

図2 脳血管と脳実質におけるスタチンの作用 (文献26より改変引用)

表3 スタチンの免疫調節作用

- iNOS発現を阻害
- Th1系サイトカイン(IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α)の誘導抑制
- Th2系サイトカイン(IL-4, IL-5, IL-10)の誘導促進
- MHCクラスII分子の発現を抑制
- MHCクラスIIトランスアクチベーター(CIITA)の発現を抑制
- TGF- β の誘導
- Th0細胞のTh2細胞への分化促進

で処理したときに出現する誘導型NOS (iNOS)の発現や、炎症性サイトカインであるTNF- α 、IL-1 β の放出を抑制する。この効果はRasのイソプレニル化やNF- κ Bの活性化抑制によると考えられている。また、スタチンはICAM-1などの接着分子の発現を低下させる。更にスタチンは炎症反応において重要なleukocyte function antigen-1 (LFA-1)と結合し、LFA-1とICAM-1との結合を抑制して炎症反応を抑制する²⁷⁾。プラバスタチンやシンバスタチンが本来のコレステロール低下作用とは別に、心臓移植直後の患者の拒絶反応を有意に低下させて生存率

を高めることが報告され²⁸⁾、スタチンの免疫調節作用(表3)が注目されている。ロバスタチンがミクログリアやアストロサイトによるTNF- α の産生とiNOS誘導を抑制することや²⁹⁾、アトルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチンがINF- γ によって誘導されるMHCクラスII分子の発現を防ぐと共に、MHCクラスII分子発現を制御するMHCクラスIIトランスアクチベーター(CIITA)の発現も抑制し、炎症性Th1細胞への抗原提示を抑制することが示唆されている³⁰⁾。このような作用から、スタチンはMHCクラスIIを標的とする新しいタイプの免疫抑制

薬になる可能性が示唆される。また、免疫性神経疾患である多発性硬化症患者からの末梢血単核細胞及びT細胞を用いた*in vitro*の検討から、スタチンによる免疫調節作用が多発性硬化症に有効である可能性が報告された³¹⁾。多発性硬化症のモデル動物を用いた研究では、アトルバスタチンはTh2系サイトカインであるIL-4、IL-5、IL-10及びTGF- β を誘導し、反対にTh1系サイトカインであるIL-2、IL-12、IFN- γ 及びTNF- α の誘導を抑制した³²⁾。アトルバスタチンはTh0細胞のTh2細胞への分化を促進するとともに、MHCクラスII抗原分子の発現を防いだ。更に抗原提示細胞あるいはT細胞をアトルバスタチンで処理すると、抗原特異的なT細胞の活性化が抑制された。このように、アトルバスタチンは多彩な免疫調節作用を有している。

5 脳痴呆症とスタチン

スタチンの脳への作用として、痴呆症の発症を抑制する可能性が報告されており、その理由としては、1つは脳梗塞が減少し、脳血管性痴呆を抑制するのではないかという考え方がある。しかし、Jickらはスタチン投与群において、脳血管性痴呆以外の痴呆症の発症も低下していることをデータベースに基づいた症例対照研究で示し、高脂血症患者でスタチン非投与群とスタチン以外の治療薬の投与群とでは痴呆の発症に差がなく、スタチン投与群では痴呆の発症が70%抑制されていることを報告した³³⁾。その機序としては、アルツハイマー型痴呆においては血管内皮機能が低下し脳血流が減少しているが、スタチンがeNOS発現増加作用などのプレイオトロピック効果によりそ

れらを改善したのではないかと考察している。しかし、データベースでの検討なので、機序の更なる検討や大規模で長期間の前向き研究を経なければ十分なエビデンスは得られない。MoroneyらはLDLコレステロールが高いほど脳血管性痴呆になる危険が高いことを報告し、更に発症後のQOLにも高脂血症は関与する可能性を指摘している³⁴⁾。従来の脂質降下の考え方で言えば、スタチンのLDL受容体発現促進やコレステロール合成抑制によりApoEの蓄積が影響を受ける可能性も考えられる。スタチンの認知能力に対する効果についての詳細な検討が必要である。

6 図おわりに

プレイオトロピック効果が明らかになるにつれ、スタチンは脳卒中のみならず、様々な中枢神経病態にも治療応用できるのではという期待が高まりつつある。現在、我が国でもスタチンの脳卒中再発予防効果に関する大規模臨床試験J-STARS (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke)が行われており、様々な視点からスタチンの効果が解析される。スタチンの脳における新たな作用が今後明らかになることを期待したい。

■ 文 献

- 1) Liao JK : Beyond lipid lowering. *Int J Cardiol* **86** : 5-18, 2002
- 2) Crouse JR III, Byington RP, Hoen HM, et al : Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* **157** : 1305-1310, 1997
- 3) Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AH, et al : Stroke, statins, and cholesterol. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke* **28** : 946-950, 1997
- 4) Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, et al : Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* **278** : 313-321, 1997
- 5) Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH : Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* **128** : 89-95, 1998
- 6) Di Mascio R, Marchioli R, Tognoni G : Cholesterol reduction and stroke occurrence : an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* **10** : 85-92, 2000
- 7) Byington RP, Davis BR, Plehn JF, et al : Reduction of stroke events with pravastatin : the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* **103** : 387-392, 2001
- 8) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* **344** : 1383-1389, 1994
- 9) Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, et al : Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol* **81** : 333-335, 1998
- 10) Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, et al : Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin : the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation* **99** : 216-223, 1999
- 11) White HD, Simes RJ, Anderson NE, et al : Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* **343** : 317-326, 2000
- 12) Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al : Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes : the MIRACL study : a randomized controlled trial. *JAMA* **285** : 1711-1718, 2001
- 13) Heart Protection Study Collaborative Group : MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **360** : 7-22, 2002
- 14) Atkins D, Psaty BM, Koepsell TD, et al : Cholesterol reduction and the risk for stroke in men. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* **119** : 136-145, 1993
- 15) Hebert PR, Gaziano JM, Hennekens CH : An overview of trials of cholesterol lowering and risk of stroke. *Arch Intern Med* **155** : 50-55, 1995
- 16) Laufs U, Fata VL, Liao JK : Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated down-regulation of endothelial nitric oxide synthetase. *J Biol Chem* **272** : 31725-31729, 1997
- 17) Laufs U, La Fata V, Plutzky J, et al : Upregulation of endothelial nitric oxide synthetase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* **97** : 1129-1135, 1998
- 18) Kaesemeyer WH, Caldwell RB, Huang J et al : Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthetase independent of its cholesterol-lowering actions. *J Am Coll Cardiol* **33** : 234-241, 1999
- 19) Sterzer P, Meintzschel F, Rosler A, et al : Pravastatin improves cerebral vasomotor reactivity in patients with subcortical small vessel disease. *Stroke* **32** : 2817-2820, 2001
- 20) Laufs U, Liao JK : Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem* **273** : 24266-24271, 1998
- 21) Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, et al : The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* **6** : 1004-1010, 2000
- 22) Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, et al : Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest*

- 101 : 2711-2719, 1998
- 23) Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, et al : Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques : implications for plaque stabilization. *Circulation* **103** : 926-933, 2001
- 24) Dajani EZ, Shahwan TG, Dajani NE : Statins, platelet aggregation and coronary heart disease. *J Assoc Acad Minor Phys* **13** : 27-31, 2002
- 25) Laufs U, Gertz K, Huang P, et al : Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* **31** : 2442-2449, 2000
- 26) Vaughan CJ, Delanty N : Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* **30** : 1969-1973, 1999
- 27) Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, et al : Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* **7** : 687-692, 2001
- 28) Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al : Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* **333** : 621-627, 1995
- 29) Pahan K, Sheikh FG, Namboodiri AM, et al : Lovastatin and phenylacetate inhibit the induction of nitric oxide synthase and cytokines in rat primary astrocytes, microglia, and macrophages. *J Clin Invest* **100** : 2671-2679, 1997
- 30) Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, et al : Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* **6** : 1399-1402, 2000
- 31) Neuhaus O, Strasser-Fuchs S, Fazekas F, et al : Statins as immunomodulators : comparison with interferon-beta 1b in MS. *Neurology* **59** : 990-997, 2002
- 32) Youssef S, Stuve O, Patarroyo JC, et al : The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature* **420** : 78-84, 2002
- 33) Jick H, Jick SS, Derby LE : Validation of information recorded on general practitioner based computerised data resource in the United Kingdom. *BMJ* **302** : 766-768, 1991
- 34) Moroney JT, Tang MX, Berglund L, et al : Low-Density Lipoprotein Cholesterol and the Risk of Dementia With Stroke. *JAMA* **282** : 254-260, 1999

スタチンと痴呆

山下拓史, 郡山達男, 松本昌泰

YAMASHITA Hiroshi, KOHRIYAMA Tatsuo, MATSUMOTO Masayasu

広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科

アルツハイマー病と、脳卒中を原因とする脳血管性痴呆は、老年期痴呆の大部分を占める。近年、スタチンの脳卒中発症抑制効果が明らかになり、この効果は単に血清コレステロール低下作用だけではなく、スタチンが有する血管内皮機能改善作用などのプレイオトロピック効果にもとづいている。また、アルツハイマー病の分子病態と脳のコレステロール代謝との関連や、スタチンのアルツハイマー病発症抑制効果に関する報告が増えている。両痴呆症に対するスタチン治療の可能性について大きな期待が寄せられている。

Key Words

スタチン, アルツハイマー病, 脳卒中, プレイオトロピック効果, コレステロール

はじめに

スタチンはHMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A) 還元酵素を選択的に阻害することでコレステロール合成を抑制し、血清LDLコレステロールを最も効果的に低下させる薬剤である。近年おこなわれた大規模臨床試験などの結果から、スタチンの冠動脈疾患の一次予防、二次予防における有用性が確立されるとともに、スタチンの脳卒中発症抑制効果が明らかになった。脳血管性痴呆の原因の多くは脳卒中であることから、スタチンにより脳卒中の発症を予防できれば、当然ながら脳血管性痴呆の予防効果も期待できる。ところが近年、スタチンが脳血管性痴呆のみならずアルツハイマー病(AD)の発症を抑制するというエビデンスが報告されてきており、老年期痴呆の大部分を占める

両痴呆症に対するスタチン治療の可能性について大きな関心が寄せられている。本稿では脳血管障害およびAD発症へのコレステロール代謝の関与およびスタチンの効果と、スタチンによるAD発症抑制の分子メカニズムについて紹介する。

1 スタチンの痴呆リスク低下効果

高コレステロール血症やアテローム硬化症がADの危険因子であることを示す報告が増加している^{1)~4)}。高コレステロール血症と関連する冠動脈疾患をもつ場合にはADの危険率が高い⁵⁾。Kivipeltoらは、フィンランドにおいて65~79歳の1,449人を対象とした20年間にわたるコホート研究をおこない、中年期に血清コレステロール値が250mg/dl以上の者は、250mg/dl未満の者に

49 (415)

くらべ、ADと診断される確率が2.2倍高いことを報告した⁶⁾。Jickら⁷⁾は英国政府のデータベース(The General Practice Research Database)からランダムに選択した症例対照研究をおこない、50歳以上ではじめて痴呆と診断された284人とランダムに選んだ痴呆のない1,080人とのあいだでスタチンの服用状況を1992年から1998年にかけて追跡調査した結果、スタチンを服用していた患者では、AD発症の相対リスクが健常者にくらべて有意に低いことを報告した。スタチンのなかではシンバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチンなど薬剤による差はなく、非スタチン系薬剤では発症抑制効果はなかった。Wolozinら⁸⁾は米国3施設における60歳以上57,104人の病歴からスタチン使用群と降圧薬・心血管系薬使用群を1996年から1998年にかけて比較した結果、スタチンを1～5年間使用した場合にADの有病率が69.6%低いことを報告した。一方、 β 遮断薬、ACE阻害薬、降圧利尿薬はいずれもAD抑制作用を示さなかった。スタチンのなかではロバスタチンが60%、プラバスタチンが73%抑制したが、Jickらの報告と異なり、シンバスタチンには抑制作用がなかった。これらの研究は、データベースでの検討や、横断的調査であることから疑問視される向きもあるが、ADに対するスタチン治療の可能性を提起した。65歳以上の高齢者を対象としたCSHA(The Canadian Study of Health and Aging)の二次解析では、スタチン処方背景に関連するバイアスを考慮した検討がおこなわれ、その結果からもスタチンを服用していた患者では、アルツハイマー型痴呆および全痴呆のリスクが有意に低いことが明らかとなった⁹⁾。近年、高齢者におけるプラバスタチンの有用性を調べる前向き研究としてPROSPER(Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk)がおこなわれたが、観察期間は3.5年と短く、認知機能の維持や脳梗塞の一次予防についての有意な結果は得られなかった¹⁰⁾。また、シンバスタチンを用いた同様な調査でも痴呆の発症抑制効果は得られなかった¹¹⁾。しかし、スタチンの投与期間、量、血清コレステロール値を厳密に定め、大規模で痴呆の出現をみるに足る長期間の前向きコホート研究を経ないと十分なエビデンスは得られず、今後の検討が期待される。

2 | スタチンの脳卒中発症抑制効果と プレイオトロピック効果

脳血管性痴呆の原因の多くは脳卒中である。スタチンは脳卒中の発症を予防することが数々の臨床研究および基礎研究により明らかにされており、スタチンの脳血管性痴呆に対する予防効果も期待できる。スタチンの脳卒中発症抑制効果については、現在までに6つのメタアナリシスが報告されており、プラセボ群と比較してスタチン投与群の脳卒中発症に対する相対リスクの有意な低下がみられている^{12)~17)}。さらに、海外でおこなわれたスタチンを使った大規模臨床比較試験である4S(Scandinavian Simvastatin Survival Study)^{18) 19)}、CARE(Cholesterol and Recurrent Events)²⁰⁾、LIPID(Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease Study)²¹⁾、MIRACL(Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study)²²⁾、MRC/BHF HPS(the UK Medical Research Council/the British Heart Foundation Heart Protection Study)¹¹⁾では、プラセボを用いた対照群と比較して、脳卒中の相対リスクの有意な低下を示す結果が得られており、スタチンの脳卒中発症に対する抑制効果を示唆している。これらの詳細なサブグループ解析の結果や、非スタチン系薬剤による介入試験では血清コレステロール値が低下しても脳卒中発症は抑制されないという結果から²³⁾、スタチンの脳卒中発症抑制効果は、単に血清コレステロール値の低下にもとづくものではなく、スタチンが有する血管内皮機能改善作用、血栓形成抑制作用、抗炎症作用など多面的な作用にもとづくと考えられるようになり、このようなスタチンの効果はプレイオトロピック効果(pleiotropic effect)とよばれている²⁴⁾(表①)。

スタチンはHMG-CoA還元酵素を選択的に阻害するが、コレステロール生成経路からはコレステロール以外にも、重要な代謝産物であるメバロン酸、ファルネシルピロリン酸(FPP)、ゲラニルゲラニルピロリン酸(GGPP)などが合成されるが、スタチンはこれらの合成も抑制する(図①)。わが国ではプラバスタチン(メバロチン[®])、シンバスタチン(リポバス[®])、フルバスタチン(ローコール[®])、アトルバスタチン(リピートル[®])、ピタバスタチン(リバロ[®])の5種類のスタチンが現在使用されており、特性や薬理動態に違いがみられ

る。最近、血清コレステロール低下作用以外の薬理作用としてスタチンが併せもつ多面的な作用—プレイオトロピック効果—が注目されており、Jickらはスタチンのプレイオトロピック効果によりAD発症が抑制されるのではないかと考察している⁷⁾。スタチン治療開始後最も早期にみられる作用の一つは血管内皮機能の改善作用であるが、それは血中LDLコレステロール値が低下する前にも認められることから、スタチンのプレイオトロピック効果によるものと考えられている。プレイオトロピック効果の代表は血管に対するさまざまな作用である。スタチンの血管内皮機能改善効果のメカニズムは最近明らかにされつつあり、その一つはスタチンによる内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) の発現増加作用である。血管内皮細胞を用いた検討では、シンバスタチンやロバスタチン投与によりeNOS合成増加に伴って一酸化窒素(NO)の合成が増加する^{25) 26)}。増加したNOは中膜平滑筋を弛緩させることにより血管を拡張させ脳血流を増加させる。また、スタチンの慢性投与でも誘導されたNOにより安静時および脳虚血時の脳血流が増加する。さらに、脳虚血モデル動物では、スタチンを前投与するとeNOSに依存して梗塞巣が縮小することが報告されて

いる²⁷⁾。スタチンの効果は臨床研究においても確かめられており、脳梗塞患者のアセタゾラミドに対する脳血管反応性はスタチンにより改善し、NO産生の増加によると考えられている²⁸⁾。

eNOSの発現増加機序としては、スタチンによるGGPP合成阻害およびRhoA活性抑制と関連している。すなわち、低分子量G蛋白のRas/Rho GTPaseファミリーのRho, Cdc42, Racには翻訳後修飾によりGGPPが添加され(ゲラニルゲラニル化)、活性化される。Rhoはそれぞれ細胞内シグナル伝達に重要な役割を果たしており、RhoAが活性化するとeNOS発現が低下する。スタチンによりGGPPの合成が阻害されるとRhoAのゲラニルゲラニル化も阻害され、結果として内皮細胞におけるRhoA活性が抑制されてeNOSの発現増加につながる²⁹⁾。また、スタチンはphosphatidyl inositol 3-kinase (PI3 kinase)を活性化し、phosphatidyl inositol 4, 5-bisphosphate (PIP2)からphosphatidyl inositol 3, 4, 5-bisphosphate (PIP3)への変換を促進する。PIP3によってphosphoinositol-dependent kinase-1 (PKD-1)が活性化されるとAktが活性化され、eNOS発現が増加する³⁰⁾。この経路によるeNOSの活性化はRhoのゲラニ

表① スタチンのプレイオトロピック効果

作用	効果
eNOS発現増加 NO産生増加 ET-1の産生抑制 LDLコレステロールの酸化抑制	血管内皮機能の改善
マクロファージへのコレステロール蓄積の抑制 Metalloproteinaseの産生抑制	動脈硬化性プラークの安定化
血小板の接着および凝集抑制 フィブリノーゲンの低下 血液粘度の低下	血栓形成反応の抑制
炎症性細胞の遊走、活性化の抑制 CRPの低下	炎症反応の抑制
iNOS発現阻害 Th1系サイトカイン (IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) の誘導抑制 Th2系サイトカイン (IL-4, IL-5, IL-10) の誘導促進 MHCクラスII分子の発現を抑制 MHCクラスIIトランスアクチベーター (CIITA) の発現を抑制 TGF- β の誘導 Th0細胞のTh2細胞への分化促進	免疫調節作用

ルゲラニル化の抑制を介する経路よりも迅速で、低濃度のスタチンにより生じる。スタチンはPI3K/Akt経路を介して分化した血管内皮前駆細胞を増加させ、内皮再生を促進する³⁰⁾。また、アトルバスタチンやシンバスタチンは血管内皮細胞におけるeNOSの発現を増加させるのに加えて、pre-pro endothelin-1 (ET-1) 遺伝子の発現を抑制してET-1レベルを抑制する³¹⁾。したがって、スタチンはこのようなさまざまな機序を介して動脈硬化を抑制するものと考えられる。

スタチンの血管に対するプレイオトロピック効果には、血栓形成抑制作用やプラーク安定化作用も報告されている。スタチンは傷害血管壁への血小板の接着と血栓形成を抑制し、トロンボキサン₂の産生抑制やプロスタサイクリンの産生増加などによる機序が考えられている。また、スタチンは平滑筋細胞および内皮細胞においてplasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) レベルを低下させ、t-PAレベルを増加させることにより血管壁における線溶系を活性化する。また、スタチンはmatrix metalloproteinase-2 (MMP-2) の産生抑制とtissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) およびコラ

ーゲンの増加などを介したプラーク安定化作用や血栓形成抑制作用を示す³²⁾。スタチンはADPによる血小板凝集を抑制するが³³⁾、アトルバスタチンをマウスに投与すると、中大脳動脈閉塞後の梗塞サイズが減少するとともに、eNOSの発現が血小板において亢進し、一方で血中の血小板第4因子 (PF4) とβ-トロンボグロブリン (β-TG) が減少することから、梗塞サイズの減少には血小板凝集抑制作用の関与が示唆される。さらにPF4とβ-TGの変化はeNOSノックアウトマウスでは観察されず、スタチンの血小板凝集抑制作用はeNOSを介していると考えられる³⁴⁾。

また、スタチンは抗酸化作用を示し、LDLコレステロールの酸化を抑制し、血管内皮における活性酸素の産生や動脈硬化性プラーク形成を抑制する。また、低分子量G蛋白のRac-1は、血管壁における活性酸素種の主な産生源であるNAD(P)Hオキシダーゼの活性化に関与している。スタチンによりGGPPなどの合成が阻害されるとRac-1を介する酸化ストレスが抑制されることも示されている。

さらにスタチンには抗炎症作用と免疫調節作用が報告

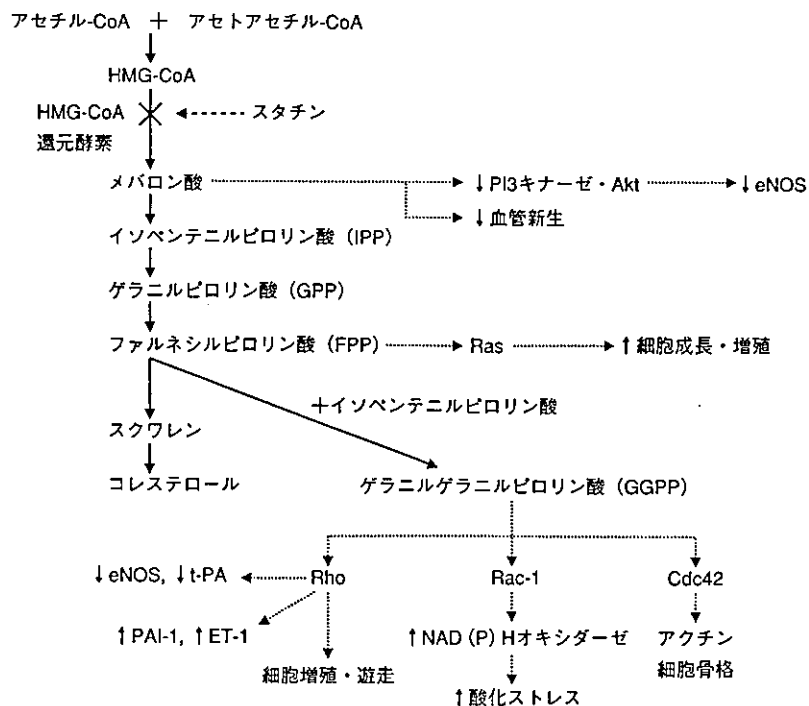


図1 コレステロール生成経路とスタチンの作用 (Liao JK, 2002²⁴⁾ より改変引用)

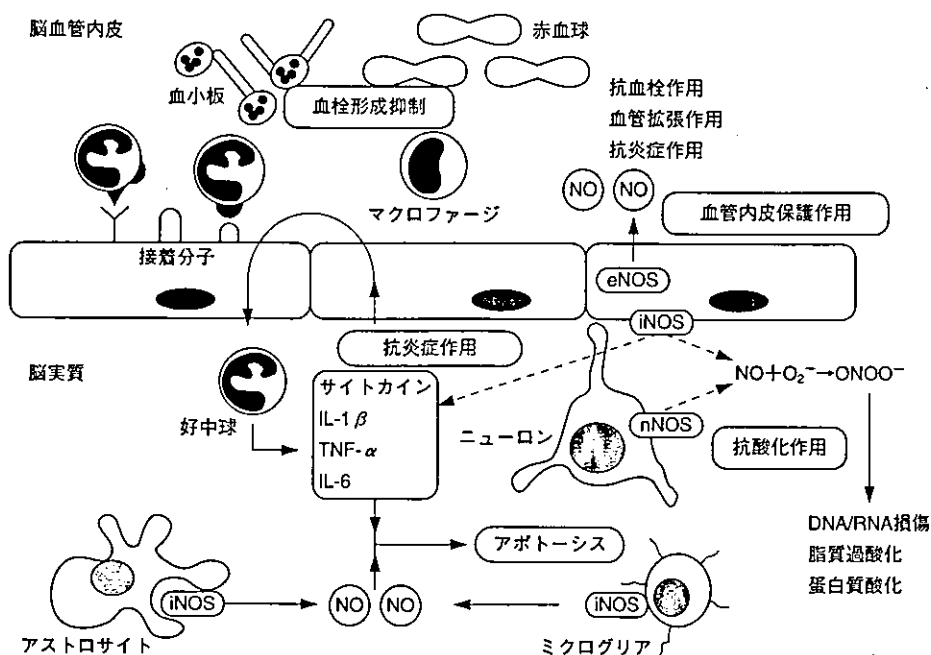


図2 脳血管と脳実質におけるスタチンの作用
(Vaghan CJ et al, 1999⁴¹⁾より改変引用)

されている³⁵⁾。ロバスタチンはミクログリアやアストロサイトにおける誘導型NOS (iNOS) の発現や、炎症性サイトカインであるTNF- α 、IL-1 β の放出を抑制し、この効果はRasのイソプレニル化やNF- κ Bの活性化抑制によると考えられている³⁶⁾。スタチンはCRPや高感度CRP (hsCRP) を低下させる。プラバスタチンやシンバスタチンは心臓移植直後の患者の拒絶反応を低下させる³⁷⁾。アトルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチンは、INF- γ によって誘導されるMHCクラスII分子の発現を防ぐとともにMHCクラスIIトランスアクチベーター (CIITA) の発現も抑制し、炎症性Th1細胞への抗原提示を抑制する³⁸⁾。また、免疫性神経疾患である多発性硬化症患者の末梢血単核細胞およびT細胞を用いた検討からも、スタチンによる免疫調節作用が報告され³⁹⁾、多発性硬化症モデル動物においてアトルバスタチンはTh2系サイトカインを誘導し、反対にTh1系サイトカインの誘導を抑制する⁴⁰⁾。アトルバスタチンはTh0細胞のTh2細胞への分化を促進するとともに、MHCクラスII分子の発現を防ぎ、抗原特異的なT細胞の活性化を抑制する。以上のようにスタチンは脳血管お

よび脳実質においてさまざまなプレイオトロピック作用を示す⁴¹⁾ (図2)。

3 | アルツハイマー病とコレステロール

脳は血液脳関門 (BBB) によって血液や他の組織と隔離されており、食餌から得られた外来性の脂質を利用することができない。脳神経細胞は広大な細胞膜をもち、シナプスでは小胞形成にみられるような活発な膜回転がおこなわれているが、細胞膜の機能維持や修復に重要なコレステロールの供給は、すべて脳における生合成と再利用によっておこなわれる。脳はコレステロール代謝に関しては閉鎖系であり、このような特殊な構造と機能を維持するためには、十分な脂質供給と厳密な代謝調節が不可欠である⁴²⁾。脳におけるコレステロールの供給はリポ蛋白受容体を介した細胞外からの取り込みと細胞体からの軸索輸送に依存している。コレステロールはさまざまなアポリポ蛋白と結合して存在するが、髄液中に存在するアポリポ蛋白はApoA-I, ApoE, ApoJなどであり、これらはいずれもHDL分画に含まれる⁴³⁾。BBBを

血中リポ蛋白は通過できないため、脳内のリポ蛋白はHDLに由来するものと考えられており、ApoE、ApoJはアストログリアやミクログリアが合成し、ApoA-Iは毛細血管内皮が合成するという報告がある⁴³⁾。

脳内HDLコレステロールの主要なアポリポ蛋白であるApoEにはコドン112とコドン158にシステイン (Cys) とアルギニン (Arg) のアミノ酸置換を伴う3種類のアイソフォームE2 (112Cys/158Cys) E3 (112Cys/158Arg) E4 (112Arg/158Arg) が存在し、それぞれに対立遺伝子 $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ が対応する(図3)。家族性高齢発症ADではApoEの $\epsilon 4$ アレルが高頻度にみられるとともにApoE4は発症を促進することが明らかにされ、ADの病態に関連してコレステロール代謝が注目されるよう

になった^{44) 45)}。ApoE4は孤発性高齢発症のADの危険因子であることが示され、多人種の解析でもApoE4とADとの関連が示された。一方、ADやmild cognitive impairment (MCI) の発症と発症前の高コレステロール血症のあいだに有意な相関があることが報告されている。血清コレステロール値はApoE多型と関連し^{46) 47)}、ApoE2 < ApoE3 < ApoE4の順に高いことから、AD発症とApoE4多型が高コレステロール血症という点でも結びつく。しかし、前述のように脳はコレステロール代謝に関しては閉鎖系であり、血中リポ蛋白はBBBを通過できず、髄液コレステロール値は血清コレステロール値に影響されないことから、血中のコレステロール代謝を単純に脳内の現象として結びつけることはできないものと考えられる。

アミロイド β 蛋白 (amyloid β -protein: $A\beta$) の $A\beta 40$ と $A\beta 42$ の細胞外への広範な沈着である老人斑は、AD脳に特異的な病理学的特徴である。ADの病態カスケードにおける $A\beta$ の意義は重要であるが、 $A\beta$ とコレステロールとの関係が最近明らかにされている。培養細胞内のコレステロール量を増加させると、 $A\beta$ の前駆体蛋白 ($A\beta$ precursor protein: APP) における $A\beta$ の内部で切断される α カットによる可溶性APP α の分泌が減少することから、細胞内コレステロール量がAPPの代謝に影響することが示唆される⁴⁸⁾ (図4)。また、細胞膜のコレステロール濃度を減少させると、 α カットをおこなう α セクレ

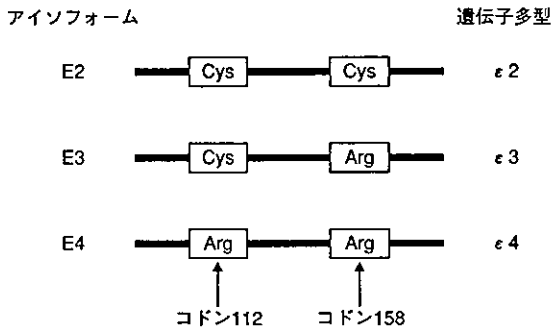


図3 ApoE多型の模式図 (玉岡晃, 2004⁴³⁾より改変引用)

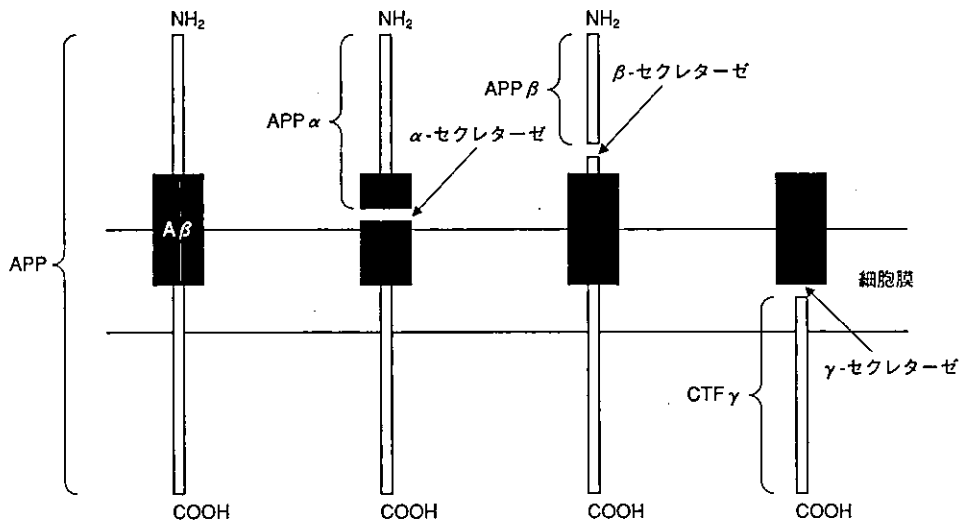


図4 APPのプロセッシング (玉岡晃, 2004⁴³⁾より改変引用)

ターゼの一つであるADAM10の活性が亢進する⁴⁹⁾。コレステロール量がA β の分泌に影響する機序としては、細胞内のコレステロール減少により細胞膜の流動性、膜蛋白質の構造、細胞膜輸送に変化が生じ、膜蛋白質であるAPPとセクレターゼの反応に変化が生じ、 α カットをおこなう α セクレターゼ活性の低下と、 β 、 γ カットをおこなう β 、 γ セクレターゼ活性の亢進が起こる可能性が示唆されている。また、遊離コレステロールをコレステロールエステルに変化させるACATの活性とA β の産生は相関しており、ACAT阻害薬は γ カットに必須のプレセニリンの発現を低下させ、 γ セクレターゼ活性に影響する⁵⁰⁾。lipid raftはコレステロールやスフィンゴ脂質が豊富で、A β の産生や凝集の部位と考えられているが、細胞内コレステロール量の変化がlipid raftに影響し、A β の産生や凝集に作用する可能性が示唆されている。動物実験による検討では、ウサギに高コレステロール食を与えると脳内にA β が蓄積するという報告がある⁵¹⁾。APPトランスジェニックマウスによる解析では、高コレステロール食により脳内A β 蓄積が亢進し、それは血清および髄液コレステロール値と相関したという報告⁵²⁾と、逆に脳内A β 量とAPP α が低下し、それらは脳内ApoEや血清コレステロール値と負の相関を示したという報告⁵³⁾があり一定しない。AD患者の剖検脳を用いた検討においても、生前の血清LDLコレステロール値の上昇とHDLコレステロール値の低下と、血清LDLコレステロール値と脳内A β 42量が正の相関を認めたという報告⁵⁴⁾がある一方、血清HDLコレステロール値の上昇と老人斑の出現頻度とのあいだに正の相関を認めたという報告⁵⁵⁾がある。このような相反する結果が得られた原因は不明であるが、高コレステロール食や高コレステロール血症とAD発症との関係はいまだ確立したものとはいえない。前述のように脳はコレステロール代謝に関して閉鎖系であるため、摂取した過剰のコレステロールが脳の脂質代謝に影響するのか、今後検討すべき課題である。

また、先天性コレステロール代謝異常症のNiemann-Pick病C型(NPC)ではコレステロールの細胞内輸送が障害され、その原因遺伝子NPC1が同定されている^{56) 57)}。NPC1を欠損した細胞においては、コレステロール合成の亢進、コレステロールエステル合成の抑制、lipid raftにおけるコレステロールの減少がみられ、A β 42がコレ

ステロールとともに後期エンドソームに蓄積し、コレステロール濃度依存的にA β 42の細胞内凝集が生じることが報告されている⁵⁸⁾。また、NPC1欠損細胞では、MAPK (mitogen-activated protein kinase) の活性化とともにタウ蛋白のリン酸化が亢進することが報告されている⁵⁹⁾。NPCモデルマウスにおいてもMAPKの活性化と脳内タウ蛋白のリン酸化の亢進がみられており⁶⁰⁾、NPCではコレステロールの蓄積が生じるものの細胞内輸送障害によりlipid raftの機能障害を招き、MAPKなどによるシグナル伝達の活性調節に支障をきたしたためタウ蛋白のリン酸化が亢進すると推測されている。NPCの剖検脳においては老人斑の存在と無関係にADの神経原線維性変化がみられ、コレステロール代謝異常によってタウ蛋白のリン酸化亢進が引き起こされる可能性が示唆される。

4 | アルツハイマー病とスタチン

スタチンによるADの発症抑制機序については今なお不明であるが、近年、その分子メカニズムに関する数々の報告がなされている。培養ラット大脳皮質細胞にヒトAPPを発現させた系では、ロバスタチンやシンバスタチンを投与するとA β 42、A β 40産生が低下する⁶¹⁾。培養ラット海馬神経の細胞内コレステロールを低下させるとAPP産生レベルには影響を与えずにA β 産生を下げる⁶²⁾。また、ロバスタチンを投与するとADAM10が活性化し可溶性APP α の分泌が増加する⁴⁹⁾。モルモットにシンバスタチンを大量投与すると、血清コレステロール値の低下とともに脳内および髄液中のA β 42、A β 40量が減少し、投与の中止によってA β 量が回復する⁶¹⁾。シンバスタチン投与により脳のコレステロール量は変化せず、コレステロールの前駆体であるラソステロールの比率が減少していたことから、シンバスタチンはBBBを通過し、脳の*de novo*のコレステロール合成を抑制すると考えられている。また、脳にA β が沈着するトランスジェニックマウスにBM15.766というBBBを通過するコレステロール合成阻害薬を投与すると脳のA β 量が低下する⁶³⁾。以上の動物実験から、スタチンをはじめとするコレステロール合成阻害薬は、その機序は明らかでないものの、脳のA β 量も減少させることが示された。

脳に特異的なコレステロール代謝産物である24S-

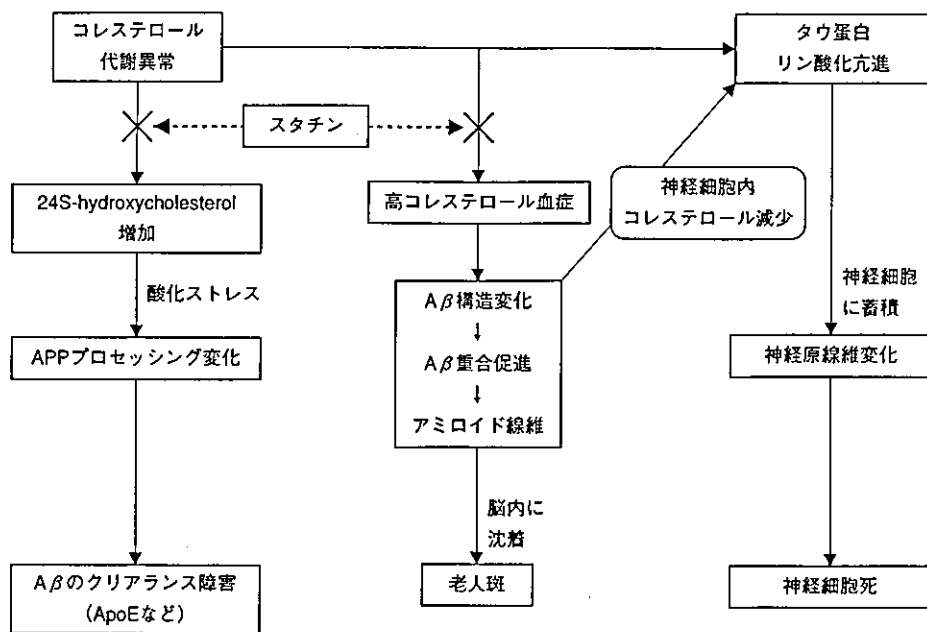


図5 コレステロール代謝からみたアルツハイマー病 (仮説)
(Pappolla MA et al, 2002⁶⁹⁾ より改変引用)

hydroxycholesterol (cerebrosterol) は発症早期のADや脳血管性痴呆の血中に増加していることが示されている⁶⁴⁾。また、24S-hydroxycholesterolの産生酵素であるCYP46 (cholesterol 24S-hydroxylase) の遺伝子多型がAD発症と関連することが報告された⁶⁵⁾。その後、CYP46多型は脳内Aβ増加や髄液Aβおよびリン酸化タウ蛋白の増加と相関し、晩期発症型孤発性ADの危険因子としてApoE4との相乗効果を示すことも明らかにされた⁶⁶⁾。高コレステロール血症患者に高用量のシンバスタチンを投与することによって血中のコレステロールやラソステロール低下とともに血中24S-hydroxycholesterolが著明に低下することが報告され、シンバスタチンが脳でのコレステロール代謝に影響を与えている可能性が示唆されている⁶⁷⁾。また、コレステロール値が正常であっても、軽症ADではシンバスタチン内服により髄液24S-hydroxycholesterolとともに髄液Aβ40が低下することが報告されている⁶⁸⁾。24S-hydroxycholesterolは神経毒性や酸化ストレスとの関係が示唆されており、ADの脳においては酸化ストレスとAβとの関連も指摘されている⁶⁹⁾ (図5)。

以上より、スタチンがBBBを通過して脳のコレステロール代謝に影響し、脳のAβ産生を減少させる可能性

は否定できないものと思われる。スタチンが脳内Aβに及ぼす作用をおよぼすかについては、今後さらなる検討が必要であるが、ADとの関連では、スタチンのプレイオトロピック効果にも注目していくことが必要であろう。

おわりに

脳は最も脂質に富む臓器であり、ヒトでは全身のコレステロールの1/4が脳に含まれている。脳はコレステロール代謝に関しては閉鎖系であるが、ADの分子病態に関連した脳のコレステロール代謝を調節可能なスタチンはADの治療に応用できるのではという期待が高まりつつある。さらに、スタチンのプレイオトロピック効果が明らかになるにつれ、脳卒中を含むさまざまな中枢神経病態に対するスタチン治療の可能性について大きな関心が寄せられている。しかし、スタチンの効果はまだ完全には実証されたわけではなく、今後、スタチンの効果を裏付けるに足る十分なエビデンスを得るための臨床研究を積み重ねることが必要である。海外では冠疾患のない患者で純粋に脳血管障害の二次予防を検討する大規模臨床試験として、SPARCL (the Stroke Prevention by

Aggressive Reduction of Cholesterol Levels study) が進行中である。現在、われわれもスタチンの脳卒中再発予防効果に関する大規模臨床試験J-STARS (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke) を企画推進しているが、さまざまな視点からスタチンの効果を解析する予定である。脳におけるスタチンの新たな作用が明らかになることを期待したい。

●文献●

- 1) Hofman A *et al* : Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* **349** : 151-154, 1997
- 2) Jarvik GP *et al* : Interactions of apolipoprotein E genotype, total cholesterol level, age, and sex in prediction Alzheimer's disease : a case-control study. *Neurology* **45** : 1092-1096, 1995
- 3) Kalaria RN : Arteriosclerosis, apolipoprotein E, and Alzheimer's disease. *Lancet* **349** : 1174, 1997
- 4) Notkola IL *et al* : Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* **17** : 14-20, 1998
- 5) Sparks DL : Coronary artery disease, hypertension, ApoE, and cholesterol : a link to Alzheimer's disease?. *Ann NY Acad Sci* **826** : 128-146, 1997
- 6) Kivipelto M *et al* : Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life : longitudinal, population based study. *BMJ* **322** : 1447-1451, 2001
- 7) Jick H *et al* : Statins and the risk of dementia. *Lancet* **356** : 1627-1631, 2000
- 8) Wolozin B *et al* : Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* **57** : 1439-1443, 2000
- 9) Rockwood K *et al* : Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol* **59** : 223-227, 2002
- 10) Shepherd J *et al* : The design of a prospective study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). PROSPER Study Group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. *Am J Cardiol* **84** : 1192-1197, 1999.
- 11) Heart Protection Study Collaborative Group : MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **360** : 7-22, 2002
- 12) Crouse JR III *et al* : Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* **157** : 1305-1310, 1997
- 13) Blauw GJ *et al* : Stroke, statins, and cholesterol. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke* **28** : 946-950, 1997
- 14) Hebert PR *et al* : Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* **278** : 313-321, 1997
- 15) Bucher HC *et al* : Effect of HMGcoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* **128** : 89-95, 1998
- 16) Di Mascio R *et al* : Cholesterol reduction and stroke occurrence : an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* **10** : 85-92, 2000
- 17) Byington RP *et al* : Reduction of stroke events with pravastatin : the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* **103** : 387-392, 2001
- 18) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* **344** : 1383-1389, 1994
- 19) Pedersen TR *et al* : Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol* **81** : 333-335, 1998
- 20) Plehn JF *et al* : Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin : the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation* **99** : 216-223, 1999
- 21) White HD *et al* : Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* **343** : 317-326, 2000
- 22) Schwartz GG *et al* : Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes : the MIRACL study : a randomized controlled trial. *JAMA* **285** : 1711-1718, 2001
- 23) Hebert PR *et al* : An overview of trials of cholesterol lowering and risk of stroke. *Arch Intern Med* **155** : 50-55, 1995
- 24) Liao JK : Beyond lipid lowering. *Int J Cardiol* **86** : 5-18, 2002
- 25) Laufs U *et al* : Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated down-regulation of endothelial nitric oxide synthetase. *J Biol Chem* **272** : 31725-31729, 1997
- 26) Laufs U *et al* : Upregulation of endothelial nitric oxide synthetase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* **97** : 1129-1135, 1998
- 27) Kaesemeyer WH *et al* : Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthetase independent of its cholesterol-lowering actions. *J Am Coll Cardiol* **33** : 234-241, 1999
- 28) Sterzer P *et al* : Pravastatin improves cerebral vasomotor reactivity in patients with subcortical small vessel disease. *Stroke* **32** : 2817-2820, 2001

- 29) Laufs U *et al* : Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem* **273** : 24266-24271, 1998
- 30) Kureishi Y *et al* : The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* **6** : 1004-1010, 2000
- 31) Hernandez-Perera O *et al* : Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* **101** : 2711-2719, 1998
- 32) Crisby M *et al* : Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques : implications for plaque stabilization. *Circulation* **103** : 926-933, 2001.
- 33) Dajani EZ *et al* : Statins, platelet aggregation and coronary heart disease. *J Assoc Acad Minor Phys* **13** : 27-31, 2002
- 34) Laufs U *et al* : Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* **31** : 2442-2449, 2000
- 35) Weitz-Schmidt G *et al* : Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* **7** : 687-692, 2001
- 36) Pahan K *et al* : Lovastatin and phenylacetate inhibit the induction of nitric oxide synthase and cytokines in rat primary astrocytes, microglia, and macrophages. *J Clin Invest* **100** : 2671-2679, 1997
- 37) Kobashigawa JA *et al* : Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* **333** : 621-627, 1995
- 38) Kwak B *et al* : Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* **6** : 1399-1402, 2000
- 39) Neuhaus O *et al* : Statins as immunomodulators : comparison with interferon-beta 1b in MS. *Neurology* **59** : 990-997, 2002.
- 40) Youssef S *et al* : The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature* **420** : 78-84, 2002
- 41) Vaughan CJ *et al* : Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* **30** : 1969-1973, 1999
- 42) 柳澤勝彦 : コレステロールとアルツハイマー病. *Dementia Japan* **16** : 11-17, 2002
- 43) 玉岡晃 : アルツハイマー病治療薬としてのスタチンの可能性. *Molecular Medicine* **41** : 457-466, 2004
- 44) Strittmatter WJ *et al* : Apolipoprotein E : high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* **90** : 1977-1981, 1993
- 45) Corder EH *et al* : Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* **261** : 921-923, 1993
- 46) Kallio MJ *et al* : Apoprotein E phenotype determines serum cholesterol in infants during both high-cholesterol breast feeding and low-cholesterol formula feeding. *J Lipid Res* **38** : 759-764, 1997
- 47) Frikke-Schmidt R *et al* : Context-dependent and invariant associations between lipids, lipoproteins, and apolipoproteins and apolipoprotein E genotype. *J Lipid Res* **41** : 1812-1822, 2000
- 48) Bodovitz S *et al* : Cholesterol modulates alpha-secretase cleavage of amyloid precursor protein. *J Biol Chem* **271** : 4436-4440, 1996
- 49) Kojro E *et al* : Low cholesterol stimulates the nonamyloidogenic pathway by its effect on the alpha-secretase ADAM 10. *Proc Natl Acad Sci USA* **98** : 5815-5820, 2001
- 50) Puglielli L *et al* : Acyl-coenzyme A : cholesterol acyltransferase modulates the generation of the amyloid beta-peptide. *Nat Cell Biol* **3** : 905-912, 2001
- 51) Sparks DL *et al* : Induction of Alzheimer-like beta-amyloid immunoreactivity in the brains of rabbits with dietary cholesterol. *Exp Neurol* **126** : 88-94, 1994
- 52) Refolo LM *et al* : Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. *Neurobiol Dis* **7** : 321-331, 2000
- 53) Howland DS *et al* : Modulation of secreted beta-amyloid precursor protein and amyloid beta-peptide in brain by cholesterol. *J Biol Chem* **273** : 16576-16582, 1998
- 54) Kuo YM *et al* : High levels of circulating Abeta42 are sequestered by plasma proteins in Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun* **257** : 787-791, 1999
- 55) Okamura N *et al* : Serum cholesterol and cerebrospinal fluid amyloid beta protein in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* **49** : 1738-1739, 2001
- 56) Carstea ED *et al* : Niemann-Pick C1 disease gene : homology to mediators of cholesterol homeostasis. *Science* **277** : 228-231, 1997
- 57) Loftus SK *et al* : Murine model of Niemann-Pick C disease : mutation in a cholesterol homeostasis gene. *Science* **277** : 232-235, 1997
- 58) Yamazaki T *et al* : Accumulation and aggregation of amyloid beta-protein in late endosomes of Niemann-pick type C cells. *J Biol Chem* **276** : 4454-4460, 2001
- 59) Sawamura N *et al* : Site-specific phosphorylation of tau

- accompanied by activation of mitogen-activated protein kinase (MAPK) in brains of Niemann-Pick type C mice. *J Biol Chem* 276 : 10314-10319, 2001
- 60) Sawamura N *et al* : Promotion of tau phosphorylation by MAP kinase Erk1/2 is accompanied by reduced cholesterol level in detergent-insoluble membrane fraction in Niemann-Pick C1-deficient cells. *J Neurochem* 84 : 1086-1096, 2003
- 61) Fassbender K *et al* : Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 : 5856-5861, 2001
- 62) Simons M *et al* : Cholesterol depletion inhibits the generation of beta-amyloid in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 : 6460-6464, 1998
- 63) Refolo LM *et al* : A cholesterol-lowering drug reduces beta-amyloid pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 8 : 890-899, 2001
- 64) Lutjohann D *et al* : Plasma 24S-hydroxycholesterol (cerebrosterol) is increased in Alzheimer and vascular demented patients. *J Lipid Res* 41 : 195-198, 2000
- 65) Kolsch H *et al* : Polymorphism in the cholesterol 24S-hydroxylase gene is associated with Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 7 : 899-902, 2002
- 66) Papassotiropoulos A *et al* : Increased brain beta-amyloid load, phosphorylated tau, and risk of Alzheimer disease associated with an intronic CYP46 polymorphism. *Arch Neurol* 60 : 29-35, 2003
- 67) Locatelli S *et al* : Reduction of plasma 24S-hydroxycholesterol (cerebrosterol) levels using high-dosage simvastatin in patients with hypercholesterolemia : evidence that simvastatin affects cholesterol metabolism in the human brain. *Arch Neurol* 59 : 213-216, 2002
- 68) Simons M *et al* : Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease : A 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Neurol* 52 : 346-350, 2002
- 69) Pappolla MA *et al* : Cholesterol, oxidative stress, and Alzheimer's disease : expanding the horizons of pathogenesis. *Free Radic Biol Med* 33 : 173-181, 2002

やました・ひろし

山下拓史 広島大学大学院医歯薬学総合研究科病態探究医科学
脳神経内科
1963年、広島市生まれ。
1989年、広島大学医学部卒業。1996～1998年、米国ハーバード大学医学部留学。1998年、広島大学医学部内科学第三講座。
2002年より現職。専門は、神経内科学。研究テーマは、パーキンソン病発症の分子機構に関する研究、虚血性脳損傷の分子病態に関する研究。夢は、画期的な脳梗塞急性期治療薬の開発。

各種疾患における至適降圧薬—基礎および臨床的エビデンス 7

高血圧と脳血管障害

越智一秀 野田公一 近藤啓太
郡山達男 松本昌泰

おち かずひで, のだ こういち, こんどう けいた: 国立療養所広島病院神経内科, こおりやま たつお, 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

● はじめに

周知のごとく、高血圧は脳血管障害の危険因子として、もっとも重要なものの1つである。以前より、脳血管障害予防のための降圧療法については、多数の研究がなされており、脳卒中合併高血圧患者では降圧目標値を高め設定するという考え方が多くの専門家の意見であった。

しかし、近年、無作為大規模比較研究がなされ、徐々に新たな知見が得られてきている。2001年に発表されたPROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study)¹⁾の結果では、脳卒中の再発予防のためには、より厳格な血圧管理が必要なことが明らかにされた。日本脳卒中学会のガイドラインによれば、とくに収縮期血圧が脳卒中の発症に関与しているとされており、本邦の研究では、収縮期血圧160 mmHg以上の脳梗塞のリスクは3.46倍、拡張期血圧95 mmHg以上では3.18倍である²⁾。そこで、本稿では、各種降圧薬の特徴、脳血管障害との関連の理論的背景を述べ、脳血管障害の一次予防、二次予防の面から、現在までの研究成果を可能な限りまとめて提示することとする。

● 降圧薬と脳血管障害

1 Ca拮抗薬

長時間作用型のCa拮抗薬は良好な降圧作用

を示し、重篤な副作用や禁忌が少ないので、合併症のない高血圧のみならず、種々の合併症を伴う高血圧まで幅広く用いられている。欧米と異なり、虚血性心疾患よりも脳卒中の発症率が数倍高い本邦の疾病構造を考慮すると、臨床的エビデンスからも本薬を第1選択の降圧薬として用いることに問題はないと思われる³⁾。一部のCa拮抗薬は痴呆の予防にも有効であり、なおかつ他の降圧薬よりもコストパフォーマンスに優れている可能性も指摘されている。しかし、短時間作用型Ca拮抗薬については急激な血圧降下により脳梗塞、心筋梗塞などを生じて予後を悪化させる可能性があり、予防薬としては不適である。

2 ACE阻害薬

ACE阻害薬はブラジキニンの分解を抑えることで、血管に対して保護的に作用するNO、cGMP、PGI₂を増やすとされている。ACE阻害薬(ペリンドプリル)は、正常血圧者に対しても脳卒中再発予防効果を発揮することが示されている。また、脳血管トーンズの減弱作用やリモデリング改善作用、活性酸素を消去する働きもあるといわれている。咳などの副作用もあり、一部の患者では忍容性が若干劣るものの、逆に嚥下反射を改善し、誤嚥性肺炎を予防する効果も示唆されている⁴⁾。

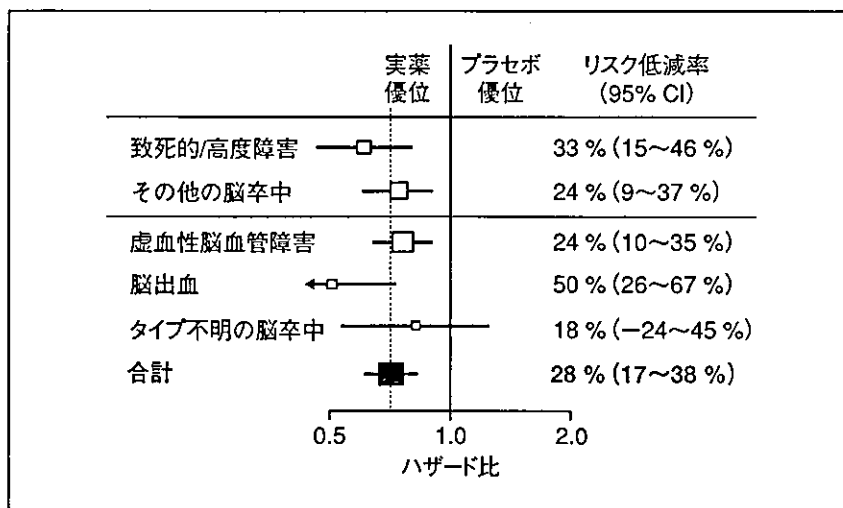


図1 PROGRESSの結果 (文献1より, 一部改変)
ACE阻害薬であるペリンドプリルにより脳卒中の再発が28%抑制される。

3 アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)

ARBはその確実な降圧作用や、特徴的な副作用がないことなどから、広く受け入れられつつある。レニン・アンジオテンシン系は血圧調節のみならず、脳血管の機能調節や形態調節にも重要な役割を果たしている。ARBの効果はACE阻害薬と同等である可能性が高く、忍容性はACE阻害薬を明らかに上回っている。また、心保護効果のみならず、尿蛋白減少など腎保護効果にも優れるというエビデンスが蓄積されてきている⁵⁾。脳梗塞後の酸化ストレスはアンジオテンシンIIタイプ1(AT1)刺激にて増悪し、タイプ2(AT2)刺激にて改善することが知られているが、ARBにはAT1阻害作用のみならずAT2刺激効果を介した脳保護作用が期待されている。ARBは動物実験でも、脳血流の自動調節能を左方(血圧の低いほう)に移動させ脳血管保護作用をもつと報告⁶⁾されている。

4 利尿薬

利尿薬は、脱水を起こしたり血液凝固能を高めることから、脳梗塞患者での使用は慎重にすべきであり、使うとしても、少量を併用投与するのが原則である。しかし、2002年に発表されたALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)⁷⁾では、ACE阻害薬を上回り、Ca拮抗薬と同等の脳卒中予防効果が示され、この結果から

利尿薬の評価が高まり、米国を中心に優先的使用が推奨されている。

5 その他降圧薬

先に述べたALLHATでは、はじめて α 遮断薬と利尿薬との比較が行われ、 α 遮断薬は脂質・糖代謝を是正する作用があるにもかかわらず、脳卒中および心血管疾患に対する抑制効果は利尿薬に及ばなかった。降圧作用が劣ることがおもな理由の1つである。

● 降圧療法のエビデンス

1 一次予防

HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) study⁸⁾での脳卒中二次解析結果⁹⁾ではハイリスク例を対象にACE阻害薬ラミプリルを投与し、収縮期、拡張期血圧がそれぞれ3.8/2.8 mmHgしか下降しなかったにもかかわらず、プラセボと比較して脳卒中全体の発症を32%、致死性脳卒中を61%減らすことが示されている。STONE (Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly)¹⁰⁾、Syst-China (Systolic Hypertension in the Elderly-Chinese trial)¹¹⁾、Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe)¹²⁾などでも、Ca拮抗薬による脳卒中発症抑制効果が認められている。既報の高血圧治療試験をまとめた2000年のWHOメタアナリシス¹³⁾からも、Ca拮抗薬の脳卒中抑制効果が利尿薬、 β 遮断薬に比べ有意に

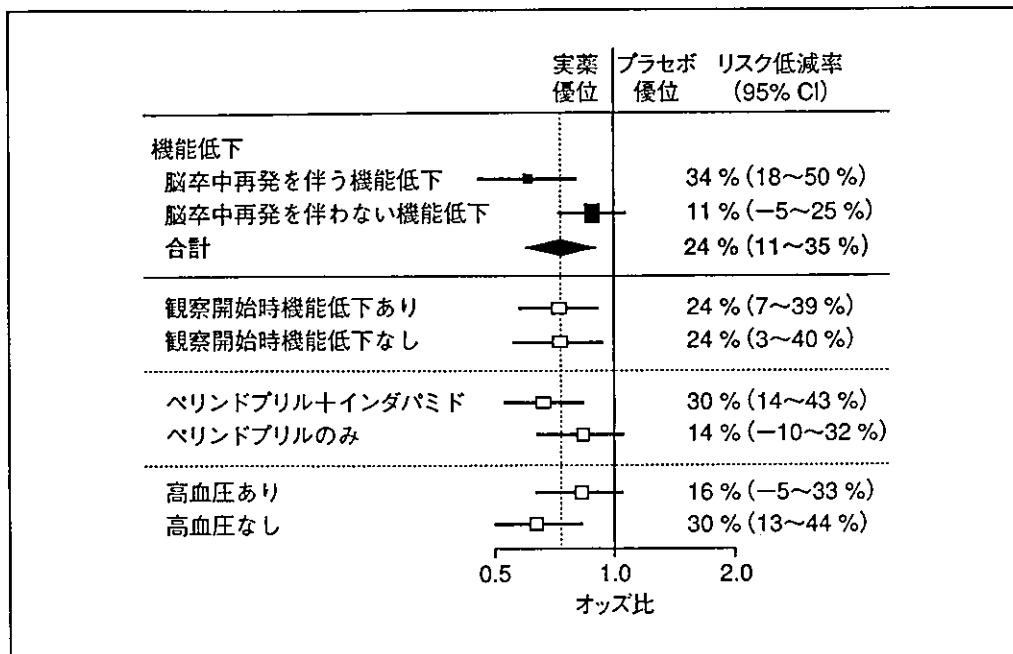


図 2 PROGRESS 二次解析における ADL 低下リスクへの影響 (文献 19 より, 一部改変)
ACE 阻害薬であるペリンドプリルは脳卒中に伴う ADL 低下リスクを抑制する。

優れており, 2003 年の WHO メタアナリシス second cycle¹⁴⁾では, ARB と Ca 拮抗薬の脳卒中予防効果が示唆された。しかし, ALLHAT では, 長時間作用型 Ca 拮抗薬であるアムロジピン群では, 利尿薬であるクロルタリドン群との有意差は認められず, 今後の検討が待たれる。LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension)¹⁵⁾, SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly)¹⁶⁾では ARB の脳卒中抑制効果が示されている。

2 二次予防

脳卒中の二次予防に対する降圧療法の有効性に肯定的な報告では, 約 30%の相対危険度の減少がみられる¹⁷⁾。PROGRESS では ACE 阻害薬ペリンドプリル 4 mg/日単独または利尿薬インダパミド併用群では, プラセボに比べて血圧が 9/4 mmHg 低下し, 脳卒中の再発が 28%減少した (図 1)¹⁾。近年二次解析結果として PROGRESS-dementia¹⁸⁾も発表され, 脳卒中に関連した痴呆もしくは認知機能低下の発生を有意に抑制 (各々 34%, 45%) し, ADL についての二次解析結果¹⁹⁾では ADL 低下リスクを 24%減少させた (図 2) とされている。

3 至適血圧

1987 年に, 高血圧患者における心筋梗塞発生率は拡張期血圧の下降に伴って低下するが, 85~90 mmHg 以下に下がると, かえって上昇に転じるという, いわゆる Jカーブ現象が報告²⁰⁾された。しかし, 本報告は冠動脈疾患を合併している高血圧患者に対しての, 比較的少数例のオープン研究であった。1998 年に報告された HOT (Hypertension Optimal Treatment) 研究²¹⁾では, 大規模二重盲検を行い, 至適降圧レベルは 139/83 mmHg であり, 少なくとも拡張期血圧 70 mmHg までの範囲では, Jカーブは認められなかった。また, 一過性脳虚血発作 (TIA) あるいは軽度の脳卒中において収縮期血圧 130 mmHg および拡張期血圧 80 mmHg までは血圧が低いほど再発のリスクは低下し, Jカーブ現象はないとする報告²²⁾もあり, 今後より厳格な降圧目標が求められるものと思われる。

4 早朝高血圧²³⁾

高血圧患者において, 起床直前から起床後にかけての急激な血圧上昇を認めることがあり, モーニングサージと呼ばれる。出血性脳血管障害では, モーニングサージによる血圧の上昇が

血管の破綻を来す、より直接的な原因になることが容易に想像できる。一方、脳梗塞やTIAなどの虚血性脳血管障害では、起床時のカテコラミンサージに伴う血小板凝集能の亢進、夜間の脱水による血液粘度の亢進などによる血栓形成傾向の増加などにより、発症の可能性が高くなると思われる。また、Karioらによって、モーニングサージが、24時間血圧の平均、夜間血圧、無症候性脳梗塞の有無とは独立した、症候性脳血管障害の危険因子であることが示された²⁴⁾。症例によっては、服薬直前の夜間から早朝にかけて著しい高血圧を呈することがある。こういった症例に対しては、24時間血圧測定によってモニタリングを行いつつ、例えば、より長時間作用型の薬剤を追加もしくは変更する、もしくは、1日2回分割して投与するなど、適切な対処を行うことが必要と思われる。本邦では2002年1月からHOMED-BP研究(Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure Study)²⁵⁾が本試験に入っており、その成果が待たれる。

● まとめ

はじめに述べたように、脳血管障害の予防において、血圧のコントロールは必須であり、少なくとも安定した降圧療法は脳卒中の予防に効果的であることは異論がないと思われる。第1選択薬については、未だ議論は絶えず、明確な基準はできていない。現在のところ、欧州の基準ではリスクを勘案したオーダーメイドな薬剤選択を勧め、米国の基準ではコストパフォーマンスを重視し、利尿薬中心の一律の投薬を推奨している。本邦においては諸外国と比して食塩摂取量が過剰であり、低レニン型の高血圧を呈しやすく、各種薬剤の特徴を熟知し、脳血管系の異常にのみとらわれることなく、心臓、腎臓、内分泌代謝系などの他臓器の状態を把握し、十分かつ24時間安定した降圧を達成し継続する

ことが必要である。

文献

- 1) PROGRESS Collaborative Group. Lancet 2001 ; 358 : 1033-41.
- 2) Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, Date C, Baba T, Yamashita H, et al. Stroke 1982 ; 13 : 62-73.
- 3) 松岡博昭. 薬局 2001 ; 52 : 35-9.
- 4) Arai T, Yasuda Y, Takaya T, Ito Y, Hayakawa K, Toshima S, et al. Int J Mol Med 2000 ; 5 : 609-10.
- 5) 土橋卓也. 成人病と生活習慣病 2002 ; 32 : 465-8.
- 6) 田中耕太郎. 分子心臓血管病 2002 ; 3 : 435-45.
- 7) The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. JAMA 2002 ; 288 : 2981-97.
- 8) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. N Engl J Med 2000 ; 342 : 145-53.
- 9) Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, et al. BMJ 2002 ; 324 : 699-702.
- 10) Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V, et al. J Hypertens 1996 ; 14 : 1237-45.
- 11) Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Arch Intern Med 2000 ; 160 : 211-20.
- 12) Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Lancet 1997 ; 350 : 757-64.
- 13) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet 2000 ; 356 : 1955-64.
- 14) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet 2003 ; 362 : 1527-35.
- 15) Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Lancet 2002 ; 359 : 995-1003.
- 16) Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. J Hypertens 2003 ; 21 : 875-86.
- 17) Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. Stroke 1997 ; 28 : 2557-62.
- 18) PROGRESS Collaborative Group. Arch Intern Med 2003 ; 163 : 1069-75.
- 19) PROGRESS Collaborative Group. Stroke 2003 ; 34 : 2333-8.
- 20) Samuelsson O, Wilhelmsen L, Andersson OK, Pennert K, Berglund G. JAMA 1987 ; 258 : 1768-76.
- 21) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Lancet 1998 ; 351 : 1755-62.
- 22) Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C. BMJ 1996 ; 313 : 147.
- 23) 越智一秀, 野田公一, 近藤啓太, 松本昌泰. In: 藤田敏郎編. 早朝高血圧の臨床的意義. 大阪: メディカルレビュー社; 2003. p.44-7.
- 24) Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, et al. Circulation 2003 ; 107 : 1401-6.
- 25) Fujiwara T, Matsubara M, Ohkubo T, Imai Y. Clin Exp Hypertens 2003 ; 25 : 143-4.

特集

高血圧による標的臓器障害評価法ハンドブック—臨床現場での活用法—

無症候性脳血管障害*

松本昌泰**

Key Words : MRI, microbleeds, carotid atherosclerosis, micro-embolic signal, dipper

はじめに

脳ドックを含む偶然の機会に見出される無症候性脳血管障害には、無症候性脳梗塞、無症候性脳出血、無症候性閉塞性頸動脈病変、未破裂脳動脈瘤などがある。これら画像診断法の進歩により見出されるようになった無症候性脳血管障害は高血圧患者に高頻度に合併する病態であり、脳卒中発症を予防する上でも臨床的意義が大きい。

本稿では、高血圧との関連がもっとも大きい無症候性脳血管障害である無症候性脳梗塞や無症候性閉塞性頸動脈病変の臨床的意義を中心に概説するとともに、最近注目されるようになった無症候性微小出血についても言及する。

無症候性脳梗塞の診断

無症候性脳梗塞の診断には、臨床的に局所神経症状や症候を認めず無症候状態にあることを確認するとともに、適切な画像診断基準により脳梗塞病巣の存在を確認する必要がある。現在脳卒中領域でもっとも広く用いられている定義や診断基準は、1997年に厚生省委託の研究班(澤田 徹班長)によりまとめられた無症候性脳梗塞

を含む「無症候性脳血管障害の診断基準(試案)」である(表1)¹⁾。ただし、その後のさらなる画像診断法の進歩により、これまで脳梗塞と考えられていた病巣にヘモジデリンの沈着を認める微小出血(microbleeds: MBと略)が少なからず存在することが明らかとされ注目を集めている(図1, 表2)²⁾³⁾。さらに欧米での検討でも、無症候性脳梗塞やMBが加齢とともにきわめて高頻度に存在することが推計されており(図2)、保健衛生上の喫緊の課題として浮上してきている⁴⁾。

脳梗塞発現機序の推定

著者らは、すでに画像上の脳梗塞を指摘され紹介受診する患者や、ほかの医療機関で脳梗塞を指摘され不安を覚えて受診する患者を診る機会が多い。その際に心がけていることは、①画像上の脳梗塞の診断に間違いがないか、②本当に無症状、無症候といえるか、および③脳梗塞の病型および発現機序などについて問診や身体所見から診断することである。①、②の過程は無症候性脳梗塞の診断の確認作業であるが、誤診によりいたずらに不安感のみが煽られた患者をみることも少なくない。無症候性脳梗塞の診断後に治療に先立ちまずしなければならないのは、有症候性脳梗塞の場合と同様に臨床病型分類(ラクナ梗塞、アテローム血栓性梗塞、心原性塞栓症)と梗塞発現機序(血栓性、塞栓性、血行

* Asymptomatic cerebrovascular disease.

** Masayasu MATSUMOTO, M.D., Ph.D.: 広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科(〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3) ; Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima 734-8551, JAPAN

表1 無症候性脳血管障害の診断基準(案)

無症候性の脳血管障害は、無症候性の血管性脳実質病変ならびに無症候性の脳血管病変を含む包括的な概念とする。このうち、無症候性の血管性脳実質病変のあるものを「無症候性脳血管障害」とし、無症候性の脳血管の器質的病変は「無症候性脳血管病変」とする。

I. 無症候性脳血管障害

<定義>

「無症候性脳血管障害」とは、次の条件を満たすものをいう：

- 1) 血管性の脳実質病変による神経症候(腱反射の左右差、脳血管性痴呆を含む)がない
- 2) 一過性脳虚血発作を含む脳卒中の既往がない
- 3) 画像診断上(CT, MRIなど)で血管性の脳実質病変(梗塞巣、出血巣など)の存在が確認される

付記：症候性の脳血管障害患者などで責任病変以外に対応する巣症状を示さない血管性の病変が併存する場合は「無症候性脳血管性病変」とし、無症候性脳血管障害とはしない。

<分類>

「無症候性脳血管障害」は、血管性の脳実質病変から、以下のように分類される：

- 1) 出血性病変(無症候性脳出血)
- 2) 虚血性病変(無症候性脳梗塞)

付記：Leukoaraiosisなどの、びまん性の白質病変は現時点では血管性の脳実質病変とする根拠に乏しいため、無症候性脳血管障害の血管性脳実質病変には含まない。また、局所性の脳実質病変を欠く脳萎縮の場合も無症候性脳血管障害に含まない。

<画像診断基準>

1. 梗塞巣

病変がある程度の大きさをもつ場合は一般的な脳梗塞の診断基準が適応されるが、小梗塞の場合は血管周囲腔との鑑別が重要となる。両者の鑑別の重点はおよそ以下の通りである：

- ・ MRI
 - 1) 梗塞巣は原則として径が3 mmを超える不整形不均質の病変でT₂強調画像で高信号域で、T₁強調画像で低信号域のものとする
 - 2) 嚢胞化した梗塞巣では、プロトン密度強調画像、FLAIR法で病変中心部が低信号(髄液と同等)で、周囲に高信号域を伴うことがある
 - 3) 血管周囲腔の拡大の場合は、一般にT₂強調画像が整形で均質な高信号域であり、穿通枝動脈、髄質動脈の走行に沿い、大脳基底核の下1/3にしばしばみられ、左右対称性のことが多い。径が3 mmを超えることは少ない。プロトン密度強調画像、FLAIR法では全体が髄液と同等の低信号域となる
- ・ CT

上記基準は原則としてCT所見にも適応できる(この場合MRI-T₂強調画像の高信号域は低吸収域となる)が、慢性期脳出血巣との鑑別が困難なことが多い。

(文献¹⁾より引用)

力学性)の推定である。そのためには、脳梗塞の画像所見の特徴の評価はもちろんのこと、脳梗塞の臨床病型や発現機序を念頭においた詳細な問診や理学的所見により、その危険因子の有無、程度などを評価する必要がある。さらに、これらの病型や発現機序の推定の精度を高めるためには、通常の血液、心電図検査に加え、頸動脈エコー、MRアンギオ、心エコー、経食道心エコー、24時間血圧測定、ホルター心電図などの検査も必要に応じて実施する(図3)⁹⁾が、侵襲的な血管造影を必要とする症例は少ない。

無症候性脳梗塞の大部分はラクナ梗塞型の小梗塞であり、加齢と高血圧が最大の危険因子とされている⁹⁾。しかしながら、食生活の欧米化による糖尿病や高脂血症の罹病率の増加は、症候性脳梗塞におけるアテローム血栓性脳梗塞の類

度を増大させつつあり、アテローム血栓性脳梗塞型の無症候性脳梗塞も今後増加する可能性が懸念される。

頸動脈病変と無症候性脳梗塞

一過性脳虚血発作や一過性黒内障発作発症例ではX線CT上高頻度(11~47%)に脳梗塞病変を認めることが知られている⁷⁾が、内頸動脈系の一過性脳虚血発作の非責任病変側脳半球にも13%に無症候性脳梗塞病変を認めたと報告されている⁸⁾。また、脳卒中発作は発症していないがその危険因子を有する集団の検討結果では、無症候性の頸動脈狭窄病変を有する患者の15~19%⁹⁾に、X線CT上無症候性脳梗塞がみられたと報告されている。さらに、最近のMRI拡散強調画像を用いた検討では、一過性脳虚血発作症例の半数に急