

図2 メタ解析結果 (Hornらより)

Rx=治療群, P=偽薬群。*はこれらの解析で poor outcome に対する相対危険度 (RR) と CI を求めたことを示している。

ンダム化, ③ Ca拮抗薬の効果に関する研究, の3つの条件を満たす計7665症例からなる29試験が検討対象として選別された。解析は可能な限りITT解析とし, 機能予後を良悪 (good and poor outcome) に2分した際の, poor outcomeとなる相対危険度 (RR) を求めている。その結果, poor outcome (RR, 1.04; 95%CI, 0.98-1.09), 死亡 (RR, 1.07; 95%CI, 0.98-1.17) であり, Ca拮抗薬は無効と判定された (図2)。また, 投与方法 (経口 vs 静注), 投与開始までの時期 [早期 (<12 h) vs 晩期 (>12 h)] では, それぞれ, 静注, 早期で RR が高い傾向にあったが, 有意な差はなかった。また, 論文として報告されなかった臨床試験や質の高い臨床試験では, Ca拮抗薬の有意な予後悪化効果が観察さ

れた。以上より, 急性期の虚血性脳卒中に対するCa拮抗薬の臨床での有用性は否定されている。

このメタ解析結果は, きわめて信頼性の高いものと思われる。急性期虚血性脳卒中に対するCa拮抗薬の脳保護作用は現時点では認められないと結論できよう。

文献

- 1) 松本昌泰. 虚血性神経細胞傷害. 神経内科 2000; 52: 1-9.
- 2) Rami A, Kriegelstein J. Neuroprotective effects of calcium antagonists in cerebral ischemia. Life Sci 1994; 55: 2105-13.
- 3) Gelmers HJ, Gorter K, De Weerd CJ, et al. A controlled trial of nimodipine in acute ischemic stroke. N Engl J Med 1998; 318: 203-7.
- 4) Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for ischemic stroke. A systematic review. Stroke 2001; 32: 570-6.

高血圧と脳血管障害

松本昌泰

◎わが国では心血管系イベントに占める脳卒中の発症率が高く、その一次・二次予防法の確立が急務である。高血圧は脳卒中の最大の危険因子であり、脳卒中の一次予防における降圧療法の意義は多くの大規模臨床試験により検証・確立されている。さらに、最近では降圧薬の種類が脳卒中発作の予防や認知機能障害の発症進展に及ぼす影響についても検討が進められており、Ca拮抗薬やACE阻害薬、AⅡ受容体拮抗薬の有用性が明らかにされてきている。一方、いったん発症した場合はbrain attack(脳発作;「サイドメモ」参照)としての超急性期(発症後3~6時間以内)の診断・治療が重要であり、その降圧療法のあり方も様変わりしつつある。さらに、二次予防における降圧療法に関しては、降圧に先立って脳卒中の臨床病型を十分に把握しておくことが重要であるが、最近の大規模臨床試験の結果(PROGRESS試験など)では、認容性のある患者に緩徐かつ慎重な降圧をはかる場合には降圧目標値は従来考えられていたよりも低く、すくなくとも140/90 mmHg未満にコントロールすることが望ましいことが明らかとなった。



無症候性脳血管障害, 脳梗塞, 高血圧性脳症, brain attack(脳発作), PROGRESS試験

高血圧は洋の東西を問わず脳血管障害の最大の危険因子であり、わが国では高血圧の標的臓器障害のなかでも脳血管障害の頻度が高いため、また、近年の脳卒中急性期治療法の進歩や致死的な脳出血の減少に伴い脳卒中の死亡率は著減しているが、なお死因の第3位を占め、その発症率や罹病率は人口構造の高齢化の進行によりむしろ増加しつつある。このような脳血管障害罹病者の増加は、わが国のみならず欧米先進諸国でも保健衛生上の問題となっており、アメリカでは世界に先がけて脳卒中予防ガイドラインを作成、発表しているが^{1,2)}、ここでも高血圧のコントロールがその筆頭に掲げられている。

一方、日常臨床において、脳血管障害を伴う高血圧例に遭遇する機会は今後もますます増加するものと予想されるが、近年の脳血管障害の病態診断法の長足の進歩により、脳卒中の各臨床病型の病期における脳循環動態の変化を踏まえた降圧治療が可能となってきた。

本稿ではまず病態理解の基本である脳血管の解剖、生理学的特徴をまとめ、つぎに脳血管障害のおもな病型を紹介し、さらに脳卒中の一次・二次予防における降圧療法の意義について、最近のガイドラインや臨床試験を踏まえた解説を試みる。

● 脳血管の解剖、生理学的特徴と病態

高血圧の脳血管障害とのかかわりを論じるうえで、脳血管の構造やその生理学的特徴を認識しておくことが肝要である³⁾。通常、脳血管は、大動脈から総頸動脈、内頸動脈、椎骨動脈などの頭蓋外動脈から、前・中・後大脳動脈、脳底動脈などの頭蓋内主幹動脈に至る比較的口径の大きな動脈(大血管; large vessel)と、脳主幹動脈から分枝して脳底部より脳実質内に穿通する深部穿通枝や大脳皮質より深部に達する白質髄質枝などの表在穿通枝からなる小口径動脈(小血管: small vessel)に分けられる。

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

Hypertension and stroke

Masayasu MATSUMOTO :

広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科(第三内科)

冠動脈や腎動脈と比較すると外膜の発達がきわめて悪い。これらの特徴に加えて、頭蓋内血管には血液-脳関門(blood-brain barrier: BBB)が一部の特殊な脳領域を除けば、毛細血管に至るまで発達しており、物質の透過を妨げている。

このような、脳血管の解剖学的特徴は栄養血管が炎症の場となる大動脈炎症候群では脳動脈のうち、総頸動脈や椎骨動脈のみが侵される事実とも一致している。また、高血圧などの血管内皮細胞が傷害される病態がない限り、BBBのためにLDLなどの血漿蛋白の血管壁への侵入が起こりにくく、さらに外膜からの炎症細胞の集積や細胞増殖性反応が発生しにくいために、高コレステロール血症などによる頭蓋内脳動脈の粥状硬化の進展が他臓器の動脈に比べて遅れることになる。したがって、脳血管障害発症の基盤を形成する動脈硬化病変の形成・進展にかかわる危険因子も、このような脳血管の解剖学的特徴を反映して脳血管のレベルごとに異なることが知られている³⁾。

また、脳循環には生理学的にさまざまな調節機構があるが、高血圧との関係でもっとも重要なものがその強力な脳循環自動調節能の存在である⁴⁾。つ

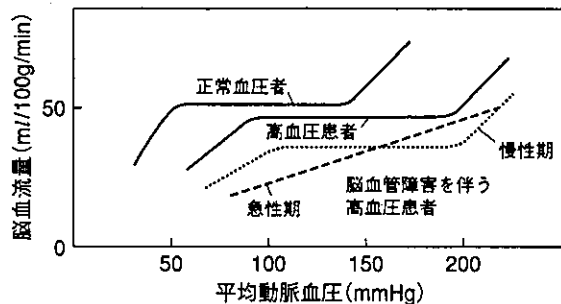


図1 脳血流の自動調節能の変化⁴⁾

まり血圧の上昇・下降に応じて脳細動脈の口径が縮小・拡大して脳循環を一定に保つ機構である(図1)。この自動調節能の上限値を breakthrough point というが、これを越える血圧上昇により高血圧性脳症が発症する。脳血管障害急性期には大半の症例でこの自動調節能が障害され、脳血流は血圧依存性に変化する。この障害は、通常発作3日以降急速に回復し⁵⁾、1カ月以内に正常化することが多いが、その持続時間も脳卒中の種類や病巣部位、大きさなどにより異なるとされ、下部脳幹梗塞例などでは1カ月以上にわたることもまれではない⁶⁾。また、長期に高血圧が持続した例や慢性期の脳血管障害例では脳血管の拡張能が低下し、自動調節能のカーブが右下方に偏位しており、降圧により脳虚血をきたしやすい状態にある^{7,8)}。Matsushita ら⁹⁾は、CT上の傍側脳室低吸収域(PVL)にみられる症例では自動調節能の障害が高率にみられることを明らかとしている。最近では脳循環代謝計測法の進歩により多数の臨床例で脳血管の拡張能(これを脳循環予備能と称している)を評価することも可能となってきており¹⁰⁾、慢性期の脳血管障害例での脳循環予備能の低下が明らかとされているが、なかでも頭蓋内外の脳主幹動脈に閉塞性病変を有する症例では顕著な脳循環予備能の低下が観察されている¹¹⁻¹⁴⁾。

脳血管障害の分類と高血圧

脳血管障害は多様な病態の総称であり、高血圧との関係を論じる際には本来病型ごとに区別して考えなければならない。以下に、アメリカNINDSによる脳血管障害の分類¹⁵⁾に沿って、その高血圧との関連を論じる。

サイドメモ

Brain attack(脳発作)

Brain attack(脳発作)とは、heart attack(心臓発作)にならって、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。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、なによりもまず、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①身体の片側の顔、腕、脚に突然脱力や痺れが出現する、②突然目がみえなくなったり物がぼやけてみえる、とくに片目に起こる、③言葉が喋れなくなったり、話したり理解するのが困難となる、④突然の原因不明の激しい頭痛、⑤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)の知識を普及させることがきわめて重要となる。

1. 無症候性脳血管障害

CT, MRI などの画像診断技術の進歩により高頻度に診断されるようになった病態である¹⁶⁾。日米ともに 1990 年に発表された脳血管障害の分類 (NINDSIII および厚生省委託平井班による分類) で、はじめて診断名として登場している。ただし、わが国における診断名はこの時点では無症候性脳梗塞のみに限られており、今日では 1997 年に発表された無症候性脳血管障害の診断基準 (厚生省委託澤田班) が用いられている。無症候性脳血管障害には画像診断により脳実質病変または脳血管病変を認めるものが区別されているが、高血圧との関連でもっとも注目を集めているのが前者の大部分を占める無症候性脳梗塞である。無症候性脳梗塞のほとんどはラクナ梗塞と同様の小梗塞であり、高血圧や加齢が最大の危険因子となる small vessel disease と考えられている。なかでも血圧日内変動パターンとの関係が注目を集めており、夜間も高血圧状態が持続する non-dipper 型や夜間に高度の血圧低下を示す extreme dipper 型で高頻度に見出されることが明らかとされている。ただし、無症候性脳梗塞にも心原性脳梗塞やアテローム血栓性脳梗塞と同様な病態と考えられる症例も少なからず報告されており、そのコントロールに際しては症候性脳梗塞と同様に、その発症要因をできるだけ究明して対処することが望まれる。

2. 一過性脳虚血発作(TIA)

明らかな脳の局所神経症状が発現し、24 時間以内に完全に消失するものと定義されている。ただし通常は数分から数十分以内に症状が完全消失し、長くても 1 時間以内によくある場合が大部分である。通常、頸動脈分岐部のアテローム動脈硬化病変に形成された壁在性血栓が剥離して微小血栓として脳動脈を一過性に閉塞し、発症する (微小血栓機序)。ただし、高度の狭窄や閉塞による潜在的な脳血流不全状態があるときに、脱水や血圧低下などにより一過性に血流不全状態が強くなり症状を発現することもある (血行力学機序)。いずれにしても原則的に large vessel disease に属する病態と考えられ、高血圧の本病態への直接的関与は少ない。ただし、患者の訴える一過性の症状のみが診断の根拠となっているため、ラクナ梗塞の発

症頻度の高いわが国では、これまでの TIA の診断に軽症のラクナ梗塞が含まれていた可能性が高く、高血圧の関与が大きい small vessel disease としての側面にも留意を要する。

3. 脳梗塞

心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞の 3 病型に分けられる。高血圧が危険因子となるのは後二者であり、アテローム血栓性脳梗塞は頭蓋内・外の比較的大きな動脈のアテローム硬化病変を原因とし、脳梗塞の約 30% を占める。一方、ラクナ梗塞は脳深部や脳幹を灌流する小動脈 (穿通枝) の病変を基盤とした血栓性閉塞によりラクナ症候群を呈し、脳梗塞の 30~40% を占める。前者は large vessel disease、後者は small vessel disease の病態とされ、後者では高血圧の関与がもっとも大きく、前者では高血圧に加えて糖尿病、高脂血症などのアテローム性動脈硬化の危険因子の関与が大きい。

4. 脳出血

高血圧性と非高血圧性に大別され、前者は好発部位により被殻出血、視床出血、橋出血、小脳出血、皮質・皮質下出血に分けられ、後者は原因疾患 (動静脈奇形、アミロイドアンギオパチーなど) により分けられ、好発部位もそれぞれ異なる。高血圧性脳出血では高血圧の持続による穿通枝動脈の類線維素性壊死による微小動脈瘤の形成があり、これに血圧上昇が加わり発症すると考えられている。small vessel disease に属する病態であり、脳出血に至らなかった例がラクナ梗塞を発症することも多いと考えられている。ただし、非高血圧性脳出血ではその発症に血圧の関与がほとんどないことに留意を要する。

5. 高血圧性脳症

Breakthrough point を超える高血圧状態により、急性または亜急性に発症する意識障害 (傾眠、昏迷など)、頭痛、視覚障害、痙攣などをきたす状態をいう。適切な治療が実施されない場合は脳出血や昏睡状態をきたし、死に至る場合もある。その病態の詳細はなお十分には解明されていないが、高度の高血圧により脳血管内皮細胞の機能不全が招来され、BBB の破綻による透過性亢進や、浮腫、微小出血などの形成に至ると考えられている¹⁷⁾。

MRI(T2 強調画像)などの画像診断により、頭頂・後頭葉領域の白質に可逆性の病変がとらえられることが多く、より包括的な診断名である hypertensive reversible posterior leukoencephalopathy syndrome(PLS)もよく用いられるようになってきている。なぜ、この部分に病変が好発するのかについては現在のところ明確な答えはないが、この領域の血管周囲の交感神経終末が少なく、break-through point が他領域に比べ低値となりやすいためではないかと考えられている。

6. 脳血管性痴呆

脳血管障害が原因となって生じる痴呆を総称して脳血管性痴呆という。診断基準については各種のものが提唱されているが、わが国で高頻度にみられる脳血管性痴呆の診断には California ADDTC による診断基準¹⁸⁾が有用である。また、脳血管性痴呆は各種病型に分類(ICD-10)されているが、これらのうち、わが国では大脳皮質の多発性梗塞による多発性脳血管性痴呆は少なく、大脳皮質下性痴呆である Binswanger 型や多発性皮質下梗塞型などの小血管病変に伴う痴呆(small vessel disease with dementia)が多くみられる。

多発性脳血管性痴呆は、心原性脳塞栓症やアテローム血栓性脳梗塞により大脳皮質を含む多発性脳梗塞を生じ痴呆の発症に至る皮質性痴呆であり、虚血性神経症候と痴呆発症との関連が明らかである。一方、Binswanger 型痴呆は、病理学的に大脳白質の広範な脱髄、皮質下の多発ラクナ、白質や深部の小動脈硬化を特徴とし、CT や MRI(T2 強調画像)上、leukoaraiosis と総称される PVL(periventricular lucency)や PVH(periventricular hyperintensity)などの特徴的所見を呈する。痴呆症候としては意欲・自発性低下などの前頭葉性痴呆の病像をとることが多く、特徴的な歩行障害や尿失禁もみられる。また、多発性皮質下梗塞型痴呆は、白質や基底核、視床に多発するラクナを有し、小歩症、筋強剛などのパーキンソンニズム、仮性球麻痺、感情失禁などの神経症状を合併することが多い。画像診断上は多発性ラクナが存在し顕著な leukoaraiosis を認めないことで、Binswanger 型痴呆と区別される。

small vessel disease with dementia は高血圧との

かかわりが大きく、その発症抑制のためには、軽度な認知機能障害の存在が報告されている無症候性脳梗塞の段階で適切な降圧療法などによりその進展を阻止する必要がある。

脳卒中の一次予防と降圧療法

脳卒中の発症が高血圧治療により抑制できることはすでに各種の大規模臨床試験により確認されている¹⁹⁾。おもに成壮年者軽・中等症高血圧を対象とした臨床試験(VA, VA-NHLBI, USPHS, Oslo, ANBPS, MRC 研究など)ではメタアナリシスにより、収縮期血圧を 10 mmHg, 拡張期血圧を 5~6 mmHg 下降させると脳血管障害の発症を約 40% 抑制できることが判明しており、ほぼ疫学データより期待される効果が確認されている。また、脳血管障害を発症しやすい老年者高血圧患者を対象とした大規模臨床試験(EWPHE, STOP-Hypertension, MRC, SHEP, MRC, Syst-Eur, Syst-China, STONE, INSIGHT, NICS-EH 研究など)の結果も報告されており、メタアナリシスにより収縮期血圧を 12~14 mmHg, 拡張期血圧を 5~6 mmHg 下降させると脳血管障害の発症を 34% 減少させることが報告されている。すなわち、脳梗塞を含む脳血管障害の一次予防に関しては上記の臨床試験により降圧薬療法の有効性は実証されている。

また、Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration によるメタアナリシス²⁰⁾では、Ca 拮抗薬や ACE 阻害薬が降圧利尿薬やβ遮断薬などの従来の降圧薬に勝るとも劣らない脳心血管疾患抑制効果があることを示すとともに、とくに脳卒中予防に関しては従来の降圧薬に比べ Ca 拮抗薬が優位に優れる(相対危険度を 13% 低下させる)ことが実証されている(図 2)。このメタアナリシスでは ACE 阻害薬が脳卒中についてとくに優れた効果を示すとの結果は得られていないが、最近報告された HOPE²¹⁾, LIFE²²⁾, SCOPE 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期待できるものと思われる。また、Ca 拮抗薬(Syst-Eur), ACE 阻害薬(HOPE), AII 受容体拮抗薬(SCOPE)では認知機

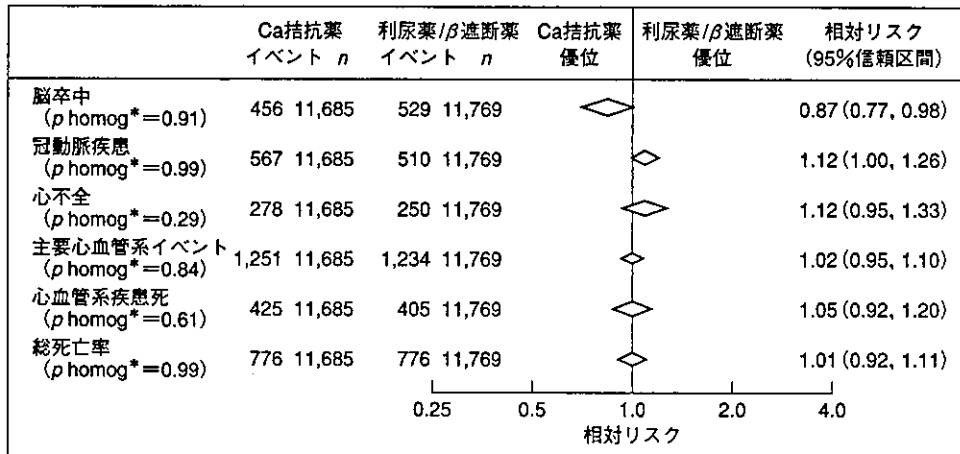


図 2 Ca拮抗薬と利尿薬/ β 遮断薬の比較(INSIGHT, NICS-EH, STOP-Hypertension 2, NORDIL, VHAS)²⁰⁾

* p homog: 試験間の同質性に対する p 値。

表 1 脳梗塞急性期の血圧治療ガイドライン(橋本, 岡田, 峰松による)(藤井清孝・他, 1999より引用)

<p>降圧基準と使用薬剤</p> <p>① 拡張期血圧 140 mmHg 以上の場合(5分以上の間隔で2回測定:微量点滴静注できる薬剤(ジルチアゼム, ニカルジピン)で降圧</p> <p>② 収縮期血圧 220 mmHg 以上, または拡張期血圧 121~140 mmHg, または平均血圧 130 mmHg 以上の場合(20分以上の間隔で2回測定):微量点滴静注, 経口薬(Ca拮抗薬, ACE阻害薬), 湿布薬(亜硝酸薬)にて降圧, Ca拮抗薬の舌下投与は避ける</p> <p>③ 収縮期血圧 185~220 mmHg, または拡張期血圧 105~120 mmHg の場合は, 左心不全, 大動脈解離, 急性心筋梗塞の合併がなければ緊急治療の必要がない(血栓溶解療法を行う際を除く)</p> <p>④ 収縮期血圧 185 mmHg 以下, かつ拡張期血圧 105 mmHg 以下の場合は原則として降圧しない</p> <p>降圧目標</p> <p>① 合併症がなければ収縮期血圧 185~220 mmHg/拡張期血圧 105~120 mmHg</p> <p>② 左心不全, 心筋梗塞, 大動脈解離を合併する場合:収縮期血圧 185 mmHg 以下, かつ拡張期血圧 105 mmHg 以下</p> <p>③ 血栓溶解療法中と投与後 24 時間:収縮期血圧 180 mmHg 以下, かつ拡張期血圧 105 mmHg 以下</p>

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, 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。

● 脳卒中急性期の降圧療法

脳血管障害急性期(発症後2週以内)には病型を問わず血圧上昇をきたすことが多いが, そのほとんどが1~2週で発症前のレベルまで自然下降する²³⁾ため, 原則として積極的な降圧療法は行わない。この急性期の昇圧機序としては脳卒中発症に伴うストレスや頭蓋内圧亢進に対する一種の防御機構としての反応性の血圧上昇などがかわるとされており, むしろ脳浮腫の治療や鎮静などにより昇圧要因の除去をはかる必要がある。また, 脳血流自動調節能の障害のために, 降圧により脳血

流低下をきたしやすいこともその理由とされている。ただし, 脳出血の超急性期(発症3~6時間以内)では血腫の増大や再出血を避ける意味で, 収縮期血圧で160~180 mmHgを目標に治療前値の80%程度までの降圧をはかることが望ましい²⁴⁾。虚血性脳血管障害の場合も発症後1~2日経過しても収縮期血圧で220 mmHgあるいは平均動脈血圧で130 mmHg以上の状態が続くときには降圧を考慮する必要がある^{25,26)}。

さらに, brain attack(脳発作)として発症3~6時間以内にt-PA(tissue plasminogen activator)やウロキナーゼによる血栓溶解療法が実施される場合には, 出血性脳梗塞を避けるためにより厳格な血圧コントロール(180/105 mmHg以下)が必要とされている。表1にアメリカAHAによる血圧管理の

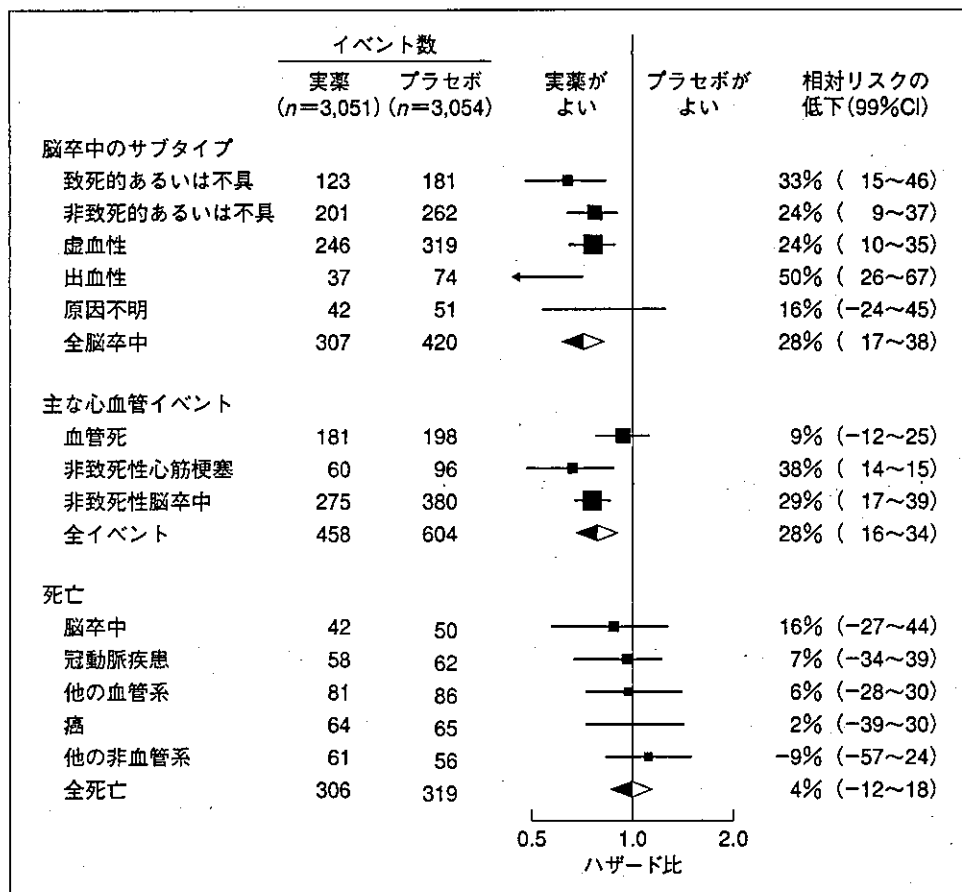


図 3 PROGRESS における相対リスクの低下³⁵⁾
脳卒中病型別, おもな心血管事故, 死亡に与えた治療の影響。

ガイドライン^{26,27)}を参考とした治療指針²⁸⁾を提示する。

脳卒中慢性期の降圧療法

脳卒中を既往に有する症例は有さない例に比べはるかに高率に脳卒中を発症することが知られており, 脳卒中の最大の危険因子である高血圧をいかにコントロールするかは慢性期の脳卒中患者の治療上きわめて重要な問題である。したがって, これまでにもこの問題についていくつかの研究結果が報告されているが, その結果はかならずしも一致していなかった^{29,30)}。これには脳出血と脳梗塞の区別などの脳卒中の病型分類すら十分にはなされてこなかったことがかかわっているものと思われる。また, 脳梗塞の場合も臨床病型により脳卒中発症率や同じ臨床病型での再発率が大きく異なることも知られており³¹⁾, 降圧の意義も病型ごとに異なるものと予想される³²⁾。事実, Irie ら³³⁾

は後ろ向き研究ではあるが, 脳卒中後の血圧と再発率との関係には病型による違いが顕著であることを報告している。

しかし, つい最近まで, この問題に明確な解答を与える前向きの大規模臨床試験はほとんど報告されておらず, 脳卒中既往例の血圧コントロールの効果について9つの臨床試験(Carter, HSCSG, EWPHE, Coope, HDFP, MRFIT, SHEP, STOP, PATS)をまとめたINDANA Project Collaboratorsによるメタアナリシス³⁴⁾による有意な28%の再発抑制効果が示唆されていたのみであり, この際にも脳卒中の統一した病型分類がなされていないことが問題であった。

その意味で, 著者らを含むわが国の研究者も多数参加して, この問題に正面から取り組んだ初の大規模臨床試験であるPROGRESS(Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study)試験³⁵⁾の結果(図3)はきわめてインパクトの強いものと

いえる。すなわち、一次評価項目である脳卒中の再発については、ペリンドプリル群ではプラセボ群に比べ28%もの有意な脳卒中発症抑制および26%の心血管系事故発症抑制効果が観察されている。また、脳卒中の臨床病型別の検討もなされており、脳出血が0.50、虚血性脳卒中が0.76と脳出血例での再発抑制効果がより強いものの、病型にかかわらず抑制できることが示されている。また興味深いことに、脳卒中発症例における痴呆・高度の認知機能障害、ADL障害の発現頻度も有意に抑えられることが示されている。さらに、最近のHOPE試験の結果では、ACE阻害薬が脳保護効果を示すことが強く示唆されている。

いずれにしても、PROGRESS試験の結果はエントリー時の血圧値である147/86 mmHgから従来の治療に加えてペリンドプリル(4 mg/day)や降圧利尿薬であるインダパミド(2 mg/day)の追加投与により血圧を138/82 mmHg程度に持続的に低下させることにより、平均年齢64歳の患者で4~5年間で28%ものさらなる再発抑制効果が得られることを実証し、慢性期の脳卒中患者における降圧の重要性を示している。つまり本試験により高血圧治療ガイドライン¹⁹⁾の脳血管障害合併例の降圧治療のうち、降圧目標値や推奨使用薬剤は一部改められる必要があるものと思われるが、個々の降圧薬の特徴を把握し^{36,37)}、個々の患者の血圧日内変動^{38,39)}や臨床病型に配慮した緩徐な降圧を心がけることの重要性^{19,36,39)}は変わらないものと思われる。

文献

- 1) NSA's Stroke Prevention Advisory Board : *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, **7** : 162-164, 1998.
- 2) Gorelick, P.B. et al. : *JAMA*, **281** : 1112-1120, 1999.
- 3) 桑原敬介・他 : 最新・分子動脈硬化化学(森崎信尋・他編). メディカルレビュー社, 2000, pp. 115-126.
- 4) 松本昌泰 : *血圧*, **4** : 61-66, 1997.
- 5) Paulson, O. B. et al. : *Neurology*, **22** : 286-293, 1972.
- 6) Ebihara, S. et al. : Dysautoregulation in lower brain-stem infarction. *In* : *Cerebral Vascular Disease 3*

- (ed. by Meyer, J.S. et al.). Excerpta Medica, Amsterdam, 1981, pp. 154-159.
- 7) Strandgaard, S. and Paulson, O. B. : *Am. J. Hypertens.*, **2** : 486-492, 1989.
 - 8) Shinohara, Y. : *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, **4** : 80-83, 1994.
 - 9) Matsushita, K. et al. : *Hypertension*, **23** : 565-568, 1994.
 - 10) 奥直彦・他 : 総合臨床, **47** : 268-273, 1998.
 - 11) Maeda, H. et al. : *Stroke*, **24** : 670-675, 1993.
 - 12) Oku, N. et al. : *J. Nucl. Med.*, **35** : 32-40, 1994.
 - 13) Hashikawa, K. et al. : *J. Nucl. Med.*, **35** : 1226-1233, 1994.
 - 14) Moriwaki, H. et al. : *J. Nucl. Med.*, **38** : 1556-1562, 1997.
 - 15) National Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad Hoc Committee : *Stroke*, **21** : 637-676, 1990.
 - 16) 小林祥泰・他(編) : 変貌する脳卒中. メディカルレビュー社, 1998.
 - 17) Vaughan, C.J. and Delanty, N. : *Lancet*, **356** : 411-417, 2000.
 - 18) Chui, H. C. et al. : *Neurology*, **42** : 473-480, 1992.
 - 19) 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(JSH2000). 日本高血圧学会, 2000.
 - 20) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration : *Lancet*, **356** : 1955-1964, 2000.
 - 21) Bosch, J. et al. : *Br. Med. J.*, **324** : 699, 2002.
 - 22) Dahlof, B. et al. : *Lancet*, **359** : 995-1003, 2002.
 - 23) Wallace, J. D. and Levy, L. L. : *JAMA*, **246** : 2177-2180, 1981.
 - 24) 卜蔵浩和, 小林祥泰 : *Modern Physician*, **21** : 947-950, 2001.
 - 25) Powers, W. S. : *Neurology*, **43** : 461-467, 1993.
 - 26) Adams, H. P. Jr. et al. : *Stroke*, **25** : 1901-1914, 1994.
 - 27) Adams, H. P. Jr. et al. : *Stroke*, **27** : 1711-1718, 1996.
 - 28) 藤井清孝, 岡田 靖 : プレインアタック. 超急性期の脳卒中診療. 中山書店, 1999.
 - 29) Hypertension, Detection, and Follow-up Program Cooperative Group : *JAMA*, **242** : 2562-2571, 1979.
 - 30) Meissner, I. et al. : *Stroke*, **19** : 459-463, 1988.
 - 31) Yamamoto, H. and Bogousslavsky, J. : *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **64** : 771-776, 1998.
 - 32) 入江克美, 井林雪郎 : *EBM ジャーナル*, **2** : 296-302, 2001.
 - 33) Irie, K. et al. : *Stroke*, **24** : 1844-1849, 1993.
 - 34) The INDANA Project Collaborators : *Stroke*, **28** : 2557-2562, 1997.
 - 35) PROGRESS Collaborative Group : *Lancet*, **358** : 1033-1041, 2001.
 - 36) 北川一夫・他 : *medicina*, **37** : 418-421, 2000.
 - 37) 清水義臣・他 : *血圧*, **5** : 49-53, 1998.
 - 38) Kario, K. et al. : *Hypertension*, **38** : 852-857, 2001.
 - 39) 松本昌泰, 堀 正二 : *血圧*, **8** : 133-139, 2001.

* * *



3. 抗血小板療法：危険因子からの検討

松本 昌泰

広島大学大学院 病態探究医科学 脳神経内科 教授

脳梗塞に関連する粥状硬化を評価する非侵襲的イメージング法としては頸動脈エコー法がとくに有用で、臨床で広く使用されている。頸動脈エコー法から得られるプラークスコアや内膜・中膜肥厚は脳梗塞を独立して予測することが知られている。その実施方法や所見の評価方法は全国共通とすべきで、そのためのガイドラインが作成されている。糖尿病や高血圧症を有する患者では、それぞれの疾患の治療が脳卒中の発症に大きな影響を与えることが明らかにされている。また、脳卒中ハイリスク患者の二次予防にはチクロピジンが有効であることが示されている。

頸動脈エコーによる動脈硬化の病態把握

アテローム血栓性脳梗塞では、発症前に頸動脈から微小栓子が脳内血管へ流れて詰まり、一過性脳虚血発作が起こることがよく知られている。このような場合には脳実質のイメージングだけでなく、血管のイメージングが必要である。血管イメージングを行うのは、閉塞性病変を同定して閉塞部位の位置と程度を確認し、粥状硬化か否かの病態を把握して他の血管病変の有無や性状を同定するためである。このような評価には、非侵襲的に実施できる MRA (magnetic resonance angiography) 以外に頸動脈エコー法や経頭蓋ドプラ法、経食道エコー法が有用である。

なかでも頸動脈エコー法は広く使用されており、頸動脈内の隆起性病変やその性状が観察できるだけでなく、プラークスコアを求めることにより病変の程度も

評価できる。プラークスコアが増加すると、それに伴い血小板集積率が上昇することが示されており、また血小板の集積はプラークの有無、プラークの性状（均一か不均一か、あるいは潰瘍があるかないか）により大きく異なるとされている。一方、プラークスコアから脳卒中の再発率をみると、プラークスコアが高い群で再発率がきわめて高いことが報告されている（図1）。

動脈硬化の過程と血管内膜・中膜肥厚

アテローム性動脈硬化はとくに頸動脈で起こりやすく、血栓形成に関与する3因子、すなわち Virchow's triad のうちで動脈を観察していくことが非常に重要になる。動脈硬化は泡沫細胞から始まり、最終的には粥腫の破綻に至るが、その過程を観察していくのに頸動脈エコー法は非常に有用である（図2）。

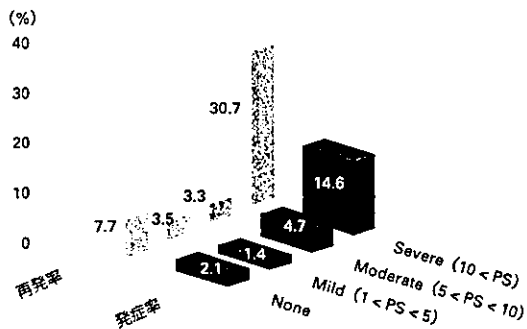


図1 プラークスコア (PS) からみた脳卒中の再発率

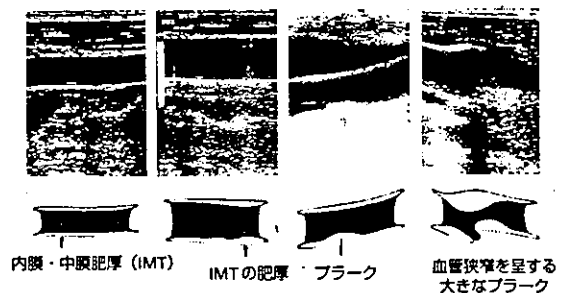


図2 頸動脈エコー法による動脈硬化の過程の観察

近年、エコー法により求める内膜・中膜肥厚 (intimal medial thickness, IMT) が注目されており、IMT の増加により心筋梗塞や脳卒中、閉塞性動脈硬化症のリスクが増大することが示されている。ただこれらの試験では、IMT の計測部位や評価値などがそれぞれ異なっており、また IMT には人種差、性差が大きいことから日本独自のデータを出さなければならない。

抗血小板薬の二次予防効果

1989 年に発表された CATS (The Canadian American Ticlopidine Study) では、脳梗塞発症後早期の患者にチクロピジンを投与すると、脳卒中、心筋梗塞、血管死の累積発症率が有意に減少することが示されている。演者らが行った OSACA study でも、抗血小板薬投与群で虚血性脳血管障害例が有意に減少したことが示されている。アスピリンとチクロピジンには大きな差はみられなかったが、チクロピジンのほうで発症率が低いという結果が示されている (図 3)。

脳卒中リスクの高い患者を対象にチクロピジンとアスピリンの二次予防効果を検討した TASS (Ticlopidine Aspirin Stroke Study) では、チクロピジンのほうがアスピリンより高い効果を示したが、そのサブ解析によると、頸動脈波の異常や頸動脈雑音がある患者ではアスピリンでは脳梗塞を十分抑制できないが、チクロピジンでは頸動脈異常の有無にかかわらず抑制できることが示された (図 4)。

狭窄が進行すると、薬物療法から効果を得るのは困難になる。狭窄の cut-off 値を 70% とし頸動脈血管内膜剥離術 (carotid endarterectomy, CEA) を行うことが二次予防に有効であることが Cochrane Review で示されている。

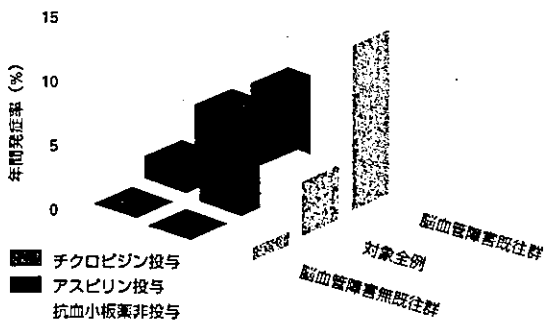


図 3 虚血性脳血管障害に対する抗血小板薬の効果

松本 昌美, 他: 脈管学 1994; 34: 269-274.

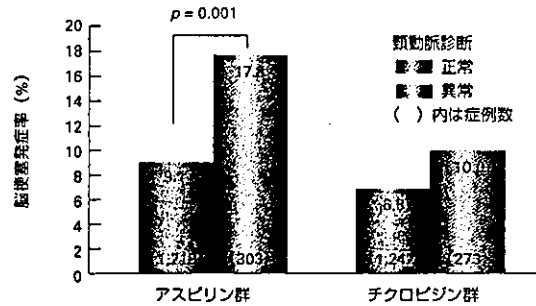


図 4 頸動脈波の異常や頸動脈雑音の有無と脳梗塞発症率: TASS (Ticlopidine Aspirin Stroke Study) サブ解析

Grotta JC, et al. Neurology 1992; 42: 111-115.

頸動脈エコー検査ガイドライン

狭窄度や手術の適応を評価する意味からも、頸動脈エコー検査の標準化が求められる。頸動脈粥状硬化の指標と冠動脈狭窄との関連性を検討したところ、プラークスコアと総頸動脈 IMT + 頸動脈球 IMT が冠動脈狭窄と強い関連性を示すことが報告されており、またプラークスコアによると大動脈複合病変を予測することも示されている。

健常者、OGTT (75 g ブドウ糖負荷試験) 境界型糖尿病患者、糖尿病患者の順に頸動脈 IMT は徐々に増加しており、非常に早期から IMT 増加のあることが明らかになっている。この進展を抑制するには抗血小板薬が有効であるという報告が出されている (図 5)。

日本では、日本脳神経超音波学会の頸動脈エコー検査ガイドライン作成委員会と動脈硬化のスクリーニング法に関する研究班が組織され、統一したガイドライ

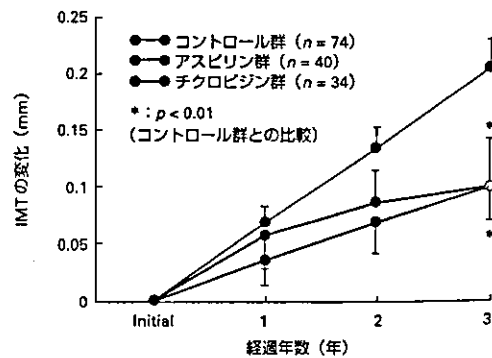


図 5 2型糖尿病患者における IMT の進展抑制効果
対象: 2型糖尿病患者 148 例
方法: 上記対象者をチクロピジン群、アスピリン群、コントロール群に無作為に割り付け、IMT の変化を追跡した。

Kodama M, et al. Thromb Res 2000; 97:239-245.

ンが作成されている。そのガイドラインでは、血管壁 (IMT) の測定部位、プラークの定義、プラークのスコアリング方法、狭窄率の算出方法などが規定されている。また、測定時に総頸動脈の最大 IMT を測定することや、内頸動脈、頸動脈洞に病変があれば同時に計測すること、プラークは IMT 1.1 mm 以上の場合とすることなどが規定されており、全国的に統一した評価が可能である。さらに頸動脈病変診断のフローチャートも試案として発表されている (図 6)。

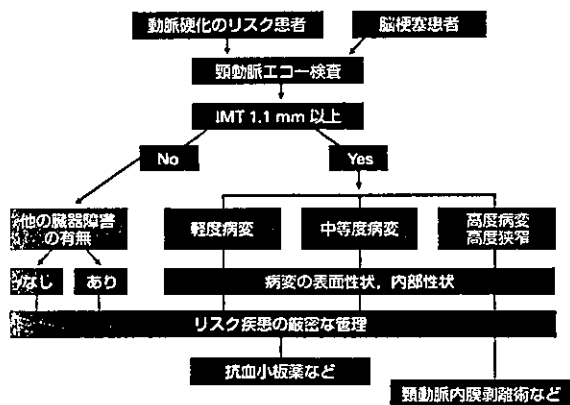


図 6 頸動脈病変診断フローチャート

半田 伸夫: Neurosonology 2002; 15: 20-30.

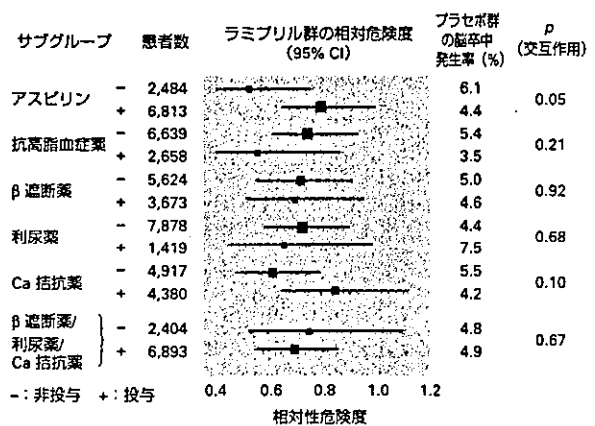
脳卒中予防における 血圧コントロールの重要性

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) では、糖尿病患者の血圧を厳格にコントロールすることにより脳卒中の発症が著明に減少することが明らかにされた。福岡県久山町のデータでも、降圧薬非服用患者の脳梗塞発症率が 140/90 mmHg になると有意に上昇することから、血圧コントロールの重要性は明らかである。

一次予防という面では、WHO と ISH (国際高血圧学会) の共同によるメタアナリシスの結果でも、強力な降圧療法のほうが脳卒中の発症が強く抑制されることが明らかとなった。二次予防についても、昨年発表された PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) により、きちんと血圧をコントロールする必要があるということが示された。この試験では、ACE 阻害薬ペリンドプリルを基礎治療薬とした降圧療法により脳卒中の再発リスクが 28% 減少した。また、今年の 3 月に発表された HOPE study のサ

ブ解析では、同じく ACE 阻害薬のラミプリル (本邦未発売) が対照群に対しきわめて有意に脳卒中の発症を抑制したが、この試験における患者の背景因子に差が認められるかどうかを検討したところ、アスピリンを服用している患者では服用していない患者に比べて有意に発症防止効果が低いことが唯一認められた (図 7)。

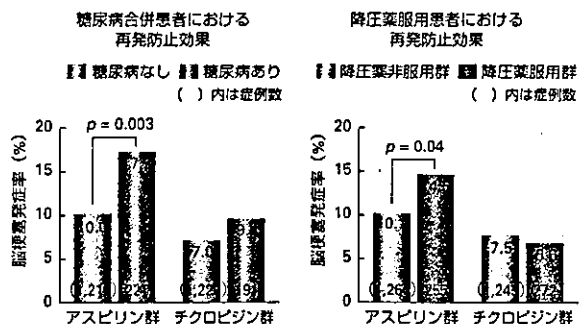
抗血小板薬についてみると、血圧が比較的低い場合にはアスピリンにより高い脳卒中予防効果が得られるが、血圧が高くなるとあまり効かなくなる。TASS の層別解析でも、アスピリンを投与した患者では、糖尿病合併例、降圧薬服用例において有意に再発率が高くなっていた。一方、チクロピジン投与例では糖尿病や降圧薬服用の有無による再発率の有意差は認められなかった (図 8)。



対象: 冠動脈疾患既往、脳血管疾患あるいは末梢動脈疾患または糖尿病に加えてさらに危険因子を 1 つ有するハイリスク患者 9,297 例

図 7 脳卒中発症率に対するラミプリルの影響: 登録時の服用薬剤別による解析

Bosch J, et al. BMJ 2002; 324: 699.



対象・方法: TASS にエントリーした患者を非糖尿病群と糖尿病群 (インスリンまたは経口血糖降下薬を投与中)、降圧薬服用群と非服用群のサブグループに分け、それぞれのサブグループにおけるチクロピジン投与群とアスピリン投与群における非致死性脳梗塞および致死性脳梗塞の発症率を比較した。

図 8 TASS (Ticlopidine Aspirin Stroke Study) の層別解析

Grotta JC, et al. Neurology 1992; 42: 111-115.
Grotta JC, et al. Stroke 1993; 24: 760.

マルチプルリスクファクター 症候群と脳血管障害

広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科
(第3内科) 教授
松本 昌泰

[Summary]

生活習慣の欧米化の進行とともに、わが国の脳血管障害の臨床病型構成は大きく変化してきており、高血圧が大きく関与する脳出血やラクナ梗塞などの小血管病 (small vessel disease) が減少し、マルチプルリスクファクター症候群が大きく関わるアテローム性動脈硬化病変を基盤とする一過性脳虚血発作 (TIA) やアテローム血栓性脳梗塞などの大血管病 (large vessel disease) が主体となりつつある。その意味で、臨床評価法としての頸動脈超音波エコー法の意義や、スタチン系薬物を用いた大規模臨床試験により、その発症予防における高脂血症の重要性がクローズアップされつつある。

Key Words :

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

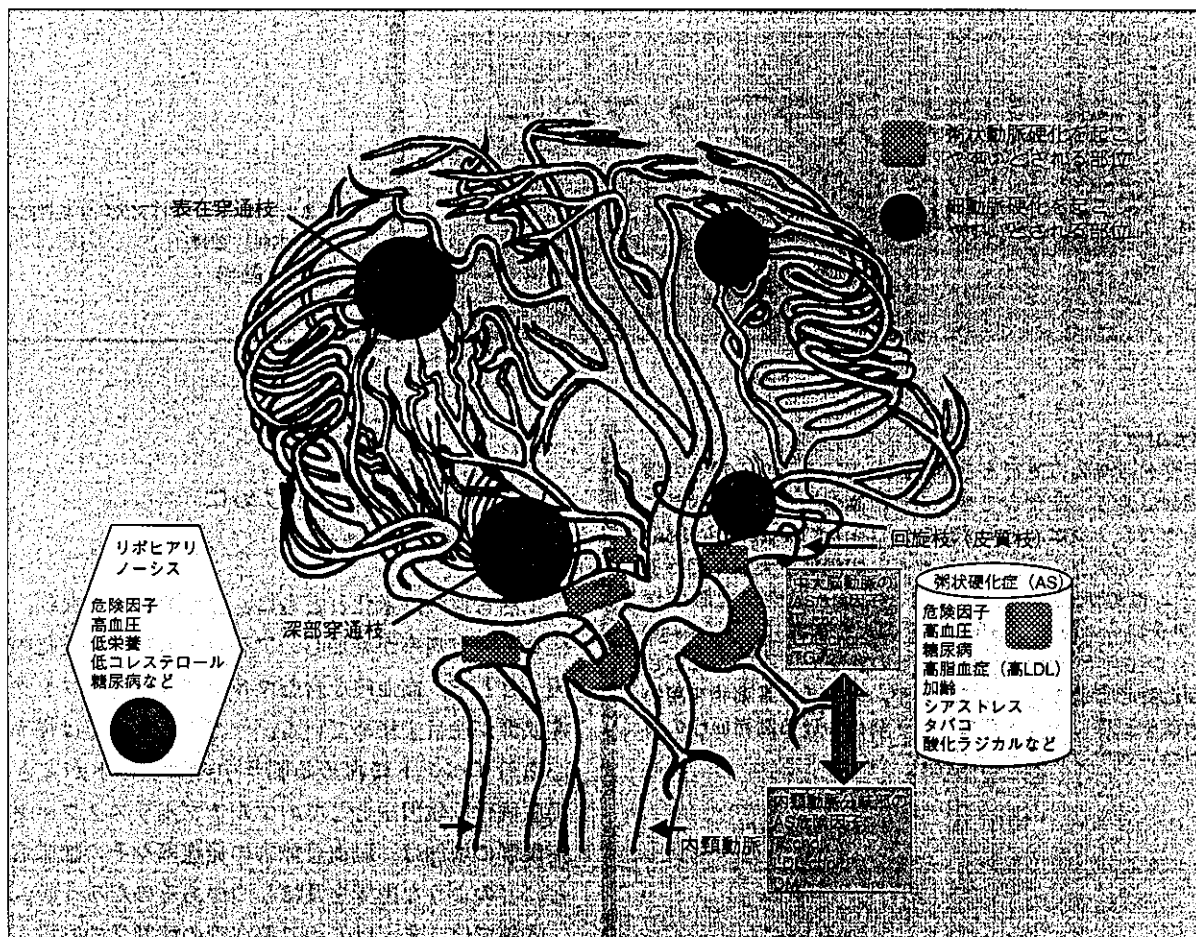
はじめに

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

本稿では、まずはじめに脳血管の解剖学的特徴を紹介し、脳血管障害の臨床病型と動脈硬化病変の関わりについてまとめ、頸動脈超音波エコー法やMRI、MRAなどの各種臨床計測法の進歩を踏まえて、脳血管障害の臨床におけるマルチプルリスクファクター症候群、なかでもその主要な構成要素の一つである高脂血症の意義を考察する。

脳血管の解剖学的特徴

マルチプルリスクファクター症候群の脳血管障害との関わりを論ずるうえで、脳血管の構造を認識しておくこ



図① 脳血管とアテローム性動脈硬化および細動脈硬化

アテローム性動脈硬化ならびに細動脈硬化をきたしやすい部位と危険因子

(文献1より引用)

とが肝要である。通常、脳血管は大動脈から総頸動脈、内頸動脈、椎骨動脈などの頭蓋外動脈から前、中、後大脳動脈、脳底動脈などの頭蓋内主幹動脈に至る比較的口径の大きな動脈（大血管：large vessel）と、脳主幹動脈から分枝して脳底部より脳実質内に穿通する深部穿通枝や大脳皮質より深部に達する白質髄質枝などの表在穿通枝からなる小口径動脈（小血管：small vessel）に分けられる。

また、総頸動脈や椎骨動脈が冠動脈同様に栄養血管

（vasa vasorum）を有する弾性型動脈であるのに対し、内頸動脈、脳底動脈や脳主幹動脈は筋型動脈であり、栄養血管を有さず、中膜筋層は薄く、冠動脈や腎動脈と比較すると、外膜の発達がきわめて悪い。これらの特徴に加えて、頭蓋内血管には血液・脳関門（blood-brain barrier；BBB）が一部の特殊な脳領域を除けば、毛細血管に至るまで発達しており、物質の透過を妨げている。

このような脳血管の解剖学的特徴は、栄養血管が炎症の場となる大動脈炎症候群では脳動脈のうち、総頸動脈

や椎骨動脈のみが冒される事実とも一致している。また、高血圧、糖尿病などの血管内皮細胞が傷害される病態がないかぎり、BBBのためにLDLなどの血漿蛋白の血管壁への侵入が起こりにくく、さらに外膜からの炎症細胞の集積や細胞増殖性反応が発生しにくいために、高コレステロール血症などによる頭蓋内脳動脈の粥状硬化の進展が他臓器の動脈に比べて遅れることになる。したがって、脳血管障害発症の基盤を形成する動脈硬化病変の形成、進展に関わる危険因子もこのような脳血管の解剖学的特徴を反映して、脳血管のレベルごとに異なることが知られている(図1)¹⁾。通常、高血圧や糖尿病を合併するマルチプルリスクファクター症候群ではBBBが障害されやすく、高脂血症の大血管への影響が出やすくなり、アテローム性動脈硬化の進展が促進されるものと想定される。

脳血管障害の病型分類

脳血管障害は多様な病態の総称であり、それぞれの臨床病型に応じて病態や成因も異なっている。脳血管障害の臨床病型分類として、現在国際的に最も広く用いられているのが1990年に発表されたNINDS(National Institute of Neurological Disorders and Stroke)分類Ⅲ²⁾であり、その臨床病型は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ている。さらに、②は一過性脳虚血発作(TIA)と脳卒中に分けられ、後者には脳出血、くも膜下出血、動静脈奇形からの頭蓋内出血、脳梗塞の4病型がある。したがって、脳血管障害の病態や成因について論じる際には、これら八つの臨床病型に関して論じる必要があるが、ここではマルチプルリスクファクター症候群との関連が想定されるTIAおよび脳梗塞の臨床病型の概要についてまとめる。

1. TIA

臨床的に明らかな脳の局所神経症状が発現し、24時間以内に完全に消失するものと定義されている。ただし通常は、数分から数10分以内に症状が完全消失し、長くて1時間以内によくなる場合が大部分である。TIAはアテローム血栓性脳梗塞に前駆することが多く、その大部分は頸動脈分岐部のアテローム性動脈硬化病変に形成された壁在性血栓が剥離して微小血栓として脳動脈を一過性に閉塞し、発症する(微小血栓機序)。また、高度の狭窄や閉塞による潜在的な脳血流不全状態があるときに、脱水や血圧低下などにより、一過性に血流不全状態が強くなり症状を発現することもある(血行力学機序)。いずれにしても、原則的にlarge vessel diseaseに属する病態と考えられ、マルチプルリスクファクター症候群は本病態の基盤を形成する要因として注目されている。

2. 脳梗塞

心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞の3病型に分けられる(表)³⁾。マルチプルリスクファクター症候群に関わるのは後2者であり、アテローム血栓性脳梗塞は頭蓋内・外の比較的大きな動脈のアテローム硬化病変を原因とし、脳梗塞の約30%を占める。一方、ラクナ梗塞は、脳深部や脳幹を灌流する小動脈(穿通枝)の病変を基盤とした血栓性閉塞により、ラクナ症候群を呈し、脳梗塞の30~40%を占める。前者はlarge vessel disease、後者はsmall vessel diseaseの病態とされ、後者では高血圧および糖尿病、なかでも高血圧の関与が最も大きく、前者では高血圧に加えて、糖尿病、高脂血症などのマルチプルリスクファクター症候群の関与が大きい。発症機序としては、脳の動脈硬化病変に血栓が生じて閉塞する場合(血栓性)や心臓などからの遊離血栓による脳動脈の閉塞(塞栓性)が多いが、頭蓋内外の主要脳動脈に高度狭窄や閉塞があるときに、血圧の低下などにより病変の末梢部に梗塞が形成される場合もある(血行力学性)。心原性脳塞栓症には塞栓性機

表 脳梗塞各臨床病型の特徴

	① 大動脈性脳梗塞	② 心原性脳梗塞	③ 小動脈性脳梗塞
性別	・男>女	・男>女	・男=女
好発年齢	・壮・高齢者	・壮・高齢者	・若～高齢
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・四肢の虚血症状	・少ない	・間欠性跛行、虚血性心疾患	・発症と相前後してみられることあり
TIAの前駆発作時の状況	・中頻度	・高頻度	・低頻度（多血管領域）
起こりやすい	・睡眠中、安静時	・睡眠中、安静時	・日中活動時、起床前後など
	・階段状増悪もある	・緩徐・階段状増悪が多い	・突発完成（意識障害を除く）、稀に階段状増悪
意識障害	・ほとんどない	・あまり強くない	・高度のものが多く
皮質損傷	・ない	・少なくない	・多い
共同病巣	・ない	・少ない	・しばしばみられる
CT所見	・脳深部、橋底部、小さい	・境界域に多く、まだら状	・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
×線低吸収域	・ない	・塞栓性は皮質を含むが小さい	・多い
出血性損傷	・ない	・少ない（塞栓性でときどき）	・高度のものが多く
圧排（脳浮腫）	・ない	・比較的少ない	・多い
脳血管造影所見	・ない	・高頻度にみられる	・早期には高頻度（数日で消失することが多い）
動脈閉塞	・ない	・主幹動脈分枝直後	・主幹動脈分枝直前
	・ない	・稀に皮質動脈末梢（塞栓性）	・皮質動脈末梢（時に多発、中大脳動脈分枝後半部）
原因	・ない	・ない（塞栓性で稀にみえる）	・みえることがある
頻度	・一	・稀	・数日～2週で高頻度（80～90%）
動脈硬化	・不定	・常に存在	・不定（年齢による）

（文献3より引用）

序のみが関わるが、アテローム血栓性脳梗塞やラクナ梗塞には血栓性、塞栓性（特に動脈原性塞栓症）、血行力学性のすべての機序がありうる。

脳血管病変臨床計測法の進歩とそのインパクト

かつては、脳血管障害例における動脈硬化病変の臨床評価は、侵襲性の高い血管造影法に頼らざるをえないために症候性脳血管障害例を中心になされていた。しかし

ながら、CT、MRI、MRAや頸動脈超音波エコー法などの非侵襲的な検査法の登場により、脳血管の large vessel disease や small vessel disease の進展状況や病態を臨床的に容易に把握可能となってきた。なかでも、超音波断層法による頸動脈病変の評価は、①非侵襲性、②定量性、③鋭敏性（早期から晩期病変までの評価が可能）、④経済性、⑤臨床的有用性（治療法の選択や評価への応用の可否など）などの動脈硬化性病変の臨床評価法の満たすべき要件のほとんどを満足させる評価法として欧米を中心に急速に普及してきており、すでに脳血管障害の

臨床に必須の臨床検査となっている⁹⁾。筆者らも、本検査を用いた各種の臨床研究により、頸動脈のアテローム性動脈硬化病変の進展を把握することが、脳血管障害発症の危険性を評価するうえできわめて有用であることを示してきた⁵⁻⁹⁾。また、本検査により得られる頸動脈の内膜中膜厚 (intima-media thickness ; IMT) の増加は、各種の大規模臨床研究により脳血管障害のみならず冠動脈疾患や閉塞性動脈硬化症などの症候性動脈硬化疾患の発症危険度を予測する指標としても確立されてきており、マルチプルリスクファクター症候群の動脈硬化病変進展への影響を評価する標準的な検査法となってきた¹⁰⁾。その意味でも、本検査による頸動脈病変評価法の標準化のための試案¹¹⁾が発表された意義はきわめて大きいと思われる。

高脂血症の臨床的意義

上述の如く、脳血管障害の臨床におけるマルチプルリスクファクター症候群の意義を考察するためには、脳血管障害の臨床病型を踏まえた議論が欠かせないが、これまでの臨床研究で本症候群の脳血管障害との直接的な関わりを検討した研究はほとんどみられず、その構成要素である高血圧、糖尿病、高脂血症などについて個別に検討した研究がほとんどである。したがって、ここでは本症候群の主要な要素であり、最近注目を集めている高脂血症と脳血管障害の関係についてまとめる。

高脂血症は高血圧や糖尿病などとともにアテローム性動脈硬化の強力な危険因子であり、特に虚血性心疾患の発症予防に際して最も重視されてきている。わが国では虚血性心疾患の発症頻度が欧米に比しはるかに少ないことが知られているが、高コレステロール血症と虚血性心疾患発症リスクとの関係は欧米でのデータと同様であることが示されている。ところが、高脂血症と脳卒中の関係については最近まで一定の見解が得られていなかった。

これには、①高脂血症により動脈硬化の進行する程度は血管により異なる、②脳卒中の臨床病型により高脂血症の危険因子としての意義が異なる、③人種、地域により脳卒中の臨床病型の頻度が異なる、④高脂血症を十分にコントロールできる薬物が不足していた、などの要因が関わるものと考えられる。つまり、高脂血症は確かに冠動脈や頸動脈のアテローム性動脈硬化の進行を促進するが、通常前者の方が先行するため、脳梗塞の発症に先立って虚血性心疾患のために死亡・脱落するか、あるいは発症後の強力な治療により高脂血症による脳梗塞の発症が抑えられてきた可能性が考えられている。また、前述の如く脳血管障害の臨床病型の中で高脂血症が危険因子となる病型は主としてTIAとアテローム血栓性脳梗塞と考えられるが、これまでの疫学調査では脳卒中の臨床病型があまり考慮されてこなかった。さらに、脳卒中の臨床病型の頻度には人種差や地域による差が著しく、特にわが国では脳出血やラクナ梗塞などのsmall vessel disease (小血管病)が大部分を占め、高脂血症が関わるlarge vessel disease (大血管病)を土台としたアテローム血栓性脳梗塞の頻度が少なかったなど、各種の要因が考えられる。

しかしながら、虚血性心疾患救命率の大幅な改善、高血圧コントロールの強化や糖尿病、高脂血症などの有病率の増加に伴うアテローム血栓性脳梗塞の増加、HMG-CoA還元酵素阻害薬などの強力な脂質降下薬の登場により、脳梗塞危険因子としての高脂血症の重要性が明らかとなってきている。すなわち、本薬物を用いた虚血性心疾患再発予防を目的としたScandinavian Simvastatin Survival Study (4S)、Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)、Cholesterol and Recurrent Events (CARE)などの各種の大規模臨床試験で、虚血性心疾患の再発予防効果のみならず、脳卒中の発症予防効果が実証され、脳卒中発症におけるコレステロールの関与がにわかに注目されるようになってきた¹²⁾。また、CAREでの層別解析の結果ではLDLコ

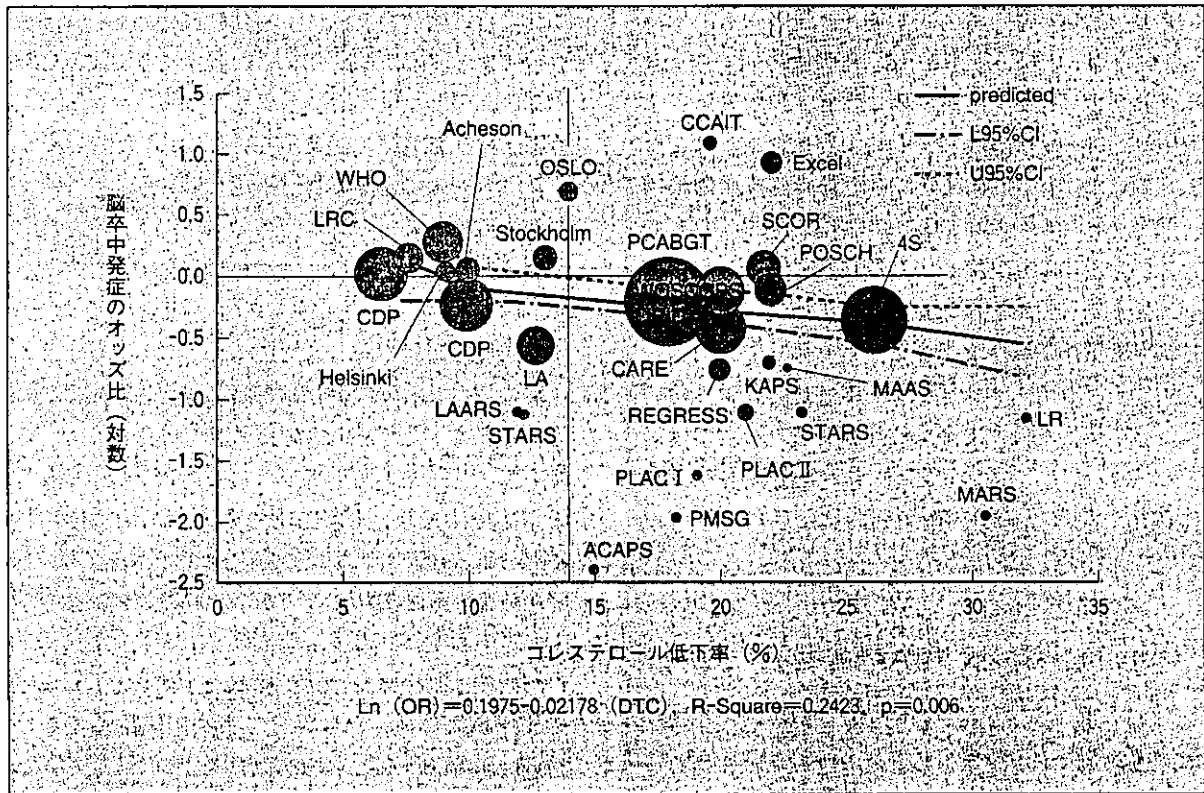


図2 コレステロール低下率 (%) と脳卒中発症のオッズ比 (対数) の関係

(文献 14 より引用)

コレステロール高値例 (151 mg/dL 以上) では TIA および脳梗塞の発症を 54% も抑制している。スタチン系薬物については、コレステロール低下作用以外のさまざまな良好な効果も想定されており¹³⁾、その効果をコレステロール低下作用のみに帰結することには注意を要する。しかしながら、Di Mascio らの 41 件、8 万人の被検者での検討結果をまとめた高脂血症治療介入試験のメタアナリシス¹⁴⁾によれば、脳卒中発症のオッズ比の対数とコレステロール低下率のあいだに有意な直線相関関係があり (図 2)、コレステロール低下作用そのものの重要性は疑いないものと思われる。また、これまでの介入試験では脳出血発症率の上昇は認められておらず、血清コレ

ステロール値を正常範囲内にコントロールする限りその安全性は高いものと想定されている。

■文 献

- 1) 桑原敬介, 北川一夫, 松本昌泰ほか: 最新・分子動脈硬化学, メディカルレビュー社, 東京, pp.115-126, 2000
- 2) National Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad Hoc Committee: Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 21: 637-676, 1990
- 3) 松本昌泰: 急性期脳卒中診療のガイドライン. *JIM* 9: 27-31, 1999
- 4) 半田伸夫, 杉谷義憲, 松本昌泰: 頸部頸動脈超音波検査. 脳卒中学. 山口武典, 内山真一郎ほか (編),

- 医学書院, 東京, pp.117-132, 1998
- 5) Hougaku H, Matsumoto M, Handa N et al : Asymptomatic carotid lesion and silent cerebral infarction. *Stroke* 25 : 566-570, 1994
 - 6) Handa N, Matsumoto M, Maeda H et al : Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis : The results of the Osaka follow-up study for ultrasonic assessment of carotid atherosclerosis (the OSACA study). *Stroke* 26 : 1781-1786, 1995
 - 7) Nagai Y, Kitagawa K, Sakaguchi M et al : Implication of earlier carotid atherosclerosis for stroke subtypes. *Stroke* 32 : 1780-1785, 2001
 - 8) 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
 - 9) Sasaki T, Watanabe M, Nagai Y et al : Association of plasma homocysteine concentration with atherosclerotic carotid plaques and lacunar infarction. *Stroke* 33 : 1493-1496, 2002
 - 10) 永井洋士, 松本昌泰, 堀 正二 : 頸動脈所見からみる心臓と脳のイベントの違い. *Vascular Science* 9 : 14-17, 2000
 - 11) 日本脳神経超音波学会 頸動脈エコー検査ガイドライン作成委員会, 動脈硬化性疾患のスクリーニング法に関する研究班 : 頸動脈エコーによる動脈硬化性病変評価のガイドライン (案). *神経超音波医学* 15 : 20-33, 2002
 - 12) 北川一夫, 松本昌泰, 堀 正二 : 高脂血症を伴う脳血管障害の臨床と病態. *The Lipid* 10 : 472-476, 1999
 - 13) Liao JK : Statins and ischemic stroke. *Atherosclerosis* 3 [Suppl] : 21-25, 2002
 - 14) Di Mascio R, Marchioli R, Tognoni G : Cholesterol reduction and stroke occurrence : an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 10 : 85-92, 2000

第14章 病態とアポトーシス

脳血管障害*

松本昌泰**
北川一夫***
堀正二***

Key Words : brain ischemia, neuronal cell death, programmed cell death, DNA ladder, stress response

はじめに

脳血管障害は脳血管の障害に基づく多様な脳病態の総称であり、その臨床病型は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ている。さらに、②は一過性脳虚血発作(TIA)と脳卒中に分けられ、後者には脳出血、くも膜下出血、動静脈奇形からの頭蓋内出血、脳梗塞の4病型がある。したがって、脳血管障害の病態へのアポトーシスの関与を論じる際には、本来これら8つの臨床病型に関して論じる必要があるが、ここではもっとも頻度が高くまたアポトーシスの関与に関する研究が進展している脳梗塞における虚血性神経細胞死への関与を中心に論じる。

各種の実験的脳虚血モデルを用いた分子生物学的研究の進展により、虚血による脳の障害は単にエネルギー不全によるネクローシスとその後の修復応答で説明できるものではなく、虚血ストレスの多寡に応じた、神経細胞を含む脳を構成する各種細胞群のダイナミックな応答現象抜きには語れないようになってきている。中でも、

脳虚血病態における細胞死に一種の負の細胞応答現象ともいえるアポトーシスに関わることを強く示唆する多くの報告がなされており、注目を集めている¹⁾⁻⁵⁾。

本稿では、これまでの研究報告から、虚血性神経細胞死とアポトーシスの関わりに関する報告を再度検証し、その臨床的意義を含めて解説する。

脳虚血と選択的神経細胞死

虚血ストレスが重度である場合には、短時間の間に神経細胞のみならず虚血領域のすべての構成細胞が不可逆的障害を被り、典型的なネクローシスによる梗塞巣が形成される。これに対して、たとえ重度の虚血ストレスであっても、その持続時間がきわめて短時間である場合やたとえ持続時間が長くても虚血のレベルが軽度である場合には、脳組織障害にも当該虚血領域の構成細胞の虚血に対する脆弱性の差が如実に観察され、通常神経細胞がもっとも脆弱である。また、神経細胞について脆弱な細胞はオリゴデンドログリアとされ、アストログリア、ミクログリア、血管内皮細胞などは虚血ストレスに対してより抵抗性を示す細胞として知られている。さらに、神経細胞間にも差がみられることも判明しており、遅発性神経細胞死の現象がみられ

* Apoptosis in cerebrovascular disease.

** Masayasu MATSUMOTO, M.D.: 広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科(第三内科)〔〒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

*** Kazuo KITAGAWA, M.D. & Masatsugu HORI, M.D.: 大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科

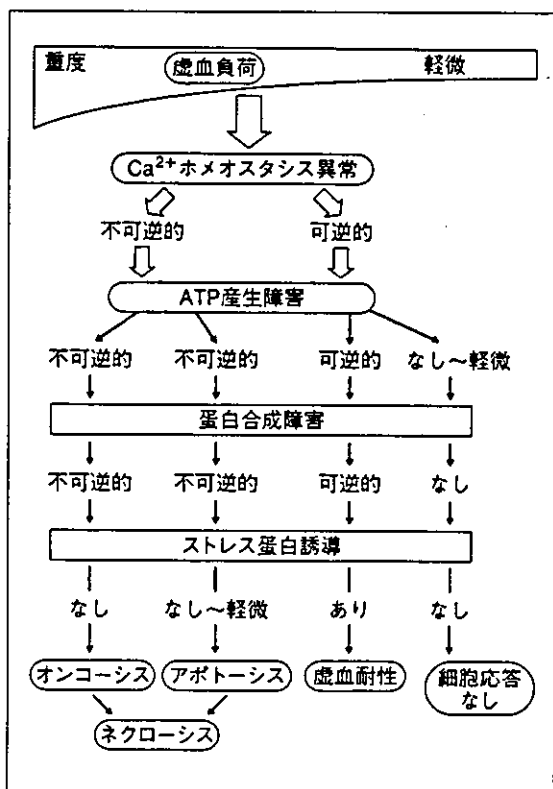


図1 虚血パラドックス

虚血の深度・持続時間によりさまざまな重度の虚血負荷が加わると、細胞内カルシウムホメオスタシスが回復不能でミトコンドリアエネルギー産生の回復の程度により、アポトーシス(細胞成分の縮小分業化)のプロセスを一部用いた細胞死か、オンコーシス(細胞の膨化)を経たネクローシスに分かれる。一方、虚血後カルシウム代謝およびATP産生障害から回復すれば蛋白合成が回復し、熱ショック蛋白などのストレス蛋白が誘導され、虚血耐性が誘導される。細胞にとって同じ虚血負荷でも、その程度と持続時間によりさまざまな細胞応答現象が誘導され、異なる転帰に至る。(文献⁴⁾より引用)

る海馬のCA1神経細胞や歯状回門部の神経細胞などがもっとも脆弱な神経細胞として知られている(このような脳内の部位による虚血に対する脆弱性の差を「選択的脆弱性」と呼ぶ)。この遅発性神経細胞死の発見は、エネルギー不全によらない選択的神経細胞死の再現性良好なモデルを提供することとなり、その後の虚血性神経細胞死の分子機構の究明に大きく寄与することとなった。すなわち、グルタミン酸-カルシウム仮説やグルタミン酸-カルシウム-NO仮説などが、本モデルを用いた数々の研究により唱えられてきた。また、遅発性神経細胞死は海馬のCA1領域に限られた事象ではなく、虚血ストレスの重度

に応じて他の脳領域にも広く観察されることも明らかとなっており、さらに局所脳虚血に際してもペナンプラ領域では同様なメカニズムによる虚血性神経細胞死が発生しうるものと考えられている¹¹⁻¹⁴⁾。

以上のような虚血領域を中心とした神経細胞死以外にも、虚血により軸索などが障害されることによるanterograde変性(Waller変性)やretrograde(dying back)変性、さらにはシナプスを介して隣接する神経細胞を変性死(transsynaptic変性)させる場合があることも観察されている。とくに、中大脳動脈閉塞ラットでみられる同側黒質の神経細胞死は、虚血中心となる線条体の障害により、GABA含有神経路である線条体-黒質路が障害され、非虚血領域の黒質に脱抑制機序による二次的なtranssynaptic変性の発現を示唆する好例といえる。また、いまだ十分な証明はなされていないが、白質の虚血や軸索変性などに伴うオリゴデンドログリアなどの細胞死も脳虚血の病態に深く関わるものと想定されている²⁾。

虚血性神経細胞死とアポトーシス

上述のごとく、実験的脳虚血モデルを用いた研究の進展とともに、虚血による神経細胞死にはさまざまな様式があることが判明してきた。中でも、遅発性神経細胞死などの虚血を契機とした特異な神経細胞死の存在は、そのメカニズムとしてアポトーシスの関与を想定させるものであった(図1)。以下には、虚血性神経細胞死とアポトーシスの関連について最近の考え方をまとめるが、しばしばアポトーシスと混同されて用いられることがあるプログラム細胞死との関係についても整理しておく。

1. プログラム細胞死とアポトーシス

プログラム細胞死(programmed cell death: PCD)とアポトーシスはしばしば同義語的に使用されるが、アポトーシスは図2に示すように、あくまでその形態的特徴から壊死による細胞死と区別されて名付けられたものである⁶⁾。しかしながら、アポ・ネクローシスという用語が用いられることもあり、アポトーシスとネクローシスとは形態的にも次元の異なるレベルの用語であるためアポトーシスに対応する用語としてオ