

図3. Branch atheromatous disease (BAD)の病態(文献6)より改変引用)

A: BADの3つの病態. 上段は椎骨脳底動脈系血管のやや斜めからの図. 下段は上段のボックス内の血管におけるBADの3つの病態. a: 主幹動脈に形成され, 分岐動脈の入口部を閉塞したプラーク, b: 主幹動脈から分岐動脈内へ進展したプラーク, c: 分岐動脈の入口部に形成されたプラーク
B: 橋におけるBAD病変とラクナ病変の分布の違い. a: BADの場合, 脳底部まで病変は広がる. b: ラクナ梗塞の場合.

得られていなかった. これには, ①高脂血症により動脈硬化の進行する程度は血管により異なる, ②脳卒中の臨床病型により高脂血症の危険因子としての意義が異なる, ③人種, 地域により脳卒中の臨床病型の頻度が異なる, ④高脂血症を十分にコントロールできる薬物が不足していた, などの要因が関わるものと考えられる. つまり, 高脂血症は確かに冠動脈や頸動脈のアテローム性動脈硬化の進行を促進するが, 通常前者の方が先行するため, 脳梗塞の発症に先立っ

て虚血性心疾患のために死亡・脱落するか, あるいは発症後の強力な治療により高脂血症による脳梗塞の発症が抑えられてきた可能性が考えられている. また, 前述の如く脳血管障害の臨床病型のなかで高脂血症が危険因子となる病型は主としてTIAとアテローム血栓性脳梗塞と考えられるが, これまでの疫学調査では脳卒中の臨床病型があまり考慮されてこなかった. さらに, 脳卒中の臨床病型の頻度には人種差や地域による差が著しく, 特に本邦では脳出血やラクナ梗塞などのsmall vessel disease (小血管病)が大部分を占め, 高脂血症がより関わりとされるlarge vessel disease (大血管病)を土台としたアテローム血栓性脳梗塞の頻度が少なかった. など, 各種の要因が考えられる.

しかしながら, 虚血性心疾患救命率の大幅な改善, 高血圧コントロールの強化や糖尿病, 高脂血症などの有病率の増加に伴うアテローム血栓性脳梗塞の増加, HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)などの強力な脂質降下薬の登場により, 脳梗塞危険因子としての高脂血症の重要性が明らかとなってきている. すなわち, 本薬物を用いた虚血性心疾患再発予防を目的としたScandinavian Simvastatin Survival Study (4S), Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID), Cholesterol and Recurrent Events (CARE)などの各種の大規模臨床試験で, 虚血性心疾患の再発予防効果のみならず, 脳卒中の発症予防効果が実証され, 脳卒中発症におけるコレステロールの関与がにわかに注目されるようになってきた¹²⁾. また, CAREでの層別解析の結果ではLDLコレステロール高値例(151mg/dl以上)では一過性脳虚血発作及び脳梗塞の発症を54%も抑制している. スタチン系薬物については, コレステロール低下作用以外の様々な良好な効果も想定されており, その効果をコレステロール低下作用のみに帰結することには注意を要する. また, Heart Protection Study (HPS)では冠動脈疾患の既往の無い

例でもスタチンにより脳卒中の発症が有意に抑制されることが初めて示され, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) とともにコレステロールが 250mg/dl 以下の低値例でもスタチンに有意な脳卒中発症抑制効果があることが報じられている。しかしながら, これらの大規模介入試験は全て欧米で実施されたものであり, 本邦におけるエビデンスは皆無である⁷⁾。そこで著者らは, スタチンの脳梗塞例における再発予防効果を検証する目的で心原性脳塞栓症例を除く虚血性脳卒中(年齢 45~80 歳, コレステロール値 180~240mg/dl, 3,000 例)を対象にプラバスタチン服用, 非服用例での PROBE 方式による大規模臨床試験, Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS) を企画, 推進しており, 本邦における質の高いエビデン

スの確立を目指している。

文 献

- 1) 桑原敬介, 他: 最新・分子動脈硬化学. メディカルレビュー社, 東京, 2000, 115-126.
- 2) National Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad Hoc Committee: Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 21: 637-676, 1990.
- 3) 松本昌泰: マルチプルリスクファクター症候群と脳血管障害. The Lipid 13: 511-516, 2002.
- 4) 松本昌泰: 頸動脈硬化度の評価. 動脈硬化予防 2 (No. 2): 22-27, 2003.
- 5) 日本脳神経超音波学会 頸動脈エコー検査ガイドライン作成委員会, 動脈硬化性疾患のスクリーニング法に関する研究班: 頸動脈エコーによる動脈硬化性病変評価のガイドライン (案). 神経超音波医学 15: 20-33, 2002.
- 6) 北村 健, 松本昌泰: 糖尿病における脳血管障害の病態と特徴. 最新医学 59: 59-65, 2004.
- 7) 郡山達男, 他: 高脂血症治療と脳梗塞再発. 現代医療 35: 533-540, 2003.

急性脳卒中後の高血圧とCRP

Association between blood pressure and C-reactive protein levels in acute ischemic stroke.
Di Napoli M *et al* : *Hypertension* 42 : 1117-1123, 2003

宮地隆史 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

はじめに

高血圧は虚血性脳卒中の危険因子であり、降圧により脳卒中の発症が予防されることはよく知られている。一方、脳卒中の急性期には急性炎症性反応がみられ、炎症と虚血性脳卒中の関連が注目されている。Napoliら¹⁾は以前にも虚血性脳卒中においてC反応性蛋白(CRP)が新規の血管障害や予後の予見因子のひとつとして報告している。本研究では虚血性脳卒中の急性期における血圧値とCRPとの関連が検討された。

対象・方法

対象は1998年3月～2000年3月のあいだに、入院前24時間以内に発症した初回虚血性脳卒中患者のうち、CRP値に大きな影響を与える疾患を除外した535例である。脳卒中発症後24時間以内に、収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)を測定し、平均血圧(MAP)は $(SBP+2DBP)/3$ 、脈圧(PP)は $SBP-DBP$ で計算した。また高感度CRP値を測定し、年齢、性別など血圧以外の因子も検討した(表1)。統計解析は χ^2 検定、t検定、Mann-Whitney検定、ピアソンの相関解析はCRP濃度の対数表示値を用いて解析した。ロジスティック回帰モデルはCRP 1.5 mg/dl をカットオフ値とし、血圧以外の因子を調整した後、SBP、DBPなどの血圧諸成分とその他の因子を独立変数、CRPを従属変数とし、血圧諸成分とCRPの関連を解析した。

結果

平均年齢は 72.7 ± 9.1 歳、309例(57.8%)が女性で、250例(47%)のCRP値が1.5 mg/dl以上であった。SBPなどの血圧諸成分の平均値とCRP濃度は軽度であるが有意に相関していた[SBP 160 ± 16 mmHg ($r=0.46$; $p<0.0001$), DBP 94 ± 13 mmHg ($r=0.46$; $p<0.0001$), MAP 116 ± 13 mmHg ($r=0.40$; $p<0.0001$), PP 66 ± 9 mmHg ($r=0.16$; $p<0.0001$)].

高CRP値群は低CRP値群と比較して、平均SBP、

DBP、MAP、PP値が有意に高く、高齢・女性・喫煙者・心疾患の合併・脳浮腫や出血性変化を伴った大きな塞栓性梗塞を生じ、重篤な神経脱落障害を呈する例が多かった。一方、高脂血症治療薬、Ca拮抗薬やACE阻害薬のような降圧薬を服用している例は少なかった(表1)。多変量ロジスティック解析の結果、DBP、MAP、PPは高CRP値群と相関がなかったが、SBPは10 mmHg増加するごとに高CRP値を有するオッズ比(OR)が77%増加した(OR, 1.77; 95% CI, 1.48-2.11; $p<0.0001$) (表2)。

ACE阻害薬内服中症例でのサブ解析は、SBPとCRP間の相関関係が減少し、有意ではなかった(OR, 1.01; 95% CI, 0.96-1.05; $p<0.8136$)。またSBPと高CRP値群の関連は年齢の層別解析で強く示され、SBPが10 mmHg上昇するごとに高CRP値群であるORは70歳未満で0.6% ($p=0.0017$)、70～79歳で62% ($p<0.0001$)、80歳以上で37% ($p<0.0001$)の増加を認めた。

考察

本研究で最も重要なことは、初回発作の虚血性脳卒中患者において、急性期に血圧が増加することにより、高CRP値を有するオッズが上昇することを示した点である。この相関は他の因子(環境因子、心血管危険因子、神経放射線学的所見)とは独立して認められた。とくにSBPはDBP、MAP、PPを調整した後も持続した強い有意な相関を認めた。さらに年齢層別検討でもSBP増加と高CRP値群のあいだにはより強い相関があることが示された。著者らは高収縮期血圧により脳血管に対する拍動性負荷や周期性壁ストレスが生じ、虚血状態の脳の炎症を促進・増加させると推測している。またACE阻害薬治療をおこなっていた患者において、SBPとCRP値とのあいだで相関関係がみられなかったのは、アンジオテンシンII(AII)の抑制による抗炎症効果を反映していることによると考え、脳卒中の急性期には、血圧調整

表 1. 症例の臨床的特徴

	CRP < 1.5 mg/dl (285例)		CRP ≥ 1.5 mg/dl (250例)		p
	例数	(%)	例数	(%)	
血圧, mmHg					
収縮期血圧, 平均±SD	155±13		167±16		<0.0001
拡張期血圧, 平均±SD	90±9		98±15		<0.0001
平均血圧, 平均±SD	112±9		121±15		<0.0001
脈圧, 平均±SD	64±10		68±7		<0.0001
臨床					
年齢, >70歳	166	(58.2)	180	(72.0)	0.0009
男性	96	(33.7)	130	(52.0)	<0.0001
高血圧	235	(82.5)	168	(67.2)	<0.0001
糖尿病	108	(37.9)	119	(47.6)	0.0234
コレステロール値, >5.0 mmol/l	161	(56.5)	114	(45.6)	0.0129
中性脂肪値, >1.8 mmol/l	109	(38.2)	84	(33.6)	0.2642
喫煙	49	(17.2)	67	(26.8)	0.0071
飲酒	86	(30.2)	55	(22.0)	0.0322
BMI, >30 kg/m ²	95	(33.3)	103	(41.2)	0.0601
冠動脈性心疾患	95	(33.3)	124	(49.6)	0.0001
心房細動	62	(21.8)	94	(37.6)	0.0001
僧帽弁/大動脈弁疾患	122	(42.8)	94	(37.6)	0.2207
末梢血管障害	50	(17.5)	54	(21.6)	0.2364
左室肥大	85	(29.8)	62	(24.8)	0.1940
症候性頸動脈狭窄, >50%	58	(20.4)	71	(28.4)	0.0299
入院時重症度					
CNSS, 中央値 (四分位間範囲)	7.5	(5.0-9.0)	5	(3.0-6.0)	<0.0001*
脳卒中病型					<0.0001
アテローム血栓性	108	(37.9)	104	(41.6)	
塞栓性	81	(28.4)	105	(42.0)	
ラクナ	69	(24.2)	17	(6.8)	
その他/原因不明	27	(9.5)	24	(9.6)	
神経放射線学的所見					
虚血部位					0.0083
なし	10	(3.5)	12	(4.8)	
単発	137	(48.0)	150	(60.0)	
多発	138	(48.4)	88	(35.2)	
leukoariosis	117	(41.1)	73	(29.2)	0.0043
大梗塞, >1.5 cm	137	(48.1)	154	(61.6)	0.0017
皮質梗塞	119	(41.8)	120	(48.0)	0.1471
脳腫脹	54	(18.9)	97	(38.8)	<0.0001
出血性変化	32	(11.2)	69	(27.6)	<0.0001
入院時併用治療薬					
アスピリン	149	(52.3)	125	(50.0)	0.6600
スタチン	110	(38.6)	28	(11.2)	<0.0001
入院時降圧薬					
Ca拮抗薬	112	(39.3)	54	(21.6)	<0.0001
ACE阻害薬	185	(64.9)	85	(34.0)	<0.0001
ARB	49	(17.2)	43	(17.2)	0.9103
利尿薬	34	(11.9)	35	(14.0)	0.5595

BMI, Body Mass Index; CNSS, Canadian Neurological Stroke Scale

*Mann-Whitney U test.

表 2. 血圧と高CRP値群との関連 (ロジスティック回帰モデル)

モデル	高CRP値群に対するOR (95% CI)	p
収縮期血圧	1.77 (1.48-2.11)	<0.0001
拡張期血圧	0.97 (0.92-1.02)	NS
平均血圧	0.95 (0.88-1.03)	NS
脈圧	1.03 (0.98-1.09)	NS

CI: 信頼区間, NS: not significant

因子であるAIIによるヒト血管平滑筋の刺激がIL-6の発現・遊離を促し炎症を活性化させる機序などを推察している。しかし、実際のSBPとCRP値との関連はもっと複雑であると考えられている。

おわりに

著者らが述べているように本研究は無作為化比較試験ではなく観察データであり、CRP値と血圧との関連が単に副現象である可能性は完全には否定できない。また、高血圧とCRP値の時間的順序関係が明らかになっていないなど、検討すべき点はあるが、急性虚血性脳卒中患者においてSBPの上昇と高CRP値とのあいだに有意な相関関係があることを明らかにした貴重な報告である。今後、さらに急性脳卒中後の高血圧と高CRP値とのあいだの機序解明が重要である。

文献

- 1) Di Napoli M *et al*: *Stroke* 32: 917, 2001

高齢化社会の循環器系疾患を診る

高齢者の脳卒中

広島大学大学院病態探究医科学講座脳神経内科教授 松本昌泰

加齢は高血圧とともに脳血管障害の最大の危険因子とされ、あらゆる病型の脳血管障害は加齢によりその発症率が増加する。また、加齢は脳血管障害の臨床病型や予後にも大きな影響を及ぼすことが明らかになっている。以下に、高齢者における脳血管障害の特徴(表1)を、予後および医療費の問題点や臨床病型、治療上の留意点に分けてまとめる。また、高齢者で多発する脳梗塞について、その病型分類や治療法の進歩につき概説する。

1. 高齢者脳卒中の特徴

加齢とともに脳出血、脳梗塞が増加することは知られているが、なかでも脳梗塞の増加が著しい。特に高血圧患者では、症候性脳梗塞のみならず無症候性脳梗塞の有病率も加齢とともに急速に増加することが明らかにされ(図1)、脳血管性痴呆の予備軍としても注目されている^{3,4)}。また、非弁膜症性心房細動(nonvalvular atrial fibrillation: NVAf)は、心原性脳塞栓症の原因のなかで過半数を占める最も頻度の高い心疾患であり、60歳未満の人口の1%以下から60歳以上の2~5%、80歳以上では6%以上と、加齢により急激に増加することが知られており、高齢化の進む先進諸国で大きな問題となっている。久山町研究の結果では、1960年代の第1集団から90年代の第3集団にかけて、65歳以上の高齢男性において脳梗塞に占める心原性脳塞栓症の比率が6%から26%と急速に増加しつつあることが明らかにされている⁵⁾。後述のように、心原性脳塞栓症では大梗塞を生じやすく重篤な後遺症を残しやすい。さらに、再発頻度

が高いために予後不良のことが多い点が問題となっている。

一方、高齢者では高血圧性脳出血のみならず非高血圧性脳出血であるアミロイドアンギオパチーも増加し、注意を要する。また、高血圧性脳出血では加齢とともに視床出血の頻度が増すことも知られており、高齢者で手術適応となる脳出血が相対的に減少する一因となっている。

さらに、心、肺、腎等の主要臓器の機能や免疫力も低下していることが多く、予後の悪化を来しやすい要因となっているが、なかでも誤嚥性肺炎の併発には細心の注意を要する。

2. 予後と医療・介護費用

脳卒中の予後は急性期には意識レベルが重要であり、慢性期には年齢が関係するとされる。事実、生命予後や機能予後には、発症時の年齢が大きく関係し、高齢発症ほど機能予後の悪い例が多くなることが報告されている⁶⁾。

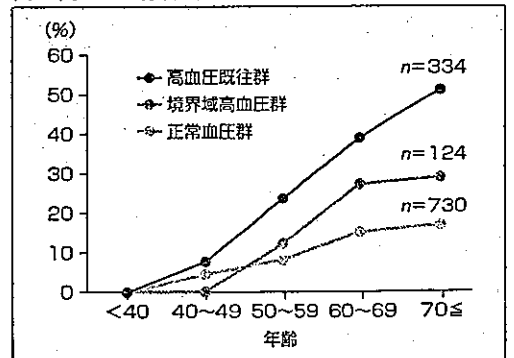
脳卒中患者に要する費用を計算する場合、脳卒中発症による直接経費(入院、外来通院費用、薬剤費、介護やその他の各種公的サービスに要する経費等)と間接経

費(脳卒中のために死亡、障害状態、早期の離職等により、元気であれば稼ぐ、または生産可能であった費用)を分けて考える必要がある。わが国では、国家レベルで脳卒中に要する経費を詳細に検討した分析は行われていないが、澤田による国立循環器病センター入院例の退院後平均61.7か月の追跡調査による経費分析の結果から、脳卒中患者の大半では平均5年間に1,000万円以上の経費が必要と報告され、その70%以上を介護費用が占めている⁷⁾。試算には多くの仮定があるが、この経費やその内訳は、諸外国の検討結果とも大差なく、その分析結果は今後の脳卒中对策を考える上でも参考になる。特に、発症時の平均年齢や退院時の歩行能力障害の程度により、介護費用の多寡が大きく左右されるとの結果は注目される(図2)。ただし、より若年齢での発症者では間接経費の増加が予想され、高齢者では脳卒中そのものによる経費はより少なくなると想定されるため、年齢の要因以上に退院時の障害レベルの問題がより大きいと予想される。その意味でも、急性期治療法、再発予防法やリハビリテーションの充

表1. 高齢者脳血管障害の特徴

病態診断上の留意点	
・無症候性脳梗塞病巣の合併率が高い。	
・脳梗塞病型に占める心原性脳塞栓症の頻度の増加が懸念されている。	
・脳出血に占めるアミロイドアンギオパチーの頻度が増す。	
・後遺症(痴呆症、うつ等)の頻度が増加し、要介護状態になりやすい。	
治療上の留意点	
・抗凝薬による出血が生じやすい(INRを1.5~2.0程度にコントロール)。	
・合併症を有することが多く、外科手術の適応となる症例が少ない。	
・誤嚥性肺炎等の感染症を併発する頻度が高く、難治である。	

図1. 高血圧の有無で見た無症候性脳梗塞の年代別頻度²⁾



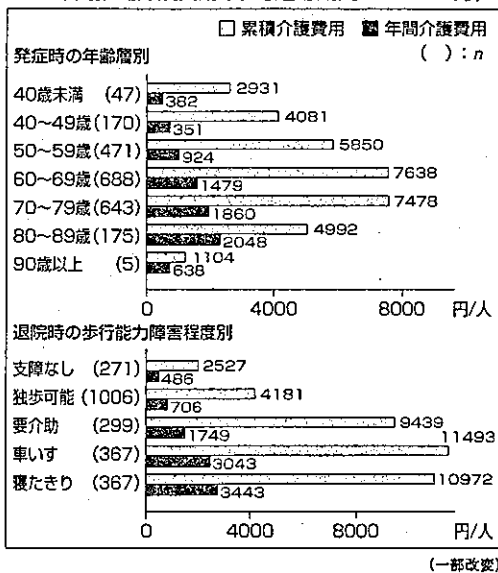
(一部改変)

表2. 脳梗塞各臨床病型の特徴¹⁰⁾

	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・高齢者	壮・高齢者	若～高齢者
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	間欠性跛行, 虚血性心疾患	発症と相前後して見られることあり
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	段階性増悪もある	緩徐, 段階性増悪が多い	突発完成(意識障害を除く), まれに段階性増悪
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	少ない	多い
共同偏視	ない	少ない	しばしば見られる
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	動脈支配の全域または一部に皮質を含み
出血性梗塞	ない	塞栓性は皮質を含むが小さい	比較的均等, 大きい
圧排(脳浮腫)	ない	少ない(塞栓性で時々)	多い
脳血管造影所見			
動脈閉塞	ない	比較的小さい	高度のものが多い
		高頻度に見られる	早期には高頻度(数日で消失することが多い)
		主幹動脈分岐直後	主幹動脈分岐直前
		まれに皮質動脈末梢(塞栓性)	皮質動脈末梢(時に多発, 中大脳動脈分岐後半部)
		ない(塞栓性でまれに見える)	見えることがある
		まれ	数日～2週で高頻度(80～90%)
		常に存在	不定(年齢による)
栓子陰影	ない		
再開通現象	—		
動脈硬化	不定		

性期脳梗塞の30%前後を占めるが、食生活の欧米化とともにアテローム性動脈硬化の危険因子である糖尿病や高脂血症が増え、その頻度が増加しつつある。発症機序としては、血栓性、血行力学性、塞栓性、血行力学性、塞栓性がある。血栓性では、アテローム性のプラーク病変に血栓が形成され狭窄性

図2 脳血管障害患者の平均推定累積介護費用と平均年間推定介護費用(平均追跡期間:61.7か月)¹⁾



実により、少しでも脳卒中後遺症による障害レベルを改善する努力が欠かせない。

3. 脳梗塞の病型診断と治療

1) 病型診断

脳梗塞はラクナ梗塞, アテローム血栓性脳梗塞, 心原性脳塞栓症の3つの臨床病型に分けられる⁹⁾。表2には脳梗塞の3臨床病型の特徴, 図3にはNINDSによる鑑別診断のためのフローチャートを示す。

以下, これらの臨床病型別の特徴について整理する。

a.ラクナ梗塞: 高血圧等による穿通枝の脂肪硝子変性等の病変を基盤とした血栓性閉塞により, その灌流領域に梗塞が生じた特有の臨床症状を呈したものをラクナ梗塞と呼ぶ。ラクナ梗塞は, 脳梗塞全体の約30～40%を占め, わが国では最も頻度の高い脳卒中である。ラクナ梗塞の診断は, 神経症候を説明しうる部位にCTやMRIの画像上15mm以下の小梗塞を認める場合と定義されている(CVDⅢ)。ただし,

古典的ラクナ症候群を呈する場合は画像上病変を認めないものもラクナ梗塞と診断する。ラクナ梗塞では, 意識障害, 失語・失行・失認や半側空間無視等の皮質症候, 同名半盲や痙攣を来すことは原則的にない。

b.アテローム血栓性脳梗塞: 脳を灌流する頭蓋内・外の主幹動脈のアテローム硬化病変を原因とする脳梗塞である。急

病変が進展したり閉塞することにより, 灌流領域の血流低下を来し梗塞発症に至る。臨床症状の重症度や梗塞巣の大きさは, 側副血行路の発達程度や発症機序により異なるため千差万別である。

本病型では, アテローム動脈硬化の危険因子である高血圧, 糖尿病, 高脂血症, 肥満, 喫煙等を有し, 虚血性心疾患や閉塞性動脈硬化症等の合併症を持つことが多い。臨床経過としては, TIAを前駆することもあり, また神経症状が段階的に悪化することが多いのが特徴である。発症時の臨床症候は責任血管により異なるが, 急性期には意識障害, 皮質症状(失語・失行・失認, 半側空間無視等)や同名半盲等を伴うことが多く, ラクナ梗塞との鑑別上重要である。

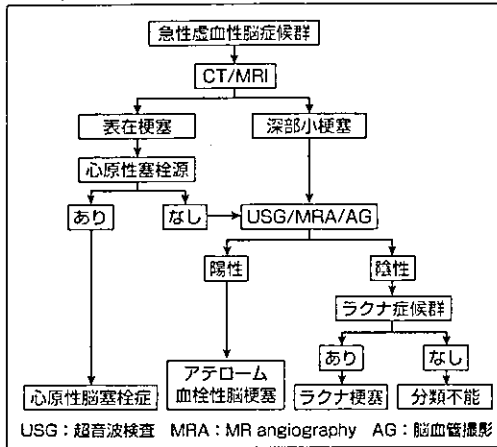
c.心原性脳塞栓症: ほとんどは心腔内に形成された血栓が遊離して脳動脈に流入し閉塞するために生ずる脳梗塞であるが, 心臓に右左シャントが存在する場合は静脈内血栓も塞栓源となりうる。脳塞栓症は脳梗塞全体の約20%を占め, 塞栓源となる心疾患には各種あるが, 高齢者

の増加とともにNVAFの頻度が増加しつつある。脳動脈が栓子により突然閉塞されるため、側副血行路の発達する時間的余裕がなく、閉塞血管の灌流領域が急速に重度の虚血に陥り、境界明瞭な比較的大きな梗塞巣を形成し脳浮腫も高度とな

る場合が多い。さらに、栓子の溶解、分裂、移動等により数日以内に閉塞動脈の再開通現象が観察されることも多く(70~90%)、このため梗塞巣内への出血を来すこと(出血性梗塞)もまれではなく見られる(約40%)。

有無等)により対応が異なるが、実際の治療ではこれらの病態診断とともに、連続的に治療を進める必要がある。脳卒中発作の疑われる患者は、原則として設備の充実した施設(X線CTは必須)へ速やかに搬送し、的確な病型診断と他疾患との鑑別を行う必要がある。また、脳梗塞臨床病型に応じた特殊治療については表3に提示する。

図3 脳梗塞の病型鑑別のフローチャート (NINDS Stroke Data Bank)⁹⁾



診断上は、塞栓源となる心疾患を有する症例に、突発完成型の局所神経脱落症状で発症する特徴的な臨床経過を重視する。一般的に、程度の差はあるが意識障害を伴うことが多く、運動麻痺や感覚障害に加えて大脳皮質症候(失語・失行・失認等)を呈する重症例が多い。

2) 急性期治療の実態

脳梗塞の急性期治療は病期(超急性期か否か)、病型、重症度(意識障害、脳浮腫、ヘルニアの

おわりに

高齢者に多発する脳血管障害は、いったん発症すると寝たきりや痴呆症等の原因となることが多く、迅速かつ的確な診断・治療により予後を改善する努力が欠かせない。また、超急性期治療法の進歩した今日でも、最善の治療はその発症や再発の予防であり、脳卒中発症予防を視野に入れた高血圧、糖尿病、高脂血症、心房細動患者の適切な管理、治療がきわ

表3. 脳梗塞急性期の病型別治療¹¹⁾

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

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

INR：international normalized ratio, NVAF：nonvalvular atrial fibrillation

めて重要であることを強調したい。

文献

- Kimura Y, et al: Inn Med 37: 720-721, 1998.
- 小林祥泰: 変殺する脳卒中, メディカルレビュー社, 1998, pp27-34.
- Yoshitake T, et al: Neurology 45: 1161-1168, 1995.
- Vermeer SE, et al: N Engl J Med 348: 1215-1222, 2003.
- 藤島正敏: Progress in Medicine 21: 1225-1230, 2001.
- 鈴木一夫: 診断と治療 83: 1878, 1995.
- 澤田 徹: 日本未病システム学会誌 4: 10-13, 1998.
- 松本昌泰: Medico 18: 71-76, 2001.
- Committee Established by the Director of the NINDS: Stroke 21: 637-676, 1990.
- 松本昌泰: JIM 9: 27-31, 1999.
- 松本昌泰: 最新医学 57: 1175-1182, 2002.

《期待される心血管イベント予知マーカー》 頸動脈エコー

松岡直輝 郡山達男
松本昌泰*

はじめに●

頭蓋内外の脳血管病変や塞栓源を簡便かつリアルタイムに評価可能である神経超音波検査は、脳の画像診断法や血栓溶解療法 of 進歩により大きく変貌しつつある急性期脳卒中診療において、CT やMRIと同様に必須の臨床検査となっている¹⁾。とくに、頸動脈エコーでは頸動脈分岐部近傍の粥状硬化病変や内頸動脈・椎骨動脈血流の詳細な評価が可能であり、脳梗塞の臨床病型診断上きわめて有用である。

一方、頸動脈エコーによって評価される内膜-中膜厚(intima-media thickness: IMT)やプラークは、冠動脈や大動脈などの他の部位の動脈硬化性病変の程度と相関することが明らかとなっており^{2,3)}、超音波検査による頸動脈病変の把握が脳血管障害のみならず全身の動脈硬化病変の進行度を評価するうえでもきわめて有用であることが広く認識されつつある⁴⁾。さらに、頸動脈のIMTの増加は、各種の大規模臨床研究により心血管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⁵⁻⁸⁾、心血管疾患の一次予防において高リスクの患者を同定するための非侵襲的画像検査法として、米国心臓病協会が現時点で推奨する唯一の検査法ともなっている⁹⁾。

本稿では、はじめに超音波検査法による頸動脈評価の実際について簡単に述べ、続いて心血管イベントの予知マーカーと臨床研究における代替エンドポイントとしての2つの役割についてまとめながら、頸動脈病変評価の臨床的意義を解説する。

* N. Matsuoka, T. Kohriyama(講師), M. Matsumoto(教授): 広島大学大学院病態探究医科学講座脳神経内科学。

超音波検査法による頸動脈評価●

中心周波数が5 MHz以上のリニア型プローブを有する超音波検査機器を用いて、血管径、血管壁厚、血管壁病変性状、血流情報の評価を行うのが一般的である¹⁰⁾が、検査の目的によって主眼を置くべき評価項目は異なってくる。すなわち、脳梗塞急性期においては、Bモードにカラードプラやパルスドプラを組み合わせて内頸動脈や椎骨動脈の狭窄・閉塞性病変の評価を行うことが主な目的であるのに対し、全身の動脈硬化度の指標として心血管疾患のリスク評価の目的で用いる場合には、血管のIMTやプラークの詳細な評価が重要となる。

IMTは血管内膜と中膜の厚さの和に相当し¹¹⁾、超音波断層画像では血管内腔に面した高エコー輝度の部分とその外の低エコー輝度の部分の2層として観察される(Fig. 1)。IMTの肥厚は、年齢、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙を含む多くの動脈硬化危険因子と関連付けられている⁹⁾。また、遺伝的因子との関連も注目を集めており、基質沈着(matrix metalloproteinase 3)、炎症(interleukin 6)、脂質代謝(hepatic lipase, apolipoprotein E, cholesteryl ester transfer protein)に関連した遺伝子の機能的変異がIMTの肥厚に関与することが報告されている¹²⁾。

IMTの日本人における正常上限値は1.0 mmと考えられており、1.1 mm以上のIMTは限局性隆起の有無を問わずプラークと定義される¹⁰⁾。動脈硬化の進行した状態では、分岐部を含む左右頸動脈6 cmでプラーク厚を総計したプラークスコ

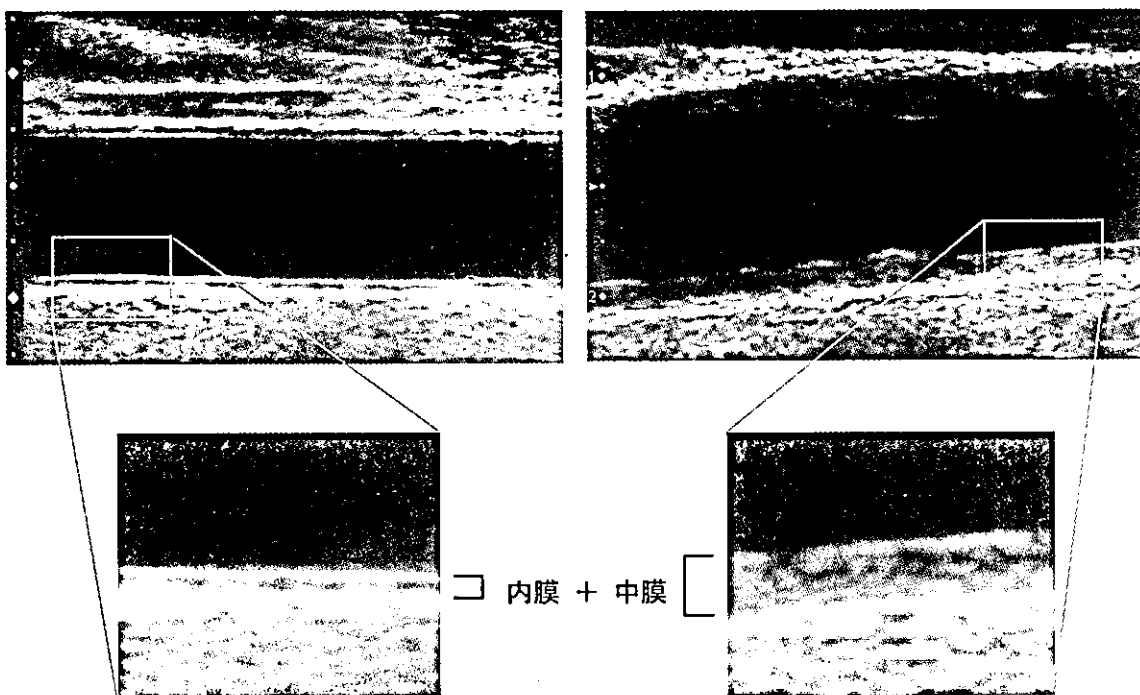


Fig. 1. 総頸動脈内膜-中膜厚 (IMT)

左(健常者)と比べ、右(狭心症と糖尿病を有する85歳、男性)ではIMTがびまん性に肥厚し血管径も拡大している。

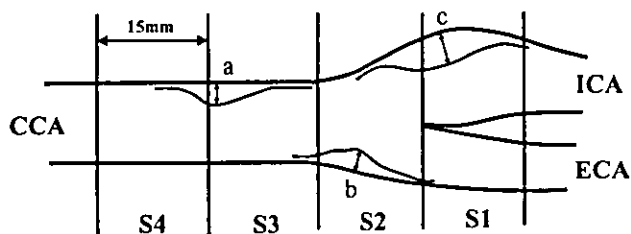


Fig. 2. プラークスコア (PS) の算出法

CCA: 総頸動脈, ICA: 内頸動脈, ECA: 外頸動脈

$PS = a + b + c + (\text{対側のプラークの合計})$

$PS = 0$: none, $1.1 \leq PS \leq 5.0$: mild

$5.1 \leq PS \leq 10.0$: moderate

$10.1 \leq PS$: severe

[文献13]より引用

ア (PS) を算出し、動脈硬化進行度の半定量的指標として用いる¹³⁾(Fig. 2)。プラークの厚みのみならず形態学的変化も詳細に観察可能であることが超音波検査の特徴の一つであり、プラークの表面性状は平滑、不規則、あるいは潰瘍形成の有無で評価され、その組織性状は輝度分布(均質または不均質)とエコー輝度レベル(低輝度、等輝度、高輝度)の組み合わせで表現される。低輝度プラークはB

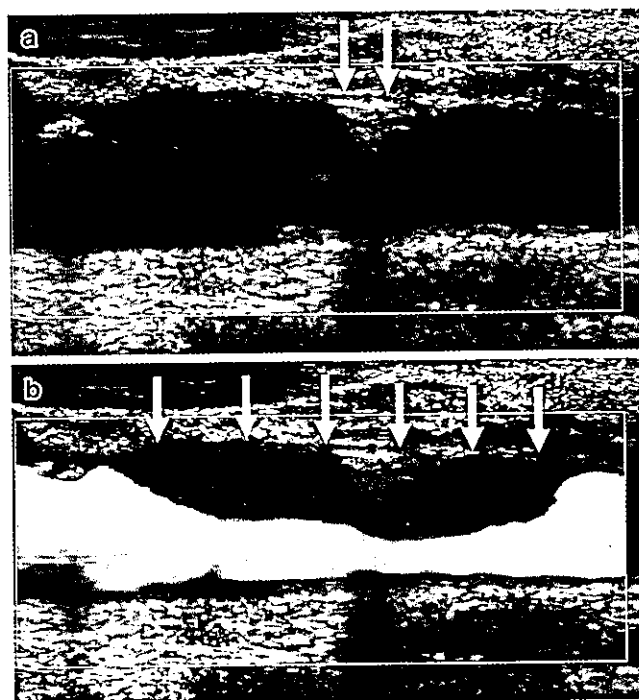


Fig. 3. 低輝度プラークの描出

Bモードでは小さな石灰化プラーク(a: 矢印)のみが描出されているが、パワードプラの併用により低輝度プラーク(b: 矢印)の存在が明らかとなっている。

モードのみでは描出がむずかしいことが多く、カラードプラまたはパワードプラの併用が有用である (Fig. 3). 近年、エコー輝度レベルの半定量的評価法として integrated back scatter (IBS) 法などが試みられているが^{14,15)}、現時点では一般的な普及にはいたっていない。

頸動脈硬化病変評価の臨床的意義●

1. 心血管イベントの予知マーカー

頸動脈エコーによる心血管疾患のリスク評価法として、これまでにさまざまな指標が提唱されているが⁴⁾、その中でもっとも有用性が証明されているのが IMT の計測である。

近年、欧米で実施された各種の縦断的大規模臨床疫学的研究により、IMT の肥厚度が他の危険因子と独立して将来の心筋梗塞、脳卒中、閉塞性動脈硬化症などの発症率を有意に増加させることが証明された⁵⁻⁸⁾ (Table 1). 55 歳以上の 7,983 人を 2.7 年追跡した Rotterdam study では、mean IMT が 1 SD (0.15 mm) 増加するごとに心筋梗塞と脳卒中発症のリスクはそれぞれ 25% と 34% 増加した⁷⁾。また、65 歳以上の 4,476 人を 6.2 年間観察した Cardiovascular Health Study によると、maximum IMT が 1 SD (0.20 mm) 増加するごとに 1 年間における心筋梗塞と脳卒中発症のリスクは 24% と 28% 増加することが示されている⁶⁾。このように、心血管疾患発症の予知マーカーとしての IMT の有用性はほぼ確立されたものといえるが、IMT の計測方法の不統一が各研究結果の比較を困難にしていることや¹⁶⁾、従来の危険因子を上回る価値が証明されていない¹⁷⁾など、解決すべき問題が残されている点にも留意する必要がある。

動脈硬化の進行した状態においては、プラークの半定量的評価や性状の評価が将来の心血管イベントの予測に有用であるとの報告が散見される。心血管イベントの高リスク群を対象とした OSA-CA study (Osaka Follow-up Study for Ultrasonographic Assessment of Carotid Atherosclerosis) では、プラークスコアが将来の虚血性脳

Table 1. 心血管イベントの予測因子としての IMT

1. 心筋梗塞
1) Rotterdam study independent 25% risk increase/1 SD IMT
2) Cardiovascular Health Study independent 24% risk increase/1 SD IMT
2. 脳卒中
1) Rotterdam study independent 34% risk increase/1 SD IMT
2) Cardiovascular Health Study independent 28% risk increase/1 SD IMT
3. 閉塞性動脈硬化症
1) Edinburgh Artery Study linked to intermittent claudication
2) Rotterdam study independent reduction of ankle-to-arm pressure index of 0.026/0.1 mm IMT

[文献 1) より引用]

血管障害発症の予知因子であることが示されている¹⁸⁾。また、低輝度プラークや潰瘍の存在が脳卒中や冠動脈疾患発症を予測するとの報告があり^{15,18-20)}、プラークの厚みのみでなくその性状の評価の重要性にも関心が集まっている。現在までのところ、大規模前向き研究が少ないためプラーク評価に IMT 計測を上回る利点があるかどうかは明らかではないが、進行した動脈硬化病変を認める場合には、IMT に加えプラークの評価は必須であると考えられる。

2. 臨床研究における代替エンドポイント

頸動脈の IMT は心血管イベントの予知マーカーであると同時に、多くの施設で簡便かつ高い再現性のもとに評価可能であり、心血管疾患を対象とした大規模ランダム化比較試験においては必須の代替エンドポイントとなりつつある。とくに、粥状動脈硬化に関連が深い脂質代謝への介入試験において頻用されており、高脂血症治療薬投与による IMT の縮小あるいは進展抑制が報告されている^{21,22)}。IMT の測定方法は研究間で異なっているのが現状であるが、①明瞭かつ簡便に描出可能であり再現性が高い、②コンピュータによる自動計測に適している、という 2 点から総頸動脈遠位壁での測定の有用性が指摘されている¹⁶⁾。

現在本邦にて厚生労働科学研究費補助金「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の予防効果に関する研究 (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke : J-STARS)」(主任研究者 松本昌泰)が進行中であるが、その付随研究においても総頸動脈遠位壁の mean IMT および maximum IMT を代替エンドポイントとした検討が行われている。HMG-CoA 還元酵素阻害薬の IMT に及ぼす作用を明らかにするだけでなく、IMT の測定方法の統一化を図るうえでも、本邦発の質の高いエビデンスとしてその結果が期待される。

おわりに●

本邦において平成 13 年(2001 年)4 月 1 日より発足した労災保険における二次健康診断給付事業の中で、高血圧、高脂血症、耐糖能異常、肥満のすべてを満たす場合の動脈硬化判定に頸動脈エコーが取り上げられている。このように、メタボリックシンドロームを有する高リスク者の心血管疾患のリスク管理において、頸動脈エコーの重要性は今後ますます増してくるものと予想される。しかしながら、実地診療のみならず臨床研究においても多種多様な評価法が用いられているのが現状であり、検査結果の解釈における混乱を防ぐためにも、標準化された評価法のもとでの頸動脈エコーの普及が望まれる。

謝辞：本稿で紹介した研究の一部は喫煙科学研究財団助成金ならびに厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)による。

文献●

- 1) 松本昌泰：頭蓋外閉塞性脳血管病変の現状：超音波エコー法による頸動脈病変の評価。Jpn J Neurosurg (Tokyo) 13 : 20, 2004
- 2) Sakaguchi M et al : Equivalence of plaque score and intima-media thickness of carotid ultrasonography for predicting severe coronary artery lesion. *Ultrasound Med Biol* 29 : 367, 2003
- 3) Shimizu Y et al : Carotid atherosclerosis as a risk

- factor for complex aortic lesions in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Circ J* 67 : 597, 2003
- 4) Nagai Y et al : The carotid artery as a noninvasive window for cardiovascular risk in apparently healthy individuals. *Ultrasound Med Biol* 28 : 1231, 2002
- 5) Chambless LE et al : Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors : the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987. *Am J Epidemiol* 146 : 483, 1997
- 6) O'Leary D et al : Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults : Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 340 : 14, 1999
- 7) Bots ML et al : Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction : the Rotterdam study. *Circulation* 96 : 1432, 1997
- 8) Bots ML et al : Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis : the Rotterdam study. *Arterioscler Thromb* 14 : 1885, 1994
- 9) Smith SC Jr et al, AHA conference proceedings : Prevention conference V : beyond secondary prevention : identifying the high-risk patient for primary prevention : executive summary : American Heart Association. *Circulation* 101 : 111, 2000
- 10) 日本脳神経超音波学会頸動脈エコー検査ガイドライン作成委員会、動脈硬化性疾患のスクリーニング法に関する研究班：頸動脈エコーによる動脈硬化性病変評価のガイドライン(案)。神経超音波医学 15 : 20, 2002
- 11) Pignoli P et al : Intimal plus medial thickness of the arterial wall : a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 74 : 1399, 1986
- 12) Humphries SE, Morgan L : Genetic risk factors for stroke and carotid atherosclerosis : insights into pathophysiology from candidate gene approaches. *Lancet Neurol* 3 : 227, 2004
- 13) Handa N et al : Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 21 : 1567, 1990
- 14) Yamagami H et al : Higher levels of interleukin-6 are associated with lower echogenicity of carotid artery plaques. *Stroke* 35 : 677, 2004
- 15) Honda O et al : Echolucent carotid plaques predict future coronary events in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 43 : 1177, 2004
- 16) O'Leary DH, Polak JF : Intima-media thickness : a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 90 [Suppl] : 18 L, 2002
- 17) del Sol AI et al : Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment?

- the Rotterdam study. *Stroke* **32** : 1532, 2001
- 18) Handa N et al : Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis : results of the Osaka follow-up study for ultrasonographic assessment of carotid atherosclerosis(the OSACA study). *Stroke* **26** : 1781, 1995
- 19) Gronholdt ML et al : Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation* **104** : 68, 2001
- 20) Polak JF et al : Hypoechoic plaque at US of the carotid artery : an independent risk factor for incident stroke in adults aged 68 years older : Cardiovascular Health Study. *Radiology* **208** : 649, 1998
- 21) Crouse JR 3rd et al : Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries(PLAC-II). *Am J Cardiol* **75** : 455, 1995
- 22) MacMahon S et al : Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis : results of the LIPID atherosclerosis substudy. *Circulation* **97** : 1784, 1998

山下 拓史
Hiroshi YAMASHITA

講師
郡山 達男
Tatsuo KOHRIYAMA

教授
松本 昌泰
Masayasu MATSUMOTO

広島大学大学院医歯薬学総合研究科病態探究医科学脳神経内科

1 糖はじめに

スタチンはHMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A) 還元酵素を選択的に阻害することでコレステロール合成を抑制し、血清コレステロールを低下させる薬剤である。図1に示すコレステロール生成経路からは、コレステロール以外にも重要な代謝産物であるメバロン酸、ファルネシルピロリン酸(FPP)、ゲラニルゲラニルピロリン酸(GGPP)などが合成されるが、スタチンはこれらの合成も抑制する。我が国では現在5種類のスタチンが使用されているが、それぞれ特性や薬理動態が異なる(表1)。スタチンはLDLコレステロールを最も効果的に低下させる薬剤であるが、近年行われた数多くの大規模臨床試験やメタアナリシスの結果から、スタチンが冠動脈疾患の1次予防、2次予防における有用性が確立されるとともに、スタチンが脳卒中発症抑制効果を示すことも明らかになりつつある。更にその効果は単に血清コレステロール低下作用に基づくものだけではなく、スタチンが併せ持つ

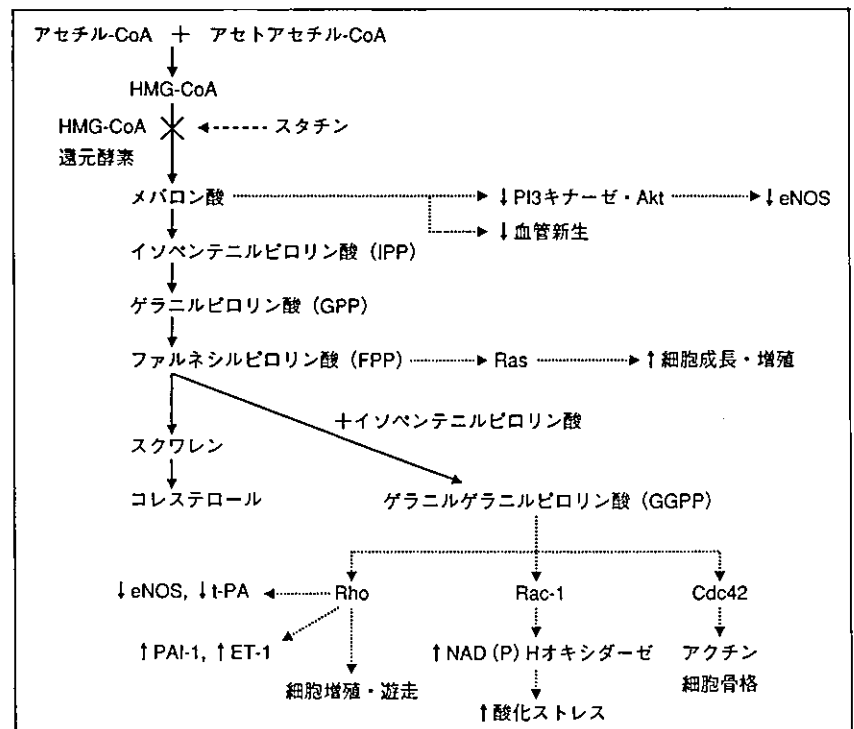


図1 コレステロール生成経路とスタチンの作用 (文献1より改変引用)

多彩な作用、プレイオトロピック効果によるものであることが明らかになった¹⁾。本稿では、脳とスタチンのかかわりについて、中枢神経疾患の治療に

おけるスタチンのプレイオトロピック効果と、その分子生物学的メカニズムを中心に紹介する。

2 大規模臨床試験の結果から

スタチンを対象としたメタアナリシスは現在までに6つが報告されており、プラセボ群と比較してスタチン投与群の脳卒中発症に対する相対リスクの有意な低下がみられている^{9,11}。更に、海外で行われたスタチンを使った大規模臨床比較試験である4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)^{9,11}, CARE (Cholesterol and Recurrent Events)¹⁰, LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease Study)¹¹, MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study)¹², MRC/BHF HPS (the UK Medical Research Council/the British Heart Foundation Heart Protection Study)¹³では、プラセボを用いた対照群と比較して脳卒中の相対リスクの有意な低下を示す結果が得られている。いずれも冠動脈疾患の2次予防や1次予防を主眼においた試験で、脳卒中の病型別の詳細な解析は十分には行われていないが、多面的な危険因子の解析が行われ、スタチンの脳卒中発症に対する抑制効果を示唆している。また、これらのサブグループ解析から、スタチンの脳卒中発症抑制効果はコレステロール低下作用だけでは説明できないことが示唆されている。更に1994年以前に行われた非スタチン系薬剤による冠動脈疾患を有する症例における介入試験では、血清コレステロール値が低下しても脳卒中の発症に対して抑制効果は認められないことが報告されている^{14,15}。したがってスタチンによる脳卒中発症抑制効果は、単に血清コレステロール値の低下に基づくものではなく、スタチンが有する

表1 スタチンの特徴と薬理動態

スタチン	商品名	性質	血液脳関門
プラバスタチン	メバロチン®	水溶性	通過しない
シンバスタチン	リボバス®	脂溶性	通過する
フルバスタチン	ローコール®	脂溶性	通過しない
アトルバスタチン	リビトール®	脂溶性	通過する
ピタバスタチン	リバロ®	脂溶性	不明

表2 スタチンのプレイオトロピック効果

作用	効果
NO産生増加 ET-1の産生抑制 LDLコレステロールの酸化抑制	血管内皮機能の改善
炎症性細胞の遊走, 活性化の抑制 CRPの低下	炎症反応の抑制
マクロファージへのコレステロール蓄積の抑制 Metalloproteinaseの産生抑制	動脈硬化性プラークの安定化
血小板の接着及び凝集抑制 フィブリノーゲンの低下 血液粘度の低下	血栓形成反応の抑制

血管内皮機能改善, 動脈硬化の進展抑制, 抗酸化作用, 抗炎症作用など多面的な作用に基づくと考えられるようになり, このようなスタチンの効果は総じてプレイオトロピック効果 (pleiotropic effect) と呼ばれている (表2)。

3 脳卒中とスタチン

1. スタチンによる血管内皮機能改善作用

動脈硬化は多くの因子が相互作用することにより様々な過程を経て生じるが, 血管内皮細胞機能障害は動脈硬化の初期から認められる。スタチン治療開始後最も早期にみられる反応の1つは血管内皮機能障害の改善作用であり, それはスタチンにより血中LDLコレステロール値が有意に低下するよりも前にしばしば認められ, スタチンのプレイオトロピック効果によるものと考えられている。スタチンによる血管内皮機能改善効果のメカニズムは最近明らか

かにされつつあり, その1つはスタチンによる内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) のmRNA合成増加作用である。血管内皮機能障害は一酸化窒素 (NO) を介する血管拡張系とエンドセリンなどの作用による血管収縮系のバランスが崩れ, 血管拡張系が減弱している状態と考えられている。血管内皮細胞を用いた検討では, シンバスタチンやロバスタチンを加えると, eNOS合成増加に伴ってNOの合成が増加する^{16,17}。増加したNOは中膜平滑筋を弛緩させることによって血管を拡張させ, その結果として脳血流を増加させる。また, スタチンの慢性投与では, 誘導されたNOにより安静時及び脳虚血時の脳血流が増加する。更に脳虚血モデル動物を用いた検討では, スタチンを前投与するとeNOSに依存して梗塞巣が縮小することが報告されている¹⁸。また, 臨床においてもスタチンの効果は実証され, スタチン投与により脳梗塞患者のアセタゾラミドに対する脳血管反応

性が改善し、この効果はNOを介した作用であると考えられている¹⁹⁾。更に、高脂血症患者や糖尿病患者において低下している内皮依存性血管弛緩反応がセラバスタチン投与により改善することが報告され、この作用は内皮非依存性血管弛緩には影響を及ぼさず、NO産生の増加によることが報告されている。プラバスタチンがeNOSを活性化するという報告¹⁸⁾もあるが、一般にはスタチンはeNOSの発現を増加させると考えられている。eNOS発現を増加させる機序としては、スタチンによるGGPP合成阻害及びRhoA活性抑制と関連している。すなわち、低分子量G蛋白のRas/Rho GTPaseファミリーのRho、Cdc42、Racには翻訳後修飾によりGGPPが添加され(ガラニルガラニル化)活性化される。Rhoはそれぞれ細胞内シグナル伝達に重要な役割を果たしており、RhoAが活性化するとeNOS発現が低下する。スタチンによりGGPPの合成が阻害されるとRhoAのガラニルガラニル化も阻害され、結果として内皮細胞におけるRhoA活性が抑制されてeNOSの発現増加に繋がると考えられている²⁰⁾。

また、スタチンはphosphatidyl inositol 3-kinase (PI3K)を活性化し、phosphatidyl inositol 4,5-bisphosphate (PIP2)からphosphatidyl inositol 3,4,5-bisphosphate (PIP3)への変換を促進する。PIP3によってphosphoinositol-dependent kinase-1 (PDK-1)が活性化されるとAktが活性化され、eNOS発現が増加する²¹⁾。この経路によるeNOSの活性化はRhoのガラニルガラニル化の抑制を介する経路よりも迅速で、低濃度のスタチンにより生じる。スタチンがPI3K/Akt経路を介して分化した血管内皮前駆細胞を増加させることが報告

されており、スタチンの内皮再生促進作用が示されている¹⁾。また、アトルバスタチンやシンバスタチンは血管内皮細胞においてeNOS発現を増加させるのに加え、pre-pro endothelin-1 (ET-1)遺伝子の発現を抑制してET-1レベルを抑制することが報告されている²²⁾。したがって、スタチンはこのような様々な機序を介して動脈硬化を抑制するものと考えられる。

2. スタチンの血栓形成抑制作用とプラーク安定化作用

スタチンの血管に対するプレイオトロピック効果には、血管内皮機能改善作用以外に、血栓形成抑制作用やプラーク安定化作用があることが近年明らかにされている。スタチンは傷害血管壁への血小板の接着と血栓形成を抑制することが報告されており、トロンボキサンA2の産生抑制やプロスタサイクリンの産生増加などによる機序が考えられている。また、スタチンは平滑筋細胞及び内皮細胞においてplasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)レベルを低下させ、t-PAレベルを増加させることにより血管壁における線溶系を活性化することが示されている。また、スタチンはマクロファージに働き血栓形成を抑制する可能性も報告されている。更にスタチンは、matrix metalloproteinase-2 (MMP-2)の産生抑制作用とtissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1)及びコラーゲンの増加作用などを介して、プラーク安定化作用を示すと考えられている²³⁾。スタチンはADPによる血小板凝集を抑制することが報告されている²⁴⁾。また、アトルバスタチンをマウスに投与すると、中大脳動脈閉塞後の梗塞サイズが減少したとする報告がなされてい

る。この実験ではeNOSの発現が血小板において亢進し、一方で血小板第4因子(PF4)と β -トロンボグロブリン(β -TG)の血漿中の蛋白量が減少しており、これらのことから、梗塞サイズの減少には血小板凝集抑制作用の関与が示唆される。更にPF4と β -TGの変化はeNOSノックアウトマウスでは観察されず、スタチンの血小板凝集抑制作用はeNOSを介していると考えられる²⁵⁾。

また、スタチンは抗酸化作用を示し、LDLコレステロールの酸化を抑制し、血管内皮における活性酸素の産生やプラーク形成を抑制する。ウサギを使った実験では、コレステロールを低下させない量のフルバスタチンをコレステロール食負荷した時にLDL酸化が減弱し、血管壁における活性酸素の産生が減少し、動脈硬化性プラークの形成が減少することが報告されている。また、低分子量G蛋白のRac-1は、血管壁における活性酸素種の主な産生源であるNAD(P)Hオキシダーゼの活性化に関与している。スタチンによりGGPPなどの合成が阻害されるとRac-1を介する酸化ストレスが抑制され、心筋細胞や平滑筋細胞の肥大を抑制することも示されている。

以上のように、スタチンは脂質改善作用以外にも脳血管及び脳実質において様々な作用を示す(図2)²⁶⁾。

4 多発性硬化症とスタチン

スタチンは抗炎症作用をもつことが報告されている。炎症反応の指標になるCRPや高感度CRP (hsCRP)は心筋梗塞のリスクと相関しているが、スタチンはCRPやhsCRPを有意に低下させる。スタチンはアストロサイトをリポ多糖

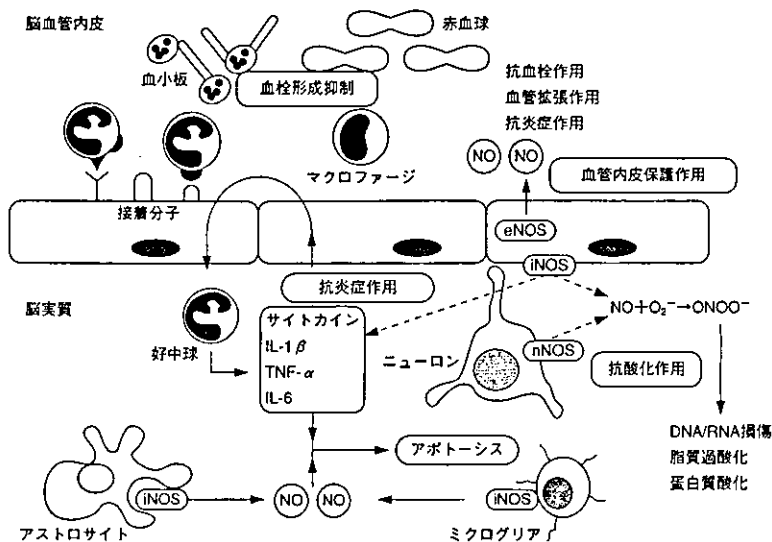


図2 脳血管と脳実質におけるスタチンの作用 (文献26より改変引用)

表3 スタチンの免疫調節作用

iNOS発現を阻害
Th1系サイトカイン (IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) の誘導抑制
Th2系サイトカイン (IL-4, IL-5, IL-10) の誘導促進
MHCクラスII分子の発現を抑制
MHCクラスIIトランスアクチベーター (CIITA) の発現を抑制
TGF- β の誘導
Th0細胞のTh2細胞への分化促進

で処理したときに出現する誘導型NOS (iNOS) の発現や、炎症性サイトカインであるTNF- α 、IL-1 β の放出を抑制する。この効果はRasのインプレニル化やNF- κ Bの活性化抑制によると考えられている。また、スタチンはICAM-1などの接着分子の発現を低下させる。更にスタチンは炎症反応において重要なleukocyte function antigen-1 (LFA-1) と結合し、LFA-1とICAM-1との結合を抑制して炎症反応を抑制する²⁷。プラバスタチンやシンバスタチンが本来のコレステロール低下作用とは別に、心臓移植直後の患者の拒絶反応を有意に低下させて生存率

を高めることが報告され²⁸、スタチンの免疫調節作用(表3)が注目されている。ロバスタチンがミクログリアやアストロサイトによるTNF- α の産生とiNOS誘導を抑制することや²⁹、アトルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチンがINF- γ によって誘導されるMHCクラスII分子の発現を防ぐと共に、MHCクラスII分子発現を制御するMHCクラスIIトランスアクチベーター(CIITA)の発現も抑制し、炎症性Th1細胞への抗原提示を抑制することが示唆されている³⁰。このような作用から、スタチンはMHCクラスIIを標的とする新しいタイプの免疫抑制

薬になる可能性が示唆される。また、免疫性神経疾患である多発性硬化症患者からの末梢血単核細胞及びT細胞を用いた*in vitro*の検討から、スタチンによる免疫調節作用が多発性硬化症に有効である可能性が報告された³¹。多発性硬化症のモデル動物を用いた研究では、アトルバスタチンはTh2系サイトカインであるIL-4、IL-5、IL-10及びTGF- β を誘導し、反対にTh1系サイトカインであるIL-2、IL-12、IFN- γ 及びTNF- α の誘導を抑制した³²。アトルバスタチンはTh0細胞のTh2細胞への分化を促進するとともに、MHCクラスII抗原分子の発現を防いだ。更に抗原提示細胞あるいはT細胞をアトルバスタチンで処理すると、抗原特異的なT細胞の活性化が抑制された。このように、アトルバスタチンは多彩な免疫調節作用を有している。

5 脳痴呆症とスタチン

スタチンの脳への作用として、痴呆症の発症を抑制する可能性が報告されており、その理由としては、1つは脳梗塞が減少し、脳血管性痴呆を抑制するのではないかと考え方があり。しかし、Jickらはスタチン投与群において、脳血管性痴呆以外の痴呆症の発症も低下していることをデータベースに基づいた症例対照研究で示し、高脂血症患者でスタチン非投与群とスタチン以外の治療薬の投与群とでは痴呆の発症に差がなく、スタチン投与群では痴呆の発症が70%抑制されていることを報告した³³。その機序としては、アルツハイマー型痴呆においては血管内皮機能が低下し脳血流が減少しているが、スタチンがeNOS発現増加作用などのプレイオトロピック効果によりそ

れらを改善したのではないかと考察している。しかし、データベースでの検討なので、機序の更なる検討や大規模で長期間の前向き研究を経なければ十分なエビデンスは得られない。MoroneyらはLDLコレステロールが高いほど脳血管性痴呆になる危険が高いことを報告し、更に発症後のQOLにも高脂血症は関与する可能性を指摘している³⁰⁾。従来の脂質降下の考え方で言えば、スタチンのLDL受容体発現促進やコレステロール合成抑制によりApoEの蓄積が影響を受ける可能性も考えられる。スタチンの認知能力に対する効果についての詳細な検討が必要である。

6 醫おわりに

プレイオトロピック効果が明らかになるにつれ、スタチンは脳卒中のみならず、様々な中枢神経病態にも治療応用できるのではという期待が高まりつつある。現在、我が国でもスタチンの脳卒中再発予防効果に関する大規模臨床試験J-STARS (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke)が行われており、様々な視点からスタチンの効果が解析される。スタチンの脳における新たな作用が今後明らかになることを期待したい。

■ 文 献

- Liao JK : Beyond lipid lowering. *Int J Cardiol* 86 : 5-18, 2002
- Crouse JR III, Byington RP, Hoen HM, et al : Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* 157 : 1305-1310, 1997
- Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AH, et al : Stroke, statins, and cholesterol. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke* 28 : 946-950, 1997
- Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, et al : Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 278 : 313-321, 1997
- Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH : Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 128 : 89-95, 1998
- Di Mascio R, Marchioli R, Tognoni G : Cholesterol reduction and stroke occurrence : an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 10 : 85-92, 2000
- Byington RP, Davis BR, Plehn JF, et al : Reduction of stroke events with pravastatin : the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 103 : 387-392, 2001
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344 : 1383-1389, 1994
- Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, et al : Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol* 81 : 333-335, 1998
- Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, et al : Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin : the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation* 99 : 216-223, 1999
- White HD, Simes RJ, Anderson NE, et al : Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 343 : 317-326, 2000
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al : Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes : the MIRACL study : a randomized controlled trial. *JAMA* 285 : 1711-1718, 2001
- Heart Protection Study Collaborative Group : MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360 : 7-22, 2002
- Atkins D, Psaty BM, Koepsell TD, et al : Cholesterol reduction and the risk for stroke in men. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 119 : 136-145, 1993
- Hebert PR, Gaziano JM, Hennekens CH : An overview of trials of cholesterol lowering and risk of stroke. *Arch Intern Med* 155 : 50-55, 1995
- Laufs U, Fata VL, Liao JK : Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated down-regulation of endothelial nitric oxide synthetase. *J Biol Chem* 272 : 31725-31729, 1997
- Laufs U, La Fata V, Plutzky J, et al : Upregulation of endothelial nitric oxide synthetase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 97 : 1129-1135, 1998
- Kaesemeyer WH, Caldwell RB, Huang J et al : Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthetase independent of its cholesterol-lowering actions. *J Am Coll Cardiol* 33 : 234-241, 1999
- Sterzer P, Meintzschel F, Rosler A, et al : Pravastatin improves cerebral vasomotor reactivity in patients with subcortical small vessel disease. *Stroke* 32 : 2817-2820, 2001
- Laufs U, Liao JK : Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem* 273 : 24266-24271, 1998
- Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, et al : The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* 6 : 1004-1010, 2000
- Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, et al : Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest*

- 101 : 2711-2719, 1998
- 23) Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, et al : Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques : implications for plaque stabilization. *Circulation* **103** : 926-933, 2001
- 24) Dajani EZ, Shahwan TG, Dajani NE : Statins, platelet aggregation and coronary heart disease. *J Assoc Acad Minor Phys* **13** : 27-31, 2002
- 25) Laufs U, Gertz K, Huang P, et al : Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* **31** : 2442-2449, 2000
- 26) Vaughan CJ, Delanty N : Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* **30** : 1969-1973, 1999
- 27) Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, et al : Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* **7** : 687-692, 2001
- 28) Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al : Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* **333** : 621-627, 1995
- 29) Pahan K, Sheikh FG, Nambodiri AM, et al : Lovastatin and phenylacetate inhibit the induction of nitric oxide synthase and cytokines in rat primary astrocytes, microglia, and macrophages. *J Clin Invest* **100** : 2671-2679, 1997
- 30) Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, et al : Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* **6** : 1399-1402, 2000
- 31) Neuhaus O, Strasser-Fuchs S, Fazekas F, et al : Statins as immunomodulators : comparison with interferon-beta 1b in MS. *Neurology* **59** : 990-997, 2002
- 32) Youssef S, Stuve O, Patarroyo JC, et al : The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature* **420** : 78-84, 2002
- 33) Jick H, Jick SS, Derby LE : Validation of information recorded on general practitioner based computerised data resource in the United Kingdom. *BMJ* **302** : 766-768, 1991
- 34) Moroney JT, Tang MX, Berglund L, et al : Low-Density Lipoprotein Cholesterol and the Risk of Dementia With Stroke. *JAMA* **282** : 254-260, 1999

スタチンと痴呆

山下拓史, 郡山達男, 松本昌泰

YAMASHITA Hiroshi, KOHRIYAMA Tatsuo, MATSUMOTO Masayasu

広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科

アルツハイマー病と、脳卒中を原因とする脳血管性痴呆は、老年期痴呆の大部分を占める。近年、スタチンの脳卒中発症抑制効果が明らかになり、この効果は単に血清コレステロール低下作用だけではなく、スタチンが有する血管内皮機能改善作用などのプレイオトロピック効果にもとづいている。また、アルツハイマー病の分子病態と脳のコレステロール代謝との関連や、スタチンのアルツハイマー病発症抑制効果に関する報告が増えている。両痴呆症に対するスタチン治療の可能性について大きな期待が寄せられている。

Key Words

スタチン, アルツハイマー病, 脳卒中, プレイオトロピック効果, コレステロール

はじめに

スタチンはHMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A) 還元酵素を選択的に阻害することでコレステロール合成を抑制し、血清LDLコレステロールを最も効果的に低下させる薬剤である。近年おこなわれた大規模臨床試験などの結果から、スタチンの冠動脈疾患の一次予防、二次予防における有用性が確立されるとともに、スタチンの脳卒中発症抑制効果が明らかになった。脳血管性痴呆の原因の多くは脳卒中であることから、スタチンにより脳卒中の発症を予防できれば、当然ながら脳血管性痴呆の予防効果も期待できる。ところが近年、スタチンが脳血管性痴呆のみならずアルツハイマー病 (AD) の発症を抑制するというエビデンスが報告されてきており、老年期痴呆の大部分を占める

両痴呆症に対するスタチン治療の可能性について大きな関心が寄せられている。本稿では脳血管障害およびAD発症へのコレステロール代謝の関与およびスタチンの効果と、スタチンによるAD発症抑制の分子メカニズムについて紹介する。

1 | スタチンの痴呆リスク低下効果

高コレステロール血症やアテローム硬化症がADの危険因子であることを示す報告が増加している^{1)~4)}。高コレステロール血症と関連する冠動脈疾患をもつ場合にはADの危険率が高い⁵⁾。Kivipeltoらは、フィンランドにおいて65~79歳の1,449人を対象とした20年間にわたるコホート研究をおこない、中年期に血清コレステロール値が250mg/dl以上の者は、250mg/dl未満の者に

くらべ、ADと診断される確率が2.2倍高いことを報告した⁶⁾。Jickら⁷⁾は英国政府のデータベース (The General Practice Research Database) からランダムに選択した症例対照研究をおこない、50歳以上ではじめて痴呆と診断された284人とランダムに選んだ痴呆のない1,080人とのあいだでスタチンの服用状況を1992年から1998年にかけて追跡調査した結果、スタチンを服用していた患者では、AD発症の相対リスクが健常者にくらべて有意に低いことを報告した。スタチンのなかではシンバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチンなど薬剤による差はなく、非スタチン系薬剤では発症抑制効果はなかった。Wolozinら⁸⁾は米国3施設における60歳以上57,104人の病歴からスタチン使用群と降圧薬・心血管系薬使用群を1996年から1998年にかけて比較した結果、スタチンを1~5年間使用した場合にADの有病率が69.6%低いことを報告した。一方、 β 遮断薬、ACE阻害薬、降圧利尿薬はいずれもAD抑制作用を示さなかった。スタチンのなかではロバスタチンが60%、プラバスタチンが73%抑制したが、Jickらの報告と異なり、シンバスタチンには抑制作用がなかった。これらの研究は、データベースでの検討や、横断的調査であることから疑問視される向きもあるが、ADに対するスタチン治療の可能性を提起した。65歳以上の高齢者を対象としたCSHA (The Canadian Study of Health and Aging) の二次解析では、スタチン処方背景に関連するバイアスを考慮した検討がおこなわれ、その結果からもスタチンを服用していた患者では、アルツハイマー型痴呆および全痴呆のリスクが有意に低いことが明らかとなった⁹⁾。近年、高齢者におけるプラバスタチンの有用性を調べる前向き研究としてPROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) がおこなわれたが、観察期間は3.5年と短く、認知機能の維持や脳梗塞の一次予防についての有意な結果は得られなかった¹⁰⁾。また、シンバスタチンを用いた同様な調査でも痴呆の発症抑制効果は得られなかった¹¹⁾。しかし、スタチンの投与期間、量、血清コレステロール値を厳密に定め、大規模で痴呆の出現をみるに足る長期間の前向きコホート研究を経ないと十分なエビデンスは得られず、今後の検討が期待される。

2 | スタチンの脳卒中発症抑制効果とプレイオトロピック効果

脳血管性痴呆の原因の多くは脳卒中である。スタチンは脳卒中の発症を予防することが数々の臨床研究および基礎研究により明らかにされており、スタチンの脳血管性痴呆に対する予防効果も期待できる。スタチンの脳卒中発症抑制効果については、現在までに6つのメタアナリシスが報告されており、プラセボ群と比較してスタチン投与群の脳卒中発症に対する相対リスクの有意な低下がみられている^{12)~17)}。さらに、海外でおこなわれたスタチンを使った大規模臨床比較試験である4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)^{18) 19)}、CARE (Cholesterol and Recurrent Events)²⁰⁾、LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease Study)²¹⁾、MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study)²²⁾、MRC/BHF HPS (the UK Medical Research Council/the British Heart Foundation Heart Protection Study)¹¹⁾では、プラセボを用いた対照群と比較して、脳卒中の相対リスクの有意な低下を示す結果が得られており、スタチンの脳卒中発症に対する抑制効果を示唆している。これらの詳細なサブグループ解析の結果や、非スタチン系薬剤による介入試験では血清コレステロール値が低下しても脳卒中発症は抑制されないという結果から²³⁾、スタチンの脳卒中発症抑制効果は、単に血清コレステロール値の低下にもとづくものではなく、スタチンが有する血管内皮機能改善作用、血栓形成抑制作用、抗炎症作用など多面的な作用にもとづくと考えられるようになり、このようなスタチンの効果はプレイオトロピック効果 (pleiotropic effect) とよばれている²⁴⁾ (表①)。

スタチンはHMG-CoA還元酵素を選択的に阻害するが、コレステロール生成経路からはコレステロール以外にも、重要な代謝産物であるメバロン酸、ファルネシルピロリン酸 (FPP)、ゲラニルゲラニルピロリン酸 (GGPP) などが合成されるが、スタチンはこれらの合成も抑制する (図①)。わが国ではプラバスタチン (メバロチン[®])、シンバスタチン (リボバス[®])、フルバスタチン (ローコール[®])、アトルバスタチン (リピートル[®])、ピタバスタチン (リパロ[®]) の5種類のスタチンが現在使用されており、特性や薬理動態に違いがみられ