

図2 オンコーシス(oncosis)とアポトーシス(apoptosis)ネクローシス(necrosis)へ至る2つの経路

ネクローシス(necrosis)へ至る2つの経路を示す。1A:膨張, 1B:空胞, プレブ(bleb)の形成, 透過性の上昇, 1C:壊死性変化(凝固壊死変化, 細胞収縮, 核融解), 2A:細胞収縮と核濃縮, 2B:バッド(bud)形成と核崩壊, 2C:壊死性変化(アポトーシス小体のクラスターに分裂) (文献⁶⁾より引用)

ンコーシスを用いるべきであるとする論説もみられる⁶⁾。また、アポトーシスは本来PCDに際してみられる特徴的形態変化を伴う細胞死に限って名付けられた用語であるため、ここではPCDとは区別して用いることとする。

一方、PCDは、典型的には発生過程の神経細胞にみられる細胞死である。このPCDをコントロールする遺伝子は当初は線虫の*C. elegans*の研究により同定されてきており、それぞれ*C. elegans* death genes(*ced*)と名付けられ*ced-3*, *ced-4*, *ced-9*などのPCDコントロールに関わる主要な遺伝子

が明らかとされている⁵⁾。さらに、これらの遺伝子のホモログとして哺乳類のPCDをコントロールする遺伝子が、それぞれ*ced-3*はcaspaseファミリー、*ced-4*はApaf-1、*ced-9*は*bcl-2*ファミリーとして次々と同定されてきている(図3)。また、これらの遺伝子の発見を出発点として哺乳類のPCDのメカニズムも詳細に検討され、今日では①ミトコンドリア、②細胞膜のFas/TNF受容体(death receptor: DR)、③クロモソームDNAなどの少なくとも3つの経路が知られている⁵⁾(図4)。ミトコンドリア経路では、長期の脱分極、酸化スト

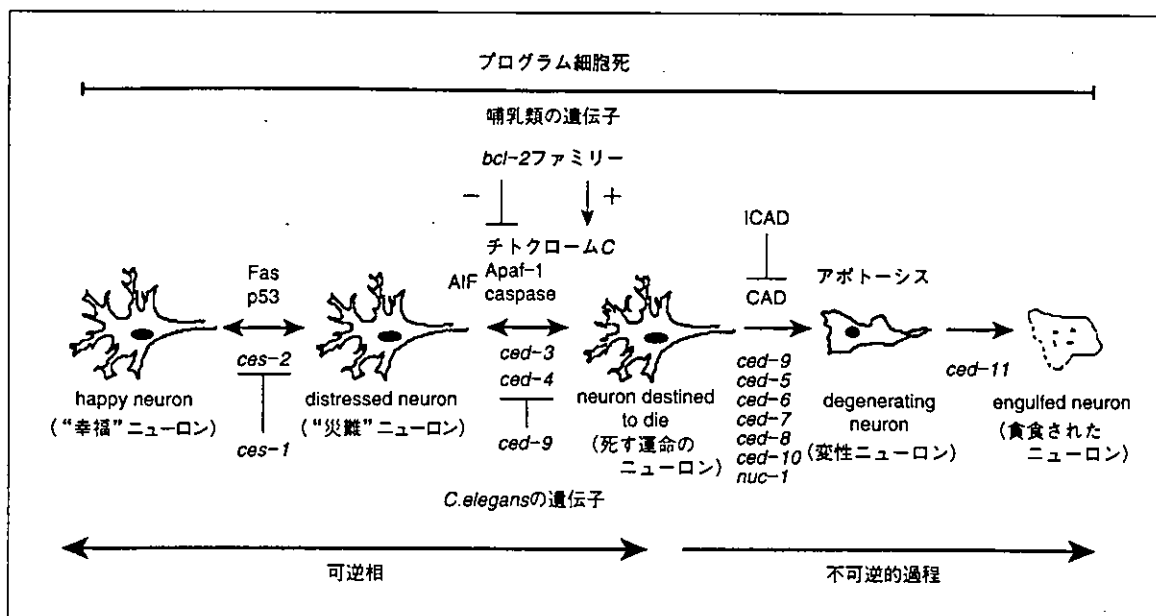


図3 哺乳類細胞のプログラム細胞死(programmed cell death: PCD)に関わる遺伝子群のカスケードと *C. elegans*におけるPCDに関わる対応する遺伝子群のカスケード (文献⁹⁾より改変引用)

レスなどによりミトコンドリアが障害を受けると、①チトクロームCを細胞質内に放出し、Apaf-1, dADP, procaspase-9などとともにいわゆるアポソームを形成し、さらにcaspase-3の活性化に至るintrinsic caspase系の活性化による細胞死と、②AIF(apoptosis-inducing factor)の放出によるcaspaseの活性化を伴わない系による細胞死があり、後者はBcl-2の抗アポトーシス効果の影響を受けない系として注目されている。Fas/TNF受容体の活性化はcaspase-8の活性化とそれに引き続いての直接的なcaspase-3の活性化による細胞死とcaspase-8によるPro-Bidの分解により活性化されたBidによるミトコンドリアからのチトクロームCの放出を介した系による細胞死が知られている。また、酸化ストレスや放射線による調節的なクロモソームDNAの傷害は転写因子のp53の発現を亢進させ、baxを含むさまざまな遺伝子の発現を通じて細胞死を招来する⁵⁾。

以上のごとく、PCDに関してはその分子機構の詳細が明らかとなっており、後述のごとく、脳虚血病態においてもPCD関連のさまざまな遺伝子の発現が証明されている。では脳虚血病態におけるアポトーシスの形態変化に関してはどうか。確かに、幼若脳における虚血性神経細胞死に関してはアポトーシス特有

の形態的変化の報告が散見されるが、Deshpandeら⁷⁾によるラットでの報告やColbourneら⁸⁾の砂ネズミの遅発性神経細胞死モデルでの電子顕微鏡による詳細な検討ではアポトーシス特有の形態的变化は観察されておらず、成熟脳における虚血性神経細胞死がアポトーシス特有の微細形態変化を示すことについては否定的な報告が多い。しかしながら、Nitatoriら⁹⁾のごとく、その存在を肯定する報告もあり、遅発性神経細胞死の過程が海馬CA1の内側から外側に向けて24時間の間に比較的急速に進行するsynchronized cell deathの様相を呈することからも、空間的、時間的に死の過程が進行するポイントに焦点を絞ったより詳細な検討がなされない限り、真の結論は得られないものと思われる。アポトーシスの過程は、いったん進行しだすとその形態変化もきわめて急速に進行するため、タイミングを外せば図2にも示したアポ・ネクローシスの状態での観察となるからである。したがって、われわれは成熟脳の虚血性神経細胞死におけるアポトーシス特有の形態変化の有無については否定的報告が増えているものの、なお現時点では結論の得られていない研究課題と考えている。

2. DNA断片化

DNA断片化(DNA ladder)の検出は生化学的に

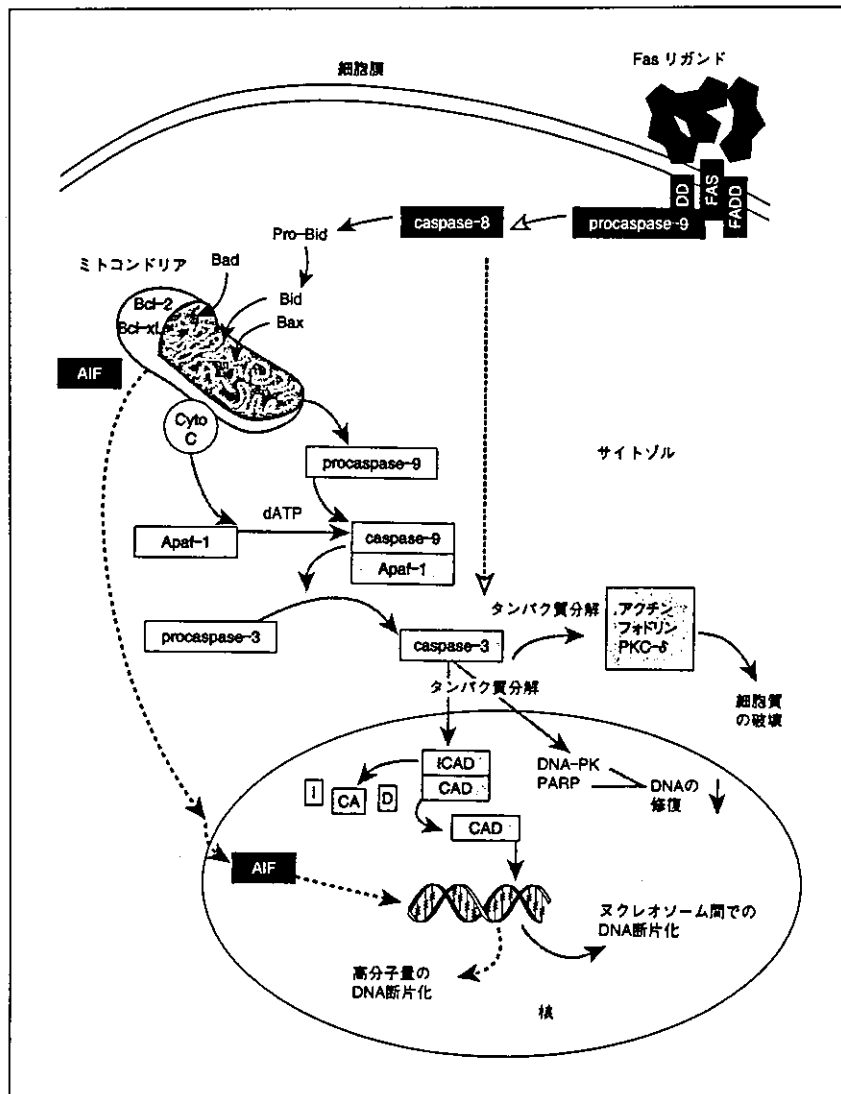


図4 哺乳類細胞のPCDの分子機構

Fasシステム(—▷), 内因性経路(—▶), 外因性経路(---▷), AIF経路(---▶)を示している。

Cyto C : チトクローム C, PARP : ポリADPリボースポリメラーゼ, PK : プロテインキナーゼ, PKC : プロテインキナーゼ C (文献⁹⁾より引用)

アポトーシスやPCDを特徴づける変化とされている。事実、脳虚血による選択的神経細胞死とアポトーシスとの関連に関する研究を大きく推進させる契機となった研究もKureら¹⁰⁾によるDNA ladderの検出に関する報告である。すなわち、彼らはラット海馬のCA1領域にグルタミン酸を投与することによりDNA ladderが観察されることを示し、グルタミン酸による興奮毒性による神経細胞死にアポトーシスが関わることを強く示唆した。この報告は、虚血による選択的神経細胞死の中心的メカニズムとして知られていた先述

のグルタミン酸-カルシウム仮説を介して虚血性神経細胞死とアポトーシスを結びつける重要な契機となったものと思われる。

一方、虚血脳におけるDNA ladderの出現を初めて証明したのは、Tominagaら¹¹⁾によるラットの中大脳動脈領域の局所脳虚血モデルを用いた研究である。しかしながら、本モデルでは神経細胞のみならず虚血中心領域に含まれる各種の構成細胞が不可逆的な虚血性傷害を被るため、DNA ladderが虚血による神経細胞の細胞死のみを反映したものとはいえない。

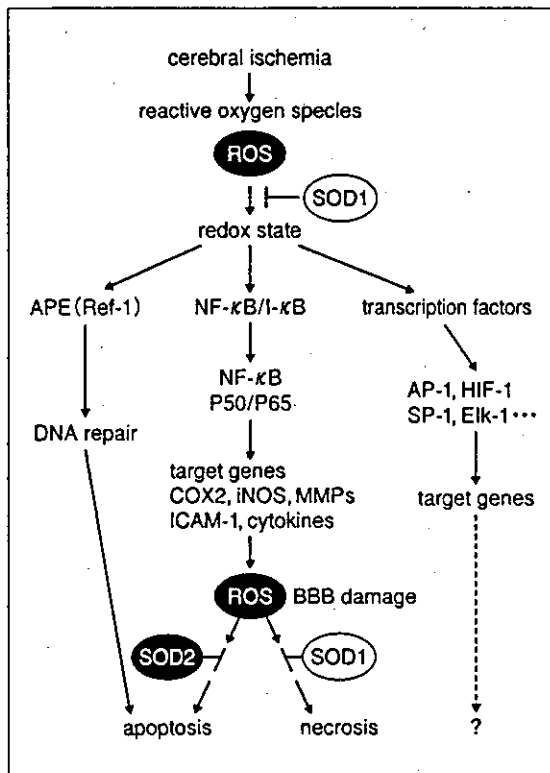


図5 DNA修復系や転写因子を介した酸化ストレスの情報伝達系

虚血再灌流によりいったんROSが産生されると細胞の酸化還元状態が変化し、構造的に発現しているDNA修復酵素のAPE/Raf-1とDNA修復機構の活性が低下し、アポトーシスが招来される(左側の経路)。またROSは、転写因子のNF-κBの活性化を通じてcyclooxygenase-2(COX-2), inducible nitric oxide synthase (iNOS), matrix metalloproteinases (MMPs), intercellular adhesion molecules (ICAM-1)や各種サイトカインなどのNF-κB結合領域を有する多くの遺伝子を誘導し、さらなるROS産生や血液・脳関門の破綻により、アポトーシスやネクローシスを招来する(中央の経路)、また、ほかの転写因子であるAP-1やHIF-1などを介した未知の経路の存在も虚血病態を修飾するものと考えられている(右側の経路)。

(文献²⁴⁾より引用)

そこで、われわれは選択的な神経細胞死を再現性よく作成可能な砂ネズミの一過性前脳虚血モデルを用いた検討を実施し、5分虚血・再灌流54時間後より72時間にかけて海馬CA1内側部から順次外側へと広がっていく選択的な神経細胞死の進行に一致して、海馬から抽出したDNAサンプルでのみ典型的なDNA ladderが観察され、遅発性神経細胞死におけるアポトーシスの関与が強く示唆された¹²⁾。その後は、同時期に報告されたMacManusらの報告¹³⁾を始め、脳虚血における

DNA ladderの検出に関しては、TUNEL法による検出を含め多くの研究が報告されている。ただし、DNA ladderがあればTUNEL陽性となるが、TUNEL陽性細胞の検出はネクローシスによる細胞死でもみられるものであり、DNA ladderやPCDの存在を必ずしも意味しないことに細心の注意を必要とする⁵⁾。また、虚血脳におけるDNA ladderの検出はcaspase 3により活性化されるcaspase-activated DNase (CAD)によるPCD実行系の活性化を強く示唆するが、虚血脳で観察されるDNA ladderにはCAD以外のendonucleaseの関与も報告されている⁵⁾。さらに、PCDにはCAD以外にも、caspase 3により活性化されるendonuclease (Acinusと名付けられている)や通常のDNA ladderよりも高分子量のDNA断片化を来し、caspaseとは独立して活性化されるendonuclease(上述のAIF)などが関わることも報告されており、今後脳虚血病態における細胞死への関与が究明されなければならない。

脳虚血病態とアポトーシス関連諸因子

1. プログラム細胞死関連遺伝子

上述のごとく、PCD関連遺伝子については数多くの遺伝子が同定されてきており、これらの遺伝子の虚血性神経細胞死への関与についてもすでに多くの研究結果が報告されている。中でもミトコンドリア経路に関わるbcl-2ファミリー、Apaf-1とともにアポソームを形成するチクロームCや活性化されるcaspaseファミリーは、虚血性神経細胞死において中心的役割を果たす要因として注目されている⁵⁾。bcl-2ファミリーにはアポトーシスを抑制する作用を示すbcl-2, bcl-x-long, bcl-wなどに対して、アポトーシスを促進するbax, bad, bidなどの存在が知られており、前者の遺伝子発現は虚血に対して抵抗性を示す領域の神経細胞に発現するのに対して、後者は虚血に対して脆弱な神経細胞に細胞死に先立って発現することが明らかとなっている⁵⁾。また、われわれのbcl-2遺伝子過剰発現マウスを用いた検討では、虚血海馬における選択的な神経細胞死に対する保護効果も確認されており¹⁴⁾、さらにその遺伝子発現にはCaMKの活性化によるcyclic AMP response element binding protein (CREB)のリン酸化の亢

進を介した機序が関わることを強く示唆する結果を得ている¹⁵⁾。一方、脳虚血病態においてBaxがアポトーシスを促進する作用については、Bcl-2などとの相互作用を介して間接的に作用するよりは、ミトコンドリア外膜の透過性を調節する蛋白質との直接的な相互作用により、チトクロームCの遊離を亢進させる作用の重要性が明らかとされつつある¹⁶⁾。

また、caspaseファミリーの内caspase-3はミトコンドリアからのチトクロームCの遊離により活性化されPCDに関与する主要なcaspaseとして、各種の脳虚血病態におけるその活性の亢進が明らかとされている⁵⁾。さらに、最近のBenchouaら¹⁷⁾によるマウス中大脳動脈閉塞モデルを用いた研究では虚血中心部と周辺部のペナンプラ部ではcaspase-3の活性化に関わるcaspaseに差がみられ、それぞれ中心部では早期からのcaspase-1および8を介して、またペナンプラ部ではcaspase-9を介してcaspase-3が活性化されることを示唆する結果が報告されている。通常、神経系以外の細胞系ではアポトーシス誘導に果たすFas-caspase-8の経路の重要性が認識されているが、これまでこの経路の脳虚血病態における意義は十分には解明されていなかった。ただし、マウス中大脳動脈閉塞再灌流モデル¹⁸⁾や脊髄虚血モデル¹⁹⁾でFas-caspase-8系の活性化を示唆する報告もなされており、今後この経路の果たす役割についてもさらなる究明を要するものと思われる。

2. ストレス応答関連遺伝子

一方、アポトーシスに至らない程度の虚血に際しては、「虚血耐性」現象に代表されるストレス応答が発現する²⁴⁾。この現象の分子メカニズムはなお明らかとはなっていないが、細胞レベルでの応答現象としては、各種のストレス蛋白の発現が関わる可能性がある²⁴⁾。われわれは、この点についての究明を押し進めるためORP150²⁰⁾、IRP94²¹⁾、HSP40²²⁾などのストレス蛋白を新たに同定し、IRP94と同様のファミリーを形成するHSP110/105²³⁾などを含めて、脳虚血病態におけるこれらのストレス蛋白の発現の意義について検討してきた。しかしながら、虚血耐性現象は単独の要因のみでは説明できず、虚血・再灌流時に発現されるNFκBなどの酸化ストレス

応答系の各種転写因子を介した応答²⁴⁾(図5)が関わる可能性も否定できない。事実、NFκBの活性化が虚血耐性の発現に大きく関わるとの報告²⁵⁾もみられるが、各種転写因子の役割を含め、今後のさらなる検証が必要と思われる。

おわりに

虚血性神経細胞死にアポトーシスに関連する各種要因が関わることは、今や疑いの無い事実といえよう。また、虚血により誘導されるさまざまな応答現象もこのアポトーシス様の神経細胞死を修飾することが明らかとなっている。また、本稿では省略したが、脳梗塞以外の脳血管障害の7つの臨床病型のすべてに多寡の差はあるもののアポトーシスが関わることを示唆する報告がなされており、脳梗塞と限らずあらゆる脳血管障害の基礎病態を理解する上でアポトーシスとの関連を検討することはすでに必須となっている。しかしながら、本稿でも紹介したような各種の基礎的研究成果が臨床の場に還元されるためには、なお多くの課題を乗り越える必要があり、意欲に溢れる若い研究者の本研究領域への参入を心より期待したい。

文 献

- 1) 松本昌泰：脳虚血におけるアポトーシス。医学のあゆみ，176：655～659，1996。
- 2) 松本昌泰：脳虚血・再灌流と細胞応答。神経研究の進歩，40：597～610，1996。
- 3) 松下幸司，北川一夫，松本昌泰：虚血による神経細胞死の分子機構。現代医療，32：2237～2243，2000。
- 4) 大槻俊輔，松本昌泰：虚血性神経細胞死の機序。医学のあゆみ，191：639～645，1999。
- 5) Graham, S.H. & Chen, J.: Programmed cell death in cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 21: 99～109, 2001.
- 6) Majino, G. & Jolis, I.: Apoptosis, oncosis, and necrosis. *Am. J. Pathol.*, 146: 3～15, 1995.
- 7) Deshpande, J., Bergstedt, K., Linden, T., et al.: Ultrastructural changes in the hippocampal CA1 region following transient cerebral ischemia: evidence against programmed cell death. *Exp. Brain*

- Res., 88 : 91~105, 1992.
- 8) Colbourne, F., Sutherland, G.R. & Auer, R.N.: Electron microscopic evidence against apoptosis as the mechanism of neuronal death in global ischemia. *J. Neurosci.*, 19 : 4200~4210, 1999.
 - 9) Nitatori, T., Sato, N., Waguri, S., et al.: Delayed neuronal death in the CA1 pyramidal cell layer of the gerbil hippocampus following transient ischemia is apoptosis. *J. Neurosci.*, 15 : 1001~1011, 1995.
 - 10) Kure, S., Tominaga, T., Yoshimoto, T., et al.: Glutamate triggers internucleosomal DNA cleavage in neuronal cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 179 : 39~45, 1991.
 - 11) Tominaga, T., Kure, S., Narisawa, K. & Yoshimoto, T.: Endonuclease activation following focal ischemic injury in the rat brain. *Brain Res.*, 608 : 21~26, 1993.
 - 12) Okamoto, M., Matsumoto, M., Ohtsuki, T., et al.: Internucleosomal DNA cleavage involved in ischemia-induced neuronal death. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 196 : 1356~1362, 1993.
 - 13) MacManus, J.P., Buchan, A.M., Hill, I.E., et al.: Global ischemia can cause DNA fragmentation indicative of apoptosis in rat brain. *Neurosci. Lett.*, 164 : 89~92, 1993.
 - 14) Kitagawa, K., Matsumoto, M., Tsujimoto, Y., et al.: Amelioration of hippocampal neuronal damage after global ischemia by neuronal overexpression of BCL-2 in transgenic mice. *Stroke*, 29 : 2616~2621, 1998.
 - 15) Mabuchi, T., Kitagawa, K., Kuwabara, K., et al.: Phosphorylation of cAMP response element-binding protein in hippocampal neurons as a protective response after exposure to glutamate *in vitro* and ischemia *in vivo*. *J. Neurosci.*, 21 : 9204~9213, 2001.
 - 16) Cao, G., Minami, M., Pei, W., et al.: Intracellular Bax translocation after transient cerebral ischemia : implications for a role of the mitochondrial apoptotic signaling pathway in ischemic neuronal death. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 21 : 321~333, 2001.
 - 17) Benchoua, A., Guegan, C., Couriaud, C., et al.: Specific caspase pathways are activated in the two stages of cerebral infarction. *J. Neurosci.*, 21 : 7127~7134, 2001.
 - 18) Martin-Villalba, A., Herr, I., Jeremias, I., et al.: CD95 ligand (Fas-L/APO-1L) and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand mediate ischemia-induced apoptosis in neurons. *J. Neurosci.*, 19 : 3809~3817, 1999.
 - 19) Matsushita, K., Wu, Y., Qiu, J., et al.: Fas receptor and neuronal cell death after spinal cord ischemia. *J. Neurosci.*, 20 : 6879~6887, 2000.
 - 20) Kuwabara, K., Matsumoto, M., Ikeda, J., et al.: Purification and characterization of a novel stress protein, the 150kDa oxygen regulated protein (ORP150), from cultured rat astrocytes and its expression in ischemic mouse brain. *J. Biol. Chem.*, 279 : 5025~5032, 1996.
 - 21) Yagita, Y., Kitagawa, K., Taguchi, A., et al.: Molecular cloning of a novel member of HSP110 family gene, ischemia responsive protein 94 kDa (irp94), expressed in rat brain after transient forebrain ischemia. *J. Neurochem.*, 72 : 1544~1551, 1999.
 - 22) Tanaka, S., Kitagawa, K., Ohtsuki, S., et al.: Synergistic induction of HSP40 and HSC70 in the mouse hippocampal neurons after cerebral ischemia and ischemic tolerance in gerbil hippocampus. *J. Neurosci. Res.*, 67 : 37~47, 2002.
 - 23) Yagita, Y., Kitagawa, K., Ohtsuki, T., et al.: Induction of the HSP110/105 family in the rat hippocampus in cerebral ischemia and ischemic tolerance. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 21 : 811~819, 2001.
 - 24) Chan, P.H.: Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 21 : 2~14, 2001.
 - 25) Blondeau, N., Widmann, C., Lazdunski, M. & Heurteaux, C.: Activation of the nuclear factor-kappa B is a key event in brain tolerance. *J. Neurosci.*, 21 : 4668~4677, 2001.

* * *

(3) 動脈硬化性頸動脈病変の内科的治療戦略

Medical Management of Carotid Atherosclerosis

北川 一夫* 松本 昌泰* 堀 正二*

キー・ワード: Carotid atherosclerosis, Stroke, Ultrasonography, Transesophageal echocardiography, hs-CRP

〔要旨〕 動脈硬化性頸動脈病変は、頸動脈超音波検査により最初に評価されることが多い。頸動脈高度狭窄性病変は、アテローム血栓性脳梗塞の最も多い原因の一つである。また早期の頸動脈硬化、特に頸動脈内中膜複合体(IMT)を評価することの有用性は、臨床大規模研究で明らかにされている。われわれは、IMTよりもアテローム硬化を反映した指標である plaque score(PS)が、脳卒中のサブタイプの中ではアテローム血栓性脳梗塞をよりよく反映すること、冠動脈病変や大動脈粥腫病変の存在を予測することを明らかにした。また高感度CRP測定が従来の危険因子とは独立して頸動脈硬化の進展を予測しうることを明らかにした。頸動脈超音波による評価は、脳卒中の診断のみならず、心血管合併症を発症していないが危険因子を有する症例での内科的管理にも必須の検査法と考えられる。

緒言

動脈硬化性頸動脈病変は多くの場合、頸動脈超音波検査により最初に評価されることが多い。内科的に頸動脈病変を捉える場合、二つの視点から考える必要がある。一つは頸動脈病変が直接、脳梗塞の原因となる場合であり、もう一つは全身の動脈硬化の指標として頸動脈硬化を評価する場合である。頸動脈高度狭窄性病変や閉塞例は、アテローム血栓性脳梗塞の最も多い原因の一つである。高度狭窄性病変は頸動脈内膜剥離術の適応となるが、軽度から中等度の狭窄性病変は内科的に高血圧、高脂血症、糖尿病などの危険因子の管理とともに、抗血小板薬により脳梗塞発症予防が図られる。一方、全身の動脈硬化の指標として早期の頸動脈硬化、特に頸動脈内中膜複合体(IMT)を評価することの有用性は、欧米での臨床大規模研究である Cardiovascular Health

Study(CHS)¹⁾, Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC)研究²⁾, Rotterdam 研究³⁾などで明らかにされている。われわれの教室では、IMTよりもアテローム硬化を反映した指標と考えられる plaque score(PS)を用いて、頸動脈硬化を評価することが将来の脳血管障害発症を予測しうることを報告してきた⁴⁾。本研究では、早期頸動脈硬化の指標と脳卒中各病型、冠動脈病変、大動脈粥腫病変との関連について明らかにするとともに、近年動脈硬化進展への関与が注目されている炎症機転のマーカーとしての高感度CRP測定と経時的な動脈硬化進展との関連についても検討した。

対象・方法

1. 脳卒中各病型と早期頸動脈硬化指標との関連⁵⁾

対象は1996年から2000年までの間に当科で頸動脈超音波検査を受けた1,059例(男性593例,女性466例,40歳以上,平均年齢62歳)である。一

* 大阪大学大学院病態情報内科学
2001年12月19日受理

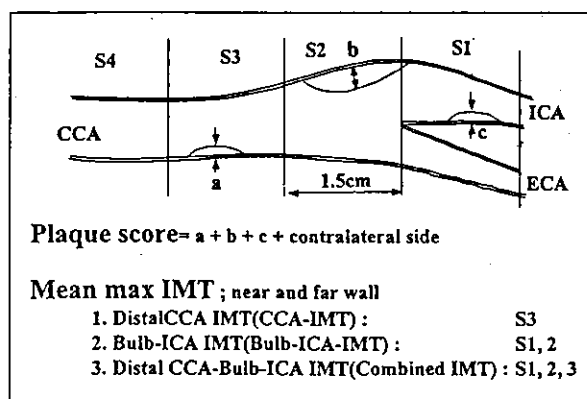


Figure 1 Diagram of carotid bifurcation and measurement obtained from B-mode ultrasonography. S1, region of internal carotid artery (ICA) < 15 mm distal to its bifurcation from common carotid artery (CCA); S2, region of ICA and CCA < 15 mm proximal to bifurcation; S3, region of CCA > 15 mm and < 30 mm proximal to bifurcation; S4, region of CCA > 30 mm proximal to bifurcation below flow divider.

Plaque score was computed by summing maximum thickness in millimeters of plaque in each segment on both sides (a + b + c + contralateral plaque).

過性脳虚血発作の症例は除外し、また頸動脈硬化性病変が、脳梗塞の直接の原因である症例を除くため、頸動脈狭窄がみられる場合は狭窄度が60%未満の症例に限定した。頸動脈硬化の指標としては、PSを用い、脳卒中とその病型の診断は、病歴、神経学的所見、脳CT、MRI所見を参考にして、非脳卒中例、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、心原性脳塞栓症、脳出血、その他に分類した。非脳卒中例と脳卒中各病型との間のPSの比較は、one-way ANOVA および Tamhane's multiple comparison test を用いて行った。また脳卒中各病型を予測するうえでのPSの有用性については、ロジスティック解析および receiver operating characteristics (ROC) 曲線解析を用いて行った。

2. 冠動脈病変と各種の早期頸動脈硬化指標との関連

対象は、当院で冠動脈造影と頸動脈超音波検査をほぼ同時期に施行しえた270例(男性188例、女性82例、40歳以上、平均年齢63歳)である。冠動脈造影を施行した原疾患は、虚血性心疾患177例、弁疾患61例、心筋症8例、先天性心疾患14例、その他10例である。頸動脈硬化の指標としては、PSと欧米での臨床大規模研究に用いられている各種のIMTを計測した(Fig.1)。頸動脈分岐部-内頸動脈

のIMT(Bulb-ICA-IMT)はCHS研究¹⁾で、総頸動脈のIMT(CCA-IMT)はCHS研究、Rotterdam研究²⁾で、総頸動脈-頸動脈分岐部-内頸動脈のIMT(combined IMT)はARIC研究³⁾で用いられている指標とおおのほほ相当するものである。冠動脈病変の存在は、50%以上の狭窄が1枝以上にみられる例とした。冠動脈病変を予測するうえでのPSの有用性については、ロジスティック解析および receiver operating characteristics (ROC) 曲線解析を用いて行った。

3. 大動脈粥腫病変と早期頸動脈硬化指標との関連

対象は、当院で経食道心エコー検査と頸動脈超音波検査をほぼ同時期に施行しえた121例(男性90例、女性31例、平均年齢64歳)の慢性期虚血性脳血管障害例である。頸動脈硬化の指標としてはPSを用いた。大動脈弓部前壁の内膜中膜肥厚度を6.5MHzのMultiplane型経食道プローブを用いて多断面で検索し、その最大肥厚部位におけるIMTをAo-IMTとして評価し、既報⁴⁾に従いAo-IMT 4mm以上または可動性プラークを有する場合を、重症病変と定義した。Ao-IMTとPSおよび動脈硬化危険因子の関連は、単回帰分析、対応のないt検定を施行後、重回帰分析にて検証した。大動脈重症病変を予測するうえでのPSの有用性をロジスティック回帰分析にて検討した。

4. 早期頸動脈硬化進展と高感度CRP測定との関連⁵⁾

対象は、高感度CRP(hs-CRP)を測定し頸動脈超音波検査にて経過観察できた40歳以上の当院外来患者179例(男性89例、女性90例、平均年齢63歳)である。頸動脈硬化の評価はプラーク数PSで行い、観察開始時PS > 10の進行例は除外した。経時的な動脈硬化の進展はΔPS/年で表記した。hs-CRPとPS、ΔPS/年との関連は多変量重回帰分析にて行った。

結果

1. 脳卒中各病型と早期頸動脈硬化指標との関連

非脳卒中736例、アテローム血栓性脳梗塞56例、ラクナ梗塞117例、心原性脳塞栓症65例、脳出血26例、その他57例のPSをTable 1に示す。アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞は、非脳卒中例に比べると有意にPSが高かったが、年齢、性、心血管危険因子で補正すると、アテローム血栓性脳梗塞

Table 1 Plaque score (PS) in patients with specific stroke subtypes

	No Stroke	AI	LI	CE	CH	Others
Patient Numbers	738	56	117	65	26	57
Observed PS	4.3 ± 4.9	10.5 ± 5.9*	6.0 ± 5.1*	3.6 ± 4.7	5.2 ± 5.3	5.9 ± 7.7
Adjusted PS [†]	4.6	8.3* (2.4 to 5.0)	5.3 (-0.2 to 1.6)	3.5 (-2.3 to 0.1)	5.2 (-1.2 to 2.4)	5.8 (-0.1 to 2.5)

Numbers in parentheses represent 95 % CI of mean difference compared with no-stroke group.

[†] Mean PS after adjustment for age, sex, and cardiovascular risk factors.

* p < 0.05 vs No Stroke

Table 2 Sonographical carotid indices in the patients with and without coronary lesion

	Total	Coronary lesion (+)	Coronary lesion (-)	Relative risk (95 % CI)	
				Unjustified	Adjusted for risk factors
Patients Number	270	186	84		
PS	11.2 ± 9.6	14.1 ± 9.5	4.6 ± 5.9	5.4(3.3-8.8)	4.5(2.6-8.1)
CCA-IMT	1.01 ± 0.40	1.08 ± 0.44	0.84 ± 0.25	2.7(1.7-4.2)	2.0(1.3-3.3)
Bulb-ICA-IMT	1.30 ± 0.51	1.46 ± 0.51	0.95 ± 0.30	5.2(3.3-8.4)	4.7(2.6-8.2)
Combined IMT	1.20 ± 0.42	1.33 ± 0.42	0.92 ± 0.25	5.3(3.3-8.5)	4.9(2.7-9.0)

Plaque score and respective indices of IMT are compared between the subjects with and without coronary lesions (> 50 % stenosis or occlusion in either of coronary arteries). Risk factors are age, sex, hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia and smoking. CCA, common carotid artery. ICA, internal carotid artery. IMT, intima media thickness. SD, standard deviation.

だけに有意差がみられた。また、ROC 曲線による解析でも PS はアテローム血栓性脳梗塞を予測するうえで、ROC 曲線下の面積が心血管危険因子で補正後 0.86 (95 % CI 0.82 ~ 0.91) であり、ラクナ梗塞に対する 0.67 (95 % CI 0.67 ~ 0.72) よりも有意に大きかった。

2. 冠動脈病変と各種の早期頸動脈硬化指標との関連

冠動脈病変を有する 186 例では、同病変を有さない 84 例に比し、すべての頸動脈硬化の指標が有意に高かった (Table 2)。また、各頸動脈硬化指標は動脈硬化危険因子とは独立して、すべて冠動脈病変と関連していた。各指標の冠動脈病変との関連性について比較するため、ROC 曲線による解析を行ったところ、ROC 曲線下の面積は PS (0.82 ; 95 % CI,

0.76 ~ 0.87), Bulb-ICA-IMT (0.81 ; 95 % CI, 0.76 ~ 0.86), combined IMT (0.81 ; 95 % CI, 0.76 ~ 0.86) は同等であったが、CCA-IMT (0.70 ; 95 % CI 0.64 ~ 0.76) は有意に小さかった。

3. 大動脈粥腫病変と早期頸動脈硬化指標との関連

対象の 121 例全体での PS は平均 8.6 ± 8.1 mm, Ao-IMT は平均 3.7 ± 1.9 mm であった。Ao-IMT は PS (r = 0.49, p < 0.01, Fig. 2) および年齢と中等度の相関を示し、男性、喫煙例にて有意に高値であった (男性 vs 女性 : 4.0 ± 1.9 vs 2.9 ± 1.6, 喫煙例 vs 非喫煙例 4.2 ± 1.7 vs 3.3 ± 2.0, p < 0.05)。重回帰分析の結果でも、Ao-IMT と PS の関連は、他の動脈硬化危険因子とは独立して認められた (β = 0.35, p < 0.001)。また Ao-IMT 4 mm 以上

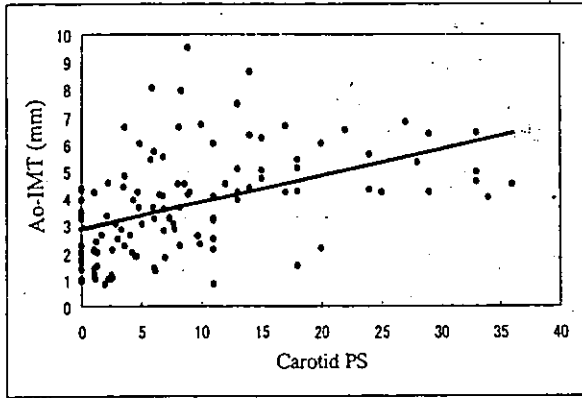


Figure 2 Association between carotid plaque score(PS) and aortic intima-media thickness(Ao-IMT). $r=0.62$, $P<0.05$

の重症病変との関連では、PS 5.0 ごとの増加は単独で大動脈重症病変の相対危険度を 3.0 (95% CI: 1.9~4.8) 倍高めており、動脈硬化危険因子とは独立して 2.3 (95% CI: 1.4~4.0) 倍高めていた。さらに、大動脈重症病変の頻度は PS ステージの進展とともに増加し (none: 0%, mild: 18.5%, moderate: 46.6%, severe: 74.1%), PS ステージが moderate または severe に属する症例では約半数以上に大動脈重症病変が観察された。

4. 早期頸動脈硬化進展と高感度 CRP 測定との関連

観察期間は平均 35 ± 10 ヶ月であった。観察開始時 PS 2.6 ± 2.7 [1.7] (mean \pm SD, [median]) であり、hs-CRP 0.15 ± 0.21 [0.07] mg/dl であった。動脈硬化指標と hs-CRP の単相関は、PS: $r=0.227$, Δ PS/年: 0.268 と有意な関連を認めた (Fig.3)。各指標を目的変数にした多変量解析では、logCRP は既知の危険因子による補正後 Δ PS/年 ($\beta=0.296$, $p<0.001$) と関連を認めたが、PS とは有意な関連を認めなかった。

考 察

早期頸動脈硬化の指標である IMT が、断面調査および前向き調査において、既知の動脈硬化危険因子とは独立して心筋梗塞および脳卒中の予測因子になることが、欧米での臨床大規模研究である CHS, ARIC, Rotterdam 研究などから明らかにされてきている¹⁻³⁾。しかし脳卒中には各種の病型が存在し、おのおの病因も異なるので、頸動脈硬化指標がどの脳卒中病型の予測にもっとも有効かは明らかでなかった。そこで、われわれは、断面調査ではあるが脳

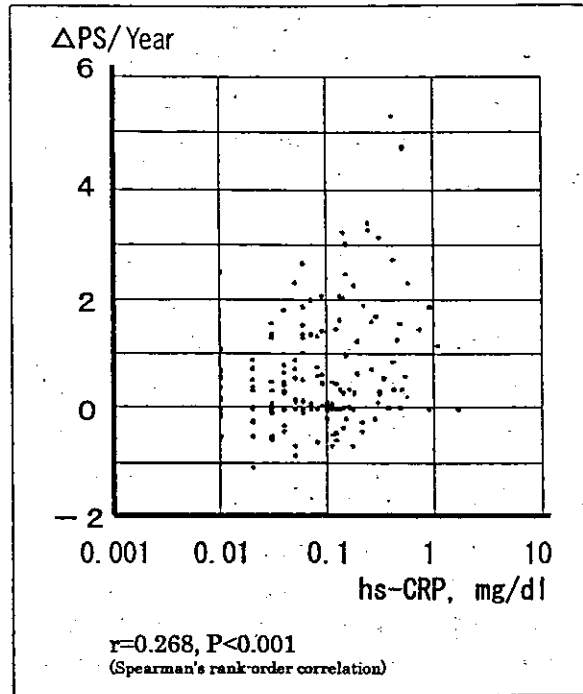


Figure 3 Relations between baseline hs-CRP concentration and carotid plaque score over time (Δ PS/year). Average (\pm SD) of Δ PS/year was 0.57 ± 1.02 , and median was 0.23. Correlation was $r=0.268$, $P<0.001$. The correlation remained significant after adjustment for the effect of traditional risk factors and the baseline severity of carotid atherosclerosis ($\beta=0.268$, $P<0.01$).

卒中の各病型ごとに頸動脈硬化指標の PS を検討したところ、PS は脳出血や心原性脳塞栓症とは関連を認めず、ラクナ梗塞とは弱い関連を示したが、アテローム血栓性脳梗塞とは動脈硬化危険因子で補正しても有意な関連を有することが明らかになった。脳卒中各病型のなかでも、アテローム硬化を基盤として発症するアテローム血栓性脳梗塞を、頸動脈のアテローム硬化の指標である PS が予測しうることは理にかなっている。しかし、頸動脈硬化の指標がアテローム血栓性脳梗塞の予測にだけ有用で、その他の脳卒中の発症の予測には有効かどうかについての結論には、脳卒中病型を考慮したコホート研究が必要となる。

頸動脈硬化の指標として、欧米大規模研究では各種の IMT が汎用されている。われわれは、アテローム硬化を反映した指標である PS をこれまで用いてきているが、これら各種の指標と心血管合併症の関連について同一対象で詳細に検討した報告はなかった。今回は、冠動脈造影を施行した症例で、CHS, ARIC, Rotterdam 研究で用いられている IMT と

われわれが使用している PS を計測し、冠動脈硬化を予測するうえでの各指標の有用性について検討した。CCA-IMT, Bulb-ICA-IMT, combined IMT, PS いずれの指標も既知の動脈硬化危険因子とは独立して冠動脈硬化との関連が認められたが、ROC 曲線解析によって各指標の有用性を検討したところ、PS, Bulb-ICA-IMT, combined IMT はいずれもほぼ同等の有用性を示したが、CCA-IMT は先の三つの指標に比べるとその有用性は劣っていた。CCA-IMT は総頸動脈で計測できるため、手技が容易で再現性も高いが、動脈硬化性プラークは、総頸動脈よりも、頸動脈分岐部、内頸動脈に好発するため⁹⁾、プラークの存在をより考慮した指標である、PS, Bulb-ICA-IMT, combined IMT が CCA-IMT よりも優れた指標であると考えられる。

大動脈粥腫性病変は、近年大動脈原性脳塞栓症の塞栓源として注目されている⁹⁾。本研究は早期頸動脈硬化の指標が、大動脈硬化と中等度の関連を示し、また動脈硬化危険因子とは独立して大動脈重症病変を予測しうることを示している。少なくとも頸動脈超音波で、PS が 5.1 以上ならば、半数以上の例で、大動脈弓部に塞栓源になりうる重症病変が存在するものと判断される。大動脈弓部は、心臓カテーテル検査をはじめ各種の血管造影で、カテーテルが操作される場所でもあり、検査の危険性を術前に把握する意味でも、頸動脈超音波検査による頸動脈硬化の評価は有用と考えられる。

頸動脈狭窄をきたすほどの高度な頸動脈硬化性病変は、アテローム血栓性脳梗塞の原因病変となり、外科的な血栓内膜摘除術の適応も考慮する必要があるが、早期の頸動脈硬化性病変が存在する場合、その患者をどのように内科的に管理するのが最善なのかは一定の見解がない。近年、頸動脈硬化の進展、あるいは退縮を指標とした降圧薬、スタチン製剤の介入試験である PREVENT 試験⁹⁾、ASAP 試験¹⁰⁾などが報告され、頸動脈硬化の進展を抑制することが、全身の動脈硬化の進展、ひいては心血管合併症の発症予防につながるのではないかと期待されている。しかし、頸動脈硬化の進展にどのような要因がかかわっているか十分にはわかっていない。既知の動脈硬化危険因子の管理だけでは、動脈硬化の進展抑制、心血管事故の防止には十分でないことは広く知られている。近年、Ridker らにより、血液中の炎症の指標である hs-CRP 濃度が高いほど将来心血管事故を起こす可能性が高いことが報告され注目されている¹¹⁾。本研究結果からも、hs-CRP 濃度

が高いほど 2, 3 年後の頸動脈硬化の進展が早いことが明らかとなり、動脈硬化の進展抑制には既知の危険因子の管理のみならず、hs-CRP で代表される炎症機転の抑制が有望な手段と考えられている。特にスタチン製剤は、コレステロール低下作用のみならず血液中の hs-CRP 濃度を下げる作用もあり、コレステロールが高くない症例でも hs-CRP が高い例では心血管事故の予防に有効であることが報告されている¹²⁾。

結 語

以上、動脈硬化性頸動脈病変、特に早期頸動脈病変の指標であるプラークスコア、IMT と脳血管障害、冠動脈硬化、大動脈硬化との関連、経時的な頸動脈硬化進展への hs-CRP の関連についてわれわれの研究結果をまとめた。PS を含めた早期頸動脈病変の各指標が、心血管合併症発症の有用な予測因子であるのは、疑う余地のないところである。しかし、このような早期頸動脈硬化病変を有する患者、特に心血管事故の既往のない患者をどのように内科的に管理するのが最善かは、明らかになっておらず今後の臨床研究が必要とされる。

謝辞 本論文は、当教室において、坂口学、永井洋士、山上宏、橋本弘行、清水義臣が各々、主となって行った研究成果をまとめたものである。

文 献

- 1) O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al : Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med*, 1999, **340** : 14 ~ 22.
- 2) Chambless LE, Heiss G, Folsom AR et al : Association of coronary heart disease incidence with carotid wall thickness and major risk factors : the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*, 1997, **146** : 483 ~ 494.
- 3) Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ et al : Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction : the Rotterdam Study. *The Rotterdam Study. Circulation*, 1997, **96** : 1432 ~ 1437.
- 4) Handa N, Matsumoto M, Maeda H et al : Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. *Stroke*, 1995, **26** : 1781 ~ 1786.
- 5) Nagai Y, Kitagawa K, Sakaguchi M et al : Significance of earlier carotid atherosclerosis for stroke

- subtypes. *Stroke*, 2001, **32** : 1780 ~ 1785.
- 6) Amarenco P, Cohen A, Tzourio C et al : Atherosclerosis disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med*, 1994, **331** : 1474 ~ 1479.
 - 7) 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*, 2001, **104** : 63 ~ 67.
 - 8) Li R, Duncan BB, Metcalf PA et al : B-mode-detected carotid artery plaque in a general population. *Stroke*, 1994, **25** : 2377 ~ 2383.
 - 9) Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al : Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation*, 2000, **102** : 1503 ~ 1510.
 - 10) Smilde TJ, Wissen S, Wollersheim H et al : Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP) : a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2001, **357** : 577 ~ 581.
 - 11) Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer NJ et al : Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*, 1997, **336** : 973 ~ 979.
 - 12) Ridker PM, Rifai N, Clearfield M et al : Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Eng J Med*, 2001, **344** : 1959 ~ 1965.

Medical Management of Carotid Atherosclerosis

Kitagawa K, Matsumoto M, Hori M

Department of Internal Medicine and Therapeutics (A8), Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

Key Words : Carotid atherosclerosis, Stroke, Ultrasonography, Transesophageal echocardiography, hs-CRP

Several population-based prospective studies have demonstrated that early carotid atherosclerosis is a predictor of future cardiovascular events. In this study, we have clarified (1), that among stroke subtypes, atherothrombotic infarction showed the greatest association with early carotid atherosclerosis ; (2), that indices of carotid atherosclerosis, including plaque thickness, plaque score and intima-media thickness at the bulb and internal carotid artery were equally effective and better markers than intima-media thickness at the common carotid artery ; (3),

that early carotid atherosclerosis was associated with aortic atherosclerosis, and predictive of complex aortic lesions at potential ischemic stroke risk ; and (4), that during the early stages of carotid atherosclerosis, the high sensitive CRP concentration is a marker of carotid atherosclerosis activity. The patients with early carotid atherosclerosis have increased risk of cardiovascular events and medical management of those patients will must be determined in the future.

5

脳梗塞

松本昌泰

脳梗塞やその前兆発作とされる一過性脳虚血発作 (TIA) はともに血栓による脳動脈の閉塞により生じるため、抗血栓療法は脳梗塞病態を是正するきわめて有効な治療として位置づけられる。抗血栓療法には抗血小板療法、抗凝固療法、血栓溶解療法などが区別されるが、本稿では、急性期および慢性期に分けてこれらの抗血栓療法の現状を紹介する。

急性期の抗血栓療法

●抗血小板療法

1) トロンボキサンA2合成酵素阻害薬 (ozagrel sodium)

発症後5日以内の脳血栓症に対して本剤160mg/日、2週間の点滴静注治療により、運動麻痺を中心とした機能予後が発症28日後に有意に改善することが示されており¹⁾、本邦における日常臨床において広く使用されている。出血性合併症の頻度はきわめて少なく、ラクナ梗塞にも有効であるとされている。発症後48時間以内のアテローム血栓性脳梗塞に対しては、抗トロンピン薬である argatroban との比較試験により同等の効果を示すとされている²⁾。海外における臨床試験はなされておらず、aspirin との優劣は不明である。

2) aspirin

発症48時間以内の虚血性脳卒中患者に対する

aspirin の効果を検証する2つの大規模臨床試験 [International Stroke Trial (IST) および Chinese Acute Stroke Trial (CAST)] などの結果を踏まえた検討では、aspirin により虚血性脳卒中の再発、死亡、非致命的脳卒中を有意に抑制することが示された³⁾。また、Cochrane Review でも41,325例でのメタアナリシスにより、虚血性脳卒中発症48時間以内に aspirin 160~300mg/日の経口投与が再発や長期予後の改善に有効とされており⁴⁾、European Stroke Initiative (EUSI) でもその使用を推奨している⁵⁾。

3) GPIIb/IIIa 阻害薬 (abciximab など)

最近、急性期の虚血性脳卒中に対する GPIIb/IIIa のモノクローナル抗体 abciximab の有効性が示され、発症6時間以内の脳梗塞を対象に臨床第3相試験が実施されている。

●抗凝固療法

1) 抗トロンピン薬 (argatroban)

発症48時間以内のアテローム血栓性脳梗塞に対して本剤60mg/日を2日間持続点滴静注し、その後3~8日目まで20mg/日の点滴静注により、有意な予後改善効果が示されており⁶⁾、本邦における日常臨床において広く使用されている。本薬剤はラクナ梗塞には適応がなく、脳塞栓症は禁忌とされているが、薬剤の特性からは、これらの病態に対しても有効である可能性があり、今後検討される必要があるものと考えられる。

2) heparin および低分子 heparin など

虚血性脳卒中を対象として heparin や低分子

まつもと まさやす / 広島大学大学院病態探査医科学
脳神経内科 (第3内科) 教授

heparinの有効性を検証した各種の大規模臨床試験 [IST, Fraxiparine in Ischemic Stroke Study (FISS), Trial of ORG10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) など] でも、その有効性は確立していない⁵⁾。ただし、心原性脳塞栓症などの一部の例では再発の危険も高く、ESIでもその適応を考慮すべき病態にあげている (表1)。なお、その有効性は実証されていないが、国立循環器病センターでは、

- 1) 非感染性脳塞栓症例、
- 2) 発症24時間以上でCT上出血所見がない、
- 3) 70歳未満、
- 4) 二枝領域以上の大梗塞ではない、
- 5) 著しい高血圧 (180/100mmHg以上) がない、
- 6) 出血性素因がない、

の6条件を満たす患者にheparin治療を実施しており⁷⁾、今後の検証が必要と思われる。

●血栓溶解療法

リコンビナント組織プラスミノゲンアクチベーター (rtPA) の静注を用いたNINDSrtPAトライアル以来、国際的には超急性期における本剤による血栓溶解療法の有効性が認知され、普及しつつある⁵⁾ が、本邦においてはいまだ認可されておらず、認可に向けた臨床試験が実施されている。現在、わが国で承認されている血栓溶解薬はurokinase (UK) のみであり、その投与法は発症5日以内の脳血栓症例への低用量UK静脈内反復投与方法 (6万単位/日、7日間) であるが、その明確な有効性は疑問視されている。

慢性期の抗血栓療法

現時点における脳梗塞やTIA患者の再発予防のガイドラインとしては米国心臓

協会脳卒中評議会の報告⁸⁾ (表2) が最も妥当と考えられ、わが国でも基本的に本指針にそった治療が実施されているが、warfarin療法の治療域については人種差も考慮する必要がある。以下には、抗血小板療法と抗凝固療法に分け、最新のエビデンスを踏まえた治療の現状を紹介する。

●抗血小板療法

脳梗塞やTIA患者におけるaspirinをはじめとした抗血小板薬の再発予防効果はAntiplatelet Trialists' Collaboration (APT) のメタアナリシス⁹⁾ により証明されていたが、最近の抗凝固療法も解析対象とするAntithrombotic Trialists'

表1 脳卒中急性期にheparinの適応があると考えられている病態⁹⁾

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

表2 米国心臓協会脳卒中評議会による脳梗塞・TIA患者における再発予防のガイドライン⁸⁾

虚血性脳卒中の病型	治療方針
粥状硬化性頸動脈疾患	
≥70%狭窄	合併症が6%未満なら頸動脈内膜摘除術 抗血小板薬*
50~69%狭窄	危険因子によっては頸動脈内膜摘除術 抗血小板薬*
<50%狭窄	動脈内膜摘除術の適応なし 抗血小板薬*
脳塞栓症	
明らかな塞栓源	抗凝固薬
NVAF	INR2~3 (目標2.5)
左室血栓、AMI	INR2~3 (目標2.5)
人工弁置換	INR3~4 (目標3.5)
可能な塞栓源	抗血小板薬* (抗凝血薬は検討中)
他の病型	抗血小板薬* (抗凝血薬は検討中)
ラクナ梗塞と原因不明の脳梗塞を含む	

*: aspirin, clopidogrel, dipyridamole 徐放錠と aspirin の併用, ticlopidine

Collaboration (ATT) の報告¹⁰⁾ により再確認されている。その結果、抗血小板薬別では aspirin が 23%, ticlopidine が 32%, aspirin と dipyridamole の併用が 30% の有意な血管イベント抑制効果を示すと報告されている。また, aspirin の至適用量はその副作用と効果から 75~150mg/日 が推奨されている。一方, わが国ではプラセボを対照とした cilostazol の脳梗塞再発予防効果を検証する大規模臨床試験 [Cilostazol Stroke Prevention Study (CSPS)] が実施され, 有意な脳梗塞再発予防効果が示されている¹¹⁾ が, その使用はなお認可されるには至っていない。現在, ticlopidine と同様にチエノピリジン系の抗血小板薬でより副作用の少ない clopidogrel や 5HT₂ 受容体拮抗薬の sarpogrelate の有効性を検証する臨床試験が実施されている。また, 国際的には脳梗塞および TIA を対象に clopidogrel 単独療法と clopidogrel と aspirin 併用療法の有効性を比較する国際共同研究 [Management of Atherothrombosis

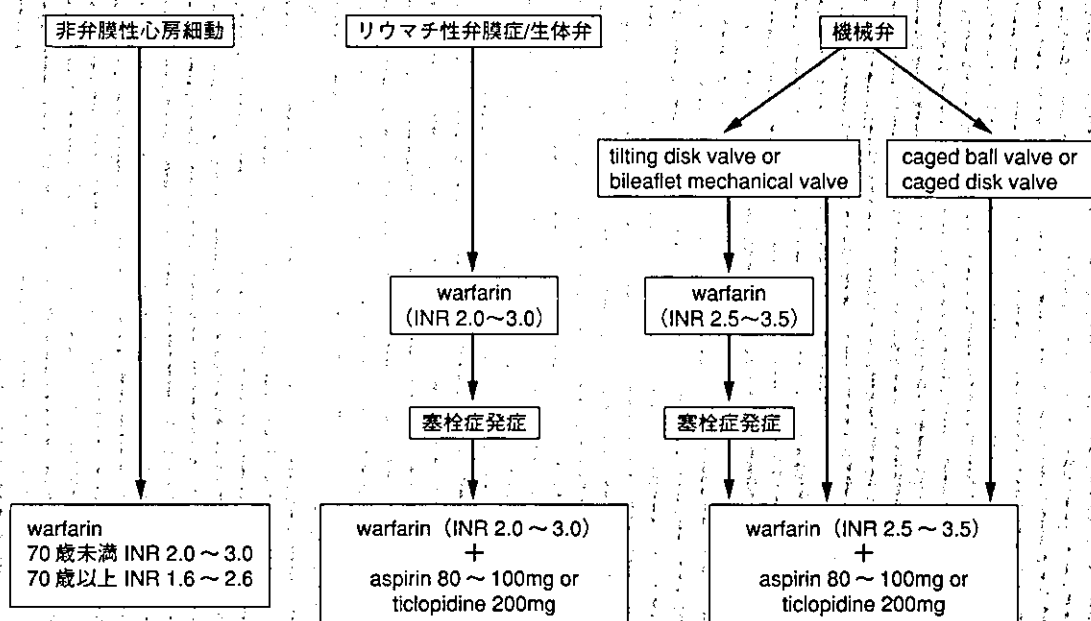
with Clopidogrel in High-Risk Patients (MATCH)] が進行中である。

また, 最近報告された Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS)¹²⁾ では, 確実な心内塞栓源を有さないすべての脳梗塞 2,000 例を対象とした warfarin と aspirin の再発防止効果に有意な差はみられておらず, aspirin の出血性副作用が有意に少なかったことから, これらの脳梗塞患者では aspirin が第一選択薬であると考えられる。また, 本研究のサブスタディとして実施された Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study (PICSS)¹³⁾ でも warfarin と aspirin の再発防止効果に有意な差はみられていない。

●抗凝固療法

上述のガイドラインにも示されているごとく, 明らかな塞栓源を有する脳塞栓症では warfarin が第一選択薬となるが, その治療域については最近のわが国における二次予防試験の結果¹⁴⁾ から, 70歳以上の高齢者では低用量 warfarin 療法

図1 心原性脳塞栓症の二次予防における基礎心疾患と抗血栓療法⁷⁾



(INR1.6~2.6) が妥当と考えられる。また、適切な warfarin の治療によっても、再発した場合には抗血小板薬の併用が必須である。図1に、国立循環器病センターにより推奨されている心原性脳塞栓症再発予防のための抗血栓療法⁷⁾の概要を示す。なお、PICSSでは warfarin と aspirin の再

発防止効果に有意な差をみていないが、PFO and Atrial Septal Aneurysm Study¹⁵⁾によれば、PFOと心房中隔瘤の合併例では aspirin のみによる再発予防効果は期待できず、warfarin 療法が必要と判断される。

文 献

- 1) 大友英一, 他. 脳血栓症急性期における OKY-046 の臨床的有用性. 臨床医薬 1991; 7: 353-88.
- 2) 福内靖男, 他. 脳血栓症急性期におけるアルガトロバンの効果—sodium ozagrel との比較臨床試験—. 神経治療 2000; 18: 273-82.
- 3) Chen ZM, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke. A combined analysis of 40000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. Stroke 2000; 31: 1240-9.
- 4) Gubitz G, et al. Antiplatelet therapy for acute ischemic stroke. Cochrane Database Sys Rev 2000; 2: CD 000029.
- 5) Hacke W, et al. European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management. The European Stroke Initiative Writing Committee. Eur J Neurol 2000; 7: 607-23.
- 6) 田崎義昭, 他. 脳血栓症に対する抗トロンビン薬 MD-805 の臨床的有用性. プラセボを対照とした多施設二重盲検群間比較試験. 医学のあゆみ 1992; 161: 887-907.
- 7) 矢坂正弘, 峰松一夫. 虚血性脳卒中中の抗凝固療法. 分子脳血管病 2002; 1: 403-9.
- 8) Wolf PA, et al. Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack: A statement for the healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. Stroke 1999; 30: 1991-4.
- 9) Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Br Med J 1994; 308: 81-106.
- 10) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Br Med J 2002; 324: 71-86.
- 11) Gotoh F, et al. Cilostazol Stroke Prevention Study. A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. J Stroke Cerebrovasc Dis 2000; 9: 147-57.
- 12) Mohr JP, et al. A comparison of Warfarin and aspirin for prevention of recurrent ischemic stroke. N Engl J Med 2001; 345: 1444-51.
- 13) Honma S, et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. Circulation 2002; 105: 2625-31.
- 14) Yamaguchi T for Japanese NVAf-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. A multicenter prospective randomized trial. Stroke 2000; 31: 817-21.
- 15) Mas J-L, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. N Engl J Med 2001; 345: 1740-6.

脳微小循環とその障害

松岡直輝, 郡山達男**, 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, **講師)

はじめに

近年、脳の画像診断法や血栓溶解療法の進歩により虚血性脳血管障害の超急性期治療も大きく変貌しつつある。その中で適切な治療法を確立・選択するためには、虚血・再灌流障害の病態の理解が必須であり、なかでも脳微小循環障害として no-reflow 現象¹⁾、遅発性脳虚血後低灌流²⁾ (delayed postischemic hypoperfusion : DPH) などが注目を集めている。通常臨床的にみられる脳血管閉塞による虚血では、虚血の重症度が最も強く不可逆的障害を受けやすい領域(虚血中心)からその周辺部の可逆性のある領域(ペナンプラ)まで空間的広がりが観察されるが、ペナンプラ領域では微小循環障害が進行しやすいものと思われ、血流再開後の本領域における微小循環障害の有無や程度は脳虚血の治療戦略上も重要である³⁾。

本稿では、虚血性脳血管障害急性期の微小循環障害のメカニズムと、現在の治療戦略ならびに今後の展望について解説することとする。

脳虚血による微小循環障害

1. 脳の微小循環

脳の「微小循環」とは脳血管では穿通動脈/小動脈(脳軟膜循環)以下の循環をいい、外径 $300\mu\text{m}$ (内径 $100\mu\text{m}$)以下の血管系で細動脈、毛細血管、そして細静脈よりなり、脳内の血管の大部分を占める⁴⁾。毛細血管は内皮細胞・基底膜、周皮細胞から構成され、隣接した内皮細胞間での adherens junction や tight junction により血液脳関門が形成される。

2. 虚血・再灌流後の微小循環障害

脳虚血後の微小循環障害には、血小板や白血球などの血球成分と血管内皮細胞の相互作用の果たす役割が重視されており、局所脳虚血やその再灌流時には各種の微小循環障害要因が時間的、空間的に重層して発生し得るものと考えられている²⁾。

no-reflow 現象は、脳虚血再灌流実験で再灌流しても組織学的に血流が戻らない状態として観察されたのがはじめてであり¹⁾、この病態には血管内因子を主体とする種々の要因が関与している⁵⁾(表1)。

DPH は狭義の no-reflow 現象を含む二次虚

表 1. no-reflow 現象を生じる因子

<p>微小血管の圧迫</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血管周囲の浮腫 ・血管周囲組織の腫脹 ・血管周囲の出血 ・アストロサイトの end-foot の腫脹 <p>微小血管の閉塞</p> <ul style="list-style-type: none"> ・内皮の傷害または破壊 内皮の腫脹または変形 内皮の剥離 ・赤血球凝集 (低灌流圧下) ・血小板の凝集 ・白血球-血管内皮の接着 ・血管内血栓形成 (フィブリン)
--

(文献 4 より引用)

血の研究において脳血流の経時的測定により見いだされてきた事象であり、虚血再灌流後の一過性 reactive hyperemia に引き続いて再灌流 1～4 時間後を最低値として観察される事象である²⁾。DPH の持続時間は虚血の強さや持続時間によっても異なるが、通常 6～24 時間程度持続するものとされている。DPH の基礎メカニズムを巡ってこれまで多くの研究が実施されてきているが、血液性状の変化などによる粘度の上昇、血小板凝集、多核白血球の関与などの血液レオロジー要因が重要とされている⁶⁾。

1) 白血球の活性化

白血球は虚血早期より血管内に集積するが、赤血球より大きく、変形能が低いいため毛細血管を通過する際血流を低下させる。さらに、虚血により活性化されると強度の粘着性を示す性状となり、微小血管を閉塞する (capillary plugging) ことにより no-reflow 現象の原因ともなる⁹⁾。また、白血球の後ろには赤血球、血小板、フィブリノゲンが停滞して血栓が形成される (図 1)。一方、内皮細胞上に発現した接着分子と活性化された白血球が接着することにより、白血球より蛋白分解酵素などの細胞傷害性の物質が放出され、さらなる微小循環障害の原

因となる。好中球数を減少させることによる DPH の改善効果や、白血球上のインテグリンに対する抗体の投与による脳梗塞病変の著明な軽減効果⁷⁾などが示されているように、虚血再灌流時における白血球の微小循環に及ぼす影響は大きく、虚血再灌流の病態は一種の類炎症反応の状態と考えられている⁸⁾。

2) 血小板・凝固活性化

脳梗塞急性期、とくにアテローム血栓性脳梗塞では脳内で血小板が活性化されることが示されており⁸⁾、ペナンプラ領域での微小循環障害に関与していると考えられる。活性化した血小板からは ADP やトロンボキサン A₂ などが放出され血小板の凝集を生じる。さらにトロンビンの産生が増加し血小板活性化や凝固の促進を引き起こす。脳血流量の低下により血流がうっ滞すると凝固系が活性化され、その結果大量に生じたトロンビンはフィブリン血栓を形成し微小循環障害を増悪させる。事実、動物の脳虚血モデルやヒトの剖検例での検討でペナンプラ領域の微小血管内にフィブリン血栓が認められており^{9,10)}、フィブリン血栓は梗塞進展に重要な役割を果たしていると考えられている。また、Baboon の中大脳動脈閉塞・再灌流モデルで組織因子に対する抗体を前投与すると no-reflow 現象が抑制されることが示されており、no-reflow 現象には好中球などの細胞成分のみならず凝固活性の亢進が重要であることが示唆されている¹¹⁾。

3) 血管内皮の活性化

血管内皮細胞は抗血栓性と血栓形成性の相反するベクトルの機能を有しており¹²⁾ (表 2)、通常は抗血栓性の方に優位な状態である。しかし、いったん虚血により活性化されると血栓形成に強く傾き、血小板活性化因子 (PAF) や von Willebrand factor (vWF) などの産生・分泌が亢進し、血小板凝集抑制作用と血管拡張作用を有するプロスタサイクリン (PGI₂) などの抗血栓活性が低下する。さらに血管内皮上

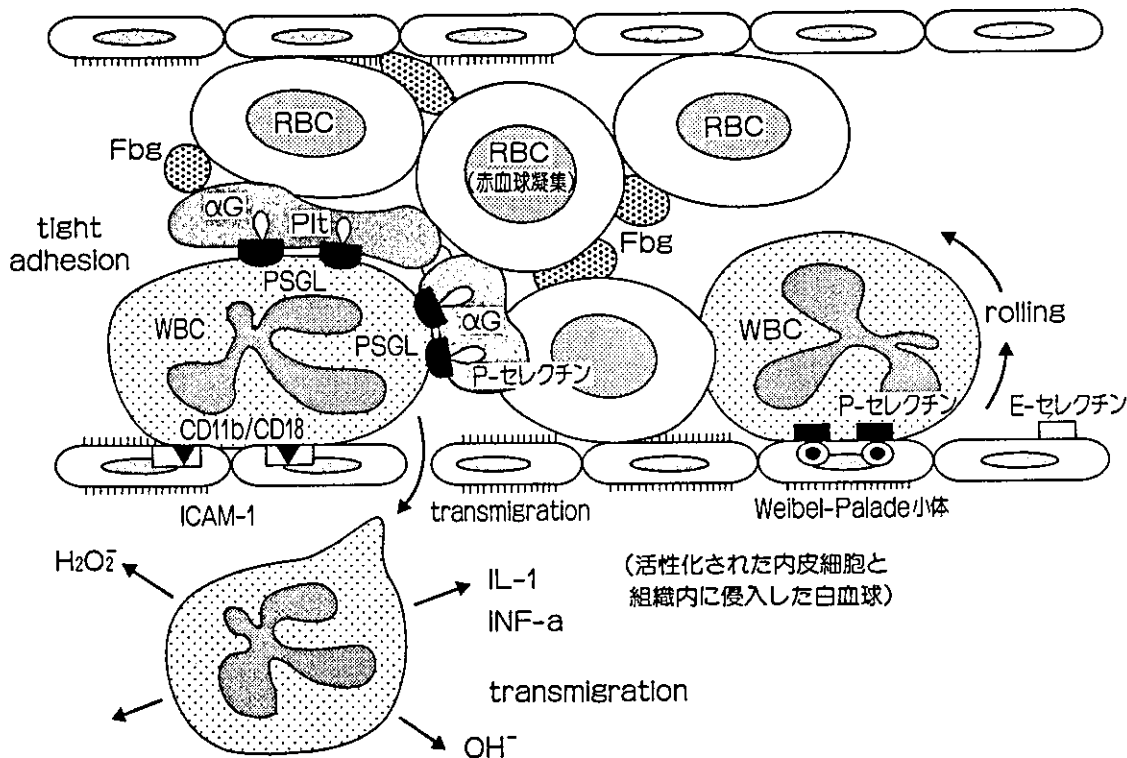


図 1. 白血球・血小板・血管内皮の相互作用にかかわる細胞接着分子

白血球が血管内皮上に発現した P-セレクチン、E-セレクチンおよび ICAM-1 を介して接着し、さらに組織内へ侵入する様子をシェーマ化している。P-セレクチンおよび ICAM-1 のカウンターレセプターは、それぞれ PSGL-1 および CD11b/18 である。血小板由来の P-セレクチンも発現して白血球に接着する。白血球の後にはフィブリノゲン (Fbg)、血小板、赤血球が凝集して混然一体となっている。

αG : α -granule, Plt : platelet, Fbg : fibrinogen, ICAM-1 : intercellular cell adhesion molecule-1, PSGL : P-selectin glycoprotein ligand

(文献 4 より改変引用)

には虚血早期より intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)、P-セレクチンなどの接着分子の発現がみられ、白血球が強固に接着し (tight adhesion)、さらには組織内へ侵入しフリーラジカルやサイトカインの発現により組織傷害を起こす (図 1)。

Kitagawa らの遺伝子ノックアウト (k/o) マウスを用いた検討によると、白血球上のインテグリンのリガンドである ICAM-1 の k/o マウスでは虚血再灌流後の脳梗塞病変の著明な縮小効果が観察されている¹³⁾。内皮細胞における

接着因子の発現は、その近傍を流れる白血球や血小板の接着を介して一連の病的類炎症過程を進展させるものと想定されており、治療可能な二次虚血要因として注目を集めている⁶⁾。

4) 活性酸素種による微小循環障害

脳虚血・再灌流によって脳実質細胞、血管内皮細胞、あるいは白血球より多量の活性酸素種 (reactive oxygen species : ROS) が放出される。ROS は、直接的には過酸化反応の亢進による細胞膜、核酸や蛋白質の傷害を介して、また間接的には、インテグリンなどの細胞接着分

表 2. 血管内皮細胞の抗血栓活性と血栓形成活性

抗血栓活性	血栓形成活性
1. 抗血小板・血管拡張 PGI ₂ EDRF (NO) 2. 抗凝固活性 ヘパリン様分子 トロンボモジュリン TFPI プロテアーゼ-ネキシン 蛋白 S 結合 3. 線溶促進活性 t-PA プラスミノゲン結合 4. その他 ATPase 活性 α ₂ マクログロブリン結合	1. 血小板活性化 血小板活性因子 (PAF) 2. 血管収縮 エンドセリン アンジオテンシン II 3. 凝固促進活性 組織因子 プロトロンビナーゼ活性形成 (第 Xa, IXU, Va 因子の内皮への結合) フィブリノゲン 4. 抗線溶活性 PAI-1 5. トロンピン受容体 6. その他 トロンボスポンジン産生 フィブロネクチン産生

PGI₂: プロスタサイクリン, EDRF: 内皮細胞由来平滑筋弛緩因子, TFPI: tissue factor pathway inhibitor, t-PA: 組織型プラスミノゲンアクチベーター, PAI-1: プラスミノゲンアクチベーターインヒビター 1

(文献12より引用)

子発現を介した白血球・内皮細胞の相互作用の増強を起こすことにより脳微小循環障害に重要な役割を果たしている⁹⁾。また、ROSにより血管内皮細胞は血栓形成性に変わるため、血小板が血管内皮細胞に直接粘着するようになり微小循環障害が増悪する¹⁴⁾。Cu, Zn-SODを過剰発現させたトランスジェニックマウスでの中大脳動脈閉塞による脳梗塞病変縮小効果が報告されており¹⁵⁾、脳虚血再灌流時のROS発生の重要性を示している。

5) 一酸化窒素と微小循環障害

一酸化窒素 (nitric oxide: NO) は内皮細胞由来平滑筋弛緩因子 (EDRF) の本態とされており、L-アルギニンから NO 合成酵素 (nitric oxide synthase: NOS) によって産生される。NOS は神経細胞に局在する神経型 NOS (neuronal NOS: nNOS)、おもにサイトカインにより発現が誘導される誘導型 NOS (inducible NOS: iNOS)、そして血管内皮に存在する内

皮型 NOS (endothelial NOS: eNOS) に分類されるが、脳虚血に対してはまったく異なる役割を担っていると考えられている¹⁶⁾。k/o マウスを用いた脳虚血モデルでは、nNOS k/o マウスと iNOS k/o マウスで実験的脳虚血後の梗塞巣縮小効果が報告され^{17,18)}、逆に eNOS k/o マウスでは中大脳動脈閉塞後の梗塞巣の増悪が報告されている¹⁹⁾。すなわち、nNOS と iNOS は脳虚血時に神経細胞傷害の増悪因子として働くことが示唆され、一方 eNOS 由来の NO は血管拡張作用、血小板機能抑制作用、白血球の内皮接着抑制作用によりおもに抗虚血因子として働き、脳虚血・再灌流時の微小循環障害を軽減することが期待される。

虚血性脳血管障害急性期での 脳微小循環障害に対する治療法

脳血管障害急性期の治療は、超急性期血栓溶解療法を除いた場合、微小循環障害を適切に治