

図4 ラット中大脳動脈虚血辺縁部におけるフリーラジカル産生¹⁰⁾

ラット中大脳動脈閉塞再灌流モデルで、虚血中心部、虚血辺縁部に微小透析チューブを挿入し、連続的にサリチル酸溶液を灌流し、チューブより回収される透析液中に含まれるサリチル酸の過酸化化合物 2,3-DHBA の含量を HPLC にて測定した成績である。虚血中心部よりもむしろ虚血辺縁部において、フリーラジカル産生が血管閉塞後早期より観察される。

は血管内皮細胞障害進展を抑制し、結果として血管原性脳浮腫の抑制が期待される。

2. アテローム血栓性脳梗塞

アテローム血栓性脳梗塞の中でも、塞栓性メカニズムで発症する症例は飛来する血栓のサイズ、性状、頻度は異なるものの病態としては心原性脳塞栓症に近いと考えられる。一方局所に存在するアテローム硬化を基盤に血栓が進展したり、粥腫が破綻したりすることによって発生する血栓性メカニズムでは、灌流領域での虚血の重度は塞栓性メカニズムで発症する場合より軽度な場合が多く、虚血障害の進展防止には経時的に増悪していく微小循環障害を防ぐ必要があり、抗ロビン薬、抗血小板薬をはじめとする脳微小循環改善薬、血栓進展防止薬のよい適応であり、残存血流が比較的保たれている虚血周辺領域が広い範囲にわたって存在する本病型では、脳組織で発生するフリーラジカルが脳実質細胞のみならず、血管内皮細胞の障害を引き起こし二次的に微小循環障害を増悪し、梗塞サイズの拡大に寄与している可能性がある。また血栓性メカニズムで発症する場合は、次に述べるラクナ梗塞同

様、脳白質に主病変が存在する 경우가多く、虚血性白質障害の進展を予防する上でフリーラジカルスカベンジャーの有効性が期待される。

3. ラクナ梗塞

ラクナ梗塞では脳病変サイズが他の2型に比べ最も小さく、閉塞した細動脈が再開通することは少ないと考えられ、フリーラジカルの産生量ももっとも少ない病型と考えられる。しかしエダラボンの有用性を示した臨床試験にはラクナ梗塞の患者が多く含まれ、ラクナ梗塞でのフリーラジカルスカベンジャーの有用性が示唆されている¹¹⁾。その理由として、ラクナ梗塞は脳白質におもに発生する病態で、虚血性白質障害の一因としてのフリーラジカルの重要性が考えられている。前述したようにグルタミン酸拮抗薬が主として保護効果が期待できるのは神経細胞すなわち灰白質であるのに対し、脳白質には神経細胞体、樹状突起は存在せず、神経軸索、オリゴデンドロサイトとその構成要素で軸索をとり巻いている髄鞘が主要構成要素である。神経細胞体とこれら白質構成要素の虚血性障害の分子メカニズムは異なっているものと想定されている(図

5)¹²⁾。オリゴデンドロサイトの虚血性障害のメカニズムは神経細胞での研究ほど進んでいないが、これまで得られた研究結果からは、フリーラジカル、アポトーシスの関与が重視されている^{13,14)}。オリゴデンドロサイトにはグルタミン酸受容体の発現は少ないが、そのサブタイプの一つ AMPA 受容体が発現しており AMPA 受容体を介した細胞毒性も報告されている¹⁵⁾。しかし過酸化障害に対するオリゴデンドロサイトの脆弱性はヒト臨床例でのエダラボンのラクナ梗塞に対す

る有効性の一因ではないかと考えられる。

III. フリーラジカルスカベンジャーの各病型別での有用性

前項でのべたようにフリーラジカルは脳梗塞各病型の病態に深く関わっており、その病態生理を把握した上で適切な時期に使用すれば理論的には有効性が十分に期待できる。しかし実地臨床においては、できるだけ早期から投与を開始するのが現実的な対応である。

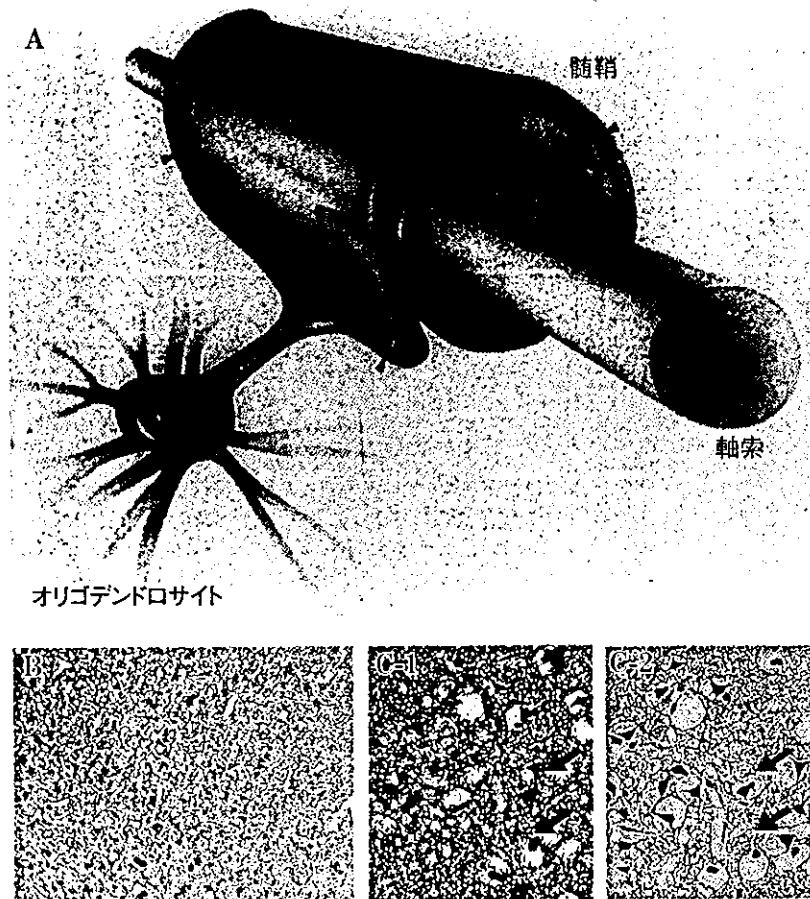


図5 ラット中大脳動脈閉塞モデルにおけるオリゴデンドロサイトの動態¹²⁾
 A：白質構成要素：神経軸索とそれを取り囲む髄鞘，その髄鞘の構築するオリゴデンドロサイトをシェーマで示す。
 B：ラット中大脳動脈閉塞 24 時間後の大脳皮質でのオリゴデンドロサイトの動態を示す。すでに組織が空胞変性を示し梗塞を呈しているが，オリゴデンドロサイトは残存している。
 C：B と同一切片でのオリゴデンドロサイト(C-1)と核 DNA 断片化をしめす TUNEL 染色(C-2)を隣接切片で施行した。一部のオリゴデンドロサイトに核 DNA の断片化が観察された(↓で示す)。

フリーラジカルスカベンジャーの効果が期待できる要因としては、虚血、虚血再灌流に伴う神経細胞障害を主とする灰白質の障害、軸索、オリゴデンドロサイト障害を主とする白質障害、脳に集積する白血球をはじめとした炎症細胞に起因する組織障害、血管内皮障害、引き続いて生ずる微小循環障害、脳浮腫など、脳虚血病態におけるさまざまな側面でその有効性が期待できる。しかし、個々の患者でフリーラジカルスカベンジャー単独の治療で劇的な回復を得られる事は多くない。そこには、脳虚血病態を規定する虚血重度と虚血時間が個々の症例でまちまちであり、虚血侵襲が強すぎれば脳保護薬の介入の余地は少ないであろうし、反対に軽すぎれば自然経過と脳保護薬の効果との区別が付きにくいといった点があげられる。しかし、今後各種の脳画像診断とくに脳神経超音波、脳MRI、脳核医学検査の進展が期待され、個々の症例での閉塞血管の同定、残存脳血流量の評価、虚血脳組織のviabilityの評価などが迅速にできるようになれば、より薬剤治療に有効な症例の選択が可能になるであろう。すでに米国で施行中の脳保護薬の臨床試験には、治療介入前に拡散強調画像MRIによる脳組織のviabilityの評価が組み込まれたり、血栓溶解療法の有無で症例を分別したりするような試験デザインが組まれている。わが国でのエタラボンの市販後調査に関する成績は別項でのべられるが、脳梗塞病型別にみたフリーラジカルスカベンジャーの有効性についても臨床計測機器の進歩に伴って明らかにされることが期待される。

■ おわりに

個々の脳梗塞病型別に薬剤効果を検証する事の重要性は、最近になって認識されている。とくに抗血小板薬をはじめとした脳梗塞再発予防効果を検証する臨床試験では心原性脳塞栓症をのぞいた症例を対象としており、発症機序の点からも理にかなっている。グルタミン酸拮抗薬の臨床成績でみられるように、脳保護薬の開発は必ずしも基礎実験で得られた成果が臨床に反映されない場合もあり、今後は臨床で見られる脳梗塞各病型に類似した実験モデルの開発と同モデルでの脳保護効果の検証、霊長類などよりヒトに近い実験動物

での検証、臨床試験に際する正確な病態生理の評価などが組み合わさることで、フリーラジカルスカベンジャーをはじめとした脳保護薬の臨床応用がより有効なものに発展することが期待される。

参考文献

- 1) 北川一夫：虚血性細胞死のメカニズム。脳と循環 8:111-117, 2003.
- 2) Sacco RL, et al : Glycine antagonist in neuroprotection for patients with acute stroke: GAIN Americas: a randomised controlled trial. JAMA 285 : 1719-1728, 2001.
- 3) Dewar D, et al : Drug development for stroke: importance of protecting cerebral white matter. Eur J Pharmacol 375 : 41-50, 1999.
- 4) 北川一夫, 松本昌泰：脳梗塞急性期の治療－脳保護療法。神経内科 58:283-293, 2003.
- 5) Chan PH : Reactive oxygen radicals in signalling and damage in the ischemic brain. J Cereb Blood Flow Metab 21 : 2-14, 2001.
- 6) 池田幸穂, 松本 清：フリーラジカルスカベンジャー。分子脳血管病 1:133-140, 2002.
- 7) Moskowitz MA, et al : Neurogenesis and apoptotic cell death. Stroke 34 : 324-326, 2003
- 8) 北川一夫, 他：Brain Attack 脳梗塞の病型と発症機序。内科 89 : 595-602, 2002.
- 9) Peters O, et al : Increased formation of reactive oxygen species after permanent and reversible middle cerebral artery occlusion in the rat. J Cereb Blood Flow Metab 18 : 196-205, 1998.
- 10) Solenski NJ, et al : Differential hydroxylation of salicylate in core and penumbra regions during focal reversible cerebral ischemia. Stroke 28 : 2545-2551, 1997.
- 11) Edaravone Acute Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomised, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. Cerebrovasc Dis 15 : 222-119, 2003.
- 12) Mabuchi T, et al : Contribution of microglia/macrophages to expansion of infarction and response of oligodendrocytes after focal cerebral ischemia in rats. Stroke 31 : 1735-1743, 2000.
- 13) McCracken E, et al : The lipid peroxidation by-product 4-hydroxynonenal is toxic to axons and oligodendrocytes. J Cereb Blood Flow Metab 20 : 1529-1536, 2000.
- 14) Shibata M, et al : caspase determine the vulnerability of oligodendrocytes in the ischemic brain. J Clin Invest 106 : 643-653, 2000.
- 15) McDonald JW, et al : Oligodendrocytes from forebrain are highly vulnerable to AMPA/kainate receptor-mediated excitotoxicity. Nat Med 4 : 291-297, 1998.

ラット局所脳虚血モデルにおける カンデサルタンによる降圧の影響

大阪大学大学院医学系研究科 病態情報内科学

北川 一夫 小村 江美

はじめに

脳卒中急性期における ARB 投与の有用性を明らかにした ACCESS は、脳卒中の臨床に携わっているものにとって非常にインパクトのあるデータであった。従来、脳卒中、特に脳梗塞急性期では脳循環自動調節能が障害されているため、脳灌流圧や血圧の低下は虚血領域での残存血流をさらに低下させる危険性があり、脳卒中、特に脳梗塞急性期には原則として降圧しないほうがよいとされていた。ところが ACCESS では、脳卒中発症 36～72 時間後という早期にカンデサルタンを投与し有用性を認めている。ACCESS では、脳卒中発症早期にカンデサルタンを投与しても、プラセボ群と比較して血圧低下に差を認めなかったが、実際の臨床面で脳梗塞急性期にカンデサルタンを投与すると、血圧の低下が危惧される。

そこで、脳梗塞急性期における ARB 投与で降圧が起こった場合、脳梗塞サイズにどのような影響を与えるかについて動物モデルで検証した。

I ARB の虚血脳保護メカニズム

ARB の虚血脳保護メカニズムについては、虚

血侵襲の軽減や神経細胞の脆弱性の軽減が関係していると考えられている。

たとえば、脳卒中易発症高血圧ラット (SHRSP) にあらかじめカンデサルタンを前投与し、中大脳動脈閉塞を行うと残存血流が良好に保たれることが報告されている¹⁾。この結果は、カンデサルタン投与による脳血流の自動調節能改善効果と密接に関連した現象と解釈される。さらに、カンデサルタン投与は溶媒投与に比べて梗塞サイズを有意に小さくするが、Ca拮抗薬であるニカルジピンではそのような効果は認められないことも報告されている (図 1)¹⁾。

さらに、Walther らは各種の遺伝子過剰発現マウスや受容体欠損マウスを用いた実験からアンジオテンシン II 受容体と脳虚血との関係を報告している²⁾。たとえば、アンジオテンシノーゲン過剰発現マウスでは、中大脳動脈閉塞後の虚血重度が強くなることを報告している (図 2)。野生型マウスに比べアンジオテンシノーゲン過剰発現マウスでは、中大脳動脈閉塞を行った際に、虚血中心部および虚血周辺部で残存血流は非常に少なくなることを意味している。また、AT1a 受容体欠損マウスでは、中大脳動脈閉塞後の虚血重度が反対に軽減されると報告して

Hypertensive Effect of Candesartan on Local Cerebral Ischemia in Rat Model

Kazuo Kitagawa and Emi Omura : Osaka University Graduate School of Medicine, Department of Internal Medicine and Therapeutics

Key words : 脳梗塞急性期, 脳梗塞サイズ, 自動調節能, 血圧低下

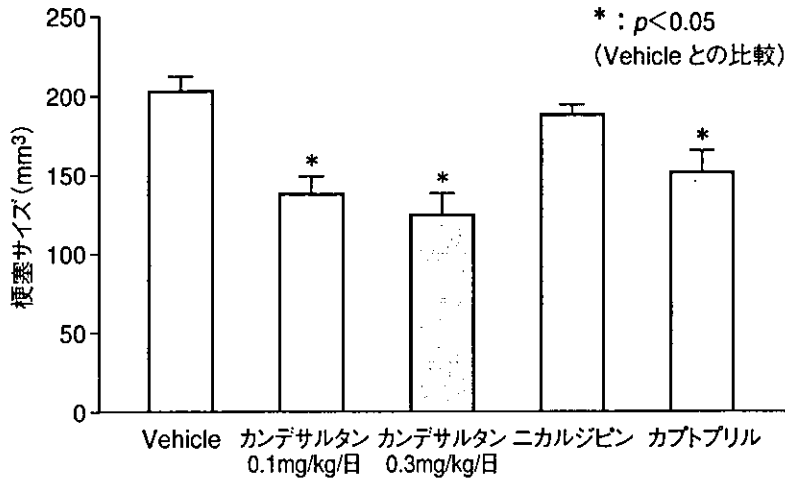


図1 各種降圧薬が梗塞サイズに与える影響 (Ito T, et al. Stroke 2002;33:2297-303.)

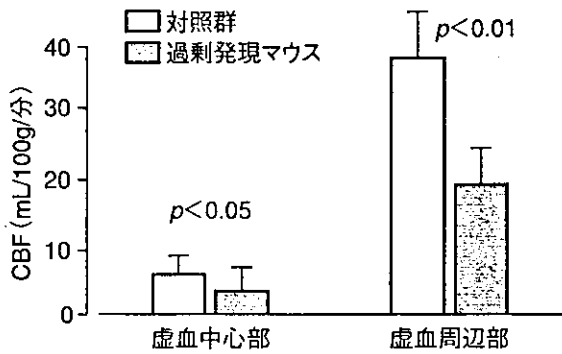


図2 アンジオテンシノーゲン過剰発現マウスでの中大脳動脈閉塞後の虚血重度 (Walther T, et al. FASEB J 2002;16:169-76.)

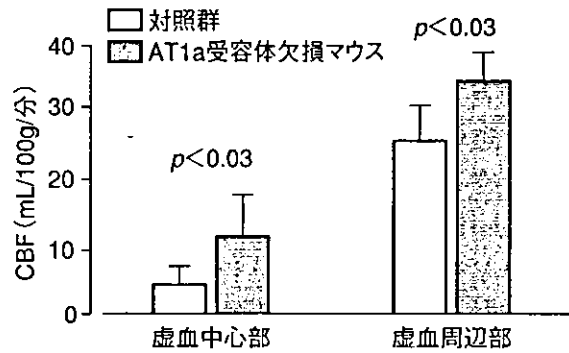


図3 AT1a受容体欠損マウスでの中大脳動脈閉塞後の虚血重度 (Walther T, et al. FASEB J 2002;16:169-76.)

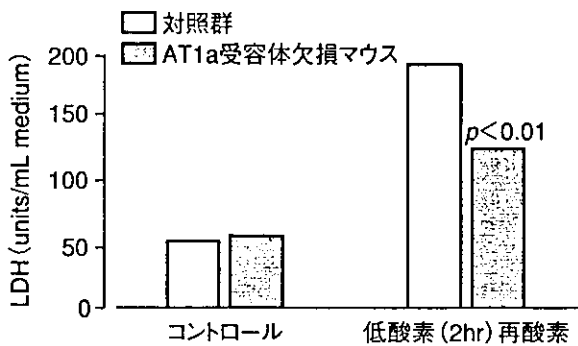


図4 AT1a受容体欠損マウス神経細胞の低酸素障害に対する抵抗性 (Walther T, et al. FASEB J 2002;16:169-76.)

いる(図3)。さらに、AT1a受容体欠損マウスから作成された培養神経細胞は、低酸素障害に対して抵抗性を示すことも報告されている(図4)。

II 脳卒中急性期のARBによる治療

脳梗塞急性期におけるカンデサルタン投与による脳梗塞サイズへの影響を検討するため、動物モデルで検証を行った。

用いた動物は10週齢の雄性高血圧自然発症ラット(SHR)で、左中大脳動脈永久閉塞モデル(小泉法)で永久閉塞を行った。血圧は虚血前、虚血3、6、24時間後にtail cuff法で測定した。薬剤投与は、プラセボもしくはカンデサルタン1mg/kgを虚血4時間後(比較的急性期)に経口

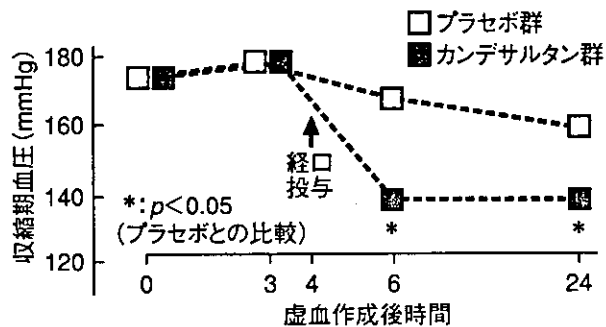


図5 カンデサルタン投与前後での血圧 (ラット中大脳動脈閉塞モデル)

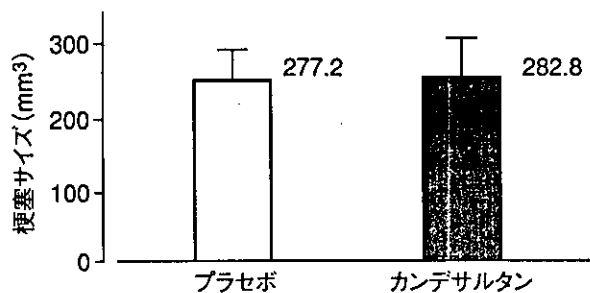


図6 カンデサルタン投与前後の脳梗塞サイズ (ラット中大脳動脈閉塞モデル)

投与した。虚血24時間後にTTC染色を行い、脳梗塞サイズを算出した。

収縮期血圧は虚血前170mmHg程度で、虚血3時間後でも大きな変化はなかった。虚血4時間後にカンデサルタンを経口投与した群では、6時間後に約30mmHg程度の収縮期血圧の低下を認めた。さらに、24時間後でもカンデサルタン投与群では、プラセボ投与群に比し約15~20mmHgの血圧低下を認めた(図5)。平均血圧も、虚血直前から虚血3時間後までは差がなく、虚血4時間後にカンデサルタンを投与したところ、6、24時間後にはカンデサルタン投与群で有意な低下を認めた。

また、24時間後にTTC染色で梗塞サイズの比較を行ったが、両群とも中大脳動脈灌流領域に梗塞が観察され、そのサイズは両群間で差は認められなかった。梗塞サイズを定量化したところ、ラット中大脳動脈閉塞モデルにおいては虚血後のカンデサルタン投与による血圧低下があっても、脳梗塞サイズは増大させないことが明らかになった(図6)。

まとめ

脳梗塞急性期において、ARBであるカンデサルタン投与によって血圧が低下しても、それに伴って脳梗塞サイズは増大しないことが示唆された。

従来、臨床的には脳梗塞急性期に血圧を下げるのはよくないといわれていたが、ARBによって降圧しても脳梗塞サイズを大きくしない可能性が示唆された。

文献

- 1) Ito T, Yamakawa H, Bregonzio C, Terron JA, Falcon-Neri A, Saavedra JM. Protection against ischemia and improvement of cerebral blood flow in genetically hypertensive rats by chronic pretreatment with an angiotensin II AT1 antagonist. *Stroke* 2002;33:2297-303.
- 2) Walther T, Olah L, Harms C, Maul B, Bader M, Hortnagl H, Schultheiss HP, Mies G. Ischemic injury in experimental stroke depends on angiotensin II. *FASEB J* 2002;16:169-76.



高齢者の急性期脳梗塞治療を考える

— 患者管理と薬剤使用上の留意点を中心に —



■出席者(発言順)

- | | |
|--------------------------|-----------|
| 大阪大学大学院病態情報内科学 医学系研究科 講師 | (司会)北川一夫氏 |
| 国立循環器病センター 脳血管内科 医長 | 長東一行氏 |
| 大阪厚生年金病院 脳神経外科 部長 | 大槻秀夫氏 |
| 慶生会脳神経外科病院 脳神経外科 | 山田圭一氏 |
| 墨ヶ丘厚生年金病院 副院長/兼 脳卒中内科 部長 | 福永隆三氏 |

はじめに

北川(司会) 本日は「高齢者の急性期脳梗塞治療を考える—患者管理と薬剤使用上の留意点を中心に」というテーマで、大阪において脳卒中の急性期治療の分野でご活躍の先生方にご出席いただき、内科と外科それぞれの立場からお話をいただきたいと思います。

まず初めに、2年前にエダラボンが新しい脳保護薬として登場しましたが、フリーラジカル・スカベンジャーについてごく簡単に振り返らせていただきます。

脳梗塞急性期の特に脳虚血再灌流時におきましては、脳内のミトコンドリア電子伝達系、アラキドン酸代謝カスケード、キサンチン酸化酵素、あるいは白血球由来の好中球からスーパーオキシド・アニオンが発生し、そこからヒドロキシラジカルが産生されたり、あるいは一酸化窒素合成酵素(NOS)を介してNOあるいはペルオキシニトライトさらにはヒドロキシラジカルも発生して、いろいろな過酸化傷害を起こしてま

ります。

このように、虚血性神経細胞死の発生機序においてフリーラジカルの関与が明らかとなってきたわけですが(図1)、そのようなフリーラジカルの中で、酸化活性つまり毒性が強いヒドロキシラジカルや脂質ペルオキシラジカル、あるいはペルオキシニトライトをいかにブロックするかが臨床的に重要と考えられています。そして、現在市販されていますエダラボンは、それらに対するフリーラジカル・スカベンジャーとしての作用が非常に強いことが報告されているわけです。

これまで各種の脳保護薬、特に脳卒中におきましてはグルタミン酸受容体拮抗薬が試みられてきたのですが、臨床試験では良い結果が出ませんでした。一方、エダラボンをはじめとするフリーラジカル・スカベンジャーでは有用性を示す成績が報告されております。つい最近の“Cerebrovascular Diseases”誌にエダラボンの第Ⅲ相臨床試験成績が報告されました。エダラボンが虚血性脳血管障害に有効であった理由としては、フリーラジカルが脳虚血病態に関与していること

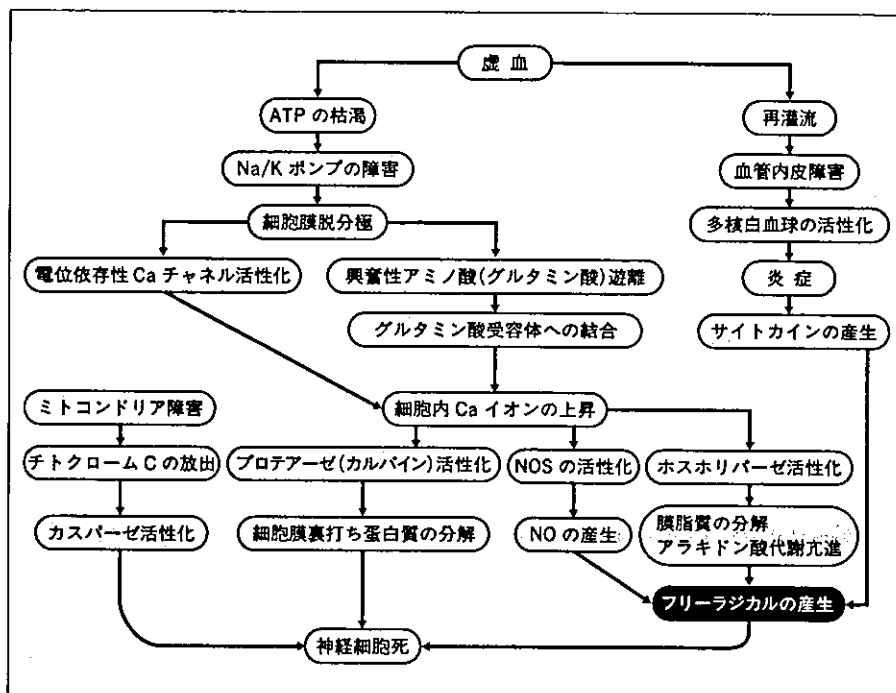


図1. 虚血性神経細胞死の発生機序

虚血により引き起こされるグルタミン酸の遊離、受容体への結合を介した細胞内Ca流入とそれに起因するプロテアーゼ、リパーゼ、一酸化窒素合成酵素(NOS)活性化、血流再開通時に顕著にみられる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などの関与が想定されている。

(北川一夫：脳と循環 8(2)：111-117, 2003)

に加えて、フリーラジカル・スカベンジャーがヒトの脳では神経細胞体つまり灰白質の部分だけではなく、白質(軸索、髄鞘、ミエリン)での虚血障害にも効果を発揮しているからではないかという点が考えられます。白質はヒトでのラクナ梗塞が発生する部位ですが、そこでフリーラジカルを消去することに臨床的に意義があるのではないかと推測されているわけです。

Brain Attack時代を迎えて、いま脳梗塞急性期の治療は非常に変貌を遂げているといわれておりますが、特にこのような新規の脳保護薬が開発され、治療の選択範囲が広がったことが現在の急性期治療の大きな特徴ではないかと考えております。

急性期脳梗塞治療の基本的な考え方

特に高齢者について

1. 高齢者脳卒中の特徴

北川 きょうは特に高齢者にターゲットを絞った座談会ですので、まず少しだけ高齢者の脳卒中の特徴についてお話しさせていただきます。

高齢者では脳卒中発症の基礎疾患となる細動脈硬化、粥状動脈硬化、心房細動などの頻度が非常に高くなることを受け、脳卒中の各臨床病型、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、脳出血の各病型とも加齢とともにその頻度が増加することがすでに明らかになっております。そして、高齢者特有の脳卒中のひとつとして amyloid angiopathy による脳葉型出血も存在しています。

しかし一方では、若年者に多い動脈解離や、モヤモヤ病などの脳卒中の頻度は少ないことも特徴です。

そういう個々の病型以外で、高齢者における脳卒中の特徴としましては、ひとつは再発例が非常に多いということがあります。そして、高齢者で血管閉塞した場合、臨床的に経験されることとして、同じ血管が詰まっても、若い方に比べて側副血行路の発達がより悪いために重篤になる場合が多いという印象もあるかと思えます。

また、脳のCTやMRI画像を撮りますと、若い方に比べてかなり萎縮が進んでいるような症例も結構あります。このように、もともと脳の加齢性変化が起こ

っているところに脳卒中が起こることにより、その機能予後を非常に悪くするということがあります。

さらに、昨今注目されています神経細胞再生の話についていえば、神経幹細胞も加齢とともに減少することが報告されております。そういった可塑性の低下ということも受けて、いったんダメージが起こった脳損傷の機能回復は、やはり若年者に比べれば非常に悪いであろうということが、高齢者脳卒中の特徴のひとつとして挙げられるかと思えます。

2. 救急および内科的対応

北川 さて、実際に脳卒中が起こりました時には、まず救急対応があり、内科的対応、そして外科的対応ということになりますが、特に高齢者脳卒中、急性期脳梗塞治療で救急および内科的対応を数多く経験されておられます国立循環器病センターの長束先生から、高齢者脳卒中について特にどのような点を注意されているか、お話ししたいと思えます。

長束 国立循環器病センターでは、急性期の脳卒中患者はすべて、まずstroke care unit(SCU)という集中治療室に入ってください、そこで手厚い看護を行いながら治療を行っております。

高齢者については、軽い意識障害があるだけの例でも肺炎を起こしやすいということがありますので、呼吸管理が重要になってきます。われわれは肺炎を併発しにくくするために頻回に喀痰を吸引するという努力をしております。

血圧管理については、「脳梗塞では基本的に血圧を下げない」というのが鉄則ですので、よほど重症の高血圧で心不全を来してくるというような例を除き、まず血圧を下げることはしないで経過をよく観察していきます。

内科的治療については、本来は詰まった血管を再開通させてあげるのが一番良い治療だと思うのですが、海外で行われている静注による血栓溶解は、わが国で

はまだ保険適応となっておりません。それと、高齢者では血栓溶解をしても良い成績を得にくいという印象もありますので、治療面でいろいろ工夫していかなければいけないと考えております。

臨床病型別の薬物療法としましては、たとえばアテローム血栓性脳梗塞については、最近、アスピリンの有用性がいわれておりますので、当センターでは急性期からアスピリンを経口投与します。それから、抗トロンビン薬のアルガトロバンで再発進行を予防しています。

心原性脳塞栓症に関しては、濃グリセリン・果糖製剤を中心とした抗浮腫療法をベースに行いますが、大きい脳塞栓症の場合には出血性梗塞になる危険性がありますので、だいたい28~48時間たってからヘパリンを投与して再発を予防しています。ただし最近では、そのエビデンスは少し薄くなりつつありますので、本当に再発予防ができるかどうかについてはもう少し検討していく必要はあると思えます。

それから脳保護薬エダラボンですが、われわれの施設でも脳梗塞急性期に対してかなり使うようになりました。一般的にある程度の大きな虚血がある場合にエダラボンを用いることが多いです。抗血栓薬、抗浮腫薬などとは作用機序が全く異なりますので、併用して使えるという利点があります。

あと、エダラボンが導入される前から、脳保護の目的で一部の重症例については低体温療法を行っております。最近では、全身の低体温療法は管理が難しいので、キャップを被り頭部だけを冷やすという局所の低体温療法も試みております。

北川 ありがとうございます。たとえば高齢者と若年者を比較して、同じような血管が閉塞した場合でも高齢者は若年者と比べて予後が悪いとお考えでしょうか？

長束 はい、同じような大きさの脳梗塞であっても、やはり高齢者の方は側副血行路が発達しにくいという



北川一夫氏

ことはあると思いますので、予後はだいぶ変わってくる場合が多いです。回復する度合いも年齢によってかなり違ってきます。また、先ほども触れましたように、血栓溶解療法などに対する反応も少し悪いような印象をもっておりますので、それに替わるような治療も考えていかなければいけないと思います。脳保護療法などの治療がより重要になるだろうと考えています。

3. 外科的対応

北川 次に、大槻先生から脳梗塞患者での外科的対応について、特に高齢者における治療法の適応についてお話しただけだと思います。

大槻 高齢者の場合、いわゆる暦年齢と肉体年齢は異なりますので、患者さんの年齢だけでその適応を判断してはいけないということが第一点としてあります。

また、患者さんそれぞれの社会的な背景もずいぶん異なります。日常生活で完全に自立されていた方もありますし、すでに寝たきりで脳梗塞を再発されたという方もあります。

そういった暦年齢の問題あるいは社会的背景といったものを考えながら、われわれは患者さんご本人、あるいはご家族へのインフォームドコンセントを非常に重視しております。まず患者さんが来られて、これは内科的治療の場合もちろん同じなのですが、「これは外科的治療の適応である」あるいは「血管内治療の適応である」と判断された場合にも、より厳密な適応と、ご家族、ご本人の同意が必要になると思います。

血管内治療あるいは外科的開頭術の対応に関してですが、血管内治療に限らず脳梗塞の治療の大原則は、詰まった血管を開通させることと損傷を受けている脳を保護すること、この2点だと考えていますので、それらはもうご承知のように、時間との戦いになります。病院に来られてから開通までの時間をいかに短くするかということが血管内治療の最大のキーポイントであると考えます。われわれは、それら血管内治療あるい



長束一行氏

は脳保護薬投与などの流れをマニュアル化して対応しています。

そのマニュアル化したところには、少なくとも内科的治療の段階では年齢の要素はありません。ただし、血管内治療ということになりますと、手技上のテクニックの問題もあります。現在、中大脳動脈の急性期の血栓溶解療法のスタディが進行しておりますが、その基準をそのまま使い、

75歳というラインを設けております。ただし、これはあくまでもひとつの目安であり、患者さんの状態、ご家族のご希望などを配慮して治療の内容を決定しております。

北川 山田先生、高齢者における外科的適応ということで、今の大槻先生のご発言に付け加えられることはございますでしょうか。特に減圧開頭の適応はどのようにされているのかということも含めてお話しただければと思います。

山田 まず、血管内治療の適応について申しますと、われわれの病院では以前から、暦年齢が80歳未満の方の場合、すべての症例でインフォームドコンセントをしてから血管撮影を行っております。もちろん、暦年齢だけでは判断できないわけですから、それをひとつの目安にして、70歳代の人でも社会的背景に問題がある場合や重篤な合併症がある場合には血管撮影は行いません。高齢者における血管撮影はそういったスタンスで行っており、適応があると判断した場合には、そのまま血管内治療に移行しています。

急性期の重篤な脳梗塞での減圧開頭に関しては、年齢的な要素もちろんありますが、さらに、優位半球側の梗塞なのか劣位半球側の梗塞なのかということも判断の材料になります。劣位半球側の梗塞の場合は、比較的積極的に手術をする方向で家族の方に説明をさせていただき、了解をいただければ手術いたします。優位半球側の場合は、生命予後が延びたとしても、その後の機能予後はほとんど寝たきりになってしまうことも多いので、その点については家族の方と十分お話をさせていただいて、最終的に家族の方に決めていた

できます。

エダラボンの有効性について

1. 内科からの症例提示

北川 次にエダラボンの話題に移りたいと思います。まず内科サイドの福永先生から参考症例をご提示いただければと思います。

福永 では、内科からの症例提示です。

63歳、男性です。既往歴は高血圧、高脂血症とともに心房細動があります。現病歴は、一昨年の11月に一度、他院に発語障害で入院されています。その際、「脳梗塞ではあるけれども一部、出血しているといわれた」とのことでした。その約1ヵ月後、朝、トイレに行こうとして突然の右上下肢の脱力と呂律困難が出現したため、当院を受診し、緊急入院となっております。1ヵ月ほど前に似たようなエピソードが一度あり、しかも心房細動があった、という症例ですが、今回は朝9時頃の発症で、当院に来られた時にもそんなに時間がたっていない状況でした。

入院の意識レベルはJapan Coma Scale(JCS)の1~2ぐらいで、脈拍はirregularですが、血圧はそんなに高くありません。一般理学所見は特に問題はありません。神経学的所見としては軽度の構音障害、右の片麻痺、上肢の知覚鈍麻がありました。

そういうことで、軽症の心原性脳塞栓症である可能性が一番高いと考えました。

なお、その後の経食道心エコーでは、左心耳に血栓があり、モヤモヤエコーもありましたので、やはり心原性脳塞栓症であろうという結論です。

入院翌日の頸動脈超音波は、右の内頸動脈閉塞が認められました。左の頸動脈および椎骨動脈系には特に問題のない方です。

高次神経機能には少し問題があり、右半側空間無視の傾向がありました。

この方は本来ですと、心原性脳塞栓症として血栓溶解療法の適応になると思うのですが、1ヵ月前に他院で出血といわれたということ、主治医の説明をあま

り聞いてもらえないという患者さん自身の問題点もございましたので、エダラボン単独治療でコントロールしてみることにしました。

そうしてみますと、急速に経過良好になりまして、第5病日には右の片麻痺はわずかに下肢に残る程度でほぼ解消してしまいました。最終的には患者さんにもやっと納得していただいてワルファリン・コントロールをすることができ、退院することができました(図2)。

北川 どうもありがとうございました。かなり劇的に良くなっている典型的な例をご提示いただきました。

あと、エダラボンについては、いつまで投与は継続されたのですか？

福永 この患者さんの場合は、ちょっと理由がありまして、症状がほぼ消失した第5病日までといたしました。

北川 通常ですと、症状が回復しても薬剤はもう少ししばらく継続すると思うのですが、5日目ですぐ終わられた理由というのは……

福永 その患者さんとご家族は、できるだけ薬は長くは使ってほしくないという希望が強かったので、どうしてもそういうことになりました。実際、効果もはっきりと出てきたところでしたので、本来なら使用期間をもう少し延ばした方が良かったのかもしれませんが、右下肢の麻痺がまだ少し残っておりましたので、投薬を続けていれば、それも改善したかもしれません。長

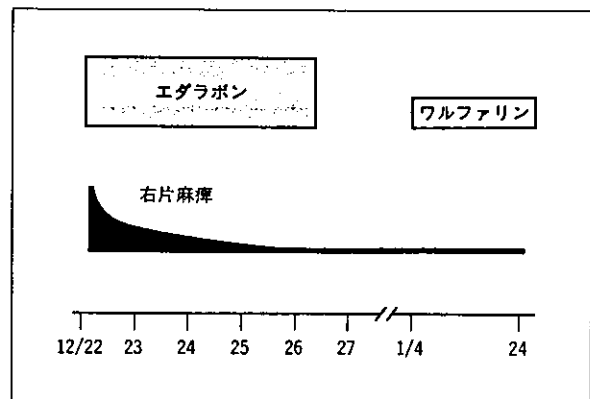


図2. 入院後経過

*編集部註：ウロキナーゼの動注法はウロキナーゼの承認外使用法にあたるが、選択的血栓溶解療法は手技の面では「手術科」として、現在保険適応となっている。

期予後とすれば非常に良い症例だと思います。

2. 外科からの症例提示

北川 それでは次に山田先生、外科からの参考症例をご紹介しますいただけますか。

山田 まず、われわれの施設での急性期血栓溶解療法施行のプロトコールをご紹介します。現在われわれの施設では、患者さんが搬送されてから神経症状をみてCTを撮り、CTで出血がないことが確認できた時点で、therapeutic time windowを延長する可能性があるとされるエダラボンの点滴静注を開始します。われわれのところではMRIは撮れますが、diffusion imageまでは撮れないため、CT後すぐに血管撮影を行い中大脳動脈の閉塞などがみられた場合には、そのままウロキナーゼを使って局所血栓溶解療法を動注で行っています*。エダラボンについては最低でも7日間、患者さんの状況を見て2週間まで使っています。

このように、最初にエダラボンを血栓溶解療法の前から投与しておくのは、先ほど述べましたようにtherapeutic time windowを延ばすであろうという

ことと、特にフリーラジカルが悪さをするといわれています血栓溶解による再開通後の障害を極力抑えることを目的としてやっております。

次に実際の症例です。54歳、男性、搬入時、全失語と右半身不全麻痺です。発症30分で搬送されて初回のCTを撮っております。CTには特にearly signを認めなかったため、エダラボンを点滴静注しながら血管撮影を行いましたところ、左の中大脳動脈が起始部で閉塞していました。患者さんの家族にインフォームドコンセントを行い、そのまますぐにウロキナーゼによる局所線溶療法を行いました。

ウロキナーゼを72万単位投与しましたが、一部のbranchが閉塞したままで、部分的再開通に終わりました。

直後より抗凝固薬の投与を開始し、さらに数時間後にはエダラボンの2回目投与も行いました。患者さんは血栓溶解療法の後から徐々に発語がみられるようになり、2週間後には失語は消失しました。2週間後にフォローアップの血管撮影を行いましたところ、中大脳動脈は完全再開通をしていました。



図3. 54歳、男性：5日目および48日目のMRI FLAIR画像

ところで、エダラボンがどの程度効いているのかということは臨床的には評価しにくいものですから、臨床的な評価を客観的に画像上評価できるのは浮腫ではないかということで、今の症例のMRI FLAIR画像で、5日目と約1ヵ月半後とを比較してみました。そうしますと、病巣を示す高信号域が若干縮小しております(図3)。



大槻秀夫氏

慢性期の画像が最終的な梗塞巣だとすれば、急性期により大きく高信号域を示した領域には、イスケミック・ペナンブラといわれている部分や浮腫が含まれていると思われませんが、その範囲がretrospectiveにみると非常に小さく済んでいると思います。つまり、浮腫が最も強く起こるだろうと思われる時期において、この症例では、浮腫が今まで経験してきた症例に比べると非常に少ないという印象がありました。

ただし、この1例では何ともいえませんので、2000年6月～2002年6月までのアテローム血栓性脳梗塞症例において、アルガトロバン単独治療群8例とエダラボン併用群8例について、どの程度浮腫を来していたかということを経験してきかたを計算してみました。浮腫は梗塞巣が広くなれば当然、強く出るだろうと考えられますので、梗塞部分に対する浮腫の容積の比率ということで、第

2病日～第7病日までの急性期に撮ったFLAIR画像の高信号域の容積から、1ヵ月以上たって浮腫が消退したと思われる慢性期のFLAIR画像の高信号域の容積を引き算して、さらにそれを(真の)梗塞の容積と考えられる慢性期のFLAIR画像の高信号域の容積で割って、どの程度の比率であるかをみてみました。

そうしますと、アルガトロバン単独治療群と比べますと、エダラボン併用群では梗塞に対する浮腫の割合が非常に少なくなっており、両群間で有意差が出ています(図4)。エダラボンが細胞をどれだけフリーラジカルから守ってくれているのかということは、臨床的にはなかなか評価しにくいのですが、このように浮腫の大きさをみることで画像上客観的に評価することができます。もちろん抗浮腫効果だけがすべてではありませんけれども。

2例目は本日のテーマであります高齢者の症例です。88歳の女性で左半身麻痺(MMT 1/5)で来院しました。この症例は初診時(搬入時)のCTでは両側の視床に古い梗塞と思われる低吸収域がありましたが、左の半身麻痺を説明するような右側の病変は認められませんでした。この患者さんは高齢であるということで、そのまま引き続き脳血管撮影や血栓溶解を行わずに抗凝固

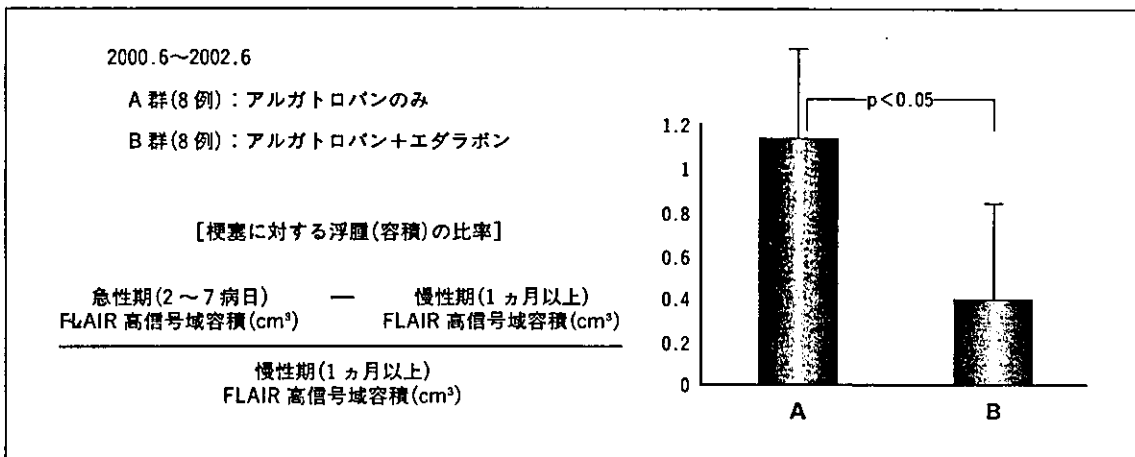


図4. アテローム血栓性脳梗塞における梗塞に対する浮腫(容積)の比率

薬とエダラボンによる保存的治療を行っております。

5日目に撮ったMRAでは、少なくとも主幹動脈の病変は認められませんでした。

6日目のMRIでは、FLAIR画像で側脳室の右側の白質の部分に梗塞巣が認められましたが、33日目のMRIではhigh intensity areaが縮小していました。

ただ、先ほどいわれておりましたように、高齢者の方ではなかなか臨床症状が良くなりません。画像上は穿通枝領域の脳梗塞巣の縮小を認めておりますが、麻痺は初診時が1/5程度、1ヵ月後は2/5~3/5程度、modified Rankin Scale(mRS)は4で、やはり介護が不要となるまでには改善しませんでした。

北川 ありがとうございます。山田先生の病院ではまず最初にエダラボンを投与して、ある程度therapeutic time windowの延長を試みながら血栓溶解療法などの治療を進めるというお考えですね。

大槻先生、たとえば開頭減圧をするぐらい重症な脳梗塞患者の場合は、前もってエダラボンを投与されますか？先生の病院ではどのようなエダラボンの使い方をされていますでしょうか。

大槻 テント上の中大脳動脈塞栓など大きな脳梗塞巣となるようなタイプの減圧開頭術は、最近では経験しなくなってきています。重症脳塞栓症でしたらほぼ全例にエダラボンが投与されているわけですから、それはエダラボンが効いているからなのかもしれませんね。

北川 山田先生の病院ではいかがですか。

山田 統計はとっていませんので印象だけですが、やはり大槻先生がいわれたように、エダラボンを使い始めてから開頭減圧を必要とするほど強い浮腫が起こる症例は減っていると思います。

高齢者では若年者に比べて基本的に心機能が低下している場合が多いということは歴然としております。また、糖尿病や高脂血症といった生活習慣病を基盤に発症してくる脳梗塞が基本的に多いという特徴があります。それから、アルコールを飲まれる方は、年齢とともにその方の飲酒歴も長くなりますし、肝炎ウイルス罹患歴も年齢とともに長くなることから、若年者に比べて肝機能が低下している場合が多いと思います。それから、高齢者では加齢、長期間存在した高血圧、糖尿病などの影響で、目には見えないけれども、腎機能が実際には低下している場合が多いということもよく経験することと思います。

このような高齢者に合併する内科的疾患は、エダラボンに限らず、薬剤による治療を考えた場合、有害事象発生の可能性を増大させる強い危険因子であることはいうまでもないと思います。

2. エダラボンの安全性情報

北川 以上のようなことを念頭に置いていただきまして、エダラボンの安全性情報からお話しさせていただきます。

脳保護薬エダラボンは2001年6月の発売以来、2003年3月7日までの時点で延べ20万人の患者さんに処方されているとのことですが、この間の副作用発生状況については、緊急安全性情報などを通じて情報伝達が定期的に行われていると思います。その中では、特に腎機能障害が注目されています。急性腎不全の副作用が99例報告されておりまして、一般臨床家の先生から腎機能面に関する安全性に対する問い合わせが多いのではないかと思います。副作用を起こした症例一覧を拝見しますと、腎障害発生例の大部分は高齢者であり、かつ半数近い症例はもともと腎機能障害あるいは心機能障害を合併している症例が多いことに気付きます。このような状況を考慮して、現在、エダラボン使用に際して製薬メーカー側からの安全性情報として、

1. 本剤投与中は腎機能検査を頻回に実施し、投与後も継続して十分な観察を行うこと、
2. 高齢者には慎重に投与すること、

患者管理と安全対策

1. 高齢者脳梗塞に合併しやすい内科的疾患

北川 では、「患者管理と安全対策」について入らせていただきます。まずその前に、高齢者脳梗塞に合併しやすい内科疾患を少しだけまとめておきます。

3. 播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うこと、
 4. 心疾患のある患者では、心疾患が悪化する恐れがあるので、慎重に投与すること、
- というような表現によって有害事象の発生を回避するための注意喚起が図られているところでもあります。

3. リスクファクターをふまえたうえでのエダラボンおよび併用薬の使用時における留意点

北川 このような安全対策上の観点から、エダラボンを日常使用される際に、各先生方が血液検査などでどのような点に注意されているかについて、検査項目、頻度などもふまえてお話しただければと思います。

長束先生からお願いします。

長束 最初に述べましたように、われわれのセンターでは、まずSCUに入院していただきますので、軽症の方から重症の方まで当初は頻回に採血を行っております。それから、ほとんどの症例は時間尿量をチェックしていますので、乏尿などになった時にはいち早く気付くことができます。そういったこともあると思うのですが、これまでかなりたくさん症例でエダラボンを使っておりますが、腎機能障害で大変なことが起こったということはありません。

これまで気が付いたこととしては、ときに肝機能障害が起こる症例はありますので、そういったケースも症状が出る前に血液検査ですべてチェックしております。

北川 福永先生はいかがでしょう。

福永 われわれのところではSCUチームという形での集中治療を行っております。入院時には入院時ルーチンとして、尿・血液検査を行い、その後、患者さんの尿量、血圧などの全身状態を主治医や担当看護師が集中的にみております。腎機能障害の初めには無尿ないしは乏尿が出てくることもあり、そういうチェックアップを必ずしておりますので、今のところは問題と

なるような腎機能障害の発現はみておりません。

検査の頻度ですが、まず入院時に行いました後、次は約3日目にみております。その後は1週間後です。これまでの副作用報告を見ておりましても、腎機能障害の発現は1週間以内が大多数を占めていたと思いますので、初日、3日目、7日目という体制で採血検査をしております。

また、肝機能障害についてもチェックアップの体制はできていると思います。

北川 長束先生のセンターでは急性期症例が非常に多いと思いますが、エダラボンが認可される前と、その後の現在までとを比べた時、腎機能が低下してくる症例の頻度が増えたという印象はありますか。

長束 それはちょっと気付かないですね。少なくともこういう安全性情報が流れてきてから振り返って考えてみたのですが、特にそういう症例が増えたようには思っておりません。

北川 福永先生の病院でもそうでしょうか。

福永 私自身は当院に参りましてまだ1年ですが、脳卒中内科の先生方のお話では、エダラボン使用例で明らかな腎機能低下が起こったということは今のところありません。

北川 山田先生の病院ではエダラボンを使用する場合には、血液検査などはどのようにされていますか。

山田 救急で搬送されてきた場合には血管撮影までに救急室で採血をして心電図を撮りますが、血栓溶解療法を搬入後15~20分で始めてしまいますので、始めてしばらくしてから血液検査の結果がわかるという状況です。ですから、腎機能検査値などがわかる前から実際にはエダラボンの初回投与が開始されているというのが現状です。ただ、もともと高齢者の方は血管撮影や血栓溶解療法の適応外としていますので、血液検査の結果を待たずにエダラボンを初回投与するものの中に高齢者は含まれていません。

他の先生方もいわれましたように、われわれのところでもエダラボンで重篤な副作用が出たという症例は



山田圭一氏

経験しておりません。ただ、現在は安全性情報に留意し、初回の血液検査でクレアチニン値がすでに3 mg/dLを超えるような腎機能障害がある場合には、投与しないこととしています。

もうひとつ、われわれの病院では以前から腎機能障害の発生が非常に少ないという印象を持っていますが、うちではデキストラン製剤を一切使いませんので、それも関係しているのかなと思っています。

北川 では、エダラボンの使用前後で、特に腎機能障害の発生頻度が変わったというようなことはないわけですね。

山田 変わったという印象はありません。最近はその辺をかなり気を付けるようにはなりましたが。

北川 大槻先生、いかがでしょうか。

大槻 基本的には、常に「作用のある薬剤には必ず副作用もあるのだ」というスタンスでみておりますので、特にエダラボンを投与しているから腎臓や肝臓をみなければいけないということでの新たな対策というものはとっておりません。もちろん患者さんは、急性期で点滴をしたり、あるいは静注や内服の薬物を投与している間は入院される前とは全く違った環境下におられるわけですから、そういう環境を血液検査や全身の所見でフォローしていくというのは、最も基本的なわれわれ臨床医の態度であろうと考えております。

そういうことで、当院では、まだそういう腎機能障害、DICなどの大きな合併症を来した症例は経験しておりませんが、このように製薬メーカー側から安全性情報を適宜出していただければ、当然それを参考にさせていただくわけで、大変有難いと思っております。

北川 ありがとうございます。



福永隆三氏

いての展望といえますか、先生方の描かれている脳梗塞治療の将来像について一言ずついただければと思います。

長東先生からお願いします。

長東 特に高齢者の脳梗塞という観点からしますと、脳保護薬の役割は非常に大きいと思います。現段階では高齢者の予後は悪いですし、画期的な治療法と考えられている血栓溶解療法も、現時点では高齢者は動注の適応からはずされて...

されています。それから、静注に関しても少し効きが悪そうだという印象もありますので、それに替わる治療として、やはり脳保護療法をより積極的に進めていく、もしくは、他の血栓溶解療法などと組み合わせて使っていくことが非常に重要になってくるのではないかと考えております。

福永 高齢者の方の脳梗塞治療ということでは、脳血管性痴呆というものがある先に見えてくると思うのです。将来的に脳梗塞治療の充実によって、脳血管性痴呆の発現まで減らすことができるのであれば、今後の高齢者医療全体に対する大きな助けになってくるのではないかと期待しています。

山田 脳梗塞という病気は非常に多い病気で、いろいろなところで患者さんが発生すると思うのですが、すべての患者さんが最先端の医療を受けられる施設に搬送されているわけではないというのが現状だと思います。最先端の医療を行う施設では、当然、SCUなども含めた専門的な治療、個々の症例に応じた適切な治療法が行われるべきだと考えますし、どういう薬剤を使用し、どのように治療していくかということについて、われわれはさらに検討していかなければいけないと思っております。

一方で、そういう施設に最初に搬送されなかった患者さんが、専門施設に転送されてくるまでの間に、専門家ではない医師にも使いやすく、誤った治療をせずに済むファーストエイドができる薬剤と、その使用方法を検討することも必要ではないかと思っております。ですから、エダラボンが「心原性脳塞栓症も含めてすべて

まとめ

北川 最後に、先生方の今後の高齢者脳梗塞治療につ

の脳梗塞急性期に使用できる」というコンセプトで登場したということで、これはそういう目的で使うことのできる初の薬剤であろうと期待してきているところです。

このところ安全性情報がいろいろ出ましたので、専門的ではない先生方のところでは以前に比べれば使いづらいつらいという声も出ているようですけれども、私はこの薬剤はファーストエイド薬としての臨床的価値は十分あると感じています。

大概 エダラボンは私自身、大変期待している薬なんです。といいますのは、やはり臨床病型によらず使用することができるという点が大きいと思います。心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、いずれの病型でも効果が期待できますから。

それから、脳梗塞の治療も、これからは開通を目指す治療だけ、あるいは脳を保護する治療だけではなく、multi-modalityといいますか、脳が虚血損傷を受ける過程にはいろいろなものがあると思いますので、それぞれの過程にそれぞれに有効な薬を使用していこうと。それはどのような病気に対しても普遍的な原理だと思えます。そういう意味で、われわれがこの脳保護薬という選択肢を手にしたことは、臨床医にとっては大きな戦力になっていると考えております。

北川 ありがとうございます。

私はこの薬に関しましては、現在、たとえばt-PA製剤の静注は3時間以内でないといふとだめであるとか、かなり早期でないといふと血栓溶解をしても有効ではないといふことがいわれているのですが、たとえばこういう脳保護薬を併用することによってtherapeutic time windowを延ばし、それが6時間あるいは8時間へと延びてくれるのではないかと考えているわけです。もしそうであれば、血栓溶解療法の恩恵を受けられる患者さんを1人でも増やすことができる。脳保護薬というのは、そういう点では非常に大きな将来性があるのではないかと考えております。

一方、エダラボンの安全性に関しましては、私どものところでも重篤な腎機能障害、DICなどの発現はこれまで経験しておりませんが、本日、それぞれの先生方からお話をうかがいましたように、特にリスクファクターの多い高齢者の患者さんに対しては、定期的な血液検査などにより、全身状態の観察を十分に行っていく必要があると思えます。

先生方、本日はお忙しいところをどうもありがとうございました。

(2003年4月2日、大阪にて収録)



Renin-Angiotensin System

特集◇脳とRAS

1. 脳血管系とRAS

Large Vessel(頸動脈・脳主幹動脈など)とRAS —粥腫病変形成とRASのかかわり—

北川一夫

大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学脳循環・脈管研究室

虚血性脳血管障害の原因となる large vessel は、大動脈弓部、頸動脈分岐部、中大脳動脈起始部、脳底動脈など頭蓋外から頭蓋内血管まで多岐にわたっている。これらの血管の粥状硬化(アテローム硬化)の発症、進展にレニン・アンジオテンシン系 (renin-angiotensin system : RAS) が強く関与していることが、動物モデルを用いた基礎実験から明らかにされてきている。さらに RAS を抑制する薬剤の脳卒中予防効果があいついで報告され、large vessel のアテローム硬化への RAS の関与が支持されている。またアテローム形成部位での組織学的な検討や培養細胞を用いた検討から、アテローム形成部位での炎症機転に中心的役割を果たすと考えられるマクロファージをはじめとした炎症細胞、平滑筋細胞で RAS を介した酸化ストレス惹起、炎症性サイトカイン産生などが示され、プラーク破綻にかかわる要因に RAS が関与していることが想定されている。脳血管 large vessel でのアテローム硬化の進展抑制、しいては脳梗塞の発症予防手段として RAS を抑制する薬剤は非常に有望である。

Key words

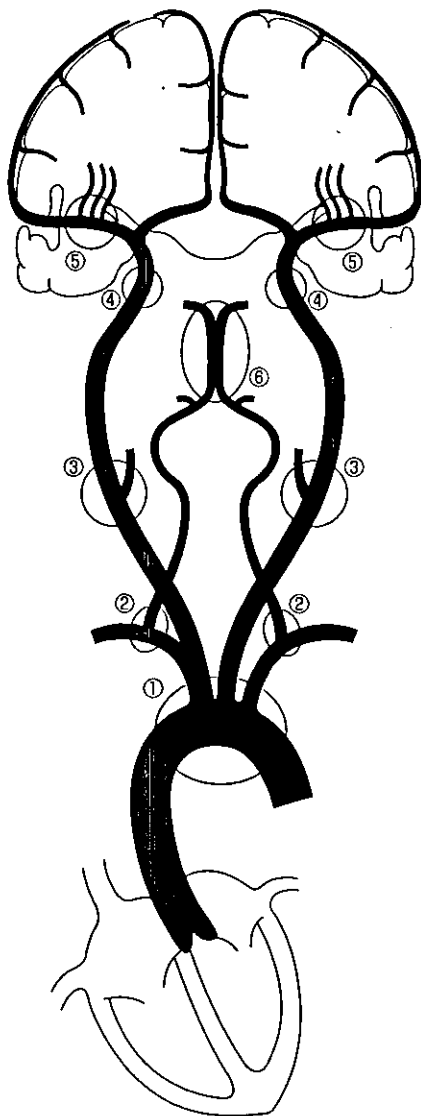
粥状硬化, 頸動脈超音波検査, 高感度 C 反応性蛋白質, アンジオテンシン変換酵素阻害薬, アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

はじめに

脳血管障害は心筋梗塞とならぶ、わが国の代表的な心血管病である。しかし心筋梗塞の大部分が粥状硬化(アテローム硬化)を基盤とした動脈硬化性プラークの破綻が原因であるのに対し、脳血管障害には出血性と虚血性があり、虚血性脳血管障害である脳梗塞も心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞に分類され、発症機序は個々の病型により大きく異なる。本稿で取り上げる large vessel とは、脳へ灌流する太い動脈のことを指しており具体的には、頸動脈分岐部、椎骨動脈起始部、中大脳動脈起始部、脳底動脈などを指している(図①)。これら large vessel におけるアテローム硬化を基盤として発症する脳梗塞が、アテローム血栓性脳梗塞であ

り脳梗塞全体の3~4割を占めている。アテローム硬化を基盤として発症するという点で、心筋梗塞と類似した発症機構を有しているものと考えられるが、large vessel のなかでも頭蓋外に存在する頸動脈分岐部、椎骨動脈起始部のアテローム硬化のメカニズム、危険因子などは冠動脈のそれとの共通点が多い。しかし、わが国やアジア系人種では、頭蓋内主要動脈のアテローム硬化にもとづく脳梗塞の頻度が欧米にくらべて多い点が指摘されており、頭蓋内アテローム硬化への危険因子の関与は、頭蓋外血管の場合と異なっている点も多い。レニン・アンジオテンシン系 (renin-angiotensin system : RAS) のアテローム硬化への関与についても頭蓋外血管において多くの知見が集積しており、アテローム硬化発症、進展、プラーク破綻への RAS の細胞レベルでの関与、酸化ス

15(15)



図① 脳へ灌流する主要動脈のアテローム硬化好発部位
大動脈から頭蓋内主幹動脈までのアテローム硬化好発部位を示した。①大動脈弓部、②椎骨動脈起始部、③頸動脈分岐部、④内頸動脈サイフォン部、⑤中大脳動脈起始部、⑥脳底動脈にアテローム硬化が好発する。このうち中大脳動脈、脳底動脈は頭蓋内に位置し、血液脳関門の存在、薄い外膜といった頭蓋内血管の特徴を有している。

トレスや炎症反応との関連がしだいに明らかになっている。臨床的にも、RASにかかわるいくつかの遺伝子多型と脳梗塞、large vesselのアテローム硬化との関連が明らかにされ、また、RASを抑制する薬剤についての複数の大規模臨床試験によって、脳卒中発症予防効果が証明されたことは注目に値する。本稿では、最初にアテローム硬化へのRASの関与について基礎的な知見を紹介

r6(16)

し、その後、遺伝子多型、大規模臨床試験結果などについて紹介し責務を全うしたい。

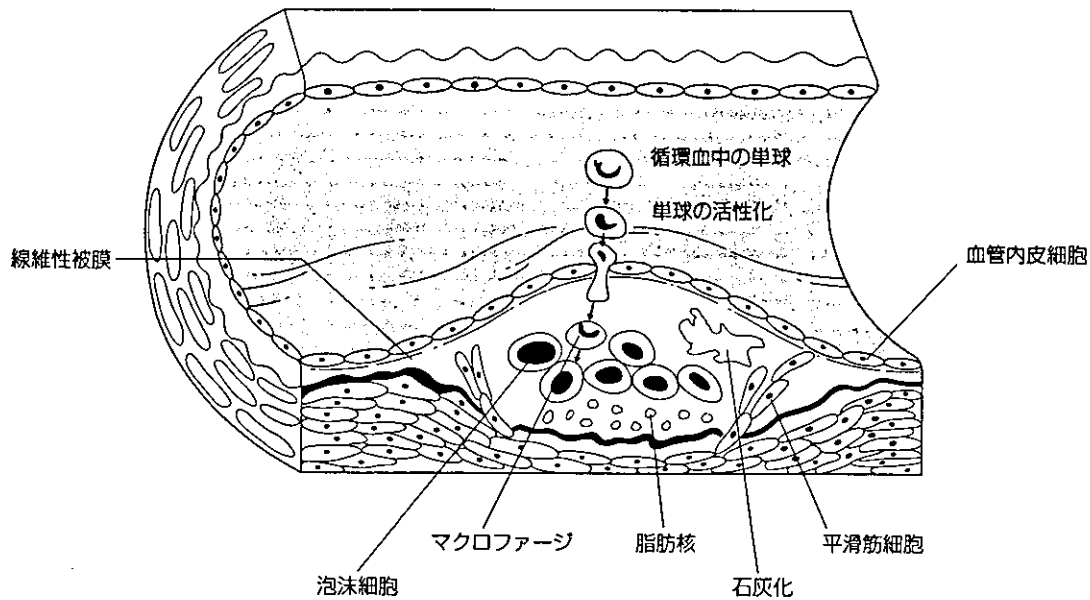
アテローム形成へのRASの関与 —基礎的実験—

1) 血管内皮損傷後の新生内膜増殖へのRASの関与

アンジオテンシンIIは血管平滑筋細胞を増殖する作用があることはよく知られていたが、血管壁にはアンジオテンシノーゲン、アンジオテンシン変換酵素(angiotensin-converting enzyme: ACE)、アンジオテンシンIIタイプ1型(AT₁)受容体が発現している。ACEはヒト内胸動脈を用いた検討では、主として血管内皮と外膜、細胞レベルでは血管内皮細胞と外膜マクロファージに活性が強いことが示されている¹⁾。アンジオテンシンIIの局在もほぼACEの血管内局在と一致しており、正常動脈でのアンジオテンシンIIの産生はおもに血管内皮細胞である²⁾。しかし大動脈あるいは頸動脈の血管内皮をバルーンで損傷すると、その後、血管壁でのACE活性が上昇し、主として新生内膜にみられる血管平滑筋細胞がACEを産生していること、新生内膜でAT₁受容体が発現していること、ACE阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬(AT₁ receptor blocker: ARB)さらにACEのアンチセンスオリゴヌクレオチドの投与により新生内膜の増殖が抑制されることが示されている^{3)~6)}。しかし血管内皮損傷後の新生内膜の増殖は、AT₁受容体欠損マウスでもみられることから、新生内膜増殖へのRASの関与はあるものの、どの程度重要なのかは定かといえない⁷⁾。種差を考慮する必要はあるが、ヒトの冠動脈血管形成術後の再狭窄予防にはACE阻害薬投与は有効でなかった点を念頭に置く必要がある⁸⁾。

2) ヒト標本のアテローム形成部位でのRASの発現

血管内皮損傷後の内膜新生による血管狭窄モデルでは内膜平滑筋の著明な増殖がみられるがアテロームは顕著ではない。一方、ヒトの心筋梗塞や脳梗塞の原因となるような動脈硬化病変ではアテローム形成が主病変であり、両者の病理像はかなり異なる。近年、動脈硬化の発症、進展に炎症機転の関与が注目されるようになり、とくにアテローム形成部位においては多くの炎症細胞の浸



図② アテローム硬化

アテローム硬化部位には、循環血中の単球が内皮下へ侵入して活性化されたマクロファージ、泡沫細胞、中膜から遊走してきた平滑筋細胞が多数存在する。また進行した病変では脂肪核 (lipid core)、石灰化病変がみられる。ACEは正常血管では主として内皮に存在するが、アテローム硬化部位ではマクロファージに強い発現がみられる。プラーク内でのRASを介した酸化ストレスの生成、炎症性サイトカイン産生、マトリックスメタロプロテアーゼ活性化がプラークを覆う線維性被膜の破綻を起し、心血管イベントを起こすと考えられる。

潤がみられ (図②)、炎症機転とRASとの関与が注目されることとなった。心移植症例での冠動脈標本⁹⁾および頸動脈内膜摘除術を施行された標本¹⁰⁾でのACEの発現を検討した成績では、ACEは内膜に発現し中膜には少ないという点は以前の報告と一致しているが、アテローム形成部位でのマクロファージやリンパ球など炎症細胞での顕著なACE発現は注目に値する。Schiefferら¹¹⁾は、アテローム硬化部位におけるプラーク破綻とRASの関係を、ヒト急性心筋梗塞の冠動脈標本を用いて検討し、ACE、アンジオテンシンII、AT₁受容体とともに血管壁炎症反応の主因と考えられる炎症性サイトカインのインターロイキン6が、アテローム形成部位にも発現していることを示している。炎症性サイトカインを介した刺激は、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の活性化を通じてプラーク被膜の菲薄化、プラーク破綻、心血管イベント発症に寄与していると推察されている。ウサギ血管内膜損傷モデルでは、内膜損傷後にマクロファージ、血管平滑筋で活性化されるNF- κ Bが、ACE阻害薬の投与により抑制されている¹²⁾。NF- κ Bはイン

ターロイキン8、monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) など炎症性ケモカインの遺伝子発現を促進するだけでなく平滑筋増殖にもかかわっている転写因子であり、RASを抑制することがプラーク安定化につながる可能性を示している。

3) アテロームを構成するマクロファージ、平滑筋細胞でのRASを介した炎症機転

アンジオテンシンIIが血管平滑筋細胞の増殖だけではなく、血管壁炎症反応へも関与することが示されるようになり、動脈硬化病巣に集積する炎症細胞であるマクロファージでのRASの役割について培養細胞を用いて検討された。培養マクロファージにアンジオテンシンIIを作用させると、AT₁受容体を介してNADPH酸化酵素、12-,15-リポキシゲナーゼ活性化とそれに引きつづく低比重リポ蛋白質 (LDL) の酸化が生ずることが示されている¹³⁾¹⁴⁾。アンジオテンシンIIによるLDL酸化は、ARBの処置により抑制される。またアンジオテンシンIIは、マクロファージや血管平滑筋細胞で炎症性サイトカイン