebral ischemia, *Stroke* 25 (1994) 165–170.

脳血管障害の診断と治療の進歩*

仲 博満** 郡山達男*** 三森康世*** 松本昌泰***

I. 脳血管障害の診断

脳血管障害とは、文字通り脳血管の障害すべてをさすが、一般的には表1の分類が用いられる¹⁾。脳血管障害の診断において、画像診断法の進歩が果たした役割は極めて大きく、なかでも頭部CT

の登場は、出血性と虚血性病変の鑑別において決定的な役割を果たした。その後もさまざまな検査法が開発されているが、そのなかでも特に近年、急性期脳梗塞の診断にMRI拡散強調画像(diffusion weighted image: DWI)が用いられるようになり、有用性を発揮している²⁾。すなわち、梗塞巣は発症後数十分よりDWIで高信号に描出さ

表1 NINDSによる脳血管障害の分類(NINDS-III)

臨床病型

- A. 無症候性
- B. 局所性脳機能障害
 - 1. 一過性脳虚血発作(TIA)
 - a. 頸動脈系, b. 椎骨脳底動脈系, c. 両者, d. 部位不明, e. TIAの疑い
 - 2. 脳卒中
 - a. 経過
 - 1) 改善, 2) 悪化, 3) 不変
 - b. 脳卒中の型
 - 1) 脳出血
 - 2) クモ膜下出血
 - 3) 脳動静脈奇形に伴う頭蓋内出血
 - 4) 脳梗塞
 - a) 機序
 - (1) 血栓性, (2) 塞栓性, (3) 血行力学性
 - b) 臨床的カテゴリー
 - (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) 部位による症状
 - (1) 内頸動脈, (2) 中大脳動脈, (3) 前大脳動脈, (4) 椎骨脳底動脈系
- C. 血管性痴呆
- D. 高血圧性脳症

* Progress in diagnosis and therapy of cerebrovascular diseases

key words: 画像診断, 血圧管理, 急性期治療, 慢性期治療

** 翠清会梶川病院脳神経内科 NAKA Hiromitsu

{〒730-0046 広島市中区昭和町8-20}

*** 広島大学大学院病態探査医科学脳神経内科 KOHRIYAMA Tatsuo, et al

表 2a 急性期虚血性脳卒中（血栓溶解療法非適応症例）の血圧管理

SBP < 220 または DBP < 120	大動脈解離，急性心筋梗塞，肺水腫，高血圧性脳症の合併例以外では降圧しない labetalol (10~20 mg) を 1~2 分以上かけて静注，10 分ごとに追加（最大量 300 mg） または nicardipine (5 mg/hr) を初期量として点滴静注，5 分ごとに 2.5 mg/hr ずつ増 量し，最大 15 mg/hr まで可 血圧の 10~15% 低下を目標
SBP > 220 または DBP > 121~140	
DBP > 140	nitroprusside (0.5 μg/kg/min) を初期量として点滴静注，持続的に血圧測定 血圧の 10~15% 低下を目標

SBP：収縮期血圧，DBP：拡張期血圧（単位 mmHg）

れ，急性期病変の検知が容易であるばかりか，通常の MRI 画像で多発性に脳梗塞を認める症例でも陳旧性脳梗塞との鑑別が可能である。ただし，一過性脳虚血発作 (TIA) では DWI で異常を認めないことも多く，DWI で異常所見を認めないからといって TIA は否定できない。

一方，出血性脳血管障害においても MRI の有用性は高く，慢性硬膜下血腫で血腫が等吸収を示す場合には CT で診断が困難な場合もあるが，このような例でも MRI による診断は容易である。また，クモ膜下出血では FLAIR 像でクモ膜下腔に高信号域を認めることが多い。

脳血管障害では，MRA (MR アンギオグラフィ) や頸動脈エコーで頭蓋内・外動脈を評価することも重要である。頸動脈狭窄症により虚血性脳血管障害を生じていることもあり，頸動脈内膜剝離術 (carotid endarterectomy: CEA) の適応となる場合もある。また，クモ膜下出血では MRA により動脈瘤を同定することができる。ただし，動脈瘤の同定や手術方法の検討のために脳血管撮影や 3D-CT アンギオを行う。脳出血のうち，脳動静脈奇形やモヤモヤ病などが疑われる場合には，MRA や脳血管撮影を行う。脳梗塞のうち，心原性脳塞栓症が疑われる場合にはホルター心電図や経胸壁心エコーによる心房細動，一過性心房細動などの不整脈や器質的疾患の検索，さらに経食道心エコーによる左房内血栓，モヤモヤエコー，卵円孔開存などの検索が必要である。さらに，超急性期の脳塞栓症では，後述する血栓溶解療法の適応を決めるために DWI と同時に灌流強調画像 (perfusion weighted image: PWI) を施行し，脳

組織障害と灌流障害の解離 (diffusion-perfusion mismatch) を評価する。

II. 脳血管障害の治療

脳血管障害では急性期の血圧管理が重要である。脳梗塞急性期には血圧が上昇するが，梗塞範囲が拡大する恐れもあり，むやみに降圧を行わないことが重要である。2003 年に発表された米国心臓協会 (AHA) の勧告³⁾では大動脈解離，急性心筋梗塞，肺水腫，高血圧性脳症を合併しなければ，収縮期血圧 < 220 mmHg，または平均血圧 < 130 mmHg であれば降圧しないとされている (表 2 a)。血栓溶解療法適応症例の血圧管理については別に推奨されている (表 2 b)。なお，Ca 拮抗薬の舌下投与は急激な血圧低下をきたす恐れがあり使用すべきではない。

脳出血の急性期にも血圧は上昇しているのが一般的であるが，積極的な降圧を行うべきか否かは依然明らかではなく，血腫増大予防のために降圧すべきとする意見もあれば，血腫増大と血圧の間には関連がなく，脳循環を保つために積極的な降圧は行わないほうがよいとする意見もある。血腫の増大は発症後 6 時間以内に起こることが多いため，この時期には収縮期血圧 160 mmHg を超えないように降圧し，その後は収縮期血圧 160~180 mmHg 以下にコントロールすべきとの意見が多い⁴⁾。

脳動脈瘤の破裂によるクモ膜下出血でも，発症時に高度の血圧上昇をきたしていることが多い。急性期管理において重要なことは，再破裂の予防

表 2b 血栓溶解療法適応症例の血圧管理

開始前	SBP > 185 または DBP > 110	labetalol (10~20 mg) を 1~2 分以上かけて静注, 再度静注または nitropaste 1~2 インチ SBP ≤ 185 および DBP ≤ 110 が維持できなければ rtPA を使用しない
血栓溶解療法中および後	血圧測定 DBP > 140	開始後 2 時間は 15 分ごと, 2~8 時間は 30 分ごと, 6~16 時間は 1 時間ごと sodium nitroprusside (0.5 μg/kg/min) を初期量として点滴静注, 不十分な時は追加
	SBP > 230 または DBP 121~140	labetalol (10 mg) を 1~2 分以上かけて静注 labetalol を 10 分ごとに 10~20 mg 追加 (最大量 300 mg), または初期量をボース投与後 2~8 mg/min で点滴静注, または nicardipine (5 mg/hr) を初期量として点滴静注, 5 分ごとに 2.5 mg/hr ずつ増量し, 最大 15 mg/hr まで可, 不十分な時は sodium nitroprusside を考慮
	SBP 180~230 または DBP 105~120	labetalol (10 mg) を 1~2 分以上かけて静注 labetalol を 10~20 分ごとに 10~20 mg 追加 (最大量 300 mg), または初期量をボース投与後 2~8 mg/min で点滴静注

SBP: 収縮期血圧, DBP: 拡張期血圧 (単位 mmHg)

である。どの程度まで降圧すべきかに明確な基準はないが、血圧上昇により動脈瘤への圧が高まり、再破裂の危険性が高まるため、積極的に降圧を行い、少なくとも収縮期血圧を 140 mmHg 以下に保つ必要があると思われる。また、激しい頭痛、不穏が更なる血圧上昇をきたすため鎮痛剤や鎮静剤を使用する。

脳梗塞の急性期治療としては、脳保護薬（エダラボン）の投与、抗凝固薬・抗血小板薬投与、酸素投与、抗脳浮腫薬の投与、血栓溶解療法、減圧術、リハビリテーションなどがあげられる。2001 年より日本で世界初の脳保護薬として使用可能となったエダラボンは、発症 24 時間以内の急性期脳梗塞のすべてに投与可能な薬物として注目されているが、特に高齢者における腎障害の副作用の報告があり注意を要する。

抗血小板療法としては、発症 5 日以内の脳血栓症に対してトロンボキササン A₂ 合成酵素阻害薬（オザグレルナトリウム）の点滴静注が広く用いられている。また、発症後 48 時間以内の脳梗塞に対するアスピリン経口投与の有効性が大規模臨床試験により示され^{5,6)}、160~300 mg/日の投与が行われる。

抗凝固療法としては発症 48 時間以内のアテ

ローム血栓性脳梗塞に対して抗トロンビン薬（アルガトロバン）の点滴静注の有効性が示され、広く用いられている。ヘパリン・低分子ヘパリンは脳梗塞急性期の画一的な使用には効果は確立していないが、心原性脳塞栓症の一部に使用されている。抗脳浮腫療法としてはグリセオールやマンニトールが使用され、グリセオールは発症後 14 日以内の死亡を減少させることが明らかとなっているが、マンニトールの有効性は明らかではない。なお、脳浮腫が著明な場合には減圧術を行うこともある。

脳塞栓症の超急性期、特に発症 3 時間以内の治療法として血栓溶解療法がある。前述した diffusion-perfusion mismatch は脳梗塞へと進展する可能性の高い部位と考えられ、超急性期の血栓溶解療法の適応となる領域として重要である。現在、日本において承認されている血栓溶解療法は発症 5 日以内の脳血栓症に対する低用量ウロキナーゼ (UK) (6 万単位/日) の 7 日間の静脈内投与のみであるが、一部の施設では高用量ウロキナーゼ動脈内投与による血栓溶解療法が行われている。そのほかに、日本で未承認の血栓溶解療法として発症 3 時間以内の脳梗塞に対する遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベータ (rt-PA) による経

静脈的血栓溶解療法，発症6時間以内の中大脳動脈閉塞に対するプラスミノゲンプロアクチベータ (pro-UK) 局所動脈内投与があり，日本においても t-PA 静脈内血栓溶解療法の早期承認の可能性がある。

脳出血の急性期治療としては，前述した血圧管理を中心とした保存的治療と外科的治療がある。血腫量の多い例や意識障害例において定位的血腫吸引術，開頭血腫除去術などの外科的治療を行うこともある。また，脳出血による水頭症や脳室内血腫に対して脳室ドレナージを行うこともある。

脳梗塞および脳出血では急性期治療を行うとともに，慢性期治療として危険因子のコントロールや，虚血性脳卒中では再発予防のための抗血小板薬・抗凝固薬内服を行う。アテローム血栓症と総称される脳梗塞・TIA や心筋梗塞に罹患した高リスク群では抗血小板療法により脳卒中，心筋梗塞，血管死の発症が有意に減少することが証明され⁷⁾，アスピリンで約25%，チクロピジンで33%のリスク低下が報告されている。なお，アスピリンの至適用量は75～150 mg/日が最も抑止効果が優れているとされている。さらに，シロスタゾールの脳梗塞再発予防への有効性が日本で行われた多施設ランダム化二重盲検比較試験で示され，2003年より脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制に効能追加となっている⁸⁾。

心原性脳塞栓症の二次予防にはワルファリンが用いられる。ワルファリンによる抗凝固療法はINR (international normalized ratio) を用いた用量調節が行われ，一般にINR 2.0～3.0 (人工弁置換術後では2.5～3.5) が推奨されている。ただし，出血性合併症の問題から，日本では65歳以上の高齢者ではINR 1.6～2.6が安全かつ有効な領域であるとされている⁹⁾。危険因子の高血圧治療に関しては，二次予防に積極的な降圧が有効であることが大規模試験PROGRESS (Perindopril Protection Against Stroke Study) によって証明されており¹⁰⁾，高血圧患者の脳血管障害再発予防には厳格な血圧管理が必要であり，降圧自体が二次予防にとって重要であると考えられる。また，

196

外科的な治療として，内頸動脈高度狭窄例に対してCEA・頸動脈ステント留置，内頸動脈閉塞例・中大脳動脈閉塞例・モヤモヤ病などでは浅側頭動脈—中大脳動脈吻合術 (STA-MCA anastomosis) が行われる。なお，近年T₂*強調画像において認める微小出血が注目されており，微小出血の存在がsmall-artery disease，特に症候性脳出血と関連することが報告されており¹¹⁾，脳梗塞後の抗血小板療法・抗凝固療法の際に注意すべき所見と考えられる。

クモ膜下出血の治療としては，前述した血圧管理のほかに早期 (72時間以内) の手術を行うが，重症例では手術の対象とならない例や安静待機後に慢性期の手術を行う例もある。手術法として脳動脈瘤クリッピング術，脳動脈瘤内塞栓術，親動脈閉塞術・トラッピング術が行われる。クモ膜下腔の出血が原因となり，出血後4～14日に脳血管攣縮が生じることがあるが，その予防的治療は確立された方法はなく，triple-H療法 (hypertension, hypervolemia, hemodilution)，塩酸ファスジルやCa拮抗薬投与，脳槽灌流が試みられている。症候性の脳血管攣縮への効果的な治療法はいまだなく，経皮経管血管形成術や選択的塩酸ファスジル動注・塩酸パパペリン動注が行われているが，いずれも保険適用はない。一方，急性期に生じる水頭症の治療として脳室ドレナージが行われ，慢性期に緩徐に進行する水頭症に対しては脳室腹腔短絡術 (V-P shunt) を行う。

慢性硬膜下血腫の治療としては，血腫が少量の軽症例では保存的治療で血腫が減少・消失することもある。外科的治療として局所麻酔下に穿頭を行い，血腫を除去・洗浄する。通常，予後良好であるが再発を起こすことがあるので注意が必要である。

以上，脳血管障害の診断・治療についてまとめてみたが，脳血管障害と一言でいってもその範囲は非常に広範囲であり，限られた誌面でまとめるのは困難である。さらに透析という特殊な環境において発症する脳血管障害では，一般的な脳血管

腎と透析 Vol. 56 No. 2

障害とは異なった対処が必要となり、本号の他稿を参照していただきたい。

文 献

- 1) National Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad hoc Committee : Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 21 : 637-676, 1990
- 2) 松本昌泰 : 脳卒中治療の戦略的展開. *神経進歩* 45 : 399-409, 2001
- 3) Adams Jr HP, Adams RJ, Brott T, et al : Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke : a scientific statement from the stroke council of the American Stroke Association. *Stroke* 34 : 1056-1083, 2003
- 4) 神谷達司 : a. 内科的治療. C. 治療. 13 脳出血. 脳血管障害のすべて. *神経内科* 58 : 428-433, 2003
- 5) International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST) : A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,345 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 349 : 1569-1581, 1997
- 6) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group : CAST : Randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 349 : 1641-1649, 1997
- 7) Antithrombotic Trialists' Collaboration : Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 324 : 71-86, 2002
- 8) Gotoh F, Tohgi H, Hirai D, et al : Cilostazol stroke prevention study : A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 9 : 147-157, 2000
- 9) Yamaguchi T, for Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism 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* 31 : 817-821, 2000
- 10) PROGRESS Collaborative Groups : Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 358 : 1033-1041, 2001
- 11) Fan YH, Zhang L, Lam WWM, et al : Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 34 : 2459-2462, 2003

* * *

「アポリポ蛋白Eと脳血管障害」

まつもと まとやす

松本 昌泰

広島大学大学院病態探究
医科学講座脳神経内科学
教授

同、翠清会梶川病院神経内科

高橋 哲也

〈略歴〉

1976年 大阪大学医学部 卒業
1982年 大阪大学大学院医学研究科 修了
1984~86年 米国メイヨークリニック留学 (神経内科学教室; 2年4カ月)
1986年 大阪大学助手 医学部第一内科
1997年 同講師 第一内科 (神経内科併任)
1999年 同大学院助教授 医学系研究科病態情報内科
(神経機能医学併任)
2002年 広島大学大学院教授 病態探究医科学講座脳神経内科 (第三内科)
2003年 広島大学医学部附属病院臨床試験部長を兼任
〈研究テーマ〉脳血管障害の病態究明と新たな診断・治療法の確立 (基礎的には脳虚血に対する細胞応答現象の究明, 臨床的には脳神経超音波法や各種脳神経画像診断法の臨床応用に関する研究)

【キーワード: apoE、動脈硬化抑制、脳保護、遺伝子多型、脳梗塞】

●はじめに

疎水性の脂質は血中では数種のアポプロテインと結合してリポプロテインとして存在している。アポリポプロテインE (以下apoEと略す) は、カイロミクロン、VLDLレムナントやHDLの構成成分となる蛋白質で、299個のアミノ酸のうち112番目と158番目の2カ所のアミノ酸残基それぞれがシステインまたはアルギニンのいずれであるかによってE2(ε2)、E3(ε3)、E4(ε4)の3つの主要なisoformにわけられる (括弧内は対応するアレルを示す)。主に肝臓で合成されるが、中枢神経においてはアストロサイトなどにより分泌されるapoEも機能している。apoEノックアウトマウスはアテローム性動脈硬化のモデル動物として広く用いられており^{1,2)}、実験的にはapoEの動脈硬化抑制作用や脳に対する保護作用に関する知見が明らかになりつつある。一方Utermannらは遺伝子型がE2のホモであるⅢ型家族性高脂血症では、脳卒中の発症が若年化することを報告し、apoEの遺伝子多型が脳梗塞の危険因子となりうることを示唆された³⁾。本稿ではapoEの機能と脳梗塞との関連についてのこれまでの知見について概説する。

● apoEの動脈硬化抑制作用

apoEはいくつかの機序によって動脈硬化の進行を

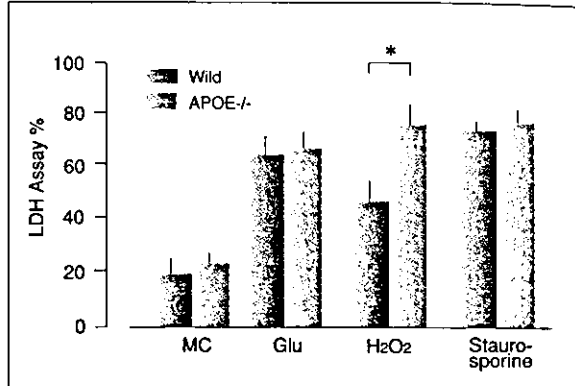
抑制する作用を有することが示されている。その一つとしてコレステロール逆転送によるプラーク退縮作用⁴⁾がある。すなわち、動脈硬化部位に蓄積が認められているapoEはマクロファージ由来と考えられているが、apoEはマクロファージ内の過剰なコレステロールを血中に戻してプラークを退縮させる方向に働く。さらにマクロファージから分泌されるapoEは、単球の動員を促進する要因となるVCAM-1の発現を減少させることにより血管壁における炎症の初期反応に影響を及ぼして、動脈硬化を抑制している可能性も考えられる⁵⁾。またapoEはPTCA後の再狭窄、血管の動脈硬化共通の原因となる、PDGFならびに酸化LDLによる血管内皮平滑筋の遊走、増殖を抑制する。この作用はPDGFの受容体への結合を抑制することによるものではなく、apoEの受容体のひとつであるLPR (low density lipoprotein receptor-related protein)を介した作用であることが推測されている⁶⁾。抗酸化作用を有するビタミンEの投与によりapoEノックアウトマウスの動脈硬化が抑制されることが示され、このことはapoEによる動脈硬化の抑制作用の一部が抗酸化作用を介したものであることを示唆している。動脈硬化に対する作用の他に、血小板に対する凝集抑制性作用も報告されている。この血小板凝集抑制性能とapoEによって上昇する血小板内のcGMPの濃度の間には相関

が認められた。apoEの効果はNitric oxide (NO) 合成阻害剤により消失すること、血小板にapoEを作用させると、NOとともにアルギニンから生成するシトルリンがコントロールの約4倍に増加することから、apoEがNO産生を介して、グアニル酸シクラーゼを活性化しcGMPを増加させることによって血小板凝集を抑制していると考えられる⁷⁾。

● apoEの脳保護作用

末梢神経組織の傷害時にはapoEの分泌が著明に増加することが観察され、その生理的意義は脂質の再利用による神経突起伸長作用と関連するものと考えられている⁸⁾。中枢神経においても、虚血時にグリアおよび神経細胞によるapoEの産生が亢進し、脳梗塞巣ならびにその周辺においてapoEが増加する。過酸化水素は神経系の培養細胞のapoE産生を経時的に増加させることから、虚血によって発生するフリーラジカルに対する反応を反映しているものと考えられる⁹⁾。実際にMiyataとSmithは、培養細胞を用いて過酸化水素による細胞毒性に対するapoEの保護作用を示し、その効果はE4が最も強く、E2が最も弱いと報告した。彼らはまた前項で述べたと同様、apoEの保護作用が抗酸化作用によることを明らかにした。その機序として、apoEはフリーラジカル産生を触媒するFeなどの金属イオンと結合して、過酸化水素からのOH・の生成を抑制しているものと考察している¹⁰⁾。HorsburghらはapoEノックアウトマウスの側脳室にヒト由来のapoEを持続注入すると、虚血後の尾状核と海馬での細胞障害が半減すること、組織における脂質の酸化が減少することを示し、やはりapoEの抗酸化作用を介して神経に対して保護的に働いていることを裏付けた¹¹⁾。虚血時の神経細胞死に関してはグルタミン酸毒性やアポトーシスの関与も指摘されていることから、著者らはapoEノックアウトマウス由来の初代培養神経細胞にグルタミン酸、過酸化水素、ならびにアポトーシス惹起物質であるスタウロsporinを作用させ、神経細胞死を野生型の細胞と比較することによりapoEの神経保護作用の機序を検討した。この研究

図 LDH活性による細胞の耐性の検討 (文献12より引用)



apoEノックアウトマウス由来の初代培養神経細胞は過酸化水素に対して脆弱性を示す。(MC; 培養液の交換のみ Glu; グルタミン酸)

ではグルタミン酸、スタウロsporinでは両者の細胞死に差はみられなかったが、apoEを発現していない細胞は過酸化水素を作用させたときのみ細胞死の増加がみられた¹²⁾ (図)。このようにapoEの抗酸化作用については、すでに多角的な検証が行われている。一方AonoらはapoEの部分ペプチドを合成しこれがグルタミン酸毒性による神経細胞死を抑制したと報告したが、全長についてはその効果が弱く、否定的な見解が多い¹³⁾。

● apoE遺伝子多型と脳梗塞

これまで述べてきたように、apoEが多様な機能により虚血に対して保護的に作用することが明らかにされ、一部の効果についてはisoformにより差があることが示唆されている。従って特定のapoE遺伝子多型が頸動脈の動脈硬化や脳血管障害の発症と関係することが予想される。頸動脈の動脈硬化に関しては、オーストラリアのグループ (Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study) はLDLコレステロールの値と関係なく、ε3のアレル数と頸動脈のプラークの間に相関があること、女性ではε2/ε3の遺伝子多型の方がε3/ε3よりプラーク形成の頻度が低いことを示した。同グループはapoEの遺伝子多型と頸動脈内中膜複合体 (IMT) の肥厚とに相関がないと報告しているが、両者の関係については多くの研究で結果

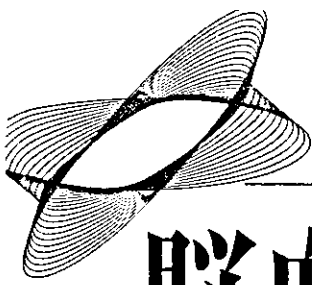
の相違がみられる¹⁴⁾。Rotterdam研究では $\epsilon 2/\epsilon 3$ の遺伝子多型は $\epsilon 3/\epsilon 3$ に比してIMTが薄く、プラークの数も少ないと報告されている。この研究では $\epsilon 4/\epsilon 4$ はやや動脈硬化が強い傾向が見られたが有意ではなかった¹⁵⁾。脳血管障害の発症との関係についても $\epsilon 4$ の頻度が高い傾向にあることがいくつかの研究で示されているものの有意なものではなかった。McCarronらは926例の脳梗塞あるいは一過性脳虚血発作の患者と年齢と性別を一致させた890例のコントロールを対象としたメタアナリシスで、患者群において有意に $\epsilon 4$ のアレル頻度が高いことを示した¹⁶⁾。また $\epsilon 4$ アレルを有する群で、病型にかかわらず再発の危険性が高いことが韓国から報告された¹⁷⁾。逆に $\epsilon 2$ を有する場合70から79歳での脳梗塞の発症が低いとされる¹⁸⁾。apoEのisoformと脳血管障害の関連については、いまだコンセンサスが得られておらず、これはapoEの遺伝子多型が危険因子としての関与が小さいことによるものと考えられる。

● おわりに

脳血管障害の危険因子としてのapoEのisoformの寄与は高くはないものの、虚血に対するapoEそのものの保護作用は繰り返し示されており、その機序を明らかにすることは脳血管障害の治療法あるいは予防法を模索する上で新たな手がかりになることが期待される。

● 文献

- 1) Plump AS, Smith JD, Hayek T, Aalto-Setälä K, Walsh A, Verstuyft JG, Rubin EM, Breslow JL. Severe hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein-E-deficient mice created by homologous recombination in ES cells. *Cell*. 1992;71:343-353.
- 2) Zhang SH, Reddick RL, Piedrahita JA, Maeda N. Spontaneous hypercholesterolemia and arterial lesions in mice lacking apolipoprotein E. *Science*. 1992;258:468-471.
- 3) Utermann G, Jaeschke M, Menzel J. Familial hyperlipoproteinemia type III deficiency of a specific apolipoprotein (Apo E3) in very low density lipoproteins. *FEBS*. 1975;56:352-355.
- 4) Huang Y, von Eckardstein A, Wu S, Maeda N, Assmann G. A plasma lipoprotein containing only apolipoprotein E and with gamma mobility on electrophoresis releases cholesterol from cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91:1834-1838.
- 5) Stannard AK, Riddell DR, Sacre SM, Tagalakis AD, Langer C, von Eckardstein A, Cullen P, Athanopoulos T, Dickson G, Owen JS. Cell-derived apolipoprotein E (ApoE) particles inhibit vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) expression in human endothelial cells. *J Biol Chem*. 2001;276:46011-46016.
- 6) Ishigami M, Swertfeger DK, Granholm NA, Hui DY. Apolipoprotein E inhibits platelet-derived growth factor-induced vascular smooth muscle cell migration and proliferation by suppressing signal transduction and preventing cell entry to G1 phase. *J Biol Chem*. 1998;273:20156-20161.
- 7) Riddell DR, Graham A, Owen JS. Apolipoprotein E inhibits platelet aggregation through the L-arginine:nitric oxide pathway. Implications for vascular disease. *J Biol Chem*. 1997;272:89-95.
- 8) Snipes GJ, McGuire CB, Norden JJ, Freeman JA. Nerve injury stimulates the secretion of apolipoprotein E by nonneuronal cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83:1130-1134.
- 9) Aoki K, Uchihara T, Sanjo N, Nakamura A, Ikeda K, Tsuchiya K, Wakayama Y. Increased expression of neuronal apolipoprotein E in human brain with cerebral infarction. *Stroke*. 2003;34:875-880.
- 10) Miyata M, Smith JD. Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides. *Nat Genet*. 1996;14:55-61.
- 11) Horsburgh K, McCulloch J, Nilsen M, McCracken E, Large C, Roses AD, Nicoll JA. Intraventricular infusion of apolipoprotein E ameliorates acute neuronal damage after global cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000;20:458-462.
- 12) Kitagawa K, Matsumoto M, Kuwabara K, Takasawa K, Tanaka S, Sasaki T, Matsushita K, Ohtsuki T, Yanagihara T, Hori M. Protective effect of apolipoprotein E against ischemic neuronal injury is mediated through antioxidant action. *J Neurosci Res*. 2002;68:226-232.
- 13) Aono M, Bennett ER, Kim KS, Lynch JR, Myers J, Pearlstein RD, Warner DS, Laskowitz DT. Protective effect of apolipoprotein E-mimetic peptides on N-methyl-D-aspartate excitotoxicity in primary rat neuronal-glia cell cultures. *Neuroscience*. 2003;116:437-445.
- 14) Beilby JP, Hunt CC, Palmer LJ, Chapman CM, Burley JP, McQuillan BM, Thompson PL, Hung J; Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study. Apolipoprotein E gene polymorphisms are associated with carotid plaque formation but not with intima-media wall thickening: results from the Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS). *Stroke*. 2003;34:869-874.
- 15) Slooter AJ, Bots ML, Havekes LM, del Sol AI, Cruts M, Grobbee DE, Hofman A, Van Broeckhoven C, Witteman JC, van Duijn CM. Apolipoprotein E and carotid artery atherosclerosis: the Rotterdam study. *Stroke*. 2001;32:1947-1952.
- 16) McCarron MO, Delong D, Alberts MJ. Apolipoprotein E genotype as a risk factor for ischemic cerebrovascular disease: a meta-analysis. *Neurology* 1999;53:1308-1311.
- 17) Kim JS, Han SR, Chung SW, Kim BS, Lee KS, Kim YI, Yang DW, Kim KS, Kim JW. The apolipoprotein E epsilon4 haplotype is an important predictor for recurrence in ischemic cerebrovascular disease. *J Neurol Sci*. 2003;206:31-37.
- 18) Ferrucci L, Guralnik JM, Pahor M, et al. Apolipoprotein E $\epsilon 2$ allele and risk of stroke in the older population. *Stroke* 1997;28:2410-2416.



脳血管障害を伴う 高血圧症

広島大学大学院 病態探究医科学脳神経内科
教授 松本 昌泰 Masayasu Matsumoto

はじめに

高血圧が脳血管障害の最大の危険因子であり、その是正により有効な発症予防効果が得られることは各種の降圧薬を用いた多くの臨床試験により実証されてきた。しかしながら、脳血管障害発症例での高血圧状態をどのようにコントロールすべきかについては、十分なエビデンスのないままに議論がなされてきた面が強く、日本高血圧学会の治療ガイドライン(JSH2000)においても、前向きは無作為化臨床試験(RCT)により検討されたエビデンスが皆無であることが問題となっていた。特に我が国では、高血圧性臓器障害に占める脳血管障害の頻度が高く、人口構造の高齢化の進行と相まって、脳血管障害を合併する高血圧患者を診察する機会は今後ますます多くなるものと懸念される。

その意味で、文字どおり脳血管障害合併高血圧患者を対象に、降圧療法の再発予防効果を検討した初めての本格的な大規模臨床試験であるPROGRESS(Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study)試験¹⁾の結果が、2001年の欧州高血圧学会を皮切りに発表されたのは画期的な出来事であった。その後発表された欧米の高血圧や脳卒中治療に関するガイドラインでは、本試験の結果が大幅に取り上げられており、脳血管障害慢性期の降圧治療はポストPROGRESS時代ともいえる新たな時代に突入したといっても過言ではない。

一方、高齢高血圧患者では無症候性脳血管障害を高率に合併することが知られており、無症候性脳血管障害を合併する高血圧患者の降圧療法のあり方も

極めて重要な課題といえる。また、超急性期における脳梗塞の血栓溶解療法が欧米を中心に定着した医療になるにつれ、急性期における降圧療法のあり方も臨床的に解決されるべき課題として浮上しつつある。

本稿では、上記のような脳血管障害合併高血圧例での降圧療法をめぐる状況変化を踏まえ、実地医家が診察する機会の多い脳血管障害慢性期や無症候期における降圧療法を中心にまとめる。

脳血管障害慢性期における降圧療法

脳血管障害を既往に有する症例は有さない例に比し、はるかに高率に脳卒中を発症することが知られており、脳卒中の最大の危険因子である高血圧をいかにコントロールするかは慢性期の脳卒中患者の治療上極めて重要な問題である。したがって、これまでもこの問題について幾つかの研究結果が報告されているが、その結果は必ずしも一致していなかった。

これには、心血管イベントの発症予防効果を検討した欧米の各種臨床介入試験では、脳出血と脳梗塞の区別などの脳卒中の病型分類すら十分になされてこなかったことがかかわっているものと思われる。また、脳梗塞の場合も臨床病型による脳卒中発症率や同じ臨床病型での再発率が大きく異なることも知られており、降圧の意義も病型ごとに異なるものと予想される。

事実、Irieらは脳卒中後の血圧と再発率との関係には、病型による違いが顕著であることを報告し²⁾、脳梗塞の再発と拡張期血圧の間には、脳出血例には

みられないJカーブ現象がみられることを示唆した。しかしながら、この研究結果も368例の脳卒中患者における後ろ向き研究の結果であり、より多数例での前向き研究による検証が求められていた。

その意味で、著者らを含む我が国の研究者も多数参加して、この問題に正面から取り組んだ初の国際共同研究として企画された前向きの大規模臨床試験であるPROGRESS試験¹⁾の結果は極めてインパクトの強いものといえ、以下にその概要を紹介する。

PROGRESS試験は、脳卒中慢性期におけるACE阻害薬の効果を検証するために実施された国際共同研究である。世界で7地域の10カ国、172施設が参加し、日本や中国の東洋と、欧州諸国や豪州などの西洋が、共同して同じプロトコールで研究するという画期的な手法がとられており、遺伝素因についてもインフォームド consentを得て検索している。試験薬としてはペリンドプリルが選定された。

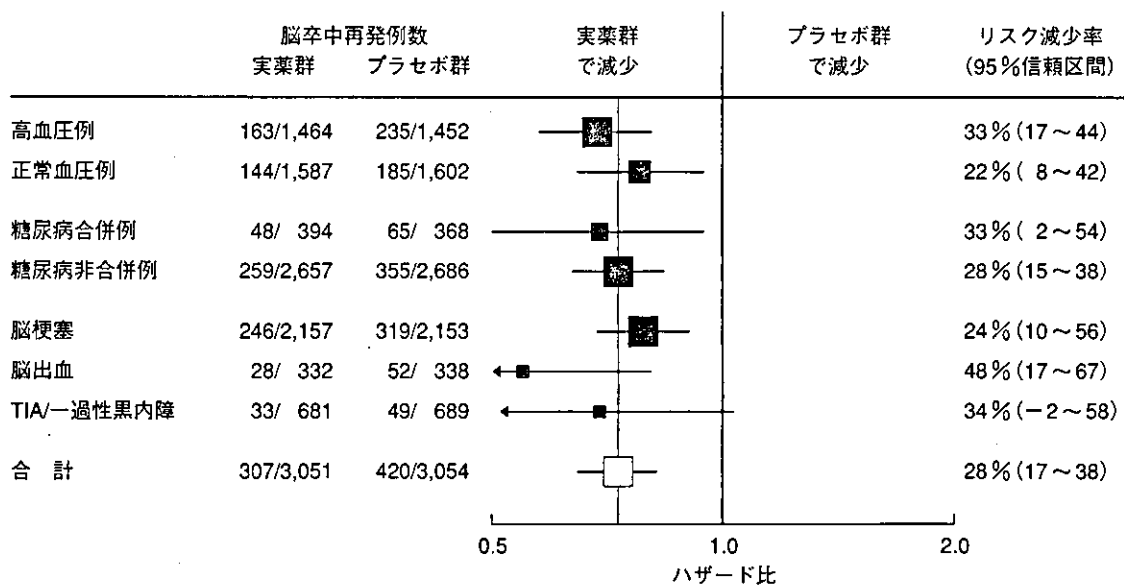
患者登録条件は、脳梗塞、脳出血、一過性脳虚血発作など、くも膜下出血を除く何らかの脳卒中を前2カ月以上～5年以内に経験した症例で、外来診療

が可能な程度のADLを有する症例であり、1996年から1997年にかけて6,105例が登録された。年齢は原則として80歳未満で、血圧値に関する規定はない。

試験方法は、対象を①ペリンドプリル投与群、②プラセボ投与群の2群に無作為に分類して4年間以上追跡、1次評価項目としては脳卒中の再発を、2次評価項目として、①心血管系事故、②痴呆・認知機能、③身体障害、ADLを評価するものである。なお、ペリンドプリル以外のACE阻害薬を除けば、併用薬や補助療法には何ら制限がなく、本邦でも815例が無作為化された。

本研究の結果、1次評価項目である脳卒中の再発については、図1に提示するごとく、ペリンドプリル群ではプラセボ群に比し28%もの有意な脳卒中発症抑制および26%の心血管系事故発症抑制効果が実証され、臨床病型別のオッズ比の検討では、脳出血が0.50、虚血性脳卒中が0.76と、脳出血例での再発抑制効果がより強いものの病型にかかわらず抑制できることが示された。

図1. PROGRESS試験で示された合併症・既往歴別脳卒中再発リスク²⁾



また、興味深いことに、脳卒中再発例における痴呆・高度の認知機能障害(図2), ADL障害や要介護状態の発現頻度も有意に抑えられることが示されている³⁾。

更に、虚血性脳卒中中の3つの臨床病型であるラクナ梗塞, 心原性脳塞栓症, アテローム血栓性脳梗塞についても検討されており, どの臨床病型の脳梗塞例についてもそれぞれ23%, 23%, 39%の再発抑制傾向にあり, アテローム血栓性脳梗塞については推計学的にも有意な抑制が得られることが明らかとされている⁴⁾。

以上の結果は, 従来の治療に加えてペリンドプリル(4mg/日)や降圧利尿薬であるインダパミド(2mg/日)の追加投与により血圧をエントリー時の血圧値である147/86mmHgから138/82mmHg程度に持続的に降下させることにより, 平均年齢64歳の患者で, 4~5年間で28%もの更なる再発抑制効果が得られることを実証し, 慢性期の脳卒中患者における降圧の重要性を示している。したがって, 脳血管障害慢性期の最終降圧目標は, 脳循環不全の症状に留意した緩徐な降圧を心がけながら, 少なくとも140/90mmHg未満にコントロールすることが妥当と思われる。

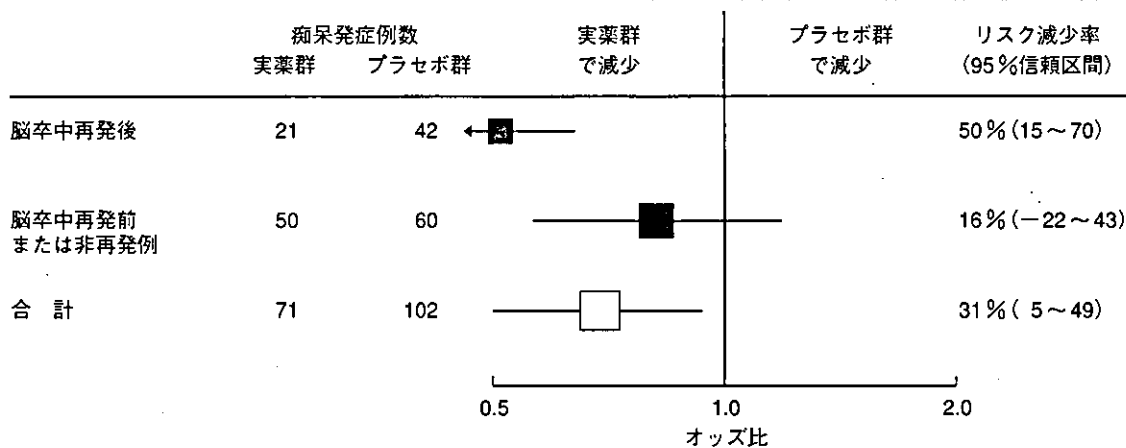
また, 降圧薬としては, PROGRESS試験により有用性が示されたACE阻害薬および少量の降圧利尿薬に加え, 脳卒中や痴呆症の発症予防において顕著な有効性が示唆されているARBや, 長時間作用型のCa拮抗薬が有用と思われる。

無症候性脳血管障害合併例の降圧療法

無症候性脳血管障害は, CT, MRIなどの画像診断技術の進歩により, 高頻度に診断されるようになった病態であり, その診断には1997年に発表された無症候性脳血管障害の診断基準⁵⁾が用いられている。

無症候性脳血管障害には画像診断により, 脳実質病変または脳血管病変を認めるものが区別されているが, 高血圧との関連で最も注目を集めているのが, 前者の大部分を占める無症候性脳梗塞である。無症候性脳梗塞のほとんどはラクナ梗塞と同様の小梗塞であり, 高血圧や加齢が最大の危険因子となる小血管病(small vessel disease)と考えられている。事実, 小林らの脳ドック受診例での検討では, 70歳以上の高血圧既往例ではその50%余りに無症候性脳梗塞が見いだされることが報告されている(図3)⁶⁾。

図2. PROGRESS試験開始時に認知機能障害を認めなかった患者の痴呆発症リスク³⁾



(19th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, 2002)

また、その存在や進展は脳卒中発症や認知機能低下および痴呆症発症の独立した危険因子となること、本邦ならびに欧州の研究により確定しており³⁾、本病態への対応は今後の高血圧診療においても極めて重要と思われる。特に、無症候性脳梗塞を半数以上の例に合併していることが想定される70歳以上の高齢高血圧患者を対象としたSCOPE試験⁷⁾により、ARBのカンデサルタンでは脳卒中の発症や認知機能の低下が有意に抑制される結果が示されたことは、無症候性脳梗塞を合併する高血圧患者の降圧療法のあり方を考えるうえでも大いに参考になるものと思われる。

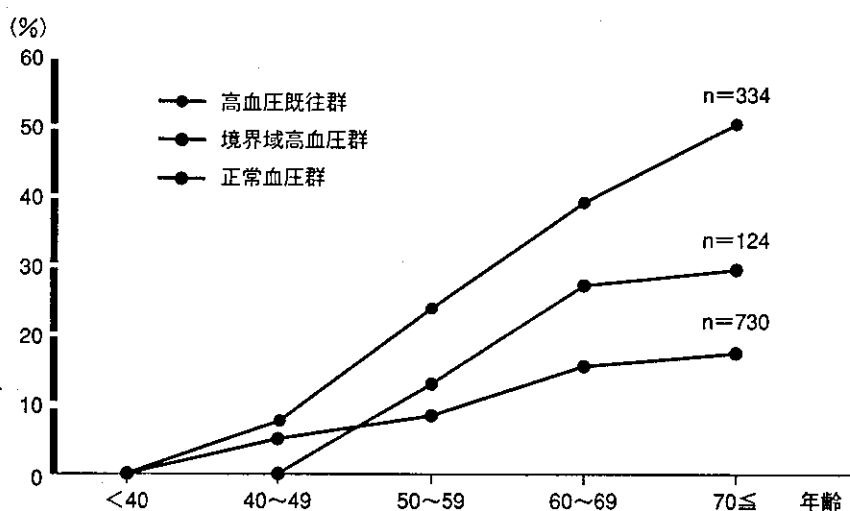
ただし、無症候性脳梗塞にも、心原性脳梗塞やアテローム血栓性脳梗塞と同様な病態と考えられる症例もまれならず報告されており、そのコントロールに際しては、症候性脳梗塞と同様にその発症要因を

できるだけ究明して対処することが望ましい。また、原則的に無症候性脳血管障害を合併する高血圧患者の降圧療法における目標血圧値や有用な降圧薬は、脳血管障害慢性期のそれに準ずるものと想定される。

おわりに

以上のごとく、PROGRESS試験の発表は、脳血管障害慢性期や無症候期の降圧療法のあり方を大きく変革させる契機となった。一方、最近公表されたACCESS研究⁸⁾では、脳梗塞発症後72時間以内から1週間のカンデサルタンによる降圧治療の有無が、その後の心血管イベントの発症を大きく左右するとその衝撃的な結果が示されており、急性期脳卒中患者における血圧コントロールのあり方も、今後大きく変貌することが予測される。

図3. 高血圧既往の有無でみた無症候性脳梗塞の年代別頻度⁶⁾



- 文献
- 1) PROGRESS Collaborative Group : Lancet 2001 ; 358 (9287) : 1033-1041.
 - 2) Irie K, et al. : Stroke 1993 ; 24 (12) : 1844-1849.
 - 3) 松本昌泰 : 日本臨床 2004 ; 62 (1) : 142-152.
 - 4) Chapman N, et al. : Stroke 2004 ; 35 (1) : 116-121.
 - 5) 澤田 徹 : 無症候性脳血管障害とは—その定義と診断基準— 日内会誌 1997 ; 86 : 725-732.
 - 6) 小林祥泰ほか(編) : 変貌する脳卒中 メディカルレビュー社 1998.
 - 7) Lithell H, et al. : J Hypertens 2003 ; 21 (5) : 875-886.
 - 8) Schrader J, et al. : Stroke 2003 ; 34 (7) : 1699-1703.

特集によせて

広島大学大学院医歯薬学総合研究科

創生医科学専攻病態探究医科学講座脳神経内科学教授

松本 昌泰

(*Matsumoto, Masayasu*)

人口構造の高齢化の急速な進行にともない、「寝たきり」や「痴呆症」などの高齢者に多発する病態を如何に予知・予防するかは極めて重要な課題となっている。高齢者に多発する脳血管障害はこれらの病態を招来する最大原因であり、なかでも脳血管障害の大半を占め、激増が予測されている脳梗塞に対する対策は保健衛生上の喫緊の課題である。

脳梗塞はその前駆発作である一過性脳虚血発作とともに prothrombotic state を基礎病態とする代表的疾患であり、その病態把握や治療制御において血栓症対策は中心的位置を占める。病的血栓形成の分子機序の究明に基づく各種抗血栓療法は中心的な位置を占める。病的血栓形成の分子機序の究明に基づく各種抗血栓療法の進歩は、脳梗塞の病態診断法の進歩と相まって、脳梗塞治療法の革新的変化をもたらした。特に、1976年に米国FDAが脳梗塞超急性期において組織プラスミノゲンアクチベーター(rt-PA)による血栓溶解療法を認可して以来、欧米では脳梗塞を Brain Attack と呼び換え、その超急性期治療が急速に普及しつつある。一方、わが国においてはrt-PAによる血栓溶解療法こそいまだ認可されていないものの、オザグレルやアルガトロバンなどの独自の抗血栓薬が脳梗塞急性期治療薬として広く使用されている。また、慢性期脳梗塞の抗血栓療法としてシロスタゾールの適応追加が認可され、病期や病態に応じた抗血栓療法の多様な使い分けが可能となってきている。

このたび、本誌の特集「脳梗塞—病態診断と治療の進歩」の企画にあたり、近々認可されると想定されるrt-PAによる血栓溶解療法の登場をも視野に入れ、超急性期から慢性期および無症候期における抗血栓療法をそれぞれ専門医により解説いただくこととした。また、どの病期においても、脳梗塞発症の原因となる血栓形成部位を同定し、適切な発症・再発予防対策を講じることが肝要であることは言うまでもない。その意味で、末梢静脈、心腔、大動脈、頸動脈系、椎骨脳底動脈系、穿通枝系、脳静脈洞などの心血管系における病的血栓・塞栓症の観点から、臨床病態別の血栓検出法やその制御法の進歩についてまとめていただくこととした。超多忙な中で、著者の要望に応えすばらしい内容の原稿をご執筆いただいた諸氏にこの場を借りて心よりお礼申し上げたい。

1. 病期別の抗血栓療法 of 進歩

① 急性期—亜急性期の抗血栓療法

野村 栄一 広島大学病院救急部 *Nomura, Eiichi*
郡山 達男 広島大学大学院脳神経内科学講師 *Kohriyama, Tatsuo*
松本 昌泰 同脳神経内科学教授 *Matsumoto, Masayasu*

論文のポイント

1. 超急性期を過ぎて行いうる脳梗塞の治療として世界で最も広く行われているのはアスピリンの投与であるが、その効力は十分とはいえない。
2. わが国では、アテローム血栓性梗塞にはアルガトロバンが、ラクナ梗塞にはオザグレルナトリウムが使用されることが多い。
3. ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリノイドの脳梗塞急性期の治療としての有効性は確立していない。今後、進行性脳卒中などに対象を絞って検討していく必要がある。
4. 新しい薬剤としては GP IIb/IIIa 受容体拮抗薬の有効性が確立されつつある。また、シロスタゾールの急性期からの投与の有効性についても興味を持たれる。

キーワード

脳梗塞急性期／アスピリン／オザグレルナトリウム／アルガトロバン／ヘパリン／
GP IIb/IIIa 受容体拮抗薬／シロスタゾール

はじめに

脳梗塞の治療は最近急速に進歩し、血栓溶解療法、脳保護薬、抗血小板薬あるいは抗凝固薬による抗血栓療法など治療の選択肢も増えてきている。しかし、理想的な治療法である血栓溶解療法もその適応は発症から3～6時間以内の超急性期に限定されるといったように、発症から時間が経過するとともに治療の選択肢は狭まっていく¹⁾。一般に発症から6時間を超えて14日(あるいは1ヵ月)以内までの期間が急性期-亜急性期に相当

すると考えられるが、この時期に治療を開始せざるをえないケースも決して少なくないため、従来の治療の再評価、新しい治療法の開発は重要な課題である。本稿では、最近発表されたわが国の脳卒中ガイドライン²⁾を中心に、この時期に行われる抗血栓療法について解説するとともに、今後有効性が確立され、使用可能になることが期待される新しい抗血栓療法についても紹介する。

表1 脳卒中の recommendation grade に関する分類 (脳卒中合同ガイドライン委員会)

推奨のグレード	内容
A	行うよう強く勧められる (少なくとも1つのレベルIの結果)
B	行うよう勧められる (少なくとも1つのレベルIIの結果)
C1	行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない
C2	科学的根拠がないので、勧められない
D	行わないよう勧められる

超急性期を過ぎて行いうる有効な治療—EBMの立場から—

1. アスピリン

現在、血栓溶解療法以外の脳梗塞の治療として世界で最も広く行われているのはアスピリンの投与である。イギリスの Royal College of Physicians あるいはアメリカの American Heart Association のガイドラインではともに最高レベルでその使用が勧告されている。日本の脳卒中ガイドラインでも「アスピリン 160-300 mg/日の経口投与は、発症早期(48 時間以内)の脳梗塞患者の治療法として推奨される(グレードA, 推奨グレードについては表1 参照)」となっており、血栓溶解療法の適応がない場合(日本では現在保険適応はない)の治療として最初に考慮すべきであると思われる。

これらのガイドラインの勧告レベルを決定するためのエビデンスとなった大規模 study のなかで、International Stroke Trial (IST)³⁾と Chinese Acute Stroke Trial (CAST)⁴⁾は登録された症例も多く特に重要性が高い。ISTでは発症 48 時間以内の急性期虚血性脳血管障害患者にアスピリン 300 mg を投与し、発症後 14 日以内の再発が有意に抑制されることが示された。一方 CAST では発症 48 時間以内の急性期虚血性脳血管障害患者にアスピリン 160 mg を投与し、4 週間後の死亡もしくは非致命的脳卒中の発症がプラセボ投与群に比べ有意に少ないことが示された。また、この2つの大規模 study を併せて解析した検討⁵⁾では、治療期間中の虚血性脳卒中の再発、新たな脳卒中

の発症率または死亡はアスピリン投与により有意に抑制されることが示されている。ただし、アスピリンの転帰改善効果としての number needed to treat (1 人の患者に治療効果を認めるために、その治療を何人の患者に行う必要があるかを表した治療効果の指標)は 80 と決して十分なものではなく、また頭蓋内出血をわずかに増やすこと、あるいは上部消化管出血の合併などの問題にも注意する必要がある⁶⁾。

前述の各国のガイドラインでは、脳梗塞の急性期には速やかにアスピリンを投与することが強く勧告されているが、脳梗塞のすべての臨床病型にアスピリンが効果を発揮するかどうかは十分に検証されていない。脳梗塞の臨床病型の分類には、一般に、NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) により発表された脳血管疾患分類第Ⅲ版の臨床カテゴリーによる分類が用いられ、アテローム血栓性梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞、その他の4型に分類される⁶⁾。このうち、アテローム血栓性梗塞については血小板がその病態に重要な役割を果たしていると考えられ⁷⁾、抗血小板薬のアスピリンは理論的にも非常に有効であると考えられる。一方、心原性脳塞栓症は急性期には血小板の活性化もみられるものの、凝固系の亢進が主体であり⁸⁾抗血小板薬のみで急性期の病態進展あるいは特に再発の抑制効果が十分であるか疑問が残る。実際、前述の IST と CAST を併せた解析では心房細動合併例では、アスピリンとプラセボ群に有意差がみられていない⁵⁾。ラクナ梗塞は、主に高血圧によって引き起こされる直径 200 μ m 以下の細い穿通枝にみら

れる lipohyalinosis や angionecrosis により血管閉塞を生じる機序のものが多くとされ、血液中の血小板の活性化や凝固系の亢進状態はみられないことが多い⁷⁾。ただし、比較的太い穿通枝に microatheroma を生じることによるもの、穿通枝を分枝する中大脳動脈、脳底動脈といった主幹動脈にアテローム硬化性病変が形成され、穿通枝の入り口を狭窄あるいは閉塞することにより生じるもの、心臓あるいは頸動脈や大動脈弓からの微小塞栓により生じるものといった機序により小梗塞が生じ、ラクナ症候群を呈する場合も少なくなく、このような場合は抗血小板薬が有効である可能性がある⁸⁾。

以上のことから、現時点においてアスピリンの投与については、

- ①アテローム血栓性梗塞あるいは病型分類が不可能な場合は直ちにアスピリンを投与する。
 - ②心原性脳塞栓症の場合は重症度、年齢などを参考に出血性梗塞の危険性が高いと判断した場合は投与を見合わせる。
 - ③ラクナ梗塞の場合は頸動脈超音波検査、MRA などを行い主要血管の動脈硬化を伴っている場合は積極的にアスピリンを投与する
- といった方針で臨むのが適当と考えている。

2. オザグレルナトリウム

わが国では、アスピリン以外にトロンボキサン (TX) A₂ 阻害薬のオザグレルナトリウムが脳血栓急性期(発症から5日以内に投与開始)に広く用いられており、ガイドラインではグレードBでその使用が推奨されている。特にラクナ梗塞に有効性が高いとされており、現時点ではラクナ梗塞に対しては第1選択としてよいと思われる⁹⁾。

3. アルガトロバン

アルガトロバンは選択的な抗トロンビン薬であり、抗凝固薬に属するが、わが国において発症48時間以内の脳血栓症に対する有効性が確認され、特にアテローム血栓性梗塞を中心に用いられている。ガイドラインではグレードBで心原性

脳塞栓を除く直径1.5 cm以上の脳梗塞にその使用が推奨されている。ただし、アルガトロバンは投与開始3日目に保険適応上は用量を減らす必要があることと、主に用いられているアテローム血栓性梗塞は前述のごとく、血小板の活性化が重要な役割を果たしているため、アスピリンなどの抗血小板薬の併用が早期から必要なケースも多いと思われる⁹⁾。

ヘパリンの位置付け

ヘパリンは、進行性脳卒中や心原性脳塞栓症を中心に世界中で広く用いられてきたが、現在まで脳梗塞の治療薬としての有効性に関し確固たるエビデンスは得られていない。したがってわが国のガイドラインでも、脳梗塞の急性期にヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリノイドを使用することは、考慮してもよみが十分な科学的根拠はないとしてグレードC1の推奨にとどまっている。

ヘパリンについて、推奨の根拠となった大規模 study は前述の IST であり¹⁰⁾、この study はアスピリンとともに未分画ヘパリンの有効性も検証するデザインとなっていた。この study ではヘパリンの投与(5,000あるいは12,500単位を皮下注)は発症14日以内の脳梗塞の再発を有意に減少させるものの、出血性脳血管障害の発症が有意に増加し、結果としてヘパリンの効果が相殺されるとの結果が示された。低分子ヘパリンについても初期のものを除いて¹⁰⁾多くの study では低分子ヘパリンの投与がプラセボあるいはアスピリンの投与を上回って有効であるとのエビデンスは得られず、高用量になるほど出血性合併症が増える傾向が指摘されている^{11)~14)}。ヘパリノイドについては、その有効性を検討した TOAST study において登録された発症24時間以内の脳梗塞全体ではプラセボに比べ有意差がみられなかった。ただし、層別解析では NINDS のアテローム血栓性梗塞に相当する large-artery atherosclerosis では有意な治療効果が認められており興味深い¹⁵⁾。

以上のことより、ヘパリンによる抗凝固療法については、脳梗塞全体に対し画一的に用いること

表2 ヘパリンの適応となる可能性がある病態

1. 塞栓症再発の危険性が高い心原性脳塞栓症例
(人工弁, 心房細動, 壁血栓を有する心筋梗塞例, 左房内血栓例)
2. プロテインCまたはS欠損症, APC不応症などの凝固異常症
3. 頭蓋外血管の症候性血管解離
4. 症候性の頭蓋内外血管狭窄症
症候性内頸動脈狭窄症の手術待機時
クレッセントTIAまたは進行性脳卒中
5. 静脈洞血栓症

は慎むべきであり, 心原性脳塞栓症, 主要血管の狭窄を有する進行性脳卒中などにターゲットを絞って有効性を検討していく必要があると思われる。心原性脳塞栓症に対しては急性期の再発抑制を狙って投与すると思われるが, ISTでは非弁膜症性心房細動例のヘパリン非投与群の発症14日以内の再発率は4.9%と報告されている²⁾。一方, 心原性脳塞栓症で何らかの出血性梗塞を生じる割合はこれよりかなり高い(わが国の脳卒中データバンクの集計では心原性脳塞栓症の27.3%¹⁶⁾)ので, 急性期の再発を抑制することを主目的に高用量のヘパリンを投与するのはリスクが大きいと思われる。したがって, 年齢, 重症度などを参考にして出血性梗塞を生じる可能性が低い群を対象に投与を考慮するのが現時点では適当と考える。一方, 主要血管の狭窄を有する進行性脳卒中に対しては抗血小板療法と組み合わせて積極的に投与を行うことが有効である可能性があり, 今後検討していく必要があると思われる。参考のためThe European Stroke Initiative Committeeが示しているヘパリン治療の適応となる可能性がある病態を表2に示した¹⁷⁾。

新しい抗血栓療法の展開

現時点において急性期脳梗塞, 特にアテローム血栓性梗塞に対して抗血栓療法を行うことが有効であることに異論はないと思われる。現在, アスピリンやオザグレールよりもさらに強力な抗血小板薬である血小板の糖蛋白(GP)IIb/IIIa受容体の拮抗薬(abciximab)の臨床試験が進行中である。第

II相臨床試験では発症24時間以内の急性期虚血性脳血管障害の患者に投与され, プラセボに比べ有意に3ヵ月後の転帰が良好な割合が高かった¹⁸⁾。GP IIb/IIIa受容体は特に高ずり応力下では血中のvon Willebrand (vW)因子と結合することにより血小板凝集を引き起こすが, この現象は生体内の病的血栓形成に極めて大きな役割を果たしている。脳梗塞の急性期にはvW因子活性が上昇することが知られており, われわれもそれが急性期から亜急性期にわたり持続することを報告した¹⁹⁾²⁰⁾。GP IIb/IIIa受容体拮抗薬の投与によりvW因子を介する血小板凝集が強力に阻害され, 主要血管の狭窄を有するようなアテローム血栓性梗塞の病態進展の抑制効果やペナンプラ領域の微小循環の改善効果が期待される。

また, 最近わが国で行われた臨床試験において, シロスタゾールの脳梗塞再発予防効果が確認された²¹⁾。この臨床試験では特にラクナ梗塞群でシロスタゾールの投与により脳梗塞の再発が抑制されることが示された。さらに, 出血性合併症はプラセボ群と差がみられなかったことから, 脳梗塞, 特にラクナ梗塞の急性期からシロスタゾールの投与を開始することが有効であるかどうか興味もたれる。

References

- 1) 野村栄一, 郡山達男, 松本昌泰: 脳梗塞, 脳血管障害の最新医療. 菊池晴彦(監修): 96-100, 先端医療技術研究所, 東京, 2002
- 2) 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 石神重信(編): 脳卒中治療ガイドライン2003

- 3) International Stroke Trial Collaborative Group : The International Stroke Trial (IST) : a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet* 349 : 1569-1581, 1997
- 4) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST : Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349 : 1641-1649, 1997
- 5) Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al : Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 31 : 1240-1249, 2000.
- 6) Committee Established by the Director of the NINDS : Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 21 : 637-676, 1990.
- 7) Uchiyama S, Yamazaki M, Hara Y, Iwata M : Alterations of platelet, coagulation, and fibrinolysis markers in patients with acute ischemic stroke. *Semin Throm Hemostas* 23 : 535-541, 1997
- 8) 野村栄一, 郡山達男, 松本昌泰 : ラクナ梗塞. *Medicina* 40 : 1180-1182, 2003
- 9) 野村栄一, 日地正典, 梶川 博, 他 : 急性期からのアルガトロバンとアスピリンの併用療法が奏功した進行性脳梗塞の3症例. *新薬と臨床* 50 : 952-960, 2001
- 10) Kay R, Wong KS, Yu YL, et al : Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333 : 1588-1593, 1995
- 11) Chamorro A : Heparin in acute ischemic stroke : the case for a new clinical trial. *Cerebrovasc Dis Suppl* 3 : 16-23, 1999
- 12) Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM : Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation : a double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. *Lancet* 355 : 1205-1210, 2000
- 13) Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, et al : Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin : results of the TOPAS trial. *Therapy of Patients With Acute Stroke (TOPAS) Investigators. Stroke* 32 : 22-29, 2001
- 14) Bath PM, Lindenstrom E, Boysen G, et al : Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST) : a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet* 358 : 702-710, 2001
- 15) The Publication Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Ischemic Stroke Treatment (TOAST) Investigators : Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (Danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke. *JAMA* 279 : 1266-1272, 1998
- 16) 大坪亮一, 峰松一夫, 小林祥泰 : 脳卒中急性期データベースの構築に関する研究班 : 虚血性脳血管障害急性期患者における出血性梗塞とその関連因子. *脳卒中* 23 : 227-233, 2001
- 17) The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee : European stroke initiative recommendations for stroke management - update 2003. *Cerebrovasc Dis* 16 : 311-337, 2003
- 18) The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators : Abciximab in acute ischemic stroke. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. *Stroke* 31 : 601-609, 2000
- 19) Nomura E, Kohriyama T, Kozuka K, et al : Sequential changes in von Willebrand factor and soluble thrombomodulin in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 10 : 257-264, 2001
- 20) 野村栄一, 郡山達男, 小塚和子, 他 : 脳梗塞における血中 von Willebrand 因子活性の変動および抗血小板薬の与える影響についての検討. *脳卒中* 25 : 252-258, 2003
- 21) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, et al : Cilostazol Stroke Prevention Study : A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 9 : 147-157, 2000

トピックス

II. 機序と病態

2. 血管障害

1) 脳血管障害のリスク

松本 昌泰

要 旨

生活習慣の欧米化により、本邦の脳血管障害の臨床病型構成は大きく変化してきており、高血圧が強く関与する脳出血やラクナ梗塞などの小血管病が減少し、metabolic syndromeの関与が大きいアテローム血栓性脳梗塞などの大血管病が増加しつつある。その意味で、metabolic syndromeの臨床的指標となる頸動脈超音波エコー法による動脈硬化の評価やスタチンを用いた大規模臨床試験の意義が注目されている。〔日内会誌 93 : 662~669, 2004〕

Key words : 一過性脳虚血発作, アテローム血栓性脳梗塞, 大血管病, 頸動脈エコー, スタチン

はじめに

生活習慣の欧米化とともに、糖尿病、高脂血症、肥満症などの有病率が増加し、アテローム性動脈硬化の危険因子として、高血圧を含むmetabolic syndromeが注目を集めている。一方、我が国では従来より心血管イベントに占める脳卒中のウエートが大きい、動脈硬化危険因子としてのmetabolic syndromeの増加は脳血管障害の発症率やその臨床病型などにどのような影響を及ぼしつつあるのだろうか。

本稿では、まずはじめに脳血管の解剖学的特徴を紹介し、脳血管障害の臨床病型と動脈硬化病変の関わりについてまとめ、頸動脈超音波エコー法やMRI, MRAなどの各種臨床計測法の進歩を踏まえて、脳血管障害の臨床におけるmeta-

bolic syndromeなかでもその主要な構成要素の一つである高脂血症の意義を考察する。

1. 脳血管の解剖学的特徴

Metabolic syndromeの脳血管障害との関わりを論ずる上で、脳血管の構造を認識しておくことが肝要である¹⁾。通常、脳血管は大動脈から総頸動脈、内頸動脈、椎骨動脈などの頭蓋外動脈から前、中、後大脳動脈、脳底動脈などの頭蓋内主幹動脈に至る比較的口径の大きな動脈（大血管；large vessel）と、脳主幹動脈から分枝して脳底部より脳実質内に穿通する深部穿通枝や大脳皮質より深部に達する白質髄質枝などの表在穿通枝からなる小口径動脈（小血管；small vessel）に分けられる。

また、総頸動脈や椎骨動脈が冠動脈同様に栄養血管（vasa vasorum）を有する弾性型動脈であるのに対し、内頸動脈、脳底動脈や脳主幹動脈は筋型動脈であり、栄養血管を有さず、中膜

まつもと まさやす：広島大学大学院病態探究医科学
脳神経内科