

療することが要点となる<sup>31)</sup>。上述のように、脳梗塞急性期の微小循環障害には白血球、血小板、血管内皮細胞などの相互作用や活性化の果たす役割が重視されているが、現在行われている治療は血小板や凝固系に対する抗血栓療法が中心である<sup>14)</sup>。血小板活性化に対してはアスピリンやトロンボキサンA<sub>2</sub>合成酵素阻害薬（オザグレルナトリウム）が臨床で使用されており、トロンビンの選択的阻害薬としてはアルガトロバンがアテローム血栓性脳梗塞の発症48時間以内の症例に使用されている。抗血栓療法以外では、最近ラジカルスカベンジャーであるエダラボンの有用性が認められ、発症24時間以内のいずれのタイプの脳梗塞においても適応が認められている。実験的脳虚血モデルにおいても、ラジカルスカベンジャーのPEG-SODによるDPH改善効果が報告されており<sup>20)</sup>、エダラボンの効果には微小循環障害の改善も関与している可能性がある。

白血球の活性化に対しては、抗好中球抗体や抗ICAM-1抗体などの静脈内投与の試みが実施され、とくに虚血・再灌流後の微小循環障害進行の抑制にきわめて有効であることが明らかになってきており<sup>7)</sup>、臨床への応用が模索されている。

さらに近年、HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）の神経保護作用が注目されている。コレステロール低下作用とは独立しており、eNOS活性の上昇、炎症性サイトカインの産生抑制、抗酸化効果によるものと考えられている<sup>16)</sup>。実験的脳虚血の14日前からのスタチンの投与により脳梗塞巣縮小効果が報告され、その機序としてeNOS活性上昇の重要性が示唆されている。予防的投与により脳虚血に対する神経保護作用が得られる点は興味深く、今後臨床への応用が期待される。

### おわりに

以上、脳虚血時の微小循環障害に関与する因

子とその治療戦略について述べた。微小循環障害を改善すべくさまざまな試みが行われ、動物の脳虚血モデルでは着実にエビデンスが蓄積されつつある。今後、ヒトでの応用を経て確固たる治療法が確立することを期待してやまない。

### 文 献

- 1) Ames A *et al* : Cerebral ischemia II. The no-reflow phenomenon. *Am J Pathol* 52 : 437, 1968.
- 2) Kozlov VI *et al* : Microvascular stasis : structural and functional aspects. *In Microcirculatory Stasis in the Brain*, ed by Tomita M *et al*, p459, Elsevier Science Publishers BV, Tokyo, 1993.
- 3) 松本昌泰, 堀 正二 : 虚血性神経細胞死のメカニズムとその治療戦略. *内科* 79 : 604, 1997.
- 4) 岡田 靖 : 微小循環障害と脳保護. 「脳卒中学」山口武典 ほか編, 229頁, 医学書院, 東京, 1998.
- 5) del Zoppo GJ : Microvascular changes during cerebral ischemia and reperfusion. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 6 : 47, 1994.
- 6) Akopov S *et al* : Cerebrovascular reactivity : Role of endothelium/platelet/leukocyte interactions. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 8 : 11, 1996.
- 7) Härtl R *et al* : Experimental antileukocyte interventions in cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 16 : 1108, 1996.
- 8) 内山真一郎, 山崎昌子 : 血小板活性化. 「脳卒中学」山口武典 ほか編, 172頁, 医学書院, 東京, 1998.
- 9) Okada Y *et al* : Fibrin contributes to microvascular obstruction and parenchymal changes during early focal cerebral ischemia and reperfusion. *Stroke* 25 : 1847, 1994.
- 10) Heye N, Cervos-Navarro J : Microthrombemboli in acute infarcts. *Stroke* 27 : 431, 1996.
- 11) Thomas WS *et al* : Tissue factor contributes to microvascular defects after focal cerebral ischemia. *Stroke* 24 : 847, 1993.

- 12) 前野伸昭, 丸山征郎 : 血栓形成の分子メカニズム. 内科 79 : 618, 1997.
- 13) Kitagawa K *et al* : Deficiency of intercellular adhesion molecule 1 attenuates microcirculatory disturbance and infarction size in focal cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab 18 : 1336, 1998.
- 14) 棚橋紀夫 : 微小循環障害の細胞学的機序. 神経進歩 45 : 364, 2001.
- 15) Kinouchi H *et al* : Attenuation of focal cerebral ischemic injury in transgenic mice overexpressing Cu-Zn superoxide dismutase. Proc Natl Acad Sci USA 88 : 11158, 1991.
- 16) Vaughan CJ, Delanty N : Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. Stroke 30 : 1969, 1999.
- 17) Huang Z *et al* : Effects of cerebral ischemia in mice deficient in neuronal nitric oxide synthase. Science 265 : 1883, 1994.
- 18) Iadecola C *et al* : Delayed reduction of ischemic brain injury and neurological deficits in mice lacking the inducible nitric oxide synthase gene. J Neurosci 17 : 9157, 1997.
- 19) Huang Z *et al* : Enlarged infarcts in endothelial nitric oxide synthase knockout mice are attenuated by nitro-L-arginine. J Cereb Blood Flow Metab 16 : 981, 1996.
- 20) Kirsch JR *et al* : Polyethylene glycol-conjugated superoxide dismutase improves recovery of postischemic hypercapnic cerebral blood flow in piglets. Pediatr Res 34 : 530, 1993.

# 心房細動と脳卒中予防

広島大学大学院病態探究医科学  
脳神経内科（第三内科）

教授 松本昌泰  
講師 郡山達男

## 【要旨】

心原性脳塞栓症の最大の原因疾患である非弁膜症性心房細動（NVAF）からの脳卒中発症の予防には、抗凝固療法が特に有効である。今後、人口構造の高齢化の進行によりNVAF患者の増加するわが国にとって、本治療法の普及が急務である。

心房細動（AF）は脳卒中発症の独立した危険因子であることは、Framingham研究をはじめとした多くの臨床疫学的研究により確立されており、弁膜症性心疾患を合併する場合はコントロールに比較してその脳卒中発症の相対危険度が一七倍高く、非弁膜症性心

房細動（nonvalvular atrial fibrillation; NVAF）でも五倍の相対危険度の上昇が報告されており、罹病率こそ低いものの主要な脳卒中危険因子の中でも最も高い（表1）<sup>20</sup>。

このNVAFは、今日では心原性脳塞栓症の原因の中で過半数を占

## ▶ キーワード

非弁膜症性心房細動 (NVAF)  
ワルファリン  
アスピリン  
心原性脳塞栓症

める最も頻度の高い心疾患であり、加齢により、六〇歳未満の人口の二〇％以下から六〇歳以上の二

五％、八〇歳以上では六〇％以上と急激に増加することが知られており、高齢化の進行する先進諸国において大きな問題となっている。中でも、わが国の人口構造の高齢化はきわめて急速であり、NVAFを原因とする心原性脳塞栓症の増加が懸念されている。わが国の脳卒中研究に貴重なエビデンスを提供してきた久山町研究の結果では、一九六〇年代の第一集団から一九九〇年代の第三集

団にかけて、六五歳以上の高齢男性において脳梗塞に占める心原性脳塞栓症の比率が六％から二六％と急速に増加しつつあることが明らかになっている<sup>21</sup>。NVAF患者からの脳卒中発症のリスクは一樣ではなく、合併する危険因子の種類や有無により一〇年間での脳卒中発症リスクは一％から八〇％まで大きく異なるとされているが、平均では三〜五％/年とされている。心原性脳塞栓症は大梗塞を生じやすく、重篤な後遺症を残しやすい。さらに再発の頻度が高いために予後不良のことが多く、その予防が重要である。

予防対策には、①ワルファリンによる抗凝固療法、②アスピリンなどによる抗血小板療法、③除細動や抗不整脈薬による洞調律の回復、維持などがあり、③が心機能や自覚症状などを考慮すると最も理想的な治療法といえるが、除細動後のAF再発率は高く、多くの場合、抗凝固療法や抗血小板療法による治療に頼らなければならぬのが現状である。

以下には、欧米を中心に無作為

表1 Modifiable Risk Factors for Ischemic Stroke in the General Population \*

Factor	Prevalence, %	Relative Risk
Hypertension	25~40	3~5
Elevated total cholesterol level [>240mg/dl (6.21mmol/l)]	6~40	1.8~2.6
Smoking	25	1.5
Physical inactivity	25	2.7
Obesity	18	1.8~2.4
Asymptomatic carotid stenosis (>50%)	2~8	2
Alcohol consumption (>5 drinks/d)	2~5	1.6
Atrial fibrillation	1	5 (nonvalvular); 17 (valvular)

\* Factors arranged in order of population prevalence. (文献<sup>2)</sup>より引用)

表2 AF患者における脳卒中の予防に対する抗血栓療法(無作為化試験のメタ分析)

治療	試験数	対象者数	リスク減少率 % (95%信頼区間)	P
用量調節したワルファリン vs プラセボ	6	2900	62 (48~72%)	<0.001
アスピリン vs プラセボ	6	3119	22 (2~38%)	0.03
抗血小板薬 vs プラセボ	6	3337	24 (7~39%)	0.01
用量調節したワルファリン vs アスピリン	5	2837	36 (14~52%)	0.003
用量調節したワルファリン vs 低用量ワルファリン	3	893	38 (-20~68%)	NS
アスピリン vs 低用量ワルファリン	2	934	15 (-42~49%)	NS

(文献<sup>6)</sup>より引用)

化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) により得られた結果を参考に、高齢者に高頻度に見られる NVAF からの脳梗塞の一次・二次予防を中心に、最近の治療ガイドラインやその意義の解

説を試みる。一、抗血栓療法の予防効果 NVAF では、左心房、特に血液のうっ滞を来しやすい左心耳に形成されるフィブリンを主体とす

る血栓が剝離して、飛来した血栓が脳血管に詰まって心原性脳塞栓症を発症するメカニズムが最も多く、原則として抗凝固療法が第一選択となる。ただし、NVAF 患者は高齢者が多く、高血圧、糖尿病、高脂血症などの動脈硬化の危険因子を合併することが多く、脳

血栓症も併発しやすく、アスピリンなどの抗血小板薬の効果も期待される。

AF 患者における脳卒中の予防に対する抗凝固療法と抗血小板療法の効果に関する各種 RCT (AFASAK, BAATAF, CAFE, SPAF, SPINAF など) のメタ分析(表2)<sup>5)</sup>によれば、用量を調節したワルファリンにより脳卒中は六二%減少し、絶対的低減率は一次予防で二・七%/年、二次予防で八・四%/年であった。ワルファリン療法により、重大な頭蓋外出血は絶対的増加率〇・三%/年とわずかに増加していた。一方、アスピリンにより脳卒中は二二%有意に減少し、絶対的低減率は一次予防で一・五%/年、二次予防で二・五%/年であった。

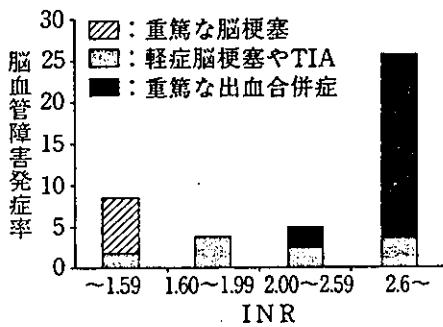
用量を調節したワルファリンはアスピリンより三六%効果が上回っており、AF 患者における脳卒中の発症は用量を調節したワルファリンとアスピリンのいずれによっても減少するが、ワルファリンはアスピリンに比較してさらに有効であることが明らかとされている。

表3 AF患者における脳卒中発症のリスクと発症予防の治療勧告

カテゴリー	脳卒中の年間発症率	発症予防の治療勧告
年齢<65歳, 危険因子(-)	1.0%	アスピリン
年齢<65歳, 危険因子(+)*	4.9%	ワルファリン (目標INR 2.5; 治療域 INR 2.0~3.0)
年齢が65~75歳, 危険因子(-)	4.3%	アスピリンまたはワルファリン
年齢が65~75歳, 危険因子(+)	5.7%	ワルファリン (目標INR 2.5; 治療域 INR 2.0~3.0)
年齢>75歳, 危険因子(-)	3.5%	ワルファリン
年齢>75歳, 危険因子(+)	8.1%	(目標INR 2.5; 治療域 INR 2.0~3.0)

\* AF患者における脳卒中の危険因子：高血圧，糖尿病，左心室機能不全，心臓弁膜症，TIAまたは脳卒中の既往，全身性塞栓症，人工弁置換術（より高い目標INRの設定が必要な可能性がある）。  
(文献<sup>10)</sup>より引用)

図1 INRごとの脳血管障害発症率 (/100人・年)



(文献<sup>12)</sup>より引用改変)

そこで、低用量ワルファリン群（治療域INR1.5~2.5）と常用量ワルファリン群（治療域INR2.0~3.0）の効果がYamaguchiよりRCTで比較検討された。そ

の結果、脳梗塞の再発率は両群間に有意差のない状態で、重篤な出血はすべて常用量群でみられ、低用量群では発現しなかったことから、安全監視委員会の勧告によりRCTは中断された。重篤な出血性合併症を発症したのはすべて高齢者（67~77歳、平均74歳）であり、常用量ワルファリン療法（治療域INR2.0~3.0）では出血性合併症を起こしやすいことから、低用量のワルファリン療法（治療域INR1.5~2.5）が安全であると報告されている<sup>13</sup>。

これらの結果から、NVAFからの脳塞栓症の発症予防においてINR2.0~3.0のワルファリンのコントロールが推奨されている<sup>10</sup>。

また、NVAFにおいて脳卒中発症のリスクは脳塞栓症発症の各種ものであり、このINR2.5~4.0の治療域は日本人の高齢脳梗塞患者では高すぎることが危惧されていた。

これに引き続いて、ワルファリンの至適治療域を明らかにする検討<sup>14</sup>では、重篤な虚血性脳卒中や全身性塞栓症はINR1.6未満で認められ、重篤な出血合併症はINR2.6を超えると急激な増加がみられた（図1）。また、重篤な虚血性脳卒中や出血合併症がみられた症例は高齢者に多かった。

服用中の脳梗塞はPT-INR (PT: AF患者においてワルファリン

プロトロンビン時間、prothrombin time; INR: 国際標準化比、international normalized ratio) 2.0以下で多くみられ、重篤な出血合併症はINR3.0以上で多くみられたと報告されている<sup>10</sup>。

危険因子の有無により大きく異なることから、危険因子を考慮した治療法の選択が勧められている（表3）<sup>10</sup>。

二、心原性脳塞栓症の再発予防における低用量ワルファリン療法

六が適当と考えられ、INR二・六を超えないことが望ましいと思われる。

### 三、AVD患者における 心原性および非心原 性脳卒中

前述のごとく、AF患者においては確かに心原性脳塞栓症のリスクが高いが、一部の虚血性脳卒中は非心原性脳塞栓症(心原性脳塞栓症以外)である。特にNVAF患者では、高血圧、糖尿病、高脂血症といった動脈硬化の危険因子を有する高齢患者が多いため、脳血栓症も併発しやすい。NVAFに偶発した脳血栓症であればアスピリンによる予防効果が期待できる。そこで、AF患者に発症した脳卒中の臨床病型や発症機序を評価し、抗血栓療法の効果を検討された<sup>3)</sup>。その結果、AVD患者にみられる大部分の虚血性脳卒中は心原性であり、この心原性脳卒中は用量調節ワルファリン療法により著明に減少し、アスピリンは原則的には非心原性脳卒中を減少させることが示された。

またAVDを有する患者では、ワルファリンは心原性脳塞栓症の再発予防についてはアスピリンに優るが、ラクナ梗塞の再発予防にはアスピリンに優らないと報告されている<sup>3)</sup>。

これらのことから、AVDを有する脳卒中患者の再発予防の目的で抗凝固療法を選択する際には、脳卒中の臨床病型を考慮する必要が指摘されている。

### 四、エビデンスを实地 臨床にどう活かすか

以上のごとく、NVAFからの心原性脳塞栓症の予防については抗凝固療法の有用性が確立されており、リスクレベルに応じた治療指針が示されているが、多くのRCTが実施された欧米ですら、その普及は十分ではないことが報告されている<sup>2)</sup>。特に、高齢者のNVAFではコンプライアンスの悪さや、転倒しやすく慢性硬膜下血腫などの重篤な出血性合併症を来しやすいのではなどの恐れや、きめ細かいワルファリンコントロールの煩雑さなどのために医師が

消極的になっている、などが原因ではないかと推測されている<sup>2)</sup>。

このため、ワルファリンの効果を相殺するような出血性合併症を起こす転倒の頻度は年間二九五回以上転ぶ場合であり、少々の転倒は憂慮に値しない<sup>2)</sup>などの具体的な数値を挙げ、根拠のない恐れのみを払拭し、抗凝固療法のコントロールを専門とする外来(anticoagulation management service; AMS)の設立によるサポートを展開するなどにより、抗凝固療法の普及を図る試みなどがなされている<sup>17)</sup>。

### おわりに

非心原性虚血性脳卒中に対する抗血小板療法や心原性脳塞栓症に対する抗凝固療法の有用性は多くのRCTにより確立されてきた。しかし、最も有効な脳卒中予防法である抗凝固療法の普及はなお十分であり、それは本邦でのRCTがほとんどない、ワルファリンの副作用への懸念等が大きいと思われる。

しかしながら今後、臨床病型や

発症機序に応じた抗血小板療法あるいは抗凝固療法の有効性を比較検討する臨床試験のエビデンスをもとに、病態に応じた適切な抗血栓療法が確立されることにより、虚血性脳卒中の予防における抗血栓療法の有効率がさらに高まることが期待される。

### 【文 献】

- 1) Wolf PA, et al: Stroke 22: 983, 1991. 2) Straus SE, et al: JAMA 288: 1388, 2002. 3) 藤島正敏: Progress in Medicine 21: 1225, 2001.
- 4) Miller VT, et al: Neurology 43: 32, 1993. 5) Hart RG, et al: Ann Intern Med 131: 492, 1999. 6) Hart RG, Halperin JL: Stroke 32: 803, 2001. 7) Hylek EM, et al: N Engl J Med 335: 540, 1996. 8) Hylek EM, Singer DE: Ann Intern Med 120: 897, 1994. 9) Wolf PA, et al: Stroke 30: 1991, 1999. 10) Goldstein LB, et al: Stroke 32: 280, 2001. 11) Yamaguchi T: Stroke 31: 817, 2000. 12) Yasaka M, et al: Intern Med 40: 1183, 2001. 13) Hart RG, et al: Cerebrovasc Dis 10: 39, 2000. 14) Evans A, et al: Stroke 32: 2828, 2001. 15) Monette J, et al: J Am Geriatr Soc 45: 1060, 1997. 16) Manson-Hing M, et al: Arch Intern Med 159: 677, 1999. 17) Straus SE, et al: JAMA 288: 1396, 2002.

神経細胞が虚血に陥ると、血流の途絶により酸素やグルコースの供給が絶たれ、細胞内エネルギー不全がおこる。このような状況下では虚血の多寡や持続時間に応じて脳実質を構成するおのこの細胞(神経細胞・グリア細胞・血管内皮細胞・白血球など)において様々な遺伝子が発現し、細胞の生存や修復に関わり神経保護作用を持つ遺伝子群のみならず、逆に細胞を能動的に死に導く遺伝子群も発現する。虚血により誘導されてくるこれらの遺伝子産物は、一般の蛋白合成が抑制されている時に選択的に誘導される蛋白であり、脳虚血病態の進展はこれらの蛋白による相反する生存シグナルと死のシグナルのバランスに依存している。また、遺伝子発現は一般に mRNA レベルの発現をさすが、脳虚血において細胞内で実際に機能するのは mRNA から翻訳された遺伝子産物であり、蛋白レベルでの発現がより重要である。本稿では、脳虚血における遺伝子発現について、各種の実験的脳虚血モデルにおいて分子生物学的手法を用いた検討から得られた知見をもとに概説する。

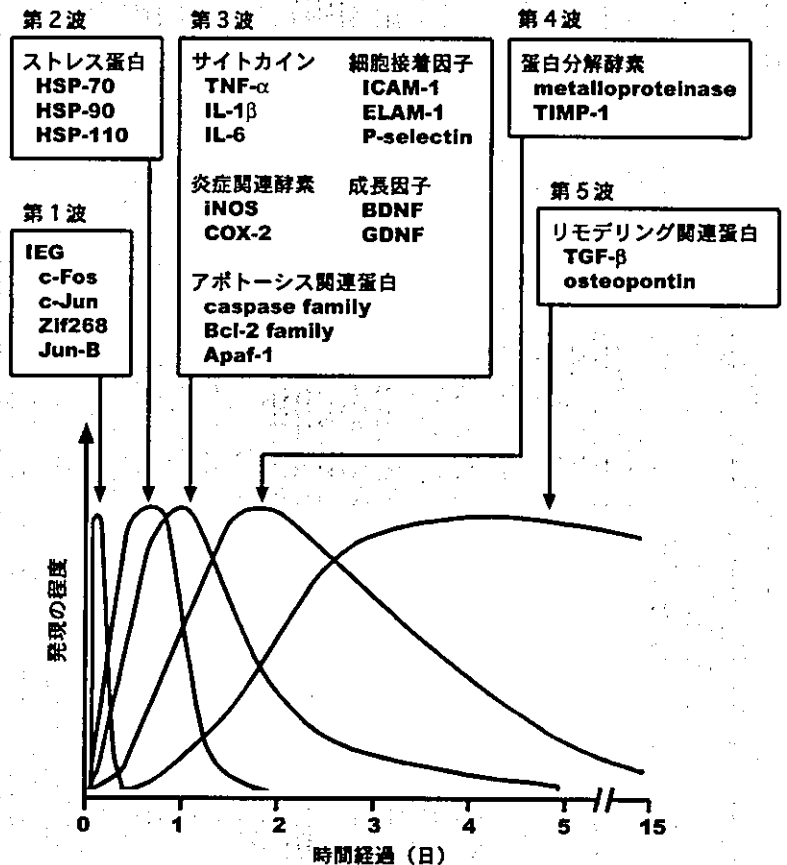
局所脳虚血では、重度の虚血になる中心部分では全ての細胞が速やかに壊死(ネクロシス)に陥り、新たな遺伝子発現は認められないが、周辺部(ペナンプラ)や非虚血領域では、構成する細胞ごとに遺伝子の発現がみられる。遺伝子発現には時間経過に従っていくつかの波があり、Barone と Feuerstein<sup>1)</sup>は 5 波に分類している(図)。

脳虚血後の遺伝子発現の第 1 の波は転写因子群の遺伝子発現であり、最も早期に認められることから immediate early gene(IEG)と呼ばれる。IEG には leucine zipper 蛋白の c-Fos, c-Jun, ATF 2/CREB 2 や、zinc finger 蛋白の Egr 1/Krox 24/Zif 268, Egr 2/Krox 20, Nurr 77/NGFI-B などの遺伝子が含まれ、虚血後 30 分に出現し 3~4 時間後にピークに達する。これらの転写因子は脳虚血の超初期において様々な遺伝子の発現制御を行う。

遺伝子発現の第 2 の波は、第 1 波より少し遅れて虚血後 1~2 時間以内に出現し、1~2 日目までみられる HSP(heat shock protein)などの様々なストレス蛋白の発現である。ストレス蛋白は、細胞内で機能する種々の蛋白の障害を阻止、修復することにより神経保護的に機能しており、脳虚血では HSP 70 ファミリー(HSP 70, HSC 70, GRP 78 など)、HSP 90 ファミリー(HSP 90, GRP 94 など)、HSP 110 ファミリー(HSP 110, IRP 94 など)<sup>2)</sup>や、さらに ubiquitin, ORP 150<sup>3)</sup>などが発現する。

第 3 の波は虚血後の炎症反応に関与するサイトカインと炎症関連酵素、細胞接着因子、アポトーシス関連蛋白、神経栄養因子の発現である。発現する細胞や時期に違いはあるが、第 3 波は虚血 1 時間後頃から出現し、12 時間後を中心にピークに達し、2~5 日目までみられる<sup>1)</sup>。脳虚血では活性化ミクログリアやアストロサイトにおいて炎症性サイトカインである IL-1 $\beta$ ,

1200



ラットの中大脳動脈閉塞後にみられる経時的な遺伝子発現の変化(Barone と Feuerstein<sup>1)</sup>より)

TNF- $\alpha$ , IL-6 の発現がみられ、その発現領域は虚血領域のみならず対側大脳までおよび、特にペナンプラで顕著である。IL-1 $\beta$  は神経傷害的、IL-6 は保護的に働き、TNF- $\alpha$  は両方の働きを示す。他にも様々なサイトカインの発現がみられ、脳虚血ではサイトカインクロストークによる応答現象が生じる<sup>4)</sup>。また、炎症関連酵素の iNOS や COX-2 も同時に誘導され、これらは組織傷害をおこす脳内における主要なフリーラジカル源の一つと考えられている。フリーラジカル消去薬であるエダラボン、エブセレンは優れた脳梗塞障害軽減効果を示し、脳保護薬として有望視されている<sup>5)</sup>。さらに、細胞接着因子である P-selectin, E-selectin, ICAM-1 などの発現がみられ、白血球の血管内皮への弱い接着に関与する P-selectin は、血栓形成の初期の段階で E-selectin, ICAM-1 とともに血小板、白血球、血管内皮の接着と凝固機構や脳虚血病態の進展に関与している。また、アポトーシスに関連する caspase ファミリー(caspase-1, caspase-3, caspase-9), Bcl-2 ファミリー(Bcl-2, Bcl-xL, Bad, Bax, Bid), Apaf-1, p53, Gadd 45, IAP ファミリーの発現がみられる。このようにアポトーシス促進因子と阻害因子の双方の発現が同時期にみられ、そのバランスによって細胞の

# 遺伝子発現

山下 拓史 広島大学/大学院病態探究医科学  
やました ひろし 脳神経内科(第3内科)

松本 昌泰 同 教授  
まつもと まさやす

## 脳虚血で誘導される遺伝子産物

### immediate early gene (IEG)

leucine zipper 蛋白: c-Fos, Fos-B, c-Jun, Jun-B, Jun-D, c-Myc, ATF 2/CREB 2

zinc finger 蛋白: Egr 1/Krox 24/Zif 268/NGFI-A, Egr 2/Krox 20, Egr 3, Egr 4/NGFI-C, Nur 77/NGFI-B, Nurr 1/NR 4 A 2

### ストレス蛋白

HSP 70 family: HSP 70 (heat shock protein 70 kDa), HSC 70 (heat shock cognate protein 70 kDa), GRP 78 (78 kDa glucose-regulated protein) など

HSP 90 family: HSP 90, GRP 94 (94 kDa glucose-regulated protein) など

HSP 110 family: HSP 110, IRP 94 (ischemia responsive protein 94 kDa), OSP 94 (osmotic stress protein 94 kDa)/APG-1

その他: HSP 32/HO-1 (hem oxygenase-1), HSP 27/ $\alpha$ -crystallin, ORP 150 (150 kDa oxygen-regulated protein), ubiquitin など

### サイトカイン

IL-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ ), IL-1ra, IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$  (interferone- $\gamma$ ), TNF- $\alpha$  (tissue necrotizing factor- $\alpha$ ), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), IP-10 (interferon inducible protein 10) など

### 細胞接着因子

E-selectin, P-selectin, MAC-1, LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen type 1), ELAM-1 (endothelial leukocyte adhesion molecule 1), ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) など

### 神経栄養因子

NGF (nerve growth factor), BDNF (brain derived nerve growth factor), GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor), bFGF (basic fibroblast growth factor), VEGF (vascular endothelial growth factor), CNTF (ciliary neurotrophic factor), HGF (hepatocyte growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor), IGF-II (insulin-like growth factor-II) など

### 炎症関連酵素

iNOS (inducible NO synthase), COX-2 (cyclooxygenase-2) など

### アポトーシス関連蛋白

caspase-1 family: caspase-1, caspase-3, caspase-9

Bcl-2 family: Bcl-2, Bcl-xL, Bad, Bax, Bid

IAP (inhibitor of apoptosis protein) family: NAIP (neuronal apoptosis inhibitory protein), XIAP (X-linked IAP), IAP-1, IAP-2

Apaf-1, p 53, Gadd 45, PCNA (proliferating cell nuclear antigen) など

### 蛋白分解酵素, その内因性阻害物質

metalloproteinase, TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1) など

### リモデリングに関連した蛋白

TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ), osteopontin

運命が決定される。さらに、神経栄養因子の NGF, BDNF, CNTF や、成長因子である bFGF, VEGF, GDNF など誘導される。これらは神経保護的に働くと考えられており、現在遺伝子治療への実験的応用が試みられている。

第4波は蛋白分解酵素である metalloproteinase やその内因性インヒビターである TIMP-1 などの発現であり、2日目にピークに達する。これらは脳梗塞後の炎症細胞浸潤や、それによって起こる二次的な組織傷害に関連している<sup>1)</sup>。

第5波は TGF- $\beta$  や osteopontin など組織リモデリングに関連する遺伝子の発現である。これらは3日目以降にピークに達し、最も遅くまで発現は持続し、脳梗塞後の組織障害の修復にはたらく<sup>1)</sup>。

以上、脳虚血性障害における遺伝子発現について述べたが、脳虚血で誘導される遺伝子産物の一覧を表に示す。近年では DNA マイクロアレイを用いて虚血時に発現する数千種類の遺伝子を同時にかつ網羅的に解析する試みも行われている<sup>5)</sup>。脳虚血における神経細胞死のメカニズムは急速に解明されつつあり、今後ますます多くの遺伝子の関与が明らかにされるであろう。また、最近、脳虚血により海馬において Musashi-1 を発現

した neural stem/progenitor cells が活性化し、neurogenesis が盛んにおきていることが明らかとなった<sup>6,7)</sup>。ポストゲノム時代の今日では、臨床病態を視野に入れて治療への応用に焦点を絞った遺伝子発現の解析が今後さらに求められていくものと考えられる。

## 文献

- 1) Barone FC, Feuerstein GZ. Inflammatory mediators and stroke: New opportunities for novel therapeutics. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 819-34.
- 2) Yagita Y, Kitagawa K, Ohtsuki T, et al. Induction of the HSP 110/105 family in the rat hippocampus in cerebral ischemia and ischemic tolerance. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21: 811-9.
- 3) Tamatani M, Matsuyama T, Yamaguchi A, et al. ORP 150 protects against hypoxia/ischemia-induced neuronal death. *Nat Med* 2001; 7: 317-23.
- 4) 松本昌泰. 脳虚血の細胞障害. *内科* 2001; 88: 152-4.
- 5) 石川統一, 浅井 聡. GeneChip による虚血モデルのゲノム発現解析. *医学のあゆみ* 2001; 196: 423-4.
- 6) Yagita Y, Kitagawa K, Ohtsuki T, et al. Neurogenesis by progenitor cells in the ischemic adult rat hippocampus. *Stroke* 2001; 32: 1890-6.
- 7) Takasawa K, Kitagawa K, Yagita Y, et al. Increased proliferation of neural progenitor cells but reduced survival of newborn cells in the contralateral hippocampus after focal cerebral ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 299-307.

1201



## 低輝度頸動脈プラークは将来の脳卒中発症を予測する

越智一秀, 郡山達男, 松本昌泰

OCHI Kazuhide, KOHRIYAMA Tatsuo, MATSUMOTO Masayasu  
広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科 (第三内科)Gronholdt ML *et al* : Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation*  
104 : 68-73, 2001**背景/目的**

高度の頸動脈狭窄を有し症候性脳血管障害の既往のある患者に対しては、1例の脳卒中発症を予防するために7件以上の予防的頸動脈内膜剥離術(CEA)が必要とされ、無症候性の患者に対しては20件以上の手術が必要となる<sup>1)</sup>。75%未満の頸動脈狭窄に関連する脳血管イベントはatheroembolicなものが多いため、非侵襲的にruptureを起こしやすいプラークを検出し、選択的に手術をおこなえば手術成績が向上することが予測される。超音波検査上の低輝度のプラークはlipid rich coreをもつといわれ、B-mode上の低輝度プラークは神経学的イベントと関連すると報告<sup>2)</sup>されている。今回は症候性患者と無症候性患者に分けて50%以上の頸動脈狭窄を呈する低輝度プラークが脳卒中の発症に関連するかどうかのprospectiveな検討をおこなった。

**方法**

1994年から1996年までのあいだにCopenhagen University Hospitalにて頸動脈超音波検査を施行した1,556例から、頸動脈に50%以上の狭窄をもつ連続246例を対象とした。以前に狭窄と同側半球の脳卒中、TIA、または一過性黒内障(AF)を生じた既往のある症例を症候性群(135例)とし、狭窄はあるがこれらの既往のないものを無症候性群(111例)とした。両側内頸動脈閉塞、神経症状が重篤なもの、致死的な悪性腫瘍、重度痴呆、CEAのフォローアップ目的のものは除外した。

S-VHSにて記録した頸動脈超音波画像を取り込み、Windows用Image-Pro Plus ver.1.2.01を用いて、プラーク、血液、血管外膜の輪郭を描画し、内部のピクセルよりmedian gray-scale valueを計算し、血液が0、血管外膜が190になるよう線形補正をおこなった。プラークの輝度は74未満を低輝度、74以上を高輝度とした。Doppler上、収縮期流速が120cm/sec以上を50%以上狭窄とし、拡張期流速が135cm/sec以上を80%以上狭窄とした<sup>3)</sup>。

6ヵ月ごとの診察もしくは電話による聞き取り調査をおこない、1次エンドポイントを同側脳梗塞発症、2次エンドポイントを同側TIA/AFの発症、3次エンドポイントを心血管イベントと死亡として解析した。

**結果**

平均4.4年間(3.0~5.8)で、同側脳梗塞44人、同側TIA/AF35人、心血管イベント36人、死亡64人を生じた。17人にCEAが施行された。全体としては低輝度群のほうが高輝度群より有意に狭窄と同側の脳梗塞を生じた(log-rank  $P=0.02$ )が、内訳では症候性群では有意(log-rank  $P=0.005$ , 4.4年間で29% vs. 12%)で、無症候性群では有意差はなかった( $P=0.85$ )。年齢補正回帰分析では、症候性群の患者で、高輝度群に対する低輝度群のリスクは3.1倍(95%CI, 1.3-7.3)であった。

80~99%狭窄は50~79%狭窄より同側脳梗塞発症頻度が高い傾向にあった(有意差なし)。プラーク輝度と狭窄率はいずれも、同側のTIA/AF、心血管イベント、死亡率との関連は認めなかった。

症候性群において、高輝度50~79%狭窄に対する、高輝度80~99%狭窄、低輝度50~79%狭窄、低輝度80~99%狭窄の患者の相対危険度はそれぞれ3.1, 4.2,

表① 頸動脈プラーク輝度と狭窄度の同側脳梗塞に与える相対危険率

患者	輝度	狭窄度 %	患者数 n	相対危険率 (95% CI)	4.4年間の 絶対危険率, %	絶対危険率の 増加率, %
全体 (n=246)	高輝度	50~79	77	1	12	
	高輝度	80~99	31	1.1 (0.3~3.6)	13	1
	低輝度	50~79	96	1.7 (0.8~3.8)	20	8
無症候性 (n=111)	低輝度	80~99	42	3.1 (1.3~7.4)	29	17
	高輝度	50~79	38	1	16	
	高輝度	80~99	10	0	0	-16
症候性 (n=135)	低輝度	50~79	43	0.6 (0.2~1.8)	12	-4
	低輝度	80~99	20	1.4 (0.4~4.9)	20	4
	高輝度	50~79	39	1	8	
	高輝度	80~99	21	3.1 (0.7~14)	19	11
	低輝度	50~79	53	4.2 (1.2~15)	26	18
	低輝度	80~99	22	7.9 (2.1~30)	36	28

相対危険率は年齢補正 Cox 回帰分析による。低輝度は gray scale median < 74, 高輝度は gray scale median ≥ 74

7.9で絶対危険増加率は11%, 18%, 28%であった。無症候性群においてはリスクの増加はみられなかった。

### 考察

症候性群において、客観的に評価された低輝度プラークが高輝度プラークに対して同側の脳梗塞発症危険率が3.1倍であった。とくに低輝度の80~99%狭窄については高輝度50~79%狭窄と比較して約8倍のリスクがある。以前より50%以上の狭窄をもつ症例へのCEAの有用性は確立されているが、今回の客観的プラーク輝度評価は脳卒中発症リスクの評価において、部分的ではあるが有用であるものと思われる。狭窄をもつ症候性の患者に対して、今回のコンピュータを用いた輝度評価を追加することで、より適切なCEA施行症例の選択に役立つものと思われる。

### コメント

頸動脈超音波検査における低輝度プラークの脳卒中発症リスクについては近年多くの報告がなされている。無症候の4,886人を対象とした研究<sup>2)</sup>で低輝度プラークの相対危険度は2.5 (95% CI, 1.4-4.5)、他のリスクファクターで補正すると1.7 (P=0.015)と有意に高いリスクをもつとされる。同研究での50%以上の狭窄の相対危険度は2.3 (P=0.004)である。また、別の報告<sup>4)</sup>では約19%の症例で狭窄度の増悪が生じ、低輝度プラークによる狭窄は有意に進行しやすく (P=0.02)、神経学的イベントを生じやすい (P=0.01)としている。本研究においては無症候性群でのリスクが有意でなかったが、全体の症例数が少ないためである可能性がある。低輝度プラークの評価については現在のところ主観的な半定量的評価が一般に用いられている。冒頭で

も述べられているように、脳卒中予防のためのCEAは有益ではあるものの全体では効率が悪く、術中の合併症の危険もある。本研究の手法がさらに進歩すれば、プラーク局所の更なる詳細な情報が得られ、CEA適応症例のより適切な選別が可能になると期待される。なお、本研究では狭窄度の評価にDoppler上の血流速を用いているが、一般的ではなく、CEAの適応決定に際してよく用いられているNASCET<sup>5)</sup>やECST<sup>6)</sup>での狭窄度評価法を用いておれば、より対応づけが明確になったものと思われる。

### 文献

- 1) Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 273: 1421-1428, 1995
- 2) Polak JF *et al*: Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 68 years older: Cardiovascular Health Study. *Radiology* 208: 649-654, 1998.
- 3) Sillesen H *et al*: Ultralyd farve-Dopplerundersøgels eaf arteria carotis: prospektiv sammenligning med arteriografi. *Ugeskr Laeger* 156: 7035-7038, 1994
- 4) Liapis CD *et al*: Carotid stenosis: factors affecting symptomatology. *Stroke* 32: 2782-2786, 2001
- 5) Barnett HJM *et al*: Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 339: 1415-1425, 1998
- 6) European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 351: 1379-1387, 1998

特集/降圧薬の正しい使い方

特殊な病態における降圧薬の使い方

脳血管障害・痴呆

松本昌泰

はじめに

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、我国では高血圧の標的臓器障害の中でも脳血管障害の頻度が最も高い。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本邦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、米国では世界に先駆けて脳卒中予防ガイドラインを作成、発表しているが<sup>1)2)</sup>、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。

また、高齢高血圧患者では無症候性脳血管障害を合併する頻度も多く、脳卒中や脳血管性痴呆の予備軍としても注目されている。さらに、最近欧米で実施された高齢高血圧患者を対象とした大規模臨床試験では降圧療法により脳卒中のみならず脳血管性痴呆やアルツハイマー型痴呆の発症をも抑制しうる可能性が示唆されており注目を集めている。

本稿では、まず脳血管障害の主な病型と高血圧との関係を整理し、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解説するとともに、降圧療法による痴呆発症抑制の可能性についても論じる。

I. 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。以下には、米国 NINDS による脳血管障害の分類<sup>3)</sup>にそって、その高血圧との関連を論ずる。

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<sup>4)</sup>。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)で初めて診断名として登場している。ただし、本邦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、高血圧との関連で最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。無症候性脳梗塞の殆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小血管病(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10分以内に症状が完全消失し、長くても1時間以内に良くな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塞栓として脳動脈を一過性に閉塞し、発症する(微小塞栓機序)。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時に、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

広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科(第三内科)教授

に大血管病 (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本邦では、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索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殆ど無いことに留意を要する。

### 5. 高血圧性脳症

脳循環の自動調節能(図1)の上限値(break-

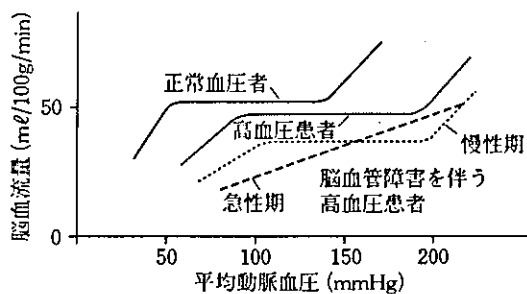


図1 脳血流量の自動調節能の変化(文献5より引用)

rough 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、痙攣などを来す状態をいう。適切な治療が実施されない場合は脳出血や昏睡状態を来し、死に至る場合もある。その病態の詳細はなお充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、血液・脳関門(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<sup>9)</sup>。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捉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、breakthrough point が他領域に比し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、わが国で高頻度に見られる脳血管性痴呆の診断には California AD/DC による診断基準<sup>7)</sup>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、これらの内、本邦では大脳皮質の多発性梗塞による多発梗塞性痴呆は少なく、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。多発梗塞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見られる。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 leukoariosis を認めないことで Binswanger 型痴呆と区別される。small vessel disease with dementia は高血圧との関わりが大きく、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。

## II. 脳卒中および痴呆発症の予防と降圧療法

脳卒中の発症が高血圧治療により抑制できることは、既に各種の大規模臨床試験により確認されている<sup>9)</sup>。主に成壮年者軽・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10mmHg, 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12~14mmHg, 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%減少させ得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1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<sup>9)</sup>では、長時間作用型の 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、特に脳卒中予防に関しては従来の降圧薬に比し 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特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 HOPE 試験<sup>10)</sup>, LIFE 試験<sup>11)</sup>, SCOPE 試験<sup>12)</sup> などの結果によれば ACE 阻害薬や AII 受容体拮抗薬には有意な脳卒中発症抑制効果が示されており、脳卒中抑制におけるクラス効果はレニンアンジオテンシン系阻害薬についてもエビデンスの集積により明らかになると思われる。

また、欧米における各種の追跡観察研究<sup>13)-15)</sup>の結果から、高血圧が痴呆発症の危険因子とされ、降圧療法による痴呆発症抑制効果が以前より期待されていた。事実、高齢者高血圧患者を対象として利尿薬やβ遮断薬を用いた大規模臨床試験 (SHEP 試験<sup>16)</sup>, MRC 試験<sup>17)</sup> など) により降圧による痴呆発症抑制に関する検討も実施されたが、これらの降圧薬による痴呆発症抑制効果は証明されるには至らなかった。しかしながら、その後実施された Ca 拮抗薬を用いた Syst-Eur 試験<sup>18)</sup> (図3) や最近の ACE 阻害薬, AII 受容体拮抗薬などを用いた臨床試験 (HOPE 試験, SCOPE 試験など) では脳卒中発症の有無にかかわらず認知機能障害の発現や進展を有意に抑制する効果も報告されており、脳血管障害や痴呆症の激増が予想されている高齢化社会において、極めて有用な降圧薬になるものと思われる。

## III. 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

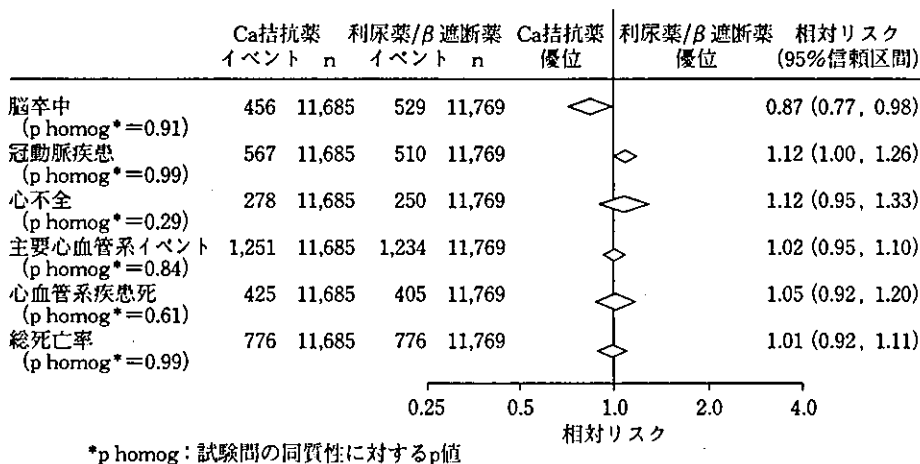


図 2 Ca 拮抗薬と利尿薬/β遮断薬の比較 (INSIGHT, NICS-EH, STOP-2, NORDIL, VHAS) (文献9より引用)

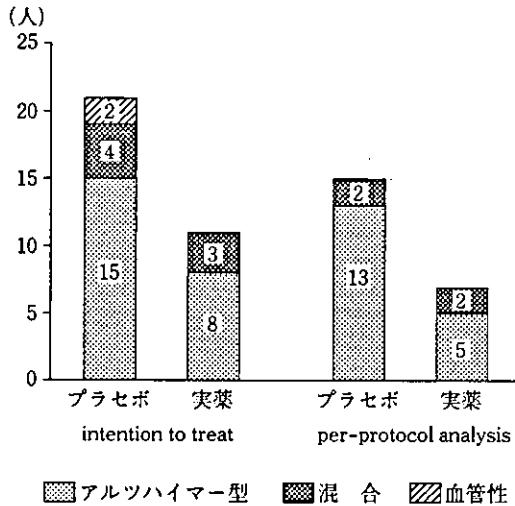


図3 痴呆症のタイプ別発生数 (文献18より引用)

問わず血圧上昇を来すことが多いが、その殆どが1～2週で発症前のレベルまで自然下降する<sup>19)</sup>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、脳卒中発症にともな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関わるとされており、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図る必要がある。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来し易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160～180mmHgを目標に治療前値の80%程度までの降圧を図ることが望ましい<sup>20)</sup>。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220mmHgあるいは平均動脈血圧で130mmHg以上の状態が続く時には降圧を考慮する必要がある<sup>21)22)</sup>。さらに、Brain Attack(脳発作)として発症3から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(180/105mmHg以下)が必要とされており、表1に米国AHAによる血圧管理のガイドライン<sup>22)23)</sup>を参考とした治療指針<sup>24)</sup>を提示する。

#### IV. 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し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如何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

表1 脳梗塞急性期の血圧治療のガイドライン (橋本, 岡田, 峰松による)(文献24より引用)

#### 降圧基準と使用薬剤

- ①拡張期血圧140mmHg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
- ②収縮期血圧220mmHg以上, または拡張期血圧121～140mmHg, または平均血圧130mmHg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
- ③収縮期血圧185～220mmHg, または拡張期血圧105～120mmHgの場合では, 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)
- ④収縮期血圧185mmHg以下, かつ拡張期血圧105mmHg以下の場合には原則として降圧しない

#### 降圧目標

- ①合併症がなければ収縮期血圧185～220mmHg/拡張期血圧105～120mmHg
- 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185mmHg以下, かつ拡張期血圧105mmHg以下
- ③血栓溶解療法中と投与後24時間:収縮期血圧180mmHg以下, かつ拡張期血圧105mmHg以下

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、その結果は必ずしも一致していなかった<sup>25)26)</sup>。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充分にはなされてこなかったことが関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<sup>27)</sup>、降圧の意義も病型ごとに異なるものと予想される<sup>28)</sup>。事実、Irieら<sup>29)</sup>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。しかしながら、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殆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<sup>30)</sup>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、著者らを含む我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<sup>31)</sup>の結果はきわめてインパクトの強いものと言える。すなわち、1次評価項

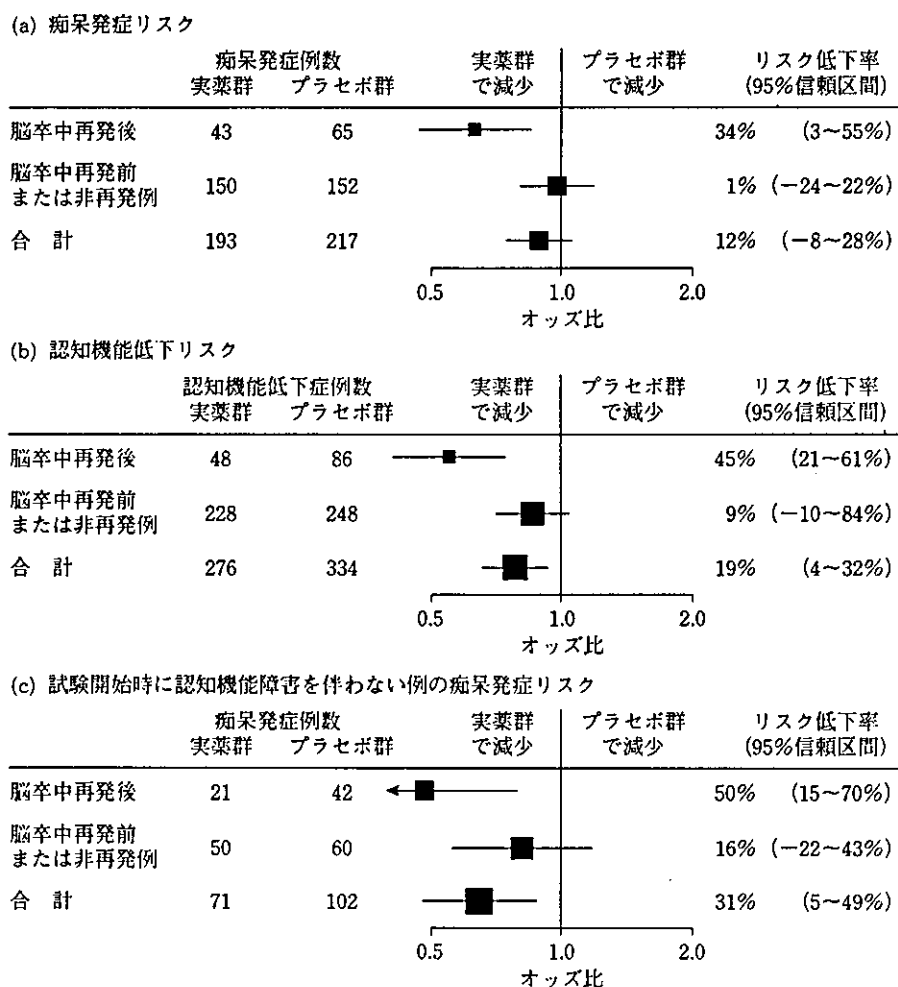


図 4 PROGRESS サブ解析の主な結果 (文献32より引用)

目である脳卒中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し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、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 障害の発現頻度や、試験開始時に認知機能障害を伴わない例の痴呆発症は脳卒中再発の有無にかかわらず有意に抑えられることが示されている (図4)。さらに、PROGRESS 試験ではエントリー時の147/86mmHg からペリンドプリルや降圧利尿薬であるインダパミドの追加投与により血圧を138/82mmHg 程度に持続的に降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。ただし、個々の降圧薬の特徴を把握し<sup>33)34)</sup>、個々の患者の血圧日内変動<sup>35)36)</sup>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<sup>9)33)36)</sup>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) National Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad Hoc Committee: Stroke, 21: 637-676, 1990.
- 4) 小林祥泰ほか編: 変貌する脳卒中. メディカルレビュー社, 1998.
- 5) 松本昌泰: 血圧, 4: 61-66, 1997.
- 6) Vaughan, C.J. and Delanty, N.: Lancet, 356: 411-417, 2000.
- 7) Chui, H.C. et al.: Neurology, 42: 473-480, 1992.
- 8) 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, 東京, 2000.
- 9) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Lancet, 356: 1955-1964, 2000.
- 10) Bosch, J. et al.: BMJ, 324: 699, 2002.
- 11) Dahlof, B. et al.: Lancet, 359: 995-1003, 2002.
- 12) Forrette, F. et al.: 19th ISH (プラハ), 2002.
- 13) Kilander, L. et al.: Hypertension, 31: 780, 1998.
- 14) Glynn, R.J. et al.: JAMA, 281: 438, 1999.
- 15) Tzourio, C. et al.: Neurology, 53: 1948, 1999.
- 16) Applegate, W.B. et al.: Arch Intern Med, 154: 2154, 1994.

- 17) Prince, M.J. et al.: Arch Intern Med, 154: 2154, 1994.
  - 18) Forrette, F. et al.: Lancet, 352: 1347, 1998.
  - 19) Wallace, J.D., Levy, L.L.: JAMA, 246: 2177, 1981.
  - 20) ト蔵浩和, 小林祥泰: Modern Physician, 21: 947, 2001.
  - 21) Powers, W.S.: Neurology, 43: 461, 1993.
  - 22) Adams, H.P. Jr, et al.: Stroke, 25: 1901, 1994.
  - 23) Adams, H.P. Jr, et al.: Stroke, 27: 1711, 1996.
  - 24) 藤井清孝, 岡田靖: ブレインアタック, 超急性期の脳卒中診療, 中山書店, 1999.
  - 25) Hypertension, Detection, and Follow-up Program Cooperative Group: JAMA, 242: 2562, 1979.
  - 26) Meissner, I. et al.: Stroke, 19: 459, 1988.
  - 27) Yamamoto, H., Bogouslavsky, J.: J Neurol Neurosurg Psychiatry, 64: 771, 1998.
  - 28) 入江克美, 井林雪郎: EBM ジャーナル, 2: 296, 2001.
  - 29) Irie, K. et al.: Stroke, 24: 1844, 1993.
  - 30) The INDANA project collaborators: Stroke, 28: 2557, 1997.
  - 31) PROGRESS Collaborative Group: Lancet, 358: 1033, 2001.
  - 32) 桑島巖, 松本昌泰: ABPM NEWS, no.7: 1, 2002.
  - 33) 北川一夫ほか: medicina, 37: 418, 2000.
  - 34) 清水義臣ほか: 血圧, 5: 49, 1998.
  - 35) Kario, K. et al.: Hypertension, 38: 852, 2001.
  - 36) 松本昌泰, 堀正二: 血圧, 8: 133, 2001.
-



## 2. 抗血小板薬と抗凝固薬

広島大学第3内科講師 郡山達男

広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科 松岡直輝

同 教授 松本昌泰

**key words** ischemic stroke, cardioembolic stroke, transient ischemic attack, antiplatelet agents, anticoagulants

### 動 向

2002年にAntithrombotic Trialists' Collaboration(ATT)により血栓性疾患の高リスク患者における抗血小板療法の無作為化比較試験 randomized controlled trial (RCT) のメタ分析の結果が報告された。抗血小板療法は、脳卒中あるいは一過性脳虚血発作 transient ischemic attack (TIA) の既往のある患者において、重大な血管事象（脳卒中、心筋梗塞または血管死）の発生を22%有意に減少させることが確認され、非心原性脳梗塞の再発予防のために抗血小板薬の有効性が確立されている。長期投与においてアスピリン75～150mg/日の低用量は、500～1,500mgの高用量や160～325mgの中用量と同等の有効性が示された。しかし、75mg/日未満の超低用量では有意の効果がなかった。このことから高リスク患者における血管事象の長期予防においては75～150mg/日の低用量のアスピリンの投与が有用である。急性期脳卒中を除く高リスク患者における血管事象の発生はアスピリンで23%、チクロピジンで32%の有意の抑制がみられた。シロスタゾールは脳梗塞慢性期患者において血管事象の発生を39%有意に減少させた。抗血小板薬のラクナ梗塞に対する予防効果に関しては議論のあるところであるが、

シロスタゾールによりラクナ梗塞の再発が43%有意に減少することが示された。

発症48時間以内の虚血性脳卒中患者に対するアスピリンの効果を検討する2つの大規模抗血小板療法のメタ分析において、アスピリン160～300mg/日の経口投与が虚血性脳卒中の再発を抑制し、長期予後も改善することが示された。このことから、発症48時間以内の虚血性脳卒中患者に対して、アスピリンに対する禁忌がないかぎり、160～300mg/日のアスピリンの投与が推奨されている。

心房細動患者における抗血栓療法のメタ分析において、用量を調節したワルファリンにより脳卒中の発症は62%減少した。一方、アスピリンにより脳卒中は22%減少した。このように用量を調節したワルファリンはアスピリンより36%効果が上回っていた。非弁膜症性心房細動 non-valvular atrial fibrillation (NVAF) 患者の脳塞栓症の発症予防において治療域INR (international normalized ratio: 国際標準化比) 2.0～3.0のワルファリンのコントロールが推奨されている。しかし、70歳以上の高齢者においては、NVAFによる心原性脳塞栓症の再発予防において低用量のワルファリン療法 (治療域INR 1.5～2.1) が安全であり、

出血性合併症を予防するためにINR 2.6を超えないことが望ましいと報告されている。NVAFにおいて、脳卒中の発症のリスクは危険因子の有無により大きく異なることから、危険因子を考慮した治療法の選択が勧められている。

本稿では、虚血性脳卒中における抗血小板療法と抗凝固療法に関する最近の文献を中心にレビューを行う。

### A. 慢性期虚血性脳卒中

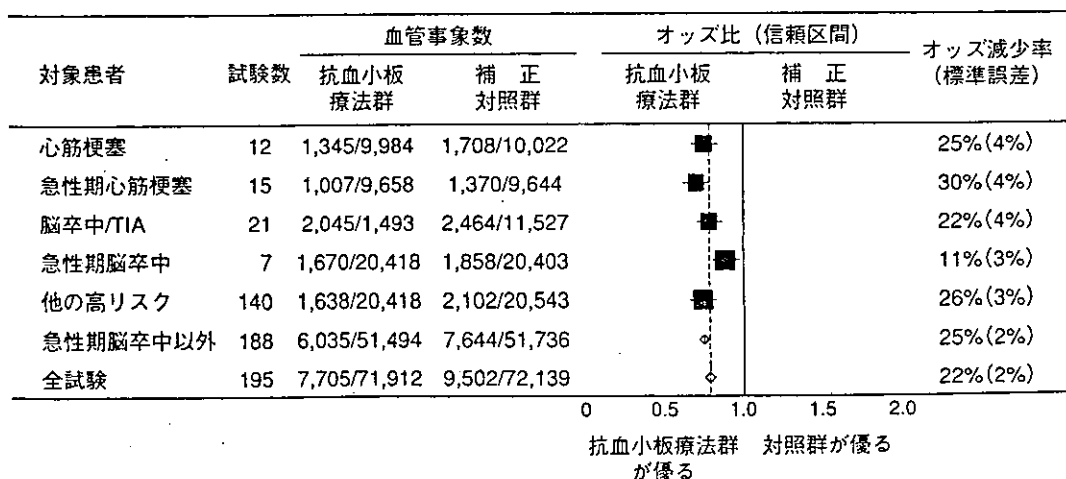
#### 1. 非心原性虚血性脳卒中における抗血小板療法

##### a. 脳卒中あるいは一過性脳虚血発作の既往のある患者に対する抗血小板療法

1994年に発表されたAntiplatelet Trialists' Collaboration (APT)による無作為化比較試験のメタ分析により、抗血小板療法が血栓性疾患の高リスク患者において重大な血管事象（脳卒中、心筋梗塞あるいは血管死）の発生を予防することは確立された<sup>1)</sup>。APTを引き継いだAntithrombotic Trialists' Collaboration (ATT)は、その

後に行われた、さらに多くのRCTを集積し、血管事象に対する抗血小板療法のメタ分析を行った<sup>2)</sup>。その結果、抗血小板療法は、脳卒中あるいは一過性脳虚血発作 transient ischemic attack (TIA)の既往のある患者において、血管事象の発生を22%（標準誤差4%）と有意に減少させることが示された（図1）。

血管事象の絶対リスクの減少（absolute risk reduction: ARR）は、脳卒中あるいはTIAの既往のある患者では、2年間の治療で1,000人あたり36人（標準誤差6人）と有意であった（図2）。これらの患者では、抗血小板療法により非致命的脳卒中の再発が1,000人あたり25人の有意の減少がみられた（図3）。血管死は1,000人あたり7人の減少とわずかに有意であったが、すべての原因の死亡は1,000人あたり15人の有意な減少がみられたことから、長期的な抗血小板療法はこれらの患者の死亡のリスクを減少させると結論づけられた。これらの有益性は1,000人あたり1~2人の重大な頭蓋外出血のリスクを明らかに上回っていた。この結果から非心原性脳梗塞の再発予防のために抗血小板薬の投与が推奨されている。



■: 抗血小板療法群の補正対照群に対する血管事象のオッズ比と95%信頼区間（水平線）  
◇: 全試験のメタ分析によるオッズ比と99%信頼区間

図1 主要な高リスク群における血管事象（心筋梗塞、脳卒中あるいは血管死）に対する抗血小板療法の効果<sup>2)</sup>

benefit per 1,000 patients (SE):	36 (5)	38 (5)	36 (6)	9 (3)	22 (3)
mean months of treatment:	27	1	29	0.7	22
P value:	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0009	<0.0001

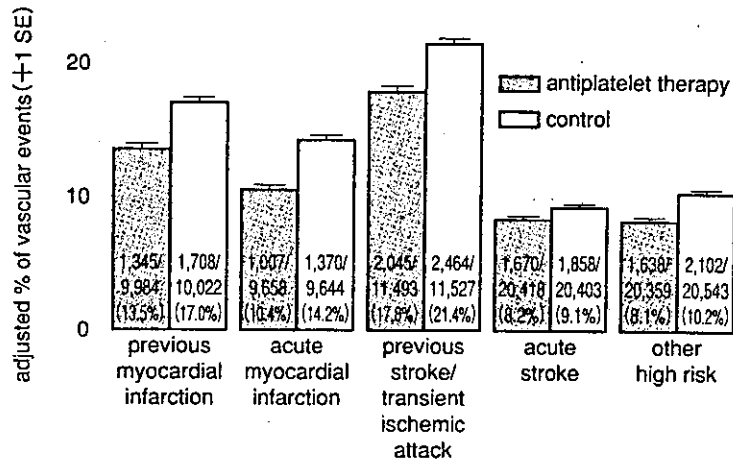


図2 主要な高リスク群における血管事象（心筋梗塞，脳卒中あるいは血管死）に対する抗血小板療法の絶対リスクの低減効果<sup>2)</sup>

benefit per 1,000 patients (SE):	6 (2)	25 (5)	7 (4)	15 (5)
P value:	0.0009	<0.0001	0.04	0.002

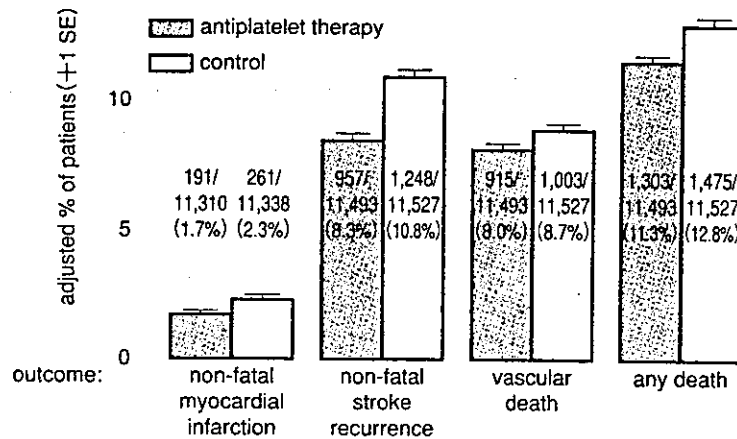


図3 脳卒中あるいはTIAの既往のある患者における抗血小板療法の絶対リスクの低減効果<sup>2)</sup>

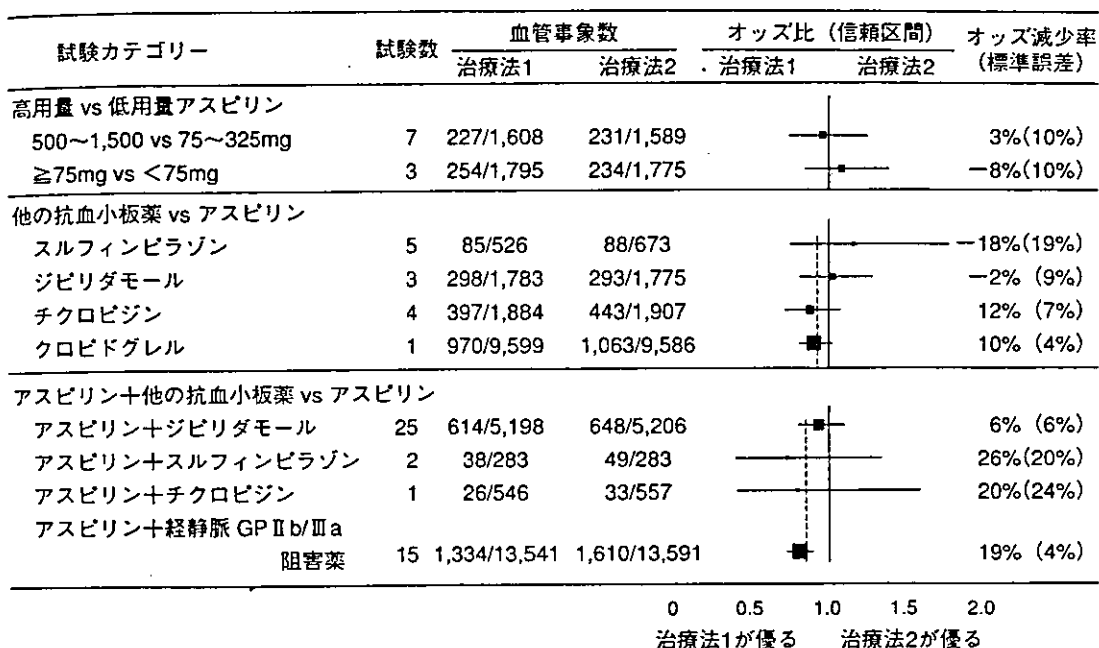
b. 高リスク患者における血管事象に対する抗血小板療法の直接比較

高リスク患者における血管事象に対するアスピリンの75mg/日未満と75mg/日以上との直接比較では有意差はみられなかった（図4）<sup>2)</sup>。アスピリン50～1,500mg/日では脳卒中の再発予防効果はいずれの用量であっても同等であると報告さ

れている<sup>3)</sup>。

ジピリダモール（保険適応外）またはチクロピジンとアスピリンとの直接比較では，高リスク患者における血管事象の発生には有意差はみられなかった。

クロピドグレル（未承認）は，アスピリンと比べて，重篤な血管事象を10%（標準誤差4%）減



■: 治療法1の治療法2に対する血管事象のオッズ比と95%信頼区間 (水平線)

図4 高リスク患者における血管事象に対する抗血小板療法の直接比較<sup>2)</sup>

少させた。この効果は類似体のチクロピジンのアスピリンと比べての12% (標準誤差7%) の減少と同等であった。

血小板凝集の最終共通経路は血小板糖蛋白 glycoprotein (GP) IIb/IIIa 受容体の活性化を介すると考えられている。GPIIb/IIIa 受容体が活性化されるとフィブリノゲンと結合し血小板凝集が惹起される。したがって、GPIIb/IIIa 阻害薬は血小板凝集の最終共通経路を遮断することにより強力な血小板凝集抑制作用を示すと考えられる。アスピリンと経静脈 GPIIb/IIIa 阻害薬の併用はアスピリン単独に比べて重大な血管事象の発生を19% (標準誤差4%) 有意に低減することが示された。このGPIIb/IIIa 阻害薬の有効性は主に急性冠症候群に対するものであり、虚血性脳卒中に対する治療への応用が期待される。

アスピリンにジピリダモールを併用するとアスピリン単独に比べて6% (標準誤差6%) のリスクの減少がみられたが有意ではなかった。低用量の

アスピリン (50mg/日, 2分服) とジピリダモール徐放剤 (400mg/日, 2分服) は、それぞれ単独でも有意な脳卒中の再発低減効果があるが (それぞれ18%と16%), 両者の併用により脳卒中の再発低減効果は相加的に37%まで高まったという報告もある<sup>4)</sup>。

#### c. チエノピリジンとアスピリンの脳卒中の予防効果

アスピリンは臨床試験のデータが豊富であり、血栓性疾患の高リスク患者に対して広く用いられている。アスピリンは血小板のシクロオキシゲナーゼ-1を不可逆的に抑制し、トロンボキサンA2の合成を阻害することにより血小板の活性化を抑制する。一方、チエノピリジン誘導体のチクロピジンとクロピドグレルは、ADPのADP受容体への結合を抑制することにより、抗血小板作用を示す。血栓性疾患の高リスク患者に対するRCTのメタ分析<sup>5)</sup>によると、チエノピリジンはアスピリンと比較して、血管事象 (脳卒中, 心筋梗塞ま