

表1 前回のAPTと今回のデータの主な相違

	No of patients		No of vascular events	
	Previous	Current	Previous	Current
Antiplatelet therapy v control :				
Previous stroke/transient ischaemic attack	10,255	18,270	2,062	3,530
Acute stroke	29	40,821	5	3,528
Stable angina	551	2,920	69	352
Atrial fibrillation	1,792	2,770	195	466
Peripheral arterial disease	4,939	9,214	486	605
Diabetes	1,200	4,961	55	820
Particular regimens :				
Aspirin <75 mg v control	357	3,655	45	670
Aspirin <75 mg v aspirin ≥ 75 mg	56	3,570	7	488
Clopidogrel v aspirin	0	19,185	0	2,033
Aspirin + dipyridamole v aspirin	5,317	10,404	628	1,262
Aspirin + glycoprotein IIb/IIIa antagonist v aspirin	0	24,802	0	2,733

発表する予定であるが、抗凝固療法に関しては心房細動のワーファリン療法についてデータを収集・解析しているアメリカの研究グループがあり、プライオリティーに関して彼等との調節が必要なることもあり、もう少し時間がかかると思われる。

ATTでは前回のAPTの約2倍の症例数とイベント数の解析が行われ、287件のRCTに登録された約20万症例が解析対象となった(表1)⁶⁾。このうち、日本の貢献は6件のRCTに登録された1,458例であり、RCTはいずれも脳血管障害を対象にしたものであり、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、深部静脈血栓症・肺塞栓症の分野の貢献は残念ながら皆無であり、証拠に基づく医療(evidence-based medicine : EBM)の世界的潮流の中でのわが国における臨床医学の問題点が浮きぼりにされた。

脳卒中と一過性脳虚血発作(transient ischemic attack : TIA)の既往を有する患者は10,255例から18,270例へ、イベント数は2,062件から3,530

件に増加し、脳梗塞急性期患者については前回のAPTではほとんど情報がなかったのに対して、今回のATTでは主にInternational Stroke Trial⁷⁾とChinese Acute Stroke Trial⁸⁾から4万例の患者と3,500例以上のイベントがデータベースとして収集された。また、75 mg未満のアスピリン、clopidogrelとアスピリンの比較、アスピリン単独療法とアスピリン・ジピリダモール併用療法およびアスピリン・糖蛋白IIb/IIIa阻害薬併用療法の比較が新たなサブ解析として行われた(表1)⁹⁾。

ATTの基盤と意義

APTおよび現在のATT自身は非営利団体であり、共同研究者は基本的にボランティアとして活動に参加しているが、イギリスの実証医学の中から生まれたEBMを実践する代表的な共同研究組織として、イギリスではCochrane Collaboration⁹⁾とともに国策の一環として推進されている側面があり、イギリスの医学研究評議会、脳卒中

協会、心臓財団、国立癌研究基金や欧州連合パイオメドプログラムなどからの資金援助を受けている。また、いくつかのグローバルな製薬会社も寄付を行っているが、特定のメーカーが有利または不利にならないように、利害の衝突(conflict of interest)については細心の注意を払っている。

APTおよびATTはコンピュータ検索や共同研究者の手作業(ハンドサーチ)などのあらゆる手段を駆使して世界中で行われた閉塞性血管障害の高リスク患者における抗血小板療法のRCTを網羅的に収集して、解析対象とすることに最大の努力を傾注してきた。自分の仮説を証明するために都合のいいRCTのみを対象としてメタ解析を行っている研究者も見受けられるが、APTやATTはそのようなバイアスを極力避け、正しいメタ解析の結果が得られることを強く念頭に置いている。実際、個人が行ったメタ解析ではなく、世界中の研究者の共同作業により行われたメタ解析なので、公正で客観的な解析結果にならざるを得ない。そのことが、APTやATTの成績が最も信頼度の高いメタ解析として、多くの論文に引用され、一流の医学雑誌の査読者が著者に引用を要求する所以である。

RCTの収集・選択とメタ解析

解析に含まれた各々の試験の詳細はbmj.com.で閲覧できるが、解析対象となったのは1997年7月までに報告された、血管障害の既往または危険因子を有し、血管イベントの年間発症リスクが高い(>3%)患者において抗血小板薬とコントロールを比較するか、異なった2つの抗血小板療法を比較したすべての試験であった。試験は割り付けの予測が不可能な無作為化試験のみを選択し、割り付けのバイアスが混入しやすい交互法や封筒法による試験は除外した。この過程で脱落した日本のRCTがあった。併用療法の場合には、単独療法と同じ用量を用いたRCTのみを解析対象としたため、解析から除外された日本のRCTもあった。

RCTの検索にはMedline, Embase, Derwent,

Scisearch, Biosisなどのコンピュータ検索とCochrane Stroke GroupとPeripheral Vascular Disease Groupに登録された試験の検索を行うとともに、雑誌、学会抄録、総説からのハンドサーチによる検索を行い、さらに共同研究者からの情報提供や製薬会社との接触など、あらゆる可能な手段を用いて検索した。

試験の妥当性を評価するため無作為化の方法、割り付けの盲検化、治療期間、観察期間を共同研究者に問い合わせた。200例以上を対象とした試験については、背景因子(年齢、性、血圧、病歴)と無作為化された期日、追跡記録、生じた血管イベントについても訪ねた。このような問い合わせに解答がなかったり、個々の患者のデータが提出されなかったために対象とされなかった日本の試験もあった。さらに、各治療群に割り付けられた患者数(無作為化後の除外例を除く)と追跡期間中に観察された転帰の数に関するサマリーも提出するよう求めた。200例未満の試験については、サマリーのみ提出を求めた。

解析手法としては、まず治療による転帰の標準的な2×2分割表からイベントの観察数マイナス期待数と変異(variance)とを計算した。次に、観察マイナス期待イベント(O-E)とその変異(V)の総計を求めるため各試験の総和を計算した。その後、標準的な正規分布の場合の $z = (O-E)/\sqrt{V}$ の比較に関して有意水準の検定を行った。p値は両側危険率を採用し、 $p > 0.05$ を有意差なしと判定した。各試験のオッズ比は $\exp(b)$ とするか、まれなイベントの場合には $(2+b)/(2-b)$ として $b = (O-E)/V$ からone step法により計算した¹⁰⁾。試験によっては割り付けの比率が異なるため、治療群と対照群の数が不均衡となる。そのような試験では、対照群を整数倍して補正対照総数を計算した。不均一性の検定には、標準的な χ^2 検定を用いて試験間や試験グループ間の比較を行った。

抗血小板薬を対照群と比較するか、1つの抗血小板薬を他の抗血小板薬と比較した448のRCTが同定された。検討後、疑問のある場合には試験

コーディネーターに問い合わせたが、166件が除外された。そのうち52件は無作為化が不適切であり、24件は妥当性の確認ができず、3件は追跡中の脱落が非常に多く、13件は転帰のデータが回収できず、20件はクロスオーバーデザインであり、54件は転帰のイベントが系統的に記載されていない。

おわりに

ATTのデータベースと今回の最終解析結果を眺めて、改めて日本からのエビデンスの貢献の少なさを痛感した。RCTは日本の風土に馴染まないで、日本独自の方法でエビデンスを構築する必要があるという意見もあるが、RCTが現時点で最も信頼性のあるエビデンスであるという事実は世界共通のコンセンサスである。また、厚生労働省の治験相談を担当する医学専門家や技官の中には日本人の脳卒中や心臓発作は欧米人のそれらとは異なるので、欧米人のRCTを解析対象にしたメタ解析は参考にならないとの見解が根強く存在するが、APTやATTによるメタ解析の対象となったRCTに登録された患者はアジア人を含めて、あらゆる人種が含まれており、血小板血栓形成過程と抗血小板薬の作用機序はあらゆる人種に共通のはずである。日本人の独自性を強調しすぎることはレベルの高いエビデンスを共有する妨げになり、日本の患者だけが世界で常識的に用いられている薬剤の恩恵に浴せない結果を招く。今後は日本でもメタ解析の対象となりうるような、国際的に通用するRCTを各分野でできるだけ多く施行し、グローバルなエビデンスの構築に貢献することにより、これらの障壁を乗り越える努力が必要のように思われる。

References

- 1) Mann CC, Plummer ML : The aspirin wars. Alfred A Knopf Inc, New York, 1991
- 2) Antiplatelet Trialists' Collaboration : Secondary

prevention of vascular events by prolonged antiplatelet therapy. *Br Med J* 296 : 320-331, 1988

- 3) 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* 308 : 81-106, 1994
- 4) Antiplatelet Trialists' Collaboration : Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. II. Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *Br Med J* 308 : 159-168, 1994
- 5) Antiplatelet Trialists' Collaboration : Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. III. Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *Br Med J* 308 : 235-246, 1994
- 6) 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* 324 : 71-96, 2002
- 7) International Stroke Trial Collaborative Group : The International Stroke Trial (IST) : a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349 : 1569-1581, 1997
- 8) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group : Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349 : 1641-1649, 1997
- 9) 津谷喜一郎 : コクラン共同計画とは。厚生省健康政策局研究開発振興医療技術情報推進室(監) : わかりやすいEBM講座。厚生科学研究所, 東京, pp 120-135, 2000
- 10) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group : Treatment of early breast cancer. Vol.1. Worldwide evidence 1985-1990. Oxford University Press, Oxford, pp 12-18, 1990

8

心原性脳塞栓症の抗血栓療法

内山真一郎

UCHIYAMA Shinichiro/東京女子医科大学附属脳神経センター神経内科

心房細動、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁を伴った脳梗塞の再発予防にはワルファリン療法の適応がある。75歳以上か高血圧、心不全、糖尿病、冠動脈疾患を合併した心房細動患者の一次予防にもワルファリンの適応があるが、これらの危険因子を有さない心房細動患者はアスピリンが適応となる。卵円孔開存のみを合併した脳梗塞患者の再発予防はアスピリンでよいと考えられるが、深部静脈血栓や心房中隔瘤も合併した患者はワルファリンの適応がある。

はじめに

心原性脳塞栓症は、かつては脳梗塞全体の15%または6分の1を占めるといわれていたが、最近では高齢者の増加や診断技術の進歩により脳梗塞の20~30%を占めると報告されるようになった¹⁾。心原性脳塞栓症は、大きなフィブリン栓子が脳の主幹動脈を閉塞させるため大梗塞になりやすく、他の脳梗塞よりも予後不良の傾向が強い²⁾ため、再発予防のみならず一次予防もきわめて重要である³⁾。

最近、海外では心原性脳塞栓症の抗血栓療法に関する多くの大規模臨床試験やメタアナリシスが行われ、それらのエビデンスに基づいて次々とガイドラインが発表された。本邦でも脳卒中合同ガイドライン委員会や日本神経学会治療ガイドライン Ad Hoc 委員会脳血管障害小委員会が脳卒中治療のガイドラインを作成中であり、日本循環

器学会も「抗血小板、抗凝固療法に関するガイドライン」を作成しつつあり、筆者も委員の一人としてこれらのガイドライン作成に関与している。

本稿では、これらの背景を踏まえ、心原性脳塞栓症の抗血栓療法に関する最新のエビデンスとコンセンサスを私見も交えて概説する。

心房細動

心房細動は高齢者ほど発症率が高くなるので、急激に高齢化社会が進行している日本では心房細動患者が激増しており、心房細動による脳塞栓症も激増していることから、心房細動患者の脳卒中予防対策は緊急課題となっている³⁾。これまでに行われた非弁膜症性心房細動(NVAF)患者における抗血栓療法ランダム化比較試験(RCT)をメタアナリシスにより解析した成績によると、脳卒中の発症はワルファリ

Key words

- 脳梗塞
- 心房細動
- 卵円孔開存
- ワルファリン
- アスピリン

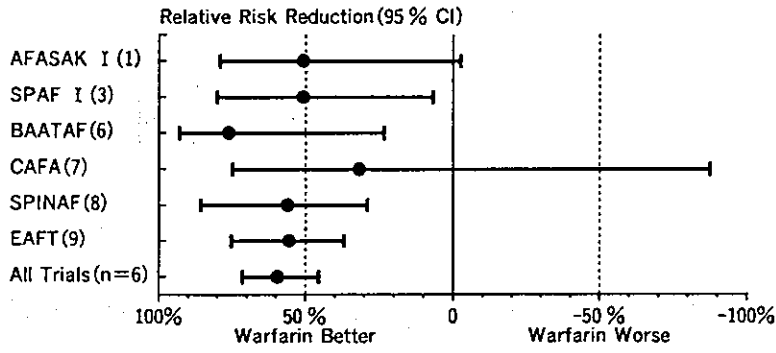


図1 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中(虚血性および出血性)予防のための抗血栓療法:調節した用量のワルファリンとプラセボとの比較
(文献4より引用)

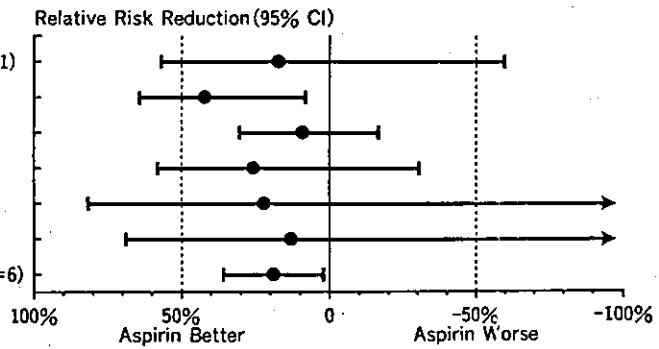


図2 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中(虚血性および出血性)予防のための抗血栓療法:アスピリンとプラセボとの比較
(文献4より引用)

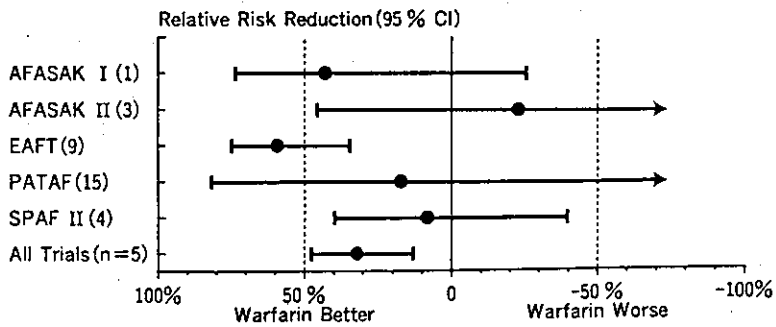


図3 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中(虚血性および出血性)予防のための抗血栓療法:調節した用量のワルファリンとアスピリンとの比較
(文献4より引用)

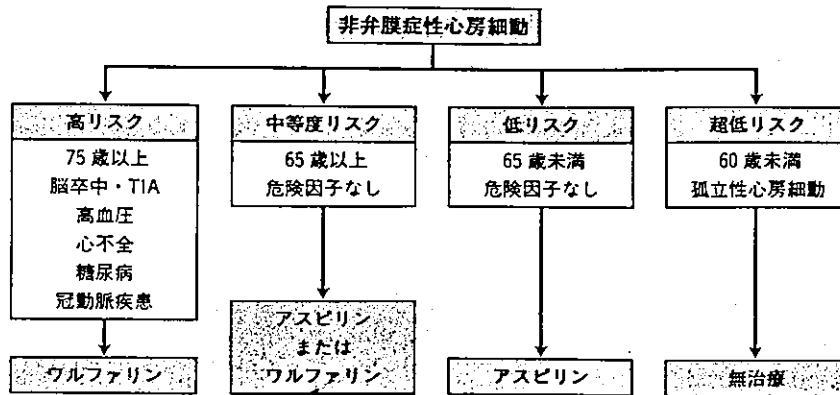


図4 非弁膜症性心房細動患者における抗血栓療法による虚血性脳卒中予防のガイドライン

ンにより62%も減少し、きわめて有効である(図1)⁹⁾。また、アスピリンも22%ながら有意な減少効果がある(図2)⁹⁾。しかし、アスピリンはワルファリンと直接比較すると、有意に36%劣っていた(図3)⁹⁾。

NVAF患者における虚血性脳卒中のリスクは一律ではなく、脳卒中・一過性脳虚血発作(TIA)の既往、加齢(>75歳)、高血圧、心不全、糖尿病、冠動脈疾患の合併が危険因子となる⁹⁾。欧米のガイドラインによれば、これらの危険因子のいずれかを有するNVAF患者ではアスピリンによる脳卒中予防効果は期待できないのでワルファリンが適応となり、いずれの危険因子もない65~75歳のNVAF患者にはアスピリンでもワルファリンでもよく、60~65歳の患者にはアスピリンが第一選択となり、60歳未満の孤立性心房細動(lone AF)は通常無治療でよいとされている(図4)^{9)・10)}。

NVAF患者では高齢になるほど脳卒中リスクは高まるのでワルファリンの適応となるが、同時にワルファリンによる頭蓋内出血のリスクも高まるといふジレンマがある⁹⁾。厚生労働省循環器病研究委託事業による共同研究班が、脳塞栓症を生じたNVAF 115例にINR 2.2~3.5(目標値2.5)(55症例)のワルファリン療法とINR 1.5~2.1(目標値1.9)(60症例)のワルファリン療法を比較するRCTを行ったところ、脳塞栓の発症は前者で1例、後者で2例であり有意差がなかったが、重篤な出血合併症は前者で6例にみられたのに対して後者では1例にもみられず、両群間には有意差があった¹⁰⁾。また、大出血を生じた6例中5例は70歳以上だった。NVAF患者における従来のワルファリンの治療域は虚血性脳卒中と出血性脳卒中の両者がINR 2.0~3.0の範囲で最も少なくなるため、この範囲が標準的な治療域と

して推奨されていた(図5)⁹⁾。しかし、本研究結果は、高齢のNVAF患者における脳塞栓症の再発予防には重篤な出血合併症を避けるためINR 1.5~2.1まで下方修正したほうがよいことを示唆している。また、本研究結果と国立循環器病センターで以前に行われた後ろ向き調査の結果を統合して解析した成績によれば、軽症脳梗塞やTIAの発症はINRの強度によって明らかな差がなかったが、大梗塞はINR 1.6未満で多く、大出血はINR 2.6以上で多かった(図6)¹¹⁾。また、米国心臓学会(ACC)・米国心臓協会(AHA)・欧州心臓学会(ESC)による合同ガイドラインでは高齢者の治療オプションとしてINR 1.6~2.5を推奨している⁹⁾。これらを勘案すると、高齢のNVAF患者にはINR 1.5(または1.6)~2.5(または2.6)(目標値2.0)が推奨される。

日本循環器学会の研究班は、

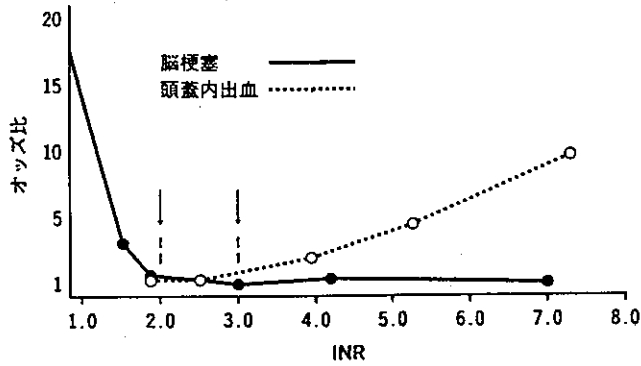


図5 INRの強度と脳梗塞・脳出血の発症頻度との関係 (文献4より引用)

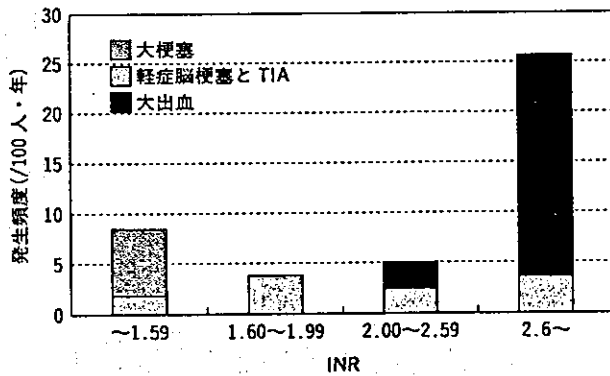


図6 INRと脳卒中・大出血の関係 (文献11より引用)

NVAF 1,000例を登録目標としてアスピリン(150~200 mg)の脳塞栓症一次予防効果を3年間にわたり追跡調査するJapanese Atrial Fibrillation Stroke Study (JAST)を行った¹²⁾。最終結果は未発表であるが、アスピリン

による脳塞栓症の一次予防効果は認められず、アスピリン投与群では非投与群に比べて出血合併症が有意に増加した。一方、脳卒中の危険因子を有するNVAF 3,000例を対象として経口トロンビン阻害薬メラガトロラン¹³⁾の血

栓塞栓予防効果をワルファリンと比較する、きわめて大規模な国際共同研究(Stroke Prophylaxis Using an Oral Thrombin Inhibitors in Atrial Fibrillation III; SPORTIF-III)が行われ、日本も2001年から参加し、200例以上の患者が参加して2002年9月末日までにすべての患者の追跡調査が終了した。また、アメリカでは同様なNVAF患者3,000例を対象として、ダミーのINRを用いたワルファリンとアスピリンの二重盲検比較試験(SPORTIF-V)が並行して行われた。SPORTIF-IIIとVに参加した海外の患者の追跡調査も2002年12月までにすべて終了しており、2003年には解析結果が主要な国際学会で次々と発表される予定である。本剤がワルファリンに替わる初の薬剤になり得ることが証明されれば、40年以上続いたワルファリンの時代に終止符を打ち、ワルファリンに伴う血液凝固検査、ビタミンK摂取制限、多剤との相互作用の煩雑さのすべてから解放される画期的な治療法になると期待されている。

卵円孔開存

卵円孔開存(PFO)は成人の奇異性脳塞栓症の原因として重要であり、原因不明の脳梗塞の最大の要因と考えられているが、一般人口における頻度も非常に高く、脳梗塞患者にPFOが発見されたからといって必ずしも脳梗塞の原因とは限らない¹⁴⁾。Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke

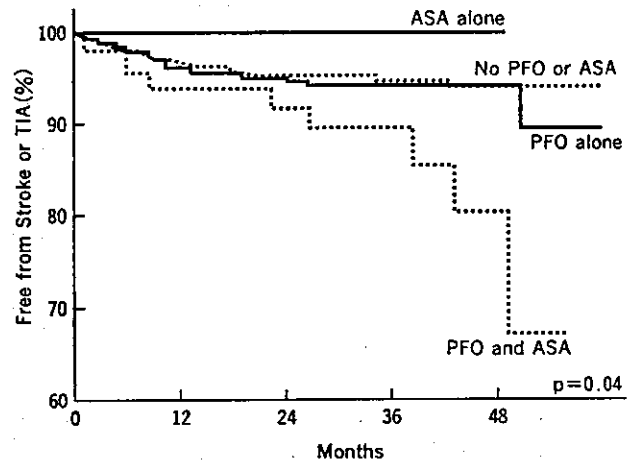
表1 ワルファリン投与群とアスピリン投与群の卵円孔開存(PFO)合併患者と非合併患者における脳梗塞の再発と死亡の2年間の発生率

	ワルファリン	アスピリン	Hazard Ratio (95% CI)	p
Entire PICSS cohort				
With PFO(n=203)	16.5%(n=97)	13.2%(n=106)	1.29(0.63~2.64)	0.49
No PFO(n=398)	13.4%(n=195)	17.4%(n=203)	0.80(0.49~1.33)	0.40
Cryptogenic cohort				
With PFO(n=98)	9.5%(n=42)	17.9%(n=56)	0.52(0.16~1.67)	0.28
No PFO(n=152)	8.3%(n=72)	16.3%(n=80)	0.50(0.19~1.31)	0.16

(文献15より引用)

Study(PICSS)¹⁵⁾によれば、PFOを合併した脳梗塞患者においてワルファリンとアスピリンの脳梗塞再発予防効果は有意差がなかった(表1)。再発した脳梗塞を原因不明の脳梗塞に限定すると、再発率はワルファリン投与群でアスピリン投与群よりかなり低くなるが、このようなサブ解析は症例数とイベント数が少なくなるので、やはり両群間の有意差は証明されなかった(表1)。PFO患者の塞栓源は深部静脈血栓(DVT)なので、超音波検査やMRIによるDVTの検索が重要である。DVTの再発予防にはワルファリン療法の適応があるので、DVTを合併したPFO患者は必然的にワルファリン療法の適応と考えるべきであろう。

一方、Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study¹⁶⁾によれば、アスピリンが投与された脳梗塞患者において、PFOのみ、または心房中隔瘤(ASA)のみが合併していても、PFOもASAもない場合と脳梗塞再発率は有意差がないが、PFOとASAの両者が合併していると、どちらも合併していない場合より有意に脳梗塞再発率が高かったことから、アス



No. AT RISK	0	12	24	36	48
No PFO or ASA	304	291	267	158	48
PFO alone	216	207	198	122	43
ASA alone	10	10	9	4	1
PFO and ASA	51	46	44	25	10

図7 PFO/ASA Study (文献16より引用)

ピリン以外の再発予防対策が必要と考えられ、ワルファリンの適応があると考えられる(図7)。

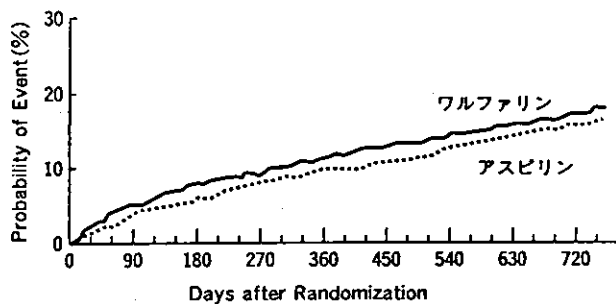
その他の心内塞栓源

AHAの脳卒中評議会によるガイドラインでは、確実な心内塞栓源として

NVAFのほかに左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁置換を合併した脳梗塞患者にはワルファリンが適応となるが、その他の塞栓源となり得る心疾患の合

併例には抗血小板薬の適応があり、抗凝血薬については検討中であるとされていた(表2)¹⁷⁾。抗凝血薬について検討していた研究

が Warfarin - Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS) であり、最近その最終成績が発表された(図8)¹⁸⁾。確実な心内塞栓源である NVAF、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁置換合併例を除くすべての脳梗塞 2,000 例において、ワルファリン(INR 1.4~2.8、平均 2.0) 投与群ではアスピリン(325 mg/日) 投与群より再発率が有意ではないものの 11% 高く、大出血も多い傾向があったことから、これらの脳梗塞患者にワルファリンを適応とする根拠はないと考えられる。



No. AT RISK									
ワルファリン	1103	1047	1013	998	972	956	939	924	885
アスピリン	1103	1057	1032	1004	984	974	951	932	900

図8 ワルファリン投与群とアスピリン投与群における虚血性脳卒中または死亡のKaplan-Meier解析(Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study) (文献18より引用)

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

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	頸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	INR 2~3 (目標 2.5)
左室血栓、AMI	INR 2~3 (目標 2.5)
人工弁置換	INR 3~4 (目標 3.5)
可能性のある塞栓源	抗血小板薬*(抗凝血薬は検討中)
他の病型	
ラクナ梗塞と原因	抗血小板薬*(抗凝血薬は検討中)
不明の脳梗塞を含む	

*: アスピリン、クロピドグレル、ジピリダモール徐放剤とアスピリンの併用、チクロピジン、(文献17より引用改変)

急性期の再発予防

心原性脳塞栓症では発症直後の再発が多いので、早期抗凝固療法が推奨されてきた¹⁴⁾¹⁹⁾。しかしながら、最近の報告によれば、心原性脳塞栓症の過半数を占める心房細動患者における脳梗塞発症後2週間の再発率は平均5%と必ずしも高くなく、非心原性脳梗塞と区別して考える必要はないとの意見が優勢になってきた²⁰⁾。

NVAF患者における早期の脳梗塞の再発は、アスピリンにより International Stroke Trial (IST)²¹⁾では約25%減少したが、Chinese Acute Stroke Trial²²⁾では5%しか減少せず、両者を併せて相対リスク減少率は21%(95%信頼区間-5~41)であった(表3)²⁰⁾。このアスピリンによる減少率は非心原性脳梗塞における減少率と大差なく、アスピリンはNVAFによる心原性脳塞栓症の再発を抑制したのではなく、

表3 心房細動に伴う脳梗塞急性期におけるヘパリンとアスピリンのランダム化試験成績

試験(観察期間)	症例数	脳梗塞の再発	脳出血	全脳卒中(推計)	3~6ヵ月後の転帰良好
心房細動					
HAEST(14日)					
低分子ヘパリン	224	19(8%)	6	(25)	34%
アスピリン	225	17(8%)	4	(21)	35%
IST(14日)					
ヘパリン 12,500 BID	784	18(2%)	22	39	22%
ヘパリン 5,000 BID	773	26(3%)	10	36	21%
ヘパリン無投与	1,612	79(5%)	7	86	21%
アスピリン	1,622	53(3%)	22	75	22%
アスピリン無投与	1,547	70(5%)	17	87	20%
CAST(28日)					
アスピリン	696	35(5%)	17	(52)	---
プラセボ	715	38(5%)	20	(58)	---
混在した心内塞栓源					
TOAST(7日)					
低分子ヘパリン	143	0(0%)	報告なし	報告なし	48%
プラセボ	123	2(2%)	報告なし	報告なし	47%
FISS-bis					
低分子ヘパリン	86	報告なし	報告なし	報告なし	22%
プラセボ	62	報告なし	報告なし	報告なし	26%
CESG(14日)					
ヘパリン静注	24	0(0%)	0	0	報告なし
ヘパリン無投与	21	2(10%)	0	2	報告なし

HAEST: Heparin in Acute Embolic Stroke Trial,
 IST: International Stroke Trial,
 BID: 2回/日,
 CAST: Chinese Acute Stroke Trial,
 TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment,
 FISS-bis: Fraxiparine in Ischemic Stroke Study,
 CESG: Cerebral Embolism Study Group.
 (文献20より引用)

非心原性脳梗塞の発症を予防しただけかもしれない。これに対して、出血性梗塞を含む脳出血の頻度はアスピリン投与群と非投与群またはプラセボ群でほとんど同じであった(表3)²⁰⁾。また、6ヵ月後の死亡または要介助はわずかではあるが、アスピリンにより減少する傾向がみられた(表3)²⁰⁾。

一方、ヘパリンやヘパリノイドに関しては、Heparin in Acute Embolic Stroke Trial(HAEST)²³⁾では早期の脳梗塞の再発は低分子ヘパリン投与群とアスピリン投与群のいずれも8%であり、差はなかった(表3)²⁰⁾。また、

IST²¹⁾ではヘパリンにより虚血性脳卒中は用量依存性に減少し、この減少率はNVAF非合併群より高かったため、本当に心原性脳塞栓症の再発を予防したと考えられたが、出血性梗塞を含む脳出血も用量依存性に増加してしまったため、両者を合計した全脳卒中はヘパリン非投与群と同じになってしまい、6ヵ月後の転帰不良例も全く減らなかった(表3)²⁰⁾。

このように、心原性脳塞栓症の早期再発予防に明らかに有効な抗血栓療法のエビデンスは現在までのところ存在しない。現時点では、急性心筋梗塞や

心内血栓を合併しているような再発のリスクが非常に高い場合には、ヘパリンの静脈投与から開始してワルファリンの経口投与へとスイッチする方法が考えられるが、NVAF単独例では発症の数日後からいきなりワルファリンを開始する方法が、ヘパリンからワルファリンへスイッチする方法より安全なように思われ、再発のリスクが高まるおそれも少ないと考えられる²⁴⁾。

●文献

- 1) 山口武典:脳梗塞急性期医療の実態に関する研究. 平成12年度厚生科

学研究費補助金厚生科学研究事業研究報告書, 2001

- 2) Whisnant JP, Basford JR, Bernstein BF et al : Stroke 21 : 637-676, 1990
- 3) 内山真一郎, 山崎昌子, 岩田 誠 : 日内会誌 91 : 77-83, 2002
- 4) Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA : Ann Intern Med 131 : 492-501, 1999
- 5) Atrial Fibrillation Investigators : Arch Intern Med 154 : 1949-1957, 1994
- 6) Hart RG, Sherman DG, Easton JD, Cairns JA : Neurology 51 : 674-681, 1998
- 7) Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB et al : JAMA 281 : 1112-1120, 1999
- 8) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW et al : Circulation 104 : 2118-2150, 2001
- 9) Uchiyama S : Intern Med 40 : 1166-1167, 2001
- 10) Yamaguchi T for Japanese Non-valvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group : Stroke 31 : 817-821, 2000
- 11) Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T : Intern Med 40 : 1183-1188, 2001
- 12) 堀 正二, 石川欽司, 内山真一郎ほか : Jpn Circ J 64(Suppl III) : 993-1005, 2000
- 13) Gustafsson D, Antonsson T, Bylund R et al : Thromb Haemost 79 : 110-118, 1998
- 14) 内山真一郎 : 日内会誌 88 : 93-99, 1999
- 15) Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR et al : Circulation 105 : 2625-2631, 2002
- 16) Mas J-L, Arquizan C, Lamy C et al for the Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group : N Engl J Med 345 : 1740-1746, 2001
- 17) Wolf PA, Clagett P, Easton JD et al : Stroke 30 : 1991-1994, 1999
- 18) Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM et al for the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group : N Engl J Med 345 : 1444-1451, 2001
- 19) Cerebral Embolism Task Force : Arch Neurol 32 : 71-86, 1986
- 20) Hart RG, Palacio S, Pearce LA : Stroke 33 : 2722-2727, 2002
- 21) International Stroke Trial Collaborative Group : Lancet 349 : 1569-1581, 1997
- 22) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group : Lancet 349 : 1641-1649, 1997
- 23) Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH et al for the HAEST Study Group (Heparin in Acute Embolic Stroke Trial) : Lancet 355 : 1205-1210, 2000
- 24) Moonis M, Fisher M : Stroke 33 : 1927-1933, 2002

オーバービュー

脳梗塞病態の分子制御をめざした EBM 実践への
チャレンジ

内山 真一郎

東京女子医科大学附属脳神経センター 神経内科 (教授)

はじめに

脳梗塞の危険因子の研究は、これまで高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙といった、いわゆる common risk factor の研究が主流であったが、分子遺伝学の進歩により一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) の研究が盛んになって、次々と疾患感受性遺伝子が発見され、脳梗塞の予防医学はまったく新たな展開を示し始めた^{1,2)}。

近年の画像診断の進歩により、脳梗塞超急性期診断が可能となり、multimodal MRI は stroke MRI として脳梗塞急性期の病態把握と病型診断に不可欠の手段となり^{3,4)}、MRS (magnetic resonance spectroscopy) により脳虚血に伴う生化学的変化をも評価することが可能となった^{5,6)}。また、これまで脳循環や脳代謝の評価に用いられてきた PET や SPECT は脳虚血に伴って発現する蛋白を標識したトレーサが開発されつつあり、ペナンブラの病態診断は分子レベルの変化をも検出することが可能になりつつある⁷⁻¹⁰⁾。

脳梗塞の大多数は血栓による脳動脈の閉塞により生じるので、抗血栓療法は脳梗塞のもっとも本質的な治療法であるといえるが、血栓形成の分子機構が詳細に解明され、血小板や凝固の活性化や血栓溶解のプロセスに特異的に作用する薬剤が次々と開発され、有用な薬剤として認可された新薬もあり、現在も続々と新たな開発治験が行われている¹¹⁻¹⁴⁾。

近年、脳虚血の病態が詳細に検討され、その複雑なプロセスが分子

レベルで解明され、それぞれの分子病態をターゲットとした脳保護薬が開発され、おびただしい数の動物実験が行われたものの臨床試験で挫折する薬剤が相ついでいたが、最近になってようやく臨床的有用性が証明された薬剤や有望視される薬剤が登場するようになった^{15,16)}。

ポストゲノム時代に対応して脳梗塞の遺伝子治療が試みられるようになった。脳虚血に伴って発現する遺伝子をターゲットとして、神経保護作用のある遺伝子の導入や、神経毒性を有する遺伝子の発現を抑制する遺伝子の導入が実験的に試みられるようになった^{1,18)}。また、すでに冠動脈や末梢動脈では臨床応用が開始されている血管新生療法や動脈病変をターゲットとした遺伝子治療も脳梗塞の治療法として試みられようとしている¹⁹⁻²¹⁾。

本稿では、脳梗塞の診断と治療におけるこれらの分子医学の最近の動向を概観し、新たなEBM構築への可能性を述べてみたい。

危険因子の遺伝学的研究

これまで、脳梗塞の危険因子についての研究は高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙、心房細動といった、いわゆる common risk factor の疫学的研究を中心に展開してきた。しかし、これらの一般的な危険因子がなくても脳梗塞を生じる場合があり、個人の体質的要因とみなされてきた。脳卒中の家族歴は脳卒中の危険因子であることが知られており、脳卒中は遺伝的素因も関与していると考えられるが、CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) や MELAS (mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes) のような単一遺伝子異常による遺伝性疾患は稀であり、大多数は common risk factor として上述したような生活習慣病などの環境因子が複雑に関与して生じる多因子疾患 (polygenic disease) であると考えられている²²⁾。

近年、ポストゲノム時代を反映して SNP の研究が盛んとなり、多くの遺伝子多型が脳卒中感受性遺伝子として脳卒中の危険因子となっていることが報告されるようになった¹⁾。ヒトの遺伝子塩基配列の 99.9% はすべてのヒトに共通であり、0.1% のみ違いがあるといわれており、この違いが SNP であり、32 億塩基対からなるヒトゲノムの 0.1% は 300 万塩基に相当する²³⁾。21 世紀の遺伝医学は SNP 研究が主流になると予測されている。SNP 研究により脳卒中感受性遺伝子として報告されている遺伝子多型は、単独では危険因子として脳卒中の発症に及ぼす影響は有意ではあるものの大きくはないが、他の環境因子が加わることによって脳卒中の発症リスクが飛躍的に高まると考えられる。今後の脳卒中の疫学研究は遺伝子多型を中心とした遺伝学的研究を含めた方向に発展すると思われ、テーラーメイドの脳卒中予

防医学への道を開く可能性を期待したい²⁴⁾。

画像検査による分子病態診断

MRIによる拡散強調画像(diffusion weighted image: DWI)の登場により脳梗塞の超急性期診断が可能となった³⁾。さらに、同じMRIを用いて灌流強調画像(perfusion weighted image: PWI)を撮像することにより、可逆的な血流低下部位であるペナンプラをdiffusion perfusion mismatchとして評価することが可能となった⁴⁾。これらを含めて、従来から行われてきたMRI(T1, T2, プロトン各強調画像やFLAIR画像)とMRAを連続的に短時間で撮像するmultimodal MRIはstroke MRIとも呼ばれ、脳梗塞超急性期からの病態把握、病型診断、予後の推定、治療方針の決定や治療効果の判定にきわめて有用な検査法として24時間体勢の脳卒中診療施設への今後の普及が期待される²⁵⁾。

MRSは脳虚血に伴って進行する生化学的変化や脳組織損傷を評価する手段としても病態の把握や治療効果の判定に用いられるようになった^{5,6)}。また、PETやSPECTは単に脳血流や脳代謝を測定する手段に止まらず、ペナンプラでの遺伝子発現を可視化する手段として発展しつつある。ペナンプラでの遺伝子発現には転写因子の発現、熱ショック蛋白の発現、サイトカインや接着分子などの炎症性シグナルや各種成長因子の発現、蛋白分解酵素やその内因性阻害物質の発現、リモデリング蛋白の発現という5段階のカスケードが存在すると考えられている²⁶⁾。また、ペナンプラでの最終的な細胞死は多数の蛋白が複雑に関与したアポトシス機構を介して行われていると考えられるようになった²⁷⁾。脳虚血のそれぞれの段階で発現するこれらの蛋白を標識したトレーサを用いることによりペナンプラでの遺伝子発現を可視化してペナンプラの詳細な分子病態を評価し、therapeutic time windowや治療効果の判定に応用しようとする試みが始まっている^{7~10)}。

抗血栓療法のエビデンスと今後の展望

血栓溶解薬は脳梗塞超急性期に使用して血流再開に成功すれば劇的な改善効果が期待できるが、開始が遅れたり、すでに不可逆的な脳梗塞に陥っている症例に用いると重篤な出血を誘発する危険性を孕んでいる²⁸⁾。血栓溶解薬の中でもっとも有効性が期待でき、安全なのは組織プラスミノゲン活性化薬(t-PA)であり、発症後3時間以内というtherapeutic time windowを守れば脳梗塞の病型を問わず有意な転帰改善効果が期待できる^{12~14,19)}。t-PAの静注療法は米国、カナダ、ドイツで認可されており、韓国でも行われているが、我が国ではまだ認可されておらず、米国のガイドラインよりも用量をやや少なくし(0.9

表 1. 血栓溶解薬の分類

第一世代	第二世代	第三世代
ウロキナーゼ	t-PA	改変型 t-PA
ストレプトキナーゼ	プロウロキナーゼ	改変型ウロキナーゼ
	APSAC	スタフィロキナーゼ

t-PA=組織プラスミノゲンアクチベータ

APSAC=anisoylated plasminogen streptokinase activator complex

mg/kg から 0.6 mg/kg へ), 軽症例を除外して [NIHSS (NIH Stroke Scale) 3 以上から 5 以上へ] 100 症例で安全性試験を行い, 北米で行われた第 III 相試験成績とブリッジングさせて認可申請を行う方向で進められている。

血栓溶解薬の動注療法については, 発症後 6 時間以内のプロウロキナーゼの局所動注が M1・M2 閉塞に対してヘパリン静注療法のみよりも有効であったという成績がアメリカで行われた第 III 相試験³⁰⁾ (PROACT-II) で報告されたが, FDA は 1 件の無作為化比較試験 (RCT) では認可せず, 2 件以上の RCT とメタアナリシスの成績を要求している。我が国では発症後 6 時間以内の M1・M2 閉塞に対してウロキナーゼ動注療法の全国多施設共同研究による RCT (MELT-Japan) が行われている。

t-PA やプロウロキナーゼなどの第二世代の血栓溶解薬も有意に頭蓋内出血を増加させてしまうので安全性に問題が残されていることから, さらに血栓特異性を高めた第三世代の血栓溶解薬である改変型 t-PA やミュータント t-PA が開発され, その中で吸血コウモリの唾液から抽出されたデスモテプララーゼのリコンビナント製剤の脳梗塞超急性期患者に対する第 III 相臨床試験 (DIAS) が進行中である^{12,31)} (表 1)。

脳梗塞急性期を対象に行われた抗凝固薬の RCT をメタアナリシスにより解析した成績によれば, 抗凝固療法は治療期間中の再発は抑制するが, 頭蓋内出血を増加させてしまうため長期の転帰を改善する効果がないという結果が示されており, 海外のガイドラインからヘパリンによる抗凝固療法は治療の選択肢として削除される方向にある^{13,14,32,33)}。しかし, 発症後 24 時間以内の脳梗塞に対する低分子ヘパリンノイドであるダナパロイドの 7 日間持続静注療法はアテローム血栓性脳梗塞において 3 ヶ月後の転帰を改善する効果が示されており, 我が国でも 2001 年から DIC の治療薬として承認されているので, 適用外使用になるが, 用いることができるようになった³⁴⁾。

表 2. ヘパリン, 低分子ヘパリン, トロンビン阻害薬の特性の比較

特 性	ヘパリン	低分子ヘパリン	トロンビン阻害薬
凝固抑制	トロンビン≧Xa	トロンビン<Xa	トロンビンのみ
AT-III 依存性	あり	あり	なし
HPC-II 依存性	あり	あり	なし
PF4 による中和	あり	ありうる	なし
内皮からの PF4 遊離	あり	ありうる	なし
血小板減少	多い	ありうる	なし
肝毒性	多い	ありうる	なし
用量依存性	劣る	優れる	優れる
血栓結合トロンビン抑制	なし	なし	あり
血管透過性亢進	あり	なし	なし

AT-III: アンチトロンビン III, HPC-II: ヘパリンコファクター II, PF4: 血小板第 IV 因子

トロンビン阻害薬に関しては日本で行われたアルガトロバンの第III相試験の成績しかなく、エビデンスが十分ではないが、現在アメリカで発症後12時間以内の脳梗塞を対象として活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)で用量を調節したアルガトロバンの持続点滴静注療法の第III相試験が行われている。21世紀の抗凝固療法はトロンビン阻害薬の時代といわれており、次々と選択的トロンビン阻害薬が開発されている³⁵⁾(表2)。脳卒中のリスクを有する心房細動患者を対象として経口投与可能なトロンビン阻害薬メラガトランとワルファリンの脳卒中予防効果を比較する大規模臨床試験(SPORTIF)が日本も参加して行われた³⁶⁾。また、Xa阻害薬も経口薬を含めて開発され、虚血性脳血管障害への臨床応用が摸索されている。

抗血小板薬については、二つの大規模臨床試験^{37,38)}とそれらのメタアナリシスにより発症後48時間以内の脳梗塞に対するアスピリンの効果が証明されたことから海外では脳梗塞発症後ただちにloading doseのアスピリン投与を開始することが推奨されるようになった。日本ではアスピリンの欠点であるアスピリンジレンマを回避するため開発されたトロンボキササンA₂合成酵素阻害薬オザグレールが脳梗塞急性期の治療薬として用いられているが、海外では用いられていないためメタアナリシスによる評価は不可能であり、アスピリンより優れているというエビデンスもない。

アスピリンの脳梗塞転帰改善効果は有意ではあるもののわずかであり、より有効な抗血小板薬の登場が待望される。血小板膜糖蛋白(GP) IIb/IIIa阻害薬は血小板受容体アゴニストの如何にかかわらず血小板凝集の最終共通経路であるGPIIb/IIIaへのフィブリノゲンの結合を

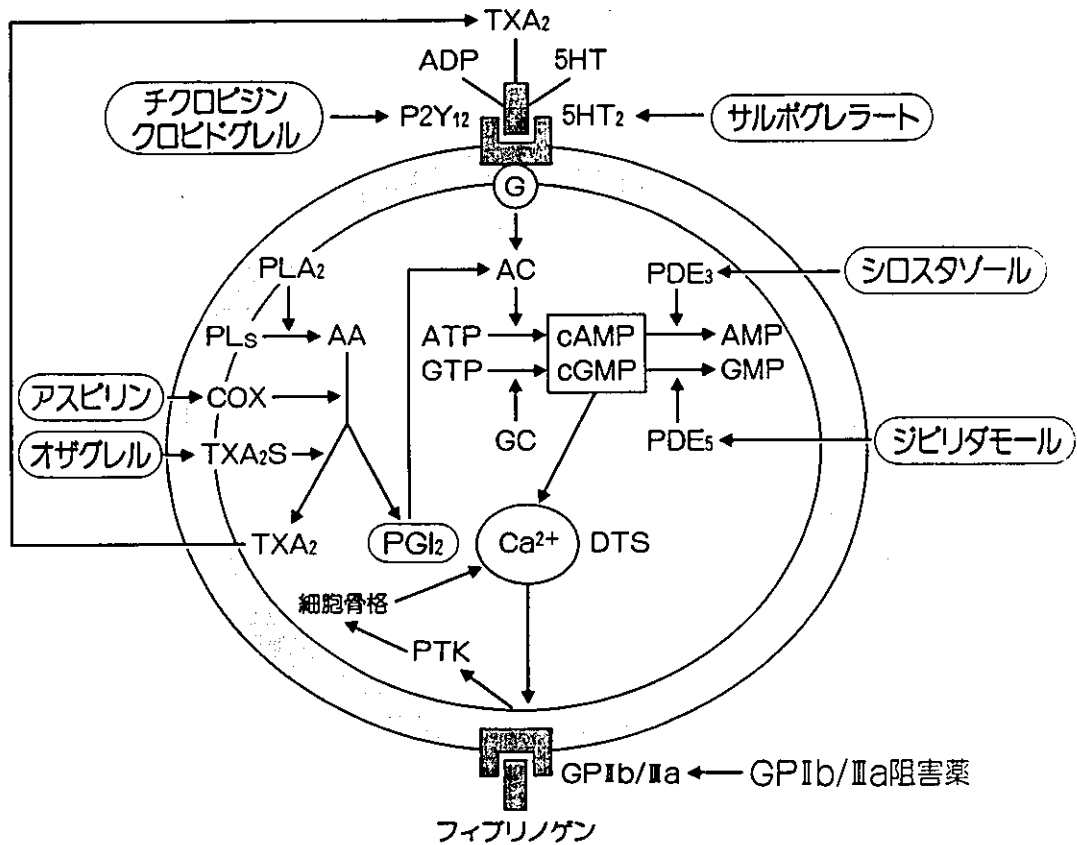


図 1. 抗血小板薬の作用機序

AA=arachidonic acid, AC=adenylate cyclase, COX=cyclooxygenase, DTS=dense tubular system, G=G protein, GC=guanylate cyclase, 5HT=5 hydroxy triptamine, GPIIb/IIIa=glycoprotein IIb/IIIa, PDE=phosphodiesterase, PGI₂=prostaglandin I₂, PLs=phospholipids, PLA₂=phospholipase A₂, PTK=protein tyrosine kinase, TXA₂=thromboxane A₂, TXA₂S=TXA₂ synthetase

阻害する究極の抗血小板薬である³⁹⁾(図1)。発症後24時間以内の脳梗塞を対象としてGPIIb/IIIaのモノクローナル抗体であるabciximab(アブシキマブ)の第II相試験が行われ、危惧された重篤な出血合併症はみられず、3ヵ月後の転帰良好例が実薬群でプラセボ群より多かったことから、発症後6時間以内の脳梗塞に限定して第III相試験が行われている⁴⁰⁾。

チクロピジンや同じチエノピリジン誘導体であるクロピドグレルは血小板膜ADP受容体阻害薬であり(図1)、最近この受容体の一次構造がクローニングされた⁴¹⁾。このような分子機構の解明とともに新しいADP受容体阻害薬が次々と開発され、急性期や慢性期の脳梗塞やTIAへの臨床応用が摸索されている。また、一酸化窒素遊離型アスピ

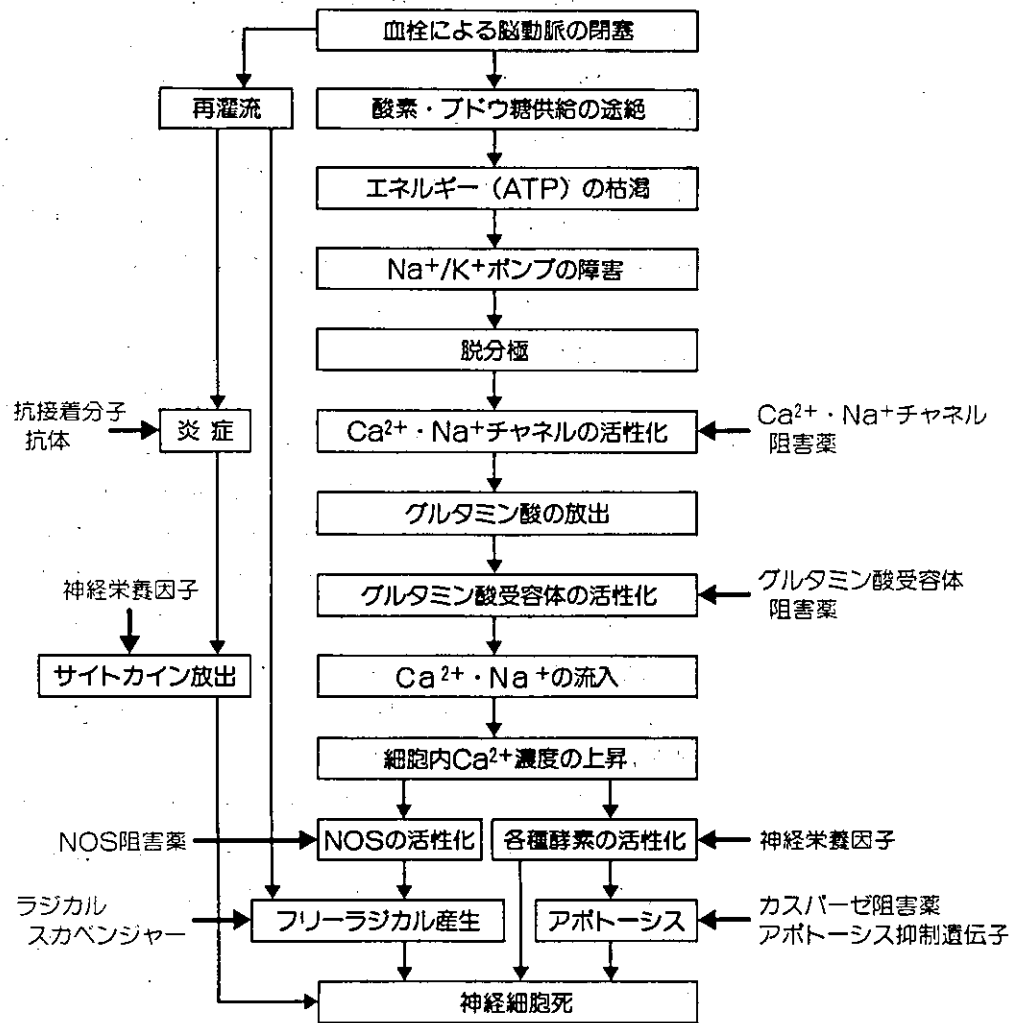


図 2. 虚血性神経細胞傷害の発生機序と脳保護薬の作用部位

リンや ADP 分解酵素(ADPase)阻害薬のような新しいコンセプトの抗血小板薬も開発され、臨床試験が開始されようとしている。

脳保護薬の臨床応用と開発状況

脳虚血の進展に伴って進行する複雑な生化学的機構が分子レベルで解き明かされることにより、それぞれの分子機構をターゲットとした治療薬が数多く開発されてきた(図 2)。しかし、大多数の薬剤は動物実験で梗塞容積の縮小効果が認められても、臨床試験の段階になると効果が認められなくなったり、予期せぬ重篤な副作用が出現して開発を断念せざるを得ない薬剤が相ついで⁴²⁾。しかし、最近我が国で世界に先がけてラジカルスカベンジャーであるエグラボンが発症後 24 時

間以内のあらゆる病型の脳梗塞に適用が承認された⁴³⁾。

これまでの脳梗塞急性期の治療薬として用いられたきた抗血栓薬や血栓溶解薬は脳血流を改善することによりペナンプラでの神経細胞を救命しようとする治療法であったが、神経細胞自身の虚血耐性を高めて therapeutic time window を拡大する脳保護療法に初めて扉を開いたといえる。我が国で開発されたもう一つの抗酸化薬であるエブセレンも予後改善効果が認められたが、臨床評価が十分でないとして第Ⅲ相試験を再施行している⁴⁴⁾。

この他に Ca イオンチャンネルや Na イオンチャンネルの拮抗薬⁴⁵⁾、N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) 型や α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazoleproionic acid (AMPA) 型のグルタミン酸受容体拮抗薬⁴⁶⁾、神経型一酸化窒素合成酵素 (n-NOS) や内皮型 NOS (e-NOS) のような誘導型 NOS (i-NOS) の阻害薬⁴⁷⁾、上皮成長因子 (EGF)、線維芽細胞成長因子 (FGF)、肝細胞成長因子 (HGF)、血管内皮由来成長因子 (VEGF) などの成長因子⁴⁸⁾、グリア細胞由来神経栄養因子 (GDNF) などの神経栄養因子⁴⁹⁾ が開発され、一部の薬剤は臨床試験でも有望な結果が示されており、今後の臨床応用が期待されている。

脳虚血後の体温上昇が脳損傷の増悪因子となることから、低体温療法も脳保護療法として注目されている⁴⁹⁾。低体温療法は塞栓症による大脳半球性梗塞のような重症例に有効性が期待されるが、30°C 以下の低体温療法は心機能や免疫能の抑制による不整脈や感染症などの重篤な副作用を誘発しやすいことから、33°C 程度の軽微低体温療法が試みられるようになり、現在我が国でも多施設共同研究が進行中である。また、全身低体温療法より管理の簡便な局所低体温療法やロキソプロフェンなどの非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) による平温療法も医療経済的利点を有することから試みられつつある⁵⁰⁾。

遺伝子治療の現状と展望

脳血管障害の遺伝子治療は脳組織や血液・脳関門の特殊性が障壁となり、心臓や末梢動脈ほどには進んでいない。しかし、この障壁を乗り越えられれば、遺伝子治療は 21 世紀の脳梗塞治療に大きな貢献を果たす可能性を秘めている。脳血管障害における脳への遺伝子導入による治療目的としては虚血性ペナンプラの脳保護、脳・頸部動脈病変の進展阻止、脳血管挛縮の予防が挙げられる。

遺伝子治療には、運搬役であるアデノウイルスなどのウイルスベクターのゲノムの一部を導入しようとする外来遺伝子に置き換えて投与するか、導入しようとする遺伝子の DNA を裸のプラスミドか高分子ポリマーやリボソームでコーティングして投与することにより過剰発

現させる促進療法と、標的遺伝子と相補的な核酸配列を持つことにより遺伝子発現を抑制するアンチセンスオリゴヌクレオチドや、特定の転写調節因子の結合配列と同じ結合配列を持つことにより転写因子の結合を競合的に阻害して遺伝子発現を抑制するデコイ(おとり)のような核酸医薬を導入する抑制療法とがある^{17,18)}。

脳梗塞に対する遺伝子治療としては、神経保護作用のある HSP72 のような熱ショック蛋白⁵¹⁾、GDNF のような神経栄養因子⁵²⁾、HGF のような成長因子²¹⁾や、神経毒性作用のある遺伝子を抑制するインターロイキン-1 受容体拮抗蛋白⁵³⁾(IL-1ra)や神経細胞アポトーシス抑制蛋白⁵⁴⁾(NAIP)を導入した動物実験で梗塞の縮小効果が報告されている。

脳血管をターゲットとした遺伝子治療としては、VEGF⁵⁵⁾や HGF²¹⁾を導入して側副血行を促進する治療が閉塞性動脈硬化症や冠動脈疾患を対象としてすでに開始されており、平滑筋細胞周期調節遺伝子の転写調節因子 E2F のデコイを平滑筋細胞に導入する治療法が静脈グラフトの閉塞予防や経皮的血管拡張術後の再狭窄予防を目的として臨床試験が開始されており、今後脳血管障害への応用が期待される⁵⁶⁾。また、プラークの安定化を目的として、単球やマクロファージの遊走に必須のケモカインである monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)の作用を阻止する抗 MCP-1 遺伝子を筋注する臨床研究が計画されており、頸動脈病変への臨床応用が注目される⁵⁷⁾。

くも膜下出血後の脳血管牽縮は一時的な現象であり、発症時期が予測可能であり、ベクターを髄腔内注入できることから、遺伝子治療のターゲットとなりやすい病態であるといえる。炎症関連転写因子である NF- κ B のデコイ⁵⁸⁾、血管収縮ペプチドであるエンドセリン-1 mRNA の前駆体 preproendothelin-1 mRNA に対するアンチセンス⁵⁹⁾、血管拡張作用を有するカルシトニン遺伝子関連ペプチド⁶⁰⁾(CGRP)や熱ショック蛋白である heme-oxygenase-1⁶¹⁾のアデノウイルス導入法が血管牽縮を抑制したという動物実験の結果が報告されており、今後の臨床応用が期待される。

文 献

- 1) Hassan A, Markus HS : Genetics and ischemic stroke. *Brain* 123 : 1784, 2000.
- 2) 加藤規弘 : 脳卒中における疾患感受性遺伝子. ポストゲノム時代の脳卒中. *分子脳血管病* 1 : 19, 2002.
- 3) Baird AE, Warach S : Magnetic resonance imaging of acute stroke. *J Cerebr Blood Flow Metab* 18 : 583, 1998.
- 4) Neumann-Haefelin T *et al* : Diffusion and perfusion MRI. The DWI/PWI mismatch region in acute stroke. *Stroke* 30 : 1591, 1999.
- 5) Houkin K *et al* : Longitudinal changes in proton magnetic reso-