

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。さらに, 脳卒中二次予防に関する降圧療法の意義を検証

する初の大規模臨床試験である PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) 試験³⁰⁾の結果はきわめてインパクトの強いものといえる。すなわち, 一次評価項目である脳卒中の再発については, ペリンドプリル群ではプラセボ群に比し28%もの有意な脳卒中発症抑制効

果が観察されるとともに, 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8)。

文献

- 1) Kimura Y, et al: Intern Med 37: 720-721, 1998.
- 2) 桑原敬介, ほか: 最新・分子動脈硬化化学(森崎信尊, 山田信博, 佐藤靖史, 横出正之, 編). メディカルレビュー社, 2000, p115-126.
- 3) 松本昌泰: 血圧 4: 61-66, 1997.
- 4) Paulson OB, et al: Neurology 22: 286-293, 1972.
- 5) Ebihara S, et al: Dysautoregulation in lower brainstem infarction. in "Cerebral Vascular Disease 3" (Meyer JS, Lechner H, Reivich M, et al, eds), Excerpta Medica, Amsterdam, 1981, p154-159.
- 6) Strandgaard S, et al: Am J Hypertens 2: 486-492, 1989.
- 7) Shinohara Y: J Stroke Cerebrovasc Dis 4: 80-83, 1994.
- 8) Matsushita K, et al: Hypertension 23: 565-568, 1994.
- 9) 奥直彦, 松本昌泰, 堀正二: 総合臨床 47: 268-273, 1998.
- 10) Maeda H, et al: Stroke 24: 670-675, 1993.
- 11) Oku N, et al: J Nucl Med 35: 32-40, 1994.
- 12) Hashikawa K, et al: J Nucl Med 35: 1226-1233, 1994.
- 13) Moriwaki H, et al: J Nucl Med 38: 1556-1562, 1997.
- 14) Ohtsuki T, et al: Am J Physiol 268: H1418, 1995.
- 15) Yokoyama T, et al: Stroke 31: 2287, 2000.
- 16) 松本昌泰, ほか: 神経細胞死制御. 医歯薬出版, 東京, 1998, p102.
- 17) Chan PH: J Cereb Blood Flow Metab 21: 2, 2001.
- 18) 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.
- 19) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Lancet 356: 1955-1964, 2000.
- 20) Bosch J, et al: BMJ 324: 699, 2002.
- 21) Dahlof B, et al: Lancet 359: 995-1003, 2002.
- 22) Forrette F, et al: 19th ISH (ブラハ), 2002.
- 23) Kilander L, et al: Hypertension 31: 780, 1998.
- 24) Glynn RJ, et al: JAMA 281: 438, 1999.
- 25) Tzourio C, et al: Neurology 53: 1948, 1999.
- 26) Applegate WB, et al: Arch Intern Med 154: 2154, 1994.
- 27) Prince MJ, et al: Arch Intern Med 154: 2154, 1994.
- 28) Forrette F, et al: Lancet 352: 1347, 1998.
- 29) Forrette F, et al: Arch Intern Med 162: 2046-2052, 2002.
- 30) PROGRESS Collaborative Group: Lancet 358: 1033-1041, 2001.
- 31) 桑島 巖, 松本昌泰: ABPM NEWS 7: 1-6, 2002.

Ca拮抗薬による痴呆の予防 —Syst-Eur 研究

The prevention of dementia with antihypertensive treatment : new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study.
Forette F *et al* : *Arch Intern Med* 162 : 2046-2052, 2002

越智一秀 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

本研究は、後述するように長期臨床研究である Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) 研究のサブ解析として検討されている。本稿では本研究の理解をより深めるため、いままでの研究の歴史と成果を含めて概説する。

動脈硬化症や高血圧をはじめとする動脈硬化のリスクファクターと脳血管性痴呆に関して種々の議論がなされている。高齢高血圧患者では、過度の降圧は脳血流自体の低下をきたすとする意見もあり、痴呆発症予防に対する降圧療法の意義については議論のわかれるところであった。しかし、近年、高齢高血圧患者に対する降圧療法の有効性を示すエビデンスが次々と発表されてきた。従来、欧米では拡張期血圧が心血管系リスクファクターとして重視されてきたが、1991年に60歳以上の収縮期高血圧患者に対しておこなわれた SHEP (Systolic Hypertension in Elderly Program) 研究が発表²⁾され、高齢者においては利尿薬による積極的な収縮期高血圧の是正により、確実に心血管系疾患の発症が抑制されることが証明された。しかし、利尿薬による降圧では痴呆の発症抑制は得られないとの結論であった。1997年には Rotterdam 研究において、高血圧などの動脈硬化症のリスクファクターは、脳血管性痴呆の発症だけではなく、アルツハイマー型痴呆に対しても関連を認めることが明らかにされた³⁾。

Syst-Eur 研究

Syst-Eur 研究は、高齢高血圧患者に対して、Ca拮抗薬を使用して収縮期高血圧を是正することによる効果を検討した大規模臨床研究である。欧州各国にてエントリーされた60歳以上(平均70.2歳)の高齢収縮期高血圧患者4,695人に対して、長時間作用型Ca拮抗薬であるニトレンジピンを無作為二重盲検法によって投与し、併用

薬として、エナラプリルとヒドロクロロチアジドを用いて、目標管理血圧を150 mmHg以下とした。2年の経過で、実薬群は偽薬群とくらべて脳卒中の発症は42% ($p=0.003$)、心筋梗塞/心不全は26%の抑制を認め、1998年に結果が公表された (Syst-Eur 1)⁴⁾。その後オープン試験に切り替えられ、実薬群、偽薬群ともに、ニトレンジピンによる積極的な降圧を受けるようになった。2001年にはオープン試験に切り替えられた後の結果も含めて Syst-Eur follow up (Syst-Eur 2) 研究として公表された⁵⁾。二重盲検終了時には偽薬群と実薬群のあいだには血圧値に差を認めたが、延長追跡中の早期にほぼ同等の値となった。Syst-Eur 1での二重盲検期間も含めた全追跡期間(中央値6年)では、偽薬→実薬群とくらべて実薬→実薬群では、脳卒中相対リスクが30% ($p=0.006$)、心血管イベントが16%減少した。しかし、実薬のみを投与した Syst-Eur 2の期間においては両群間の有意差は認められなかった。以上より高齢高血圧患者では長時間作用型Ca拮抗薬による積極的な降圧療法が有用であることが証明された。

Syst-Eur vascular dementia project

Syst-Eur 研究のサブ解析である Syst-Eur vascular dementia project^{6,7)}ではCa拮抗薬による降圧により、高齢収縮期高血圧患者に対する降圧療法が記憶力にどのような影響を与えるかが検討された。Syst-Eur にエントリーした高齢収縮期高血圧患者のうち3,162人がこの検討に加わった。このなかで痴呆がなく、1年以上追跡できた2,418人(実薬1,238人、偽薬1,180人)が解析対象となった。開始時のMMSE(Mini-Mental State Examination)の中央値は29点であり、MMSEが23点以下となった症例についてはDSM-III-R(米国精神医学会による精神疾患の診断と統計のためのマニュアル改訂第3版)により痴呆の診断がおこなわれた。Syst-Eur 1の期

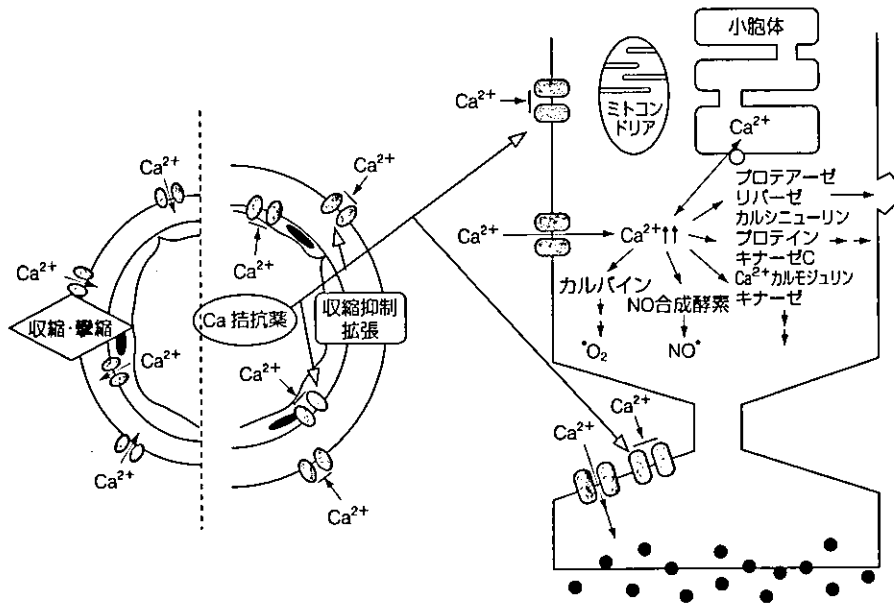


図. Ca イオンの流入による脳血管・神経への作用と Ca 拮抗薬

Ca 拮抗薬の脳保護作用は、脳循環改善作用とより直接的な神経細胞の保護作用に分けて考えることができる。(松本昌泰ほか, 2001⁸⁾より引用)

間中(観察期間中央値 2.0 年)に 32 人が痴呆を発症し、実薬群では 11 人、偽薬群では 21 人と実薬群で抑制されていた。痴呆患者については原因疾患の検索を CT もしくは Hachinski 虚血スコアでおこない、アルツハイマー型痴呆 23 人、脳血管性痴呆 2 人、混合型 7 人であった。収縮期血圧/拡張期血圧は実薬群が偽薬群に対してそれぞれ 8.3/3.8 mmHg 低下し、実薬群の MMSE はほぼ変化はなかった。偽薬群で収縮期血圧もしくは拡張期血圧が低下した症例では、低下しなかった症例とくらべ MMSE が有意に低下し、さらに、拡張期血圧が低下した症例において、実薬群と偽薬群をくらべた場合偽薬群における MMSE の有意な低下が認められた。全例に 4 年間の実薬でのオープン観察がなされた Syst-Eur 2 の終了後には、解析対象は 2,902 人(実薬→実薬群 1,485 人、偽薬→実薬群 1,417 人)と若干増加、観察期間中央値は 3.9 年、痴呆患者は 64 人に増加し、うち 41 例がアルツハイマー型痴呆であった。最終観察時、実薬→実薬群では偽薬→実薬群にくらべ血圧が 4.2/2.9 mmHg 低く、痴呆の発症が 55%抑制 ($p < 0.001$) されていた。ニトレンジピンを用いることによる相対危険率は 0.38 (95%CI 0.23-0.64, $p < 0.01$)で、1,000 人に対して 5 年間加療することで 20 人の痴呆発症を予防できる (95%CI 7-33) という結果であった。このことより、長時間作用型 Ca 拮抗薬での長期加療によって、降圧効果だけではなくアルツハイマー型痴呆の抑制が得られる可能性が示唆された。

種々の実験的検討により、虚血のみならず各種の障害要因による神経細胞死においても細胞内 Ca イオン濃度の上昇が大きくかかわることは確実視されており、Ca 拮抗薬の脳保護作用は脳循環改善作用とより直接的な神経細胞の保護作用に分けて考えられる(図)⁸⁾。本研究では、オープン試験中にもコントロール群とのあいだに血圧の差がみられており、Ca 拮抗薬の痴呆抑制に対する作用機序は、神経細胞の直接的保護作用なのか、降圧作用によるのかは明らかでないが、高齢高血圧患者に対して長時間作用型 Ca 拮抗薬を中心とした降圧療法をおこなうことは、アルツハイマー型を含めた痴呆の予防という面からみても効果的である可能性があり、更なる研究の発展と、ACE 阻害薬、利尿薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬などの Ca 拮抗薬以外の降圧薬を含めた追試が待たれるところである。

文献

- 1) Forette F *et al* : *Am J Med* 90 : 14 S, 1991
- 2) SHEP Cooperative Research Group : *JAMA* 265 : 3255, 1991
- 3) Hofman A *et al* : *Lancet* 349 : 151, 1997
- 4) Staessen JA *et al* : *Hypertension* 32 : 410, 1998
- 5) Thijs L *et al* : *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2 : 298, 2001
- 6) Forette F *et al* : *Lancet* 352 : 1347, 1998
- 7) Forette F *et al* : *Arch Intern Med* 162 : 2046, 2002
- 8) 松本昌泰ほか : 血圧 8 : 1133, 2001

脳梗塞急性期治療の実態と新しい展開

松本昌泰*

要 旨

脳梗塞急性期の病態診断法や治療法には著しい進歩が見られる。脳梗塞はラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症に分けられるが、その病態に応じて適切な治療法を適時に使い分けることが必須となっている。進歩の著しい脳梗塞急性期治療の両輪は抗血栓療法と脳保護療法であり、抗血栓療法としての GPIIb/IIIa 阻害薬や脳保護療法としてのラジカル消去薬の有用性に関する情報を含め、最新情報の整理を試みた。

はじめに

脳血管障害の臨床像は時代とともに大きく変貌しつつある。特に我が国におけるその変貌は著しく、かつて脳血管障害の大部分を占めていた脳出血は栄養状態の改善や降圧治療の進歩などにより急速に減少し、今日では欧米と同様にその大部分が脳梗塞によって占められている。また、診断・治療技術の長足の進歩により、正確な病態診断に基づく臨床病型別の治療を発症後できるだけ早期に施行することによって予後が改善することが明らかになっており、超急性期治療（発症後3～6時間以内）の重要性が広く認識されつつある。欧米ではこの超急性期治療の重要性を浸透させる目的で、ブレインアタックキャンペーンという大衆啓発活動が大々的に繰り広げら

れつつある。

このような脳梗塞治療の革新的変化は、急性期における病態診断法の長足の進歩や遺伝子組換え型組織プラスミノゲンアクチベーター（rt-PA）の登場に代表される新しい治療手段の開発に負うところが大きい。その意味で本稿では、まず始めに脳梗塞病態診断法の進歩に触れるとともに、脳梗塞病態を是正する極めて有効な治療として位置づけられている抗血栓療法を中心に、急性期治療法の現況を紹介する。また、抗血栓療法とともにその効果が期待されている脳保護療法についても触れることとする。

脳梗塞病態診断法の進歩

一般に内科的診療の基本は、患者の病態を的確に計測（問診、診察、諸検査などによる）、評価（診断）し、予後を予測するとともに、その治療制御により病態の悪化を防ぎ、できれば可及的に障害を残すことなく治癒または病態改善が得られるよう内科的にコントロー

* 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

キーワード：画像診断、血栓溶解療法、脳保護療法、カルシウム拮抗薬、ラジカル消去薬

ルすることにある。その意味でも、脳卒中診療の変革を推し進めるうえで、各種画像診断法の進歩が果たした役割は極めて大きい。中でも X線 CT の登場は、出血性と虚血性の脳卒中を峻別するうえで決定的役割を果たしたが、その後の脳血管病変や脳内病巣の画像診断法の発展には目をみはるものがあり、SPECT, PET, MRI, MRA, MRS, 超音波法など枚挙に暇がないほどであり、すでにこれらの画像診断法の使用に関するガイドラインも作成されている¹⁾。特に MRI の拡散強調画像法の登場は、超早期の脳虚血病巣をとらえる有力な手段となっており、ブレインアタック時代の画像診断法として中心的役割を果たしつつある²⁾。Koroshetz & Gonzalez³⁾ による 'Diffusion-weighted MRI: An ECG for "Brain Attack"?' と題した論説は、まさにこのことを象徴するものと言える。

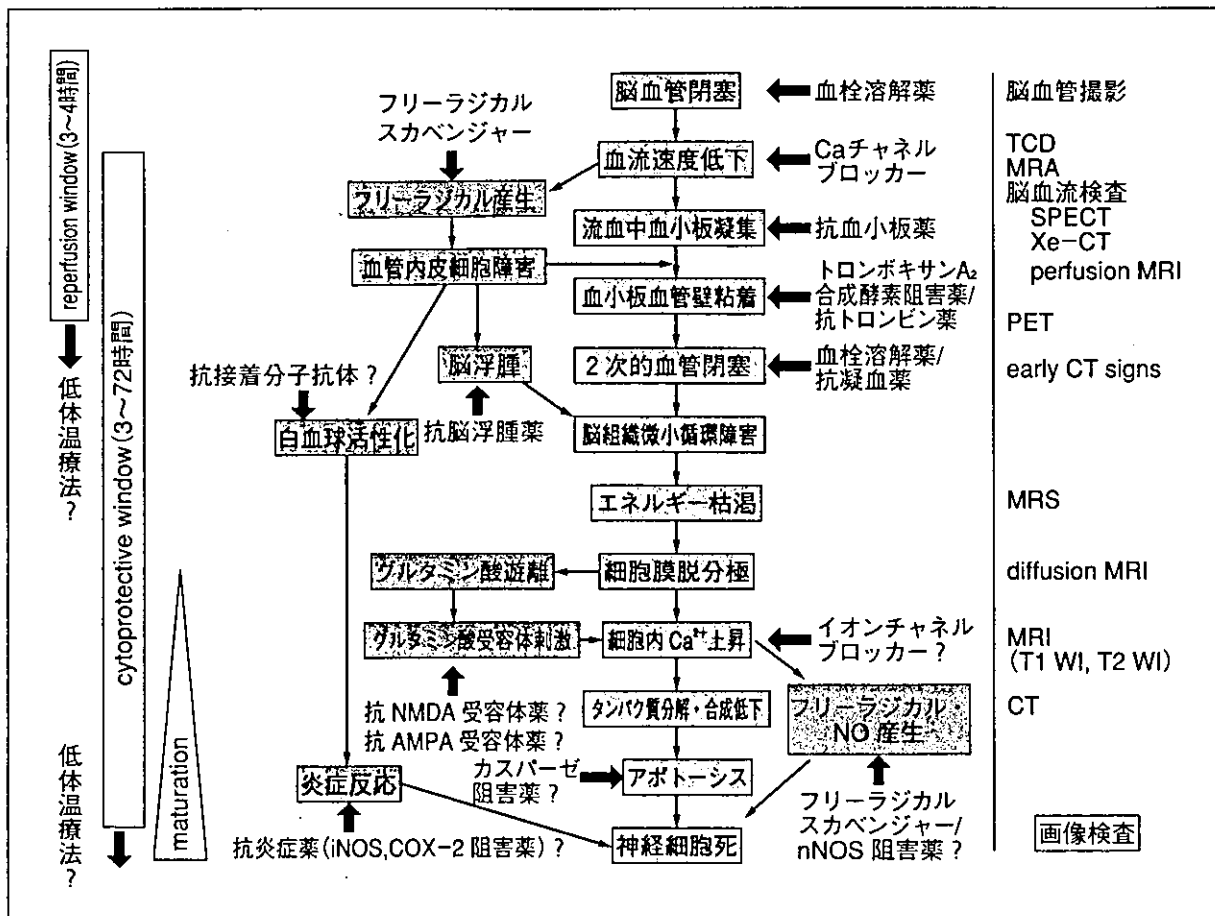
一方、その的確な病態診断や治療法の進歩には、基礎病態の究明が欠かせない。中でも、脳梗塞の基礎病態究明の進歩は著しく、虚血の発生から神経細胞死に至る分子メカニズムの詳細が明らかにされ、治療戦略の再構築が図られつつある⁴⁾⁵⁾。重度の虚血に曝された脳領域（これを虚血中心と言う）では、神経細胞を含む虚血領域の構成細胞は急速に不可逆的障害を被り、典型的な神経細胞壊死による梗塞巣を形成し、治療の主たるターゲットとはなりえない。一方、虚血の持続時間が短時間の場合や、持続時間が長くても虚血が軽度の場合や虚血中心の周辺部に見られる可逆性のある不完全虚血部位（これをペナンブラ領域と言う）などでは、血流低下による障害が徐々に発現し、アポトーシス様の選択的神経細胞死や微小循環の障害が発生することが認められている。このペナンブラ領域は脳梗塞超急性期治療の最も重要なターゲットであり、治療的介入によりこの領域を救うことが

できる therapeutic time window は治療法により異なるものと考えられている。また、実際に各種治療法の適応の有無を判断するためには、分子レベルでの病態を臨床的に評価し、その可逆性をできるだけ短時間の間に決定できるようにする必要がある。その意味でも、画像診断法を中心とした各種の臨床計測法の進歩の意義は大きく、虚血性脳卒中の発症超急性期からの病態診断やその治療法に革命的とも言える変化が生じつつある⁶⁾ (図 1)。

急性期治療の実際

脳梗塞の急性期治療は病期（超急性期か否か）、病型、重症度（意識障害、脳浮腫、ヘルニアの有無など）により対応が異なるが、実際の治療に当たっては、これらの病態診断を進めつつ連続的に治療を進める必要がある。脳卒中発作の疑われる患者は、原則として設備の充実した施設（X線 CT は必須）へ可及的速やかに搬送し、的確な病型診断と他疾患との鑑別を行う必要がある。図 2 には、発症から治療開始までの時間に応じた脳梗塞臨床病型別の我が国における治療指針をまとめ、表 1 には脳梗塞臨床病型に応じた特殊治療についてその詳細を提示する。中でも、一昨年より世界初の脳保護薬として臨床での使用が開始されたエダラボンは、発症 24 時間以内の急性期脳梗塞患者のすべてに投与可能な薬物として注目を集めている。また脳梗塞の重症度の評価や治療効果の確認には、日本脳卒中学会により作成された Japan Stroke Scale⁸⁾ (JSS) を用いることが推奨される。一方、一部の施設では発症後 3～6 時間以内の超急性期に X線 CT により早期の脳虚血所見（脳溝の狭小化やレンズ核の不鮮明化など）を認めない例でウロキナーゼや rt-PA を用いた血栓溶解療法も試みられているが、本邦では未承認の治療法であり、脳卒中学会による治療ガイドラインの作成や臨床試験による

図1 脳虚血後の病態生理学的変化と therapeutic window (文献⁹⁾より引用)



必ずしも時間経過と平行ではなく、順序が逆になる場合もありうる。右欄に各時期に有用と思われる画像検査を示す。

評価が急務である。

以下には、脳梗塞急性期治療において中心的役割を果たす抗血栓療法と脳保護療法の現況を、使用薬物の解説を含めてまとめる。

急性期の抗血栓療法

1. 抗血小板療法

1) トロンボキササン A₂ 合成酵素阻害薬 (オザグレルナトリウム)

発症後5日以内の脳血栓症に対して本剤160mg/日、2週間の点滴静注治療により、運動麻痺を中心とした機能予後が発症28日後に有意に改善することが示されており⁹⁾、本邦における日常臨床において広く使用されている。出血性合併症の頻度は極めて少なく、

ラクナ梗塞にも有効であるとされている。発症後48時間以内のアテローム血栓性脳梗塞に対しては、抗トロンピン薬であるアルガトロバンとの比較試験により同等の効果を示すとされている¹⁰⁾。海外における臨床試験はなされておらず、アスピリンとの優劣は不明である。

2) アスピリン

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証する2つの大規模臨床試験 (International Stroke Trial: IST および Chinese Acute Stroke Trial: CAST) などの結果を踏まえた検討では、アスピリンにより虚血性脳卒中の再発、死亡、非致死性脳卒中を有意に抑制することが示さ

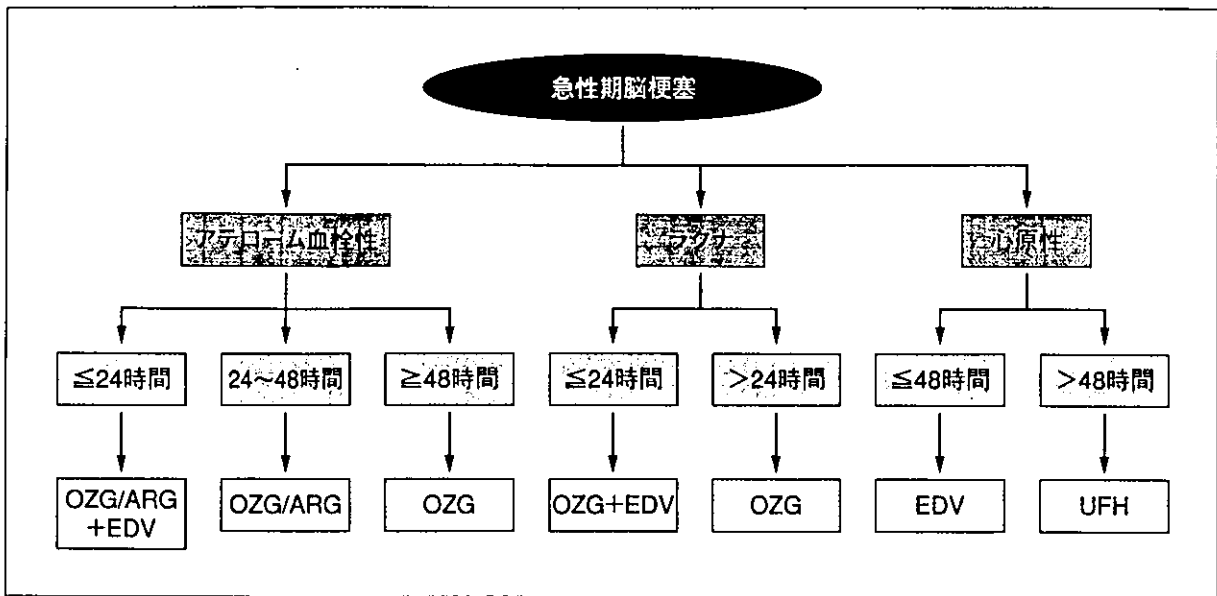
表1 脳梗塞急性期の病型別治療（文献⁷⁾より引用改変）

処置・薬剤	病型	ラクナ梗塞	アテローム血栓性脳梗塞	心原性脳塞栓症
オザグレル		発症早期に投与開始し、14日間使用可。80mg/2時間を1日2回投与		禁忌
アルガトロバン		保険適応なし	発症48時間以内開始、7日間使用可、2日間60mg/日持続点滴、5日間10mg/3時間を1日2回投与	禁忌
ヘパリン ワルファリン		進行型脳梗塞への適応：低用量ヘパリン（1万～1万5,000U/日持続点滴）、またはAPTTを前値の1.5～2倍に調節、頭頸部主幹動脈高度狭窄例でときにワルファリン使用		急性期再発予防：低用量ヘパリン（1万～1万5,000U/日）の持続点滴。途中でワルファリンに変更（INRは2.0～3.0に調節、高齢者NVAFはINR2.0前後）
エダラボン		発症24時間以内開始、14日間使用可。30mg/30分を1日2回投与		
AT-Ⅲ製剤		適応なし（アンチトロンビンⅢ欠損症による脳梗塞を除く） DIC合併例：AT-Ⅲ80%以下→AT-Ⅲ製剤投与		
アスピリン （チクロピジン）		アテローム硬化性病変合併例	160～300mg/日 （100～200mg/日）	適応なし
ウロキナーゼ（静注）		発症後5日以内6万U/日を7日間		禁忌*
デキストラン40製剤		ときに使用（Ht高値時） 500m//5時間を1週間	血栓：血行力学性機序に良い 適応：500m//5時間を1週間	使用せず（心臓・腎臓の負担、脳浮腫増強）
グリセロール		原則として必要なし	200m//1～2時間×2～3回	200m//1～2時間×2～4回 （脳浮腫著明時は4～6回） 心不全時には慎重投与
D-マンニトール				高度の脳浮腫、切迫脳ヘルニア
シチコリン		脳梗塞急性期意識障害：1,000mg/日を2週間		
ステロイド		使用せず合併症の危険（感染症、消化管出血、糖尿病） ただし骨髄炎や膠原病などの血管炎による脳梗塞には使用		

* 超急性期血栓溶解療法：米国で発症3時間以内にrt-PA（アルテプラナーゼ0.9mg/kg投与）。本邦ではインフォームド・コンセントを得て、発症後3～6時間以内にウロキナーゼ動注やrt-PA静注・動注を行う専門施設もある（保険適応なし）。rt-PAは虚血性脳血管障害に対し、本邦未承認。

INR：international normalized ratio, NVAF：nonvalvular atrial fibrillation

図2 急性期脳梗塞の新しい治療指針



OZG：オザグレル，ARG：アルガトロバン，EDV：エダラボン，UFH：未分画ヘパリン

れた¹¹⁾。また、Cochrane Review でも 41,325 例でのメタアナリシスにより、虚血性脳卒中発症 48 時間以内にアスピリン 160~300mg/日の経口投与が再発や長期予後の改善に有効とされており¹²⁾、European Stroke Initiative (EUSI) でもその使用を推奨している¹³⁾。

3) GPII b/IIIa 阻害薬 (アブシジマブなど)

最近、急性期の虚血性脳卒中に対する GP II b/IIIa のモノクローナル抗体アブシジマブの安全性および有効性が第 II 相臨床試験で示され¹⁴⁾、引き続いて発症 6 時間以内の脳梗塞を対象に第 III 相臨床試験 (Abciximab in Emergent Stroke Treatment Trial : AbESTT) が実施されていたが、昨年 10 月の米国神経学会総会で結果が公表された。その結果、3 ヶ月後の modified Rankin Scale (mRS) がプラセボ群に比して有意に改善し (mRS が 0 の例が 13.5% から 23.5% に増加)、死亡率も有意に少ない (12.5% が 9% に減少) というアブシジマブの素晴らしい効果が報告されており注目されている。さらなる検証を経て、将来臨床応用される可能性が極めて高い薬物として大いに期待される。

2. 抗凝固療法

1) 抗トロンピン薬 (アルガトロバン)

発症 48 時間以内のアテローム血栓性脳梗塞に対して本剤 60mg/日を 2 日間持続点滴静注し、その後 3~8 日目まで 20mg/日の点滴静注により有意な予後改善効果が示されており¹⁵⁾、本邦における日常臨床において広く使用されている。本薬剤はラクナ梗塞には適応がなく、脳塞栓症は禁忌とされているが、薬剤の特性からはこれらの病態に対しても有効である可能性があり、今後検討される必要があるものと考えられる。

2) ヘパリンおよび低分子ヘパリンなど

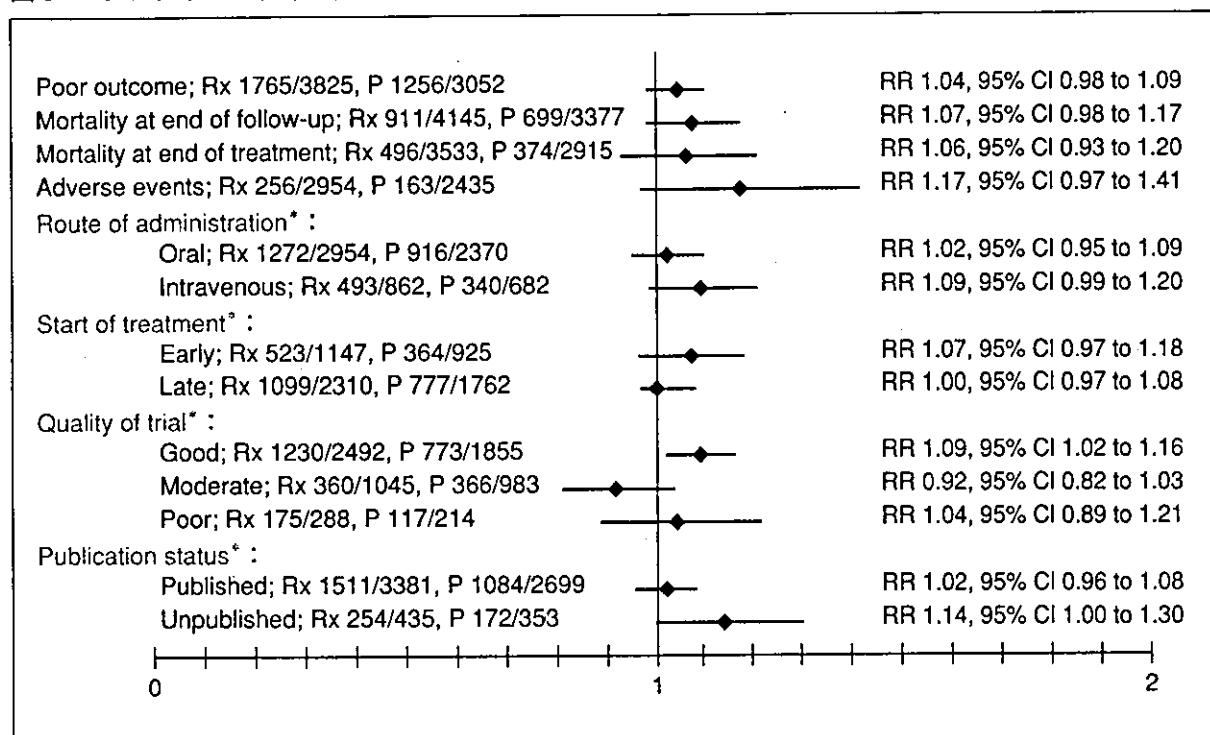
虚血性脳卒中を対象として、ヘパリンや低分子ヘパリンの有効性を検証した各種の大規模臨床試験 (IST, Fraxiparine in Ischemic Stroke Study : FISS, Trial of ORG10172 in Acute Stroke Treatment : TOAST など) でも、その有効性は確立していない¹⁶⁾。ただし、心原性脳塞栓症などの一部の例では再発の危険も高く、EUSI でもその適応を考慮すべき病態に挙げている (表 2)。なお、その有効性は実証されていないが、国立循環器病

表 2 脳卒中急性期にヘパリンの適応があると考えられている病態
(文献¹³⁾より引用改変)

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

APC：活性化プロテインC，TIA：一過性脳虚血発作

図 3 メタアナリシス結果 (文献¹⁸⁾より引用)



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

センターでは ① 非感染性脳塞栓症例，② 発症 24 時間以上で CT 上出血所見がない，③ 70 歳未満，④ 2 枝領域以上の大梗塞ではない，⑤ 著しい高血圧 (180/100mmHg 以上) がない，⑥ 出血性素因がない，の 6 条件を満たす患者にヘパリン治療を実施しており¹⁶⁾，今後の検証が必要と思われる。

3. 血栓溶解療法

rt-PA の静注を用いた NINDS rt-PA トライアル¹⁷⁾ 以来，国際的には超急性期における本剤による血栓溶解療法の有効性が認知され普及しつつある¹⁸⁾ が，本邦においてははまだ認可されておらず，認可に向けた臨床試験が実施されている。現在，我が国で承認されている血栓溶解薬はウロキナーゼ (UK) のみであり，その投与法は発症 5 日以内の脳血

表3 臨床試験により評価された各種脳保護薬とその結果 (文献¹⁷⁾より引用改変)

薬物の分類	薬物名	作用機序	臨床試験結果
Na-channel antagonist	Fosphenytoin	興奮とグルタミン酸放出の抑制	無効
Ca ²⁺ -channel antagonist	Nimodipine	Ca 流入の抑制	無効
	Flunarizine		無効
グルタミン酸拮抗薬			
NMDA 拮抗薬	Selfotel (CGS 19755)	競合阻害	有害
	Aptiganel (Cerestat)	チャネル拮抗	有害
	Dextrorphan	チャネル拮抗	開発断念
	Remacemide	チャネル拮抗	CP バイパスで若干有効
	Licostinel (ACEA 1021)	グリシン結合部位阻害	開発断念
	Gavestinel (GV150526)	グリシン結合部位阻害	無効
	Ellprodl	ポリアミン結合部位阻害	開発断念
AMPA 拮抗薬	MPQX (ZK-200775)		開発断念
GABA _A 受容体作動薬	Clomethiazole	フリーラジカル傷害の抑制	無効 (事後層別解析で一部有効)
ラジカル消去薬	Tirilazad	興奮とグルタミン酸放出の抑制	無効
	Ebselen (DR-3305)	フリーラジカル傷害の抑制	有効
	Edaravone (MCI-186)	フリーラジカル傷害の抑制	有効
	Nicaraven (AVS)	フリーラジカル傷害の抑制	有効
NO 阻害薬	Lubeluzole	NO による傷害の抑制	無効. 開発断念 (QT 延長)
細胞膜作用薬	GMI-ganglioside	神経細胞の膜修復?	無効
	Citicholine (CDP-choline)	神経細胞の膜修復?	無効 (一部に有効)
	Piracetam	神経および血液細胞の膜修復?	無効 (事後層別解析で一部有効)
抗炎症薬	Enlimomab	抗 ICAM 抗体	有害 (体温上昇など)

有効の可能性のある薬物を青字で示した

略語：巻末の「今月の略語」参照

栓症例への低用量 UK 静脈内反復投与方法 (6万単位/日, 7日間) であるが, その明確な有効性は疑問視されている。

脳保護薬としてのラジカル消去薬

虚血性脳卒中の急性期治療では, 上述のご

とく血栓溶解療法などにより, 脳組織が不可逆的障害を被る前に虚血そのものを取り去る治療が最も重要である。一方, 虚血によりもたらされる脳組織障害の過程が分子レベルで詳細に解析され⁴⁾⁵⁾, その進行を阻止すると期待される多くの脳神経細胞保護薬が開発され

てきている¹⁷⁾。これらの薬物を用いた治療は脳保護療法と総称され、脳血流の改善を目指す治療と相まって虚血性脳卒中の急性期治療を新たな段階に押し上げるものと期待されている。中でも、虚血性神経細胞死の中心的メカニズムとして注目を集めてきたのが「グルタミン酸・カルシウム仮説」であり、各種のグルタミン酸受容体拮抗薬が開発され、臨床試験に供されてきた。しかしながら、これまでのところ臨床試験により有効性が証明されたグルタミン酸受容体拮抗薬は皆無である(表3)。またカルシウム拮抗薬についても、急性期の脳保護薬としての応用はメタアナリシスを含む詳細な検討からは否定的となっている(図3)¹⁸⁾。このような状況下で、脳虚血カスケードや再灌流時に作動する分子病態の複数のステップで効果を発揮すると想定されるラジカル消去薬に注目が集まっており、事実これまでの臨床試験によりラジカル消去薬のエブセレン(ebselen)、エダラボン、ニカラベン(nicaraven)などの有効性が確認されている。このうち、脂質過酸化やリポキシゲナーゼ抑制効果を有するエダラボン(ラジカット[®])はすでに2001年に認可され、脳梗塞急性期に適応のある世界初の脳保護薬として現在本邦では広く用いられている。一方、ヒドロキシルラジカル捕捉作用を有するニカラベンは最も早く第Ⅲ相臨床試験を終了しているが、いまだ認可には至っていない。また、グルタチオンペルオキシダーゼ様作用を有し強力な抗酸化作用を示すエブセレンは臨床試験でも有効性が証明され¹⁹⁾、基礎的にも興味深い結果が報告されており²⁰⁾、現在実施されている再度の第Ⅲ相臨床試験を経て臨床医薬として認可される日も近いと期待されている。さらに、国際的にも興味深いラジカル消去薬が開発されつつあり²¹⁾²²⁾、今後の発展が期待される。

文 献

- 1) Culebras A, et al: Practice guidelines for the use of imaging in transient ischemic attacks and acute stroke. A report of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 28: 1480-1497, 1997.
- 2) 松本昌泰: 脳卒中治療の戦略的展開. *神経進歩* 45: 399-409, 2001.
- 3) Koroshetz WJ, et al: Diffusion-weighted MRI: An ECG for "Brain Attack"? *Ann Neurol* 41: 565-566, 1997.
- 4) 松本昌泰: 急性期脳梗塞 1. 病態と診断 1. 虚血性神経細胞傷害. *神経内科* 52: 1-9, 2000.
- 5) 松本昌泰: 脳虚血の細胞障害. *神経進歩* 45: 972-976, 2001.
- 6) 野川 茂: Therapeutic time window とは. *医のあゆみ* 191: 700-706, 1999.
- 7) 橋本洋一郎, 他: 付1 脳梗塞急性期の治療試案. *ブレインアタック-超急性期の脳卒中診療* (藤井清孝, 他 編), p370-371. 中山書店, 東京, 1999.
- 8) 後藤文男: 日本脳卒中学会・脳卒中重症度スケール(急性期)の発表にあたって. *脳卒中* 19: 1-5, 1997.
- 9) 大友英一, 他: 脳血栓症急性期における OKY-046 の臨床的有用性. *臨医薬* 7: 353-388, 1991.
- 10) 福内靖男, 他: 脳血栓症急性期におけるアルガトロバンの効果 - sodium ozagrel との比較臨床試験 -. *神経治療* 18: 273-282, 2000.
- 11) Chen ZM, et al: Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke. A combined analysis of 40000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke* 31: 1240-1249, 2000.
- 12) Gubitz G, et al: Antiplatelet therapy for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Sys Rev* 2: CD 000029, 2000.
- 13) Hacke W, et al: European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management. The European Stroke Initiative Writing Committee. *Eur J Neurol* 7: 607-623, 2000.
- 14) NINDS rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333: 1581-1587, 1995.
- 15) 田崎義昭, 他: 脳血栓症に対する抗トロンビン薬

- MD-805 の臨床的有用性. プラセボを対照とした多施設二重盲検群間比較試験. 医のあゆみ 161: 887-907, 1992.
- 16) 矢坂正弘, 他: 虚血性脳卒中中の抗凝固療法. 分子脳血管病 1: 403-409, 2002.
- 17) 松本昌泰, 他: 脳卒中急性期の治療の進歩: 脳保護療法の行方. Medico 31: 471-474, 2000.
- 18) Horn J, et al: Calcium antagonists for ischemic stroke. A systematic review. Stroke 32: 570-576, 2001.
- 19) Yamaguchi T, et al: Ebselen in acute ischemic stroke: a placebo-controlled, double-blind clinical trial. Ebselen Study Group. Stroke 29: 12-17, 1998.
- 20) Zhao R, et al: Ebselen: a substrate for human thioredoxin reductase strongly stimulating its hydroperoxide reductase activity and a superfast thioredoxin oxidant. Proc Natl Acad Sci USA 99: 8579-8584, 2002.
- 21) Mackensen G B, et al: Neuroprotection from delayed postischemic administration of a metalloporphyrin catalytic antioxidant. J Neurosci 21: 4582-4592, 2001.
- 22) Huh P W, et al: Neuroprotection by LY341122, a novel inhibitor of lipid peroxidation, against focal ischemic brain damage in rats. Eur J Pharmacol 389: 79-88, 2000.
-

New Therapeutic Strategies for Acute Ischemic Stroke

Masayasu Matsumoto

Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics,
Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences

はじめに

Introduction



松本昌泰(広島大学大学院医歯薬学総合研究科病態探究医科学講座脳神経内科学)

Masayasu MATSUMOTO

アメリカ NINDS による tPA (tissue plasminogen activator) を用いた脳梗塞発症 3 時間以内の血栓溶解療法の有効性を示すデータの発表以来、アメリカでは、脳卒中を心臓発作 (heart attack) 同様に救急対応すべき脳発作 (brain attack) と位置づけた。すでに多くの主要な医療機関において、brain attack に対応する acute stroke team が編成され、毎日 24 時間体制で、コールがあれば 15 分以内に対応できるシステムが構築されている¹⁾。このような超急性期の治療法の進歩は、“brain attack 時代”とも呼称される脳卒中治療の革新的変化の時代を切り開いていく原動力ともなっている。『Stroke』誌の編集主幹を務め、brain attack という用語の創始者でもある Hachinski はこの変化を、『Lancet』誌の脳卒中特集 (1998 年 10 月増補版) の序言の冒頭で“Few areas of medicine are undergoing a greater transformation from nihilism to activism than stroke”と表現している。

しかし、このような脳卒中診療の変革を戦略的に力強く推し進めるためには、その有効性を科学的に実証するとともに、脳卒中の各種治療に関する医療経済学的視点からの評価により社会を納得させるためのたゆまぬ努力が欠かせない。事実、1999 年 1 月 1 日号の『Science』誌の Pardes らによる論説²⁾でも、血栓溶解療法の医療経済学的分析結果を引用しながら脳卒中の治療があらたな段階に到達したことを紹介し、啓発している。

また、脳卒中病棟 (stroke unit) で専門家チームによる急性期からの適切な治療とリハビリテーションを受けた場合には、一般病棟に入院した場合に比べ、死亡率、転帰不良例および入院期間の減少と自宅への退院が増加することもメタアナリシスにより明らかとされており、脳卒中を対象とした救急医療システム再構築の重要性が示されている。

以上のような臨床研究成果を踏まえ、脳卒中診療に関与する主要な専門団体の代表者により構成される学際的集団である脳発作連合 (Brain Attack Coalition : BAC) は、一次脳卒中センターの設立に関する勧告をコンセンサスステートメントとして『JAMA』に発表している³⁾。さらに、同誌の Editorial⁴⁾でも、本勧告は 21 世紀初頭に費用をかけてでも実現するべききわめて重要な勧告として位置づけられている。

すなわち、わが国に先立ち高齢化社会を達成してきた欧米先進諸国は、障害をもたらす QOL を大きく低下させ医療費を圧迫する最大要因ともいえる脳卒中に対して、本腰を入れてその超急性期から慢性期の治療および医療システムの再構築に最大限の力を注ぎつつある。一方、欧米諸国に比べ、より急速かつ未曾有の高齢化社会に突入しつつあるわが国においては脳卒中の発症やその罹病率は増加しつつあり (図 1)、保健衛生上、さしせまった課題となってきている。なかでも脳血管障害の大半を占める脳梗塞症罹病者の増加は著

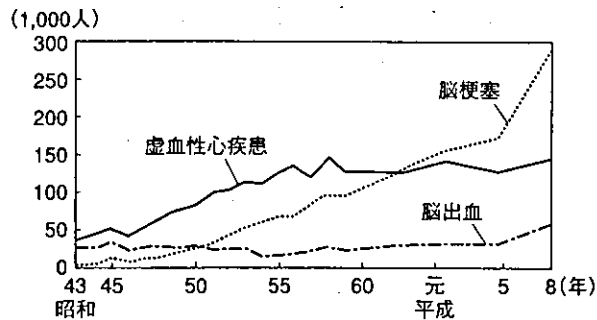


図1 脳梗塞、脳出血、虚血性心疾患の患者数の年次推移
患者数は厚生省(現・厚生労働省)「患者調査」による。

しく、脳梗塞基礎病態の究明を通じた革新的治療法の開発やその臨床応用の推進、脳卒中医療の担い手の育成を含めた超急性期から慢性期にかけてのシームレスな対脳卒中医療システムの早急な構築が欠かせない。

“脳血管障害の最前線”と題した本特集では、今後の超急性期から慢性期にかけてのあらたな脳保護療法の開発の重要な基礎的課題として、まずはじめに、虚血性神経細胞死に関連する細胞内小器官のうち神経変性疾患における神経細胞死との関連からも最近注目を集めつつある小胞体を発信地とする虚血ストレスによる神経細胞死を取り上げた。また、究極の組織・細胞応答現象ともいえる、神経細胞新生による治療への展望について画期的な研究成果を発表している東京大学グループからの研究成果を川原氏に紹介いただいた。さらに、これまでの脳保護薬開発における盲点ともなっていた白質の虚血性障害について、その分子機序究明の進歩や今後の展望を慶應義塾大学の田中氏にまとめていただいた。

一方、臨床的に脳血管障害の病態を的確に把握し、その病態制御をはかるうえで、画像診断法の飛躍的進歩が果たしてきた役割はきわめて大きく、基礎病態の究明と相まって脳卒中医学・医療の革新的進歩をもたらした。その意味で、大阪大学の畑澤氏には分子病態評価をも見みすえた脳血管障害の画像診断法の進歩とそのインパクトを概説いただいた。さらに、脳血管障害の治療・制御手段として急速な進歩・発展を遂げつつある血管内治療法の現状や今後の展望については、三重大学の当麻、滝氏にまとめていただいた。

以上の各論説にもまとめられているように、基礎病態の究明や、臨床研究の進展は脳卒中の医学・医療を大きく変貌させつつあるといっても過言ではない。しかし、そのダイナミズムが実際の脳卒中医療に反映されるためには、地域の中核病院たる医育機関における脳卒中医学・医療の教育システムの構築が欠かせないものと思われる。その意味で、今後の臨床上の課題としてこの問題を取り上げ、それぞれ内科的立場と外科的立場を代表して大阪大学の北川氏と徳島大学の宇野、永廣氏から解説いただいた。また、脳卒中医療上必須のリハビリテーションについてはその革新的進歩を期すうえで神経リハビリテーションの大幅な導入やその担い手の育成が欠かせないが、その現状や今後の方向性について、脳卒中の神経リハビリテーションの変革に精力的に取り組んでいる大道会ボバース記念病院の宮井氏に概説いただいた。

冒頭に紹介した Hachinski の言葉にも象徴されるように、脳血管障害の医学・医療は画期的進歩を遂げつつあり、まさに様変わりしつつあるといえよう。しかし、そのさらなる発展により、まさに国民病ともいえる脳卒中を克服するためには、よりいっそうの基礎的・

臨床的研究の推進とともに、臨床上の課題にも取り上げられているように、脳卒中を専門とする医療人の育成や、超急性期から慢性期にかけてのシームレスな脳卒中診療システムの構築・整備の推進が欠かせない。本特集では脳血管障害にかかわる数多くの課題の中から8項目の課題を選び、脳血管障害の最前線を担う研究者に執筆を依頼させていただいたが、いずれも超多忙なかで、企画者の期待を超える貴重なメッセージをまとめていただき心より感謝している。また最後に、本特集が脳血管障害の医学・医療の若き担い手にとって、今後の進歩・発展の方向性や目標を考えるうえでおいに参考になることを期待している。

文献

- 1) Alberts, M. J. et al. : Acute stroke teams : Results of a national survey. *Stroke*, **29** : 2318-2320, 1998.
- 2) Pardes, H. et al. : Effects of medical research on health care and the economy. *Science*, **283** : 36-37, 1999.
- 3) Alberts, M. J. et al. : Recommendations for the establishment of primary stroke centers. *JAMA*, **283** : 3102-3109, 2000.
- 4) Barnett, H. J. M. and Buchan, A. M. : The imperative to develop dedicated stroke centers. *JAMA*, **283** : 3125-3126, 2000.

* * *

小胞体ストレスと虚血性神経細胞死

Endoplasmic reticulum stress and ischemia-induced neuronal death

山下拓史 松本昌泰(広島大学大学院医歯薬学総合研究科病態探究医科学講座脳神経内科学)

Hiroshi YAMASHITA and Masayasu MATSUMOTO

◎小胞体は生成されたばかりの未熟な蛋白質を規則正しく折り畳み、正常な高次構造を形成するオルガネラである。虚血性神経細胞死は、血流遮断による細胞内エネルギーを契機としたイオンポンプの機能不全およびミトコンドリア障害、グルタミン酸による興奮性細胞障害、フリーラジカルによる酸化的障害などがつぎつぎと生じるために起こると考えられている。しかし最近、虚血性神経細胞死の分子機構に、小胞体が大きく関与することが明らかにされている。脳虚血によって小胞体内には高次構造が異常な不良蛋白質が蓄積してくる。小胞体ストレスとは不良蛋白質が小胞体内に蓄積することであり、この状態が進むと細胞は生きていくことができない。このとき正常な細胞では大きく分けて2通りのシグナルが伝達される。①小胞体ストレスに対抗して細胞が生存し機能するために不良蛋白質を積極的に排除するシグナルと、②細胞自らの死によって細胞単位で小胞体ストレスを排除するシグナルである。

Key word 小胞体ストレス、神経細胞死、虚血

細胞が正常に機能するためには、遺伝情報に従って生成された蛋白質が正しい高次構造をとり、正常に機能することが必要不可欠である。従来より、脳梗塞における神経細胞死は、血流遮断により酸素やグルコースの供給が絶たれて細胞内エネルギー不全に陥ることを契機としたイオンポンプの機能不全およびミトコンドリア障害、グルタミン酸による興奮性細胞障害、フリーラジカルによる酸化的障害などがつぎつぎと生じ、さまざまな細胞障害カスケードが賦活化されるために起こると考えられてきた¹⁾。しかし最近、この神経細胞死に至る分子機構に、蛋白質の高次構造を形成する小胞体が大きく関与することが明らかにされつつある。

本稿では最近明らかにされてきた小胞体を発信地とする虚血性神経細胞死について述べる。

脳虚血と小胞体カルシウム

正常時の神経細胞の小胞体内の Ca^{2+} 濃度は細胞外濃度に匹敵する高濃度が維持されている。小胞体内 Ca^{2+} 濃度は、ATPを利用した SERCA (sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase) による細胞質からの Ca^{2+} 取込みと、小胞体細胞膜上の IP_3 受容体を介した小胞体内から細胞質への Ca^{2+} 放出や細胞質 Ca^{2+} による ryanodine 受容体を介した小胞体内から細胞質への Ca^{2+} 放出のバランスによって、高濃度(1~2 mM)が維持されている(図1)。小胞体内の高 Ca^{2+} 濃度は、蛋白質の折り畳みのために必須である。脳虚血時には細胞内への Ca^{2+} 流入により細胞質内 Ca^{2+} 濃度は上昇するが、細胞膜上の代謝型グルタミン酸受容体を刺激して産生される IP_3 は小胞体膜上の IP_3 受容体を刺激して小胞体内から細胞質への Ca^{2+} 放出を起こす。また、細胞内 ATP が枯渇し SERCA による細胞質から小胞体内への Ca^{2+} 取り込みは減少する。

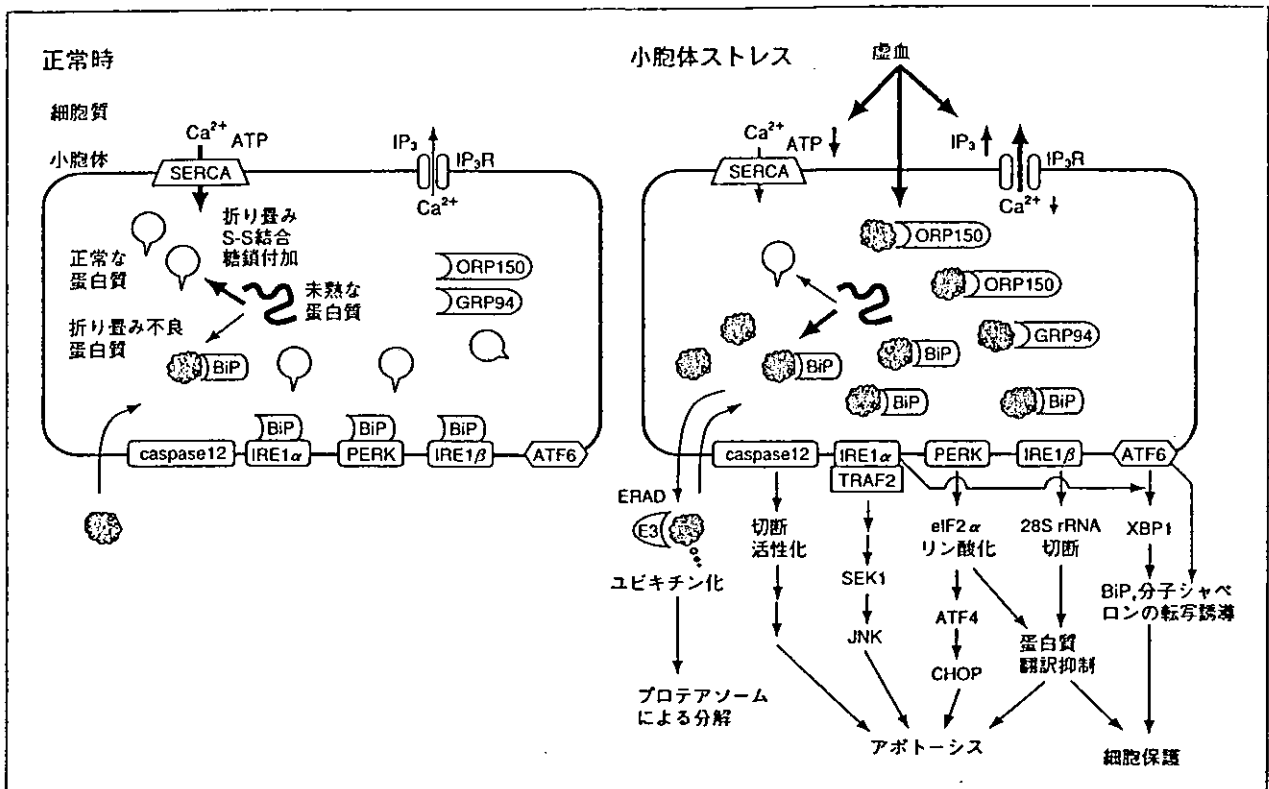


図 1 正常時と脳虚血時の小胞体を介する細胞反応

GRP94: 94 kDa glucose-regulated protein, ORP150: 150 kDa oxygen-regulated protein, IP₃: inositol 1,4,5-triphosphate, IP₃R: IP₃ receptor, PERK: PKR-like endoplasmic reticulum kinase, eIF2α: α subunit of eukaryotic translation initiation factor 2, ATF: activating transcription factor, TRAF2: tumor necrosis factor receptor associated factor 2, SEK: SAPK/Erk kinase, JNK: c-Jun N-terminal kinase, SERCA: sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase, E3: ubiquitin ligase.

さらに、細胞質内 Ca²⁺濃度の上昇は、小胞体内に蓄積されていた Ca²⁺を細胞内へ放出させる。以上の結果、脳虚血時には小胞体内の Ca²⁺濃度は激減し、他の各種ストレス負荷時と比べ劇的な環境変化を生じる。

脳虚血と小胞体ストレス

たとえ小胞体が蛋白質の折り畳みに適した環境となっても、蛋白質の高次構造形成に問題が起こることはありうる。小胞体における蛋白質の折り畳みには、大量のグルコース、酸素、Ca²⁺を必要とする。血流遮断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に陥り、さらに小胞体内の Ca²⁺濃度が激減すると、小胞体内での蛋白質の折り畳みに支障を生じ、高次構造が異常な蛋白質 (unfolded protein) が小胞体内に蓄積する (図 1)。また、脳虚血によって細胞質内に大量に発生してくる変性した蛋白質も同時に小胞体に

取り込まれてくる。その結果、小胞体内にはこれらの“不良蛋白質”が蓄積する。

小胞体ストレスとは不良蛋白質が小胞体内に蓄積することであり、この状態が進むと細胞は生きていくことができない。このとき正常な細胞では大きく分けて2通りのシグナルが伝達される。小胞体ストレスに対抗して細胞が生存し機能するために不良蛋白質を積極的に排除するシグナル (unfolded protein response: UPR) と、細胞自らの死によって細胞単位で小胞体ストレスを排除するシグナルである。前者の生存シグナルとして細胞は異常蛋白質の小胞体蓄積に対して3つの戦略を用意している。①小胞体シャペロンやフォールディング酵素を遺伝子の転写レベルで誘導し、小胞体内における蛋白質の折り畳み効率を高める、②蛋白質の合成を翻訳レベルで抑制し、あらたな蛋白質が小胞体に送り込まれるのを減らして小胞体の負荷を軽減する、③小胞体内に蓄積した異常

蛋白質を細胞質へ輸送してユビキチン・プロテアソーム系により分解する(endoplasmic reticulum-associated degradation: ERAD)。これらは、すべて小胞体に蓄積している不良蛋白質を減らす方向に働き、これらによって細胞は機能の再獲得が可能となる。一方、細胞が過度の小胞体ストレスを受けたときに、もはやUPRでは対処できなくなると細胞は周囲の細胞との調和を乱さぬように積極的に自ら死(アポトーシス)を選ぶこととなる。

小胞体を介した細胞応答

脳虚血時の小胞体を介した細胞反応を図1に示す。正常時には、BiPは小胞体膜上の3種類の膜貫通型ストレスセンサー分子であるPERK, IRE1 α , IRE1 β と結合しているが、折り畳み不良蛋白質が小胞体内に蓄積してくるとこれらの処理に動員される^{2,3}。BiPから分離してフリーとなったPERK, IRE1 α , IRE1 β はたがいに重合し、自己リン酸化により活性化する。PERKは、mRNAから蛋白質の翻訳が開始される際に必要なeIF2 α をリン酸化して活性を低下させ、あらたな蛋白質が小胞体に送り込まれるのを減らして小胞体の負荷を軽減させ、既存の不良蛋白質の処理を優先させる。また、一見逆説的であるが、転写因子ATF4はeIF2 α の活性低下によって、かえって翻訳が誘導され、CHOPを誘導しアポトーシスを引き起こす。IRE1 α , IRE1 β はともにRNase活性をもつが異なる生理作用を示し、IRE1 α はTRAF2を介するJNKの活性化をおもに誘導し、細胞死を惹起する。IRE1 β は28S rRNAの切断により蛋白質の合成を抑制する。小胞体膜結合性転写因子ATF6は小胞体ストレスが加わると切断され、転写因子活性の部分核へ移行し、BiPなど分子シャペロンの発現を誘導する。ATF6はIRE1 α とともに小胞体シャペロンの発現を誘導する転写因子XBP1の発現を誘導する。一方、小胞体ストレスが加わると、小胞体膜上のカスパーゼ12が切断されて活性化され、アポトーシスを引き起こす。

以上のように、脳虚血時には細胞保護とアポトーシスという相反した細胞応答が小胞体から発信される。

脳虚血時の小胞体ストレスと神経細胞死

神経培養細胞に低酸素、低グルコース負荷による虚血刺激を行うと、小胞体ストレスを誘発するthapsigargin(SERCA阻害薬)や2-mercaptoethanol(ジスルフィド結合阻害薬)を負荷したときと同様にBiPの発現増加を認め(図2)、UPRが観察される。田中らの報告ではラット中大脳動脈閉塞後の再灌流時、3.5~4時間にかけて虚血領域の神経細胞でBiPの発現が亢進し、その後死に至った神経細胞の大部分でBiP発現陽性であった⁴。ところが、虚血巣周辺の生き残る神経細胞ではBiP発現亢進は認められなかった⁵。このことから、小胞体ストレス回避に働くBiPの発現亢進は、同時に進むアポトーシスへと向かうシグナルに結果として対抗しきれなかったと推察される。脳虚血後の再灌流時に虚血領域の神経細胞でeIF2 α リン酸化亢進とともに、転写因子CHOP発現も同様に亢進する⁵ことから、脳虚血時にPERKを介する経路が活性化され、細胞保護と細胞死に向かう相反するシグナルが同時に存在することが示唆される。脳虚血により特異的に誘導されるORP150はアストロサイトから発見された小胞体に存在する分子シャペロンであり、神経細胞における発現は少ない⁶。アストロサイトは神経細胞と発生を同一にし

サイドメモ

小胞体の働き

小胞体(endoplasmic reticulum: ER)は、生成されたばかりの未熟な分泌蛋白質や膜蛋白質を規則正しく折り畳み、正常な高次構造を形成するオルガネラである。内部には高濃度のカルシウムが存在し、蛋白質の折り畳みに適した環境となっている。小胞体内には、BiP, GRP94, ORP150など多種類の小胞体シャペロンが大量に存在し、蛋白質の形状が崩れないように維持する役割を担っている。さらに、糖鎖の付加を介しての折り畳みを助ける分子シャペロンcalnexin, calreticulinや、ジスルフィド(S-S)結合を形成するフォールディング酵素PDI, Erp72, Erp61なども存在している。小胞体は細胞内カルシウムの主要な貯蔵庫として、またリン脂質、コレステロール、セラミドの合成など脂質代謝の主要器官として、きわめて多岐にわたる生理機能を有している。

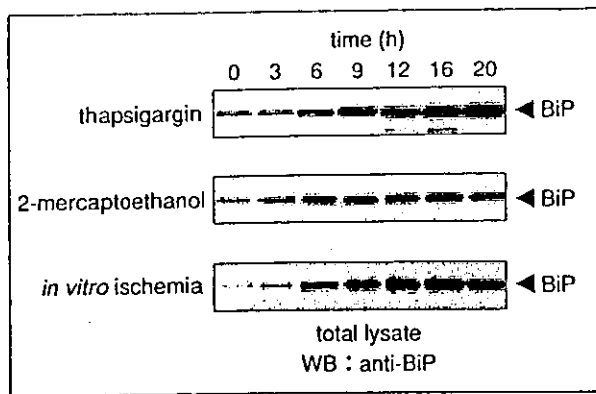


図2 小胞体ストレスによるBiPの発現

神経培養細胞に、低酸素、低グルコース負荷による虚血刺激 (*in vitro ischemia*) を加えると、小胞体ストレスを誘発する thapsigargin (SERCA 阻害薬) や 2-mercaptoethanol (ジスルフィド結合阻害薬) を負荷したときと同様に、UPR の指標である BiP の発現増加を認める。

ながらもきわめて虚血に強いが、ORP150 の発現を抑制すると虚血負荷により容易に死滅する。また、神経細胞はもともと ORP150 の発現が低い、ORP150 を発現させると虚血ストレスおよびグルタミン酸による神経細胞死を抑制することが報告されている⁶⁻⁸⁾。

これらのことから、ORP150 は小胞体ストレスを介した虚血性神経細胞死に深く関与していると考えられ、治療への応用が期待される。

おわりに

小胞体は Ca^{2+} 調節と UPR の 2 つの機序から、小胞体ストレスを介した虚血性神経細胞死に関与することが明らかにされた。小胞体ストレスを介した神経細胞死は脳梗塞のみならず、Alzheimer 病、Parkinson 病などさまざまな神経変性疾患発症の分子機構においてもその役割が重要視されている。ポストゲノム時代といわれる今日では細胞内

の蛋白質の動態がますます注目されるようになり、蛋白質は、従来考えられてきたような、遺伝情報に従って正しく合成されれば、自動的に機能をもった正しい高次構造をとるものではなく、むしろ正しい高次構造をとっていない不安定な中間体が多数を占めていると考えられるようになってきた。これらは変性や凝集を起こしやすく、また遺伝的な変異や細胞への種々のストレスなどが加わると容易に小胞体ストレスの原因となる。脳梗塞のみならずさまざまな神経疾患でみられる神経細胞死につながる共通の分子機構として、今後、この分野の研究はさらに加速しそうである。

文献

- 1) 松本昌泰, 堀 正二: 脳虚血の細胞障害. 内科, 88: 152-154, 2001.
- 2) Ferri, K. F. and Kroemer, G.: Organelle-specific initiation of cell death pathways. *Nat. Cell Biol.*, 3: E255-E263, 2001.
- 3) DeGracia, D. J. et al.: Molecular pathways of protein synthesis inhibition during brain reperfusion: implication for neuronal survival or death. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.*, 22: 127-141, 2002.
- 4) Ito, D. et al.: Up-regulation of the Irel-mediated signaling molecule, Bip, in ischemic rat brain. *Neuroreport*, 12: 4023-4028, 2001.
- 5) 田中耕太郎: 虚血性神経細胞死の分子機序とその制御. 現代医療, 34: 2358-2367, 2002.
- 6) Kuwabara, K. et al.: Purification and characterization of a novel stress protein, the 150-kDa oxygen-regulated protein (ORP150), from cultured rat astrocytes and its expression in ischemic mouse brain. *J. Biol. Chem.*, 271: 5025-5032, 1996.
- 7) Ozawa, K. et al.: 150-kDa oxygen-regulated protein (ORP150) suppresses hypoxia-induced apoptotic cell death. *J. Biol. Chem.*, 274: 6397-6404, 1999.
- 8) Tamatani, M. et al.: ORP150 protects against hypoxia/ischemia-induced neuronal death. *Nat. Med.*, 7: 317-323, 2001.

<合同シンポジウム>

高血圧治療と脳卒中再発～PROGRESS より～

松本 昌泰

広島大学大学院病態探究医科学講座脳神経内科（第三内科）

要旨：従来より慢性期の脳血管障害例では脳循環予備能の低下が明らかとされ、なかでも頭蓋内外の脳主幹動脈に閉塞性病変を有する症例では顕著な脳循環予備能の低下が観察されている。このため、脳血管障害例の降圧療法については、降圧の是非やその程度などについての議論が数多くなされてきたが、再発予防のための目標降圧レベルの設定などに関する確固たるエビデンスは皆無の状態が続いていた。この状態に終止符を打つ大規模臨床試験が脳卒中慢性期例を対象に実施された PROGRESS 研究である。すなわち、エントリー時の 147/86mmHg から従来の治療に加えてペリンドプリル (4mg/日) や降圧利尿薬であるインダパミド (2mg/日) 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が初めて実証された。

Key words: 自動調節能, 脳循環予備能, 降圧療法, 脳卒中慢性期, 二次予防
(脳卒中 24:519—524, 2002)

はじめに

各種の疫学調査により、高血圧が脳血管障害の最大の危険因子であることには異論の余地がない。また、高血圧状態をコントロールすることにより脳血管障害の発症を大きく減少させることも既に各種の大規模臨床試験により実証されている。米国では、高血圧合同委員会 (JNC) を早くより組織し、大規模臨床試験などの結果を参考にしながら、1977 年の第 1 次報告書を皮切りに 4—5 年毎に改訂を加えながら 1997 年には第 6 次報告 (JNC VI) を行っている。また、WHO/ISH も JNC 報告などを参考としつつ独自の専門委員会報告書を 1999 年に発表しているが、これらはいずれも欧米人を中心としたガイドラインであり、脳血管障害が多い日本人にそのまま適用できるものではない。

また、欧米では心血管事故に占める冠動脈疾患の頻度が高いために、その二次予防における高血圧治療の意義を検証する各種の大規模試験が実施され、その意義が明らかとされてきているのに対し、脳血管障害の二次予防における高血圧治療の意義を検証する大規模臨床試験はつい最近まで皆無であった。その意味で、我が国からも 815 例の症例がエントリーされ、計 6,105 例の多数の慢性期脳卒中患者を対象とした国際共同大

規模臨床試験である PROGRESS (perindopril protection against recurrent stroke study) 試験の結果¹⁾が 2001 年に公表された意義はきわめて大きく、再発予防における高血圧治療の有効性が初めて実証された。

講演では、まず脳循環動態臨床評価の意義についてまとめ、次に PROGRESS 研究の発表前における慢性期脳血管障害例の降圧療法に関する考え方をまとめ、最後に PROGRESS 研究の概要を紹介するとともに、その脳卒中臨床における意義についてまとめを試みた。

脳血流自動調節能と脳循環予備能

脳血流は体血圧変化の影響を受けにくいように自動調節されており、これを脳血流自動調節能という。すなわち、血圧上昇時には脳内細動脈などの抵抗血管が収縮し、逆に血圧低下時には抵抗血管が拡張して脳血流を一定に保っている。脳血管障害急性期には大半の症例でこの自動調節能が障害され、脳血流は血圧依存性に変化する。この障害は通常発作 3 日以降急速に回復²⁾、1 カ月以内に正常化することが多いが、その持続時間も脳卒中の種類や、病巣部位、大きさなどにより異なるとされ、下部脳幹梗塞例などでは 1 カ月以上に亘ることも稀ではない³⁾。また、長期に高血圧が持続