

る。最近、血清コレステロール低下作用以外の薬理作用としてスタチンが併せもつ多面的な作用—プレイオトロピック効果—が注目されており、Jickらはスタチンのプレイオトロピック効果によりAD発症が抑制されるのではないかと考察している<sup>7)</sup>。スタチン治療開始後最も早期にみられる作用の一つは血管内皮機能の改善作用であるが、それは血中LDLコレステロール値が低下する前にも認められることから、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。プレイオトロピック効果の代表は血管に対するさまざまな作用である。スタチンの血管内皮機能改善効果のメカニズムは最近明らかにされつつあり、その一つはスタチンによる内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) の発現増加作用である。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投与によりeNOS合成増加に伴って一酸化窒素(NO)の合成が増加する<sup>25) 26)</sup>。増加したNOは中膜平滑筋を弛緩させることにより血管を拡張させ脳血流を増加させる。また、スタチンの慢性投与でも誘導されたNOにより安静時および脳虚血時の脳血流が増加する。さらに、脳虚血モデル動物では、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<sup>27)</sup>。スタチンの効果は臨床研究においても確かめられており、脳梗塞患者のアセタゾラミドに対する脳血管反応性はスタチンにより改善し、NO産生の増加によると考えられている<sup>28)</sup>。

eNOSの発現増加機序としては、スタチンによるGGPP合成阻害および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(ゲラニルゲラニル化)、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のゲラニルゲ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の発現増加につながる<sup>29)</sup>。また、スタチンはphosphatidylinositol 3-kinase (PI3 kinase)を活性化し、phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate (PIP2)からphosphatidylinositol 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<sup>30)</sup>。この経路によるeNOSの活性化はRhoのゲラニ

表① スタチンのプレイオトロピック効果

作用	効果
eNOS発現増加 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
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
血小板の接着および凝集抑制 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
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
iNOS発現阻害 Th1系サイトカイン (IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) 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- $\beta$ の誘導 Th0細胞のTh2細胞への分化促進	免疫調節作用

ルゲ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。スタチンは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、内皮再生を促進する<sup>30)</sup>。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けるeNOSの発現を増加させるのに加えて、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<sup>31)</sup>。したがって、スタチンはこのようなさまざまな機序を介して動脈硬化を抑制するものと考えられる。

スタチンの血管に対するプレイオトロピック効果には、血栓形成抑制作用やプラーク安定化作用も報告されている。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し、トロンボキサン<sub>2</sub>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およ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。また、スタチンはmatrix metalloproteinase-2 (MMP-2) の産生抑制とtissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) およびコラ

ーゲンの増加などを介したプラーク安定化作用や血栓形成抑制作用を示す<sup>32)</sup>。スタチンはADPによる血小板凝集を抑制するが<sup>33)</sup>、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するとともに、eNOSの発現が血小板において亢進し、一方で血中の血小板第4因子 (PF4) とβ-トロンボグロブリン (β-TG) が減少することから、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。さらに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<sup>34)</sup>。

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動脈硬化性プラーク形成を抑制する。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ることも示されている。

さらにスタチンには抗炎症作用と免疫調節作用が報告

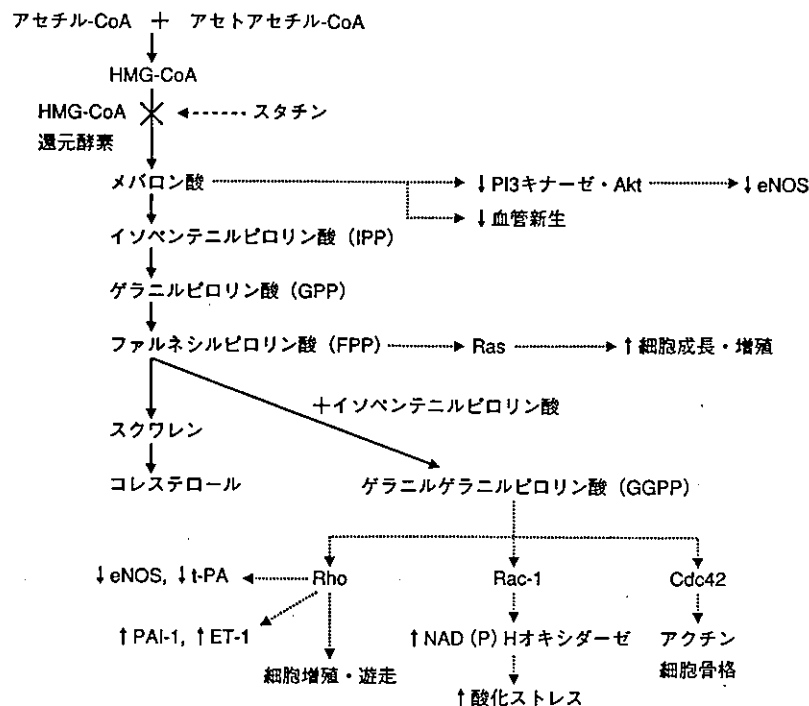


図1 コレステロール生成経路とスタチンの作用 (Liao JK, 2002<sup>24)</sup> より改変引用)

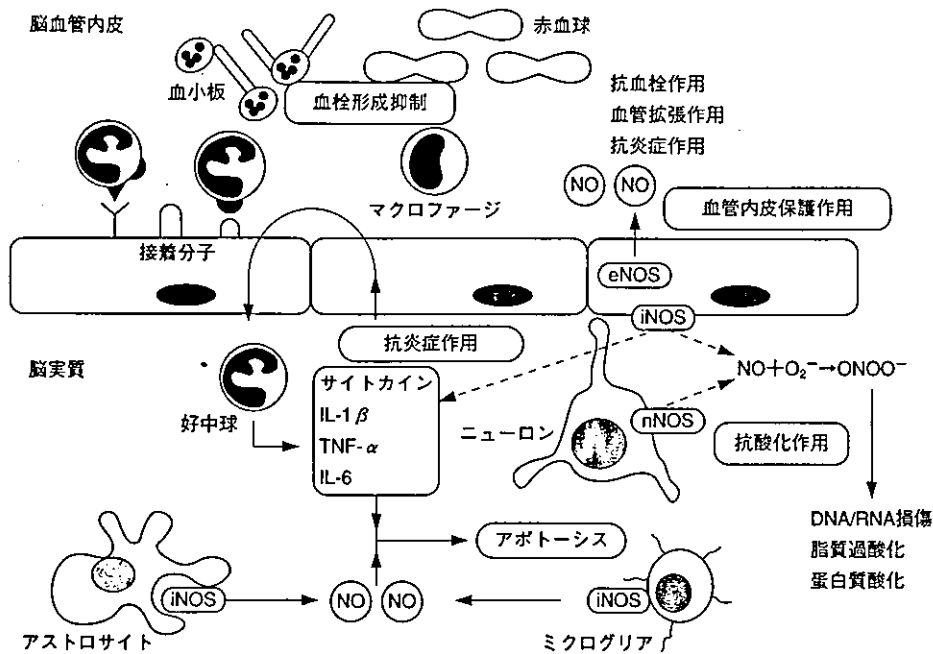


図2 脳血管と脳実質におけるスタチンの作用 (Vaghan CJ et al, 1999<sup>41)</sup> より改変引用)

されている<sup>35)</sup>。ロバスタチンはミクログリアやアストロサイトにおける誘導型NOS (iNOS) の発現や、炎症性サイトカインであるTNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ の放出を抑制し、この効果はRasのイソプレニル化やNF- $\kappa$ Bの活性化抑制によると考えられている<sup>36)</sup>。スタチンはCRPや高感度CRP (hsCRP) を低下させる。プラバスタチンやシンバスタチンは心臓移植直後の患者の拒絶反応を低下させる<sup>37)</sup>。アトルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチンは、INF- $\gamma$ によって誘導されるMHCクラスII分子の発現を防ぐとともにMHCクラスIIトランスアクチペーター (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<sup>38)</sup>。また、免疫性神経疾患である多発性硬化症患者の末梢血単核細胞およびT細胞を用いた検討からも、スタチンによる免疫調節作用が報告され<sup>39)</sup>、多発性硬化症モデル動物においてアトルバスタチンはTh2系サイトカインを誘導し、反対にTh1系サイトカインの誘導を抑制する<sup>40)</sup>。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分子の発現を防ぎ、抗原特異的なT細胞の活性化を抑制する。以上のようにスタチンは脳血管お

よび脳実質においてさまざまなプレイオトロピック作用を示す<sup>41)</sup> (図2)。

### 3 | アルツハイマー病とコレステロール

脳は血液脳関門 (BBB) によって血液や他の組織と隔離されており、食餌から得られた外来性の脂質を利用することができない。脳神経細胞は広大な細胞膜をもち、シナプスでは小胞形成にみられるような活発な膜回転がおこなわれているが、細胞膜の機能維持や修復に重要なコレステロールの供給は、すべて脳における生合成と再利用によっておこなわれる。脳はコレステロール代謝に関しては閉鎖系であり、このような特殊な構造と機能を維持するためには、十分な脂質供給と厳密な代謝調節が不可欠である<sup>42)</sup>。脳におけるコレステロールの供給はリポ蛋白受容体を介した細胞外からの取り込みと細胞体からの軸索輸送に依存している。コレステロールはさまざまなアポリポ蛋白と結合して存在するが、髄液中に存在するアポリポ蛋白はApoA-I, ApoE, ApoJなどであり、これらはいずれもHDL分画に含まれる<sup>43)</sup>。BBBを

血中リポ蛋白は通過できないため、脳内のリポ蛋白はHDLに由来するものと考えられており、ApoE、ApoJはアストログリアやミクログリアが合成し、ApoA-Iは毛細血管内皮が合成するという報告がある<sup>43)</sup>。

脳内HDLコレステロールの主要なアポリポ蛋白であるApoEにはコドン112とコドン158にシステイン (Cys) とアルギニン (Arg) のアミノ酸置換を伴う3種類のアイソフォームE2 (112Cys/158Cys) E3 (112Cys/158Arg) E4 (112Arg/158Arg) が存在し、それぞれに対立遺伝子ε2, ε3, ε4が対応する(図3)。家族性高齢発症ADではApoEのε4アレルが高頻度にみられるとともにApoE4は発症を促進することが明らかにされ、ADの病態に関連してコレステロール代謝が注目されるよう

になった<sup>44) 45)</sup>。ApoE4は孤発性高齢発症のADの危険因子であることが示され、多人種の解析でもApoE4とADとの関連が示された。一方、ADやmild cognitive impairment (MCI) の発症と発症前の高コレステロール血症のあいだに有意な相関があることが報告されている。血清コレステロール値はApoE多型と関連し<sup>46) 47)</sup>、ApoE2 < ApoE3 < ApoE4の順に高いことから、AD発症とApoE4多型が高コレステロール血症という点でも結びつく。しかし、前述のように脳はコレステロール代謝に関しては閉鎖系であり、血中リポ蛋白はBBBを通過できず、髄液コレステロール値は血清コレステロール値に影響されないことから、血中のコレステロール代謝を単純に脳内の現象として結びつけることはできないものと考えられる。

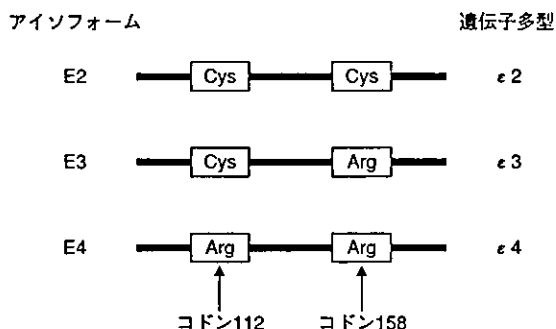


図3 ApoE多型の模式図 (玉岡晃, 2004<sup>43)</sup> より改変引用)

アミロイドβ蛋白 (amyloid β-protein : Aβ) のAβ40とAβ42の細胞外への広範な沈着である老人斑は、AD脳に特異的な病理学的特徴である。ADの病態カスケードにおけるAβの意義は重要であるが、Aβとコレステロールとの関係が最近明らかにされている。培養細胞内のコレステロール量を増加させると、Aβの前駆体蛋白 (Aβ precursor protein : APP) におけるAβの内部で切断されるαカットによる可溶性APPαの分泌が減少することから、細胞内コレステロール量がAPPの代謝に影響することが示唆される<sup>48)</sup> (図4)。また、細胞膜のコレステロール濃度を減少させると、αカットをおこなうαセクレ

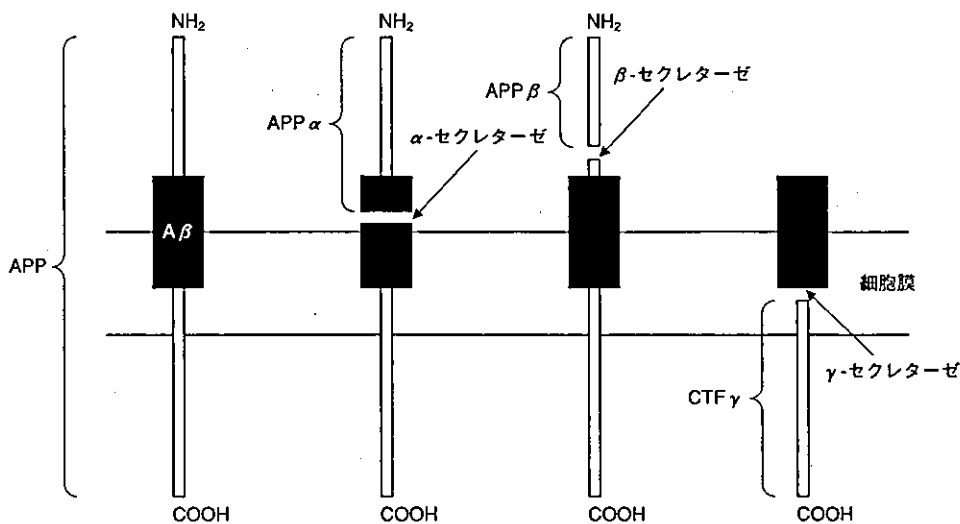


図4 APPのプロセッシング (玉岡晃, 2004<sup>43)</sup> より改変引用)

ターゼの一つであるADAM10の活性が亢進する<sup>49)</sup>。コレステロール量がA $\beta$ の分泌に影響する機序としては、細胞内のコレステロール減少により細胞膜の流動性、膜蛋白質の構造、細胞膜輸送に変化が生じ、膜蛋白質であるAPPとセクレターゼの反応に変化が生じ、 $\alpha$ カットをおこなう $\alpha$ セクレターゼ活性の低下と、 $\beta$ 、 $\gamma$ カットをおこなう $\beta$ 、 $\gamma$ セクレターゼ活性の亢進が起こる可能性が示唆されている。また、遊離コレステロールをコレステロールエステルに変化させるACATの活性とA $\beta$ の産生は相関しており、ACAT阻害薬は $\gamma$ カットに必須のプレセニリンの発現を低下させ、 $\gamma$ セクレターゼ活性に影響する<sup>50)</sup>。lipid raftはコレステロールやスフィンゴ脂質が豊富で、A $\beta$ の産生や凝集の部位と考えられているが、細胞内コレステロール量の変化がlipid raftに影響し、A $\beta$ の産生や凝集に作用する可能性が示唆されている。動物実験による検討では、ウサギに高コレステロール食を与えると脳内にA $\beta$ が蓄積するという報告がある<sup>51)</sup>。APPトランスジェニックマウスによる解析では、高コレステロール食により脳内A $\beta$ 蓄積が亢進し、それは血清および髄液コレステロール値と相関したという報告<sup>52)</sup>と、逆に脳内A $\beta$ 量とAPP $\alpha$ が低下し、それらは脳内ApoEや血清コレステロール値と負の相関を示したという報告<sup>53)</sup>があり一定しない。AD患者の剖検脳を用いた検討においても、生前の血清LDLコレステロール値の上昇とHDLコレステロール値の低下と、血清LDLコレステロール値と脳内A $\beta$ 42量が正の相関を認めたという報告<sup>54)</sup>がある一方、血清HDLコレステロール値の上昇と老人斑の出現頻度とのあいだに正の相関を認めたという報告<sup>55)</sup>がある。このような相反する結果が得られた原因は不明であるが、高コレステロール食や高コレステロール血症とAD発症との関係ははまだ確立したものとはいえない。前述のように脳はコレステロール代謝に関して閉鎖系であるため、摂取した過剰のコレステロールが脳の脂質代謝に影響するのか、今後検討すべき課題である。

また、先天性コレステロール代謝異常症のNiemann-Pick病C型(NPC)ではコレステロールの細胞内輸送が障害され、その原因遺伝子NPC1が同定されている<sup>56) 57)</sup>。NPC1を欠損した細胞においては、コレステロール合成の亢進、コレステロールエステル合成の抑制、lipid raftにおけるコレステロールの減少がみられ、A $\beta$ 42がコレ

ステロールとともに後期エンドソームに蓄積し、コレステロール濃度依存的にA $\beta$ 42の細胞内凝集が生じることが報告されている<sup>58)</sup>。また、NPC1欠損細胞では、MAPK(mitogen-activated protein kinase)の活性化とともにタウ蛋白のリン酸化が亢進することが報告されている<sup>59)</sup>。NPCモデルマウスにおいてもMAPKの活性化と脳内タウ蛋白のリン酸化の亢進がみられており<sup>60)</sup>、NPCではコレステロールの蓄積が生じるものの細胞内輸送障害によりlipid raftの機能障害を招き、MAPKなどによるシグナル伝達の活性調節に支障をきたしたためタウ蛋白のリン酸化が亢進すると推測されている。NPCの剖検脳においては老人斑の存在と無関係にADの神経原線維性変化がみられ、コレステロール代謝異常によってタウ蛋白のリン酸化亢進が引き起こされる可能性が示唆される。

#### 4 | アルツハイマー病とスタチン

スタチンによるADの発症抑制機序については今なお不明であるが、近年、その分子メカニズムに関する数々の報告がなされている。培養ラット大脳皮質細胞にヒトAPPを発現させた系では、ロバスタチンやシンバスタチンを投与するとA $\beta$ 42、A $\beta$ 40産生が低下する<sup>61)</sup>。培養ラット海馬神経の細胞内コレステロールを低下させるとAPP産生レベルには影響を与えずにA $\beta$ 産生を下げる<sup>62)</sup>。また、ロバスタチンを投与するとADAM10が活性化し可溶性APP $\alpha$ の分泌が増加する<sup>49)</sup>。モルモットにシンバスタチンを大量投与すると、血清コレステロール値の低下とともに脳内および髄液中のA $\beta$ 42、A $\beta$ 40量が減少し、投与の中止によってA $\beta$ 量が回復する<sup>61)</sup>。シンバスタチン投与により脳のコレステロール量は変化せず、コレステロールの前駆体であるラソステロールの比率が減少していたことから、シンバスタチンはBBBを通過し、脳のde novoのコレステロール合成を抑制すると考えられている。また、脳にA $\beta$ が沈着するトランスジェニックマウスにBM15.766というBBBを通過するコレステロール合成阻害薬を投与すると脳のA $\beta$ 量が低下する<sup>63)</sup>。以上の動物実験から、スタチンをはじめとするコレステロール合成阻害薬は、その機序は明らかでないものの、脳のA $\beta$ 量も減少させることが示された。

脳に特異的なコレステロール代謝産物である24S-

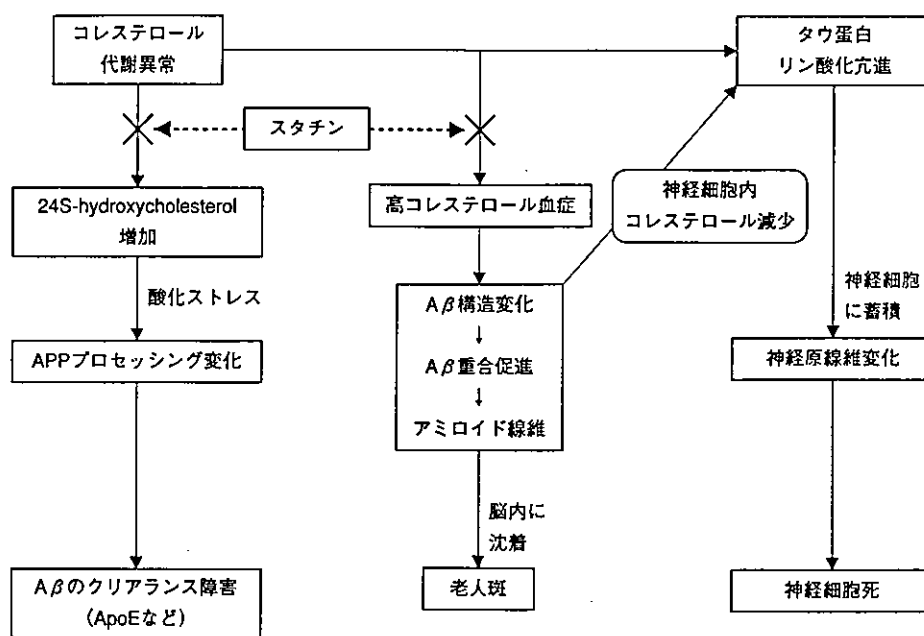


図9 コレステロール代謝からみたアルツハイマー病 (仮説) (Pappolla MA et al, 2002<sup>69)</sup> より改変引用)

hydroxycholesterol (cerebrosterol) は発症早期のADや脳血管性痴呆の血中に増加していることが示されている<sup>64)</sup>。また、24S-hydroxycholesterolの産生酵素であるCYP46 (cholesterol 24S-hydroxylase) の遺伝子多型がAD発症と関連することが報告された<sup>65)</sup>。その後、CYP46多型は脳内Aβ増加や髄液Aβおよびリン酸化タウ蛋白の増加と相関し、晩期発症型孤発性ADの危険因子としてApoE4との相乗効果を示すことも明らかにされた<sup>66)</sup>。高コレステロール血症患者に高用量のシンバスタチンを投与することによって血中のコレステロールやラソステロール低下とともに血中24S-hydroxycholesterolが著明に低下することが報告され、シンバスタチンが脳でのコレステロール代謝に影響を与えている可能性が示唆されている<sup>67)</sup>。また、コレステロール値が正常であっても、軽症ADではシンバスタチン内服により髄液24S-hydroxycholesterolとともに髄液Aβ40が低下することが報告されている<sup>68)</sup>。24S-hydroxycholesterolは神経毒性や酸化ストレスとの関係が示唆されており、ADの脳においては酸化ストレスとAβとの関連も指摘されている<sup>69)</sup> (図9)。

以上より、スタチンがBBBを通過して脳のコレステロール代謝に影響し、脳のAβ産生を減少させる可能性

は否定できないものと思われる。スタチンが脳内Aβにいかなる作用をおよぼすかについては、今後さらなる検討が必要であるが、ADとの関連では、スタチンのプレイオトロピック効果にも注目していくことが必要であろう。

### おわりに

脳は最も脂質に富む臓器であり、ヒトでは全身のコレステロールの1/4が脳に含まれている。脳はコレステロール代謝に関しては閉鎖系であるが、ADの分子病態に関連した脳のコレステロール代謝を調節可能なスタチンはADの治療に応用できるのではという期待が高まりつつある。さらに、スタチンのプレイオトロピック効果が明らかになるにつれ、脳卒中を含むさまざまな中枢神経病態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。しかし、スタチンの効果はまだ完全には実証されたわけではなく、今後、スタチンの効果を裏付けるに足る十分なエビデンスを得るための臨床研究を積み重ねることが必要である。海外では冠疾患のない患者で純粋に脳血管障害の二次予防を検討する大規模臨床試験として、SPARCL (the Stroke Prevention by

Aggressive Reduction of Cholesterol Levels study) が進行中である。現在、われわれ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) を企画推進しているが、さまざまな視点からスタチンの効果を解析する予定である。脳におけるスタチンの新たな作用が明らかになることを期待したい。

### ● 文 献 ●

- 1) Hofman A *et al* : Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 349 : 151-154, 1997
- 2) Jarvik GP *et al* : Interactions of apolipoprotein E genotype, total cholesterol level, age, and sex in prediction Alzheimer's disease : a case-control study. *Neurology* 45 : 1092-1096, 1995
- 3) Kalaria RN : Arteriosclerosis, apolipoprotein E, and Alzheimer's disease. *Lancet* 349 : 1174, 1997
- 4) Notkola IL *et al* : Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 17 : 14-20, 1998
- 5) Sparks DL : Coronary artery disease, hypertension, ApoE, and cholesterol : a link to Alzheimer's disease?. *Ann NY Acad Sci* 826 : 128-146, 1997
- 6) Kivipelto M *et al* : Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life : longitudinal, population based study. *BMJ* 322 : 1447-1451, 2001
- 7) Jick H *et al* : Statins and the risk of dementia. *Lancet* 356 : 1627-1631, 2000
- 8) Wolozin B *et al* : Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 57 : 1439-1443, 2000
- 9) Rockwood K *et al* : Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol* 59 : 223-227, 2002
- 10) Shepherd J *et al* : The design of a prospective study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). PROSPER Study Group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. *Am J Cardiol* 84 : 1192-1197, 1999.
- 11) 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
- 12) Crouse JR III *et al* : Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* 157 : 1305-1310, 1997
- 13) Blauw GJ *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
- 14) Hebert PR *et al* : Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 278 : 313-321, 1997
- 15) Bucher HC *et al* : Effect of HMGcoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 128 : 89-95, 1998
- 16) Di Mascio R *et al* : Cholesterol reduction and stroke occurrence : an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 10 : 85-92, 2000
- 17) Byington RP *et al* : Reduction of stroke events with pravastatin : the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 103 : 387-392, 2001
- 18) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344 : 1383-1389, 1994
- 19) Pedersen TR *et al* : Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol* 81 : 333-335, 1998
- 20) Plehn JF *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
- 21) White HD *et al* : Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 343 : 317-326, 2000
- 22) Schwartz GG *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
- 23) Hebert PR *et al* : An overview of trials of cholesterol lowering and risk of stroke. *Arch Intern Med* 155 : 50-55, 1995
- 24) Liao JK : Beyond lipid lowering. *Int J Cardiol* 86 : 5-18, 2002
- 25) Laufs U *et al* : 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
- 26) Laufs U *et al* : Upregulation of endothelial nitric oxide synthetase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 97 : 1129-1135, 1998
- 27) Kaesemeyer WH *et al* : Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthetase independent of its cholesterol-lowering actions. *J Am Coll Cardiol* 33 : 234-241, 1999
- 28) Sterzer P *et al* : Pravastatin improves cerebral vasomotor reactivity in patients with subcortical small vessel disease. *Stroke* 32 : 2817-2820, 2001

- 29) Laufs U *et al* : Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem* 273 : 24266-24271, 1998
- 30) Kureishi Y *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
- 31) Hernandez-Perera O *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
- 32) Crisby M *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.
- 33) Dajani EZ *et al* : Statins, platelet aggregation and coronary heart disease. *J Assoc Acad Minor Phys* 13 : 27-31, 2002
- 34) Laufs U *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
- 35) Weitz-Schmidt G *et al* : Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 7 : 687-692, 2001
- 36) Pahan K *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
- 37) Kobashigawa JA *et al* : Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 333 : 621-627, 1995
- 38) Kwak B *et al* : Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 6 : 1399-1402, 2000
- 39) Neuhaus O *et al* : Statins as immunomodulators : comparison with interferon-beta 1b in MS. *Neurology* 59 : 990-997, 2002.
- 40) Youssef S *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
- 41) Vaughan CJ *et al* : Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 30 : 1969-1973, 1999
- 42) 柳澤勝彦 : コレステロールとアルツハイマー病. *Dementia Japan* 16 : 11-17, 2002
- 43) 玉岡晃 : アルツハイマー病治療薬としてのスタチンの可能性. *Molecular Medicine* 41 : 457-466, 2004
- 44) Strittmatter WJ *et al* : Apolipoprotein E : high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 90 : 1977-1981, 1993
- 45) Corder EH *et al* : Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 261 : 921-923, 1993
- 46) Kallio MJ *et al* : Apoprotein E phenotype determines serum cholesterol in infants during both high-cholesterol breast feeding and low-cholesterol formula feeding. *J Lipid Res* 38 : 759-764, 1997
- 47) Frikke-Schmidt R *et al* : Context-dependent and invariant associations between lipids, lipoproteins, and apolipoproteins and apolipoprotein E genotype. *J Lipid Res* 41 : 1812-1822, 2000
- 48) Bodovitz S *et al* : Cholesterol modulates alpha-secretase cleavage of amyloid precursor protein. *J Biol Chem* 271 : 4436-4440, 1996
- 49) Kojro E *et al* : Low cholesterol stimulates the nonamyloidogenic pathway by its effect on the alpha-secretase ADAM 10. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 : 5815-5820, 2001
- 50) Puglielli L *et al* : Acyl-coenzyme A : cholesterol acyltransferase modulates the generation of the amyloid beta-peptide. *Nat Cell Biol* 3 : 905-912, 2001
- 51) Sparks DL *et al* : Induction of Alzheimer-like beta-amyloid immunoreactivity in the brains of rabbits with dietary cholesterol. *Exp Neurol* 126 : 88-94, 1994
- 52) Refolo LM *et al* : Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. *Neurobiol Dis* 7 : 321-331, 2000
- 53) Howland DS *et al* : Modulation of secreted beta-amyloid precursor protein and amyloid beta-peptide in brain by cholesterol. *J Biol Chem* 273 : 16576-16582, 1998
- 54) Kuo YM *et al* : High levels of circulating Abeta42 are sequestered by plasma proteins in Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 257 : 787-791, 1999
- 55) Okamura N *et al* : Serum cholesterol and cerebrospinal fluid amyloid beta protein in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 49 : 1738-1739, 2001
- 56) Carstea ED *et al* : Niemann-Pick C1 disease gene : homology to mediators of cholesterol homeostasis. *Science* 277 : 228-231, 1997
- 57) Loftus SK *et al* : Murine model of Niemann-Pick C disease : mutation in a cholesterol homeostasis gene. *Science* 277 : 232-235, 1997
- 58) Yamazaki T *et al* : Accumulation and aggregation of amyloid beta-protein in late endosomes of Niemann-pick type C cells. *J Biol Chem* 276 : 4454-4460, 2001
- 59) Sawamura N *et al* : Site-specific phosphorylation of tau



- accompanied by activation of mitogen-activated protein kinase (MAPK) in brains of Niemann-Pick type C mice. *J Biol Chem* 276 : 10314-10319, 2001
- 60) Sawamura N *et al* : Promotion of tau phosphorylation by MAP kinase Erk1/2 is accompanied by reduced cholesterol level in detergent-insoluble membrane fraction in Niemann-Pick C1-deficient cells. *J Neurochem* 84 : 1086-1096, 2003
- 61) Fassbender K *et al* : Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 : 5856-5861, 2001
- 62) Simons M *et al* : Cholesterol depletion inhibits the generation of beta-amyloid in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 : 6460-6464, 1998
- 63) Refolo LM *et al* : A cholesterol-lowering drug reduces beta-amyloid pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 8 : 890-899, 2001
- 64) Lutjohann D *et al* : Plasma 24S-hydroxycholesterol (cerebrosterol) is increased in Alzheimer and vascular demented patients. *J Lipid Res* 41 : 195-198, 2000
- 65) Kolsch H *et al* : Polymorphism in the cholesterol 24S-hydroxylase gene is associated with Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 7 : 899-902, 2002
- 66) Papassotiropoulos A *et al* : Increased brain beta-amyloid load, phosphorylated tau, and risk of Alzheimer disease associated with an intronic CYP46 polymorphism. *Arch Neurol* 60 : 29-35, 2003
- 67) Locatelli S *et al* : Reduction of plasma 24S-hydroxycholesterol (cerebrosterol) levels using high-dosage simvastatin in patients with hypercholesterolemia : evidence that simvastatin affects cholesterol metabolism in the human brain. *Arch Neurol* 59 : 213-216, 2002
- 68) Simons M *et al* : Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease : A 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Neurol* 52 : 346-350, 2002
- 69) Pappolla MA *et al* : Cholesterol, oxidative stress, and Alzheimer's disease : expanding the horizons of pathogenesis. *Free Radic Biol Med* 33 : 173-181, 2002

---

#### やました・ひろし

山下拓史 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  
1963年、広島市生まれ。  
1989年、広島大学医学部卒業。1996～1998年、米国ハーバード大学医学部留学。1998年、広島大学医学部内科学第三講座、2002年より現職。専門は、神経内科学。研究テーマは、パーキンソン病発症の分子機構に関する研究、虚血性脳損傷の分子病態に関する研究。夢は、画期的な脳梗塞急性期治療薬の開発。

---

# 各種疾患における至適降圧薬—基礎および臨床的エビデンス 7

## 高血圧と脳血管障害

越智一秀 野田公一 近藤啓太  
郡山達男 松本昌泰

おち かずひで, のだ こういち, こんどう けいた: 国立療養所広島病院神経内科, こおりやま たつお, 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

### ● はじめに

周知のごとく, 高血圧は脳血管障害の危険因子として, もっとも重要なものの1つである。以前より, 脳血管障害予防のための降圧療法については, 多数の研究がなされており, 脳卒中合併高血圧患者では降圧目標値を高めを設定するという考え方が多くの専門家の意見であった。

しかし, 近年, 無作為大規模比較研究がなされ, 徐々に新たな知見が得られてきている。2001年に発表されたPROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study)<sup>1)</sup>の結果では, 脳卒中の再発予防のためには, より厳格な血圧管理が必要ながことが明らかにされた。日本脳卒中学会のガイドラインによれば, とくに収縮期血圧が脳卒中の発症に関与しているとされており, 本邦の研究では, 収縮期血圧160 mmHg以上の脳梗塞のリスクは3.46倍, 拡張期血圧95 mmHg以上では3.18倍である<sup>2)</sup>。そこで, 本稿では, 各種降圧薬の特徴, 脳血管障害との関連の理論的背景を述べ, 脳血管障害の一次予防, 二次予防の面から, 現在までの研究成果を可能な限りまとめて提示することとする。

### ● 降圧薬と脳血管障害

#### 1 Ca拮抗薬

長時間作用型のCa拮抗薬は良好な降圧作用

を示し, 重篤な副作用や禁忌が少ないので, 合併症のない高血圧のみならず, 種々の合併症を伴う高血圧まで幅広く用いられている。欧米と異なり, 虚血性心疾患よりも脳卒中の発症率が数倍高い本邦の疾病構造を考慮すると, 臨床的エビデンスからも本薬を第1選択の降圧薬として用いることに問題はないと思われる<sup>3)</sup>。一部のCa拮抗薬は痴呆の予防にも有効であり, なおかつ他の降圧薬よりもコストパフォーマンスに優れている可能性も指摘されている。しかし, 短時間作用型Ca拮抗薬については急激な血圧降下により脳梗塞, 心筋梗塞などを生じて予後を悪化させる可能性があり, 予防薬としては不適である。

#### 2 ACE阻害薬

ACE阻害薬はブラジキニンの分解を抑えることで, 血管に対して保護的に作用するNO, cGMP, PGI<sub>2</sub>を増やすとされている。ACE阻害薬(ペリンドプリル)は, 正常血圧者に対しても脳卒中再発予防効果を発揮することが示されている。また, 脳血管トーンの減弱作用やリモデリング改善作用, 活性酸素を消去する働きもあるといわれている。咳などの副作用もあり, 一部の患者では忍容性が若干劣るものの, 逆に嚥下反射を改善し, 誤嚥性肺炎を予防する効果も示唆されている<sup>4)</sup>。

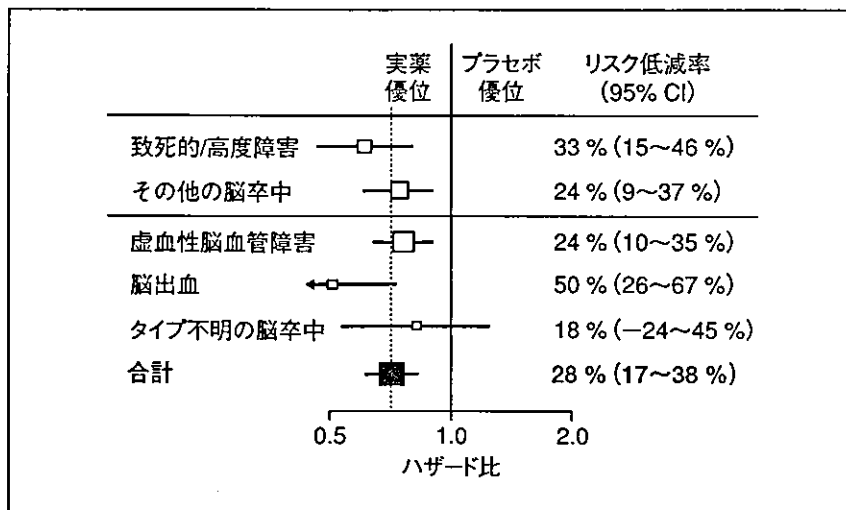


図1 PROGRESSの結果 (文献1より, 一部改変)  
ACE阻害薬であるペリンドプリルにより脳卒中の再発が28%抑制される。

### 3 アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)

ARBはその確実な降圧作用や、特徴的な副作用がないことなどから、広く受け入れられつつある。レニン・アンジオテンシン系は血圧調節のみならず、脳血管の機能調節や形態調節にも重要な役割を果たしている。ARBの効果はACE阻害薬と同等である可能性が高く、忍容性はACE阻害薬を明らかに上回っている。また、心保護効果のみならず、尿蛋白減少など腎保護効果にも優れるというエビデンスが蓄積されてきている<sup>5)</sup>。脳梗塞後の酸化ストレスはアンジオテンシンIIタイプ1(AT1)刺激にて増悪し、タイプ2(AT2)刺激にて改善することが知られているが、ARBにはAT1阻害作用のみならずAT2刺激効果を介した脳保護作用が期待されている。ARBは動物実験でも、脳血流の自動調節を左方(血圧の低いほう)に移動させ脳血管保護作用をもつと報告<sup>6)</sup>されている。

### 4 利尿薬

利尿薬は、脱水を起こしたり血液凝固能を高めることから、脳梗塞患者での使用は慎重にすべきであり、使うとしても、少量を併用投与するのが原則である。しかし、2002年に発表されたALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)<sup>7)</sup>では、ACE阻害薬を上回り、Ca拮抗薬と同等の脳卒中予防効果が示され、この結果から

利尿薬の評価が高まり、米国を中心に優先的使用が推奨されている。

### 5 その他降圧薬

先に述べたALLHATでは、はじめてα遮断薬と利尿薬との比較が行われ、α遮断薬は脂質・糖代謝を是正する作用があるにもかかわらず、脳卒中および心血管疾患に対する抑制効果は利尿薬に及ばなかった。降圧作用が劣ることがおもな理由の1つである。

## ● 降圧療法のエビデンス

### 1 一次予防

HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) study<sup>8)</sup>での脳卒中二次解析結果<sup>9)</sup>ではハイリスク例を対象にACE阻害薬ラミプリルを投与し、収縮期、拡張期血圧がそれぞれ3.8/2.8 mmHgしか下降しなかったにもかかわらず、プラセボと比較して脳卒中全体の発症を32%、致死性脳卒中を61%減らすことが示されている。STONE (Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly)<sup>10)</sup>, Syst-China (Systolic Hypertension in the Elderly-Chinese trial)<sup>11)</sup>, Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe)<sup>12)</sup>などでも、Ca拮抗薬による脳卒中発症抑制効果が認められている。既報の高血圧治療試験をまとめた2000年のWHOメタアナリシス<sup>13)</sup>からも、Ca拮抗薬の脳卒中抑制効果が利尿薬、β遮断薬に比べ有意に

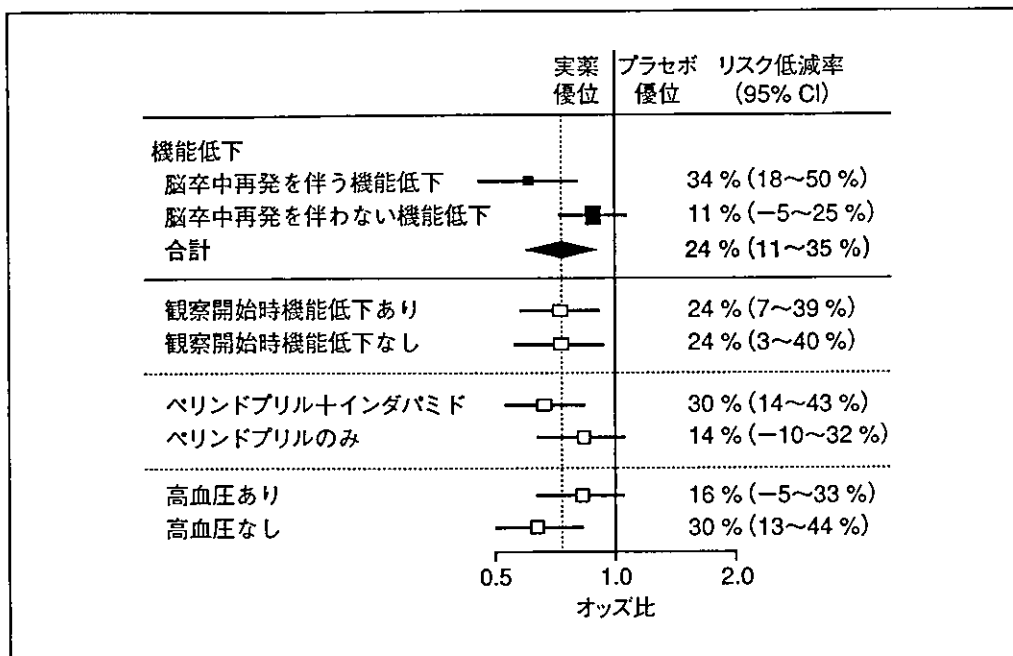


図 2 PROGRESS 二次解析における ADL 低下リスクへの影響 (文献 19 より, 一部改変)  
ACE 阻害薬であるペリンドプリルは脳卒中に伴う ADL 低下リスクを抑制する。

優れており, 2003 年の WHO メタアナリシス second cycle<sup>14)</sup>では, ARB と Ca 拮抗薬の脳卒中予防効果が示唆された。しかし, ALLHAT では, 長時間作用型 Ca 拮抗薬であるアムロジピン群では, 利尿薬であるクロルタリドン群との有意差は認められず, 今後の検討が待たれる。LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension)<sup>15)</sup>, SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly)<sup>16)</sup>では ARB の脳卒中抑制効果が示されている。

## 2 二次予防

脳卒中の二次予防に対する降圧療法の有効性に肯定的な報告では, 約 30% の相対危険度の減少がみられる<sup>17)</sup>。PROGRESS では ACE 阻害薬ペリンドプリル 4 mg/日単独または利尿薬インダパミド併用群では, プラセボに比べて血圧が 9/4 mmHg 低下し, 脳卒中の再発が 28% 減少した (図 1)<sup>1)</sup>。近年二次解析結果として PROGRESS-dementia<sup>18)</sup>も発表され, 脳卒中に関連した痴呆もしくは認知機能低下の発生を有意に抑制 (各々 34%, 45%) し, ADL についての二次解析結果<sup>19)</sup>では ADL 低下リスクを 24% 減少させた (図 2) とされている。

## 3 至適血圧

1987 年に, 高血圧患者における心筋梗塞発生率は拡張期血圧の下降に伴って低下するが, 85~90 mmHg 以下に下がると, かえって上昇に転じるという, いわゆる Jカーブ現象が報告<sup>20)</sup>された。しかし, 本報告は冠動脈疾患を合併している高血圧患者に対しての, 比較的少数例のオープン研究であった。1998 年に報告された HOT (Hypertension Optimal Treatment) 研究<sup>21)</sup>では, 大規模二重盲検を行い, 至適降圧レベルは 139/83 mmHg であり, 少なくとも拡張期血圧 70 mmHg までの範囲では, Jカーブは認められなかった。また, 一過性脳虚血発作 (TIA) あるいは軽度の脳卒中において収縮期血圧 130 mmHg および拡張期血圧 80 mmHg までは血圧が低いほど再発のリスクは低下し, Jカーブ現象はないとする報告<sup>22)</sup>もあり, 今後より厳格な降圧目標が求められるものと思われる。

## 4 早朝高血圧<sup>23)</sup>

高血圧患者において, 起床直前から起床後にかけての急激な血圧上昇を認めることがあり, モーニングサージと呼ばれる。出血性脳血管障害では, モーニングサージによる血圧の上昇が

血管の破綻を来す、より直接的な原因になることが容易に想像できる。一方、脳梗塞やTIAなどの虚血性脳血管障害では、起床時のカテコラミンサーージに伴う血小板凝集能の亢進、夜間の脱水による血液粘度の亢進などによる血栓形成傾向の増加などにより、発症の可能性が高くなると思われる。また、Karioらによって、モーニングサーージが、24時間血圧の平均、夜間血圧、無症候性脳梗塞の有無とは独立した、症候性脳血管障害の危険因子であることが示された<sup>24)</sup>。症例によっては、服薬直前の夜間から早朝にかけて著しい高血圧を呈することがある。こういった症例に対しては、24時間血圧測定によってモニタリングを行いつつ、例えば、より長時間作用型の薬剤を追加もしくは変更する、もしくは、1日2回分割して投与するなど、適切な対処を行うことが必要と思われる。本邦では2002年1月からHOMED-BP研究(Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure Study)<sup>25)</sup>が本試験に入っており、その成果が待たれる。

#### ● まとめ

はじめに述べたように、脳血管障害の予防において、血圧のコントロールは必須であり、少なくとも安定した降圧療法は脳卒中の予防に効果的であることは異論がないと思われる。第1選択薬については、未だ議論は絶えず、明確な基準はできていない。現在のところ、欧州の基準ではリスクを勘案したオーダーメイドな薬剤選択を勧め、米国の基準ではコストパフォーマンスを重視し、利尿薬中心の一律の投薬を推奨している。本邦においては諸外国と比して食塩摂取量が過剰であり、低レニン型の高血圧を呈しやすく、各種薬剤の特徴を熟知し、脳血管系の異常にのみとらわれることなく、心臓、腎臓、内分泌代謝系などの他臓器の状態を把握し、十分かつ24時間安定した降圧を達成し継続する

ことが必要である。

#### 文献

- 1) PROGRESS Collaborative Group. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
- 2) Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, Date C, Baba T, Yamashita H, et al. *Stroke* 1982; 13: 62-73.
- 3) 松岡博昭. *薬局* 2001; 52: 35-9.
- 4) Arai T, Yasuda Y, Takaya T, Ito Y, Hayakawa K, Toshima S, et al. *Int J Mol Med* 2000; 5: 609-10.
- 5) 土橋卓也. *成人病と生活習慣病* 2002; 32: 465-8.
- 6) 田中耕太郎. *分子心血管病* 2002; 3: 435-45.
- 7) The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
- 8) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
- 9) Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, et al. *BMJ* 2002; 324: 699-702.
- 10) Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V, et al. *J Hypertens* 1996; 14: 1237-45.
- 11) Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. *Arch Intern Med* 2000; 160: 211-20.
- 12) Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
- 13) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000; 356: 1955-64.
- 14) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.
- 15) Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- 16) Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. *J Hypertens* 2003; 21: 875-86.
- 17) Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. *Stroke* 1997; 28: 2557-62.
- 18) PROGRESS Collaborative Group. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1069-75.
- 19) PROGRESS Collaborative Group. *Stroke* 2003; 34: 2333-8.
- 20) Samuelsson O, Wilhelmsen L, Andersson OK, Pennert K, Berglund G. *JAMA* 1987; 258: 1768-76.
- 21) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
- 22) Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattey J, Sandercock P, Warlow C. *BMJ* 1996; 313: 147.
- 23) 越智一秀, 野田公一, 近藤啓太, 松本昌泰. In: 藤田敏郎編. *早朝高血圧の臨床的意義*. 大阪: メディカルレビュー社; 2003. p.44-7.
- 24) Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, et al. *Circulation* 2003; 107: 1401-6.
- 25) Fujiwara T, Matsubara M, Ohkubo T, Imai Y. *Clin Exp Hypertens* 2003; 25: 143-4.

## 特集

## 高血圧による標的臓器障害評価法ハンドブック—臨床現場での活用法—

## 無症候性脳血管障害\*

松本昌泰\*\*

**Key Words :** MRI, microbleeds, carotid atherosclerosis, micro-embolic signal, dipper

## はじめに

脳ドックを含む偶然の機会に見出される無症候性脳血管障害には、無症候性脳梗塞、無症候性脳出血、無症候性閉塞性頸動脈病変、未破裂脳動脈瘤などがある。これら画像診断法の進歩により見出されるようになった無症候性脳血管障害は高血圧患者に高頻度に合併する病態であり、脳卒中発症を予防する上でも臨床的意義が大きい。

本稿では、高血圧との関連がもっとも大きい無症候性脳血管障害である無症候性脳梗塞や無症候性閉塞性頸動脈病変の臨床的意義を中心に概説するとともに、最近注目されるようになった無症候性微小出血についても言及する。

## 無症候性脳梗塞の診断

無症候性脳梗塞の診断には、臨床的に局所神経症状や症候を認めず無症候状態にあることを確認するとともに、適切な画像診断基準により脳梗塞病巣の存在を確認する必要がある。現在脳卒中領域でもっとも広く用いられている定義や診断基準は、1997年に厚生省委託の研究班(澤田 徹班長)によりまとめられた無症候性脳梗塞

を含む「無症候性脳血管障害の診断基準(試案)」である(表1)<sup>1)</sup>。ただし、その後のさらなる画像診断法の進歩により、これまで脳梗塞と考えられていた病巣にヘモジデリンの沈着を認める微小出血(microbleeds: MBと略)が少なからず存在することが明らかとされ注目を集めている(図1, 表2)<sup>2)3)</sup>。さらに欧米での検討でも、無症候性脳梗塞やMBが加齢とともにきわめて高頻度に存在することが推計されており(図2)、保健衛生上の喫緊の課題として浮上してきている<sup>4)</sup>。

## 脳梗塞発現機序の推定

著者らは、すでに画像上の脳梗塞を指摘され紹介受診する患者や、ほかの医療機関で脳梗塞を指摘され不安を覚えて受診する患者を診る機会が多い。その際に心がけていることは、①画像上の脳梗塞の診断に間違いがないか、②本当に無症状、無症候といえるか、および③脳梗塞の病型および発現機序などについて問診や身体所見から診断することである。①、②の過程は無症候性脳梗塞の診断の確認作業であるが、誤診によりいたずらに不安感のみが煽られた患者をみることも少なくない。無症候性脳梗塞の診断後に治療に先立ちまずしなければならないのは、有症候性脳梗塞の場合と同様に臨床病型分類(ラクナ梗塞, アテローム血栓性梗塞, 心原性塞栓症)と梗塞発現機序(血栓性, 塞栓性, 血行

\* Asymptomatic cerebrovascular disease.

\*\* Masayasu MATSUMOTO, M.D., Ph.D.: 広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科(〒734-8551 広島市南区霞1-2-3); Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima 734-8551, JAPAN

表1 無症候性脳血管障害の診断基準(案)

無症候性の脳血管障害は、無症候性の血管性脳実質病変ならびに無症候性の脳血管病変を含む包括的な概念とする。このうち、無症候性の血管性脳実質病変のあるものを「無症候性脳血管障害」とし、無症候性の脳血管の器質的病変は「無症候性脳血管病変」とする。

#### I. 無症候性脳血管障害

##### <定義>

「無症候性脳血管障害」とは、次の条件を満たすものをいう：

- 1) 血管性の脳実質病巣による神経症候(腱反射の左右差、脳血管性痴呆を含む)がない
- 2) 一過性脳虚血発作を含む脳卒中の既往がない
- 3) 画像診断上(CT, MRIなど)で血管性の脳実質病変(梗塞巣、出血巣など)の存在が確認される

付記：症候性の脳血管障害患者などで責任病巣以外に対応する巣症状を示さない血管性の病巣が併存する場合は「無症候性脳血管性病巣」とし、無症候性脳血管障害とはしない。

##### <分類>

「無症候性脳血管障害」は、血管性の脳実質病変から、以下のように分類される：

- 1) 出血性病変(無症候性脳出血)
- 2) 虚血性病変(無症候性脳梗塞)

付記：Leukoaraiosisなどの、びまん性の白質病変は現時点では血管性の脳実質病変とする根拠に乏しいため、無症候性脳血管障害の血管性脳実質病変には含めない。また、局所性の脳実質病変を欠く脳萎縮の場合も無症候性脳血管障害に含めない。

##### <画像診断基準>

#### 1. 梗塞巣

病巣がある程度の大きさをもつ場合は一般的な脳梗塞の診断基準が適応されるが、小梗塞の場合は血管周囲腔との鑑別が重要となる。両者の鑑別の重点はおおよそ以下の通りである：

- ・MRI
  - 1) 梗塞巣は原則として径が3 mmを超える不整形不均質の病変でT<sub>2</sub>強調画像で高信号域で、T<sub>1</sub>強調画像で低信号域のものとする
  - 2) 嚢胞化した梗塞巣では、プロトン密度強調画像、FLAIR法で病巣中心部が低信号(髄液と同等)で、周囲に高信号域を伴うことがある
  - 3) 血管周囲腔の拡大の場合は、一般にT<sub>2</sub>強調画像が整形で均質な高信号域であり、穿通枝動脈、髄質動脈の走行に沿い、大脳基底核の下1/3にしばしばみられ、左右対称性のことが多い。径が3 mmを超えることは少ない。プロトン密度強調画像、FLAIR法では全体が髄液と同等の低信号域となる
- ・CT
 

上記基準は原則としてCT所見にも適応できる(この場合MRI-T<sub>2</sub>強調画像の高信号域は低吸収域となる)が、慢性期脳出血との鑑別が困難なことが多い。

(文献<sup>1)</sup>より引用)

力学性)の推定である。そのためには、脳梗塞の画像所見の特徴の評価はもちろんのこと、脳梗塞の臨床病型や発現機序を念頭においた詳細な問診や理学的所見により、その危険因子の有無、程度などを評価する必要がある。さらに、これらの病型や発現機序の推定の精度を高めるためには、通常の血液、心電図検査に加え、頸動脈エコー、MRアンギオ、心エコー、経食道心エコー、24時間血圧測定、ホルター心電図などの検査も必要に応じて実施する(図3)<sup>9)</sup>が、侵襲的な血管造影を必要とする症例は少ない。

無症候性脳梗塞の大部分はラクナ梗塞型の小梗塞であり、加齢と高血圧が最大の危険因子とされている<sup>6)</sup>。しかしながら、食生活の欧米化による糖尿病や高脂血症の罹病率の増加は、症候性脳梗塞におけるアテローム血栓性脳梗塞の類

度を増大させつつあり、アテローム血栓性脳梗塞型の無症候性脳梗塞も今後増加する可能性が懸念される。

### 頸動脈病変と無症候性脳梗塞

一過性脳虚血発作や一過性黒内障発作発症例ではX線CT上高頻度(11~47%)に脳梗塞病巣を認めることが知られている<sup>7)</sup>が、内頸動脈系の一過性脳虚血発作の非責任病巣側脳半球にも13%に無症候性脳梗塞病巣を認めたと報告されている<sup>8)</sup>。また、脳卒中発作は発症していないがその危険因子を有する集団の検討結果では、無症候性の頸動脈狭窄病変を有する患者の15~19%<sup>9)</sup>に、X線CT上無症候性脳梗塞がみられたと報告されている。さらに、最近のMRI拡散強調画像を用いた検討では、一過性脳虚血発作症例の半数に急

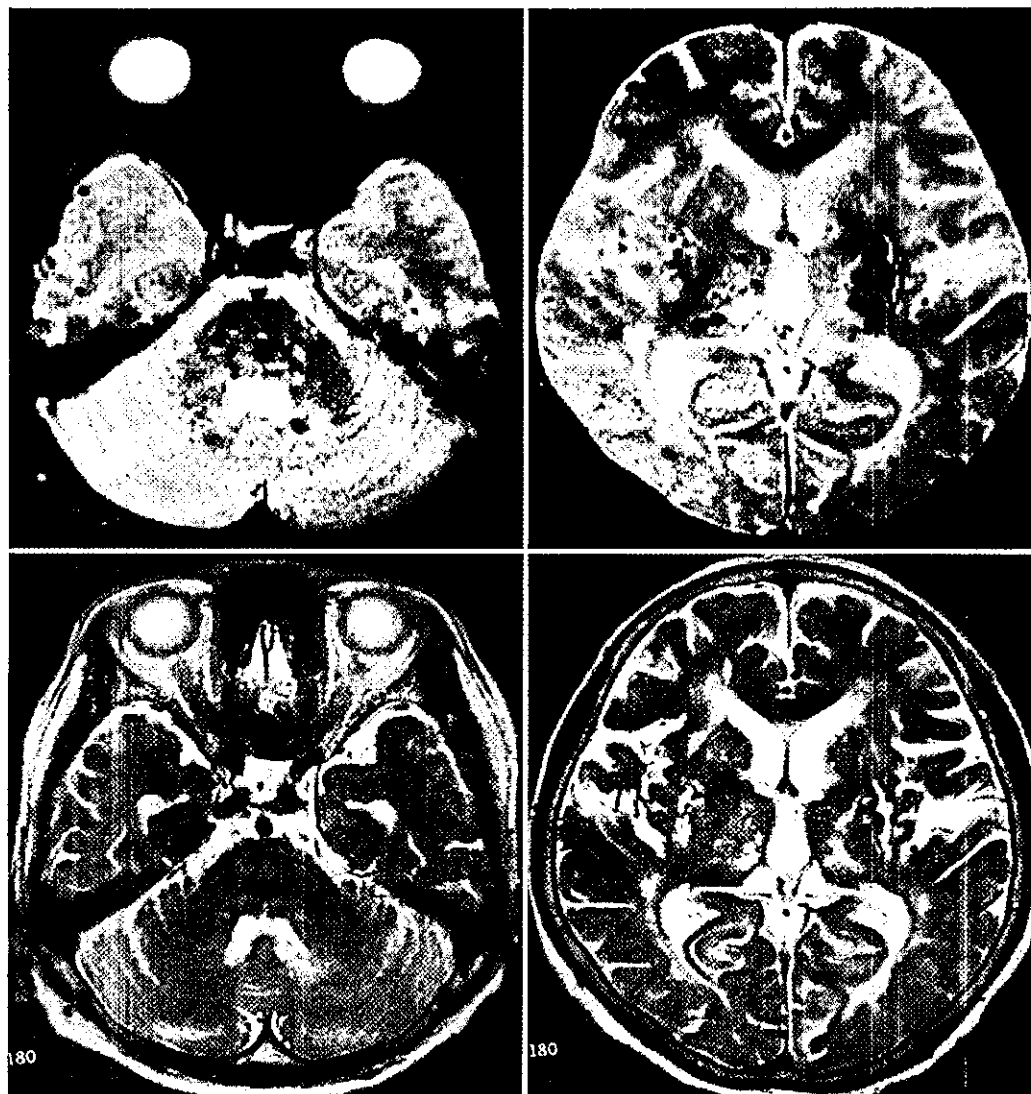


図1 MRIT2\*(上図)によりT<sub>2</sub>強調像(下図)ではみられなかった多くの微小出血(microbleeds : MB)が認められた75歳の女性脳卒中患者 (文献<sup>9)</sup>より引用)

性虚血性変化が捉えられ、そのうち半数では梗塞病巣が完成したことが確認されている<sup>10)</sup>。また、頸動脈に狭窄性のアテローム性動脈硬化病変を有する例では、しばしば眼底検査で網膜に無症候性の微小栓子が確認されたり、経頭蓋超音波ドプラ法により栓子シグナル(high intensity transient signal : HITSまたはmicro-embolic signal : MESと呼称される)が捉えられる。したがって、無症候性頸動脈病変を有する症例では、一過性脳虚血発作や脳梗塞発作の発症に至らない状態でも、病変由来の微小栓子による塞栓性機序でのアテローム血栓性脳梗塞型の無症候性脳梗塞が見出される可能性は大きいと予想される。事実、著者らは高解像超音波断層法により評価し

表2 GRE-EPI(MRIT2\*)により発見された高血圧性脳卒中における微小出血(microbleeds : MB)の数

MBの数	健常群 (n=66)	多発性ラクナ梗塞 (n=68)	脳出血 (n=130)
0	63	20	46
1~3	3	13	30
4~10	0	23	39
11~20	0	9	10
21以上	0	3	5
頻度	3/66 (4.5%)	48/68 (70.6%)	84/130 (64.6%)

(文献<sup>9)</sup>より引用)

た頸動脈の動脈硬化病変の進行程度と無症候性脳梗塞の合併率の関係を検討し、両者の間に有意な相関関係があることを実証してきた(図4)<sup>11)</sup>。



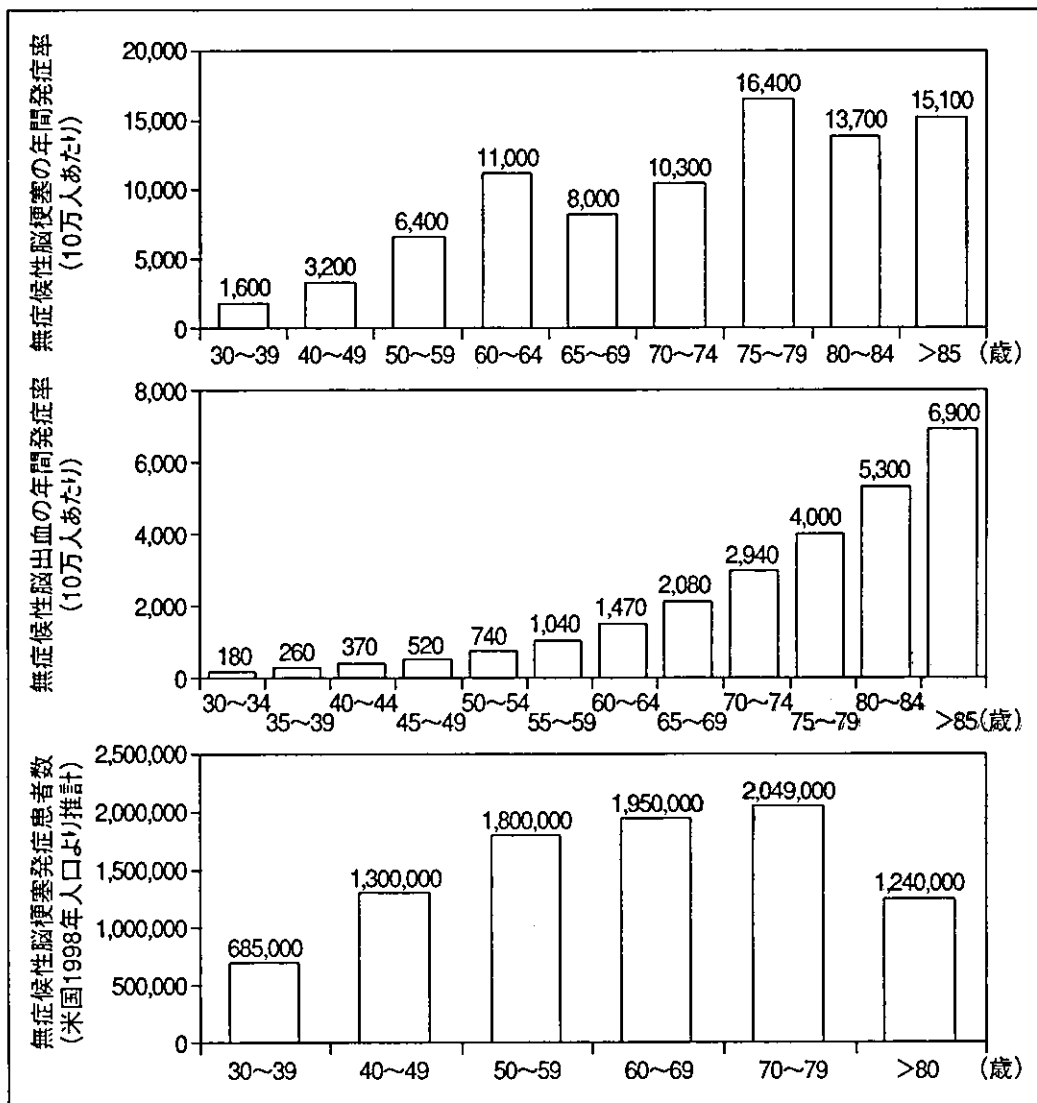


図2 CHS (Cardiovascular Health Study) およびARIC (Arteriosclerosis Risk In Communities) 研究により推計された年齢層別の無症候性脳梗塞(上段)および無症候性脳出血(中段)の年間発症率と無症候性脳梗塞の有病者数 (文献<sup>9)</sup>より引用)

なかでも、頸動脈に潰瘍性病変を有する場合は、その同側の脳半球に高頻度に無症候性脳梗塞が見出されることが明らかとなっている。多数の一般住民を対象としたCardiovascular Health Study (CHS)<sup>12)</sup>でも、内頸動脈狭窄や頸動脈内膜中膜肥厚が無症候性脳梗塞の独立した危険因子として確認されている。また、無症候性網膜栓子の発現頻度やその脳梗塞発症危険因子としての意義を検討した、Blue Mountains Eye Study<sup>13)</sup>やBeaver Dam Eye Study<sup>14)</sup>でも、これらのアテローム性動脈硬化病変由来と考えられる微小栓子の重要性が明らかとなっている。

糖尿病や高脂血症の有病率の増加とともに、

本邦における無症候性頸動脈病変の有病率も増加しつつあるものと想定され、心筋梗塞などのほかのアテローム動脈硬化性疾患の救命率の向上は、これらより遅れて進行すると考えられている頸動脈のアテローム性動脈硬化進行例の増加やアテローム血栓性脳梗塞の病型に属する無症候性脳梗塞の増加を招来すると予想される。また、頸動脈に高度の狭窄性病変がある場合には、血行力学的機序がかかわると想定される深部境界域梗塞が無症候性脳梗塞として見出される場合も稀ならずある。CaplanとHennerici<sup>15)</sup>は、アテローム血栓性脳梗塞の発症機序として、塞栓性と血行力学的性の両者が組み合わさって相乗

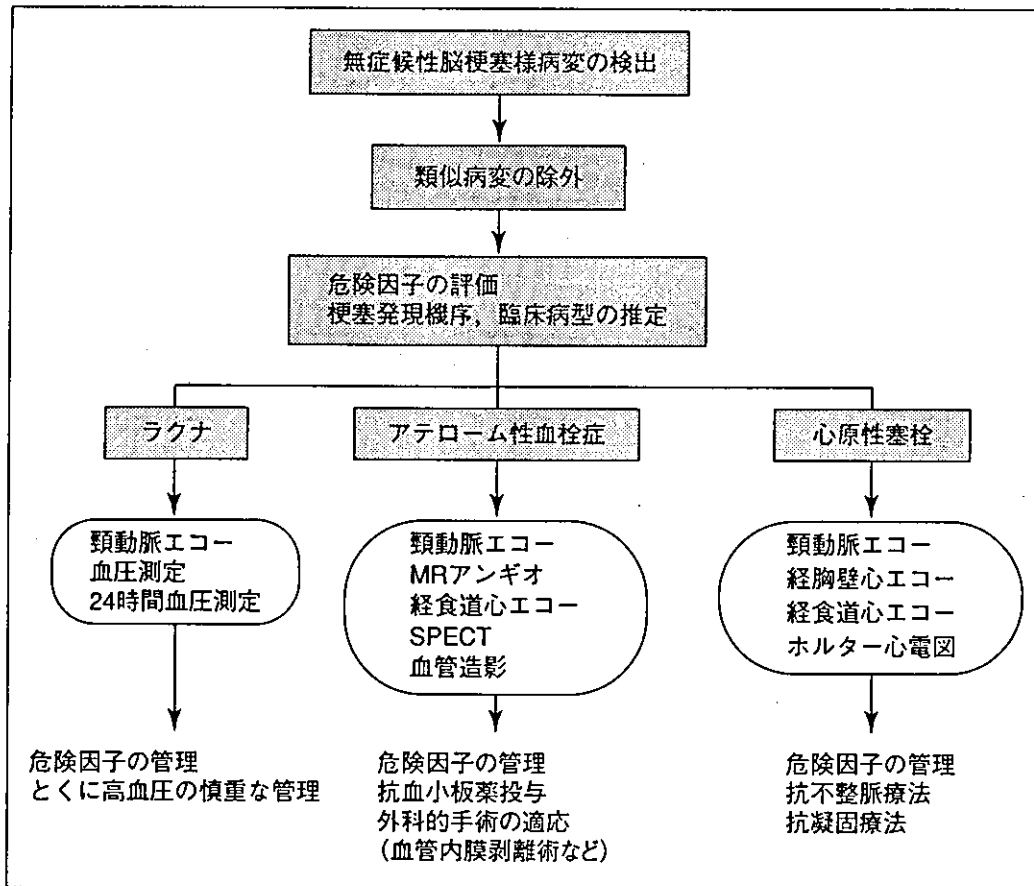


図3 無症候性脳梗塞患者への対処(文献<sup>5)</sup>より改変引用)

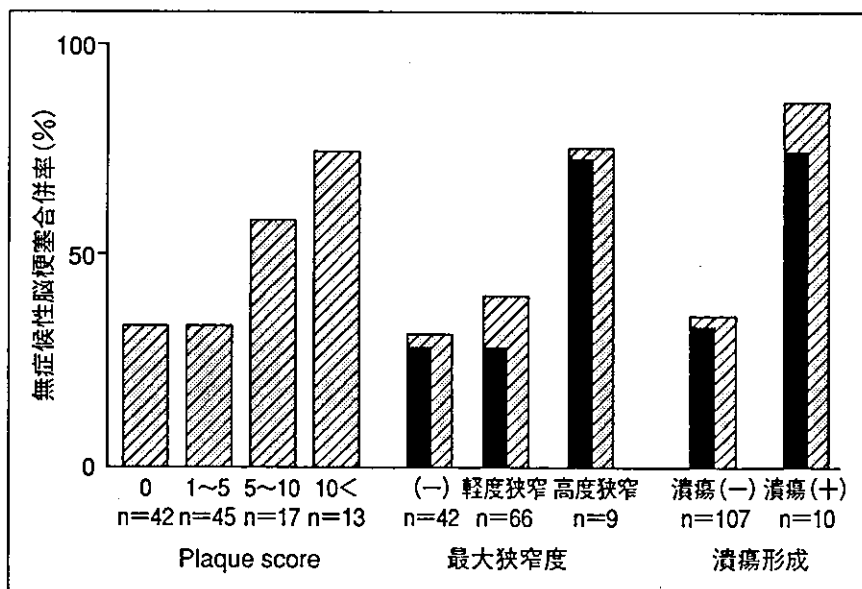


図4 頸動脈病変と無症候性脳梗塞合併率の関係  
 斜線は頸動脈病変を合併する症例ごとに評価した無症候性脳梗塞合併率である。  
 最大狭窄度、潰瘍形成に関しては、各血管ごとに評価した頸動脈病変の狭窄度と  
 同血管の灌流領域の無症候性脳梗塞合併率を黒塗りで示した。(文献<sup>1)</sup>より引用)

効果を示す可能性を指摘しているが、このような考え方は、無症候性頸動脈病変を有する例の

無症候性脳梗塞発現機構を考える上でもきわめて重要と思われる。

表3 無症候性脳梗塞を指摘された時の対応

①梗塞病変かどうかの確認	とくに類似病変(état cribléなど)の除外によりoverdiagnosisを避ける
②脳梗塞危険因子の同定と病態, 予後の推定	脳梗塞危険因子(A~C)の評価
	(A)発症準備段階を形成する危険因子 高血圧, 糖尿病, 高脂血症, 喫煙など
	(B)発症準備段階にあることを示す危険因子 心電図異常, 弁膜症, 頸動脈雑音, Ht高値など
	(C)発症を引き金となる危険因子 Ht値上昇, 血圧変動, 血小板機能亢進など
	梗塞発現機序(A)や臨床病型(B)の推定
	(A)梗塞発現機序 血栓性, 塞栓性, 血行力学性
	(B)臨床病型 ラクナ梗塞, アテローム血栓性梗塞, 心原性塞栓症
	予後の予測(上記危険因子や病態の評価に基づき)
③病態, 病型別の危険因子の管理	非薬物療法による危険因子管理の強化
	体重のセルフチェック, 禁煙, 節酒, 運動療法, 血圧測定など. とくに血圧は家庭血圧計を積極的に利用し, できれば日内変動のチェックを行う. また, 老年者の脱水にはとくに注意を喚起する
	薬物療法による危険因子の管理
	臨床病型や危険因子の重症度に応じた治療を実施する. 慎重な降圧療法, 抗凝固薬(心原性塞栓症を強く疑う時), 抗血小板薬(アテローム血栓性梗塞を強く疑う時), 糖尿病, 高脂血症, 不整脈などの治療
	外科手術療法による治療
	頸動脈に狭窄や潰瘍性病変を有する高リスク患者で適応を考慮. ただし, 周術期の合併症発症率が低い施設でのみ実施

(文献<sup>5)</sup>より引用)

## 対処法の実際

無症候性脳梗塞の基本的治療方針としてもっとも重要なことは, 安易な薬物療法を極力避けることである. また, 無症候性脳梗塞の治療も年齢層や病態に応じたきめの細かい対応が必要であり, まず非薬物療法による脳梗塞危険因子の管理を強化することを優先する必要がある(表3). 以下には無症候性脳梗塞の病型別にその対処法をまとめる.

### 1. ラクナ梗塞

無症候性脳梗塞の大半は画像上直径1.5cm以下の小梗塞を呈し, その最大の危険因子は加齢と高血圧である<sup>6)</sup>. なかでも, 血圧日内変動の測定では夜間の血圧低下を認めないnon-dipper型を呈することが多いが, 極端なdipper型(extreme dipper)も注目を浴びている(図5)<sup>16)</sup>. Non-dipper型では高血圧性臓器障害が進行しやすいとされており, 脳循環不全の症状の有無に注意しながら慎重に降圧治療を進める必要がある. 一方,

ラクナ梗塞の再発予防における抗血小板療法の有効性については, なお議論のあるところであり, 十分な降圧療法なく使用することはむしろ脳出血の危険性を増す可能性もあり, 厳につつまなければならぬ. とくに, MBを認める高血圧例では, 安易な抗血小板薬の投与により脳出血発症を助長させる可能性があり<sup>2)</sup>, むしろ十分な降圧治療を実施することがきわめて重要である. ただし, 一見ラクナ梗塞様の病変を呈していても, 糖尿病や高脂血症などのアテローム性動脈硬化の危険因子を有し頸動脈エコーなどの検査により有意な頸動脈プラーク病変などがみられる際には, アテローム血栓性脳梗塞と同様に抗血小板薬の適応も考慮する必要がある.

### 2. アテローム血栓性梗塞

無症候性頸動脈病変を伴う無症候性脳梗塞の症例では, 血行力学性や動脈原性塞栓性(artery to artery embolism)機序により無症候性脳梗塞病巣が形成されたと考えられる症例もみられる. このため, 頸動脈エコー検査などにより中等度

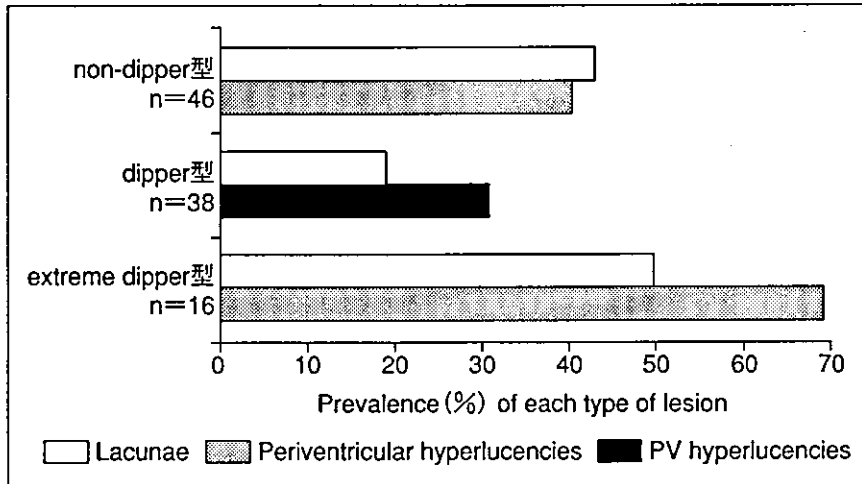


図5 夜間血圧のタイプと無症候性ラクナ梗塞(Lacune)および傍脳室白質病変(Periventricular hyperlucenciesまたはPV hyperlucencies)の合併頻度との関係

Non-dipper型(<10% Dippers)およびextreme dipper型(>20% Dippers)ではdipper型(10~20% Dippers)に比し、有意に高い合併頻度を示す。(文献<sup>16)</sup>より引用)

以上の動脈硬化性病変を認めた症例では、MRアングリオや時にはSPECTなどによる詳細な検討を要する。このような症例では血圧のコントロールに際しても、血行力学性機序による脳虚血をきたさないよう脱水や過降圧に特に注意する必要がある。また、狭窄や潰瘍性病変を有する例では抗血小板療法の適応例も出てくるが、さらに、血管内膜剥離術などの外科手術療法の適応となる症例も生じる。Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS)では、60%以上の頸動脈狭窄の存在する症例には頸動脈内膜剥離術の適応があるとの報告がなされたが、いまだに議論が続き、現状では手術適応は慎重に検討され、少なくとも周術期の合併症発症率が3%以下の施設でのみ考慮されるべきといわれている<sup>17)</sup>。また、狭窄性頸動脈病変に対して血管内治療としての血管形成術やステント留置術も実施されつつあるが、血管内膜剥離術に対する優位性は未確立であり、その適応決定は慎重でなければならない<sup>17)</sup>。

なお、大動脈原性脳塞栓症による無症候性脳梗塞が疑われる症例については、経食道心エコーにより大動脈弓部病変の有無、程度を評価し抗凝血薬療法の適応を考慮する。

3. 心原性塞栓症

心原性塞栓症では、皮質枝領域に比較的大き

な梗塞を呈することが多く、無症候性となることは稀なことと考えられていた。しかしながら、心房細動例でのMRIによる検討では、心原性塞栓による脳梗塞と考えられる無症候性脳梗塞も高頻度にみられることが明らかとなってきている<sup>6)</sup>。したがって、このような機序が明確でない心房細動例では、心房内血栓の有無を経胸壁のみならず経食道心エコー法により詳細に検討し、血栓を検出した例ではその溶解や再発防止のための抗凝血薬療法が必要である。また、ホルター心電計などにより一過性心房細動の有無を評価し、症例によっては抗不整脈療法を実施する必要もある。

4. 分類不能の脳梗塞

発症原因を特定できない無症候性脳梗塞の中には、有症候性脳梗塞の場合と同様に、卵円孔開存による奇異性塞栓によると思われる症例も少なからず含まれていると思われる<sup>6)</sup>。とくに肺血流シンチにより無症候性肺梗塞が証明される例では、生活上の注意(右左シャントの原因となる「力み」を避けるなど)を与えるとともに、抗凝血薬療法も考慮する必要がある。また、若年性の無症候性脳梗塞例では、抗リン脂質抗体症候群などの有無や先天性血栓性素因の有無などについての検索も欠かせない。

いずれにしても、無症候性脳梗塞の存在が果