

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	論文頁	出版年
峰松一夫, 山口武典, 端和夫, 篠原幸人, 齋藤勇, 森悦朗, 中川原謙二, J-ACT (Japan Alteplase Clinical Trial) Collaborators	発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対するGMK-527(アルテプラゼ)静注療法試験の結果	脳卒中	26	in press	
峰松一夫	脳卒中の危険因子としての糖尿病-脳卒中各病型別に見た糖尿病の関与-	Diabetes Frontier	15	in press	
Kamouchi M, Kitazono T, Ago T, Wakisaka M, Ooboshi H, Ibayashi S, Iida M	Calcium influx pathways in rat CNS pericytes	Mol Brain Res	126	114-120	2004
Kamouchi M, Fujishima M, Saku Y, Ibayashi S, Iida M	Crossed cerebellar hypoperfusion in hyperacute ischemic stroke	J Neurol Sci	225	65-69	2004
Toyoda K, Fujii K, Ando T, Kumai Y, Ibayashi S, Iida M	Incidence, etiology, and outcome of stroke in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis	Cerebrovasc Dis	17	98-105	2004
Toyoda K, Fujii K, Kamouchi M, Nakane H, Arihiro S, Okada Y, Ibayashi S, Iida M	Free radical scavenger, edaravone, in stroke with internal carotid artery occlusion	J Neurol Sci	221	11-17	2004
Sugimori H, Yao H, Ooboshi H, Ibayashi S, Iida M	Krypton laser-induced photothrombotic distal middle cerebral artery occlusion without craniectomy in mice	Brain Res Protocols	13	189-196	2004
Kishikawa K, Kamouchi M, Okada Y, Inoue T, Ibayashi S, Iida M	Transoral carotid ultrasonography as a diagnostic aid in patients with severe carotid stenosis	Cerebrovasc Dis	17	106-110	2004
Ago T, Kitazono T, Ooboshi H, Iyama T, Han YH, Takada J, Wakisaka M, Ibayashi S, Utsumi H, Iida M	Nox4 as the major catalytic component of an endothelial NAD(P)H oxidase	Circulation	109	227-233	2004
Fujimoto S, Toyoda K, Inoue T, Hirai Y, Uwatoko T, Kishikawa K, Yasumori K, Ibayashi S, Iida M, Okada Y	Diagnostic impact of transcranial color-coded real-time sonography with echo contrast agents for hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy	Stroke	35	1852-1856	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	論文頁	出版年
Kumai Y, Ooboshi H, Takada J, Kamouchi M, Kitazono T, Egashira K, Ibayashi S, Iida M	Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy protects against focal brain ischemia in hypertensive rats	J Cereb Blood Flow Metab	24	1359-1368	2004
Toyoda K, Uwatoko T, Shimada T, Hagiwara N, Fujimoto S, Ibayashi S, Okada Y	Recurrent small-artery disease in hyperhomocysteinemia: widowers' stroke syndrome?	Intern Med	43	869-872	2004
Ago T, Ooboshi H, Kitazono T, Imamura T, Takada J, Ibayashi S, Iida M	Brain infarction associated with antiphospholipid antibody syndrome caused by paradoxical embolism through patent foramen ovale	J Neurol	251	757-759	2004
Hagiwara N, Toyoda K, Nakayama M, Inoue T, Yasumori K, Ibayashi S, Okada Y	Renal cholesterol embolism in patients with carotid stenosis: a severe and underdiagnosed complication following cerebrovascular procedures	J Neurol Sci	222	109-112	2004
Yao H, Sadanaga-Akiyoshi F, Ibayashi S, Iida M	<Letter to the Editor> Nicotinamide attenuates focal ischemic brain injury: meta-analysis or mechanism of protection	Stroke	35	2757-2758	2004
上床武史, 豊田一則, 藤本 茂, 矢坂正弘, 井林雪郎, 飯田三雄, 岡田 靖	卵円孔開存による奇異性脳塞栓症の発症時状況 診断根拠としてのワルサルバ負荷・長期座位の重要性	臨床神経学	44(8)	503-507	2004
井林雪郎	早朝高血圧と脳卒中	日本醫事新報	4194	-	2004
井林雪郎	脳卒中一警告サインを見逃さず、定期検診や脳ドックを	朝日新聞	5月19日号	18	2004
井林雪郎	第45回日本神経学会総会ランチセミナー「脳卒中の一次・二次予防に有用性が期待されるARB」	Medical Tribune	10月21日号	6-7	2004
高田和幸, 桑島 巖, 井林雪郎, 相原直樹	心血管イベントの抑制には24時間にもわたる持続的降圧が重要	新薬と治療	54(5)	5-12	2004
井林雪郎	脳卒中結果の評価	血圧	11(11)	1232	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	論文頁	出版年
井林雪郎	勤務医のページ「50歳を過ぎて健康について考える」	福岡県医報	1332 2月号	18	2004
光山勝慶, 井林雪郎, 植田真一郎, 栗山 哲	<座談会> 降圧薬の併用療法	Medical Tribune	3月18日 号	34-37	2004
井林雪郎	脳卒中の診断と治療	田川医報	108 2月号	21-23	2004
井林雪郎	患者さんの脳・心・腎を守るために 降圧を超えた臓器保護作用は存在するか 脳保護の観点から	Medical Tribune	4月1日 号	24	2004
井林雪郎	<講演要旨> 脳卒中中の病態と降圧療法	和歌山市医師会だより	456 6月10日 号	17-18	2004
井林雪郎	<講演要旨> 脳卒中中の病態と最近の治療	大分県内科医会	3月15日 号	4	2004
八尾博史, 井林雪郎	高血圧性脳卒中モデル	分子脳血管病	3(4)	457-465	2004
八尾博史, 井林雪郎	高血圧ラットの認知機能障害	脳と循環	9	49-52	2004
豊田一則, 岡田 靖, 藤本 茂, 長谷川泰弘, 井林雪郎, 井上 亨	脳出血内科治療例の急性期転帰推定とグリサイカルパスの作成	臨床神経学	44(6)	342-349	2004
吾郷哲郎, 井林雪郎	脳血管とレニン・アンジオテンシン系	BRAIN RESCUE	6	14-17	2004
高田潤一, 井林雪郎	Small Vessel(穿通枝・皮質髄質枝など)とRAS-RASの脳循環調節への関与	Angiotensin Research	1(1)	21-27	2004
岩永 健, 井林雪郎	脳血管疾患合併高血圧患者における降圧薬併用療法	血圧	11	711-715	2004
熊井康敬, 大星博明, 井林雪郎	第29回日本脳卒中学会報告 テルミサタンタン投与により脳血流自動調節能が改善—高血圧ラットによる検討—	Medical Tribune	6月10日 号	57	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	論文頁	出版年
脇坂義信, 井林雪郎	糖尿病患者における脳循環代謝動態	Diabetes Frontier	15(6)	813-817	2004
太田一樹, 井林雪郎	脳卒中中の血圧管理	BRAIN RESCUE	7	13-15	2004
星野晴彦, 高木 誠, 溝井令一, 足立智英, 村井麻衣子	虚血性脳血管障害入院加療症例の長期脳血管障害再発に 関する検討	脳卒中	26(2)	349-356	2004
高木 誠	脳梗塞の再発予防～最近のエビデンスを踏まえて～	ねりま	-	14-19	2004
仙石隼平, 星野晴彦, 高木 誠, 折笠英紀, 山崎一人	大動脈内バルーンパンピング後にコレステロール塞栓による 脊髄梗塞を合併した1例	臨床神経学	44(9)	604-608	2004
高木 誠	脳梗塞の急性期治療と再発予防～最近の話題～	今月の治療	12(5)	49-53	2004
内山真一郎, 峰松一夫, 高木 誠	脳梗塞の治療～急性期治療から再発予防まで～ (座談会)	今月の治療	12	25-42	2004
高木 誠	話題の病態1: 脳動脈解離	Pharma Medica	22(5)	47-51	2004
星野晴彦, 高木 誠	脳梗塞急性期診断に欠かせないDiffusion MRI	臨床と研究	80(12)	2143-2150	2004
星野晴彦, 高木 誠	頸動脈系アテローム血栓性病変に起因する脳梗塞 病態診断と内科的治療法	血栓と循環	12(1)	65-73	2004
高木 誠	脳梗塞の再発予防～最近のエビデンスを踏まえて～	室医報	11	109-113	2004
Yamagami H, Kitagawa K, Nagai Y, Hougaku H, Sakaguchi M, Kuwabara K, Kondo K, Masuyama T, Matsumoto M, Hori M	Higher Levels of Interleukin-6 Are Associated With Lower Echogenicity of Carotid Artery Plaques	Stroke	35(3)	677-678	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	論文頁	出版年
Kitagawa K	Aortogenic embolism is a possible mechanism of cryptogenic stroke	Annals of Neurology	55(4)	598-599	2004
Piao R, Oku N, Kitagawa K, Imaizumi M, Matsushita K, Yoshikawa T, Takasawa M, Osaki Y, Kimura Y, Kajimoto K, Hori M, Hatazawa J	Cerebral hemodynamics and metabolism in adult moyamoya disease: Comparison of angiographic collateral circulation	Annals of Nuclear Medicine	18(2)	115-121	2004
Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Etani H, Hori M	Relationship Between C-Reactive Protein and Progression of Early Carotid Atherosclerosis in Hypertensive Subjects	Stroke	35(7)	1625-1630	2004
小林祥泰, 寺崎修司, 橋本洋一郎, 井上 勲, 中川原諒二, 山田 猛, 鈴木明文, 山崎正博, 山本康正, 永山正雄, 鄭 秀明, 岡田 靖, 柏原健一, 北川一夫, 棚橋紀夫, 野村栄一, 高木 誠, 平田幸一, 鈴木倫保	超急性期入院虚血性脳血管障害の通常治療による3カ月目の転帰-脳卒中急性期患者データベースによる前向き検討-	脳卒中	26(2)	323-300	2004
北川一夫	Large Vessel(頸動脈・脳主幹動脈など)とRAS-粥腫病変形成とRASのかかわり-	Angiotensin Research	1(1)	15-20	2004
北川一夫	臨床高血圧へのアプローチその2 層別化に基づく個別診療の実際 日本人高血圧患者のハイリスク群	Medical Practice	21(2)	184-189	2004
古門成隆, 北川一夫	特集 脳梗塞-病態診断と治療の進歩 病態別の血栓検出法および制御法の進歩 大動脈原性脳塞栓症	血栓と循環	12(1)	58-64	2004
北川一夫	脳梗塞の予防(一次二次)対策	薬事日報	(9959)	9	2004
北川一夫	頸動脈病変の遺伝子治療	分子脳血管病	3(3)	309-313	2004
北川一夫, 堀 正二, 松本昌泰	1.急性期脳血管障害の治療戦略-Brain Attack 時代のプロローグ- 5)急性期脳血管障害治療の近未来的展望	日本内科学会雑誌	93(9)	99-105	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	論文頁	出版年
八木田佳樹, 北川二去	糖尿病を合併した脳虚血の病態-脳虚血の分子メカニズムと糖尿病の関与-	Diabetes Frontier	15(6)	809-812	2004
Nakamura M, Kayamori Y, Sato S, Shimamoto T	Lipids Standardization Results of Japanese Manufacturers by US Cholesterol Reference Method Laboratory Network Certification Protocols and the Reagents Specificity and Performance	Focus on Cholesterol Research		in press	
Hori M, Sasayama S, Kitabatake A, Toyo-oka T, Handa S, Origasa H, Matsui K, Hosoda S	Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure: The Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment (MUCHA) trial	American Heart Journal	147(2)	324-330	2004
Nagahori T, Hirashima Y, Umemura K, Nakagawa H, Kamisaki Y, Origasa H, Endo S	Association of Pontine Small Infarction (Lacuna) with Disturbance of Postural Stability	Eur Neurol	51	138-143	2004
Uehara T, Tabuchi M, Mori E	Risk factors for occlusive lesions of intracranial arteries in stroke-free Japanese	Eur J Neurol	12	218-222	2005
Miyaki K, Omae K, Murata M, Tanahashi N, Saito I, Watanabe K	High throughput multiple combination extraction from large scale polymorphism data by exact tree method	J Hum Genet	49	455-462	2004
Itoh Y, Abe T, Takaoka R, Tanahashi N	Fluorometric determination of glucose utilization in neurons in vitro and in vivo	J Cereb Blood Flow Metab	24	993-1003	2004
Hattori H, Ito D, Tanahashi N, Murata M, Saito I, Watanabe K, Suzuki N	T280M and V249I polymorphisms of fractalkine receptor CX3CR1 and ischemic cerebrovascular disease	Neurosci Lett	374(2)	132-135	2005
棚橋紀夫	標準治療と最新治療-メリット・デメリット 脳塞栓	Clinical Neuroscience	22(6)	728-729	2004
棚橋紀夫	ラクナ梗塞の診断と治療	Angiology Frontier	3(4)	37-43	2004
棚橋紀夫	穿通枝の血栓に起因する脳梗塞	血栓と循環	12(1)	93-97	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	論文頁	出版年
棚橋紀夫	脳血管障害とRAS	Angiotensin Research	1(1)	53-59	2004
棚橋紀夫	脳出血の外科的治療の適応	脳と神経	56(11)	927-932	2004
棚橋紀夫	TIA/脳梗塞の再発予防	medicina	41(6)	965-967	2004
石井啓子, 村田 満, 小口修司, 竹下栄子, 伊東大介, 棚橋紀夫, 福内靖男, 斉藤郁夫, 池田康夫, 渡辺清明	虚血性脳血管障害と関係する遺伝子多型解析	臨床病理	52(1)	22-27	2004
Taguchi A, Matsuyama T, Moriwaki H, Hayashi T, Hayashida K, Nagatsuka K, Todo K, Mori K, D.M. Stern, Soma T, Naritomi H	Circulating CD34-Positive Cells Provide an Index of Cerebrovascular Function	Circulation	109	2972-2975	2004
長束一行	疾患との相関:頸動脈エコー測定法とその意義	コンパクト超音波αシ リーズ	-	99-117	2004
長束一行	US(頸部エコー)	映像情報Medical	36(3)	310	2004
長束一行	4.頸部 頸部血管エコーの意義	INNERVISION	19(3)	73-76	2004
長束一行	超音波検査を用いた頸動脈病変の確な診断	Jpn J Neurosurg	13(3)	145-150	2004
長束一行	心房中隔から塞栓症を考える:新・心臓病診療プラクティス 心エコー図で診る	文光堂	-	70-72	2004
長束一行	超音波検査を用いた頸動脈病変の確な診断	脳神経外科ジャーナル	13(3)	145-149	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	論文頁	出版年
長束一行	頸動脈病変の超音波診断と血管造影およびCT・MRとの比較	Vascular Lab	1	55-60	2004
長束一行	頸動脈エコーによる動脈硬化の診断	先端医学社 血圧	11	979-984	2004
長束一行	頸動脈病変と脳虚血-頸動脈エコーと脳梗塞	メディカレレビュー社 Cardiovascular Med-Surg	6(4)	471-476	2004
長束一行	血管エコー検査シリーズ-どう撮り、どう読むか？	Vascular Lab	1	222-226	2004
永野恵子, 大坪亮一, 矢坂正弘, 梶本勝文, 大江洋史, 長束一行, 成富博章	卵円孔開存を有する脳塞栓症患者の再発に関する研究 -超音波診断による深部静脈血栓との関連から-	臨床神経学	44(1)	7-13	2004
上床武史, 豊田一則, 藤本 茂, 矢坂正弘, 井林雪郎, 飯田三雄, 岡田 靖	卵円孔開存による奇異性脳塞栓症の発症時状況 診断根拠としてのワルサルバ負荷・長期座位の重要性	臨床神経学	44(3)	503-507	2004
循環器疾患における抗凝固・抗血小板薬療法に関する ガイドライン (協力員: 矢坂正弘)	循環器疾患における抗凝固・抗血小板薬療法に関する ガイドライン	Circ J	68	1153-1219	2004
矢坂正弘	私のエコーレポート-頸動脈-医師の場合、心エコー	心エコー	5	86-92	2004
矢坂正弘	高血圧と高血圧性臓器障害-臓器障害の予防と管理	日本臨床	62	369-372	2004
矢坂正弘	虚血性心疾患を合併した脳梗塞の急性期治療のポイント	今月の治療	12	541-543	2004
矢坂正弘	急性期脳梗塞におけるヘパリンの使い方	脳と循環	9	53-57	2004
矢坂正弘	目で見える神経超音波診断. 経食道心エコー図検査による 卵円孔開存の評価	Neurosonology	17	46-49	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	論文頁	出版年
矢坂正弘	脳卒中中の超音波診断	医学のあゆみ	212	587-594	2005
矢坂正弘	奇異性脳塞栓症	脳と循環	10	33-38	2005
矢坂正弘	脳出血既往例への抗血小板薬・ワルファリンの適応	日本医事新報	4213	104-106	2005
矢坂正弘	脳虚血性疾患と心臓血管系の関連 V.大動脈病変と脳梗塞 経食道心エコー図検査の有用性	Brain & Heart attack		in press	
Yamagami H, Kitagawa K, Nagai Y, Hougaku H, Sakaguchi M, Kuwabara K, Kondo K, Masuyama T, Matsumoto M, Hori M	Higher levels of interleukin-6 are associated with lower echogenicity of carotid artery plaques	Stroke	35	677-678	2004
Kondo K, Kitagawa K, Nagai Y, Yamagami H, Hougaku H, Hori M	Associations of soluble intercellular adhesion molecule-1 with carotid atherosclerosis progression	Atherothrombosis	179(1)	155-160	2005
Nomura E, Kohriyama T, Kozuka K, Kajikawa H, Nakamura S, Matsumoto M	Significance of serum soluble thrombomodulin level in acute cerebral infarction	Eur J Neurol	11	329-334	2004
Nomura E, Kohriyama T, Matsumoto M, Kobayashi S, JSSRS group	Clinical characteristics of first-ever atherothrombotic infarction or lacunar infarction with hyperlipidemia (J- STARS-C)-analysis from stroke data bank in Japan	J Clin Neurosci	11(1)	26	2004
野村栄一	虚血性脳血管障害の急性期治療	Medical Academy News	888	6	2004
野村栄一, 郡山達男, 松本昌泰	急性期一亜急性期の抗血栓療法 脳梗塞一病態診断と治療の進歩	血栓と循環	12(1)	32-36	2004
野村栄一	脳梗塞 これからの治療	日本薬剤師会雑誌	56	879-882	2004

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等総合研究事業

脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬の
HMGCoA阻害剤の予防効果に関する研究

(H14-効果(生活)-023)

(H15-効果(生活)-020)

(H16-循環器(生習)-003)

平成14年度～16年度 総合研究報告書

2/7

書籍

主任研究者 松本昌泰
(広島大学大学院脳神経内科学 教授)

平成17年(2005年)3月

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

書 籍

(平成14年度)



Brain Attackとは、脳卒中は救急対応すべき疾患であることを周知徹底するために採用されているキャンペーン用語であり、新しい診断・治療法の登場を背景に脳卒中診療の変革を象徴する言葉となっている。

米国では1991年からの10年間を“Decade of the Brain(「脳の10年」)”として、脳神経科学の基礎的研究の充実、発展とその臨床応用を促進させ、「脳の世紀」とされる21世紀への助走期間と位置づけてきた。そして、新世紀の幕開けを迎えた昨年には“Decade of the Brain”を総括しているが、なかでも虚血性脳卒中の超急性期(発症後3～6時間以内)の診断・治療法の進歩をその成果の一つとして『Science』誌上で強調している。確かにこの間の脳卒中診療の進歩には目を見張るものがある。脳血管障害の治療の成否は、いかに早く的確な病態診断を下し、適切な治療を施すかに掛かっている。1993年にMcCarthyは“Time is brain(「時は脳なり」)”と題して、米国脳卒中協会(National Stroke Association; NSA)が「脳卒中は発症後6時間以内に診断し、治療を開始するべきである」とのコンセンサスステートメントを発表したことを紹介しているが、このステートメントはまさにBrain Attack(脳発作)時代の幕開けを告げるプロローグとなった¹⁾。1996年には米国FDAが発症3時間以内の虚血性脳卒中例へのt-PAによる血栓溶解療法を認可し、その後はこの治療を普及させるべく脳卒中をmedical emergencyとして捉えるべきであるとする一般大衆の啓発活動が盛んになっている。Brain Attack(脳発作)とは、Heart Attack(心臓発作)に倣って、脳卒中は心筋梗塞などと同様に救急対応すべき疾患であることを周知徹底するために採用されているキャンペーン用語である²⁾。真に実効性のある脳卒中急性期治療を実施するためには、何よりもまず、脳卒中発症の疑いのある患者が専門の医療機関に早期に来院または搬送されることが必須である。ところが、Heart Attackが胸痛という比較的単純な自覚症状により認識されやすいのに対して、Brain Attackではさまざまな症状による発症があるため、その発症を疑うべき主要な症状の知識を普及させることがきわめて重要となる。表にはこのBrain Attackキャンペーンで取り上げられている5つの主要な症状を提示する。

本邦の脳卒中専門医の間でも、脳卒中発症後3～6時間以内の超急性期治療の重要性が広く認識されてきており、t-PAの使用はまだ認可されていないものの、Brain Attackの臨床病型に応じたオザグレルやアルガトロバンなどの有効な治療薬の使用も普及しつつある³⁾。さらに昨年6月には世界初の脳保護薬であるエダラボンが脳梗塞急性期治療薬として認可され注目を集めている。このような超急性期の脳卒中に有効な治療薬の登場とともに、Brain Attackの病態診断法の進歩が果たす役割はきわめて大きい。かつてX線CTの登場は、出血性と虚血性の脳卒中を峻別するうえで決定的役割を果たしたが、その後の脳循環代謝の画像診断法の発展には目を見張るものがあり、SPECT, PET, MRI, MRA, MRS, 超音波法など枚挙に暇がないほどである。なかでもMRIの拡散強調画像法の登場は、超早期の脳虚血病巣を捉える有力な手段となってきており、Koroshetz & Gonzalez³⁾による“Diffusion-weighted MRI: An ECG for “Brain Attack”?”と題した論説はまさにこのことを象徴するものといえる。

用語解説——National Stroke Association (NSA)

米国心臓協会(AHA)が学会を主催しているのに対して、NSAが脳卒中に関する社会への啓発活動を担ってきており、日本脳卒中協会(JSA)に相当する。

用語解説——QALY

quality-adjusted life year(質調整年)の略。医療経済学的評価に際して「費用-効用」分析(cost-utility analysis)に用いられる健康状態指標の一つである。

表 Brain Attack キャンペーンに用いられている脳卒中警告症状

身体の片側の顔、腕、脚に突然脱力や痺れが出現する
突然目が見えなくなったり、物がぼやけて見える、とくに片目におこる
言葉が喋れなくなったり、話をしたり、理解するのが困難となる
突然原因不明の激しい頭痛
訳のわからないめまい感、ふらつき感や突然の転倒、とくに上記症状を伴う場合

著者が Brain Attack という言葉に初めて接したのは、1996 年の『Science』誌に掲載された Barinaga による論説⁴⁾に目を通したときであるが、その用語の新鮮さに驚いたのを今でも憶えている。実は、この言葉は『Stroke』誌の編集主幹である Vladimir Hachinski が X 線 CT が臨床応用され出した 1974 年に初めて造った言葉であり、新しい診断・治療法の登場を背景に脳卒中診療の変革を象徴する言葉として力強く再浮上してきたといえる。脳卒中の後遺症を少なくする上で、その超急性期治療の推進は不可欠であり、米国では医育機関を含む多くの主要な医療機関において Brain Attack に対応する acute stroke team (AST) が編成され、毎日 24 時間体制でコールがあれば 15 分以内に対応できるシステムがすでに構築されている。また、超急性期の血栓溶解療法の医療経済学的分析も実施されており、平均在院日数の減少、介護施設入所者の減少と自宅への退院の増加、1,000 例の患者あたり 30 年にわたり平均 564 QALY の長期予後の改善などが得られることなどにより、顕著な経費節減効果があることが明らかとされている⁵⁾。以上のような臨床研究成果を踏まえ、脳卒中診療に関与する主要な専門団体の代表者により構成される学際的集団である脳発作連合 (Brain Attack Coalition; BAC) は一次脳卒中センターの設立に関する勧告をコンセンサスステートメントとして『JAMA』に発表している⁶⁾。また、Editorial⁷⁾でも本勧告は 21 世紀初頭に費用をかけてでも実現するべききわめて重要な勧告として位置づけられている。

医学・医療の進歩は社会に還元されてこそ、その本来の意義を全うするものといえる。急速かつ未曾有の高齢化社会に突入しつつあるわが国においては、対脳卒中対策はきわめて重要な課題であり、Brain Attack という難敵と闘う危機管理システムの早急な構築が欠かせないものと思われる。

References

- 1) 松本昌泰, 堀 正二: カレントセラピー 17 : 1496-1501, 1999
- 2) 松本昌泰: JIM 9 : 27-31, 1999
- 3) Koroshetz WJ, Gonzalez G : Ann Neurol 41 : 565-566, 1997
- 4) Barinaga M : Science 272 : 664-666, 1996
- 5) Fagan SC, et al : Neurology 50 : 883-890, 1998
- 6) Alberts MJ, et al : JAMA 283 : 3102-3109, 2000
- 7) Barnett HJM, Buchan AM : JAMA 283 : 3125-3126, 2000

関連事項

- AHA t-PA 治療ガイドライン ▶▶ 68 頁
- NINDS rt-PA Stroke Study vs. ECASS ▶▶ 192 頁
- rt-PA による超急性期脳塞栓症の血栓溶解療法-JTSG- ▶▶ 214 頁
- Stroke Unit (SU) と Stroke Care Unit (SCU) ▶▶ 218 頁
- 血栓溶解療法 ▶▶ 234 頁



虚血耐性現象

北川一夫/松本昌泰/堀 正二

虚血耐性現象は、実験動物からヒトにまでみられる神経細胞に内在する普遍的な防御機構であり、その発現には各種の転写因子を介した遺伝子発現の関与が想定されている。本現象の分子機構の解明は、新規な脳保護療法の開発につながる事が期待される。

病態・生理

神経細胞に虚血侵襲が加わった場合、細胞内のエネルギー枯渇、興奮性アミノ酸遊離などにより、細胞外から細胞内へのカルシウム流入が生じ、蛋白質分解、膜脂質分解、アラキドン酸の遊離などを引き起こす¹⁾。この状態が持続すれば細胞は不可逆的に障害を受けるが、血流再開通がもたらされると、ミトコンドリア、アラキドン酸代謝由来のフリーラジカル産生も加わって、細胞は各種の応答を示すようになる。虚血侵襲が十分大きい場合は、細胞はこれらの要因も加わって不可逆的な障害を受けるが、虚血侵襲がそれほど強くない場合は、細胞内カルシウム上昇、フリーラジカル産生などを引き金として、細胞は各種の応答を示す。その代表的なものがストレス蛋白質であり、脳虚血モデルにおいて HSP 70 をはじめとした各種のストレス蛋白質の発現がみられ、これらが虚血耐性現象に関与していることを支持するデータも多い。ストレス蛋白質以外には、抗酸化酵素である Mn-SOD、アポトーシス抑制遺伝子である Bcl-2 の関与も報告されている²⁾。

最近、筆者らは神経細胞に豊富に存在する転写因子である CREB が、虚血やグルタミン酸負荷といった侵襲ストレスに対してリン酸化を受け、転写レベルの亢進がみられ、神経細胞保護的に作用することを示している(図)³⁾。

疾患との関連

虚血耐性現象は、当初、ヒトの心停止に近いモデルである一過性重度前脳虚血モデルを用いて海馬で見出された現象であるが、その後、ヒトの脳梗塞に近いモデルである中大脳動脈閉塞モデルでも認められ、脳虚血病態において普遍的に認められるものである⁴⁾。さらに、臨床例においても一過性脳虚血発作(TIA)を伴った例では、そうでない例に比べ脳卒中発症後の予後が良いことが報告され⁵⁾、虚血耐性現象は、ヒトにおいても生ずる現象と考えられている。

治療との関連

虚血耐性現象の概念をそのまま臨床に応用することはできない。しかし、虚血以外のストレスによっても虚血に対する防御機能を高めることができる(cross tolerance: クロストレランス)。熱ストレス、酸化ストレスによっても虚血に対する抵抗性が高まるが、脳で注目されているのが、脳表面への塩化カリウムの添加による spreading depression (SD) の誘導、炎症性サイトカイン、発熱物質による前処置、ミトコンドリア毒素である 3-NPA の投与による前処置が虚血に対する抵抗性を高めることである。各々に関与する分子機構は異なると考えられるが、これら防御機構の分子メカニズムを解明することにより、脳保護を目指した新しい治療法が開発されることが期待できる。

用語解説——虚血耐性現象(ischemic tolerance)

神経細胞にあらかじめ非致死的な虚血負荷を加えておくと、その後に加わる本来致死的な虚血侵襲に対して抵抗性を獲得するようになる現象である。神経細胞は、虚血に対して脆弱な細胞であるが、各種の遺伝子発現を行い応答している。

用語解説——CRE-LacZトランスジェニックマウス

CRE 配列に β ガラクトシダーゼ遺伝子を結合した遺伝子を導入したマウスでは、虚血などの刺激に応じて転写因子 CREB の活性化、CRE を介した遺伝子発現が、神経細胞はじめ各種の細胞で生じているかどうかの検証ができる。

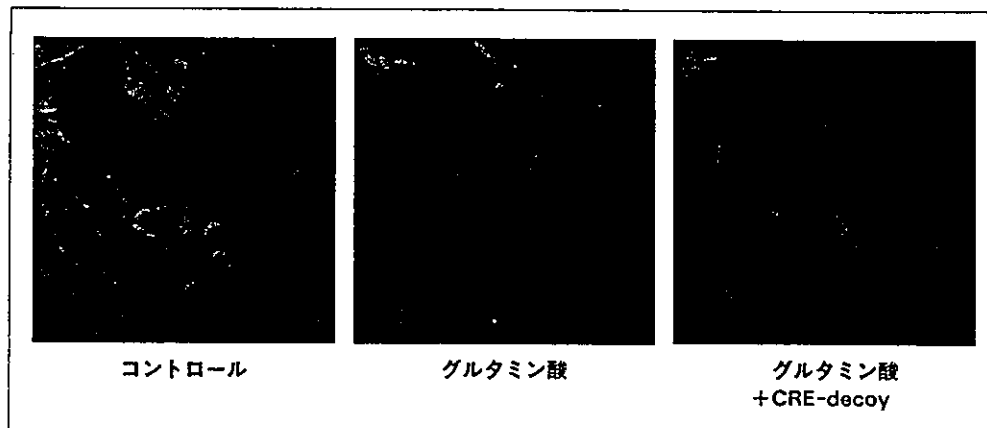


図 神経細胞のグルタミン酸毒性に対する CRE を介した遺伝子発現の保護機構

培養神経細胞にグルタミン酸を曝露し、その後生ずる神経細胞障害に対する CRE デコイオリゴヌクレオチド (CRE-decoy) の効果を検討した。CRE-decoy は、遺伝子のプロモーター領域の CRE 配列と同じ塩基配列を有し、CREB を結合することにより拮抗的に CRE を介した遺伝子発現を抑制する。コントロール、グルタミン酸刺激 24 時間後、グルタミン酸刺激の前に CRE-decoy を培養液に添加した培養神経細胞を抗微小管結合蛋白質 2 (MAP 2) 抗体を用いた免疫細胞化学染色に供した。コントロールに比べ、グルタミン酸刺激後には MAP 2 陽性神経細胞数が半減するが、さらに CRE-decoy の投与により神経細胞障害が増強している。【巻頭グラビア参照】

トピックス

虚血耐性は、脳神経細胞だけにみられるものではなく、臨床的に虚血性疾患が脳と同様に重要な地位を占める心臓およびその他の肝臓、腎臓などにおいても認められる⁵⁾。心臓で、当初、ischemic preconditioning と命名された短期間虚血負荷後の適応現象は、前処置の数分後からみられる遺伝子発現を介さない適応現象で、アデノシンの関与が想定されている。しかし、代謝ストレスに対する細胞の適応現象としてもっともよく知られている熱耐性 (thermotolerance) は、前処置後数時間以上を経て発現する遺伝子発現を介した現象であることが判明している。虚血ストレスに対する遺伝子発現を介した適応現象としては、脳神経細胞での報告が最初であり、その後、心臓においても ischemic preconditioning の second window または late phase として同様な現象が報告されている。しかし、脳において、心臓で最初に報告された ischemic preconditioning、すなわち短期間虚血直後の適応現象の存在を示す報告はあるものの追試されていない。実際、筆者らも脳虚血モデルを用いて検討したが、短期間虚血負荷直後に何ら保護効果を認めることはできなかった。

今後の展開

脳神経細胞の虚血耐性、クロストレランスに関する研究は、ここ数年でもかなり進歩しており、分子機構の概要は明らかになるものと思われる。その中から、いかに臨床例に還元できるものを引き出すかが今後の課題と考えられる。虚血耐性による保護効果は低体温療法とともに、もっとも再現性よくみられる神経細胞保護効果なので、本現象の解明を通して神経細胞保護的な機構を誘導するような薬剤を開発することができれば、臨床面への還元が期待できるであろう。

References

- 1) Lipton P: *Physiol Rev* 79: 1431-1567, 1999
- 2) Kitagawa K, et al: *Can J Physiol Pharmacol* 79: 262-265, 2001
- 3) Mabuchi T, et al: *J Neurosci* 21: 9204-9213, 2001
- 4) Moncayo J, et al: *Neurology* 54: 2089-2094, 2000
- 5) 北川一夫, 他: *Clinical Neuroscience* 17: 520-524, 1999

関連事項

- 酸化ストレス ▶▶ 328 頁
- 興奮性アミノ酸 ▶▶ 336 頁
- 遅発性神経細胞死 ▶▶ 344 頁
- 細胞内シグナル伝達 ▶▶ 348 頁

3. 動脈硬化の画像診断

A 頸動脈超音波検査

はじめに

超音波法は動脈壁の性状を簡便かつ十分な解像度で描出する現在最良の手段であり、動脈硬化の非侵襲的な観察を可能とした。とりわけ、頸動脈は超音波でのアプローチが容易であるとともに、その分岐部付近は動脈硬化の好発部位であるため病変の観察に適している。頸動脈エコーの普及によって動脈硬化に関する大規模臨床研究が可能となり、頸動脈病変が各種心血管系疾患やその危険因子と関連することが明らかになった。

1 評価項目と使用装置

総頸動脈は下顎の下方で腹側に外頸動脈を分

枝した後、内頸動脈と名を変えて脳へ血流を供給している(図1)。心血管系疾患の危険性を評価するには、全身の動脈硬化の指標として内膜中膜厚(intima-media thickness: IMT)や粥腫(プラーク)が一般的に評価される。ただし、進行した頸動脈病変は脳への直接的な脅威になり得るため、脳卒中の診断や危険性を評価する際には狭窄率や閉塞、プラークのエコー輝度、潰瘍の評価も欠かせない。これらの病変を超音波で観察するには中心周波数7.5~10MHzのリニア型Bモードプローブが適するが、狭窄率の診断には血流速度の計測も必要のため、Bモードにドブラやカラードブラを組み込んだデュプレックスプローブが標準的に使われている。

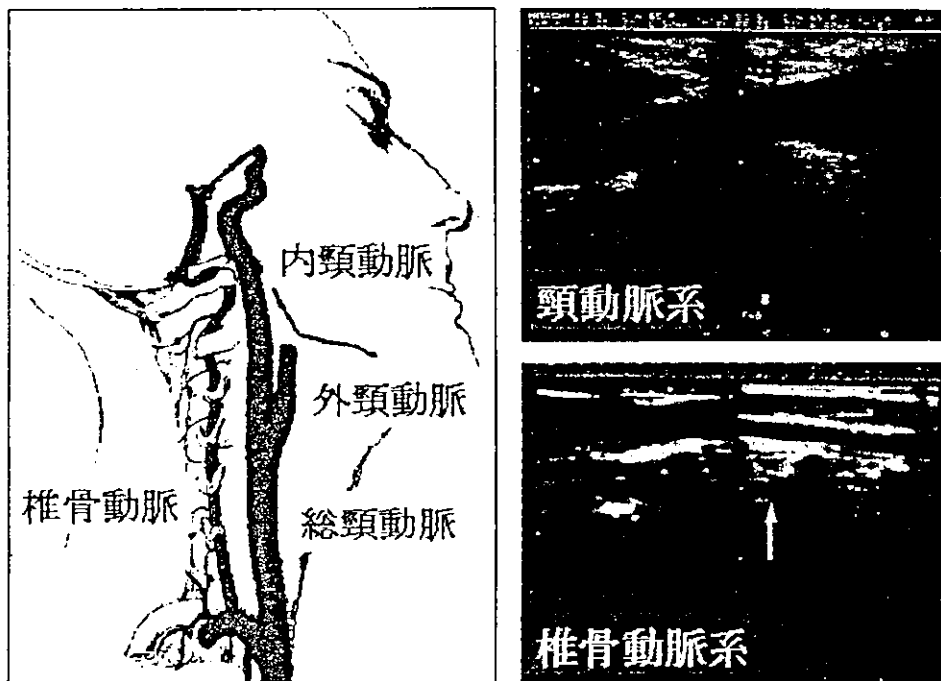


図1 頸動脈と椎骨動脈の走行

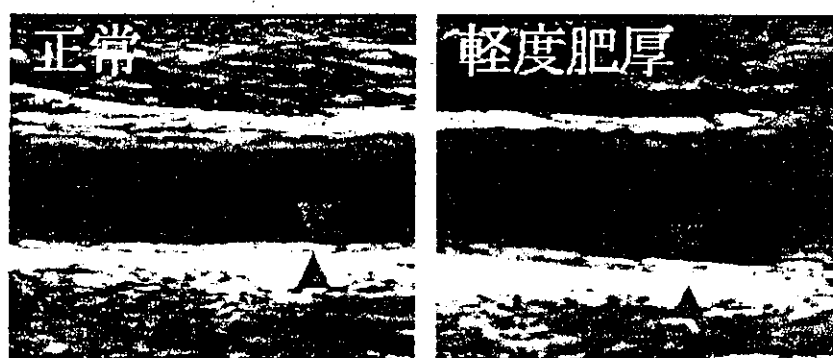


図2 内膜中膜厚 (IMT)

頸動脈壁は血管内腔側のややエコー輝度が高い部分と、その外側の高エコー部分の二重構造として観察され、前者がIMTに相当する。

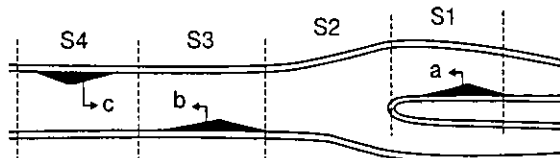


図3 プラークスコア (PS) の算出法

PSは総頸動脈から近位内頸動脈に分布するプラーク (IMT ≥ 1.1 mm) の厚さを左右の頸動脈で合計することによって求められる (PS = a+b+c+対側プラーク)。また、PS値に基づいて病変の重症度を4段階にカテゴリー評価することがある。(none: 0, mild: 1.1 to 4.9, moderate: 5.0 to 9.9, severe: ≥ 10.0)

2 IMT

IMT (図2) は動脈硬化発現の場である血管の内膜と中膜の複合体に一致し、その正常値はおよそ1.0mm以下とされている。一般的に、遠位血管壁 (far wall) のIMTは近位壁 (near wall) に比べて鮮明に描出されるため、その計測は遠位壁上でなされることが多い。また、部位によってIMTは変化するため、複数点で計測した平均値や最大値が評価されることも多い。ただし、計測部位、近位壁での計測を含めるか否か、あるいは、局所的隆起病変の取り扱い等については未だ統一化されておらず、現在、厚生労働省班会議と脳神経超音波学会にて統一基準を作成中である。

IMTの肥厚は各種の心血管系疾患やその危険因子と関連し、IMTが1SD増加するごとに脳卒中や心筋梗塞の年間発症率が他の危険因子とは独立して各々30%程度高まることが示されている¹⁾。

3 プラーク

動脈硬化がIMTの瀰漫性肥厚に始まるならば、プラークの形成は病変がより進行した状態と考えられる。頸動脈プラークの存在は各種心血管系疾患と関連し、IMTの瀰漫性肥厚に比べて心血管系危険因子との関連が強いとされている²⁾。本邦では、プラークの定量的指標としてプラークスコア (PS)³⁾ がよく使われているが (図3)、本指標はプラークの厚さと数に並行して増加するため比較的進行した病変の定量に適するものと思われる。

PSは種々の心血管系疾患やその危険因子と関連し、将来の脳卒中を予測する上で有用な指標であった⁴⁾。ただし、プラーク自体に焦点をあてた大規模研究は現時点で限られており、心血管事故を予測する上でIMTとPSのどちらがより効率的か未だ明らかでない。

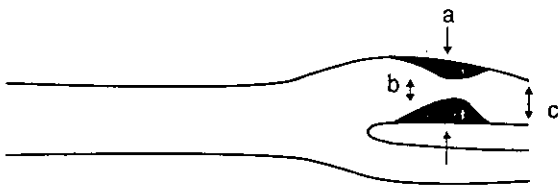


図4 頸動脈狭窄 (Bモード法)

Bモード法による狭窄率(%)の算出には複数の方法があるが、一般的には内腔径の減少率に基づいてECST $[(1 - b/a) \times 100]$ またはNASCET $[(1 - b/c) \times 100]$ の基準で算出されることが多い。ただし、内腔面積の減少率に基づいて狭窄率を算出することもあり、診断に用いた算出法を明記することが必要である。

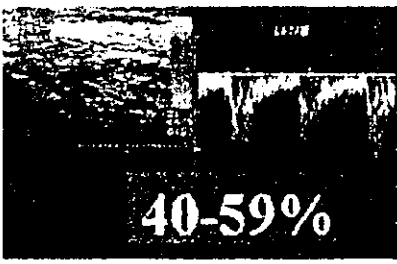
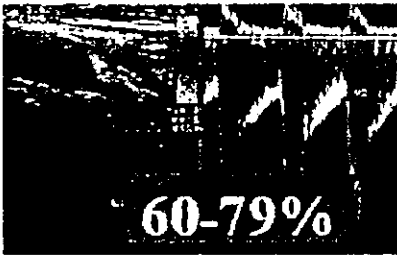
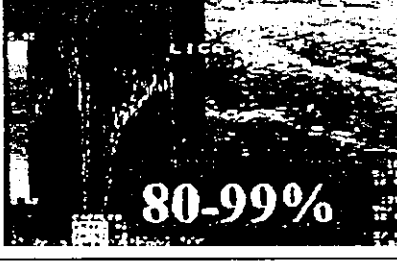
狭窄率	収縮期流速	拡張期流速	*収縮期流速比	*拡張期流速比
 40-59%	<130 cm/秒	<40 cm/秒	<1.8	<2.4
 60-79%	>130 cm/秒	>40 cm/秒	>1.8	>2.4
 80-99%	>250 cm/秒	>100 cm/秒	>3.7	>5.5

図5 頸動脈狭窄 (ドプラ法)

狭窄部位での血流速度に基づいて狭窄率の推定がなされる。

*内頸動脈と総頸動脈の流速比 (補助診断基準)

4 狭窄

頸動脈分岐部付近に発生した動脈硬化はしばしば狭窄性病変へと進展する。病変をBモードで描出することで狭窄率の直接的な定量が可能だが(図4)、狭窄性病変は血管内腔と区別できない低エコーを呈したり、石灰化によって描出不能であることも多いため、Bモード法による

診断精度は必ずしも高くない。一方、血流量が一定の場合、狭窄部位での流速は残存内腔の断面積に反比例して上昇するため、それをドプラ法で計測することで狭窄率の推定が可能である⁹⁾(図5)。一般的に、ドプラ法による狭窄率の診断精度はBモード法より優れているとされるが、ドプラ装置の性能は機種によって異なるため施設ごとに判定基準を設定する必要性が言わ

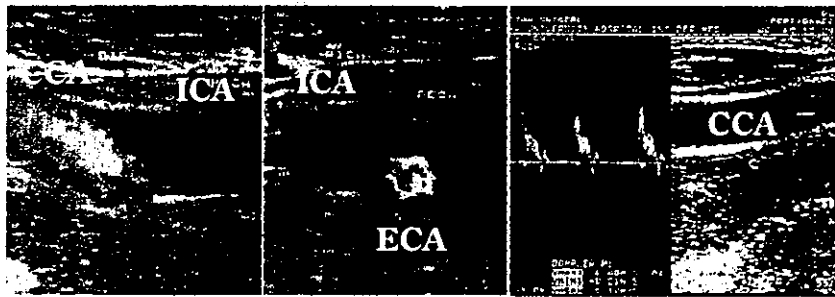


図6 内頸動脈閉塞

CCA：総頸動脈，ICA：内頸動脈，ECA：外頸動脈

ICAには血流が認められず（左図），その中枢側では拡張期流速が消失している（右図）。

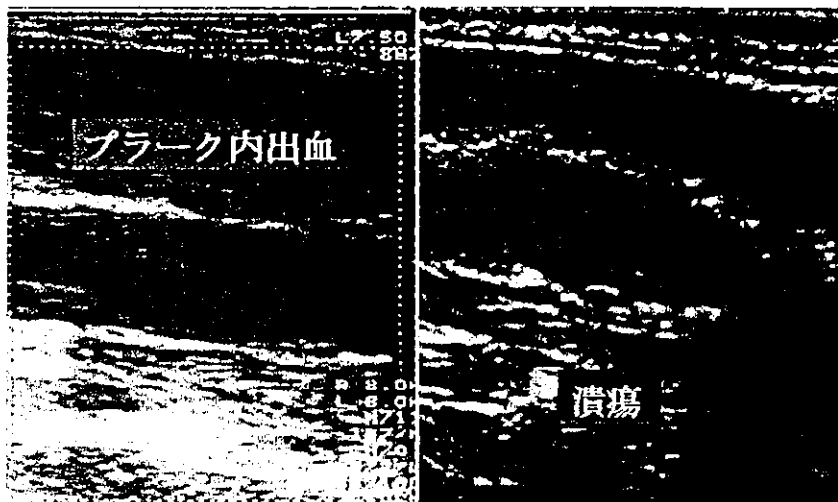


図7 プラーク内出血と潰瘍

れている。

頸動脈狭窄とその進展は脳卒中の危険因子であり，有症候性はもとより無症候性狭窄に対する内膜剥離術の有用性も条件付ながらほぼ確立されたといえる⁶⁾。

5 閉塞

頸動脈の閉塞は脳血流を遮断し，しばしば脳卒中の原因となる。しかしながら，閉塞性病変をBモード法で直接描出することは必ずしも容易ではない。一般的にはドプラおよびカラードプラ法を用い，閉塞部位での血流の消失とその中枢側での拡張期血流の消失によって頸動脈

閉塞は診断される（図6）。ただし，高度狭窄と閉塞とを超音波法によって鑑別することは困難とされている。

6 プラークのエコー輝度と潰瘍性病変

頸動脈プラークの崩壊は脳塞栓症の原因となりうるが，脂質に富むプラークや内部に出血を有するプラークは脆弱で塞栓源としての危険が大きい。一般的に，線維性プラークや石灰化が高エコーを呈するのに対し，脂質や血腫成分は低エコーを呈する。また，プラーク内部の限局性低エコーはプラーク内出血を疑わせる（図7左）。一方，崩壊したプラークはときに潰瘍（図

7右)を形成し、新たな塞栓子の温床となる。ただし、Bモード法による潰瘍の診断精度は高くないため、明らかな陥没(2mm以上)を呈するもののみを潰瘍と診断するよう推奨されている。

おわりに

頸動脈エコーは心血管系疾患の危険性を評価するうえで有用であり、とりわけ脳卒中診療においては欠かせない検査となっている。頸動脈エコーがさらに臨床普及することで、心血管系疾患の早期診断と血管事故の予防に貢献することが期待される。

文 献

- 1) O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
- 2) Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999; 30: 841-50.
- 3) Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Ogawa S, Fukunaga R, et al. Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 1990; 21: 1567-72.
- 4) Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Kamada T. Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. Results of the Osaka Follow-up Study for Ultrasonographic Assessment of Carotid Atherosclerosis (the OSACA Study). *Stroke* 1995; 26: 1781-6.
- 5) Bluth EI, Stavros AT, Marich KW, Wetzner SM, Aufrichtig D, Baker JD. Carotid duplex sonography: a multicenter recommendation for standardized imaging and Doppler criteria. *Radiographics* 1988; 8: 487-506.
- 6) Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone-Alexander L, Rader D, et al. Prevention of a first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999; 281: 1112-20.

(永井洋士, 北川一夫, 松本昌泰, 堀 正二)

フィブリノーゲン

フィブリノーゲンは急性炎症を反映する因子であると同時に、血栓形成の基となる因子でもある。1984年のWilhelmsenらによるフィブリノーゲン値が心筋梗塞・脳血管障害の危険因子である可能性を示唆する疫学的研究に引き続いて、1987年、Framingham研究の解析からフィブリノーゲン高値が冠動脈疾患の独立した危険因子であることが報告され¹⁾、フィブリノーゲンの血管病変に対する重要性が認識されるようになった。一方、急性冠動脈症候群が注目を浴びるようになった近年の研究において、不安定狭心症患者において将来死

亡の転帰をとる、あるいは心筋梗塞を発症する頻度がフィブリノーゲンが高値であると有意に上昇する、という報告が各施設から発表されている。フィブラート系薬剤の中には投与によりフィブリノーゲン値を直接低下させるものもあり、脂質に対する作用以外の抗血管障害惹起性に作用するものと考えられている。

- 1) Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987;258:1183-6.

(塚本和久)