

図5 各種臨床試験における収縮期血圧の投与群間差と各イベント発症の相対リスク減少度 (BPLTTCによるメタ解析結果) (文献21より引用)

Syst-Eur 2 Dementia Study

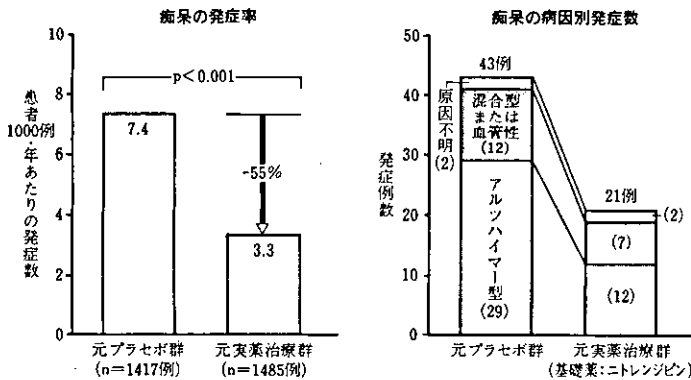


図6 Syst-Eur2試験で示された痴呆の発症抑制効果と痴呆症のタイプ別発症数 (文献28より引用)

果を示すとの結果は得られていないが、これまでに報告された HOPE 試験¹⁷⁾, LIFE 試験¹⁸⁾, SCOPE 試験¹⁹⁾ ANBP-2試験²⁰⁾などの結果によれば ACE 阻害薬や AII 受容体拮抗薬には有意な脳卒中発症抑制効果が示されており、脳卒中抑制におけるクラス効果はレニンアンジオテンシン系阻害薬についてもエビデンスの集積により明らかになると思われる。ただし、これらの大規模臨床試験 (29 試験) 結果からのメタアナリシスによる BPLTTC の第二次報告²¹⁾では、脳卒中の発症抑制には降圧薬の種類を問わず持続的かつ十分な降圧を達成することが最も重要であることが示唆されており (図5)、個々の高血圧患者の併存危険因子や臓器障害度のプロファイルに応じた降圧薬の使用により十分な降圧を達成することを最優先すべきである。

また、欧米における各種の追跡観察研究^{22)~24)}

の結果から、高血圧が痴呆発症の危険因子とされ、降圧療法による痴呆発症抑制効果が以前より期待されていた。事実、高齢者高血圧患者を対象として利尿薬やβ遮断薬を用いた大規模臨床試験 (SHEP 試験²⁵⁾, MRC 試験²⁶⁾など)により降圧による痴呆発症抑制に関する検討も実施されたが、これらの降圧薬による痴呆発症抑制効果は証明されるには至らなかった。しかしながら、その後に実施された Ca 拮抗薬を用いた Syst-Eur 試験²⁷⁾ および Syst-Eur2試験²⁸⁾ (図6) や最近の ACE 阻害薬, AII 受容体拮抗薬などを用いた臨床試験 (HOPE 試験, SCOPE 試験など) では脳卒中発症の有無にかかわらず認知機能障害の発現や進展を有意に抑制する効果も報告されており、脳血管障害や痴呆症の激増が予想されている高齢化社会において、きわめて有用な降圧薬になるものと思われる。

さらに、PROGRESS 試験やそのサブ解析結果²⁹⁾⁻³¹⁾からは脳卒中既往例における降圧療法についても ACE 阻害薬と少量の降圧利尿薬の併用による十分な降圧治療が脳卒中中の再発は勿論のこと、他の心血管イベントや痴呆症や要介護状態の予防にも有効であることが示されている。したがって、これらの大規模試験結果を踏まえた降圧薬の選択順は長時間作用型の Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、A II 受容体拮抗薬などを第一次選択として使用し、これに適宜β遮断薬や少量の降圧利尿薬などを組み合わせた併用療法により十分な降圧状態を達成すること(少なくとも140/90未満、できれば130~120/85~80未満へ)が最も重要と思われる。最近公表された VALUE 試験の結果³²⁾からも、A II 受容体拮抗薬には降圧を超えた臓器保護効果が示唆されたが、基本的には併用療法など

により十分な降圧をはかることの重要性が再確認されたものと解釈される。

おわりに

Brain Attack 時代の到来とともに脳卒中急性期治療は様変わりしつつある。しかしながら、今日も最も有効な治療が脳卒中発症や再発の予防にあることには変わらない。その意味で降圧療法の果たす役割はきわめて大きく、Heart Failure に対応する Brain Failure とも言える認知機能障害や痴呆症の発症予防についても降圧療法の果たす役割が小さくないことを実証する数々の臨床試験結果の公表は、高血圧性臓器障害のなかでも脳の臓器障害の割合が最も多い本邦や東アジアの東洋人にとってもきわめて意義深いものと思われる。

文 献

- 1) Kubo M, et al : Stroke 34 : 2349-2354, 2003.
- 2) Kimura Y, et al : Intern Med 37 : 720-721, 1998.
- 3) National Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad Hoc Committee : Stroke 21 : 637-676, 1990.
- 4) 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.
- 5) Kobayashi S, et al : Stroke 28 : 1932-1939, 1997.
- 6) Vermeer SE, et al : Stroke 34 : 1126-1129, 2003.
- 7) Vermeer SE, et al : N Engl J Med 348 : 1215-1222, 2003.
- 8) Naka H, et al : Am J Neuroradiol 25 : 714-719, 2003.
- 9) Kinoshita T, et al : Stroke 36 : 1646-1650, 2000.
- 10) Leary MC, Saver JL : Cerebrovasc Dis 16 : 280-285, 2003.
- 11) 松本昌泰: 血圧 4 : 61-66, 1997.
- 12) Vaughan CJ, et al : Lancet 356 : 411-417, 2000.
- 13) Chui HC, et al : Neurology 42 : 473-480, 1992.
- 14) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会: 高血圧治療ガイドライン2000年版(JSH 2000), 日本高血圧学会, 東京, 2000.
- 15) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration : Lancet 356 : 1955-1964, 2000.
- 16) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group : JAMA 288 : 2981-2997, 2002.
- 17) Bosch J, et al : BMJ 324 : 699, 2002.
- 18) Dahlof B, et al : Lancet 359 : 995-1003, 2002.
- 19) Lithell H, et al : J Hypertens 21 : 875-876, 2003.
- 20) Wing LM, et al : N Engl J Med 348 : 583-592, 2003.
- 21) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration : Lancet 362 : 1527-1535, 2003.
- 22) Kilander L, et al : Hypertension 31 : 780, 1998.
- 23) Glynn RJ, et al : JAMA 281 : 438, 1999.
- 24) Tzourio C, et al : Neurology 53 : 1948, 1999.
- 25) Applegate WB, et al : Arch Intern Med 154 : 2154, 1994.
- 26) Prince MJ, et al : Arch Intern Med 154 : 2154, 1994.
- 27) Forrester F, et al : Lancet 352 : 1347, 1998.
- 28) Forester F, et al : Arch Intern Med 162 : 2046-2052, 2002.
- 29) PROGRESS Collaborative Group : Lancet 358 : 1033-1041, 2001.
- 30) Tzourio C, et al : Arch Intern Med 163 : 1069-1075, 2003.
- 31) Fransen M, et al : Stroke 34 : 2333-2338, 2003.
- 32) Julius S, et al : Lancet 363 : 2022-2031, 2004.

血管疾患の薬剤解説

第2回

【スタチン (HMG CoA 還元酵素阻害薬)】

広島大学大学院医学系総合研究科病態探究医科学 ※2 同 教授

永野義人*1 野村栄一* 山下拓史*1 郡山達男*1 松本昌泰*2

はじめに

スタチンは肝臓におけるコレステロール合成の律速酵素である 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) 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、血清総コレステロール (TC) を低下させる薬剤である。その結果、肝臓でのコレステロールプールが減少し、低比重リポ蛋白 (LDL) 受容体が誘導され、LDL コレステロール (LDLC) を効果的に低下させる。一方、高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C) は数%増加する。また、スタチンには血清 TC 低下作用以外に血管内皮機能改善作用、抗血栓作用、抗炎症作用といった多彩な作用 (プレイオトロピック効果) があることが示されている¹⁾。わが国では現在、特性や薬理動態が異なる 5 種類のスタチンが使用されている (表 1)。

スタチンの大規模臨床試験

スタチンに関する大規模臨床試験 (表 2) の結果、スタチンは平均 4.8 年間の投与で TC 値を 19%、LDL-C 値を 28%、トリグリセリド値を 12% 低下させ、HDL-C 値を 4% 増加させた。また、性別や年齢に関係なく主要冠動脈イベントを 27%、心血管系死亡を 25%、総死亡を 15%、それぞれ抑制した²⁾。

脳卒中に対するスタチンの効果については、大規模臨床試験 4S、CARE、LIPID、HPS³⁾、ASCOT-LLA、CARDS⁴⁾ にて検討され、スタチンが脳卒中発症を有意に抑制するという結果が得られた。一方、PROSPER や ALLHAT-LLT では脳卒中発症を有意には抑制しなかった。しかし、これらの結果を総合するとスタチンは脳卒中発症を 18% 抑制するという結果が出ており²⁾、心血管疾患のリスクを持つ患者に対してある程度の脳卒中予防効果を有すると思われる⁵⁾。また、わが国においては、PATE、KLIS、J-LIT (表 3) といったスタチンの大規模臨床試験が行われており、有意差はないものの脳血管疾患の予防に有効である可

※ 〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3

血管疾患の薬剤解説

第2回

【スタチン (HMG CoA 還元酵素阻害薬)】

表1 現在日本で市販されているスタチンの種類

一般名	商品名	P450(CYP)	蛋白結合	性質	腎排泄(%)	半減期(時間)
プラバスタチン	メバロチン	N.S	50%以下	水溶性	9	1.8
シンバスタチン	リボバス	3A4	95%以上	脂溶性	13	2
フルバスタチン	ローコール	2C9, 2D6	99%	脂溶性	6	0.9
アトルバスタチン	リビトール	3A4	99%	脂溶性	<2	13~16
ピタバスタチン	リバロ	2C9	99%	脂溶性	2	10

N.S : ほとんど関与せず

表2 スタチンを用いた大規模臨床試験

臨床試験	対象患者数(人)	対象選択基準	投与期間(年)	スタチン	ベースラインのLDL-C(mg/dL)	LDL-C変化率(%)	主要冠動脈イベント(%)	冠動脈死(%)	総死亡(%)	脳卒中(%)
4S	4,444	CHD	5.4	Simvastatin	188	-36	-31	-42	-29	-23
WOSCOPS	6,595	一次予防	4.9	Pravastatin	192	-26	-30	-33	-22	-10
CARE	4,159	Post MI	5.0	Pravastatin	139	-28	-22	-19	-8	-31
AFCAPS/TexCAPS	6,605	一次予防	5.2	Lovastatin	150	-27	-37	-27	+4	-40
LIPID	9,014	CHD	6.1	Pravastatin	150	-25	-22	-23	-22	-17
HPS	20,536	一次予防+CVD	5.0	Simvastatin	131	-29	-26	-17	-12	-24
PROSPER	5,804	一次予防+CVD	3.2	Pravastatin	147	-32	-21	-22	-2	+4
ALLHAT-LLT	10,355	HT	4.8	Pravastatin	147	-17	-9	-1	-1	-9
ASCOT-LLA	10,305	HT	3.3	Atorvastatin	131	-29	-35	-	-13	-17
CARDS	2,838	DM type2	4.0	Atorvastatin	115	-29	-35	-	N.S	-47

4S : Scandinavian Simvastatin Survival Study, WOSCOPS : West of Scotland Coronary Prevention Study, CARE : Cholesterol and Recurrent Events trial, AFCAPS/TexCAPS : Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study, LIPID : Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease, HPS : MRC/BHF Heart Protection Study, PROSPER : Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease, ALLHAT-LLT : Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid Lowering Trial, ASCOT-LLA : Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm, CARDS : Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, LDL-C : low-density lipoprotein cholesterol, CHD : coronary heart disease, MI : myocardial infarction, CVD : cardiovascular disease, HT : hypertension, DM : diabetes mellitus, N.S. : not significant

(文献2より引用, 一部改変)

血管疾患の薬剤解説

第2回

【スタチン (HMG CoA 還元酵素阻害薬)】

表3 わが国のスタチンを用いた大規模試験と脳卒中に対する効果

臨床試験名	PATE	KLIS	J-LIT	J-STARS (準備中)
症例数	665	5,640	52,421	
対象選択基準 (TC: total cholesterol/mg/ dL)	TC 220-280	TC 220以上	TC 220以上	発症1カ月以上3年以内 のアテローム血栓性脳梗 塞とラクナ梗塞の既往 TC 180~240
観察期間 (年)	3.9	5	6	
観察期間 (年) 使用したスタチン	pravastatin	pravastatin	simvastatin	pravastatinあるいは atorvastatin
対照薬	なし	従来治療薬	なし	スタチン非投与
primary endpoints 脳卒中に対する効果	心血管イベント 低用量に比べ常用 量で発生率が少な い (有意差なし)	冠動脈イベント 脳梗塞22%減少 (有意差なし)	冠動脈イベント TC260, LDL-C180以 上, HDL-C40未満で脳血管イベ ントの相対危険度が異なる	脳卒中再発

PATE: Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly, KLIS: the Kyusyu Lipid Intervention Study, J-LIT: Japan Lipid Intervention Trial, J-STARS: Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke

(文献5より引用)

能性が示されている^{5, 6)}。現在、スタチンの脳卒中に対する再発予防効果を検証する目的で、欧米では SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) が進行中で、わが国でも「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬 HMG-CoA 還元酵素阻害剤の予防効果に関する研究 (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke ; J-STARS, 主任研究者: 松本昌泰) が行われており、今後さまざまな視点からスタチンの効果が解析される。

スタチンのプレイオトロピック効果

大規模臨床比較試験のサブグループ解析から、

スタチンの心血管イベントや脳卒中発症抑制効果は単に血清 TC 値の低下に基づくものではなく、スタチンが有する血管内皮機能改善、動脈硬化の進展抑制、抗酸化作用、抗炎症作用などのプレイオトロピック効果に基づくと考えられている。

血管内皮機能改善に関しては、スタチンにより内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) の mRNA 合成が増加し、内皮型一酸化窒素 (NO) の合成が促進されることが知られている。増加した内皮由来の NO は、中膜平滑筋細胞を弛緩させ、血管を拡張させ、その結果として脳血流を増加させる⁷⁾。また、炎症反応の目安になる CRP あるいは高感度 CRP (hsCRP) は、心筋梗塞のリスクと平行しているが、スタチンは CRP や hsCRP を有意に

血管疾患の薬剤解説

第2回

【スタチン (HMG CoA 還元酵素阻害薬)】

低下させるという抗炎症作用を持つ。さらに、スタチンは強力な抗酸化作用を持ち、脳虚血時のフリーラジカルの産生による脂質の過酸化、蛋白の酸化、核酸への直接作用などを抑制することで、神経細胞や血管内皮細胞の傷害を抑制すると考えられている⁸⁾。

スタチンの副作用

重大な副作用は横紋筋融解症とそれに伴う腎障害、ミオパチー、肝機能障害などがある。特に腎機能障害がある場合、フィブラート系薬剤との併用で横紋筋融解症、急性腎不全が合併しやすい。脂溶性スタチンは主に肝代謝酵素 P450 で代謝され、併用薬投与による P450 阻害を介したスタチンの代謝抑制により血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなる。また、グレープフルーツジュースも小腸の P450 を阻害するため注意を要する。

おわりに

スタチンは脂質低下作用だけでなく、脂質低下作用と独立したプレイオトロピック効果を介して

冠動脈疾患や脳卒中の発症を抑制すると考えられている。スタチンは冠動脈疾患や脳卒中疾患の高リスク患者での発症予防に極めて有用と期待される。

参考文献

- 1) Liao, JK. Beyond lipid lowering. *Int J Cardiol.* 86, 2002, 5-18.
- 2) Cheung, BM. et al. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol.* 57, 2004, 640-51.
- 3) Collins, R. et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet.* 363, 2004, 757-67.
- 4) Colhoun, HM. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) : multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 364, 2004, 685-96.
- 5) 郡山達男 ほか. 脳卒中診療の最近の進歩. *老年医学 Update* 2004-05. 2004, 50-65.
- 6) 野村栄一 ほか. 高脂血症治療による脳血管障害の予防. *Modern Physician.* 23, 2003, 1269-72.
- 7) 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, 1997, 31725-9.
- 8) Rikitake, Y. et al. Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis.* 154, 2001, 87-96.

代謝症候群と脳血管障害—病態と臨床—

高橋哲也・松本昌泰*

聖済会梶川病院・*広島大学大学院脳神経内科学/たかはし・てつや まつもと・まさやす

はじめに ㊦

本邦における脳卒中の多くは、以前は脳内出血で占められていたが、現在においては脳梗塞の方が多く、その内訳をみても、都市部を中心にアテローム血栓性脳梗塞の増加が目立つ。このような急速な疾病構造の変化の背景には、環境因子の変化すなわち生活習慣の欧米化があるものと考えられている。この生活習慣の変化に伴って増加している、耐糖能異常、高血圧、高トリグリセリド血症、低HDL血症、高インスリン血症は、いずれも動脈硬化のリスクファクターとして知られていたものであるが、これらは独立したものではないことが認識されるようになった。インスリン抵

抗性あるいはその身体的表現形としての肥満を共通の基盤とする病態として、これらリスクファクターの重複を捉え直したものが代謝症候群である。かねてより糖尿病患者にみられる大血管障害(動脈硬化)は細小血管障害と異なり、食後高血糖のみを示す境界型糖尿病の段階ですでに進行し、血糖コントロールのみでは予防が不十分であることが指摘されており、動脈硬化に関しては高血糖単独ではなく、糖尿病患者の90%に認められるとされるインスリン抵抗性¹⁾を起点とした、図1に示すようなさまざまな因子が関与していると考えられるようになってきている²⁾。したがって代謝症候群は、頸動脈を含む全身の動脈硬化を理解

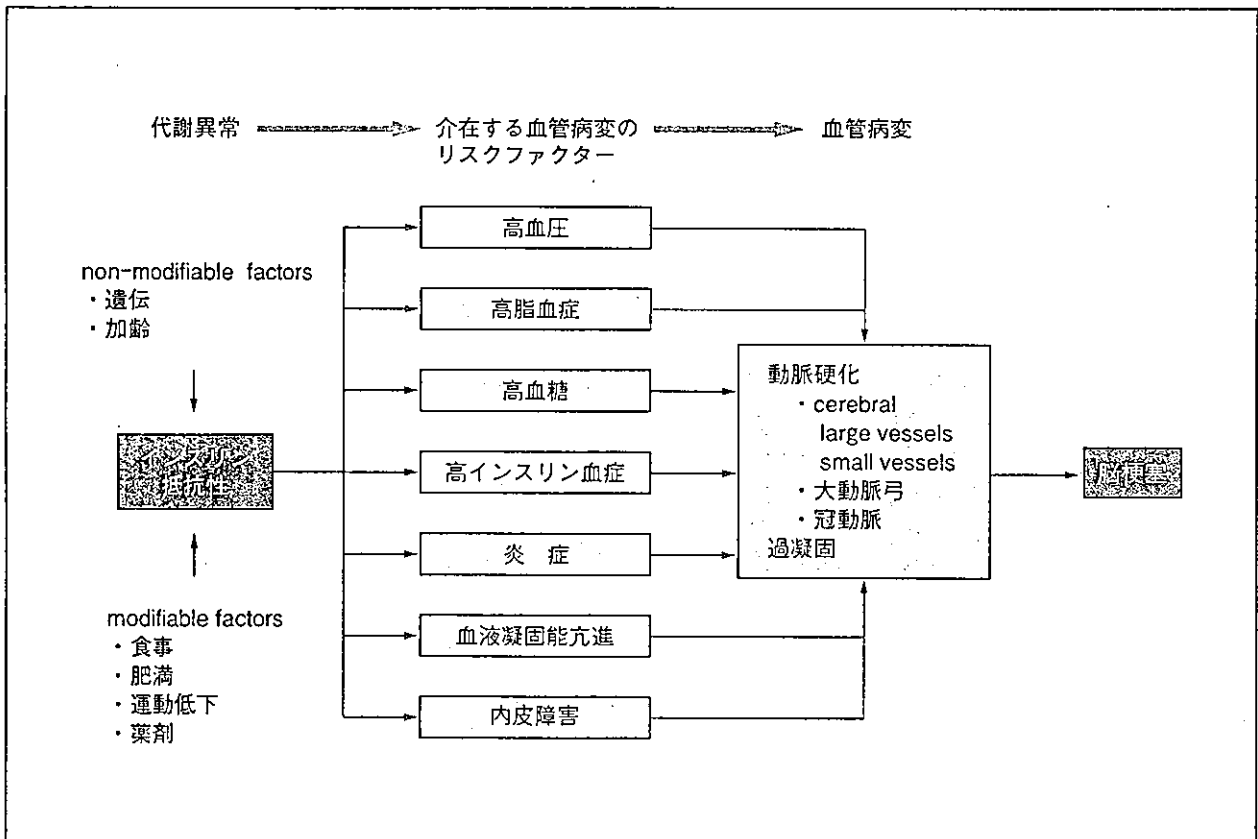


図1 インスリン抵抗性から脳梗塞へ至るまでの経路 (文献2)より引用改変)

- 生活習慣の変化に伴いアテローム血栓性脳梗塞の比率が高くなっている。
- 動脈硬化には高血糖そのものよりインスリン抵抗性の影響が強い。
- 代謝症候群が最も関係する脳梗塞病型はアテローム血栓性脳梗塞である。

表1 脳梗塞各臨床病型とその特徴

	ラクナ梗塞	アテローム血栓性脳梗塞	心原性脳梗塞症
性別	男>女	男>女	男≒女
好発年齢	壮年, 高年者	壮年, 高年者	若~高年者
基礎疾患	高血圧, 糖尿病, 多血症	動脈硬化(高脂血症, 糖尿病, 高血圧)	心房細動, 弁膜症, 心筋梗塞, 心内膜炎
多臓器の虚血症状	少ない	間欠性跛行, 虚血性心疾患	発症前後にみられることあり
TIAの前駆	中頻度	高頻度	低頻度
発作時の状況	睡眠中, 安静時	睡眠中, 安静時	日中活動時, 起床前後など
発症様式	階段状増悪もある	緩徐・階段状増悪が多い	突発完成, まれに階段状増悪
意識障害	ほとんどない	あまり強くない	高度のものが多い
皮質症候	ない	少なくない	多い
共同偏視	ない	少なくない	しばしばみられる
CT所見			
X線低吸収域	脳深部, 橋底部, 小さい	境界域に多く, まだら状 塞栓性は皮質を含むが小さい 少ない(塞栓性でときどき) 比較的少ない	動脈支配の全域または一部に皮質 を含み比較的均等, 大きい 多い 高度のものが多い
出血性梗塞	ない		
脳浮腫	ない		
脳血管撮影所見			
動脈閉塞	ない	高頻度に見られる 主幹動脈分岐直後 まれに皮質動脈末梢(塞栓性)	早期には高頻度 主幹動脈分岐直前 皮質動脈末梢(ときに多発, 中大 脳動脈分岐部後半) みえることがある 数日~2週で高頻度(80~90%) 不定(年齢による)
栓子陰影	ない	ない	
再開通現象	—	まれ	
動脈硬化	不定	常に存在	

(文献3)より引用改変)

するためのキーワードであり、脳血管障害を考えるうえでも今後ますます重要となってくる。

脳血管障害の分類と代謝症候群 ●

脳血管障害にはさまざまな病型が含まれており、代謝症候群との関係を論ずる前にまず個々の病型について概説したい。1990年に発表されたNINDS(national institute of neurological disorders and stroke)分類IIIに従えば、脳血管障害は、1) 無症候性、2) 局所性脳機能障害、3) 血管性痴呆、4) 高血圧性脳症に大別され、このうち局所性脳機能障害は一過性脳虚血発作(TIA)

と脳内出血、くも膜下出血、動静脈奇形からの出血、脳梗塞に分類される。脳梗塞はさらにそれぞれ small vessel disease, large vessel disease に相当するラクナ梗塞とアテローム血栓性脳梗塞、ならびに血管病変と直接関係のない心原性脳塞栓症に細分類され、臨床病型もおのおの表1に示すような特徴がある。頭蓋内主幹動脈のアテロームが穿通枝動脈を閉塞する branch atheromatous disease はアテローム血栓性脳梗塞の類縁疾患と考えられる。ラクナ梗塞とアテローム血栓性梗塞は基礎疾患が共通しているとはいえ、図2に示す危険因子の相関図のように、アテローム血栓性脳

- ◎ 頸動脈における血栓の有無はベル型聴診器にて確認可能である。
- ◎ 頸動脈エコーにて動脈壁の観察が可能であり
動脈硬化のスクリーニングに適している。
- ◎ 1.1 mm 以上の内膜中膜複合体の場合肥厚ありとする。

梗塞は糖尿病、脂質代謝異常の関与がより強く、ラクナ梗塞においてはむしろ高血圧の方が危険因子としてより重要であるとされ、代謝症候群が最も問題となるのはまさにアテローム血栓性脳梗塞といえる。動脈硬化を基礎疾患とするアテローム血栓性脳梗塞の発症には塞栓性、血行力学性、血栓性の機序のいずれも関与するが、前二者による血流障害は一過性に経過する場合があります、多くのTIAがこれに相当する。実際TIAはアテローム血栓性脳梗塞に前駆することが多く(表1)、両者の本質的な相違点は臨床経過であるということが出来るため、TIAを呈する場合はたとえ持続時間が短くても代謝症候群が隠れている可能性を考慮する必要がある。詳細は紙面の都合上割愛するが、TIA発症直後ほど脳梗塞へ移行しやすいことから、TIA直後は81 mgあるいは100 mgのバファリンを噛み砕かせて服用させ、速やかな効果発現を図る。

代謝症候群に関連した脳血管障害の評価◎

アテローム血栓好発部位の内頸動脈起始部は、ベル型聴診器で雑音を聴取することにより簡便に血栓の有無を確認できる。眼動脈の雑音は、閉眼させて聴診器を一側の上眼瞼の上にあて、対側の眼を開眼させて聴取する。ただし血管内腔が血栓により約70%以上と高度に狭窄した場合には雑音が消失することがあるので、TIAを繰り返す症例では、MRAや頸動脈エコー検査にて確認する必要がある。MRAや血管造影検査は血管の狭窄部位、特に頭蓋内における狭窄を明らかにする目的で行われる。エコーによる検査は狭窄の程度を数値化して評価できるのみならず、内膜中膜複合体の肥厚(intima-media thickness: IMT)として、直接動脈壁の変化を非侵襲的に繰り返し計測できる点で有用であり、すでに各種の大規模臨

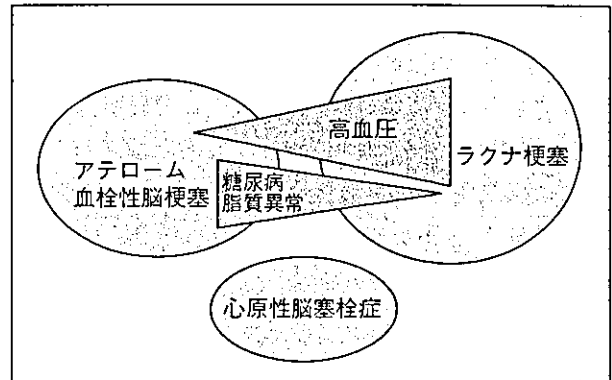


図2 脳梗塞におけるリスクファクターの関係図

床試験の surrogate end point として採用されている。また壁の性状を観察できる唯一の方法でもある。頸動脈は浅いところに存在するため、中心周波数が7.5 MHz以上のプローブを用いて遠位壁を観察する。血管壁のうち最内層の高エコーに観察される内膜とその外側にあつて低エコーを示す中膜の総和をIMTとして計測する。IMTは加齢によって増加するものの1.0 mmを越えることはなく、1.1 mm以上の場合を肥厚とする。隆起性病変であるプラークについては、筆者らは左右の頸動脈のプラーク病変厚の総和をプラークスコアとして動脈硬化進行度の指標としてきた。また総頸動脈遠位壁の最大値を動脈硬化性疾患の共通の指標とする試案が日本脳神経超音波学会から発表され、代謝症候群の症例においてはこれらの指標を追跡することが有用であると考えられる。

代謝症候群における脳血管障害のリスク管理◎

これまでの臨床研究では代謝症候群と脳血管障害の直接的なかわり合いを検討した研究はみられず、それぞれの構成要素について個別に検討した研究があるのみである³⁾。ただし米国における50

- 50歳以上の糖尿病患者の約9割が代謝症候群の基準を満たす。
- 糖尿病患者における脳梗塞予防には血糖より血圧のコントロールがより重要である。
- スタチンによる脳卒中発症予防効果が確認されている。

歳以上の糖尿病患者のうち代謝症候群の基準(NCEP-ATP III)を満たすものが86%に上ると報告されている¹⁾ことに鑑み、ここでは糖尿病患者の脳梗塞予防について触れることとする⁴⁾。

1. 高血圧

高血圧を合併する2型糖尿病を対象として血圧の厳格なコントロールが血管合併症を抑制できるか検討する目的でUKPDS(UK Prospective Diabetes Study)38が行われた。厳格にコントロールする群に対してはカプトプリルあるいはアテノロールにより血圧を150/85 mmHg以下まで降圧し、比較対照とした群は目標血圧を180/105 mmHgとより緩和な条件でコントロールしたが、厳格な血圧コントロールにより脳梗塞を44%抑制した。一方、厳格に血糖をコントロールした群と、食餌療法のみでコントロールした群の比較では、前者の細小血管症は減少したものの、大血管症である脳梗塞の発症率に差はみられなかった。Systolic Hypertension in the Elderly in Europe (Syst-Eur)試験は60歳以上の収縮期高血圧患者を対象とした試験で、実薬群にはCa拮抗薬のニトレンジピンを投与した。脳梗塞をエンドポイントとした場合、非糖尿病群で調整後の相対危険率が38%低下したのに対して糖尿病群では73%もの低下が認められた。これらの結果から、脳梗塞予防には血糖コントロールより血圧の管理の方が重要と考えられるようになってきており、本邦における脳卒中合同ガイドライン委員会の作成した脳卒中治療ガイドライン2003でも血糖コントロールをグレードC1とする一方、厳格な血圧のコントロールはグレードAとしてより推奨している。2型糖尿病患者を対象にして追跡が進行中のJapan Diabetes Complication Study(JDCS)の中間報告でも収縮期血圧150 mmHg以上の脳血管障害のリスクは130 mmHg未満のその2.5倍

と報告された。アテノロールを対照としてロサルタンの心血管イベントに対する効果を検討したThe Losartan Intervention For Endpoint reduction(LIFE)研究で、両薬剤の血圧に対する効果はほぼ同程度であったにもかかわらず、ロサルタンはアテノロールより脳梗塞発症率を有意に低下させた。糖尿病を有する1,195例を対象とするサブ解析では、有意ではなかったものの、やはりロサルタンの優位性が示された。高血圧管理にはCa拮抗薬やレニンアンジオテンシン系阻害薬が有用と考えられる。

2. 糖尿病/インスリン抵抗性

これまで述べてきたように糖尿病に関連した脳梗塞のリスク低減には血糖コントロール単独では十分ではないとされている。一方、チアゾリジン系のインスリン抵抗性改善薬であるトログリタゾンは2型糖尿病患者のIMTを内服開始後3ヵ月後より有意に減少させ、同じくチアゾリジン系のピオグリタゾンでも動脈硬化を抑制することが報告されたことは、インスリン抵抗性とIMTが有意な正の相関を示したいくつかの研究結果を裏付けている。チアゾリジン類には、炎症に関与するサイトカインの可溶性CD40リガンドを減少させる作用、アンジオテンシンIIの1型受容体の発現を抑制する作用、マクロファージのMMP-9(matrix metalloproteinase 9)の活性を抑制する作用などが認められ、これらが動脈硬化に対して抑制的に作用していると考えられる。

3. 高脂血症

Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S), Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease(LIPID), Cholesterol and Recurrent Events(CARE)などの大規模臨床試験にてスタチンによる脳卒中発症予防効果が確認されたことから、脂質代謝異常が脳卒中の発症に関

- 代謝症候群に閉塞型睡眠時無呼吸を合併することがある。
- 閉塞型睡眠時無呼吸は脳梗塞の独立した危険因子である。
- 閉塞型睡眠時無呼吸は奇異性脳梗塞のリスクでもある。

与することが示された。糖尿病患者を対象としたMRC/BHF Heart Protection Study (HPS) 研究では、シンバスタチンの内服により脳梗塞の相対リスクが28%と有意に低下した。この試験では冠動脈疾患の既往のない症例でもスタチンの効果が初めて示された。2型糖尿病を対象とした試験としては、その他にCollaborative atorvastatin diabetes study (CARDS) と Atorvastatin study for prevention of coronary heart disease endpoints in NIDDM (ASPEN) が進行中であったが、2004年6月、CARDS試験の結果が報告され脳卒中の発症が有意に低下(48%)したことが明らかにされた。スタチンはLDL低下作用に加えてトリグリセライド低下作用、HDL上昇作用を併せ持つといわれ、代謝症候群における脂質プロファイル是正効果を有しているといえる。本邦においてはスタチンの脳梗塞例における再発予防効果を検証する目的で、心原性脳梗塞例を除く虚血性脳卒中を対象とした大規模臨床試験「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬のHMG-CoA阻害剤の予防効果に関する研究(Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke: J-STARS)」; 主任研究者、松本昌泰」の登録が進行中である。

4. 睡眠時無呼吸

肥満と閉塞型睡眠時無呼吸—低呼吸症候群 obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) の関連性は、Pickwickian 症候群の概念で1950年代ごろから認識されている。OSAHS にみられる肥満は中心性であり、肥満が呼吸障害の原因とされているが、逆に経鼻的持続気道陽圧呼吸療法 nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) によって内臓脂肪が減少する例も報告されており、肥満と呼吸障害は相互関係にある可能性がある。最近では代謝症候群の

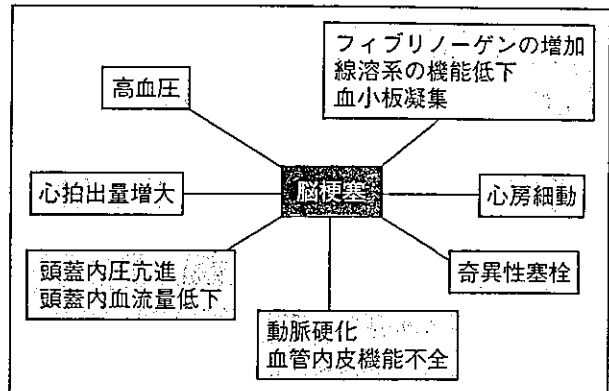


図3 閉塞型睡眠時無呼吸における脳梗塞発症メカニズム(文献5)より引用改変)

存在は、潜在的な閉塞型睡眠時無呼吸の可能性が高いことを示唆するものと考えられている。疫学研究からいびきは肥満、高血圧、性、年齢など他のリスクと独立した脳梗塞の危険因子であることが示されていることから、代謝症候群と脳梗塞の関係を考えるうえで、睡眠時無呼吸の関与を考慮する必要がある(図3)⁵⁾。無呼吸に伴う低酸素血症は、活性酸素、エンドセリン1やホモシステインを増加させて血管内皮障害を介して動脈硬化を促進することが実験的に証明されている。さらに睡眠時無呼吸患者では朝方のフィブリノーゲンが増加しており、血小板凝集能も上昇する。OSAHSはまた、これまで主に論じてきたアテローム血栓性脳梗塞以外の脳梗塞にも関与する。すなわち、心不全患者において睡眠時無呼吸を伴う場合は心房細動が4倍に増加し、無呼吸中は右心系の圧が一過性に上昇して卵円孔開存を介した右左シャントをきたしやすくなるため、心原性脳梗塞や奇異性脳梗塞のリスクが高くなる。nCPAPが脳梗塞の一次あるいは二次予防に有効であるかまだ明らかにされていないが、脳梗塞急性期にnCPAPを施行することにより、予後(失語、麻

痺や抑うつ状態)が改善することが報告されている。

おわりに ㊦

アテローム血栓性脳梗塞の比率が高くなる傾向にある現在、代謝症候群の関与する症例に遭遇することが今後も増えるものと思われる。高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、無呼吸など個々のリスクファクターのコントロールに終始せず、それぞれの症例においてリスクコントロールの優先順位を含めたストラテジーの確立が望まれるが、未だ十分なエビデンスの蓄積がなく今後の課題の一つである。



文 献

1) Alexander, C. M., Landsman, P. B., Teutsch, S.

M. et al. : NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 52 : 1210-1214, 2003

- 2) Kernan, W. N., Inzucchi, S. E., Viscoli, C. M. et al. : Insulin resistance and risk for stroke. *Neurology* 59 : 809-815, 2002
- 3) 松本昌泰 : マルチプルリスクファクター症候群と脳血管障害. *The Lipid* 13 : 511-516, 2002
- 4) 高橋哲也, 山下拓史, 郡山達男ほか : 脳血管障害—内科的治療とEBM. *現代医療* 35(増IV) 109-116, 2003
- 5) Yaggi, H., Mohsenin, V. : Obstructive sleep apnoea and stroke. *Lancet Neurol* 3 : 333-342, 2004

2. 脳梗塞の臨床検査値異常

北村 健¹⁾/松本昌泰²⁾

[KEYWORDS] NINDSⅢ分類, ホモシステイン, hs-CRP, *Chlamydia pneumoniae*

はじめに

わが国が医療の進歩や生活環境の改善のもと高齢化社会を迎え、生活様式が欧米化されるにつれ、疾患も様変わりした。しかし脳卒中発症数は増え続けており、なかでも近年脳梗塞などの虚血性脳血管疾患は、脳出血が減少しているにもかかわらず増加している。虚血性脳血管疾患には種々の病態が含まれるが、その分類として現在国際的に最も広く用いられているのが1990年のNational Institute of Neurological Disorders and Stroke(NINDS)分類Ⅲである(表1)¹⁾。このなかで動脈硬化性変化を背景とするものには、アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞がある。アテローム血栓性脳梗塞では頸動脈や脳底動脈など主幹動脈の動脈硬化性変化が主因となり、高血圧のほか、他の動脈硬化性疾患と同様、糖尿病、喫煙、高脂血症などが動脈硬化の促進因子となる。これに対し、穿通枝領域の梗塞であるラクナ梗塞はlipohyalinosisという高血圧性変化を主体としており、高血圧以外の因子の関与はアテローム血栓性脳梗塞に比べると少ない。このように虚血性心疾患と比較して虚血性脳血管障害は種々の病態が含まれることもあり、虚血性心疾患と比べると動脈硬化の種々の危険因子についての知見は全体的に少ない。しかし、高血圧や糖尿病のような従来知られている動脈硬化促進因子のほかにも、ホ

表1 NINDS Ⅲによる脳血管障害の分類Ⅲ(NINDS)

- | |
|------------------------|
| A. 無症候性 |
| B. 局所性脳機能障害 |
| 1. 一過性脳虚血発作(TIAs) |
| 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. 時間的経過 |
| 1) 改善 |
| 2) 増悪 |
| 3) 不変 |
| b. 脳卒中の病型 |
| 1) 脳出血 |
| 2) くも膜下出血 |
| 3) 動静脈奇形からの頭蓋内出血 |
| 4) 脳梗塞 |
| a) 機序 |
| (1) 血栓性, (2) 塞栓性, |
| (3) 血行力学性 |
| b) 臨床病型 |
| (1) アテローム血栓性脳梗塞, |
| (2) 心原性脳塞栓, (3) ラクナ梗塞, |
| (4) その他 |
| c) 部位による症候 |
| (1) 内頸動脈, (2) 中大脳動脈, |
| (3) 前大脳動脈, (4) 椎骨脳底動脈 |
| C. 脳血管性痴呆 |
| D. 高血圧性脳症 |

(文献1)より引用

モシステイン値や、高感度CRP(high sensitivity CRP; hs-CRP)、種々の感染症による炎症も動脈硬化を介して脳梗塞でも発症にかかわることが示されつつある。一方、塞栓症の場合、多くは非弁膜症性心房細動に続発するものであり、血栓性脳梗塞と比較すると、動脈硬化の関与は少ないと

1) KITAMURA Takeshi 済生会広島病院 神経内科

2) MATSUMOTO Masayasu 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 病態探究医科学講座脳神経内科・教授

表2 脳梗塞の危険因子

年齢
性別 (男性)
肥満
喫煙
飲酒
高血圧
糖尿病 (耐糖能異常)
脂質代謝異常 (高 TC 血症, 高 LDL 血症, 低 HDL 血症, 高 TG 血症, 高 Lp(a) 血症)
心疾患 (非弁膜症性心房細動, 心筋梗塞, 弁膜症, 心筋炎, 卵円孔開存, 左房粘液腫など)
頸動脈病変, 大動脈粥腫
動脈解離
無症候性脳梗塞
高ホモシステイン血症
感染症 (<i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , cytomegalovirus, etc)
高フィブリノゲン血症
高ヘマトクリット血症
抗リン脂質抗体症候群
先天性血栓性素因 (アンチトロンビンⅢ, プロテイン C, プロテイン S, プラスミノノーゲンの各異常症)

考えられている。したがって、以下には血栓性脳梗塞を中心に述べることにする。

脳梗塞の実地臨床では、病型や部位診断は理学的所見や画像診断が主体となるが、血液検査上の臨床検査値異常はその病態を把握し二次予防を考えるうえで重要である。脳梗塞患者にみられる臨床検査値の異常としては動脈硬化を促進する因子、凝固線溶系の異常と、遺伝子異常などのその他の異常に分けることができる。凝固線溶系の異常については、凝固系の亢進として脳梗塞の発症にかかわるものと、脳梗塞発症直後の凝固線溶系の変化の2通りが考えられるだろう。一般的に脳梗塞の危険因子として知られる因子を表2に示す。通常の中壮年以降の血栓性梗塞の場合は、高血圧や糖尿病などが動脈硬化の促進因子となっていることが多いが、若年者の脳梗塞や家族性のみられる場合は特殊な異常を伴っていることが少なくない。以下に、個々の臨床検査値異常について述べる。

糖尿病(耐糖能異常)

脳梗塞の一番の危険因子も高血圧であることはよく知られるが、糖尿病もこれに劣らず、脳梗塞の危険因子として重要である。一般にわが国の糖

尿病患者では非糖尿病患者と比較し、虚血性脳血管障害をきたす相対的危険度は2~3倍であるとの報告が多く、また、その傾向は女性に強いとされる。

糖尿病でも関連が知られるのは、NINDS III 分類のアテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞である。ラクナ梗塞は穿通枝領域の梗塞であり、一般に高血圧に起因した lipohyalinosis による閉塞機転が主体と考えられているが、糖尿病患者では細小血管症の進行に伴い、MRI 上のラクナ梗塞が増加することが報告されている。また、主幹動脈でも内頸動脈と椎骨動脈の動脈硬化性変化が糖尿病患者では高度であり、特に椎骨動脈系の変化が強いことが知られているが、頸動脈の変化も早期より認められることが最近明らかになり、これらはアテローム血栓性脳梗塞の発症にかかわると考えられている。このほか、穿通枝動脈の入口部に病変を形成する特異な分枝動脈の変化として branch atheromatous disease (BAD)²⁾がある。

これは穿通枝動脈の入口部に病変が形成されるもので、梗塞巣は流域全域に広がり、脳表に沿うように広がる。通常のラクナ梗塞と比べると大きくなり(いわゆる giant lacuna)、また一般的に、通常のラクナ梗塞と比べ、高血圧をもつ患者は少なく、むしろ糖尿病や高脂血症をもつ患者が多いとされる。このほか、無症候性脳梗塞や TIA の発症も糖尿病では多いことが知られている。

高脂血症

血清脂質やリポ蛋白には種々のものが含まれるが、一般に高 LDL, 高 TC, 高 TG, 低 HDL 血症は動脈硬化を促進することが知られている。高脂血症は高血圧や糖尿病と同様に動脈硬化を促進する因子であり、冠動脈疾患においては多くの疫学的検討でその発症に強く関連することが示されているが、脳血管障害においては、冠動脈疾患に比べ関連は強くなく、否定的な報告もある。しかし近年は脳血管障害においても、脂質代謝異常が頸動脈などの主幹動脈の動脈硬化を促進し、アテローム血栓性脳梗塞の原因となることが明らかになってきている。穿通枝動脈領域の梗塞であるラクナ梗塞については、高血圧の関与が強いが、前

表3 脳梗塞急性期における凝血学的因子の変動

	心原性脳塞栓症	アテローム 血栓性脳梗塞	ラクナ梗塞
β -トロンボグロブリン(β -TG)	↑↑	↑↑	→
血小板第IV因子	↑	↑	→
thrombin-antithrombin III complex (TAT)	↑↑	↑	→
prothrombin fragment 1+2	↑↑	↑	→
D-dimer	↑↑	↑	→
plasmin α_2 -plasmin inhibitor complex (PIC)	↑	→	→
プロトロンビン時間(INR)	↑/→	→	→
第VII因子(FVII)活性	→	↑	↑/→
活性化第VII因子(FVII)活性	→	↑	↑/→
第X因子活性	→	→	→
tissue factor pathway inhibitor (TFPI)活性	→	↓	↓
アンチトロンビンIII活性	↓	→	→
アンチトロンビンIII抗原量	→	→	→
プロテインC活性	↓	→	→
α_2 プラスミンインヒビター	↓	→	→

(文献10)より引用)

述したように穿通枝動脈分岐部の動脈硬化には糖尿病と同様に高脂血症の関与が推察される。最近、虚血性心疾患におけるスタチンの一次および二次予防に関する報告が相次いでいるが、シンバスタチンを使用した4S³⁾、HPS⁴⁾、プラバスタチンのCARE⁵⁾、LIPID⁶⁾、KLIS⁷⁾では脳梗塞についても予防効果があることが報告されている。

Lp(a)

Lioprotein(a) [Lp(a)] は、LDLのアポ蛋白質である apoprotein B-100 に、apoprotein (a) [apo(a)] がSS結合したりポ蛋白である。このうち、apo(a)はプラスミノゲンとの相同性が著しく高く、内皮細胞表面へのプラスミノゲンの結合に競合することにより線溶系を抑制する働きがある。Lp(a)の特徴はその発現が遺伝学的に規定され、健常人においてもLp(a)の血中濃度で1,000倍以上の個体差があり、この濃度は前述した apo(a) 蛋白のサイズと逆相関することが知られる。

Lp(a)は独立した動脈硬化の危険因子として知られる。Lp(a)の濃度が遺伝的に規定されることから、動脈硬化性変化の遺伝的因子の一因と推測される。Lp(a)の脳梗塞との関連では、後ろ向き研究がこれまでにいくつか報告があり、ほとんどの報告でLp(a)は脳梗塞患者で高値であるとさ

れ、なかでも主にアテローム血栓性梗塞との関連が強いといわれている。最近では頸動脈病変とLp(a)との関連も指摘されてきている⁸⁾。また、45歳以下の若年性脳梗塞の患者でLp(a)が高値を示すケースが多いとの報告もある⁹⁾。

血液凝固線溶系検査、血小板機能検査

凝固線溶系の検査の必要性については、①凝固異常症などの脳梗塞の原因疾患の検索、②脳梗塞発症に伴う凝固線溶系の変化の評価、の2つに分けられる。特に前者の評価をするうえで、急性期には後者の影響は不可避であり、注意を要する。虚血性脳血管障害の急性期の凝固線溶系の変動は、それぞれのタイプで異なる(表3)¹⁰⁾。

一般的な凝固系のスクリーニング検査であるプロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、フィブリノーゲン定量は、脳血管障害でも必須である。APTTのみが延長している場合は、抗リン脂質抗体症候群を疑い、この場合抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラントなどの測定をさらに行う。これに加え、血小板機能の評価として、血小板凝集能検査、 β -トロンボグロブリン(β -TG)や血小板第IV因子など検査項目は多岐にわたるため、症例ごとに適切な項目を選んで行うことが重要である。若年性脳梗塞のなかでほかに動脈硬化の危険

因子がなく、抗リン脂質抗体症候群や心疾患が否定されるようなケースでは、先天性の血液凝固線溶異常であるプロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、アンチトロンビン欠乏症、プラスミノーゲン欠乏症の可能性があり、各蛋白質の抗原値、活性を測定する。

血液レオロジー異常

脳梗塞の急性期では、血液・血漿粘度の上昇、ヘマトクリット値の上昇、赤血球凝集能の亢進、赤血球変形能の低下、白血球変形能や通過能の低下、血小板凝集の亢進、凝固能亢進など血液レオロジーに変化がみられ、血栓形成の促進に働く¹⁰⁾。

ホモシステイン

ホモシステインは独立した動脈硬化の促進因子として知られている。メチオニンの代謝過程において産生されるホモシステインは、血管内皮細胞障害や血小板凝集能の亢進、血管平滑筋細胞の増生などを引き起こし、動脈硬化を促進するとされている。血中ホモシステイン濃度の異常な高値を示すホモシステイン尿症で動脈硬化性変化がみられるが、ホモシステインの血中濃度が正常範囲でも濃度依存性に虚血性心疾患などは増加することが知られている。脳梗塞との関連では、Brattstromらの報告¹¹⁾以来血中ホモシステイン値と脳梗塞との関連が示されており¹²⁾、わが国においても血中ホモシステイン濃度が脳梗塞群で対照群より高く¹³⁾、アテローム血栓性脳梗塞で最も上昇がみられるとされる¹⁴⁾。

ホモシステインはB12、葉酸の存在下でメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)によりメチオニンへ再メチル化するが、MTHFRについてはC677→Tの変異型がcommon mutationとして存在し、変異型をもつものでは血中のホモシステインが上昇する傾向がある。現在のところ脳梗塞との関連を肯定する報告と否定する報告があり、今後の検討が必要である。

炎症マーカー

脳梗塞の急性期に肺炎などの合併症をきたすことはよく経験するものであり、合併する感染症の検索として、白血球やC反応性蛋白(CRP)は有用である。また、重篤な感染症により凝固系の亢進を伴う場合、二次的に脳梗塞を併発してしまうこともよく経験する。

これに加え、脳梗塞の発症原因として結節性動脈周囲炎、全身性エリテマトーデス(SLE)などの種々の血管炎、膠原病があり、原疾患による炎症をみることもある。血管炎などの存在が示唆される場合は、抗核抗体などの各種の自己抗体やリウマチ因子、血清補体価(C3, C4, CH50)を測定する。

一方、動脈硬化の進展機序そのものに炎症が関連することがよく知られるようになった。hs-CRPやIL-6が動脈硬化の進展にかかわることが虚血性心疾患を中心に報告が相次いでいる。hs-CRPと脳梗塞との関連では、早期の頸動脈病変の形成との関連の報告¹⁵⁾や、組織学的にマクロファージやT型リンパ球の出現がみられる不安定な頸動脈プラークをもつ患者では、hs-CRPが有意に上昇しているとの報告も最近みられる¹⁶⁾。Framingham Studyのコホート研究では、高齢者では男女とも脳梗塞や一過性脳虚血発作を発症した者でhs-CRPが有意に高かったとしている¹⁷⁾。しかし、subclinicalな頸動脈の動脈硬化変化では、hs-CRPではなく単球数が独立した危険因子として有用だとの報告¹⁸⁾や、高血圧患者での検討では頸動脈病変とは関連なかったとの報告もあり¹⁹⁾、今後のさらなる知見の集積が必要である。

腫瘍マーカー

悪性腫瘍の合併症として播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation; DIC)を併発した場合や非細菌性心内膜炎(Trousseau症候群)などを惹起し、脳梗塞に至ることがある。こういった場合、腫瘍マーカーの検討が凝固系異常の原因検索として有用である。

遺伝子異常, 遺伝子多型

家族性若年性脳梗塞, 血管性痴呆をきたす疾患として, CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) があり, Notch 3 遺伝子の遺伝子異常が原因である。このほか劣性遺伝型の CARASIL などいくつかの病型が知られている。

MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and Stroke-like episodes) はミトコンドリア遺伝子の点突然変異による全身疾患であるが, 特に後頭葉を中心とした特徴的な若年性の脳梗塞の原因となり, 血液中の乳酸, ピルビン酸の高値を呈することが知られている。

α ガラクトシダーゼ遺伝子の異常である Fabry 病は, 四肢疼痛, 血管腫などの皮膚症状, 種々の心疾患, 腎障害, 角膜混濁, 精神症状などを呈する全身疾患であるが, 心筋梗塞や脳血管障害などの血管障害を伴う。

そのほか, アポリポ蛋白 E, アンジオテンシノーゲン, アンジオテンシン変換酵素, リポ蛋白リパーゼ, フィブリノーゲン β 鎖, 血小板膜受容体 GpIb, eNOS, メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) などの遺伝子多型と脳梗塞の関連が報告されている。

感染症

近年, いくつかの病原体の血管壁への感染が, 動脈硬化に関連すると考えられるようになった。*Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, cytomegalovirus, herpesvirus など報告がみられるが, なかでも *C. pneumoniae* は動脈硬化に深くかかわるものと推定されており, 冠動脈疾患との関連の報告は多い。*C. pneumoniae* の脳梗塞との関連では, 頸動脈病変との関連の報告がみられる。*C. pneumoniae* 頸動脈内のプラーク内には 40~60% 程度に菌体が検出されるとの報告がある。また, 頸動脈の内膜肥厚に *C. pneumoniae* の IgG 型抗体価高度の慢性持続感染

が関連することも示されている。

一方, 脳梗塞と *C. pneumoniae* の Case-control study では, 脳梗塞患者では対照に比し, *C. pneumoniae* に対する抗体陽性例が有意に高かったとの報告がある²⁰⁾ 反面, 関連を否定する報告もあり²¹⁾, さらなる検討を要する。

おわりに

虚血性脳血管障害はいくつかの病型があり, 個々の病型に応じた検討が必要なため, 虚血性心疾患に比べると知見が少ないのが現状である。ホモシステインや hs-CRP, *C. pneumoniae* 感染など新しい因子の関与も徐々に明らかになっており, 併せて今後の検討が望まれる。

文献

- 1) Classification of Cerebrovascular Disease III: Special report from National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Stroke 21: 637-676, 1990
- 2) Caplan LR: Intracranial branch atheromatous disease; a neglected understudied, and underused concept. Neurology 39: 1246-1250, 1989
- 3) Pedersen TR, Kjeldsen S, Pyörälä 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
- 4) 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
- 5) 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 19: 216-223, 1999
- 6) Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels: The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. N Engl J Med 339: 1349-1357, 1998
- 7) Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia: The Kyushu Lipid Intervention Study. J Atheroscler Thromb 7: 110-121, 2000
- 8) Misirli H, Somay G, Ozbal N, et al: Relation of lipid and lipoprotein (a) to ischemic stroke. J Clin Neurosci 9: 127-132, 2002
- 9) Nagayama M, Shimohara Y, Nagayama T:

- Lipoprotein(a) and ischemic cerebrovascular disease in young adults. *Stroke* 25 : 74-78, 1994
- 10) 棚橋紀夫 : 10 脳梗塞, A 急性期の病態. e 血小板活性化と凝固・血液レオロジー異常. *神経内科* 58(Suppl 3) : 138-146, 2003
 - 11) Brattstrom LE, Hardebo JE, Hultberg BL : Moderate homocysteinemia—a possible risk factor for arteriosclerotic cerebrovascular disease. *Stroke* 15 : 1012-1016, 1984
 - 12) Perry IJ, Refsum H, Morris RW, et al : Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 346 : 1395-1398, 1995
 - 13) Araki A, Sako Y, Fukushima Y, et al : Plasma sulfhydryl-containing amino acids in patients with cerebral infarction and in hypertensive subjects. *Atherosclerosis* 79 : 139-146, 1989
 - 14) Shimizu H, Kiyohara Y, Kato I, et al : Plasma homocyst(e)ine concentrations and the risk of subtypes of cerebral infarction : The Hisayama Study. *Cerebrovasc Dis* 13 : 9-15, 2002
 - 15) Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, et al : C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 104 : 63-67, 2001
 - 16) Alvarez Garcia B, Ruiz C, Chacon P, et al : High-sensitivity C-reactive protein in high-grade carotid stenosis ; risk marker for unstable carotid plaque. *J Vasc Surg* 38 : 1018-1024, 2003
 - 17) Rost NS, Wolf PA, Kase CS, et al : Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack : The Framingham study. *Stroke* 32 : 2575-2579, 2001
 - 18) Chapman CM, Beilby JP, McQuillan BM, et al : Monocyte count, but not C-reactive protein or interleukin-6, is an independent risk marker for subclinical carotid atherosclerosis. *Stroke* 35 : 1619-1624, 2004
 - 19) Choi H, Cho DH, Shin HH et al : Association of high sensitivity C-reactive protein with coronary heart disease prediction, but not with carotid atherosclerosis, in patients with hypertension. *Circ J* 68 : 297-303, 2004
 - 20) Elkind MS, Lin IF, Grayston JT, et al : *Chlamydia pneumoniae* and the risk of first ischemic stroke : The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 31 : 1521-1525, 2000
 - 21) Heuschmann PU, Neureiter D, Gesslein M, et al : Association between infection with *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* and risk of ischemic stroke subtypes results from a population-based case-control study. *Stroke* 32 : 2253-2258, 2001

動脈硬化画像診断の進歩 超音波検査を用いた診断法

松岡直輝, 郡山達男**, 松本昌泰*
広島大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学 (*教授, **講師)

はじめに

超音波検査機器の長足の進歩により、頸動脈や四肢末梢動脈における血管壁性状や血流の情報を簡便かつ非侵襲的に得ることが可能となっており、超音波診断は動脈硬化性疾患の診療において必須の診断法となりつつある。とくに頸動脈の超音波検査は、頸動脈分岐部近傍の粥状硬化病変や内頸動脈・椎骨動脈血流の詳細な評価が可能であり、脳梗塞の臨床病型診断上きわめて有用であるとともに、頸動脈の内中膜複合体厚(intima-media thickness: IMT)やプラークの増加が全身の動脈硬化病変の進行度の指標^{1,2)}あるいは心血管疾患発症の予知マーカー³⁻⁶⁾となり得ることも証明されていることより、広く臨床の場で用いられている。

本稿では、頸動脈超音波検査における重要な評価項目であるIMT、プラーク、そして頸動脈狭窄病変について、評価法の実際とその臨床的意義について解説する。

超音波検査法による頸動脈評価

頸動脈の超音波検査では、中心周波数が5 MHz以上のリニア型プローブを有する超音波

検査機器を用いて、血管径、血管壁厚、血管壁病変性状、血流情報の評価を行う⁷⁾。検査の目的によって主眼を置くべき評価項目は異なってくるが、虚血性脳血管障害の直接の原因となり得る高度狭窄病変の有無については、いかなる場合にも細心の注意を払う必要がある。心血管疾患のリスク評価のための動脈硬化度の指標として用いる場合には、血管のIMTやプラークの詳細な評価が重要である。

1. IMTの測定

IMTは血管内膜と中膜の厚さの和に相当し⁸⁾、超音波断層画像では血管内腔に面した高エコー輝度の部分とその外の低エコー輝度の部分の2層として観察される(図1)。IMTの肥厚は、年齢、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙を含む多くの動脈硬化危険因子と関連づけられている²⁾。さらには冠動脈や大動脈などのほかの部位の動脈硬化性病変の程度と相関することも証明されており^{9,10)}、IMTの測定は全身の動脈硬化病変の進行度の指標として有用である^{1,2)}。また、欧米で実施された各種の縦断的大規模臨床疫学的研究によると、IMTの肥厚度がほかの危険因子と独立して将来の心筋梗塞、脳卒中、閉塞性動脈硬化症などの発症率を有意に

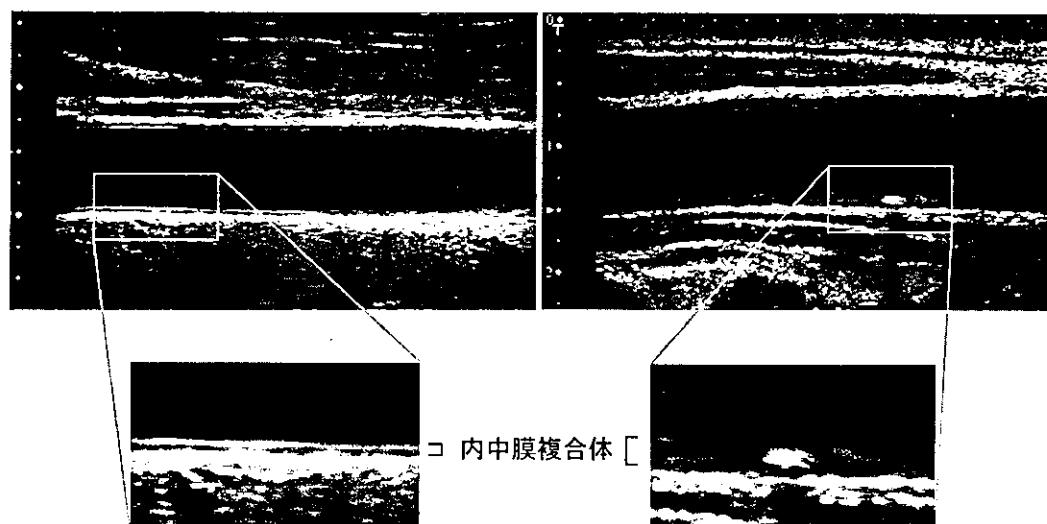


図 1. 総頸動脈内中膜複合体厚(IMT)

健常者の総頸動脈のIMT(左)と比べ、糖尿病を有する74歳男性ではIMTがびまん性に肥厚し一部石灰化を認める(右).

表 1. 心血管イベントの予知マーカーとしてのIMT

心筋梗塞	
Rotterdam Study	: independent 25% risk increase/1SD IMT
Cardiovascular Health Study	: independent 24% risk increase/1SD IMT
脳卒中	
Rotterdam Study	: independent 34% risk increase/1SD IMT
Cardiovascular Health Study	: independent 28% risk increase/1SD IMT
閉塞性動脈硬化症	
Edinburgh Artery Study	: linked to intermittent claudication
Rotterdam Study	: independent reduction of ankle-to-arm pressure index of 0.026/0.1 mm IMT

SD: 標準偏差

(文献1より引用)

増加させることが示されており^{3~6)}(表1), 心血管疾患の予知マーカーとしてのIMT測定の有用性も証明されている。

2. プラークの評価

日本人におけるIMTの正常上限値は1.0 mmと考えられており, 1.1 mm以上のIMTは限局性隆起の有無を問わずプラークと定義され

る⁷⁾. 動脈硬化のある程度進行した状態では, 動脈硬化進行度の半定量的指標であるプラークスコア(PS, 分岐部を含む左右頸動脈6 cmでプラーク厚を総計)による評価が有用である¹¹⁾. IMTと同様にプラークスコアも冠動脈などの動脈硬化性病変と関連することが証明されており, また, 心血管イベントの高リスク群を対象