

障害とは異なった対処が必要となり，本号の他稿を参照していただきたい。

文 献

- 1) National Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad hoc Committee : Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 21 : 637-676, 1990
- 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) Adams Jr HP, Adams RJ, Brøtt T, et al : Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke : a scientific statement from the stroke council of the American Stroke Association. *Stroke* 34 : 1056-1083, 2003
- 4) 神谷達司 : a. 内科的治療. C. 治療. 13 脳出血. 脳血管障害のすべて. *神経内科* 58 : 428-433, 2003
- 5) International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST) : A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,345 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 349 : 1569-1581, 1997
- 6) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group : CAST : Randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 349 : 1641-1649, 1997
- 7) Antithrombotic Trialists' Collaboration : Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 324 : 71-86, 2002
- 8) Gotoh F, Tohgi H, Hirai D, et al : Cilostazol stroke prevention study : A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 9 : 147-157, 2000
- 9) Yamaguchi T, for Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group : Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. A multicenter prospective randomized trial. *Stroke* 31 : 817-821, 2000
- 10) PROGRESS Collaborative Groups : Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 358 : 1033-1041, 2001
- 11) Fan YH, Zhang L, Lam WWM, et al : Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 34 : 2459-2462, 2003

* * *

「アポリポ蛋白Eと脳血管障害」

まつもと まさやす

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学
教授

同、翠清会梶川病院神経内科

高橋 哲也

〈略歴〉

1976年 大阪大学医学部 卒業
1982年 大阪大学大学院医学研究科 修了
1984~86年 米国メイヨークリニック留学 (神経内科学教室; 2年4カ月)
1986年 大阪大学助手 医学部第一内科
1997年 同講師 第一内科 (神経内科併任)
1999年 同大学院助教授 医学系研究科病態情報内科
(神経機能医学併任)
2002年 広島大学大学院教授 病態探究医科学講座脳神経内科 (第三内科)
2003年 広島大学医学部附属病院臨床試験部長を兼任
〈研究テーマ〉脳血管障害の病態究明と新たな診断・治療法の確立 (基礎的には脳虚血に対する細胞応答現象の究明, 臨床的には脳神経超音波法や各種脳神経画像診断法の臨床応用に関する研究)

【キーワード: apoE、動脈硬化抑制、脳保護、遺伝子多型、脳梗塞】

● はじめに

疎水性の脂質は血中では数種のアポプロテインと結合してリポプロテインとして存在している。アポリポプロテインE (以下apoEと略す) は、カイロミクロン、VLDLレムナントやHDLの構成成分となる蛋白質で、299個のアミノ酸のうち112番目と158番目の2カ所のアミノ酸残基それぞれがシステインまたはアルギニンのいずれであるかによってE2($\epsilon 2$)、E3($\epsilon 3$)、E4($\epsilon 4$)の3つの主要なisoformにわけられる (括弧内は対応するアレルを示す)。主に肝臓で合成されるが、中枢神経においてはアストロサイトなどにより分泌されるapoEも機能している。apoEノックアウトマウスはアテローム性動脈硬化のモデル動物として広く用いられており^{1,2)}、実験的にはapoEの動脈硬化抑制作用や脳に対する保護作用に関する知見が明らかになりつつある。一方Utermannらは遺伝子型がE2のホモであるⅢ型家族性高脂血症では、脳卒中の発症が若年化することを報告し、apoEの遺伝子多型が脳梗塞の危険因子となりうることを示唆された³⁾。本稿ではapoEの機能と脳梗塞との関連についてのこれまでの知見について概説する。

● apoEの動脈硬化抑制作用

apoEはいくつかの機序によって動脈硬化の進行を

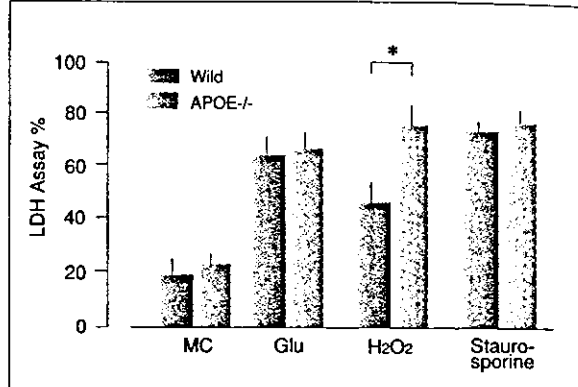
抑制する作用を有することが示されている。その一つとしてコレステロール逆転送によるプラーク退縮作用⁴⁾がある。すなわち、動脈硬化部位に蓄積が認められているapoEはマクロファージ由来と考えられているが、apoEはマクロファージ内の過剰なコレステロールを血中に戻してプラークを退縮させる方向に働く。さらにマクロファージから分泌されるapoEは、単球の動員を促進する要因となるVCAM-1の発現を減少させることにより血管壁における炎症の初期反応に影響を及ぼして、動脈硬化を抑制している可能性も考えられる⁵⁾。またapoEはPTCA後の再狭窄、血管の動脈硬化共通の原因となる、PDGFならびに酸化LDLによる血管内皮平滑筋の遊走、増殖を抑制する。この作用はPDGFの受容体への結合を抑制することによるものではなく、apoEの受容体のひとつであるLPR (low density lipoprotein receptor-related protein)を介した作用であることが推測されている⁶⁾。抗酸化作用を有するビタミンEの投与によりapoEノックアウトマウスの動脈硬化が抑制されることが示され、このことはapoEによる動脈硬化の抑制作用の一部が抗酸化作用を介したものであることを示唆している。動脈硬化に対する作用の他に、血小板に対する凝集抑制性作用も報告されている。この血小板凝集抑制性能とapoEによって上昇する血小板内のcGMPの濃度の間には相関

が認められた。apoEの効果はNitric oxide (NO) 合成阻害剤により消失すること、血小板にapoEを作用させると、NOとともにアルギニンから生成するシトルリンがコントロールの約4倍に増加することから、apoEがNO産生を介して、グアニル酸シクラーゼを活性化しcGMPを増加させることによって血小板凝集を抑制していると考えられる⁷⁾。

● apoEの脳保護作用

末梢神経組織の傷害時にはapoEの分泌が著明に増加することが観察され、その生理的意義は脂質の再利用による神経突起伸長作用と関連するものと考えられている⁸⁾。中枢神経においても、虚血時にグリアおよび神経細胞によるapoEの産生が亢進し、脳梗塞巣ならびにその周辺においてapoEが増加する。過酸化水素は神経系の培養細胞のapoE産生を経時的に増加させることから、虚血によって発生するフリーラジカルに対する反応を反映しているものと考えられる⁹⁾。実際にMiyataとSmithは、培養細胞を用いて過酸化水素による細胞毒性に対するapoEの保護作用を示し、その効果はE4が最も強く、E2が最も弱いと報告した。彼らはまた前項で述べたと同様、apoEの保護作用が抗酸化作用によることを明らかにした。その機序として、apoEはフリーラジカル産生を触媒するFeなどの金属イオンと結合して、過酸化水素からのOH・の生成を抑制しているものと考察している¹⁰⁾。HorsburghらはapoEノックアウトマウスの側脳室にヒト由来のapoEを持続注入すると、虚血後の尾状核と海馬での細胞障害が半減すること、組織における脂質の酸化が減少することを示し、やはりapoEの抗酸化作用を介して神経に対して保護的に働いていることを裏付けた¹¹⁾。虚血時の神経細胞死に関してはグルタミン酸毒性やアポトーシスの関与も指摘されていることから、著者らはapoEノックアウトマウス由来の初代培養神経細胞にグルタミン酸、過酸化水素、ならびにアポトーシス惹起物質であるスタウロスポリンを作用させ、神経細胞死を野生型の細胞と比較することによりapoEの神経保護作用の機序を検討した。この研究

図 LDH活性による細胞の耐性の検討 (文献12より引用)



apoEノックアウトマウス由来の初代培養神経細胞は過酸化水素に対して脆弱性を示す。(MC; 培養液の交換のみ Glu; グルタミン酸)

ではグルタミン酸、スタウロスポリンでは両者の細胞死に差はみられなかったが、apoEを発現していない細胞は過酸化水素を作用させたときのみ細胞死の増加がみられた¹²⁾ (図)。このようにapoEの抗酸化作用については、すでに多角的な検証が行われている。一方AonoらはapoEの部分ペプチドを合成しこれがグルタミン酸毒性による神経細胞死を抑制したと報告したが、全長についてはその効果が弱く、否定的な見解が多い¹³⁾。

● apoE遺伝子多型と脳梗塞

これまで述べてきたように、apoEが多様な機能により虚血に対して保護的に作用することが明らかにされ、一部の効果についてはisoformにより差があることが示唆されている。従って特定のapoE遺伝子多型が頸動脈の動脈硬化や脳血管障害の発症と関係することが予想される。頸動脈の動脈硬化に関しては、オーストラリアのグループ (Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study) はLDLコレステロールの値と関係なく、ε3のアレル数と頸動脈のプラークの間に相関があること、女性ではε2/ε3の遺伝子多型の方がε3/ε3よりプラーク形成の頻度が低いことを示した。同グループはapoEの遺伝子多型と頸動脈内膜中膜複合体 (IMT) の肥厚とに相関がないと報告しているが、両者の関係については多くの研究で結果

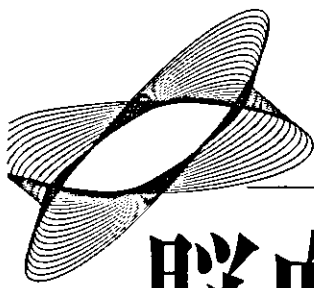
の相違がみられる¹⁴⁾。Rotterdam研究では $\epsilon 2/\epsilon 3$ の遺伝子多型は $\epsilon 3/\epsilon 3$ に比してIMTが薄く、プラークの数も少ないと報告されている。この研究では $\epsilon 4/\epsilon 4$ はやや動脈硬化が強い傾向が見られたが有意ではなかった¹⁵⁾。脳血管障害の発症との関係についても $\epsilon 4$ の頻度が高い傾向にあることがいくつかの研究で示されているものの有意なものではなかった。MaCarronらは926例の脳梗塞あるいは一過性脳虚血発作の患者と年齢と性別を一致させた890例のコントロールを対象としたメタアナリシスで、患者群において有意に $\epsilon 4$ のアレル頻度が高いことを示した¹⁶⁾。また $\epsilon 4$ アレルを有する群で、病型にかかわらず再発の危険性が高いことが韓国から報告された¹⁷⁾。逆に $\epsilon 2$ を有する場合70から79歳での脳梗塞の発症が低いとされる¹⁸⁾。apoEのisoformと脳血管障害の関連については、いまだコンセンサスが得られておらず、これはapoEの遺伝子多型が危険因子としての関与が小さいことによるものと考えられる。

● おわりに

脳血管障害の危険因子としてのapoEのisoformの寄与は高くはないものの、虚血に対するapoEそのものの保護作用は繰り返し示されており、その機序を明らかにすることは脳血管障害の治療法あるいは予防法を模索する上で新たな手がかりになることが期待される。

● 文献

- 1) Plump AS, Smith JD, Hayek T, Aalto-Setälä K, Walsh A, Verstuyft JG, Rubin EM, Breslow JL. Severe hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein-E-deficient mice created by homologous recombination in ES cells. *Cell*. 1992;71:343-353.
- 2) Zhang SH, Reddick RL, Piedrahita JA, Maeda N. Spontaneous hypercholesterolemia and arterial lesions in mice lacking apolipoprotein E. *Science*. 1992;258:468-471.
- 3) Utermann G, Jaeschke M, Menzel J. Familial hyperlipoproteinemia type III deficiency of a specific apolipoprotein (Apo E3) in very low density lipoproteins. *FEBS*. 1975;56:352-355.
- 4) Huang Y, von Eckardstein A, Wu S, Maeda N, Assmann G. A plasma lipoprotein containing only apolipoprotein E and with gamma mobility on electrophoresis releases cholesterol from cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994; 91:1834-1838.
- 5) Stannard AK, Riddell DR, Sacre SM, Tagalakakis AD, Langer C, von Eckardstein A, Cullen P, Athanassopoulos T, Dickson G, Owen JS. Cell-derived apolipoprotein E (ApoE) particles inhibit vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) expression in human endothelial cells. *J Biol Chem*. 2001;276:46011-46016.
- 6) Ishigami M, Swertfeger DK, Granholm NA, Hui DY. Apolipoprotein E inhibits platelet-derived growth factor-induced vascular smooth muscle cell migration and proliferation by suppressing signal transduction and preventing cell entry to G1 phase. *J Biol Chem*. 1998;273:20156-20161.
- 7) Riddell DR, Graham A, Owen JS. Apolipoprotein E inhibits platelet aggregation through the L-arginine:nitric oxide pathway. Implications for vascular disease. *J Biol Chem*. 1997; 272: 89-95.
- 8) Snipes GJ, McGuire CB, Norden JJ, Freeman JA. Nerve injury stimulates the secretion of apolipoprotein E by nonneuronal cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83:1130-1134.
- 9) Aoki K, Uchihara T, Sanjo N, Nakamura A, Ikeda K, Tsuchiya K, Wakayama Y. Increased expression of neuronal apolipoprotein E in human brain with cerebral infarction. *Stroke*. 2003; 34:875-880.
- 10) Miyata M, Smith JD. Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides. *Nat Genet*. 1996;14:55-61.
- 11) Horsburgh K, McCulloch J, Nilsen M, McCracken E, Large C, Roses AD, Nicoll JA. Intraventricular infusion of apolipoprotein E ameliorates acute neuronal damage after global cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000;20:458-462.
- 12) Kitagawa K, Matsumoto M, Kuwabara K, Takasawa K, Tanaka S, Sasaki T, Matsushita K, Ohtsuki T, Yanagihara T, Hori M. Protective effect of apolipoprotein E against ischemic neuronal injury is mediated through antioxidant action. *J Neurosci Res*. 2002;68:226-232.
- 13) Aono M, Bennett ER, Kim KS, Lynch JR, Myers J, Pearlstein RD, Warner DS, Laskowitz DT. Protective effect of apolipoprotein E-mimetic peptides on N-methyl-D-aspartate excitotoxicity in primary rat neuronal-glial cell cultures. *Neuroscience*. 2003;116:437-445.
- 14) Beilby JP, Hunt CC, Palmer LJ, Chapman CM, Burley JP, McQuillan BM, Thompson PL, Hung J; Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study. Apolipoprotein E gene polymorphisms are associated with carotid plaque formation but not with intima-media wall thickening: results from the Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS). *Stroke*. 2003;34:869-874.
- 15) Sliotoer AJ, Bots ML, Havekes LM, del Sol AI, Cruys M, Grobbee DE, Hofman A, Van Broeckhoven C, Witteman JC, van Duijn CM. Apolipoprotein E and carotid artery atherosclerosis: the Rotterdam study. *Stroke*. 2001;32:1947-1952.
- 16) McCarron MO, Delong D, Alberts MJ. Apolipoprotein E genotype as a risk factor for ischemic cerebrovascular disease: a meta-analysis. *Neurology* 1999;53:1308-1311.
- 17) Kim JS, Han SR, Chung SW, Kim BS, Lee KS, Kim YI, Yang DW, Kim KS, Kim JW. The apolipoprotein E epsilon4 haplotype is an important predictor for recurrence in ischemic cerebrovascular disease. *J Neurol Sci*. 2003;206:31-37.
- 18) Ferrucci L, Guralnik JM, Pahor M, et al. Apolipoprotein E $\epsilon 2$ allele and risk of stroke in the older population. *Stroke* 1997; 28:2410-2416.



脳血管障害を伴う 高血圧症

広島大学大学院 病態探究医科学脳神経内科
教授 松本 昌泰 Masayasu Matsumoto

はじめに

高血圧が脳血管障害の最大の危険因子であり、その是正により有効な発症予防効果が得られることは各種の降圧薬を用いた多くの臨床試験により実証されてきた。しかしながら、脳血管障害発症例での高血圧状態をどのようにコントロールするべきかについては、十分なエビデンスのないままに議論がなされてきた面が強く、日本高血圧学会の治療ガイドライン(JSH2000)においても、前向きの無作為化臨床試験(RCT)により検討されたエビデンスが皆無であることが問題となっていた。特に我が国では、高血圧性臓器障害に占める脳血管障害の頻度が高く、人口構造の高齢化の進行と相まって、脳血管障害を合併する高血圧患者を診察する機会は今後ますます多くなるものと懸念される。

その意味で、文字どおり脳血管障害合併高血圧患者を対象に、降圧療法の再発予防効果を検討した初めての本格的な大規模臨床試験であるPROGRESS(Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study)試験¹⁾の結果が、2001年の欧州高血圧学会を皮切りに発表されたのは画期的な出来事であった。その後発表された欧米の高血圧や脳卒中治療に関するガイドラインでは、本試験の結果が大幅に取り上げられており、脳血管障害慢性期の降圧治療はポストPROGRESS時代ともいえる新たな時代に突入したといっても過言ではない。

一方、高齢高血圧患者では無症候性脳血管障害を高率に合併することが知られており、無症候性脳血管障害を合併する高血圧患者の降圧療法のあり方も

極めて重要な課題といえる。また、超急性期における脳梗塞の血栓溶解療法が欧米を中心に定着した医療になるにつれ、急性期における降圧療法のあり方も臨床的に解決されるべき課題として浮上しつつある。

本稿では、上記のような脳血管障害合併高血圧例での降圧療法をめぐる状況変化を踏まえ、実地医家が診察する機会の多い脳血管障害慢性期や無症候期における降圧療法を中心にまとめる。

脳血管障害慢性期における降圧療法

脳血管障害を既往に有する症例は有さない例に比し、はるかに高率に脳卒中を発症することが知られており、脳卒中の最大の危険因子である高血圧をいかにコントロールするかは慢性期の脳卒中患者の治療上極めて重要な問題である。したがって、これまでもこの問題について幾つかの研究結果が報告されているが、その結果は必ずしも一致していなかった。

これには、心血管イベントの発症予防効果を検討した欧米の各種臨床介入試験では、脳出血と脳梗塞の区別などの脳卒中の病型分類すら十分になされてこなかったことがかかわっているものと思われる。また、脳梗塞の場合も臨床病型による脳卒中発症率や同じ臨床病型での再発率が大きく異なることも知られており、降圧の意義も病型ごとに異なるものと予想される。

事実、Irieらは脳卒中後の血圧と再発率との関係には、病型による違いが顕著であることを報告し²⁾、脳梗塞の再発と拡張期血圧の間には、脳出血例には

また、興味深いことに、脳卒中再発例における痴呆・高度の認知機能障害(図2)、ADL障害や要介護状態の発現頻度も有意に抑えられることが示されている³⁾。

更に、虚血性脳卒中中の3つの臨床病型であるラクナ梗塞、心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞についても検討されており、どの臨床病型の脳梗塞例についてもそれぞれ23%、23%、39%の再発抑制傾向にあり、アテローム血栓性脳梗塞については推計学的にも有意な抑制が得られることが明らかとされている⁴⁾。

以上の結果は、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エントリー時の血圧値である147/86mmHgから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%もの更なる再発抑制効果が得られることを実証し、慢性期の脳卒中患者における降圧の重要性を示している。したがって、脳血管障害慢性期の最終降圧目標は、脳循環不全の症状に留意した緩徐な降圧を心がけながら、少なくとも140/90mmHg未満にコントロールすることが妥当と思われる。

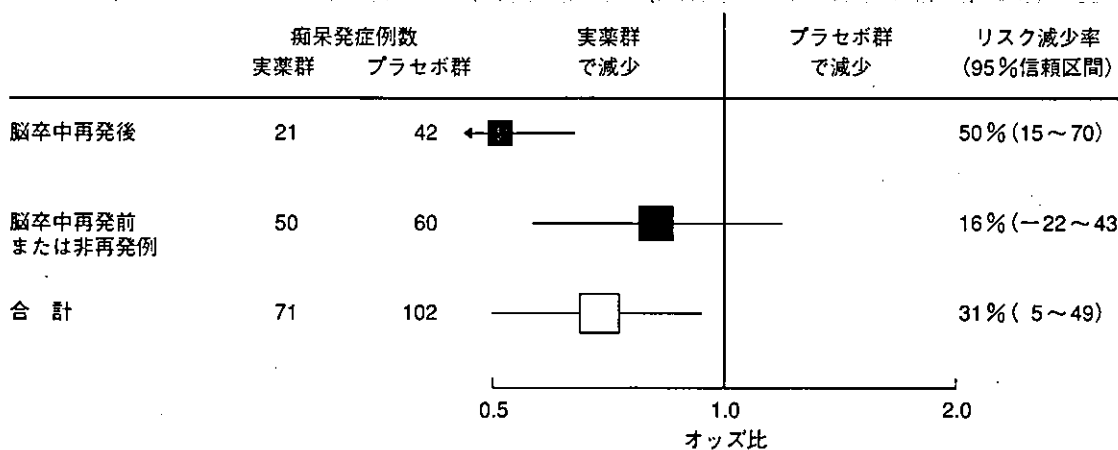
また、降圧薬としては、PROGRESS試験により有用性が示されたACE阻害薬および少量の降圧利尿薬に加え、脳卒中や痴呆症の発症予防において顕著な有効性が示唆されているARBや、長時間作用型のCa拮抗薬が有用と思われる。

無症候性脳血管障害合併例の降圧療法

無症候性脳血管障害は、CT、MRIなどの画像診断技術の進歩により、高頻度に診断されるようになった病態であり、その診断には1997年に発表された無症候性脳血管障害の診断基準⁵⁾が用いられている。

無症候性脳血管障害には画像診断により、脳実質病変または脳血管病変を認めるものが区別されているが、高血圧との関連で最も注目を集めているのが、前者の大部分を占める無症候性脳梗塞である。無症候性脳梗塞のほとんどはラクナ梗塞と同様の小梗塞であり、高血圧や加齢が最大の危険因子となる小血管病(small vessel disease)と考えられている。事実、小林らの脳ドック受診例での検討では、70歳以上の高血圧既往例ではその50%余りに無症候性脳梗塞が見いだされることが報告されている(図3)⁶⁾。

図2. PROGRESS試験開始時に認知機能障害を認めなかった患者の痴呆発症リスク³⁾



(19th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, 2002)

また、その存在や進展は脳卒中発症や認知機能低下および痴呆症発症の独立した危険因子となることが、本邦ならびに欧州の研究により確定しており³⁾、本病態への対応は今後の高血圧診療においても極めて重要と思われる。特に、無症候性脳梗塞を半数以上の例に合併していることが想定される70歳以上の高齢高血圧患者を対象としたSCOPE試験⁷⁾により、ARBのカンデサルタンでは脳卒中の発症や認知機能の低下が有意に抑制される結果が示されたことは、無症候性脳梗塞を合併する高血圧患者の降圧療法のあり方を考えるうえでも大いに参考になるものと思われる。

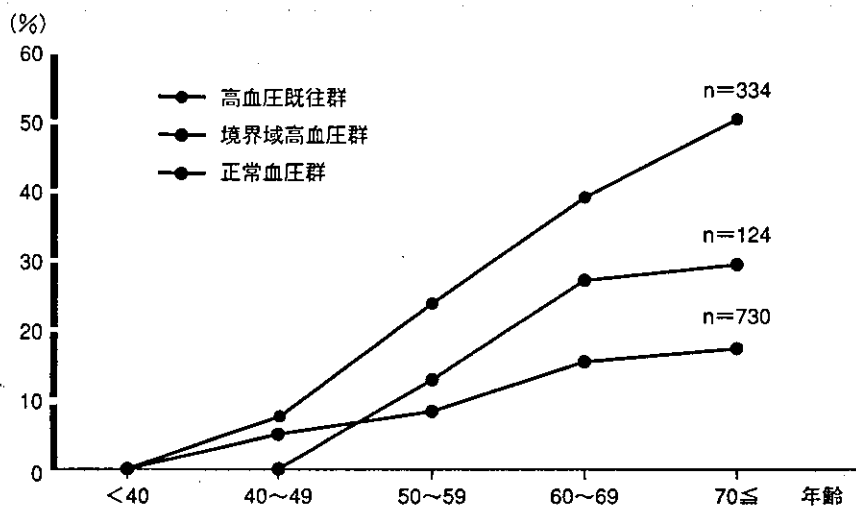
ただし、無症候性脳梗塞にも、心原性脳梗塞やアテローム血栓性脳梗塞と同様な病態と考えられる症例もまれならず報告されており、そのコントロールに際しては、症候性脳梗塞と同様にその発症要因を

できるだけ究明して対処することが望ましい。また、原則的に無症候性脳血管障害を合併する高血圧患者の降圧療法における目標血圧値や有用な降圧薬は、脳血管障害慢性期のそれに準ずるものと想定される。

おわりに

以上のごとく、PROGRESS試験の発表は、脳血管障害慢性期や無症候期の降圧治療のあり方を大きく変革させる契機となった。一方、最近公表されたACCESS研究⁸⁾では、脳梗塞発症後72時間以内から1週間のカンデサルタンによる降圧治療の有無が、その後の心血管イベントの発症を大きく左右すると衝撃的な結果が示されており、急性期脳卒中患者における血圧コントロールのあり方も、今後大きく変貌することが予測される。

図3. 高血圧既往の有無でみた無症候性脳梗塞の年代別頻度⁶⁾



- 文献
- 1) PROGRESS Collaborative Group : Lancet 2001 ; 358 (9287) : 1033-1041.
 - 2) Irie K, et al. : Stroke 1993 ; 24 (12) : 1844-1849.
 - 3) 松本昌泰 : 日本臨床 2004 ; 62 (1) : 142-152.
 - 4) Chapman N, et al. : Stroke 2004 ; 35 (1) : 116-121.
 - 5) 澤田 徹 : 無症候性脳血管障害とは—その定義と診断基準— 日内会誌 1997 ; 86 : 725-732.
 - 6) 小林祥泰ほか(編) : 変貌する脳卒中—メディカルレビュー社 1998.
 - 7) Lithell H, et al. : J Hypertens 2003 ; 21 (5) : 875-886.
 - 8) Schrader J, et al. : Stroke 2003 ; 34 (7) : 1699-1703.

特集 脳梗塞—病態診断と治療の進歩

特集によせて

広島大学大学院医歯薬学総合研究科

創生医科学専攻病態探究医科学講座脳神経内科学教授

松本 昌泰

(Matsumoto, Masayasu)

人口構造の高齢化の急速な進行にともない、「寝たきり」や「痴呆症」などの高齢者に多発する病態を如何に予知・予防するかは極めて重要な課題となっている。高齢者に多発する脳血管障害はこれらの病態を招来する最大原因であり、なかでも脳血管障害の大半を占め、激増が予測されている脳梗塞に対する対策は保健衛生上の喫緊の課題である。

脳梗塞はその前駆発作である一過性脳虚血発作とともに prothrombotic state を基礎病態とする代表的疾患であり、その病態把握や治療制御において血栓症対策は中心的位置を占める。病的血栓形成の分子機序の究明に基づく各種抗血栓療法は、脳梗塞の病態診断法の進歩と相まって、脳梗塞治療法の革新的変化をもたらした。特に、1976年に米国FDAが脳梗塞超急性期において組織プラスミノゲンアクチベーター(rt-PA)による血栓溶解療法を認可して以来、欧米では脳梗塞を Brain Attack と呼び換え、その超急性期治療が急速に普及しつつある。一方、わが国においては rt-PA による血栓溶解療法こそいまだ認可されていないものの、オザグレールやアルガトロバンなどの独自の抗血栓薬が脳梗塞急性期治療薬として広く使用されている。また、慢性期脳梗塞の抗血栓療法としてシロスタゾールの適応追加が認可され、病期や病態に応じた抗血栓療法の多様な使い分けが可能となってきている。

このたび、本誌の特集「脳梗塞—病態診断と治療の進歩」の企画にあたり、近々認可されると想定される rt-PA による血栓溶解療法の登場をも視野に入れ、超急性期から慢性期および無症候期における抗血栓療法をそれぞれ専門医により解説いただくこととした。また、どの病期においても、脳梗塞発症の原因となる血栓形成部位を同定し、適切な発症・再発予防対策を講じることが肝要であることは言うまでもない。その意味で、末梢静脈、心腔、大動脈、頸動脈系、椎骨脳底動脈系、穿通枝系、脳静脈洞などの心血管系における病的血栓・塞栓症の観点から、臨床病態別の血栓検出法やその制御法の進歩についてまとめていただくこととした。超多忙な中で、著者の要望に応えすばらしい内容の原稿をご執筆いただいた諸氏にこの場を借りて心よりお礼申し上げたい。

1. 病期別の抗血栓療法への進歩

④ 急性期—亜急性期の抗血栓療法

野村 栄一 広島大学病院救急部 *Nomura, Eiichi*
郡山 達男 広島大学大学院脳神経内科学講師 *Kohriyama, Tatsuo*
松本 昌泰 同脳神経内科学教授 *Matsumoto, Masayasu*

論文のポイント

1. 超急性期を過ぎて行いうる脳梗塞の治療として世界で最も広く行われているのはアスピリンの投与であるが、その効力は十分とはいえない。
2. わが国では、アテローム血栓性梗塞にはアルガトロバンが、ラクナ梗塞にはオザグレリナトリウムが使用されることが多い。
3. ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリノイドの脳梗塞急性期の治療としての有効性は確立していない。今後、進行性脳卒中などに対象を絞って検討していく必要がある。
4. 新しい薬剤としては GP IIb/IIIa 受容体拮抗薬の有効性が確立されつつある。また、シロスタゾールの急性期からの投与の有効性についても興味を持たれる。

キーワード

脳梗塞急性期/アスピリン/オザグレリナトリウム/アルガトロバン/ヘパリン/
GP IIb/IIIa 受容体拮抗薬/シロスタゾール

はじめに

脳梗塞の治療は最近急速に進歩し、血栓溶解療法、脳保護薬、抗血小板薬あるいは抗凝固薬による抗血栓療法など治療の選択肢も増えてきている。しかし、理想的な治療法である血栓溶解療法もその適応は発症から3～6時間以内の超急性期に限定されるといったように、発症から時間が経過するとともに治療の選択肢は狭まっていく¹⁾。一般に発症から6時間を超えて14日(あるいは1ヵ月)以内までの期間が急性期-亜急性期に相当

すると考えられるが、この時期に治療を開始せざるをえないケースも決して少なくないため、従来の治療の再評価、新しい治療法の開発は重要な課題である。本稿では、最近発表されたわが国の脳卒中ガイドライン²⁾を中心に、この時期に行われる抗血栓療法について解説するとともに、今後有効性が確立され、使用可能になることが期待される新しい抗血栓療法についても紹介する。

表1 脳卒中中の recommendation grade に関する分類 (脳卒中合同ガイドライン委員会)

推奨のグレード	内容
A	行うよう強く勧められる (少なくとも1つのレベルIの結果)
B	行うよう勧められる (少なくとも1つのレベルIIの結果)
C1	行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない
C2	科学的根拠がないので、勧められない
D	行わないよう勧められる

超急性期を過ぎて行いうる有効な治療—EBMの立場から—

1. アスピリン

現在、血栓溶解療法以外の脳梗塞の治療として世界で最も広く行われているのはアスピリンの投与である。イギリスの Royal College of Physicians あるいはアメリカの American Heart Association のガイドラインではともに最高レベルでその使用が勧告されている。日本の脳卒中ガイドラインでも「アスピリン 160-300 mg/日の経口投与は、発症早期(48時間以内)の脳梗塞患者の治療法として推奨される(グレードA, 推奨グレードについては表1参照)」となっており、血栓溶解療法の適応がない場合(日本では現在保険適応はない)の治療として最初に考慮すべきであると思われる。

これらのガイドラインの勧告レベルを決定するためのエビデンスとなった大規模 study のなかで、International Stroke Trial (IST)³⁾と Chinese Acute Stroke Trial (CAST)⁴⁾は登録された症例も多く特に重要性が高い。ISTでは発症48時間以内の急性期虚血性脳血管障害患者にアスピリン 300 mg を投与し、発症後14日以内の再発が有意に抑制されることが示された。一方 CASTでは発症48時間以内の急性期虚血性脳血管障害患者にアスピリン 160 mg を投与し、4週間後の死亡もしくは非致命的脳卒中の発症がプラセボ投与群に比べ有意に少ないことが示された。また、この2つの大規模 study を併せて解析した検討⁵⁾では、治療期間中の虚血性脳卒中の再発、新たな脳卒中

の発症率または死亡はアスピリン投与により有意に抑制されることが示されている。ただし、アスピリンの転帰改善効果としての number needed to treat (1人の患者に治療効果を認めるために、その治療を何人の患者に行う必要があるかを表した治療効果の指標)は80と決して十分なものではなく、また頭蓋内出血をわずかに増やすこと、あるいは上部消化管出血の合併などの問題にも注意する必要がある⁶⁾。

前述の各国のガイドラインでは、脳梗塞の急性期には速やかにアスピリンを投与することが強く勧告されているが、脳梗塞のすべての臨床病型にアスピリンが効果を発揮するかどうかは十分に検証されていない。脳梗塞の臨床病型の分類には、一般に、NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) により発表された脳血管疾患分類第Ⅲ版の臨床カテゴリーによる分類が用いられ、アテローム血栓性梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞、その他の4型に分類される⁶⁾。このうち、アテローム血栓性梗塞については血小板がその病態に重要な役割を果たしていると考えられ⁷⁾、抗血小板薬のアスピリンは理論的にも非常に有効であると考えられる。一方、心原性脳塞栓症は急性期には血小板の活性化もみられるものの、凝固系の亢進が主体であり⁷⁾抗血小板薬のみで急性期の病態進展あるいは特に再発の抑制効果が十分であるか疑問が残る。実際、前述のISTとCASTを併せた解析では心房細動合併例では、アスピリンとプラセボ群に有意差がみられていない⁵⁾。ラクナ梗塞は、主に高血圧によって引き起こされる直径200 μ m以下の細い穿通枝にみら

れる lipohyalinosis や angionecrosis により血管閉塞を生じる機序のものが多くとされ、血液中の血小板の活性化や凝固系の亢進状態はみられないことが多い⁷⁾。ただし、比較的太い穿通枝に microatheroma を生じることによるもの、穿通枝を分枝する中大脳動脈、脳底動脈といった主幹動脈にアテローム硬化性病変が形成され、穿通枝の入り口を狭窄あるいは閉塞することにより生じるもの、心臓あるいは頸動脈や大動脈弓からの微小塞栓により生じるものといった機序により小梗塞が生じ、ラクナ症候群を呈する場合も少なくなく、このような場合は抗血小板薬が有効である可能性がある⁸⁾。

以上のことから、現時点においてアスピリンの投与については、

- ①アテローム血栓性梗塞あるいは病型分類が不可能な場合は直ちにアスピリンを投与する。
 - ②心原性脳塞栓症の場合は重症度、年齢などを参考に出血性梗塞の危険性が高いと判断した場合は投与を見合わせる。
 - ③ラクナ梗塞の場合は頸動脈超音波検査、MRA などを行い主要血管の動脈硬化を伴っている場合は積極的にアスピリンを投与する
- といった方針で臨むのが適当と考えている。

2. オザグレルナトリウム

わが国では、アスピリン以外にトロンボキサン (TX) A₂ 阻害薬のオザグレルナトリウムが脳血栓、急性期(発症から5日以内に投与開始)に広く用いられており、ガイドラインではグレードBでその使用が推奨されている。特にラクナ梗塞に有効性が高いとされており、現時点ではラクナ梗塞に対しては第1選択としてよいと思われる⁹⁾。

3. アルガトロバン

アルガトロバンは選択的な抗トロンビン薬であり、抗凝固薬に属するが、わが国において発症48時間以内の脳血栓症に対する有効性が確認され、特にアテローム血栓性梗塞を中心に用いられている。ガイドラインではグレードBで心原性

脳塞栓を除く直径1.5cm以上の脳梗塞にその使用が推奨されている。ただし、アルガトロバンは投与開始3日目に保険適応上は用量を減らす必要があることと、主に用いられているアテローム血栓性梗塞は前述のごとく、血小板の活性化が重要な役割を果たしているため、アスピリンなどの抗血小板薬の併用が早期から必要なケースも多いと思われる⁹⁾。

ヘパリンの位置付け

ヘパリンは、進行性脳卒中や心原性脳塞栓症を中心に世界中で広く用いられてきたが、現在まで脳梗塞の治療薬としての有効性に関し確固たるエビデンスは得られていない。したがってわが国のガイドラインでも、脳梗塞の急性期にヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリノイドを使用することは、考慮してもよいが十分な科学的根拠はないとしてグレードC1の推奨にとどまっている。

ヘパリンについて、推奨の根拠となった大規模 study は前述の IST であり³⁾、この study はアスピリンとともに未分画ヘパリンの有効性も検証するデザインとなっていた。この study ではヘパリンの投与(5,000あるいは12,500単位を皮下注)は発症14日以内の脳梗塞の再発を有意に減少させるものの、出血性脳血管障害の発症が有意に増加し、結果としてヘパリンの効果が相殺されるとの結果が示された。低分子ヘパリンについても初期のものを除いて¹⁰⁾多くの study では低分子ヘパリンの投与がプラセボあるいはアスピリンの投与を上回って有効であるとのエビデンスは得られず、高用量になるほど出血性合併症が増える傾向が指摘されている^{11)~14)}。ヘパリノイドについては、その有効性を検討した TOAST study において登録された発症24時間以内の脳梗塞全体ではプラセボに比べ有意差がみられなかった。ただし、層別解析では NINDS のアテローム血栓性梗塞に相当する large-artery atherosclerosis では有意な治療効果が認められており興味深い¹⁵⁾。

以上のことより、ヘパリンによる抗凝固療法については、脳梗塞全体に対し画一的に用いること

表2 ヘパリンの適応となる可能性がある病態

1. 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、壁血栓を有する心筋梗塞例、左房内血栓例)
2. プロテインCまたはS欠損症、APC不応症などの凝固異常症
3. 頭蓋外血管の症候性血管解離
4. 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
クレッセントTIAまたは進行性脳卒中
5. 静脈洞血栓症

は慎むべきであり、心原性脳塞栓症、主要血管の狭窄を有する進行性脳卒中などにターゲットを絞って有効性を検討していく必要があると思われる。心原性脳塞栓症に対しては急性期の再発抑制を狙って投与すると思われるが、ISTでは非弁膜症性心房細動例のヘパリン非投与群の発症14日以内の再発率は4.9%と報告されている³⁾。一方、心原性脳塞栓症で何らかの出血性梗塞を生じる割合はこれよりかなり高い(わが国の脳卒中データベースの集計では心原性脳塞栓症の27.3%¹⁶⁾)ので、急性期の再発を抑制することを主目的に高用量のヘパリンを投与するのはリスクが大きいと思われる。したがって、年齢、重症度などを参考にして出血性梗塞を生じる可能性が低い群を対象に投与を考慮するのが現時点では適当と考える。一方、主要血管の狭窄を有する進行性脳卒中に対しては抗血小板療法と組み合わせて積極的に投与を行うことが有効である可能性があり、今後検討していく必要があると思われる。参考のためThe European Stroke Initiative Committeeが示しているヘパリン治療の適応となる可能性がある病態を表2に示した¹⁷⁾。

新しい抗血栓療法の展開

現時点において急性期脳梗塞、特にアテローム血栓性梗塞に対して抗血栓療法を行うことが有効であることに異論はないと思われる。現在、アスピリンやオザグレールよりもさらに強力な抗血小板薬である血小板の糖蛋白(GP)IIb/IIIa受容体の拮抗薬(abciximab)の臨床試験が進行中である。第

II相臨床試験では発症24時間以内の急性期虚血性脳血管障害の患者に投与され、プラセボに比べ有意に3ヵ月後の転帰が良好な割合が高かった¹⁸⁾。GP IIb/IIIa受容体は特に高ずり応力下では血中のvon Willebrand (vW)因子と結合することにより血小板凝集を引き起こすが、この現象は生体内の病的血栓形成に極めて大きな役割を果たしている。脳梗塞の急性期にはvW因子活性が上昇することが知られており、われわれもそれが急性期から亜急性期にわたり持続することを報告した¹⁹⁾²⁰⁾。GP IIb/IIIa受容体拮抗薬の投与によりvW因子を介する血小板凝集が強力に阻害され、主要血管の狭窄を有するようなアテローム血栓性梗塞の病態進展の抑制効果やペナンプラ領域の微小循環の改善効果が期待される。

また、最近わが国で行われた臨床試験において、シロスタゾールの脳梗塞再発予防効果が確認された²¹⁾。この臨床試験では特にラクナ梗塞群でシロスタゾールの投与により脳梗塞の再発が抑制されることが示された。さらに、出血性合併症はプラセボ群と差がみられなかったことから、脳梗塞、特にラクナ梗塞の急性期からシロスタゾールの投与を開始することが有効であるかどうか興味もたれる。

References

- 1) 野村栄一, 郡山達男, 松本昌泰: 脳梗塞. 脳血管障害の最新医療. 菊池晴彦(監修): 96-100, 先端医療技術研究所, 東京, 2002
- 2) 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 石神重信(編): 脳卒中治療ガイドライン 2003

- 3) International Stroke Trial Collaborative Group : The International Stroke Trial (IST) : a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet* 349 : 1569-1581, 1997
- 4) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST : Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349 : 1641-1649, 1997
- 5) Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al : Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 31 : 1240-1249, 2000.
- 6) Committee Established by the Director of the NINDS : Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 21 : 637-676, 1990.
- 7) Uchiyama S, Yamazaki M, Hara Y, Iwata M : Alterations of platelet, coagulation, and fibrinolysis markers in patients with acute ischemic stroke. *Semin Throm Hemostas* 23 : 535-541, 1997
- 8) 野村栄一, 郡山達男, 松本昌泰 : ラクナ梗塞. *Medicina* 40 : 1180-1182, 2003
- 9) 野村栄一, 日地正典, 梶川 博, 他 : 急性期からのアルガトロバンとアスピリンの併用療法が奏功した進行性脳梗塞の3症例. *新薬と臨床* 50 : 952-960, 2001
- 10) Kay R, Wong KS, Yu YL, et al : Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333 : 1588-1593, 1995
- 11) Chamorro A : Heparin in acute ischemic stroke : the case for a new clinical trial. *Cerebrovasc Dis Suppl* 3 : 16-23, 1999
- 12) Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM : Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation : a double-blind randomised study. HAEST Study Group. *Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. Lancet* 355 : 1205-1210, 2000
- 13) Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, et al : Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin : results of the TOPAS trial. *Therapy of Patients With Acute Stroke (TOPAS) Investigators. Stroke* 32 : 22-29, 2001
- 14) Bath PM, Lindenstrom E, Boysen G, et al : Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST) : a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet* 358 : 702-710, 2001
- 15) The Publication Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Ischemic Stroke Treatment (TOAST) Investigators : Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (Danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke. *JAMA* 279 : 1266-1272, 1998
- 16) 大坪亮一, 峰松一夫, 小林祥泰 : 脳卒中急性期データベースの構築に関する研究班 : 虚血性脳血管障害急性期患者における出血性梗塞とその関連因子. *脳卒中* 23 : 227-233, 2001
- 17) The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee : European stroke initiative recommendations for stroke management - update 2003. *Cerebrovasc Dis* 16 : 311-337, 2003
- 18) The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators : Abciximab in acute ischemic stroke. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. *Stroke* 31 : 601-609, 2000
- 19) Nomura E, Kohriyama T, Kozuka K, et al : Sequential changes in von Willebrand factor and soluble thrombomodulin in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 10 : 257-264, 2001
- 20) 野村栄一, 郡山達男, 小塚和子, 他 : 脳梗塞における血中 von Willebrand 因子活性の変動および抗血小板薬の与える影響についての検討. *脳卒中* 25 : 252-258, 2003
- 21) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, et al : Cilostazol Stroke Prevention Study : A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 9 : 147-157, 2000

トピックス

II. 機序と病態

2. 血管障害

1) 脳血管障害のリスク

松本 昌泰

要 旨

生活習慣の欧米化により、本邦の脳血管障害の臨床病型構成は大きく変化してきており、高血圧が強く関与する脳出血やラクナ梗塞などの小血管病が減少し、metabolic syndromeの関与が大きいアテローム血栓性脳梗塞などの大血管病が増加しつつある。その意味で、metabolic syndromeの臨床的指標となる頸動脈超音波エコー法による動脈硬化の評価やスタチンを用いた大規模臨床試験の意義が注目されている。〔日内会誌 93:662~669, 2004〕

Key words : 一過性脳虚血発作, アテローム血栓性脳梗塞, 大血管病, 頸動脈エコー, スタチン

はじめに

生活習慣の欧米化とともに、糖尿病、高脂血症、肥満症などの有病率が増加し、アテローム性動脈硬化の危険因子として、高血圧を含むmetabolic syndromeが注目を集めている。一方、我が国では従来より心血管イベントに占める脳卒中のウエートが大きい。動脈硬化危険因子としてのmetabolic syndromeの増加は脳血管障害の発症率やその臨床病型などにどのような影響を及ぼしつつあるのだろうか。

本稿では、まずはじめに脳血管の解剖学的特徴を紹介し、脳血管障害の臨床病型と動脈硬化病変の関わりについてまとめ、頸動脈超音波エコー法やMRI、MRAなどの各種臨床計測法の進歩を踏まえて、脳血管障害の臨床におけるmeta-

bolic syndromeなかでもその主要な構成要素の一つである高脂血症の意義を考察する。

1. 脳血管の解剖学的特徴

Metabolic syndromeの脳血管障害との関わりを論ずる上で、脳血管の構造を認識しておくことが肝要である¹⁾。通常、脳血管は大動脈から総頸動脈、内頸動脈、椎骨動脈などの頭蓋外動脈から前、中、後大脳動脈、脳底動脈などの頭蓋内主幹動脈に至る比較的口径の大きな動脈（大血管；large vessel）と、脳主幹動脈から分枝して脳底部より脳実質内に穿通する深部穿通枝や大脳皮質より深部に達する白質髄質枝などの表在穿通枝からなる小口径動脈（小血管；small vessel）に分けられる。

また、総頸動脈や椎骨動脈が冠動脈同様に栄養血管（vasa vasorum）を有する弾性型動脈であるのに対し、内頸動脈、脳底動脈や脳主幹動脈は筋型動脈であり、栄養血管を有さず、中膜

まつもと まさやす：広島大学大学院病態探究医科学
脳神経内科

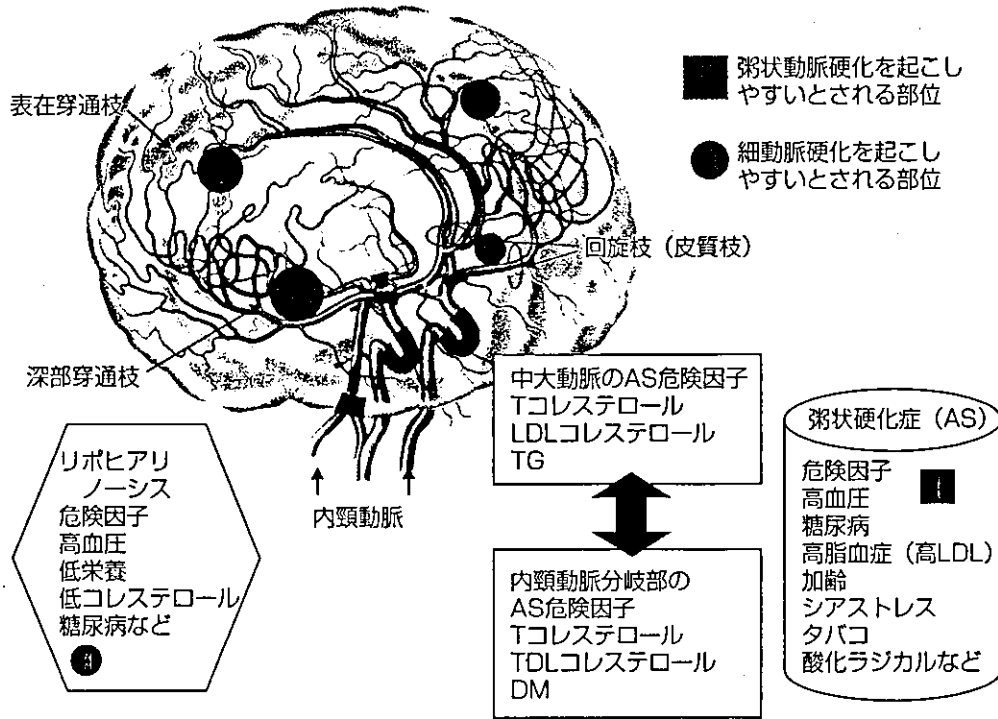


図 1. 脳血管とアテローム動脈硬化および細動脈硬化 (文献 1) より改変).
アテローム動脈硬化ならびに細動脈硬化を来しやすい部位と危険因子

筋層は薄く、冠動脈や腎動脈と比較すると、外膜の発達がきわめて悪い。これらの特徴に加えて、頭蓋内血管には血液・脳関門 (blood-brain barrier: BBB) が一部の特殊な脳領域を除けば、毛細血管に至るまで発達しており、物質の透過を妨げている。

このような、脳血管の解剖学的特徴は栄養血管が炎症の場となる大動脈炎症候群では脳動脈のうち、総頸動脈や椎骨動脈のみが犯される事実とも一致している。また、高血圧、糖尿病などの血管内皮細胞が傷害される病態が無いかぎり、BBBのためにLDLなどの血漿蛋白の血管壁への侵入が起こりにくく、さらに外膜からの炎症細胞の集積や細胞増殖性反応が発生しにくいために、高コレステロール血症などによる頭蓋

内脳動脈の粥状硬化の進展が他臓器の動脈に比べて遅れることになる。したがって、脳血管障害発症の基盤を形成する動脈硬化病変の形成、進展に関わる危険因子もこのような脳血管の解剖学的特徴を反映して、脳血管のレベルごとに異なることが知られている (図 1)¹⁾。通常、高血圧や糖尿病を合併する metabolic syndrome では BBB が障害されやすく、高脂血症の大血管や小血管への影響が出やすくなり、アテローム性動脈硬化や細小動脈硬化の進展が促進されるものと想定される。

2. 脳血管障害の病型分類とmetabolic syndrome

脳血管障害は多様な病態の総称であり、それぞれの臨床病型に応じて病態や成因も異なっている。脳血管障害の臨床病型分類として、現在国際的に最も広く用いられているのが1990年に発表されたNINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) 分類III²⁾であり、その臨床病型は①無症候性、②局所性脳機能障害、③血管性痴呆、④高血圧性脳症に大別されている。さらに、②は一過性脳虚血発作(TIA)と脳卒中に分けられ、後者には脳出血、くも膜下出血、動静脈奇形からの頭蓋内出血、脳梗塞の4病型がある。したがって、脳血管障害の病態や成因について論じる際には、これら8つの臨床病型に関して論じる必要があるが、ここではmetabolic syndromeとの関連が想定されるTIAおよび脳梗塞の臨床病型の概要についてまとめる。

1) TIA

臨床的に明らかな脳の局所神経症状が発現し、24時間以内に完全に消失するものと定義されている。ただし通常は、数分から数10分以内に症状が完全消失し、長くても1時間以内に良くなる場合が大部分である。TIAはアテローム血栓性脳梗塞に前駆することが多く、その大部分は頸動脈分岐部のアテローム動脈硬化病変に形成された壁在性血栓が剥離して微小塞栓として脳動脈を一過性に閉塞し、発症する(微小塞栓機序)。また、高度の狭窄や閉塞による潜在的な脳血流不全状態がある時に、脱水や血圧低下などにより、一過性に血流不全状態が強くなり症状を発現することもある(血行力学機序)。いずれにしても、原則的にlarge vessel diseaseに属する病態と考えられ、metabolic syndromeは本病態の基盤を形成する要因として注目されている。

2) 脳梗塞

心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞の3病型に分けられる(表)³⁾。metabolic syndromeが関わるのは後2者であり、アテローム血栓性脳梗塞は頭蓋内・外の比較的大きな動脈のアテローム硬化病変を原因とし、脳梗塞の約30%を占める。一方、ラクナ梗塞は、脳深部や脳幹を灌流する小動脈(穿通枝)の病変を基盤とした血栓性閉塞により、ラクナ症候群を呈し、脳梗塞の30~40%を占める。前者はlarge vessel disease、後者はsmall vessel diseaseの病態とされ、後者では高血圧および糖尿病、なかでも高血圧の関与が最も大きく、前者では高血圧に加えて、糖尿病、高脂血症などのmetabolic syndromeの関与がより大きい。発症機序としては、脳の動脈硬化病変に血栓が生じて閉塞する場合(血栓性)や心臓などからの遊離血栓による脳動脈の閉塞(塞栓性)が多いが、頭蓋内外の主要脳動脈に高度狭窄や閉塞がある時に、血圧の低下などにより病変の末梢部に梗塞が形成される場合もある(血行力学性)。心原性脳塞栓症には塞栓性機序のみが関わるが、アテローム血栓性脳梗塞やラクナ梗塞には血栓性、塞栓性(特に動脈原性塞栓症)、血行力学性の全ての機序があり得る。

3. 脳血管病変臨床計測法の進歩とその意義

かつては、脳血管障害例における動脈硬化病変の臨床評価は侵襲性の高い血管造影法に頼らざるを得ないために症候性脳血管障害例を中心になされていた。しかしながら、CT、MRI、MRAや頸動脈超音波エコー法などの非侵襲的な検査法の登場により、脳血管のlarge vessel diseaseやsmall vessel diseaseの進展状況や病態を臨床的に容易に把握可能となってきた。なかでも、超音波断層法による頸動脈病変の評価は、①非侵襲性、②定量性、③鋭便性(早期から晩期病変までの評価が可能)、④経済性、⑤臨床的有用性

表. 脳梗塞各臨床病型の特徴 (文献3) より引用)

		ラクナ梗塞	アテローム血栓性脳梗塞	心原性脳塞栓症
性別		男>女	男>女	男=女
好発年齢		壮・高年者	壮・高年者	若～高年者
基礎疾患		高血圧, 糖尿病, 多血症	動脈硬化 (高脂血症, 糖尿病, 高血圧)	心房細動, 弁膜症, 心筋梗塞, 心内膜炎
多臓器, 四肢の虚血症状		少ない	間歇性跛行, 虚血性心疾患	発症と相前後してみられることあり
TIAの前駆		中頻度	高頻度	低頻度 (多血管領域)
発作時の状況		睡眠中, 安静時	睡眠中, 安静時	日中活動時, 起床前後など
起こり方		階段状増悪もある	緩徐, 階段状増悪が多い	突発完成 (意識障害を除く), まれに階段状増悪
意識障害		ほとんどない	あまり強くない	高度のものが多い
皮質症候		ない	少なくない	多い
共同偏視		ない	少ない	しばしばみられる
CT所見	X線低吸収域	脳深部, 橋底部, 小さい	境界域に多く, まだら状 塞栓性は皮質を含むが小さい	動脈支配の全域または一部に皮質を含み 比較的均等, 大きい
	出血性梗塞	ない	少ない (塞栓性で時々)	多い
	圧排 (脳浮腫)	ない	比較的少ない	高度のものが多い
脳血管撮影所見	動脈閉塞	ない	高頻度に見られる。主幹動脈分岐直後, まれに皮質動脈末梢 (塞栓性)	早期には高頻度 (数日で消失することが多い) 主幹動脈分岐直前, 皮質動脈末梢 (時に多発, 中大脳動脈分岐後半部)
	栓子陰影	ない	ない (塞栓性でまれにみえる)	みえることがある
	再開通現象	—	まれ	数日～2週で高頻度 (80～90%)
	動脈硬化	不定	常に存在	不定 (年齢による)

(治療法の選択や評価への応用の可否など)などの動脈硬化性病変の臨床評価法の満たすべき要件の殆どを満足させる評価法として欧米を中心に急速に普及してきており, 既に脳血管障害の臨床に必須の臨床検査となっている。著者らも, 本検査を用いた各種の臨床研究により, 頸動脈のアテローム性動脈硬化病変の進展を把握することが, 脳血管障害発症の危険性を評価する上で極めて有用であることを示してきた⁴⁾。また, 本検査により得られる頸動脈の内膜中膜厚 (intima-media thickness ; IMT)の増加は, 各種の大規模臨床研究により脳血管障害のみならず冠動脈疾患や閉塞性動脈硬化症などの症候性動脈硬化疾患の発症危険度を予測する指標としても確立されてきており, metabolic syndromeの動脈硬化病変進展への影響を評価する標準的な

検査法となってきた。その意味でも, 本検査による頸動脈病変評価法の標準化のための試案⁵⁾が発表された意義はきわめて大きいと思われる。

4. Metabolic syndromeと脳血管障害

上述の如く, 脳血管障害の臨床におけるmetabolic syndromeの意義を考察するためには, 脳血管障害の臨床病型を踏まえた議論が欠かせないが, これまでの臨床研究ではmetabolic syndromeの脳血管障害との直接的な関わりを検討した研究は殆ど見られず, その構成要素である高血圧, 糖尿病, 高脂血症などについて個別に検討した研究が殆どである³⁾。したがって, ここでは本症候群の主要な要素であり, 脳血管障害との関係

が注目されている高血圧、糖尿病、高脂血症について以下にまとめる。

5. 高血圧

脳卒中の発症が高血圧治療により抑制できることは、既に各種の大規模臨床試験により確認されている。主に成壮年者軽・中等症高血圧を対象とした臨床試験(VA, VA-NHLBI, USPHS, Oslo, ANBPS, MRC研究など)では、メタアナリシスにより収縮期血圧を10mmHg, 拡張期血圧を5~6mmHg下降させると脳血管障害の発症を約40%抑制できることが判明しており、ほぼ疫学データより期待される効果が確認されている。また、脳血管障害を発症しやすい老年者高血圧患者を対象とした大規模臨床試験(EWPHE, STOP-Hypertension, MRC, SHEP, MRC, Syst-Eur, Syst-China, STONE, INSIGHT, NICS-EH研究など)の結果も報告されており、メタアナリシスにより収縮期血圧を12~14mmHg, 拡張期血圧を5~6mmHg下降させると脳血管障害の発症を34%減少させ得ることが報告されている。すなわち、脳梗塞を含む脳血管障害の一次予防に関しては、上記の臨床試験により降圧薬療法の有効性は実証されている。また、Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC)によるメタアナリシスでは、Ca拮抗薬やACE阻害薬が降圧利尿薬や β 遮断薬などの従来の降圧薬に勝るとも劣らない脳心血管疾患抑制効果があることを示すとともに、特に脳卒中予防に関しては従来の降圧薬に比しCa拮抗薬が優位に優れる(相対危険度を13%低下させる)ことが実証されている。このメタアナリシスの結果はより多数例で解析された最近のsecond cycle reportでも再確認されており、Ca拮抗薬はACE阻害薬に対して有意に優れた脳卒中発症抑制効果を示すことが明らかとされている。しかしながら、今日までに報告されたHOPE, LIFE, SCOPEなどの結果によればACE阻害薬

やAII受容体拮抗薬には有意な脳卒中発症抑制効果が示されており、脳卒中抑制におけるクラス効果はレニンアンジオテンシン系阻害薬についても期待できるものと思われる。また、Ca拮抗薬(Syst-Eur), ACE阻害薬(HOPE), AII受容体拮抗薬(SCOPE)では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、高齢化社会において極めて有用な降圧薬になるものと期待される。

6. 糖尿病

生活習慣の欧米化とともに、糖尿病やその前段階ともいえる耐糖能異常(IGT)の有病率は近年急速に増加してきている。1988年に実施された久山町での40~79歳の住民を対象とした調査では、糖尿病(WHO基準), IGTがそれぞれ11.1%, 19.9%ときわめて高い有病率が報告されている。また、脳血管障害の危険因子の時代的推移を検討した調査結果でも高血圧の頻度が低下してきているのとは逆に高コレステロール血症や肥満などとともにIGTの有病率が著しく増加してきていることが明らかである。

糖尿病が脳卒中の独立した危険因子となることは欧米の各種疫学調査などにより確立されている。一方、本邦において両者の関係が明らかにされたのは比較的最近のことである。糖尿病は欧米に多い脳梗塞に対しては危険因子となるものの、脳出血は逆に糖尿病患者で少ないことが示されており、このため、相対的に脳出血の占める頻度が多い我が国では脳卒中との有意な関係が見出しにくかったものと思われる。また、前述の久山町研究にも見られる如く、糖尿病の有病率もかつては少なかったことなども影響しているものと考えられる。しかしながら、久山町研究で1988年に実施された耐糖能のレベル別に5年間の追跡調査により脳梗塞の発症率が糖尿病患者で有意に3倍高くなることが明らかとなり、その脳梗塞危険因子としての重要性が本

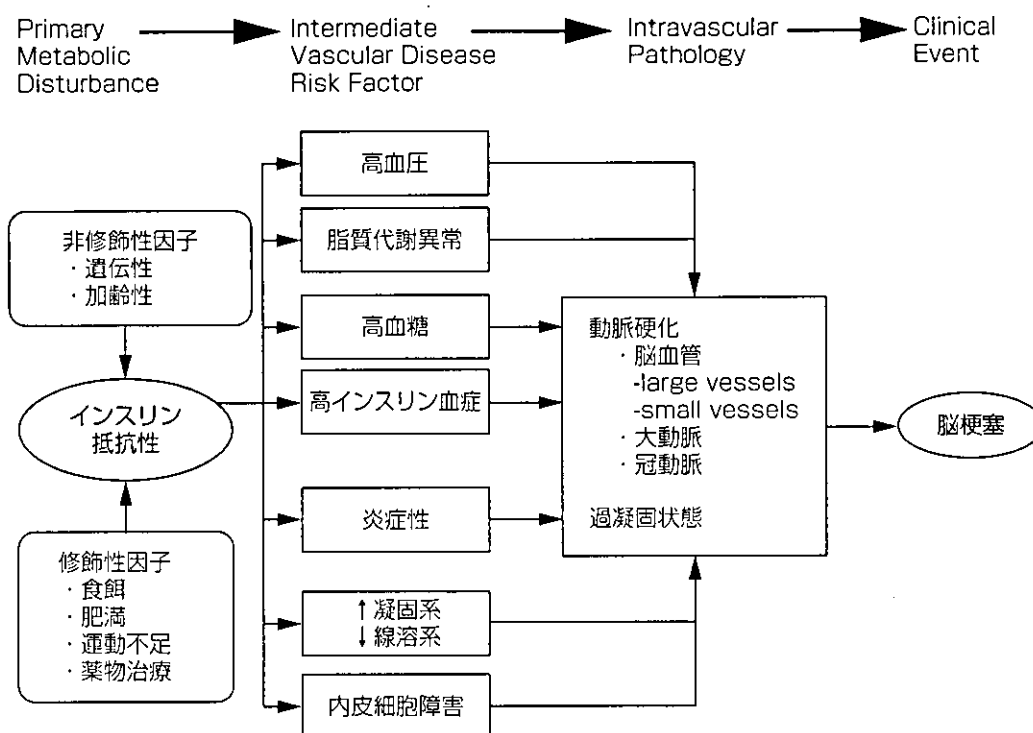


図2. インスリン抵抗性から脳梗塞発症に至る過程 (文献6) より改変引用)

邦においても実証された。

糖尿病は脂質代謝異常や高インスリン血症などの様々な機序によりアテローム動脈硬化の進行を促進し、アテローム血栓性脳梗塞の原因となるのみならず、細小動脈硬化の進行を促進させラクナ梗塞や無症候性脳梗塞の危険因子となることも明らかとされている。また、metabolic syndromeの基礎病態としてインスリン抵抗性が注目されているが (図2), Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) 研究により、黒人以外の人種ではインスリン抵抗性とIMTは正の相関を示すことが明らかとされており、高血糖を伴わない例ではCRPが上昇していることも指摘されている。糖尿病患者で見られる特徴的な脳梗塞病態としては、脳主幹動脈にできたアテロームが穿通枝動脈を閉塞するbranch atheromatous disease (図3) を発症しやすいことにも注意を要する⁶⁾。

脳梗塞発症予防における糖尿病治療の意義については2型糖尿病患者を対象とした大規模臨

床研究であるUnited Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) が参考となる。この研究によれば糖尿病患者における脳卒中リスクの低減には血糖コントロール以上に合併する高血圧のコントロールの効果が大きいことが示されている。また、糖尿病患者に合併しやすい高脂血症や心房細動などへの適切な治療もきわめて重要である。

7. 高脂血症

高脂血症は高血圧や糖尿病などとともにアテローム性動脈硬化の強力な危険因子であり特に虚血性心疾患の発症予防に際して最も重視されてきている。本邦では虚血性心疾患の発症頻度が欧米に比しはるかに少ないことが知られているが、高コレステロール血症と虚血性心疾患発症リスクとの関係は欧米でのデータと同様であることが示されている。ところが、高脂血症と脳卒中の関係については最近まで一定の見解が