

10.

脳梗塞

E. 急性期の治療

h. 脳保護療法*

● 北川一夫** / 松本昌泰***

Key Words : cerebral ischemia, neuroprotection, ischemic tolerance, CREB, free radical

<要約> 以前から、脳卒中、脳外傷に対する脳保護薬の開発、研究は盛んに行われてきており、動物実験では多くの薬剤が虚血性脳障害に対して良好なデータを示している。しかし、各種のグルタミン酸拮抗薬の臨床治験では良好な結果が得られず、臨床面での脳梗塞に対する脳保護療法に対してこれまで悲観的な見方が多かった。しかし、わが国で昨年度フリーラジカル消去薬のエダラボンが脳梗塞に対する脳保護薬として認可されるに至り、脳梗塞急性期治療への新規な脳保護薬の開発に対する期待が高まってきた。本稿では、脳梗塞に対する脳保護を考える上で必要な虚血性脳障害の発生機序に関する現時点での考え方を簡略に述べた後、脳保護薬開発のこれまでの経緯、実際について述べる。次に動物実験でのデータを臨床に還元する上で考慮すべき点や、今後の脳保護薬の展望に関する著者の見解を述べることとする。

はじめに

虚血性脳障害が単純なエネルギー代謝障害に基づく病態ではないことが知られている。脳虚

血再灌流障害の分子機構として、1970年後半にフリーラジカルの関与、1980年代後半に興奮性アミノ酸毒性・カルシウムの関与、1990年代前半にアポトーシスの関与が相次いで明らかとなり、今日でもこの三つが、虚血性神経細胞障害の根幹をなすものと想定されている¹⁾。一方、虚血に伴う微小循環障害、炎症細胞集積の役割も、1980年代より報告され、今日でもフリーラジカル、興奮性アミノ酸毒性、アポトーシスなどとともに脳梗塞の進展、拡大に寄与しているものと考えられている。また、1980年代より、げっし類を用いた脳虚血モデルが広く用いられるようになり、上記の病態機構に基づいた各種の薬剤の脳虚血モデルにおける効果が検証された。特にこれまで脳虚血病態の中心と考えられていた興奮性アミノ酸毒性を標的とした薬剤が実験動物での顕著な脳保護効果を背景に多くの期待がかけられていたが、その臨床治験の成果は、プラセボと同等かもしくは有害であるという結果となり、多くの研究者を落胆させるものであった。この点に関する論述は後ほど行うとして、興奮性アミノ酸毒性とは別に、古くから検討が行われてきたフリーラジカル消去薬がヒト臨床においても脳保護に有効であり、わが国においてその一つであるエダラボンが認可された意義

* Brain protection in ischemic stroke.

** Kazuo KITAGAWA, M.D.: 大阪大学大学院病態情報内科学, 大阪大学医学部附属病院神経内科・脳卒中科(〒565-0871 吹田市山田丘2-2); Department of Internal Medicine and Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, JAPAN.

*** Masayasu MATSUMOTO, M.D.: 広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科(第三内科); Third Department of Internal Medicine, Hiroshima University Graduate School of Medicine, Hiroshima, JAPAN.

は大きいものと考えられる。また、アポトーシスの抑制を標的とした治療薬剤の開発はまだ臨床応用にはいたっていないが、虚血による神経細胞障害にアポトーシスに際して作動するカスパーゼの活性化が基礎実験で明らかとなっているため、その脳保護効果に期待がかかっている。

虚血性脳障害の発生機序²⁾

脳血管閉塞により、脳虚血が発症すると脳組織はエネルギー不全となり、ATPが枯渇、Na/K ATPaseが作動しなくなり細胞内へのNa流入、細胞膜脱分極、興奮性アミノ酸の放出、細胞内へのカルシウムイオンの流入が相次いで連鎖して生じていく。細胞内カルシウムイオンの上昇は、カルパインをはじめとしたプロテアーゼの活性化、リパーゼの活性化により細胞骨格蛋白質、膜脂質の崩壊をひき起こす。Ca依存性の一酸化窒素合成酵素の活性化によりNOが産生される。重度の虚血状態が遷延すればこのまま細胞崩壊へ至ると考えられるが、虚血周辺部で残存血流のある領域や血流再開通により再酸素化が生じると、上記の病態にフリーラジカルやアポトーシスが関与してくる。すなわち、損傷を受けたミトコンドリアからの電子遊離、膜脂質分解により活性化されたアラキドン酸代謝カスケードに酸素が反応することによりフリーラジカルが産生され、その量が多ければ膜脂質過酸化、蛋白質カルボニル化、DNA損傷をひき起こし細胞を傷害する。さらに細胞内Caイオン負荷、フリーラジカルの産生のため、ミトコンドリアからのチトクロームCの遊離が生じ、カスパーゼ9,3の活性化がひき起こされATPの存在下ではアポトーシスの分子機構も発動するようになる(図1)。

上記の機構は主として虚血性神経細胞障害を標的としたものであるが、実際のヒト脳梗塞においては虚血周辺部での微小循環障害、炎症細胞の浸潤と同細胞からの炎症性サイトカインの遊離が起こっており、虚血病態を修飾しているものと考えられている。微小循環障害に主要な役割を果たしている血栓、凝固・線溶系に関しては他稿を参考にさせていただきたい。

これまで虚血脳保護を目的とした薬剤の開

発は、上記の各段階での病的進行プロセスを阻止することを目的としている。

脳保護薬開発の実際(表1)

1. Naチャンネル阻害薬

虚血に際する神経細胞の脱分極に細胞外から細胞内へのNaイオンの流入が関与しているため、そのNaイオンの流入を抑制し脱分極に起因したグルタミン酸の遊離の抑制を標的とした薬剤である。動物脳虚血モデルでは、sipatrigine (BW619C89), lubeluzole, lamotrigineなどの有効性が認められ、臨床試験が行われた。Lubeluzoleをイベント発症6時間以内に静脈内投与を開始する臨床研究が、アメリカ・カナダおよびヨーロッパ・オーストラリアで行われたが予後改善には無効であった³⁾⁴⁾。また、sipatrigineも急性期脳卒中症例21例で発症12時間以内に静脈内投与を開始する臨床試験が行われたが、6例が薬剤の副作用で脱落し、予後改善にも無効であった⁵⁾。

2. Caチャンネル阻害薬

基礎実験、臨床実験でもっともよく研究されてきたのは、血液脳関門の移行がよくN型チャンネルの阻害薬であるnimodipineである。動物脳虚血モデルを用いた実験成果に関する報告は40編を超えているが、これらをまとめると有効とはいえない⁶⁾。また、臨床的にも脳梗塞発症24時間以内に静脈内投与を開始するINWEST研究⁷⁾、脳卒中発症6時間以内に経口投与を開始するVENUS研究⁸⁾ではともに予後改善に無効であった。また、flunarizineも脳梗塞24時間以内の3,000以上の症例で臨床試験が行われたが無効であった⁹⁾(図2)。

3. グルタミン酸拮抗薬

a. NMDA受容体拮抗薬

虚血性神経細胞障害のメカニズムにグルタミン酸-カルシウム仮説が提唱されて以来、多くのグルタミン酸拮抗薬、とくにNMDA受容体拮抗薬の臨床トライアルが行われてきた。しかし、NMDA受容体拮抗薬が精神異常行動および大脳皮質神経細胞の一過性の空胞化を誘発することが動物実験、臨床治療で明らかになってきた。

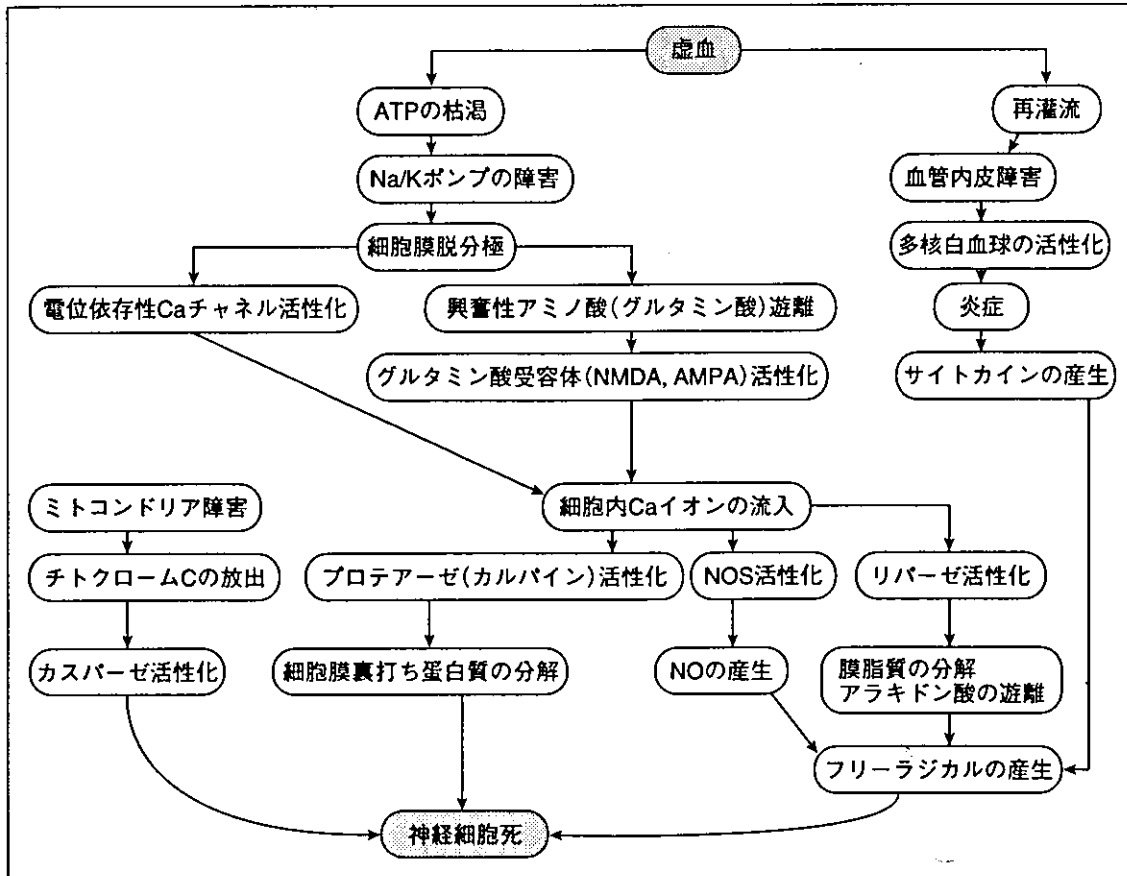


図1 虚血性神経細胞障害の発生機序

虚血性神経細胞障害には、グルタミン酸の遊離、受容体活性化を介した細胞内Ca流入、とくに再灌流時にミトコンドリア障害、アラキドン酸代謝カスケード亢進、白血球活性化により発生するフリーラジカル、ミトコンドリア膜の透過性変化に起因するカスパーゼ活性化を含むアポトーシス機構の三つが主因と考えられている。さらに、虚血による血管内皮障害に基づく微小循環障害、炎症細胞の集積も梗塞巣の進展に寄与している。

NMDA受容体の競合的阻害薬であるselfotel (CGS19755)を虚血発症6時間以内に静脈内投与した試験では、無効であるばかりか有害であったため中止された¹⁰⁾。NMDA受容体のグリシン結合部位の阻害薬であるgavestinel(GV150526)を虚血性脳卒中1,367例を対象に6時間以内に静脈内投与したGAIN試験でも有効性はみられなかった¹¹⁾。また、NMDA受容体のイオンチャンネル部位での阻害薬である, aptiganelを発症6時間以内の虚血性脳卒中628例を対象として行われた臨床試験でも、無効であるばかりか有害であるとの結果で中断された¹²⁾。このように動物実験では虚血脳保護効果を多く報告されたNMDA受容体拮抗薬の臨床治験での挫折は、脳卒中に対する脳保護薬の開発の困難さをうかがわせるものであった。

b. AMPA受容体拮抗薬

グルタミン酸受容体にはNMDA型以外にAMPA型が存在する。AMPA受容体拮抗薬の中では当初NBQXが局所脳虚血モデル、全脳虚血モデルでの有効性が認められたが、尿細管排泄型の化合物で中性付近での溶解性が悪いため、腎臓障害が懸念され臨床開発は断念されている。その後、溶解性がよく脳内移行性も良い化合物が開発され、現在YM872の急性期脳梗塞症例での臨床試験が進められている (ARTIST試験)。

4. GABA作動薬

Clomethiazoleは、抑制性神経伝達物質γ-aminobutyric acid (GABA)受容体活性を増強する薬剤であり、各種の脳虚血モデルでは有効性が認められていた。しかし、発症12時間以内の

表 1 臨床試験により評価されたまたは評価中の主な脳保護薬

薬物の分類	薬剤名	作用機序	臨床試験
Naチャンネル拮抗薬	Fosphenytoin	興奮, グルタミン酸放出の抑制	無効
	Lubeluzole		無効
	Sipatrigine		無効
Caチャンネル拮抗薬	Nimodipine	カルシウム流入の抑制	無効 (INWEST, VENUS)
	Flunarizine		無効
グルタミン酸受容体拮抗薬 NMDA受容体拮抗薬	Selfotel (CGS19755)	競合阻害	無効
	Gavestinel (GV150526)	グリシン結合部位阻害	有害
	Aptiganel (Cerestat)	チャンネル阻害	無効 (GAIN)
AMPA受容体拮抗薬	YM872		有害
GABA作動薬	Clomethiazole	神経興奮の抑制	臨床第2相・3相試験 (ARTIST)
	Glycine		無効
ラジカル消去薬	Tirilazad (U74006F)	フリーラジカル障害の抑制	1.0-2.0g/日で有効?
	Ebselen		無効 (RANTTAS, TESS)
	Edaravone (MCI186)		有効
	Nicaravone (AVS)		有効, 承認 (商品名 ラジカット®)
細胞膜安定化薬	Citicholine	神経細胞膜修復	有効
	Piracetam		無効
	Enlimomab		無効 (PASS)
抗炎症薬	Enlimomab	抗ICAM1抗体	有害
	Trofermin		無効
神経栄養因子 その他	Magnesium	bFGF受容体作動薬	臨床第2相・3相試験 (IMAGES)
	ONO-2506	神経興奮抑制	臨床第2相・第3相
	FK506	アストロサイト機能改善薬 免疫抑制薬	臨床試験開始予定

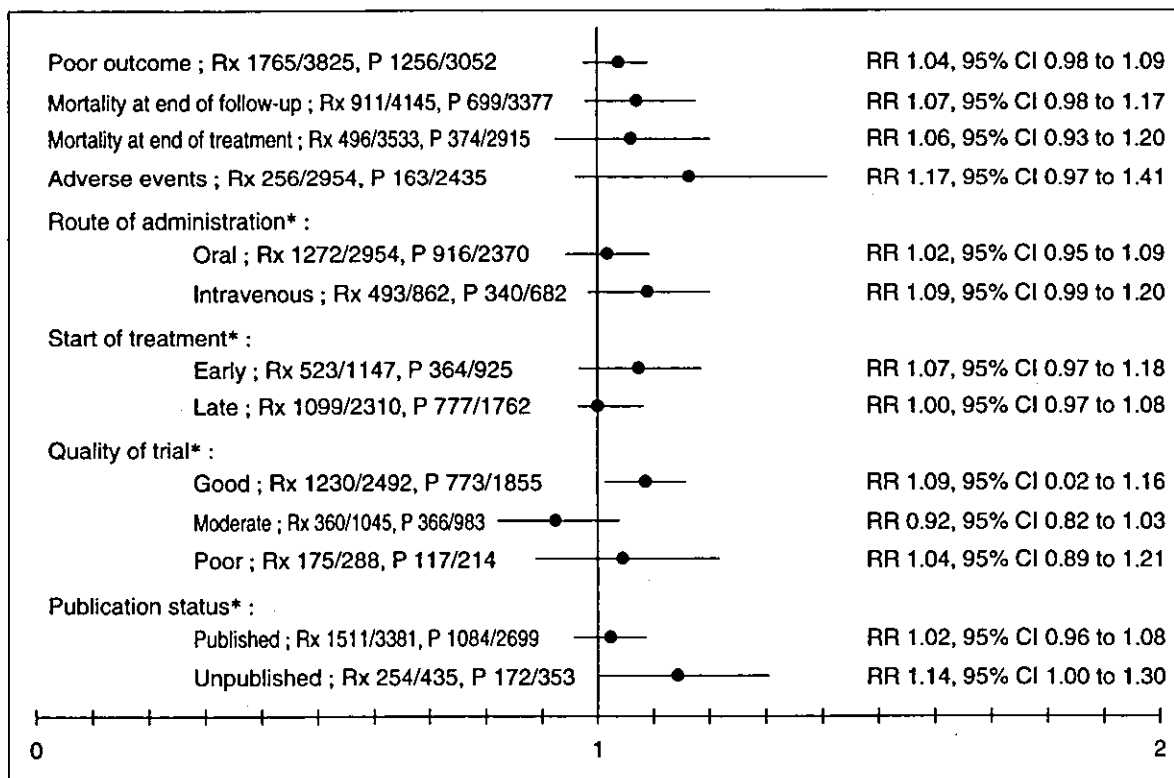


図 2 Ca拮抗薬の臨床試験結果の解析

二重盲検試験で急性期脳卒中症例でのCa拮抗薬の効果を検討した29編の合計7,665例を対象とした臨床研究結果を示す。個々の項目に対する実薬投与群での相対危険度を下段に示す (Horn, J. & Limburg, M.: Stroke, 32 : 570-576, 2001).

虚血性脳卒中1,360例を対象としたCLASS¹³⁾, Barthel Indexで60以上の1,198例を対象としたCLASS-I試験¹⁴⁾で、いずれもclomethiazoleの有効性はみられなかった。また、GABA受容体とグリシン受容体に作用して神経興奮を抑制する作用のあるglycineは、臨床的にも抗痙攣作用がみられるが、発症6時間以内の虚血性脳卒中200例を対象とした試験では、1.0~2.0g/日のグリシンの投与は死亡率の減少、機能予後の改善作用を有することが報告されている¹⁵⁾。

5. ラジカル消去薬

虚血性脳障害へのフリーラジカルの関与が実験的に示されたのは1970年代後半であり、当初はO₂-ラジカルを消去するsuperoxide dismutase (SOD)を用いた実験的検討が多くなされたが、分子量が大きいこと、血液脳関門透過性の低いことなどの理由から臨床応用には至らなかった。その後、低分子化合物のラジカル消去薬が次々に開発されてきた。とくに21-aminsoteroidであるtirilazad mesylate (U74006F)はステロイドの誘導体であり、各種のけっし類脳虚血モデルで有効性が認められ、臨床応用がなされた。しかし、アメリカで発症後6時間以内の急性期脳卒中660例を対象としたRANTTAS試験¹⁶⁾、ヨーロッパでのTESS試験¹⁷⁾ともにtirilazadは無効との結果であった。しかし、わが国では発症24時間以内の虚血性脳卒中を対象にebselenを2週間経口投与した臨床試験では機能予後の改善効果¹⁸⁾が、また、発症6時間以内に経口投与を開始した場合には、CTで脳梗塞の縮小効果が報告¹⁹⁾され有望視されている。さらに、2001年度にかねてより動物脳虚血モデルで脳保護効果の報告されていたラジカル消去薬のedaravone (MCI-186)が、わが国において第三相臨床試験を経て、ラジカット®の商品名で脳梗塞に対する脳保護薬として認可された。

6. 細胞膜作用薬

細胞膜の構成成分であるphosphatidylcholineの合成に必要なcytidine-5'-diphosphocholine (citicoline, CDP-choline)は、米国で発症24時間以内の虚血性脳卒中症例を対象とした臨床試験

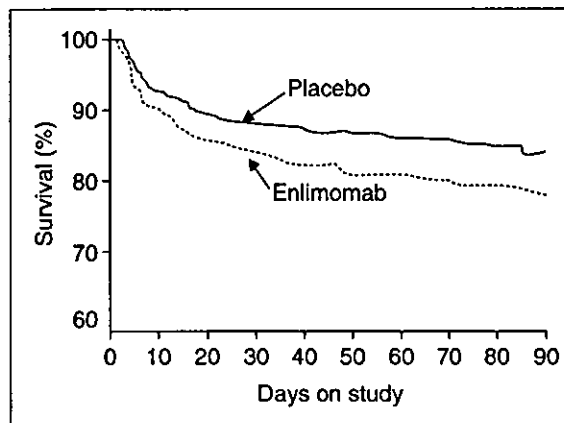


図3 抗ICAM-1抗体の臨床試験結果²²⁾

発症6時間以内の虚血性脳卒中625例を対象とした抗ICAM-1抗体(Enlimomab)投与群とプラセボ群の生存率を示す。Enlimomab投与群の方がプラセボ群に比べ生存率が有意に低かった。

では、明確な有効性を示すに至っておらず、その効果については結論を得ていない²⁰⁾。Citicolineと同様に細胞膜保護、修復作用の想定されているpiracetamの12g静脈内投与の有効性を虚血性脳卒中12時間以内の927例を対象として検討したPASS試験では、その有効性が証明されなかった²¹⁾。

7. 抗炎症薬

脳虚血、再灌流に伴って血管内皮細胞ではP-セレクチン、ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1)といった細胞接着因子が発現し、白血球の集積、微小循環障害に関与していることが示されてきた。そのような背景から、ICAM-1に対する抗体(enlimomab)を発症6時間以内の虚血性脳卒中625例を対象に5日間投与するenlimomab acute stroke trialが企画された。しかし結果は、抗ICAM-1抗体投与群で死亡率が高く、機能回復の程度も不良であり、有害であることが示された(図3)²²⁾。この結果には、マウスのモノクローナル抗体を用いたことにより発熱をはじめとした全身的な炎症反応をひき起こしたことにも一因があったと考えられる。しかしその後、接着因子を標的とした臨床試験は行われていない。脳虚血、再灌流時にはアラキドン酸代謝カスケードが亢進し、炎症反応に寄与しているが、この代謝カスケードを修飾する薬剤として、現在脳血栓症に抗血小板薬としての適応のあるトロン

ボキサン合成酵素阻害薬のオザグレナトリウムがあげられる。血管や血小板以外に脳実質も脳虚血時にはトロンボキサンを産生することが明らかとなり、トロンボキサンはくも膜下出血後の脳血管攣縮、神経細胞のアポトーシスに関与していることが報告されている。オザグレナトリウムには微小循環を改善するだけでなく神経細胞保護的な作用を有している可能性がある。

8. 神経成長因子

各種の神経成長因子は神経細胞の生存維持に重要な役割を果たしている。脳由来神経栄養因子(BDNF)、塩基性線維芽細胞成長因子(bFGF)、グリア由来神経栄養因子(GDNF)などは、各種の脳虚血モデルにおいて脳梗塞縮小効果が報告されている。しかし、bFGF受容体作動薬として開発されたtroferminは臨床第2相・第3相試験において有害であり、現在神経栄養因子を脳卒中に用いた臨床試験は行われていないようである。神経栄養因子をはじめとした高分子量蛋白質は血液脳関門透過性が低く、急性期脳卒中症例での効果を期待するには髄腔内投与が必要と考えられ、臨床応用への障壁と考えられる。しかし、脳血管障害における遺伝子治療を考える際に、神経栄養因子はもっともよい対象の一つと考えられ、現在精力的に基礎的検討が進められている²³⁾。

9. プロテアーゼ阻害薬

虚血性脳障害に活性化されたプロテアーゼが病態の進展に関与していることが示されている。神経細胞では細胞内に流入したCaイオンによりカルパインが活性化され、細胞骨格蛋白質のフォドリンを始め各種の細胞構成蛋白質を分解、崩壊する。カルパインの阻害薬は各種開発されており、中でもMD28170はラット中大脳動脈閉塞3~6時間後から投与しても梗塞縮小効果が観察されている²⁴⁾。また、虚血性神経細胞死へのアポトーシスの関与が示唆されるようになってから、アポトーシス作動に際して活性化されるカスパーゼの役割が重要視され、カスパーゼ阻害作用のあるz-DEVD-FMKの脳室内投与は動物脳虚血モ

デルで脳梗塞縮小効果が観察されている²⁵⁾。全身投与で脳への到達が可能なるカスパーゼ阻害薬の開発が期待される。さらに、脳梗塞では後期に血液脳関門が破綻することが知られているが、その際にmatrix metallo protease(MMP)という蛋白分解酵素の関与が次第に明らかになってきている²⁶⁾。BB-94(batimastat)をはじめMMPの阻害薬も開発されているが、臨床応用には至っていない。

10. その他の薬剤

マグネシウムは安価であり動物実験で虚血脳保護効果が報告されている。臨床治験として発症2時間以内または12時間以内の脳卒中に対する硫酸マグネシウムの有効性を調べるmagnesium (FAST-MAG) phase 3 trial, IMAGES trialが進行中である。また、脳虚血に際してアストロサイトは活性化されS100 β , COX2, iNOSなどが発現し神経細胞に増悪的に作用することが想定されている。このような脳虚血時にみられ、増悪的に作用するアストロサイトの機能改善薬として開発されたONO-2506は、ラット一過性前脳虚血モデル、局所脳虚血モデルでの有効性が確認された後、ヒトでも安全性が確認され、現在臨床試験でphase II b/IIIが進行中である。また、免疫抑制薬であるFK506, サイクロスポリンAは、ともに脳虚血モデルで保護効果を有することが示されている。サイクロスポリンAは血液脳関門の透過性が低いのが臨床応用を考える際に障壁となる。FK506は急性期脳卒中症例への臨床治験が海外で開始されようとしている。

動物実験モデルと臨床治験 結果との解離について

多くの薬剤が、動物実験虚血モデルでは有効性が認められるのに、臨床試験では無効であり断念されるという、残念な結果に終わっている。その理由の一つに、動物、とくにげっし類とヒトとの脳組織、脳構造の違いがあげられる。たとえば、ヒトに比べラット、マウスなどの動物脳では、灰白質に比べ白質が大変小さい。そのためNMDA受容体拮抗薬のような灰白質、とくに神経細胞に対してのみ保護効果が期待される

表2 虚血耐性, クロストレランスが検証されているモデル

	脳領域	動物種	非致死的虚血負荷 (precondition)	最終的な虚血侵襲	発表者(年)
虚血耐性	海馬	砂ネズミ	前脳虚血	前脳虚血	Kitagawa(1990), Kirino(1991), etc
	海馬	砂ネズミ	局所脳虚血	前脳虚血	Kitagawa(1997)
	海馬	ラット	前脳虚血	前脳虚血	Liu(1992), Nishi(1993), etc
	海馬	ラット	局所脳虚血	前脳虚血	Glazier(1994)
	海馬	マウス	前脳虚血	前脳虚血	Qi(2001)
	大脳皮質	ラット	前脳虚血	局所脳虚血	Simon(1993), Matsushima(1995)
	大脳皮質	ラット	局所脳虚血	局所脳虚血	Chen(1996), Barone(1998)
	培養神経細胞	マウス	低酸素	低酸素	Grabb(1999)
	脳領域	動物種	前処置	最終的な虚血侵襲	発表者(年)
クロストレランス	海馬	ラット	高体温負荷	前脳虚血	Chopp(1989)
	海馬	砂ネズミ	高体温負荷	前脳虚血	Kitagawa(1991)
	海馬	砂ネズミ	酸化ストレス	前脳虚血	Ohtsuki(1992), Wada(1996)
	海馬	砂ネズミ	インターロイキン1b	前脳虚血	Ohtsuki(1996)
	海馬	砂ネズミ	3-nitropropionic acid	前脳虚血	Sugino(1999)
	大脳皮質	ラット	Lipopolysaccharide	局所脳虚血	Tasaki(1997)
	大脳皮質	マウス	腫瘍壊死因子	局所脳虚血	Nawashiro(1997)
	大脳皮質	ラット	脱分極刺激	局所脳虚血	Matsushima(1996), Yanamoto(1998)
	大脳皮質	ラット	脱分極刺激	前脳虚血	Kobayashi(1995)
	大脳皮質	ラット	3-nitropropionic acid	局所脳虚血	Wiegand(1999)

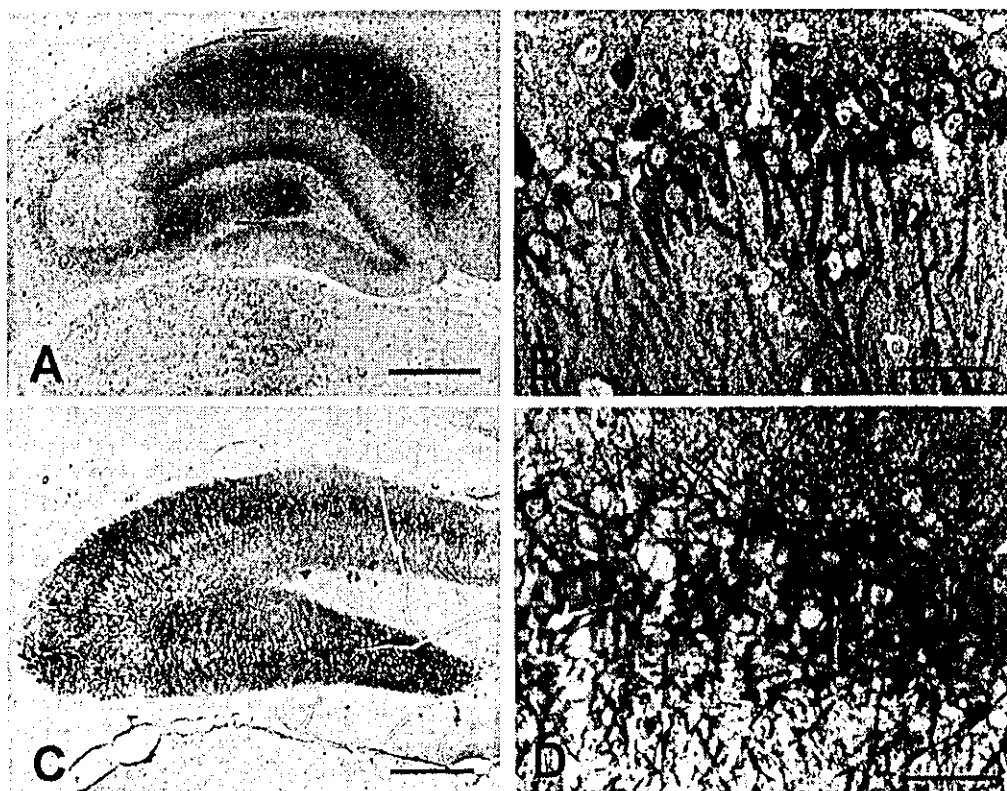


図4 神経細胞の虚血耐性現象へのストレス蛋白質の関与

ラットで虚血耐性を誘導する6分間の前脳虚血負荷24時間後の海馬での、HSP110(A,B), HSP70(C,D)の免疫組織化学染色像を示す。B,Dは海馬CA1領域の拡大像を示す。非致死的虚血負荷後、海馬では虚血に脆弱なCA1神経細胞を含め、HSP110, HSP70の発現が亢進している(Yagita, Y., et al.: J. Cereb. Blood Flow Metab., 21 : 811-819, 2001)。

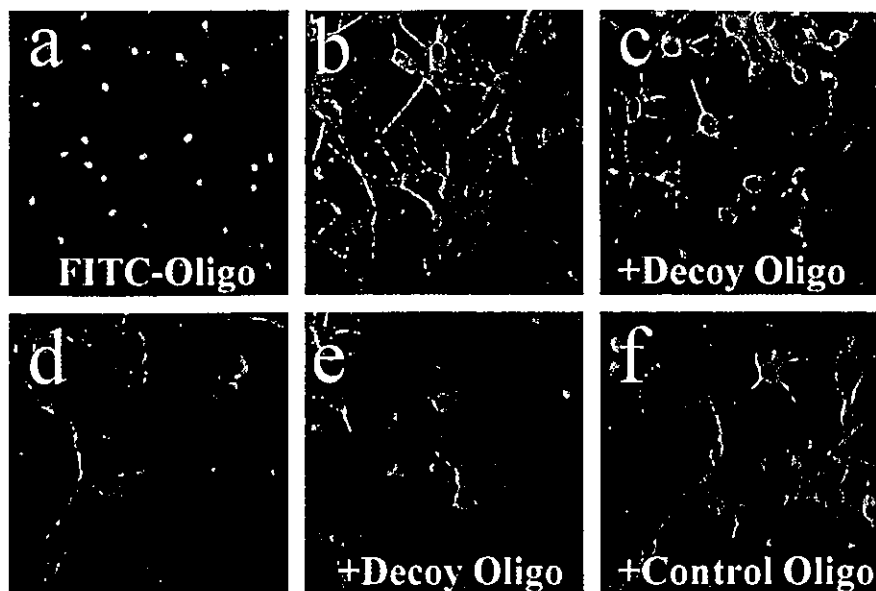


図5 神経細胞における転写因子CREBのグルタミン酸刺激に対する防御機構³⁰⁾

CREプロモーターを介した遺伝子転写を制御するCREデコイオリゴヌクレオチド(Decoy Oligo)を培養神経細胞に導入した。蛍光標識したオリゴヌクレオチド(FITC-Oligo)は神経細胞に取り込まれている(a)。その他の図は、神経細胞をそのマーカー蛋白質であるMAP2(microtubule associated protein 2)に対する抗体を用いて免疫染色した像である。コントロール(上段中央)およびDecoy Oligo(上段右側)では、MAP2陽性の神経細胞が多くみられる。グルタミン酸刺激24時間後(下段)では、MAP2陽性の神経細胞数が減少するが(左)、Decoy Oligoの前処置により神経細胞数の減少が増強されている(中央)。コントロールOligoの前処置は、グルタミン酸刺激後の神経細胞数の減少に影響を与えていない。



図6 脳虚血・再灌流後の神経細胞におけるCREエレメントを介した遺伝子発現³⁰⁾

CREプロモーターに結合した β -gal遺伝子を導入したトランスジェニックマウスでの脳虚血再灌流後の海馬CA1でのリン酸化CREBの発現を赤色で、 β -gal遺伝子の発現を青色で示す。大部分の神経細胞がリン酸化CREB陽性で、そのうち一部は β -gal遺伝子の発現を認める。

薬剤は、ラットやマウスのモデルでは有効でも、白質に脳梗塞が多いヒトでの有効性は少なくなる可能性がある²⁷⁾。また、ヒトでは脳溝は非常に複雑に入り組んでいるが、ラット、マウスでは平坦であるのも大きな違いである。次に、実験脳虚血モデルの均一性とヒト脳梗塞の多様性があげられる。実験脳虚血モデルでは、虚血、再灌流の時間、タイミングは十分コントロールされているが、ヒト脳梗塞では、再開通の有無、また、再開通したとしたらその時期など予後に大きく影響を及ぼす因子について各症例で明らかでない場合が多い。

今後、脳梗塞に対する有効な薬剤を登場させるには、基礎実験では、臨床応用を考える前に霊長類を含めた各種の実験モデル(永久閉塞および虚血再灌流モデルなど)での検証が必要であること、臨床試験では、薬剤投与前の症例の評価を、CT、神経症状のみならず拡散強調画像MR、脳核医学検査などでより詳細に把握すること、血栓溶解療法を併用するか否かをプロトコールに組み込むこと、閉塞血管の評価、脳組織の評価を薬剤投与後も詳細に把握することなどが望まれる。

脳保護を目指した今後の展望

最後に今後脳保護を目指した治療手段を開発するに際して重要と思われる2点について述べておきたい。まず、哺乳類でもリス、クマは冬眠する動物として知られている。特にリスは冬眠中の体温が4℃程度であり、その際の脳血流は正常時の数%程度である²⁸⁾。覚醒している動物にこのような虚血負荷が加われば直ちに脳組織は壊死してしまうほど強い虚血負荷である。その詳細なメカニズムは不明であるが、虚血に陥った局所脳組織を薬剤、あるいは冬眠に特異的な物質により冬眠と同じ状態におくことができれば、強力な脳保護効果が期待できると想定される。冬眠に関連する事象として低体温による脳保護効果があげられる。その詳細は他稿を参照していただきたいが、各種脳虚血実験モデルでもっとも確実な脳保護効果がみられるのが、脳温または体温を下げることである。次に、筆者らが報告した虚血耐性現象について述べておき

たい²⁹⁾。虚血耐性現象とは、予め非致死的な虚血負荷を加えておくと、その後に致死的な虚血侵襲に対して抵抗性を獲得するようになる現象のことで、当初砂ネズミの海馬CA1領域で発見されたが、そのうちラット、マウス、さらに虚血モデルも一過性前脳虚血モデル、局所脳虚血モデルなど多くの動物実験系および培養神経細胞系でも明らかになり、普遍的な現象と考えられている。脳組織は虚血侵襲に際して、各種の遺伝子発現を通じて応答している(表2)。虚血耐性現象へは、ストレス蛋白質(図4)、抗酸化酵素、神経栄養因子、アポトーシス抑制遺伝子など多くの物質の関与が報告されてきているが、確定的なものはない。しかし、遺伝子発現には各種の転写因子の役割が重要であり、われわれも神経細胞に豊富に存在し神経栄養因子の生存効果に重要な役割を果たすCREB(cyclic AMP responsive element binding protein)が、虚血、グルタミン酸負荷といった代謝ストレス時にリン酸化、活性化を受けて細胞保護的に作用していることを示した(図5, 6)³⁰⁾。神経細胞保護的に作動する転写因子の活性化の促進因子も脳保護薬としてよい標的になるのでは、と考えている。

最後に

主として脳梗塞を対象とした脳保護薬開発の経緯と現状について概説した。治療薬の開発には、脳虚血モデルでの基礎的検討と臨床計測法の進歩が車の両輪のような役割を果たしている。NMDA受容体拮抗薬の臨床治験結果は、多くの臨床医をがっかりさせるものであったが、基礎的検討の不十分さ、臨床治験プロトコール上の問題点など、今後解決すべき点が浮き彫りになったともいえる。今後、ラジカル消去薬に始まった脳保護薬の開発は、作用機構の異なる各種のものが登場し、それぞれの特徴に応じて使い分けられる時代がくるものと確信している。

文 献

- 1) Kitagawa, K., Matsumoto, M., Kamada, T., et al.: Ischemic vulnerability and tolerance in the brain. In *Tissue perfusion and organ function* (edited by Kamada, T., Shiga, T. & McCuskey, R.S.), Elsevier,

- Amsterdam, 1996, p. 85.
- 2) 北川一夫, 松本昌泰, 堀 正二 : IV. Caと病態. 脳虚血. 蛋白質核酸酵素, 43 : 1884-1890, 1998.
 - 3) Grotta, J., for the US and Canadian Lubeluzole Ischemic Stroke Study Group : Lubeluzole treatment of acute ischemic stroke. *Stroke*, 28 : 2338-2346, 1997.
 - 4) Diener, H.C., for the European and Australian Lubeluzole Ischaemic Stroke Study Group : Multi-national randomised controlled trial of lubeluzole in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.*, 8 : 172-181, 1998.
 - 5) Muir, K.W., Holzapfel, L. & Lees, K.R.: Phase II clinical trial of sipatrigine (619C89) by continuous infusion in acute stroke. *Cerebrovasc. Dis.*, 10 : 431-436, 2000.
 - 6) Horn, J., de Haan, R.J., Vermeulen, M., et al.: Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia : a systematic review. *Stroke*, 32 : 2433-2488, 2001.
 - 7) Ahmed, N., Nasman, P. & Wahlgren, N.G.: Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. *Stroke*, 31 : 1250-1255, 2000
 - 8) Horn, J., de Haan, R.J., Vermeulen, M., et al.: Very early nimodipine use in stroke (VENUS) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke*, 32 : 461-465, 2001.
 - 9) Franke, C.L., Palm, R., Dalby, M., et al.: Flunarizine in stroke treatment (FIST) : a double-blind, placebo-controlled trial in Scandinavian and the Netherlands. *Acta Neurol. Scand.*, 93 : 56-60, 1996.
 - 10) Davis, S.M., Lees, K.R., Albers, G.W., et al.: Selfotel in acute ischemic stroke : possible neurotoxic effects of an NMDA antagonist. *Stroke*, 31 : 347-354, 2000.
 - 11) Sacco, R.L., DeRosa, J.T., Haley, E.C., et al.: Glycine antagonist in neuroprotection for patients with acute stroke : GAIN Americas: a randomised controlled trial. *J.A.M.A.*, 285 : 1719-1728, 2001.
 - 12) Albers, G.W., Goldstein, L.B., Hall, D., et al.: Aptiganel hydrochloride in acute ischemic stroke : A randomised controlled trial. *J.A.M.A.*, 286 : 2673-2682, 2001.
 - 13) Wahlgren, N.G., Ranasinha, K.W., Rosolacci, T., et al.: Clomethiazole Acute Stroke Study (CLASS) : results for a randomised, controlled trial of clomethiazole versus placebo in 1360 acute stroke patients. *Stroke*, 30 : 21-28, 1999.
 - 14) Lyden, P., Shuaib, A., Ng, K., et al.: Clomethiazole acute stroke study in ischemic stroke (CLASS-I). *Stroke*, 33 : 122-129, 2002.
 - 15) Gusev, E.I., Skvortsova, V.I., Dambinova, S.A., et al.: Neuroprotective effects of glycine for therapy of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.*, 10 : 49-60, 2000.
 - 16) The RANTTAS Investigation. A randomised trial of tirilazad mesylate in patients with acute stroke (RANTTAS). *Stroke*, 27 : 1453-1458, 1996.
 - 17) van der Worp, H.B., Kappelle, L.J., Algra, A., et al.: The effect of tirilazad mesylate on infarct volume of patients with acute ischemic stroke. *Neurology*, 58 : 133-135, 2002.
 - 18) Yamaguchi, T., Sano, K., Takakura, K., et al.: Ebselen in acute ischemic stroke : a placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Ebselen Study Group. Stroke*, 29 : 12-17, 1998.
 - 19) Ogawa, A., Yoshimoto, T., Kikuchi, H., et al.: Ebselen in acute middle cerebral artery occlusion : A placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Cerebrovasc. Dis.*, 9 : 112-118, 1999.
 - 20) Clark, W.M., Wechsler, L.R., Sabounjian, L.A., et al.: A phase III randomised efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology*, 57 : 1595-1602, 2001.
 - 21) De Deyn, P.P., Reuck, J.D., Deberdt, W., et al.: Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. Members of the Piracetam in Acute Stroke Study (PASS) Group. *Stroke*, 28 : 2347-2352, 1997.
 - 22) Enlimomab Acute Stroke Trial Investigators : Use of anti-ICAM-1 therapy in ischemic stroke. Results of the Enlimomab Acute Stroke Trial. *Neurology*, 57 : 1428-1434, 2001.
 - 23) 北川一夫, 松本昌泰, 堀 正二 : 遺伝子治療, 再生医学と脳血管病. 分子脳血管病, 1 : 63-68, 2002.
 - 24) Markgraf, C.G., Velayo, N.L., Johnson, M.P., et al.:

- Six-hour window of opportunity for calpain inhibition in focal cerebral ischemia in rats. *Stroke*, 29 : 152-158, 1998.
- 25) Schulz, J.B., Weller, M. & Moskowitz, M.A.: Caspases as treatment targets in stroke and neurodegenerative diseases. *Ann. Neurol.*, 45 : 421-429, 1999.
- 26) Asahi, M., Asahi, K., Jung, J.C., et al.: Role for matrix metalloprotease 9 after focal cerebral ischemia : effects of gene knockout and enzyme inhibition with BB-94. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 20 : 1681-1689, 2000.
- 27) Dewar, D., Yam, P. & McCulloch, J.: Drug development for stroke : importance of protecting cerebral white matter. *Eur. J. Pharmacol.*, 375 : 41-50, 1999.
- 28) Frerichs, K.U., Kennedy, C., Sokoloff, L., et al.: Local cerebral blood flow during hibernation, a model of natural tolerance to "cerebral ischemia". *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 14 : 193-205, 1994.
- 29) 北川一夫, 松本昌泰, 堀 正二 : 脳虚血耐性発現のメカニズム. *Clinical Neuroscience*, 17 : 520-524, 1999.
- 30) 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.

* * *

脳からみた心血管病対策

松本昌泰

広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科

◆はじめに

高齢者に多発し、いったん発症すると死に至らぬまでも数々の後遺症を残しQOL(Quality of Life)を著しく障害する可能性が高い脳血管障害に対する対策は、未曾有の高齢化社会に突入しつつあるわが国では、保健衛生上の最優先課題といえる。なかでも、最も有効な対策がその発症予防法の確立、普及にあることは異論のないところである。米国では、NSA(National Stroke Association)が世界に先駆けて一般大衆向けと医療関係者向けに、脳卒中予防のためのガイドラインを作成、報告しており^{1,2)}、さらに新世紀の幕開けとなる2001年初頭には虚血性脳卒中の一次予防に関する詳報を米国心臓協会(AHA)のScientific Statementとして公表している³⁾。また、欧州においても関連3学会に共通の脳卒中に関する活動組織であるEUSI(European Stroke Initiative)が一次予防法を含む脳卒中治療のあらゆる領域を網羅した脳卒中管理に関する勧告を公表している⁴⁾。今世紀において、先進諸国が等しく直面する人口構造の高齢化により予測される脳卒中発症増加に対して、その一次予防の推進に本腰を入れて取り組もうとする意気込みが示されているといえよう。

このような脳卒中の一次予防において最も重視されているのが高血圧患者のコントロールである。とくに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。また、最近米国で公表された脳卒中の一次・二次予防法の各々の高リスク状態に対する治療必要数(NNT)に関する比較結果⁵⁾を参考までに提示する(表1)。

本稿では、脳卒中や痴呆症の予防における降圧療法の意義についてまずはじめに解説するとともに、最近急速に重要度を増しつつある糖尿病、高脂血症などの代謝性の高リスク疾病に対する対策についても論じる。なお、脳卒中発症危険度がきわめて高い心房細動に対する対応については他の総説⁶⁾を参照されたい。

◆脳卒中および痴呆発症の予防と高血圧治療

脳卒中の発症が高血圧治療により抑制できることは、すでに各種の大規模臨床試験により確認されている⁷⁾。おもに成壮年者軽・中等症高血圧を対象とした臨床試験[VA(Veterans Administration), VA-NHLBI, USPHS, Oslo, ANBPS(Australian National Blood Pressure Study), MRC(Medical Research Council trial)研究など]では、メタアナリシスにより収縮期血圧を10 mmHg、拡張期血圧を5~6 mmHg下降させると脳血管障害の発症を約40%抑制できることが判明しており、ほぼ疫学データより期待される効果が確認されている。また、脳血管障害を発症しやすい老年者高血圧患者を対象とした大規模臨床試験[EWPHE(the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial), STOP-Hypertension(Swedish Trial in Old Patients with Hypertension), MRC-II, SHEP(Systolic Hypertension in the Elderly Program),

表 1. 脳卒中発症予防効果：NNT による比較

A. 降圧療法による脳卒中一次予防	
1. DBP 90~110 mmHg の人	118 例 5 年間
2. DBP 115 mmHg までの人	52 例 5 年間
3. DBP 115 mmHg 以上の人	29 例 5 年間
B. 通常の脳卒中発症予防対策	
1. 高度狭窄患者に対する頸動脈血栓内膜剝離術	
1) 症候性内頸動脈狭窄 (≥70%)	8 例 2 年間
2) 無症候性内頸動脈狭窄 (≥60%)	83 例 2 年間
2. ワーファリン治療 脳卒中の既往のある心房細動患者	12 例 1 年間
3. アスピリン治療 脳梗塞急性期患者	100 例半年
C. 新しい脳卒中発症予防対策	
1. ベリンドプリル+インダパミド併用療法	14 例 5 年間
2. ラミプリルを基礎治療とする降圧	67 例 5 年間
3. 心筋梗塞既往患者のプラバスタチン療法	83 例 5 年間

NNT：1 例の脳卒中発症を減らすために、その治療をおこなわなければならない人数 (Gorelick PB, 2002⁹⁾より改変引用)

Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe), Syst-China (Systolic Hypertension in China), STONE (Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly), IN-SIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal for Hypertension Treatment), NICS-EH (the National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives) 研究など] の結果も報告されており、メタアナリシスにより収縮期血圧を 12~14 mmHg, 拡張期血圧を 5~6 mmHg 下降させると脳血管障害の発症を 34% 減少させることが報告されている。すなわち、脳梗塞を含む脳血管障害の一次予防に関しては、上記の臨床試験により降圧薬療法の有効性は実証されている。また、Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration によるメタアナリシス⁶⁾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まさるとも劣らない脳心血管疾患抑制効果があることを示すとともに、とくに脳卒中予防に関しては従来の降圧薬にくらべ Ca 拮抗薬が優位にすぐれる (相対危険度を 13% 低下させる) ことが実証されている (図 1)。このメタアナリシスでは ACE 阻害薬が脳卒中についてとくにすぐ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 (Heart Outcomes Prevention Evaluation) 試験⁹⁾, LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) 試験¹⁰⁾, SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) 試験¹¹⁾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抑制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^{12)~14)}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¹⁵⁾, MRC 試験¹⁶⁾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 拮抗薬であるニトレンジピンをを用いた Syst-Eur 試験¹⁷⁾や ACE 阻害薬 (ラミプリル), AII 受容体拮抗薬 (カンデサルタン) などをを用いた臨床試験 (それぞれ 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、きわめて有用な降圧薬になるものと思われる。なかでも、Syst-Eur 試験に引きつづいて実施されたオープントライアルである Syst-Eur II 試験¹⁸⁾では、Syst-Eur 試験時にニトレンジピンを処方された群ではプラセボを処方された群にくらべ、有意にアルツハイマー病を中心とした痴呆症の発症が抑制されたことが明らかとされており (図 2), アルツ

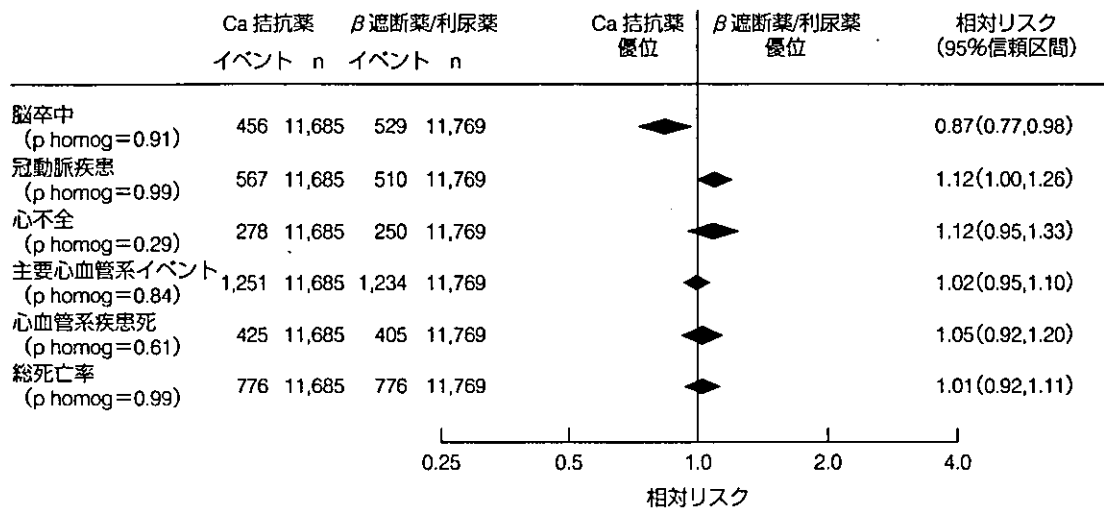


図 1. Ca拮抗薬と利尿薬/ β 遮断薬の比較 (INSIGHT, NICS-EH, STOP-2, NORDIL, VHAS)
(Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, 2000⁹⁾より引用)

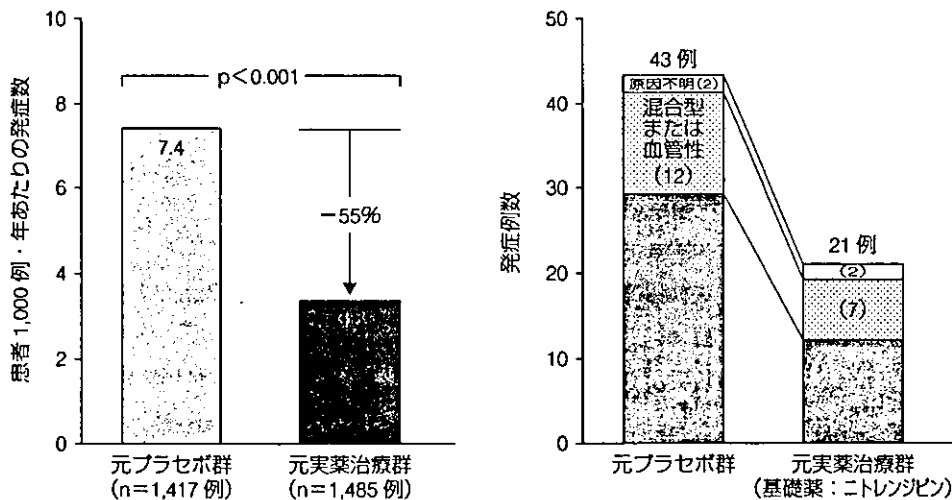


図 2. 脳卒中のタイプ別発症数
(Forrette F *et al*, 2002¹⁰⁾より引用)

ハイマー型脳卒中の発症要因としての血管因子の重要性を示唆する報告¹⁰⁾を臨床試験により実証する結果として脚光をあびている。

◆ 脳卒中発症予防と糖尿病

生活習慣の欧米化とともに、糖尿病やその前段階ともいえる耐糖能異常 (IGT) の有病率は近年急速に増加してきている。1988年に実施された久山町での40~79歳の住民を対象とした調査では、糖尿病 (WHO基準)、IGTがそれぞれ11.1%、19.9%ときわめて高い有病率が報告

されている。また、脳血管障害の危険因子の時代的推移を検討した調査結果でも、高血圧の頻度が低下してきているのとは逆に高コレステロール血症や肥満などとともにIGTの有病率が著しく増加してきていることが明らかである。

糖尿病が脳卒中の独立した危険因子となることは欧米の各種疫学調査などにより確立されている。一方、わが国において両者の関係が明らかにされたのは比較的最近のことである。糖尿病は欧米に多い脳梗塞に対しては危険因子となるものの、脳出血は逆に糖尿病患者で少ないことが示されており、このため相対的に脳出血の占める

頻度が多いわが国では、脳卒中との有意な関係が見出しにくかったものと思われる。また、前述の久山町研究にもみられるように、糖尿病の有病率もかつては少なかったことなども影響しているものと考えられる。しかしながら、久山町研究で1988年に実施された耐糖能のレベル別の5年間の追跡調査により脳梗塞の発症率が糖尿病患者で有意に3倍高くなることが明らかとなり、その脳梗塞危険因子としての重要性がわが国においても実証された²⁰⁾。

糖尿病は脂質代謝異常や高インスリン血症などのさまざまな機序によりアテローム動脈硬化の進行を促進し、アテローム血栓性脳梗塞の原因となるのみならず、細小動脈硬化の進行を促進させ、ラクナ梗塞や無症候性脳梗塞の危険因子となることも明らかとされている。また、糖尿病患者では脳主幹動脈にできたアテロームが穿通枝動脈を閉塞する branch atheromatous disease を発症しやすいことにも注意を要する。

脳梗塞発症予防における糖尿病治療の意義については、2型糖尿病患者を対象とした大規模臨床研究であるUKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)が参考となる²¹⁾²²⁾。この研究によれば、糖尿病患者における脳卒中リスクの低減には血糖コントロール以上に合併する高血圧のコントロールの効果が大きいことが示されている。また、糖尿病患者に合併しやすい高脂血症や心房細動などへの適切な治療もきわめて重要である。

◆高脂血症治療薬と脳卒中予防

生活習慣の欧米化の進行とともに、高脂血症の罹病率の増加も著しい。高脂血症は虚血性心疾患の強力な危険因子であることが確立されているが、脳卒中との関係は必ずしも明らかとされていなかった。しかしながら、HMG-CoA還元酵素阻害薬を用いた大規模臨床試験により、コレステロールの低下が虚血性心疾患の発症予防のみならず脳梗塞の発症予防にも有効であるとの結果が示され、脳卒中危険因子としての高脂血症の意義が注目されている²³⁾。

高脂血症は高血圧や糖尿病などとともアテローム性

動脈硬化の強力な危険因子であり、とくに虚血性心疾患の発症予防に際して最も重視されてきている。わが国では虚血性心疾患の発症頻度が欧米にくらべはるかに少ないことが知られているが、高コレステロール血症と虚血性心疾患発症リスクとの関係は欧米でのデータと同様であることが示されている。ところが、高脂血症と脳卒中の関係については最近まで一定の見解が得られていなかった。これには、①高脂血症により動脈硬化の進行する程度は血管により異なる、②脳卒中の臨床病型により高脂血症の危険因子としての意義が異なる、③人種、地域により脳卒中の臨床病型の頻度が異なる、④高脂血症を十分にコントロールできる薬物が不足していた、などの要因がかかわるものと考えられる²³⁾。つまり、高脂血症は確かに冠動脈や頸動脈のアテローム性動脈硬化の進行を促進するが、通常前者のほうが先行するため、脳梗塞の発症に先立って虚血性心疾患のために死亡・脱落するか、あるいは発症後の強力な治療により高脂血症による脳梗塞の発症が抑えられてきた可能性が考えられている。また、脳卒中の臨床病型のなかで高脂血症が危険因子となる病型は主としてアテローム血栓性脳梗塞と考えられるが、これまでの疫学調査では脳卒中の臨床病型があまり考慮されてこなかった。さらに、脳卒中の臨床病型の頻度には人種差や地域による差が著しく、とくにわが国では脳出血やラクナ梗塞などの small vessel disease (小血管病)が大部分を占め、高脂血症がかかわる large vessel disease (大血管病)を土台としたアテローム血栓性脳梗塞の頻度が少なかった、など各種の要因が考えられる²³⁾。

しかしながら、虚血性心疾患救命率の大幅な改善、高血圧コントロールの強化や糖尿病、高脂血症などの有病率の増加に伴うアテローム血栓性脳梗塞の増加、HMG-CoA還元酵素阻害薬などの強力な脂質降下薬の登場により、脳梗塞危険因子としての高脂血症の重要性が明らかとなってきている。

高脂血症の治療薬にはフィブラート系薬物、プロブコールなどの各種の薬物が用いられてきたが、スタチン系薬物と総称される HMG-CoA還元酵素阻害薬の登場は脳卒中の予防にも画期的な進歩をもたらした。前述のように、本薬物を用いた虚血性心疾患予防を目的とした

4 S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease), CARE (Cholesterol and Recurrent Events) などの各種の大規模臨床試験で、虚血性心疾患の再発予防効果のみならず、脳卒中の発症予防効果が実証され、脳卒中発症におけるコレステロールの関与がにわかになら注目されるようになってきた²³⁾。また、CAREでの層別解析の結果ではLDL-コレステロール高値例(151 mg/dl以上)では一過性脳虚血発作および脳梗塞の発症を54%も抑制している²⁴⁾。スタチン系薬物については、コレステロール低下作用以外のさまざまな良好な効果も想定されており、その効果をコレステロール低下作用のみに帰結することには注意を要する。しかしながら、Di Mascioら²⁵⁾の41件、8万人の被検者での検討結果をまとめた高脂血症治療介入試験のメタアナリシスによれば、脳卒中発症のオッズ比の対数とコレステロール低下率のあいだに有意な直線相関関係があり、コレステロール低下作用そのものの重要性は疑いないものと思われる。また、これまでの介入試験では脳出血発症率の上昇は認められておらず、血清コレステロール値を正常範囲内にコントロールするにすぎず、その安全性は高いものと想定される。

◆ おわりに

脳血管障害は過去、現在そして近未来においても、われわれ日本人のQOLを障害しつづける、憎むべき疾病といえよう。しかしながら、上述のように脳血管障害の上流問題ともいえる心血管病対策の進歩・充実により、その制圧もけっして夢ではないと思われる。今後、その夢の実現をめざして、脳卒中や認知機能障害の一次・二次予防のためのガイドラインの策定・普及やPROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent

Stroke Study) 研究のような脳血管障害を対象とした大規模臨床試験の企画・推進が、わが国の臨床研究者の積極的関与により実現されるよう、その奮起に期待したい。

文献

- 1) NSA's Stroke Prevention Advisory Board: *J Stroke Cerebrovasc Dis* 7:162, 1998
- 2) Gorelick PB *et al*: *JAMA* 281:1112, 1999
- 3) Goldstein LB *et al*: *Stroke* 32:280, 2001
- 4) Hacke W *et al*: *Eur J Neurol* 7:607, 2000
- 5) Gorelick PB: *Stroke* 33:862, 2002
- 6) 松本昌泰ほか: 日本醫事新報 4101:13, 2002
- 7) 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 (JSH 2000), 日本高血圧学会, 東京, 2000
- 8) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: *Lancet* 356:1955, 2000
- 9) Bosch J *et al*: *BMJ* 324:699, 2002
- 10) Dahlöf B *et al*: *Lancet* 359:995, 2002
- 11) Lithell H *et al*: *J Hypertens* 21:875, 2003
- 12) Kilander L *et al*: *Hypertension* 31:780, 1998
- 13) Glynn RJ *et al*: *JAMA* 281:438, 1999
- 14) Tzourio C *et al*: *Neurology* 53:1948, 1999
- 15) Applegate WB *et al*: *Arch Intern Med* 154:2154, 1994
- 16) Prince MJ *et al*: *Arch Intern Med* 154:2154, 1994
- 17) Forrette F *et al*: *Lancet* 352:1347, 1998
- 18) Forrette F *et al*: *Arch Intern Med* 162:2046, 2002
- 19) de la Torre JC: *Stroke* 33:1152, 2002
- 20) Fujishima M *et al*: *Diabetes* 45(suppl 3):S14, 1996
- 21) UK Prospective Diabetes Study Group: *Lancet* 352:837, 1998
- 22) UK Prospective Diabetes Study Group: *BMJ* 317:703, 1998
- 23) 松本昌泰ほか: 日本医師会雑誌 125:S322, 2001
- 24) Plehn JF *et al*: *Circulation* 99:216, 1999
- 25) Di Mascio R *et al*: *Cerebrovasc Dis* 10:85, 2000

ラクナ梗塞

野村 栄一・郡山 達男・松本 昌泰

ポイント

- ▶ ラクナ梗塞は発症時の重症度は低く、比較的予後のよいものが多いが、入院後症状の進行する症例(脳卒中データバンクの累積症例では約10%)も少なくないことに留意する必要がある。
- ▶ 治療はオザグレルナトリウムが用いられることが多いが、エダラボンあるいは症状進行例に対するアルガトロバン、ヘパリンなどとの併用療法の有効性について検証していく必要がある。

定義

NINDSの脳血管障害の分類IIIでは、脳梗塞の臨床的カテゴリーを、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞、その他に分類している。ラクナ梗塞は、「単一の深部穿通枝の閉塞による小梗塞」と定義されているが、病巣部位によりさまざまな臨床症候を呈するため、それらをラクナ症候群と呼んでいる。古典的ラクナ症候群には、pure motor hemiparesis, pure sensory stroke, ataxic hemiparesis, dysarthria clumsy hand syndrome, sensorimotor strokeがある。pure motor hemiparesisが50~60%でsensorimotor strokeが15~20%と、両者でラクナ梗塞の大半を占める。逆にいえば、失語、失行、失認などの皮質症候、単麻痺、同名半盲、健忘・意識障害・痙攣などは、ラクナ梗塞では通常みられない症候とされる。実際の臨床現場においては、「片麻痺、感覚障害、構音障害といった臨床症状を生じ、それを説明しうる深部穿通枝領域の1.5 cm以下の梗塞がMRIやCTで証明されるもの」をラクナ梗塞とすることが多い。

発症機序

主に高血圧によって引き起こされ、直径200

μm 以下の細い穿通枝にみられる lipohyalinosis や angionecrosis により血管閉塞を生じる機序のものが多いとされる。しかし、直径400~900 μm の比較的太い穿通枝に microatheroma を生じることによるもの、穿通枝を分枝する中大脳動脈、脳底動脈といった主幹動脈にアテローム硬化性病変が形成され、穿通枝の入り口を狭窄あるいは閉塞することによって生じるものも少なくない(branch atheromatous disease)¹⁾。さらに最近では、心原性由来あるいは頸動脈のアテローム硬化性病変由来の塞栓によって生じるいわゆる動脈原性塞栓症(artery to artery embolism)のラクナ梗塞も稀ではないと考えられている。

診断・評価

ラクナ梗塞に限らず、臨床症状より脳卒中が疑われる場合は、出血性脳卒中を否定するため、まずCT検査を施行する。その後、MRIの拡散強調画像により責任病巣を確定する。小梗塞であっても、主要血管の狭窄あるいは閉塞がある場合は、梗塞の拡大、再梗塞が生じることがあるため、MRA(MR angiography)も同時に施行すべきである。また、穿通枝の入り口が狭窄している場合は、血行力学不全により臨床症状を呈し、当初は拡散強調画像でも病巣が描出されない場合も

のむらえいいち：翠清会梶川病院脳神経内科 ☎730-0046 広島市中区昭和町8-20
こおりやま たつお、まつもと まさやす：広島大学大学院脳神経内科

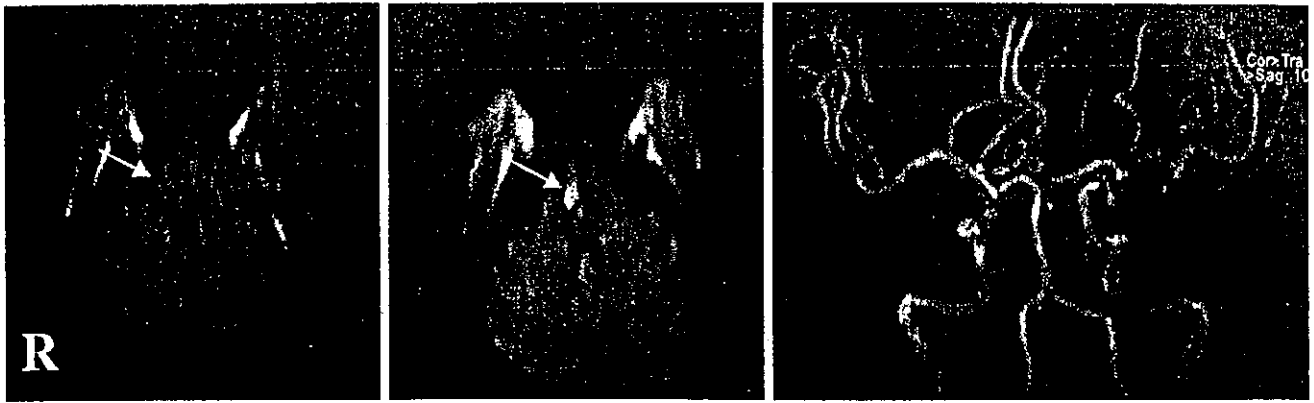


図1 MRI 拡散強調画像でも超急性期には病巣が明瞭に描出されなかったラクナ梗塞症例 a | b | c
 右不全片麻痺により発症し、発症5時間後にMRIの拡散強調画像が撮像された。橋にわずかな高信号病変を認める(a, 矢印)が、病巣は明らかでなかった。この後、運動麻痺は徐々に増悪し、完全麻痺となった。発症から31時間後には、拡散強調画像で病巣は明瞭に描出された(b, 矢印)。なお、MRAでは脳底動脈の明らかな狭窄所見は認められなかった(c)。

ありうるので、あくまで臨床症状を重視する必要があるのはいうまでもない。われわれが経験した発症後5時間を経過しても拡散強調画像で病巣が明瞭に描出されなかった症例を図1に呈示した。また、ラクナ梗塞では、無症候性の陳旧性脳出血を合併していることも多く、治療方針確定の参考とするためT2*も撮像しておくことが望ましい。急性期の重症度の評価についてはJSS (Japan Stroke Scale)やNIHSS(National Institutes of Health Stroke Scale)が用いられる。筆者の施設も参加している脳卒中データバンク(<http://cvddb.shimane-med.ac.jp/>)に登録されたラクナ梗塞656例について検討したところ、JSSの平均点は1.8点でNIHSSの中央値は3点であった(表1)。

臨床経過

上述のごとく、ラクナ梗塞の入院時の重症度は脳梗塞のなかでは低いことが多い。しかし、入院後の治療が奏効せず、症状が進行することも稀ではない。過去には、ラクナ梗塞の62%に症状の進展や動揺がみられたという報告²⁾や、テント上ラクナ梗塞の27%³⁾、あるいは急性期ラクナ梗塞の37.5%⁴⁾にそれぞれ症状進展がみられたという報告がある。データバンクの症例では、10.5%に入院48時間以内に何らかの症状進行が認め

表1 脳卒中データバンクに登録されたラクナ梗塞の臨床背景、入院時重症度、予後

症例数	656
年齢(平均±標準偏差)	69.3±11.1
性別(男/女)	396/260
脳卒中の既往(%)	29.0
高血圧(%)	70.1
糖尿病(%)	31.9
高脂血症(%)	30.2
心房細動(%)	5.0
発症～入院までの時間(平均±標準偏差)	29.8±33.4
入院後の症状進行(%)	10.5
入院中の再発(%)	1.8
出血性梗塞(%)	1.1
退院時mRSの0～2の割合(%)	77.4
平均在院日数(平均±標準偏差)	24.4±25.6
入院時のJSS(平均±標準偏差)	1.8±3.0
退院時のJSS(平均±標準偏差)	1.1±3.4
入院時のNIHSS(中央値)	3
退院時のNIHSS(中央値)	1

mRS: modified Rankin Scale, JSS: Japan Stroke Scale, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale.

られている。一方、入院中の再発は1.8%、出血性梗塞は1.1%と低い割合にとどまっている(表1)。

治療・予後

発症機序の違いにより急性期の治療法を選択すべきであるが、鑑別が困難であることも多い。

わが国においては、抗血小板薬のオザグレルナ

表2 ラクナ梗塞に対する急性期治療の内訳

単独療法	
オザグレル単独	391(59.6%)
エダラボン単独	6(0.9%)
アルガトロバン単独	63(9.6%)
ヘパリン単独	17(2.6%)
内服の抗血小板薬単独	14(2.1%)
上記以外	59(9.0%)
併用療法	
オザグレル+エダラボン併用	36(5.5%)
オザグレル+アルガトロバン併用	22(3.4%)
オザグレル+ヘパリン併用	20(3.0%)
オザグレル+内服の抗血小板薬併用	5(0.8%)
エダラボン+アルガトロバン併用	11(1.7%)
エダラボン+ヘパリン併用	2(0.3%)
アルガトロバン+ヘパリン併用	2(0.3%)
アルガトロバン+内服の抗血小板薬併用	2(0.3%)
ヘパリン+内服の抗血小板薬併用	1(0.2%)
3剤併用	5(0.8%)

トリウムあるいは脳保護薬のエダラボンの点滴による投与に保険適用がある。前述のデータバンクにおいて、大半のラクナ梗塞に対してはオザグレルの単独投与が行われており、現時点でのスタンダードな治療としてよいと思われる(表2)。エダ

ラボンが使用される機会も増えているが、これについてはオザグレルナトリウムとの比較試験を行うなど、今後の検証を待つ必要がある。また、オザグレルナトリウムにエダラボン、アルガトロバンあるいはヘパリンを併用することも行われているが、併用療法の明らかな有用性は証明されていないため、症状の進行例などに限定するべきと思われる。

予後は比較的良好で、データバンクの症例では77.4%がmodified Rankin Scale(mRS)の0~2(日常生活に介助が不要)で退院している。

文献

- 1) Caplan LR: Intracranial branch atheromatous disease; A neglected, understudied, and under-used concept. *Neurology* 39: 1246-1250, 1989
- 2) More JP, et al: The Harvard Cooperative Stroke Registry. *Neurology* 28: 754-762, 1978
- 3) Nakamura K, et al: Progressive motor deficits in lacunar infarction. *Neurology* 52: 29-33, 1999
- 4) 山本康正・他: ラクナ梗塞における凝固、線溶活性. *臨床神経* 39: 1104-1108, 1999

内科レジデント治療マニュアル

編集 北原光夫・瀧美義仁・高木 誠

●A5変型 頁704 図25 表164 2001年
定価(本体6,800円+税)
[ISBN4-260-11973-7]

総合診療としての一般外来に必要なノウハウを分かりやすく説明し、内科診療の能力を高める本格的マニュアル。レジデント教育で定評のある東京都済生会中央病院のスタッフが一丸となって、その総力を結集した内容になっている。EBM (Evidence-based Medicine) に準拠して、適切な診断、治療、ケアから予後、専門医への照会などの実際が簡潔に示されている。

内科レジデントアトラス

編集 岡田 定・西原崇創

●B6変型 頁276 図11 写真70 カラー写真154
表13 2001年
定価(本体4,000円+税)
[ISBN4-260-11970-2]

内科研修医が知っておきたい皮膚・粘膜所見、眼所見、血液所見、細菌所見、当直の際にも役立つ重要な画像所見まで小冊ながら全てをカバーした画期的アトラス。視覚的情報が即診断につながるよう疾患特異的な所見を選びすぐとて収録し、所見の見方・診断のポイントを解説。大好評の『内科レジデントマニュアル』とともに常に携帯して安心の1冊。



ポストゲノム時代を迎えて

広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科

松本 昌泰

「生命科学版アポロ計画」とも呼ばれたヒトゲノム・プロジェクトが1985年の着想、1988年のHUGO(human genome organization)の設立を経て、1990年に米国国立衛生研究所(NIH)とエネルギー省(DOE)の共同研究計画として、「2億ドルで15年間、計30億ドル」という予算規模で開始された時、わずか10年足らずの間にその目的が達成されることを誰が予測し得たであろうか。2000年には終了宣言が発せられ、2001年の2月にはそのデータが公表され、本年には詳細な解析結果も発表されている。まさに、ゲノム解析後の時代、いわゆる「ポストゲノム時代」という人類史上未体験の時代に突入したといえよう。では、30億塩基対からなるヒトゲノム配列の全貌が明らかにされ、約3～4万種存在するとされる遺伝子が同定されることは、今後の医学・医療にどのような影響を及ぼすのであろうか。

20世紀における近代医学の発展の成果は感染症に代表される治癒可能な領域の拡大とともに、医療の対象となる治癒可能な「疾病」と福祉の対象となる治療が困難または不能な「障害」の分化を促進してきた。つまり、「疾病」は治癒可能な急性のものとして発症し、後に福祉の対象となる障害が残るという単純な医学・医療モデルの拡大、発展である。しかしながら、(甲)疾病/障害区分が容易ではなく、両者が併存した状態ともいえる慢性疾患が主体となるような先進国型の疾病構造への変化、(乙)高齢化社会の進展にともない、本来的に不可逆的な機能低下を免れ得ない高齢者の医療やケアの比重増大にともない高齢者の疾病をむしろ障害と同列視し治癒、救命ではなく生活の質(QOL)の向上を目的とした、医療から福祉重視のいわゆる「QOLモデル」へのシフトなどにより、21世紀には「疾病-障害」概念の連続化が急速に進行すると推定されている。

ポストゲノム時代における医学・医療を考える際には、以上のような現在急速に進行しつつある「疾病-障害」概念の変容を踏まえた議論が欠かせない。すなわち、まず第一に、ヒトゲノムの全貌解明は疾病遺伝子や疾患感受性遺伝子の同定などを加速させ、その病因や病態の分子レベルでの究明、分子ターゲットを見定めた画期的新薬の開発、遺伝子そのものをターゲットとする遺伝子医薬の開発などを促進させ、これまで治療の可能性がなく「障害」と捉えられていたものが、治癒可能な「疾病」の領域に位置付けな