

図3 脳微小血管内皮細胞への血小板の粘着・凝集(ビデオ強化型顕微鏡による観察)

ると“no-reflow”現象が抑制されることを示し，“no-reflow”現象には，好中球などの細胞成分のみならず，凝固活性の亢進が重要な役割を果たしていることを強調している．Heyeら<sup>11)12)</sup>は，脳梗塞急性期に死亡した患者の剖検脳で，フィブリンを多く含む微小血栓がペナンプラ領域にもっとも多く認められ，非虚血半球にも存在し，微小血栓が梗塞進展に重要な役割を果たしているとしている．また近年，Zhangら<sup>13)</sup>は，ratの局所脳虚血実験で脳微小血管内のフィブリンによる閉塞は内皮細胞上でのPAI-1の増加が関与しているとしている．

著者らは，ビデオ強化型顕微鏡を用いて，*in vitro*の灌流装置を用いヒト培養脳微小血管内皮細胞と血小板の粘着・凝集の様子を観察してきた．ヒト培養脳微小血管内皮細胞にトロンビン刺激をあらかじめ加えておき，その後，多血小板血漿を血管内皮細胞上を低流速で灌流すると内皮細胞自体に血小板が粘着・凝集することを明らかにした(図3)<sup>14)</sup>．さらに血管内皮直上にはフィブリンが形成され血小板と網の目構造(図4)を作り内皮直上の微小循環を悪化させることを

観察している<sup>15)</sup>．このような現象は，トロンビンをあらかじめ内皮細胞に前処置しなくても，血小板をアデノシン二リン酸やトロンボキサンA<sub>2</sub>で刺激し内皮細胞上を低流速で灌流させても生じる．これらの実験結果を臨床面から考えると，脳虚血時に血小板活性化，凝固活性化(トロンビン産生)が生じた場合に，虚血部位特にペナンプラでは血管内皮細胞が向血栓性となり，内皮細胞が形態学的に剥離され内皮下組織が露出しなくても，血流低下と相まって内皮細胞への血小板の粘着・凝集が起こり，さらに血管内にフィブリンの産生され二次血栓が生じ微小循環障害をきたすことを示している．

### 血液レオロジー異常

血液レオロジーとは，“血液の流れやすさ”や“異常な粘性”を取り扱う学問であり，この血液の流れやすさを表す単位として血液粘度がある．血液粘度 $\eta$ はずり応力 $\tau$  (shear stress; 単位dyne/cm<sup>2</sup>)とずり速度 $\gamma$  (shear rate; 単位sec<sup>-1</sup>)の商 $\tau/\gamma$ で求められる．血液粘度の影響を及ぼす因子を図5に示す<sup>16)</sup>．ずり速度，ヘマトクリット，赤

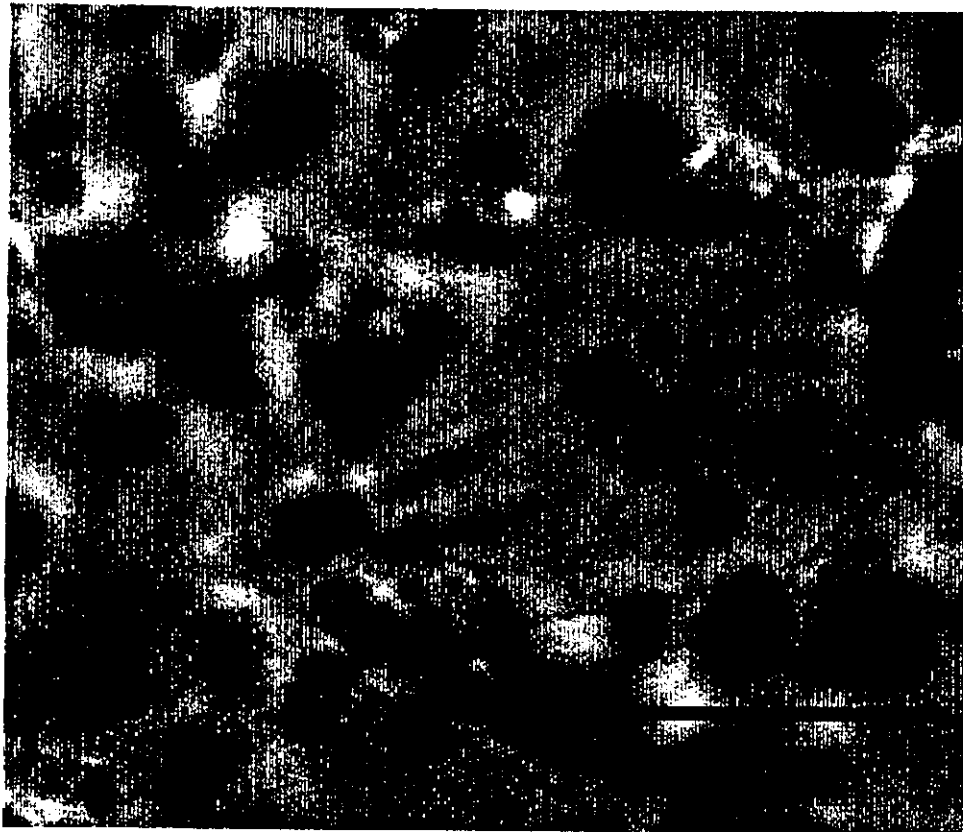


図4 血管内皮細胞上に形成されたフィブリン網

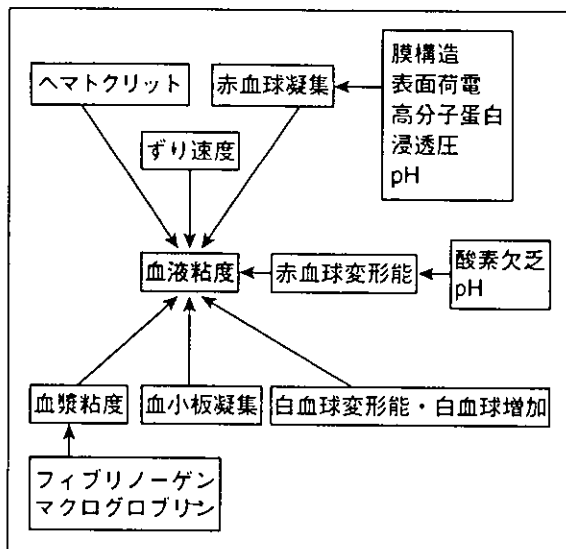


図5 血液粘膜に影響を及ぼす因子

血球凝集，赤血球変形能，血小板凝集，血漿粘度，白血球変形能などがある。低ずり速度(1 sec<sup>-1</sup>以下)における血液粘度は赤血球凝集が，高ずり速度における血液粘度にはヘマトクリット，赤血球変形能が主に関与している。近年，血液粘度よりも，赤血球凝集能，赤血球変形能，血漿粘度，血漿蛋白などのレオロジー因子のほうが

脳微小循環の病態を反映するため重要であると考えられている。

脳卒中患者で報告されている血液レオロジー因子の異常は，以下のとおりである。

### 1. 血液粘度

血液粘度は急性期脳梗塞患者，一過性脳虚血発作患者で上昇している<sup>17)18)</sup>。血液粘度の上昇は脳虚血発作に伴い，フィブリノゲンの増加，急性反応性蛋白による一過性のものとする考えがある。しかしCoullら<sup>18)</sup>は，脳虚血発作がなくても脳卒中の危険因子を有する症例では脳虚血発作以前から血液粘度が上昇していることを報告している。

### 2. ヘマトクリット

脳梗塞急性期患者では，年齢をmatchさせた健康人に比較して，ヘマトクリットは必ずしも増加していない。しかし，動物実験，ヒトで脳梗塞が起こった際に高ヘマトクリット群では梗塞巣が大きいことが報告されている<sup>19)20)</sup>。

### 3. 赤血球凝集能

著者らは、赤血球凝集能を簡便に測定できる装置を開発し、急性期脳梗塞患者、一過性脳虚血発作患者では赤血球凝集能が亢進していること<sup>21)</sup>、急性期から慢性期まで経時的に測定すると急性期のほうがより亢進していることを報告した。さらに、急性期脳梗塞患者を臨床病型別に分けて検討してもあらゆる臨床病型(アテローム血栓性、心原性、ラクナ)で亢進していた<sup>22)</sup>。これらの赤血球凝集能亢進の原因は、フィブリノゲンの増加、アルブミン/グロブリン比の減少などの血漿蛋白の変化に加え、赤血球自体の変化(表面荷電、膜構造の変化など)が関与している。さらに白血球活性化、血小板活性化とも関連していることが明らかになった。

### 4. 赤血球変形能

脳血管障害の際に赤血球変形能あるいは通過性(filtrability)が低下しているとする報告がある<sup>23)</sup>。その理由として、虚血によるアデノシン三リン酸の低下によりカルシウムポンプが不活化され赤血球内のカルシウムが増加するとする考えがある<sup>24)</sup>。Snyderら<sup>25)</sup>は、脳虚血急性期では活性化された白血球から発生するhydrogen peroxideが赤血球の変形能を変化させると報告している。

### 5. 血漿粘度

血漿粘度はほとんど血漿中の蛋白量によって規定されている。脳梗塞患者ではフィブリノゲンが増加し血漿粘度が増加する。脳血管障害急性期のフィブリノゲンの増加にはインターロイキン6(IL-6)の増加が関与している。

### 6. 白血球変形能・通過能

脳梗塞患者では、白血球変形能・通過能が減少することが報告されている<sup>26)27)</sup>。Grauら<sup>28)</sup>は、脳梗塞後の白血球通過性の障害は変形能の障害によるものではなく、好中球が内皮のラミニンやフィブロネクチンとの粘着性を増すためであるとしている。

### 7. 血小板凝集・凝固能亢進

前述したように脳梗塞急性期には血小板活性

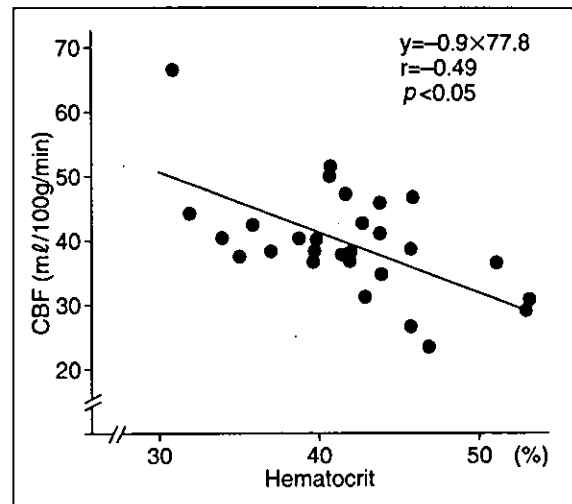


図6 脳梗塞患者におけるヘマトクリットと脳血流の関係

化が生じ、トロンピンが産生され流中にフィブリンが生じる。このフィブリンは血栓を形成するが、血液粘度を亢進させる。

### 血液レオロジー因子と脳循環

急性期脳梗塞患者でさまざまな血液レオロジー因子の異常をきたすことを述べたが、これらの血液レオロジー因子異常は脳循環障害と密接な関連を有する。正常な生理的状态下では血液粘度やヘマトクリットを変化させても代償的な血管口径変化により脳血流は維持されるが、脳虚血のような病的状態下では血液粘度、ヘマトクリット、血漿粘度の変化により脳血流が直接影響を受ける<sup>29)30)</sup>。図6に脳梗塞患者におけるヘマトクリットと脳血流の関係を示す<sup>30)</sup>。赤血球凝集は低ずり速度における血液の非ニュートニアン性発現の原因であり、脳微小循環と関連する重要な因子である。Amesら<sup>31)</sup>は、脳虚血時の生じるno-flow(血流“零”の状態)、あるいはno-reflow(虚血の状態から血流を再開しようとしたときに、血液の流れが生じなくなった状態)の成因に赤血球凝集能が関与していることを報告した。さらに白血球は脳虚血時に毛細血管を機械的に閉塞させ(capillary plugging)、脳微小循環障害をきたすことが知られている。

### 血液レオロジー因子異常と血栓形成

血液レオロジー因子は互いに影響を及ぼし、

血栓形成に関与する。血小板機能亢進，凝固能亢進を介して血栓形成に関与すると考えられる。ヘモグロビン，ヘマトクリット高値は血小板機能を亢進させる<sup>32)33)</sup>。フィブリノゲンの増加は，全血粘度，血漿粘度，赤血球凝集能，血小板凝集能を亢進させる。高ずり応力下では赤血球の破壊により生じたアデノシン二リン酸により血小板が活性化されると考えられている。さらにずり応力による赤血球の変形でもアデノシン二リン酸が遊離される。赤血球凝集能亢進も脳梗塞の発症，進展に関与する。動脈硬化の進展による血管狭窄の末梢部位や血管閉塞がすでに存在し，周辺の血流が低下している部位では低ずり速度の状態にあるため赤血球凝集能の亢進により局所の血液粘度は亢進し血流はさらに低下する。血流が低下すると血小板凝集能も亢進，トロンビンも産生され血管内皮細胞の機能障害，損傷をきたし，血管内皮細胞に血小板，白血球が粘着し血栓が形成され脳梗塞へと進展する。脳梗塞が生じると赤血球凝集能の亢進，血小板活性化，白血球活性化をきたし，血液レオロジー的悪循環を形成することになる<sup>34)35)</sup>。著者らは，血小板凝集(放出反応)により赤血球凝集能が亢進すること，その原因の一つとして血小板 $\alpha$ 顆粒からの放出蛋白であるトロンボスポニン， $\beta$ -トロンボグロブリンが関与している可能性を示した<sup>36)</sup>。さらに脳梗塞急性期には，血小板活性化，赤血球凝集能，フィブリノゲン濃度が密接に関与している可能性を明らかにした。血栓形成は，血管内皮細胞障害，血小板粘着・凝集がfirst stepであるが，血液レオロジーの異常は血小板活性化とも密接に関連しあって内皮細胞障害，血栓形成，血流障害に関与している。

#### 文 献

- 1) Weksler, B.B.: Platelet function and antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular disease. In *Stroke: Pathology, diagnosis and treatment*. 2nd ed. (edited by Barnett, H.J.M., Mohr, J.P., Stein, B.M., et al.), Churchill-Livingstone, New York, 1992, pp. 913-928.
- 2) 内山真一郎，山崎昌子，岩田 誠：脳虚血と血小板活性化。神経進歩，40 : 666-678, 1996.
- 3) Uchiyama, S., Yamazaki, M., Maruyama, S., et al.: Shear-induced platelet aggregation in cerebral ischemia. *Stroke*, 25 : 1547-1551, 1994.
- 4) Grand, R.J., Turnell, A.S. & Grabham, P.W.: Cellular consequences of thrombin-receptor activation. *Biochem. J.*, 333 : 353-368, 1996.
- 5) 丸山征郎：トロンビン受容体。日内会誌，86 : 981-985, 1997.
- 6) 高野健太郎：脳梗塞急性期の凝固・線溶動態。Prog. Med., 17 : 2004-2004, 1997.
- 7) Landi, G., Barbarotto, R., Morabito, A., et al.: Prognostic significance of fibrinopeptide A in survivors of cerebral infarction. *Stroke*, 21 : 424-427, 1990.
- 8) D'Angelo, A., Landi, G., D'Angelo, S.V., et al.: Protein C in acute stroke. *Stroke*, 19 : 579-583, 1988.
- 9) Okada, Y., Copeland, B.R., Fitridge, R., et al.: Fibrin contributes to microvascular obstruction and parenchymal changes during early focal cerebral ischemia and reperfusion. *Stroke*, 25 : 1847-1854, 1994.
- 10) Thomas, W.S., Mori, E., Copeland, J.Q., et al.: Tissue factor contributes to microvascular defects after focal cerebral ischemia. *Stroke*, 24 : 847-854, 1993.
- 11) Heye, N., Paetzold, C., Steinberg, R., et al.: The topography of microthrombi in ischemic brain infarct. *Acta Neurol. Scand.*, 86 : 450-454, 1992.
- 12) Heye, N. & Cervos-Navarro, J.: Microthromboemboli in acute infarcts. *Stroke*, 27 : 431-434, 1996.
- 13) Zhang, Z.G., Chopp, M., Groussev, A., et al.: Cerebral microvascular obstruction by fibrin is associated with upregulation of PAI-1 acutely after onset of focal embolic ischemia in rats. *J. Neurosci.*, 19 : 10898-10907, 1999.
- 14) Tanahashi, N., Fukuuchi, Y., Tomita, M., et al.: Platelet adhesion to human brain microvascular endothelial cells in vitro. Observation by video enhanced contrast microscopy. *Neurosci. Lett.*, 274 : 199-202, 1999.
- 15) Tanahashi, N., Fukuuchi, Y., Tomita, M., et al.: Fibrin formation and fibrinolysis by tissue plasminogen activator in vitro- observation by VEC-DIC microscopy. *Microcirculation annual*, 14 : 47-48, 1998.
- 16) 棚橋紀夫：脳血管障害—ヘモレオロジカルな側面

- を中心に. 診断と治療, 81 : 674-680, 1993.
- 17) Fisher, M. & Meiselman, H.J.: Hemorheological factors in cerebral ischemia. *Stroke*, 22 : 1164-1169, 1991.
  - 18) Coull, B.M., Beamer, N., de Garmo, P., et al.: Chronic blood hyperviscosity in subjects with acute stroke, transient ischemic attack, and risk factors for stroke. *Stroke*, 22 : 162-168, 1991.
  - 19) Pollock, S., Tsitsopoulos, P. & Harrison, M.J.G.: The effect of hematocrit on cerebral perfusion and clinical status following carotid occlusion in the gerbil. *Stroke*, 13 : 167-170, 1982.
  - 20) Harrison, M.J.G., Pollock, S., Kendall, B.E., et al.: Effect of hematocrit on carotid stenosis and cerebral infarction. *Lancet*, 2 : 114-115, 1981.
  - 21) Tanahashi, N., Gotoh, F., Tomita, M., et al.: Enhanced erythrocyte aggregability in occlusive cerebrovascular disease. *Stroke*, 20 : 1202-1207, 1989.
  - 22) Tanahashi, N., Fukuuchi, Y., Tomita, M., et al.: Erythrocyte aggregability in subtypes of cerebral infarction. *Clin. Hemorheol.*, 16 : 143-149, 1996.
  - 23) Sakuta, S.: Blood filtrability in cerebrovascular disorders, with special reference to erythrocyte deformability and ATP content. *Stroke*, 12 : 824-828, 1981.
  - 24) Pollok, S. & Harrison, M.: Red cell deformability is not an independent risk factor in stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 45 : 369-371, 1982.
  - 25) Snyder, L.M., Fortier, N.L., Trainor, J., et al.: Effect of hydrogen peroxide exposure on normal human erythrocyte deformability, morphology, surface characteristics, and spectrin-hemoglobin cross-linking. *J. Clin. Invest.*, 76 : 1971-1977, 1985.
  - 26) Ernst, E., Matrai, A., Paulson, F.: Leukocyte rheology in recent stroke. *Stroke*, 18 : 59-62, 1987.
  - 27) Mercuri, M., Ciuffetti, G., Robinson, M., et al.: Blood cell rheology in acute cerebral infarction. *Stroke*, 20 : 959-962, 1989.
  - 28) Grau, A.J., Berger, E., Paul Sung, K.-L., et al.: Granulocyte adhesion, deformability, and superoxide formation in acute stroke. *Stroke*, 23 : 33-39, 1992.
  - 29) Kusunoki, M., Kimura, K., Nakamura, M., et al.: Effect of hematocrit on cerebral blood flow and oxygen transport in ischemic cerebrovascular disease. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.*, 1 : 413-417, 1981.
  - 30) Grotta, J., Ackerman, R., Correia, J., et al.: Whole blood viscosity parameters and cerebral blood flow. *Stroke*, 13 : 296-301, 1982.
  - 31) Ames, A.III., Wright, R.L., Kowada, M., et al.: Cerebral ischemia II. The no-reflow phenomenon. *Am. J. Pathol.*, 52 : 437-453, 1968.
  - 32) Born, G.V.R.: Fluid-mechanical and biochemical interactions in haemostasis. *Br. Med. Bull.*, 33 : 193-197, 1977.
  - 33) Harrison, M.J.G., Pollock, S.S. & Weisblatt, E.: Haematocrit and platelet aggregation. *Lancet*, 2 : 991-992, 1984.
  - 34) Stolz, J.F. & Donner, M.: Hemorheology ; Importance of erythrocyte aggregation. *Clin. Hemorheol.*, 7 : 15-23, 1987.
  - 35) 棚橋紀夫: 脳虚血とヘモレオロジー. *日本バイオレオロジー学会誌*, 9 : 11-22, 1995.
  - 36) Tanahashi, N., Tomita, M., Kobari, M., et al.: Platelet activation and erythrocyte aggregation rate in patients with cerebral infarction. *Clin. Hemorheol.*, 16 : 497-505, 1996.

\*            \*            \*

# 抗血栓療法

棚橋 紀夫<sup>1)</sup>, 福内 靖男<sup>2)</sup>

1) 慶應義塾大学医学部 内科学 (講師)

2) 慶應義塾大学医学部客員教授

## はじめに

脳梗塞急性期の抗血栓療法は、血栓溶解療法、抗凝固療法、抗血小板療法に分類され、急性期治療の中で最も重要な位置を占める。とくに血栓溶解療法は、超早期に施行し血流再開が得られれば大きな効果が期待される。図1に、脳虚血時の血管内の病態を示す。虚血周辺部では、血管内で血小板活性化・凝固活性化・フィブリン形成が生じ、微小循環障害を来している。本稿では、脳梗塞急性期の抗血栓療法の現状と今後の展望について論じる。

## 血栓溶解療法

現在、脳梗塞急性期の治療の中で、治療効果についてのエビデンスがあり最も注目されているのが、血栓溶解療法である。

表1に、組織プラスミノゲンアクチベータ (tPA) の静脈内投与大規模臨床試験の結果を示す。米国のNational Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) の報告<sup>1)</sup>では、発症後3時間以内の脳梗塞患者にtPA (alteplase 0.9mg/kg) かプラセボを点滴静注し、その効果を検討した。患者は発症時間の明らかな症例

のみとし、CTで脳出血の認められた症例、収縮期血圧が185mmHg以上、拡張期血圧が110mmHg以上の症例、症状が急速に回復している症例や症状が軽微のものは除外した。その結果、3ヵ月後の機能予後 [Barthel index, modified Rankin scale, Glasgow outcome scale, NIH stroke scale (NIHSS)] がtPA群で有意に改善した。後遺症が軽度かまったくない予後良好例が、tPA群ではプラセボより少なくとも30%多かった。その結果を基に、発症後3時間以内の脳梗塞患者に対するtPAの静脈内投与が、まず米国で認可され、その後カナダ、ドイツ、韓国などで認可されている。米国でのtPAの静脈内投与が認可されて以来、その使用経験が各国から報告され、プロトコール違反例 (たとえば発症3時間を過ぎた症例) にtPAを投与すると出血性合併症が起きやすいこと、また少数例であるがアナフィラキシーショックの症例も報告されている。我が国でもtPA (alteplase 0.6mg/kg) を用いた発症3時間以内の脳梗塞患者に対する臨床試験が開始され、近い将来に使用できる可能性がある。

表2に、急性期脳梗塞患者に対する血栓溶解薬の動脈内投与に関する報告を示す。Prolyse

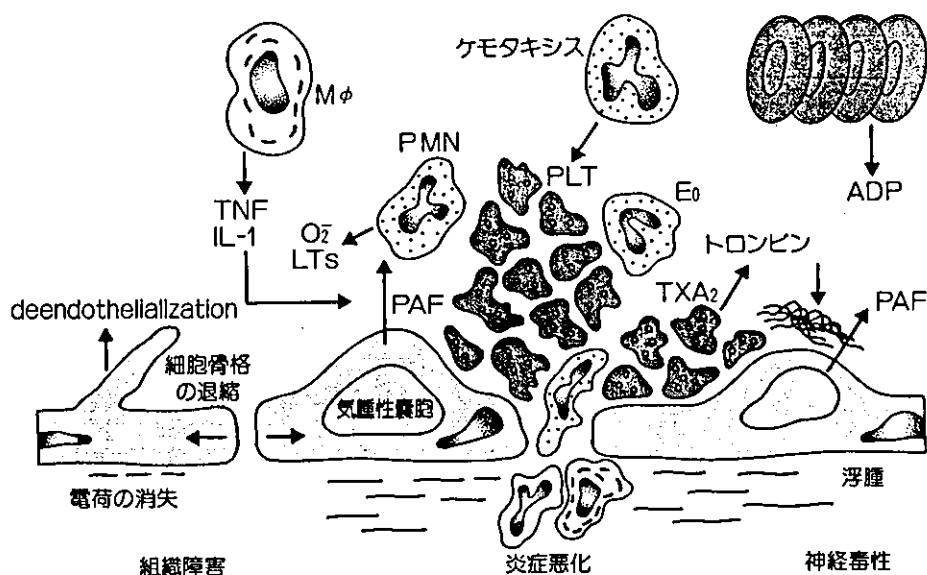


図 1. 虚血部の血管内における病態

Mφ : macrophage, PMN : polymorphonuclear leukocyte, PLT : platelet, ADP : adenosine diphosphate, PAF : platelet-activating factor, TXA<sub>2</sub> : thromboxane A<sub>2</sub>, TNF : tumor necrosis factor, IL : interleukin, LTs : leukotriens

表 1. tPA 静脈内投与大規模臨床試験

試験	症例数	Time window	tPA (alteplase)	結果	脳内出血
NINDS	624	<3h	0.9mg/kg	有効	tPA 群で有意に増加
ECASS - I	620	<6h	1.1 mg/kg	無効	tPA 群で有意に増加
ECASS - II	800	<6h	0.9mg/kg	無効	tPA 群で有意に増加
ATLANTIS	579	3~5h	0.9mg/kg	無効	

表 2. 血栓溶解療法 (動脈内投与) 臨床試験 - プラセボ対照試験 -

試験	症例数	Time window	治療群	結果
EMS	35	<3h	IV tPA + IA tPA	90日の機能予後差なし
PROACT	46	<6h	6mg IA r-proUK + IV heparin	r-proUK で再開通率高い
PROACT II	180	<6h	9mg IA r-proUK + IV heparin	90日の機能予後改善
PROACT III		進行中		

in Acute Cerebral Thromboembolism II (PROACT II)<sup>2)</sup>では、発症6時間以内の脳血管撮影で確認された中大脳動脈閉塞患者を対象に、動脈内

に recombinant prourokinase (r-proUK) を投与しヘパリンを併用した群と、ヘパリンのみ使用した群で無作為化比較 open-label 試験が行われ

た。その結果、r-proUKの6時間以内の動脈内投与は症候性脳出血を増加させるが、90日目の臨床結果が改善することが示された。我が国でも発症6時間以内の中大脳動脈閉塞患者を対象としたウロキナーゼによる局所線溶療法の有効性を確認する無作為比較試験(MELT-Japan)が開始された。

血栓溶解療法は、3～6時間とtherapeutic time windowが狭いため、適応となる症例に限られるが、我が国で行われた脳梗塞急性期医療の実態に関する研究(平成12年;主任研究者山口武典)では、発症3時間以内に病院に到達した脳梗塞患者は全体で36.8%、筆者の所属する慶應義塾大学病院に救急車で来院した脳梗塞患者では、発症2時間以内に40%が病院に到達しているという結果が得られている<sup>3)</sup>。病院に到達後に検査に時間を要する、家族からのインフォームドコンセントの取得に時間を要する点などが、血栓溶解療法の適応の阻害因子となっている。また、血栓溶解療法の適応患者の選別にMRIのperfusion weighted image (PWI), diffusion weighted image (DWI), 虚血領域の残存血流量などが重要な因子となりつつある。

### 抗凝固療法

現在、脳梗塞急性期における効果が検討されている抗凝固薬には、ヘパリン(未分画ヘパリン)、低分子ヘパリン、ヘパリノイド、アルガトロバンがある。低分子ヘパリン、ヘパリノイドは脳梗塞治療薬として認可されていない。

#### 1. ヘパリン

ヘパリンに関する大規模な試験International Stroke Trial (IST)<sup>4)</sup>では、発症後48時間以内の脳梗塞患者19,435例を対象にし、無作為に2群に振り分け、一方の群にはアスピリン300mgを経口、経管、経直腸または経静脈的に投与し、他方の群にはアスピリンを投与せず、両群をさらに3亜群に分割した。第1群には中等量のヘパリン(12500単位皮下注,1日2回)、第2群

には少量のヘパリン(5000単位皮下注,1日2回)、第3群にはヘパリンを投与せず、治療を2週間行い、2週後と6ヵ月後に死亡、脳卒中の再発、機能予後、出血合併症を調査した。その結果、ヘパリンの有効性は証明されなかった。一方、ISTのヘパリンが無効であるとする結果に批判もあり、現在発症12時間以内の虚血性脳卒中患者を対象にAPTTでモニターしながら使用量を決定し、その効果を判定する試験が開始されている<sup>5)</sup>。

アメリカのCerebral Embolism Task Force<sup>6,7)</sup>は、心原性脳塞栓症では発症後2週間以内の再発率が平均12%であり、早期抗凝固療法の指針を示している。すなわち、非細菌性心原性塞栓症で発症後24時間以後にCTスキャンをとり、出血性脳梗塞であった場合、および出血性脳梗塞がなくても大梗塞または中等症以上の高血圧(180/100mmHg以上)合併例は、大出血を生じる危険性があるので早期抗凝固療法は避けるべきであり、これらの症例では抗凝固療法の開始は発症後少なくとも7日間は見合わせ、follow up CTを施行して開始の有無や時間を決定する。その他の症例ではすぐに抗凝固療法を開始とする方針である。しかし、最近の疫学研究では心原性脳塞栓症の原因の大部分を占める非弁膜症性心房細動例では、急性期の再発率はより低いことが示されている。IST<sup>4)</sup>における心房細動例(非ヘパリン投与群)の急性期14日以内の再発率は4.9%であった。発症後早期では、高頻度に出血性梗塞が生じるため、かえって抗凝固療法が病態を悪化させるのではないかという懸念がある。したがって、非弁膜症性心房細動例での早期抗凝固療法に疑問を呈する意見がある<sup>8)</sup>。

#### 1) 低分子ヘパリン

ヘパリンが凝固因子のうち、おもにトロンビン(IIa)とXaの両者を阻害するのに対し、低分子ヘパリンはトロンビンに対する阻害作用は乏しく、おもにXaを阻害することによって抗



凝固作用を発揮する。香港で行われた発症後48時間以内の脳梗塞患者を対象とした低分子ヘパリン (nadoroparin calcium; Fraxiparine) の10日間の皮下注療法は、高用量群 (4100抗Xa IU 1日2回皮下注)、低用量群 (4100抗Xa IU 1日1回皮下注)、プラセボ群、の3群に分けて行った。6ヵ月後の生命的、機能的予後に用量依存性の効果が認められた<sup>9)</sup>。しかし、ヨーロッパにおいてもほぼ同様のrandomized controlled trial, Fraxiparine in Ischemic Stroke Study (FISS bis)<sup>10)</sup>が行われたが、高用量群、低用量群、プラセボ群の間に6ヵ月後のpoor outcomeの割合に有意差はみられなかった。

## 2) ヘパリノイド

ヘパリノイドはヘパリンに類似した sulfated glycosaminoglycan で、分子量とその作用は低分子ヘパリンに類似している。米国で行われた発症24時間以内の脳梗塞を対象とした低分子ヘパリノイドORG 10172 (danaparoid) 7日間静注の臨床試験 (TOAST)<sup>11)</sup>では、全体としては否定的な結果が示されたが、層別解析ではアテローム血栓性脳梗塞が3ヵ月後の転帰良好およびきわめて良好例が有意に増加し、この病型のみ有効性が示唆された。

## 2. アルガトロバン

さらに我が国では、選択的な抗トロンビン薬であるアルガトロバンが開発され発症48時間以内の脳血栓症 (とくに皮質梗塞) に有用であり、出血性合併症が少ないことが証明され、1996年4月より認可されている<sup>12)</sup>。脳血栓症急性期 (発症48時間以内) 患者62例を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験 (プラセボ対照) の結果では、投与28日後に全般改善度は改善以上が、アルガトロバン群では66.7%、プラセボ群では22.6%であった。アルガトロバンはヘパリンと異なりトロンビンの活性部位に特異的に結合してトロンビンの作用を阻害する。トロンビンは血管内でフィブリノゲンをフィブリンに変える作用のみではなく、血管内皮細胞、神経細胞に

も存在する受容体を介して脳虚血の病態に深くかかわっていることが知られており、脳梗塞急性期のトロンビン阻害が重要な治療戦略となる。

最近、北米で発症12時間以内の虚血性脳卒中を対象としてアルガトロバンの5日間の持続静注療法の第Ⅱ相試験 (Argatroban in Ischemic Stroke I: ARGIS-I) が開始された。この試験はAPTTを1.75倍または2.25倍に維持する容量群とプラセボ群との比較試験であり、その結果が待たれる。また、我が国で発症後48時間以内のアテローム血栓性脳梗塞を対象にアルガトロバンとトロンボキササンA<sub>2</sub>合成酵素阻害薬 (オザグレルナトリウム) の無作為化比較試験が行われたが、1ヵ月後の全般改善度、神経症候改善度、日常生活動作改善度に有意差は認めなかった<sup>13)</sup>。

Cochrane Stroke Group (CGS) は、発症後2週間以内の脳梗塞急性期患者における早期抗凝固療法の無作為化比較試験のmeta-analysisの結果<sup>14)</sup>を示している。23,427例の患者を含む21件の無作為化比較試験が解析対象となり、抗凝固薬は標準的な未分画ヘパリン、ヘパリノイド、経口抗凝固薬、トロンビン阻害薬が含まれたが、追跡最終時点での死亡または要介助の転帰不良が減少するというエビデンスは得られなかった。

## 抗血小板療法

### 1. 選択的トロンボキササンA<sub>2</sub>合成酵素阻害薬 (オザグレルナトリウム)

脳梗塞の場合に閉塞部位より末梢にも循環障害のために血管内皮傷害が出現し、血小板血栓ができ、ついには小血管を閉塞して微小循環をますます悪化させる可能性が動物実験の結果から論じられるようになった。選択的トロンボキササンA<sub>2</sub>合成酵素阻害薬であるオザグレルナトリウムは、この二次血栓の治療と目的としている。脳梗塞急性期症例で、トロンボキササンA<sub>2</sub>

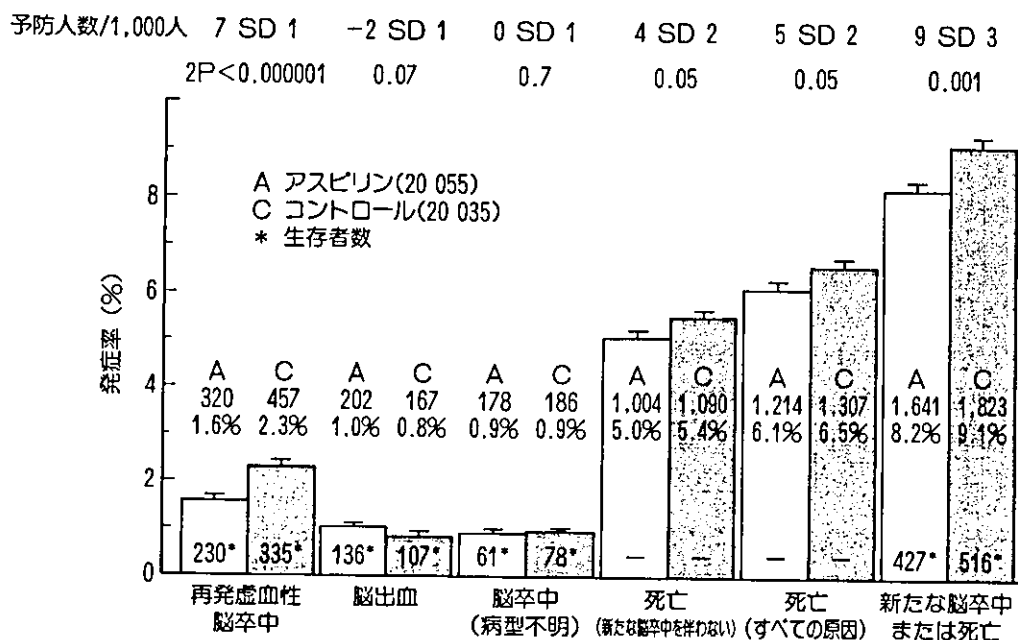


図 2. 虚血性脳卒中の疑われた患者40,000人に対する早期アスピリン投与の絶対的効果 (CAST, IST), 治療期間中 (CAST 4週, IST 2週) の結果 (文献21より引用)

の代謝産物が血清, 尿で発症後比較的長期間にわたって増加していることが示されている。このトロンボキサンA<sub>2</sub>は血小板凝集作用のみでなく血管収縮作用を有する。発症5日以内の脳血栓症にオザグレリナトリウム160mg/日点滴静注した我が国での臨床試験で, 運動麻痺を中心に改善が認められた<sup>15)</sup>。現在, 脳血栓症急性期(発症5日以内)に使用されている。血栓溶解療法に比較し出血性合併症の頻度はきわめて少ない。とくにラクナ梗塞により有効とされている。しかし, 海外での臨床試験は行われていない。オザグレリナトリウムは, 抗血小板作用以外に血流増加作用があり, 本剤の効果にはこの血流増加作用も寄与していると考えられる<sup>16~18)</sup>。Caplanら<sup>19)</sup>は, 最近, 進行性ラクナ梗塞の症例の治療には, 血流改善・維持が最も有効であることを指摘している。

## 2. アスピリン

急性期脳梗塞に対して, アスピリンが有効で

あるかどうかについて二つの大規模試験の結果が相次いで発表された。48時間以内の急性期虚血性脳血管障害に対するアスピリン300mg/日の効果を検討したIST<sup>4)</sup>の結果では, アスピリンは脳梗塞の発症後14日以内の再発を有意に予防し, 出血性脳卒中を増加させなかった。しかし, 6ヵ月後の死亡または機能予後は, 非投与群と有意差を認めなかった。アスピリンは脳以外の部位の出血性合併症が問題となるが, ヘパリンを併用しなかった群では有意な増加ではなかった。発症48時間以内の虚血性脳卒中患者20,000例を対象にアスピリン160mg/日を4週間投与の効果を検討したChinese Acute Stroke Trial (CAST)<sup>20)</sup>の結果では, 4週後の死亡もしくは非致命的脳卒中の頻度がアスピリン群では5.3%, プラセボ群では5.9%で有意差を認め, 12%の相対危険度の減少を示した。退院時には, 死亡もしくは要介助の状態がアスピリン群では30.6%, プラセボ群では31.7%であり, アス

ピリンが優る傾向があった。一方、出血性合併症（脳出血および輸血を要するような頭蓋以外の出血）はアスピリン群で増加したが、プラセボ群との有意差はみられなかった。ISTとCASTのメタアナリシス<sup>20)</sup>の結果では、図2のように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が、出血性合併症を増加させるが有意ではないとする結果であった。さらにアスピリンの有用性が、年齢、性、意識レベル、心房細動、CT所見、血圧、脳卒中分類、ヘパリン併用などにかかわらず認められた。これらの結果から、英国の脳卒中に対するガイドラインでは、虚血性脳卒中の患者では、発症後早期にアスピリン 300mg/日を投与すべきであるとしている。しかし、アスピリンの効果は number needed to treat (NNT) が6ヵ月で100<sup>22)</sup>であり、その絶対的効果は十分ではなくさらに強力な薬剤の登場が期待される。

### 3. 抗GPⅡb/Ⅲa抗体

近年、血小板膜糖蛋白のGPⅡb/Ⅲaに対するモノクローナル抗体 (Abciximab) の有用性が検討されつつある<sup>23)</sup>。

## おわりに

我が国においてはまだtPAの静注療法の認可はされていないが、急性期脳梗塞治療は、抗血栓療法と我が国での世界に先駆け認可された脳保護薬 (抗酸化薬) の併用が主流となった。抗血栓療法は、発症後時間、重症度、臨床病型など多くの要因を考慮してその適応を決定する必要があり、治療の選択枝も多様化している。治療を担当する医師の脳梗塞の病態と治療法の特性・副作用の理解が重要となる。

## 文 献

- 1) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* **333** : 1581, 1995.
- 2) Furlan A *et al* : Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. *JAMA* : 2003, 1999.
- 3) Yamaguchi K *et al* : Thrombolysis candidates for the treatment of stroke at an emergency department in Japan. *Acad Emerg Med* **9** : 754, 2002.
- 4) International Stroke Trial Collaborative Group: The International Stroke Trial (IST) : a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19345 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* **349** : 1569, 1997.
- 5) Chamorro A: Immediate anticoagulation in acute focal ischemia revisited : gathering the evidence. *Stroke* **32** : 577, 2001.
- 6) Cerebral Embolism Task Force: Cardiac brain embolism. *Arch Neurol* **43** : 71, 1986.
- 7) Cerebral Embolism Task Force: Cardiac brain embolism. The second report of the cerebral embolism task force. *Arch Neurol* **46** : 727, 1989.
- 8) Swanson RA : Intravenous heparin for acute stroke. What can we learn from the materials? *Neurology* **52** : 1746, 1999.
- 9) Kay R *et al* : Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* **333** : 1588, 1995.
- 10) Hommel M for The FISS bis Investigators Group: Fraxiparine in ischemic stroke study (FISS bis). *Cerebrovasc Dis* **8** (Suppl 4) : 19, 1998.
- 11) The Publication Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators: Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke. *JAMA* **279** : 1265, 1998.
- 12) 田崎義昭 ほか：脳血栓症急性期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。医学のあゆみ **161** : 887, 1992.
- 13) 福内靖男 ほか：脳血栓症急性期における argatroban の効果-sodium ozagrel との比較臨床試験。神経治療学 **18** : 273, 2001.
- 14) Gubitz G *et al* : Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Sys Rev* 2000 : 2 : CD 000024
- 15) 大友英一 ほか：脳血栓症急性期における OKY-046 の効果-プラセボを対照とした多施設二重盲検試験。臨床医薬 **7** : 353, 1991.
- 16) 小原克之 ほか：選択的Thromboxane合成酵素阻害薬 (OKY-046) の実験的脳虚血急性期の血小板形成、および血管口径に及ぼす影響。脈管学 **28** : 447, 1988.

- 17) Oishi M *et al* : Effect of sodium ozagrel on hemostatic markers and cerebral blood flow in lacunar infarction. Clin Neuropharmacol **19** : 526, 1996.
- 18) 上田 孝 : 脳血栓症急性期に対するオザグレ  
ルナトリウムの局所脳血流改善効果と患者予  
後. Prog Med **22** : 844, 2002.
- 19) Caplan LR: Worsening in ischemic stroke patients.  
Is it time for a new strategy. Stroke **33** : 1443, 2002.
- 20) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative  
Group : CAST : randomized placebo-controlled  
trial of early aspirin use in 20000 patients with  
acute ischemic stroke. Lancet **349** : 1641, 1997.
- 21) 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, 2000.
- 22) Gorelick PB : Stroke prevention therapy beyond  
antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic  
stroke pathogenesis and implications for therapy.  
An invited review. Stroke **33** : 862, 2002.
- 23) The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators:  
Abciximab in acute ischemic stroke. A  
randomized, double-blind, placebo-controlled,  
dose-escalation study. Stroke **31** : 601, 2000.

## BRIEF CLINICAL NOTES

## 特異な神経症候を呈し、進行性の経過をとった橋梗塞の1例\*

高尾昌樹\*\* 佐藤秀樹\*\* 清水利彦\*\*  
野川 茂\*\* 棚橋紀夫\*\*

**Key Words:** ataxic hemiparesis, dysarthria clumsy hand syndrome, MRI, branch atheromatous disease

Fisherにより提唱されたラクナ症候群のなかで ataxic hemiparesis (AH) (運動失調不全片麻痺) と dysarthria-clumsy hand syndrome (DCH) (構音障害・手不器用症候群) はよく知られている<sup>1)~4)</sup>。両疾患ともに責任病巣として橋腹側あるいは内包の頻度が高いとされている。一方、橋被蓋の小梗塞で口・手・足のしびれを主体とする cheiro-oral-pedal syndrome が生じることとも報告されている<sup>5)</sup>。われわれは橋被蓋部の小梗塞が急速進行性に腹側へ拡大し、興味ある神経症候を呈した症例を経験したので、治療経過も含めて報告する。

### 症 例

患者：65歳，男性。

既往歴：経皮経管冠動脈形成術(PTCA)があるが狭心症の発作もなくコントロールされていた。糖尿病，高血圧，閉塞性動脈硬化症をinsulin，降圧薬，抗血小板薬(aspirin 81mg)で加療されていた。

現病歴：2002年12月某日の起床時から15分ぐらいで消失する回転性めまいを繰り返し，午後

には右上肢の軽度筋力低下，口・手掌・足にしびれ感が出現したため他院を受診した。脳梗塞の診断でargatrobanが開始され，約4時間後に当院へ転入した。

入院時所見：一般身体所見では血圧160/90mmHg，神経学的所見では右上肢Barré徴候を認める以外，感覚系を含め異常はなかった。

入院後経過，検査所見：血液検査では血糖値145mg/dl，HbA1c 6.5%であった。緊急に施行したMRIでは橋上部被蓋左に拡散強調画像(DWI)で高信号を呈する小梗塞を認めた(図1)。MRAで主幹動脈に異常なく，頸動脈超音波検査は軽度のプラークを認めたが有意な狭窄はなかった。脳SPECTも異常を認めなかった。心臓超音波検査は正常で，持続心拍監視で発作性心房細動を認めなかった。入院後argatroban持続点滴を続行するとともに，ただちにaspirin(100mg)の内服をさせた。しかし，その後も一過性脳虚血発作(TIA)と思われる右手のしびれを繰り返した。入院翌日の夜間より顔面を含む右半身しびれ，構音障害，右上下肢筋力低下が急速に進行した。神経学的所見は右半身温痛触覚の低下，下肢に強い

\* Pontine infarction associated with clinically atypical and progressive course. A case report. (Accepted July 31, 2003).

\*\* Masaki TAKAO, M.D., Hideki SATO, M.D., Toshihiko SHIMIZU, M.D., Shigeru NOGAWA, M.D. & Norio TANAHASHI, M.D.: 慶應義塾大学医学部神経内科(〒160-8582 東京都新宿区信濃町35); Department of Neurology, School of Medicine, Keio University, Tokyo, JAPAN.



図1 A:入院時MRI(拡散協調画像). 左橋被蓋に高信号を呈する小病変を認め, 急性期脳梗塞の所見である. B, C: 症状増悪時のMRI(T2協調画像). 左橋被蓋の梗塞に加え, 橋内側より高信号を呈する梗塞巣が拡大している(→).

表1 本症例とataxic hemiparesis, dysarthria-clumsy hand syndromeとの比較

	片麻痺	構音障害	感覚障害	失調
Ataxic hemiparesis	対側 下肢>上肢	なし	異常感覚 (他覚的にはなし)	対側 dysmetria, DDK
Dysarthria-clumsy Hand syndrome	対側(軽度)	重度	なし	対側 dysmetria, DDK
本症例	対側 下肢>上肢	重度	口手足 温痛触覚低下	しびれ~対側 dysmetria, DDK

DDK: dysdiadochokinesis.

右不全片麻痺, 小脳性構音障害, 右上肢の著明な反復拮抗運動の拙劣と強い企図振戦, 測定障害を認めた. 脳梗塞病変の進展・拡大を考え argatroban を中止し, heparin 5,000単位急速投与後に600単位/時間で持続点滴を開始した. 虚血性心疾患のコントロールは良好であったので, 嚴重な観察のもと cilostazol の内服も開始した. 翌朝には神経症状は改善し, 再び右上肢 Barré 徴候を残すのみとなった. 同日施行したMRIでは橋梗塞病変は拡大し, 左橋被蓋から橋底部やや内側にまで及ぶ病変を認めた(図1). その後, heparin から warfarin 内服に変更し, 症状の悪化もなく独歩退院した.

## 考 察

本症例の臨床症候をまとめる. 初発症状のひとつである自発的しびれ感は cheiro-oral-pedal syndrome と呼べるものである. 入院後悪化した神経症状は, AH と DCH の両者の特徴を兼ね備えているようであるが, 特に強い小脳症状が特徴

的であった. AH, DCH, 本例の神経症候を表1にまとめた.

責任血管をMRI画像で得られた梗塞部位から検討すると, 脳底動脈から分枝する外側橋枝領域の梗塞が橋被蓋から腹側へ拡大したと考えられる. 最初に認めた cheiro-oral-pedal syndrome は橋被蓋の小梗塞が内側毛帯, 三叉神経視床路を障害したために生じたものの, 来院時MRIでは橋底部に病変がないことから, 同時に認めた右不全片麻痺は可逆性の虚血により出現したと思われる. その後, 脊髓視床路, 皮質脊髓路, 皮質球路にまで梗塞が進展し症状が進行したと推察される. 本例で片麻痺が比較的軽かったのは, 梗塞が橋内側寄りであり, 皮質脊髓路の障害が軽かったためであろう. また, 強い小脳失調を認めた点が特徴的で, この責任病巣は推測の域を出ないものの, 橋小脳路起始部神経細胞の障害によるものと考えられる<sup>6)</sup>. しかし, この梗塞部位は対側橋小脳路の神経線維も通過するものの, 両側性に小脳失調が出現することは比較的

稀である<sup>6)</sup>。おそらく橋小脳路において起始部神経細胞の障害がより強く神経症状に影響を与えると考えられる。また、MRI上、中心被蓋路は障害されていなかった。

本例の梗塞発症機序として、梗塞巣がひとつの穿通枝領域であり、神経症候が治療にもかかわらずTIAを繰り返した後悪化したこと、脳主幹動脈の病変がなく塞栓源のないことなどからbranch atheromatous disease (BAD)が考えられる<sup>7)</sup>。最終的にMRIでは梗塞病変が残ったが、著明な症状の改善が得られたことから、実際に虚血に陥っていた部位はより広汎であったと思われる。神経症候悪化時にheparinとcilostazolへの変更で良好な転帰が得られたことは、BADには強力な抗凝固療法が必要な場合があることを示唆し、さらに橋梗塞の発症機序を考える上でも示唆に富む。

### まとめ

橋被蓋の小梗塞で発症し、梗塞巣の拡大により非典型的な神経症候を呈した65歳男性例を報告した。本例の病態にはbranch atheromatous disease (BAD)の可能性も考えられ、また、早期のheparinとcilostazol投与で良好な結果を得ることができた。

本論文の要旨は第21回日本神経治療学会総会(2003年6月、郡山)で発表した。

### 文 献

- 1) Glass JD, Levey AI, Rothstein JD. The dysarthria-clumsy hand syndrome: a distinct clinical entity related to pontine infarction. *Ann Neurol* 1990 ; 27 : 487-94.
- 2) Fisher CM. Ataxic hemiparesis. A pathologic study. *Arch Neurol* 1978 ; 35 : 126-8.
- 3) Fisher CM. A lacunar stroke. The dysarthria-clumsy hand syndrome. *Neurology* 1967 ; 17 : 614-7.
- 4) Arboix A, Martí-Vilalta JL, Garcia JH. Clinical study of 227 patients with lacunar infarcts. *Stroke* 1990 ; 21 : 842-7.
- 5) Yasuda Y, Morita T, Okada T, et al. Cheiro-oral-pedal syndrome. *Eur Neurol* 1992 ; 32 : 106-8.
- 6) Kim JS, Lee JH, Im JH, et al. Syndromes of pontine base infarction. A clinical-radiological correlation study. *Stroke* 1995 ; 26 : 950-5.
- 7) Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. *Neurology* 1989 ; 39 : 1246-50.

### <Abstract>

#### Pontine infarction associated with clinically atypical and progressive course.

#### A case report.

by

Masaki TAKAO, M.D., Hideki SATO, M.D.,  
Toshihiko SHIMIZU, M.D., Shigeru NOGAWA, M.D.  
& Norio TANAHASHI, M.D.

from

Department of Neurology, School of Medicine,  
Keio University, Tokyo, JAPAN.

A 65-year-old man showed hemiparesis and cheiro-oral-pedal syndrome on the right side. An MRI revealed a tiny and fresh infarct of the pontine tegmentum. Although he was placed under the treatment of argatroban infusion, he had several episodes of TIA and suddenly developed hemiparesis and dysarthria as well as marked dysidiadochokinesis and dysmetria. These symptoms suggested a combination of ataxic hemiparesis and dysarthria-clumsy hand syndrome. Heparin and cilostazol administration improved his clinical symptoms except for the mild hemiparesis. However, the MRI revealed the expansion of the infarct to the basis pontis. The pathophysiological mechanism of this individual may be a branch atheromatous disease.

\* \* \*

## 総説

## 脳微小循環をめぐる最近の展開

伊藤義彰\*, 棚橋紀夫\*

## 1. はじめに

脳微小循環の最近のトピックスについて、解剖学的構造に基づいて 1) 血管内因子, 2) 血管壁因子, 3) 血管外因子に分類して述べていく。血管内因子としては、脳を循環する血液のレオロジー学的な血液特性, 血小板と内皮細胞の相互作用, 脳虚血時の白血球の血管壁への粘着や血管周囲への遊走などで新たな知見が得られている。血管壁因子としては、血管内皮や血管平滑筋が脳循環の維持・調節を担っていることが確立されている。脳血管内皮は通常状態では抗血栓性, 抗炎症性があり, また tight junction により密に接着していて、血液脳関門を形成する。メディエーターにより刺激されると、血管内皮は血栓形成性, 炎症誘起性へと激変, また tight junction の破綻は脳浮腫を引き起こす。一方脳の血管周囲はアストロサイトが取り囲み一部はニューロンが血管に接しているため、これらは血管外因子として微小循環を制御していると考えられる。

## 2. 脳血管の構造

脳循環の特殊性は特別な脳血管の構造に由来する。脳の毛細血管 (直径  $4.0-7.5 \mu\text{m}$ ) は内皮細胞とその外周を取り囲む基底膜からなり, そのさらに外側をアストロサイトの end-foot が覆っている (図 1)。一方, 小動脈では血管壁内に平滑筋が存在し能動的に血管の収縮・拡張を制御して微小循環に影響を与える。また脳軟膜血管からその分岐血管にかけては直接血管壁を網の目のようにつたわる神経叢があり, また小動脈には脳実質から直接神経が到達していることが報告されている。

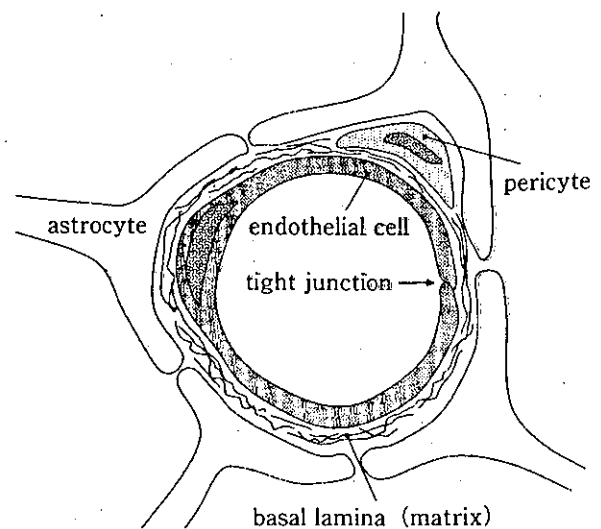


図 1 脳微小血管。脳の毛細血管 (直径  $4.0-7.5 \mu\text{m}$ ) は内皮細胞とその外周を取り囲む基底膜からなり, そのさらに外側をアストロサイトが覆っている。内皮細胞間の tight junction が血液脳関門を形成する。

## 3. 血管内因子

血管内因子として脳微小循環を規定する因子として, 1) 粘度, ヘマトクリット, 赤血球凝集能, 赤血球変形能といった流体としての血液の特性 (血液レオロジー), 2) 血小板, 凝固因子による古典的血液凝固システム, 3) 白血球や血漿中の血管作動性物質などの血液成分と血管壁との相互作用, の 3 つをあげることができる。

## 3-1. 血液レオロジー (流体としての血液の特性)

巨視的には (すなわち比較的大きい血管内では) 血液は均質な流体としてニュートンの粘性法則に

\* 慶應義塾大学神経内科 [〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35]



従うものと考えられる。この次元で流体としての血液を規定する特徴として全血液および血漿の粘度viscosityをあげることができる<sup>1)</sup>。微視的には、血液は各成分の寄せ集めであり非ニュートン性流体として考える必要がある。まず血流速度の低下に伴い赤血球は互いに凝集することが知られており、これが微小循環障害の一因となりうるということが知られるようになった。

富田らは1984年に独自の赤血球凝集能測定方法を開発し脳微小循環における赤血球凝集能の重要性を明らかにした<sup>2)</sup>。透明ビニール管にEDTA加全血を注入、赤外線発光ダイオードからなる超小型デンストメーターにより血液の透過光を連続記録しながら、血液に急な流速を与え赤血球を拡散させた直後に血流を停止させる。すると拡散した赤血球が次第に凝集し連銭形成rouleaux formationがみられる。このときの透過光の変化曲線(赤血球凝集曲線)における減衰部分の比率定数が赤血球凝集能の指標となる。この赤血球凝集能はフィブリノーゲン濃度、アルブミン/グロブリン比、赤血球の表面荷電、膜構造の変化などにより影響を受けることが知られている。

棚橋らは、急性期脳梗塞患者や一過性脳虚血発作患者で赤血球凝集能が亢進していること、急性期に亢進した赤血球凝集能は慢性期にかけて徐々に亢進の度合いが弱まることを報告、脳梗塞発症後にみられる二次的な血栓形成に関与している可能性を示唆した<sup>3)</sup>。また高脂血症が赤血球凝集能を亢進させて脳微小循環に影響することを示唆する報告もある。

そのほかに血液のレオロジーに関係するものとして、赤血球の変形能があげられる。脳毛細血管の直径は4.0~7.5  $\mu\text{m}$ と赤血球の直径よりも細い部分を含むため、この部分では赤血球は変形して通過しなければならない。したがって赤血球の変形能が低下すると微小循環障害をきたすと考えられる。病的には鎌形赤血球症などの異常形態を有する赤血球では変形能が低下しており微小循環不全をきたすことが知られている。また高脂血症は赤血球膜の成分を変えることで変形能を低下させ、微小循環障害を引き起こしやすくするという報告もある。

### 3-2. 血小板・凝固因子と脳循環

頭蓋内、外の比較的太い動脈(総・内頸動脈、椎骨脳底動脈、前・中・後大脳動脈、前・後下小脳動脈、上小脳動脈およびそれぞれの動脈からの直接の分岐動脈)の血栓形成に血小板が関与していることは周知であるが、ひとたび脳梗塞が起きた後の梗塞巣周辺領域(ペナンプラ領域)での二次血栓の形成に活性化血小板による微小循環障害のおよぼす影響は大きい。これを改善させることが、脳血栓症急性期にthromboxane  $A_2$  ( $\text{TXA}_2$ )合成阻害薬(オザグレルナトリウム)を投与する理論的根拠のひとつでもある。

同様なことは凝固系による微小循環障害についてもいえる。脳梗塞とくに心原生脳塞栓症やアテローム血栓性脳梗塞の急性期に局所的に血小板凝集と同時に血液凝固系の活性化が起こり、大量のトロンビンが生成されると脳血管内でフィブリン血栓を形成し微小循環障害が引き起こされる。トロンビンはまた血管内皮細胞を活性化し微小循環障害を増悪させる。脳の小動脈ではトロンボモジュリンの発現が少なくトロンビンに拮抗する作用が弱いいため血栓が雪だるま式に増大しやすい。このようなフィブリン微小血栓の形成がペナンプラ領域の二次血栓に関与していると考えられ、脳血栓症急性期に抗トロンビン薬アルガトロバンを投与する理論的根拠となっている。

血小板活性化についてのトピックスとして血小板から遊離した膜小胞体(platelet-derived microparticle)自身が凝固促進物質として働く可能性が報告されており、脳血栓でも増加することが報告されている。この物質は白血球と内皮細胞の接着を増強することも示唆されており、微小循環障害を増悪させる可能性がある。

#### 3-2-1. 血小板の脳微小血管内皮細胞への粘着・凝集

著者らは、ビデオ強化型顕微鏡および*in vitro*の灌流装置を用いヒト培養脳微小血管内皮細胞やヒト臍帯静脈内皮細胞と血小板の粘着・凝集の様子を観察してきた<sup>4)</sup>。ヒト培養脳微小血管内皮細胞をあらかじめトロンビンにて刺激し、その後、多血小板血漿にて血管内皮細胞上を灌流すると内皮細胞自体に血小板が粘着・凝集する(図2, 3)。

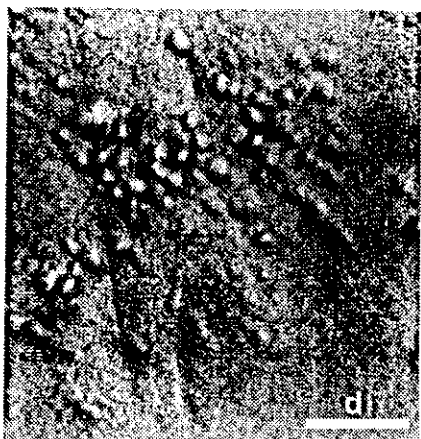


図 2 トロンビンにて活性化された血小板が直接に培養血管内皮細胞に粘着している。スケールは10  $\mu\text{m}$ 。

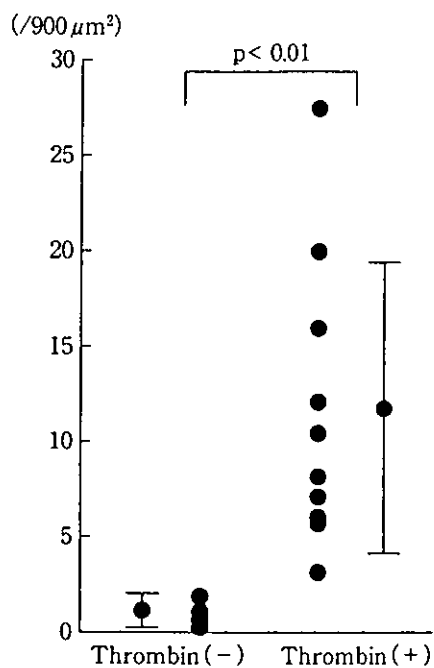


図 3 トロンビンにて活性化された血小板は、未処理の血小板に比較して統計的に有意に培養血管内皮細胞に粘着する。900 $\mu\text{m}^2$ を一視野として各プレートで100視野について平均粘着血小板数をカウントした。

さらに血管内皮のすぐ上にはフィブリンが形成され血小板と網の目構造を作り微小循環障害を悪化させることを観察している。このような現象は、トロンビンにてあらかじめ内皮細胞を前処置しなくても、血小板をADPやTXA<sub>2</sub>にて刺激し内皮

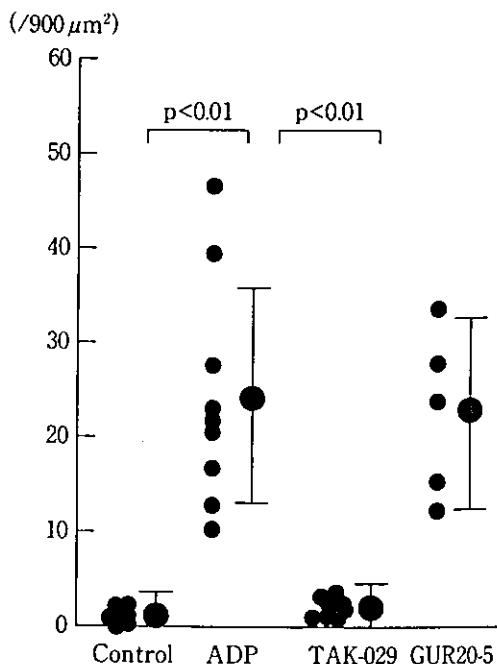


図 4 ヒト血小板はADPにより活性化されるとヒト脳微小血管内皮に直接粘着する。この粘着は血小板膜上の糖蛋白IIb/IIIaに対する阻害薬TAK-029によって有意に抑制されるが、糖蛋白Ibの接着を阻害する特異的抗体GUR20-5によって抑制されない。

細胞上を低流速で灌流させても生じる。こうしたことから、脳虚血時に血小板活性化、凝固系の活性化が生じた場合に、虚血部位とくにペナンプラでは血管内皮細胞が血栓形成性となり、内皮細胞が形態学的に剥離され内皮下組織が露出しなくても血流低下とあいまって内皮細胞への血小板の粘着・凝集が起こり、さらに血管内にフィブリンが産生され二次血栓が生じ微小循環障害をきたすことが示唆される。

この分子生物学的機序として、血小板上の糖タンパク GPIIb/IIIa ( $\alpha$  IIb  $\beta$  3, CD41CD61) の関与が示唆されている (図 4)。棚橋らはADPにより刺激されたヒト血小板が培養ヒト脳微小血管内皮細胞に直接粘着すること、この反応がGPIIb/IIIaに対する拮抗薬にて抑制されるが、GPIb  $\alpha$  に対する拮抗作用を有する抗体では阻害されないことを報告した (図 5)<sup>6)</sup>。さらに血小板膜上の糖タンパク GPIIb/IIIa と内皮細胞を架橋する分子構造としてはフィブリノーゲン、von Willebrand 因子、fibronectin、vitronectin、ICAM-1などが挙げられる。フィブリノーゲンは

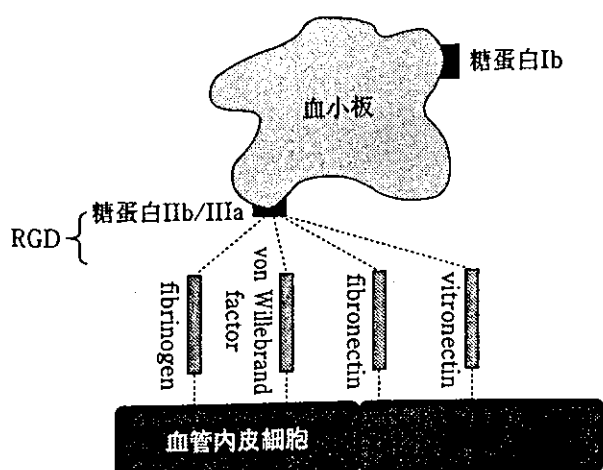


図5 血小板の血管内皮細胞接着の機序。血小板膜上の糖蛋白IIb/IIIaがRGD構造を介して仲介因子であるfibrinogen, von Willebrand因子(モノマー, ポリマー), fibronectin, vitronectinと結合する。これらの仲介因子は血管内皮上に固定されている必要がある。

血小板の凝集に不可欠であることが知られており、その構造として $\alpha$ -chainの2つのR-G-D構造(Arg-Gly-Asp)および $\gamma$ -chainのC末構造が重要とされている。すなわちR-G-Dモチーフを有するペプチド鎖により、フィブリノーゲンと血小板との結合が阻害され、その結果血小板の凝集反応が低下することが以前から知られていた。著者らは、R-G-Dモチーフを有するペプチド鎖により、ADPにより刺激されたヒト血小板が培養ヒト脳微小血管内皮細胞に直接粘着することが抑制されることを報告している(2002年、脳循環代謝学会)。以上の結果より、血小板の血管内皮細胞への粘着の機序として、血小板膜上の糖蛋白IIb/IIIaがRGD構造を介してフィブリノーゲンと接着することが重要と考えられる。

### 3-3. 白血球と脳微小循環

脳虚血と白血球の関係も確立されつつある。脳に虚血が起ると、内皮細胞上に白血球接着分子としてP-selectin, ICAM-1, E-selectinが時間的にこの順番で発現すると同時に、白血球も活性化されて偽足(pseudopodia)を出して形も扁平化する。同時に細胞内顆粒の動きが激しくなり細胞表面に接着分子を表出する。その結果、白血球の内皮上でのrollingや内皮への接着、内皮下組織への遊走transmigrationが起きる。白血球は赤血球

よりも大きく、球形であるため変形しにくい。したがって白血球が毛細血管を通過する場合は生理的状态でもゆっくりでしばしば一時的に血流が停止する。虚血時には白血球と内皮の粘着によりこれが正常な血流を妨げるまでになる(毛細血管閉塞capillary plugging)。また、活性化された多核白血球から蛋白融解酵素、活性酸素種、フォスホリパーゼ産物(ロイコトリエンやプロスタグランジン)が放出される。単球は、脳虚血時には血管周囲に遊走transmigrationしTNF- $\alpha$ やIL-1 $\beta$ といったサイトカインを放出すると同時に、inducible NOS(nitric oxide synthase)を発現しnitric oxide(NO)を産生して組織障害性に働く。最近、血液中のplatelet activating factor(PAF)が脳の微小血管において白血球と内皮の相互作用を促進することがトピックスとして報告されている<sup>7)</sup>。

### 3-4. 脳微小循環における血液ずり応力の意義

血液は粘性を持つ流体であるため、血管中心から周囲に行くほど血流速度が低下していることが知られている。この中心からの距離の増加と血流速度の低下の勾配がずり応力となる。微小循環に対する影響としては、高ずり応力下と低ずり応力下とは血小板凝集の機序が違うことが知られているほか、ずり応力自身が血管壁に伝えられて、内皮を介してあるいは介さずに動脈・小動脈を拡張/収縮することが最近報告されている<sup>8)</sup>。

### 3-5. 脳血管内皮細胞およびその反応性

さまざまなメディエーターの影響により血管内皮は劇的に変化し、積極的に血栓形成性で炎症誘発性へと変貌する。この変化を起こす機序としては、白血球に対する接着因子の発現、interleukin-1(IL-1), PAF, factor VIII/von Willebrand factor, TXA<sub>2</sub>, rapid inhibitor of t-PA(PAI-1), superoxide anionおよび3種のendothelin(ET-1, ET-2, T-3)の産生と放出が含まれる。

加齢、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症などの脳梗塞の危険因子は、血管内腔側の内皮の性質を変えることで脳卒中の危険を高めていることが示唆される。他の臓器と同様に中枢神経系においても、毛細血管後の小静脈(postcapillary

venule) の血管内皮が刺激され多核白血球や単球の接着因子が発現する。単球は血管周囲へ遊走 transmigration し、そこで TNF- $\alpha$  や IL-1 $\beta$  といったサイトカインを繰り返し放出して血管内皮を刺激する。これらのサイトカインにより血管内腔表面の内皮は血栓形成性に変わることが知られている (Shwartzman reaction paradigm)。すなわち TNF- $\alpha$  や IL-1 に曝露することで脳内血管は“準備段階”となり、その後“誘発性”の刺激に曝露される。“誘発性”の刺激は、準備段階を引き起こす刺激から 18-24 時間後がもっとも効果的とされる。誘発性の刺激には全身性に凝固系や補体系を活性化するさまざまな刺激が含まれる。この機序は脳梗塞の発症や重症度に関与すると考えられる。

接着因子だけでなく、内皮細胞上の glyocalyx も微小血管の血流抵抗性を高め微小循環に影響を与えるという報告が最近ある<sup>9)</sup>。

#### 4. 脳血液関門 (Blood-Brain Barrier)

脳毛細血管のユニークな特徴のひとつに、溶解物質の脳内移行制限および脳と血漿間での物質の移動の制御があげられる。この機序としては tight junctions あるいは zonulae occludentes が最重視されているが、これは二つの隣接する内皮細胞の細胞膜同士あるいは毛細血管でみられるように内皮細胞の細胞膜とそれ自身のもう一端の細胞膜同士を融合させることにより形成される。また脳の微小血管では相対的に pinocyte が少なく、これも脳血液関門の形成を高めている。

ヒトにおける定量的な脳血流の測定には、 $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$  を核種として用いた PET (positron emission tomography) が広く用いられているが、脳血液関門は水の拡散に対しても完全な拡散性 (freely diffusible) を呈してはいない。そのため、 $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$  を核種とした測定法では高血流領域 (70 ml/100g min 以上) において血流量を実際より低く評価してしまうことが知られており、 $[^{15}\text{O}]\text{butanol}$  などの拡散性のより完全な核種での血流評価が行われることもあるが、基礎データが不足している。

すでに 40 年前に赤血球膜を用いた研究により、細胞膜を通しての水の拡散は、純粋な脂質二重層

を介しての単純拡散とはことなり高エネルギーを要さないことが知られていた。すなわち水の穴 water pore が想定されていたが、その分子は 1990 年台になって発見され、aquaporin と名づけられた。脈絡叢の上皮細胞には aquaporin 4 (AQP4) が存在する。一方アストロサイトや上皮細胞には AQP4, AQP5 および AQP9 が存在し、特にアストロサイトの脳血管に接する end-foot には AQP4 が存在する。AQP4 と AQP9 は生理的状态での水・イオンのホメオスターシスに関与すること、脳浮腫の形成には AQP4 が関係するという報告がある<sup>10)</sup>。

脳虚血が起きると、tight junction が緩むため液体および 360 kDa にまでいたる血漿成分 (たとえばフィブリノーゲン) の脳内移行が起こる。これに加えて、血管内皮やアストロサイトという脳微小循環を構成する細胞の integrin 受容体の発現が低下する。こうした結果、脳の血管透過性が亢進し vasogenic brain edema が形成される。このときの血管透過性の亢進に vascular endothelial growth factor (VEGF) が関与すると最近報告されている<sup>11)</sup>。

基底膜 basal lamina は血管内皮に隣接しており、もうひとつの血液成分の脳内移行の障壁となることが最近報告されている<sup>12)</sup>。基底膜は、細胞外基質 extracellular matrix である laminin, fibronectin および collagen IV などからできている。基底膜は赤血球の血管外漏出の障壁となっていることが示唆され、脳虚血の際の出血の部位では基底膜が著しく減少していることが報告されている。

#### 5. 脳循環と一酸化窒素 (NO)

脳の微小循環において一酸化窒素 (NO) が果たす役割は重要であることは論を待たないが、その産生部位、作用部位、働きは複雑であり時に相反するようでもあることが確立されつつある。まず産生部位だが、ニューロンはカルシウム依存性に活性化される neuronal NOS (nNOS or NOS1) を有し、これは constitutive に発現している。一方、アストロサイト、ミクログリア、オリゴデンドログリアの膠細胞は LPS などで刺激されると、カルシウムに依存しない inducible NOS (iNOS or