

局所脳虚血におけるプロスタグランジンの役割： 神経受容体機能・脳循環代謝との関連

横田千晶(国立循環器病センター研究所病因部脳血管障害研究室)

○ 目的

ラット局所脳虚血モデル実験より、プロスタグランジン合成の律速酵素である cyclooxygenase-2(COX-2)の選択的阻害薬は、虚血性脳損傷を軽減すると報告された。一方、最近、大規模臨床試験より、選択的COX-2阻害薬の服用は、心血管疾患発生の危険度を有意に上げることが発表された。脳虚血病態時には、相反するCOX-2の作用が働くこと推察されているが、詳細については明らかにされていない。すでにわれわれは、サル塞栓性脳梗塞モデルを確立し、本モデルにおける虚血後の経時的な脳循環代謝動態をPETにて明らかにした。さらに本モデルを用いて、虚血側皮質のニューロンにCOX-2が誘導されること、COX-2の発現は虚血後の時間や虚血の程度によって異なる可能性があることを見いだした。

本研究の目的は、局所脳虚血病態において、虚血時間と脳血流量の低下の違いによるCOX-2発現の違いを明らかにすることである。なお、COX-2が神経に発現したことに着目し、オートラジオグラフィ法を用いた、神経受容体機能測定を行った。

○ 方法

SDラットを麻酔後、右総頸動脈よりナイロン糸を挿入、右中大脳動脈(MCA)の血流を遮断した。虚血時間は、0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24時間(各群4~5匹, 計38匹)で、¹²⁵I-IMPと¹²³I-IMZの2核種autoradiography法にて、脳血流量(CBF)とIMZ分布を評価した。脳皮質血流量(CBF)とCOX-2(mRNA, 蛋白)発現, prostaglandin (PG, enzyme immunoassay法)産生量を測定した。脳組織でのdeoxy-uridine-5'-triphosphate(dUTP)によるDNA断端化の検出とmicrotubule associated protein 2(MAP-2)の免疫染色を行った。CBFは対側比, COX-2発現量, PG産生量は非閉塞群の平均値に対する比として求めた。

○ 結果(図)

平均CBFは、虚血周辺部0.67, 中心部0.19であった。虚血後のIMZ分布はMCA領域で低下したが、全ての虚血時間でCBF低下領域のほうが広範であった。IMZ分布

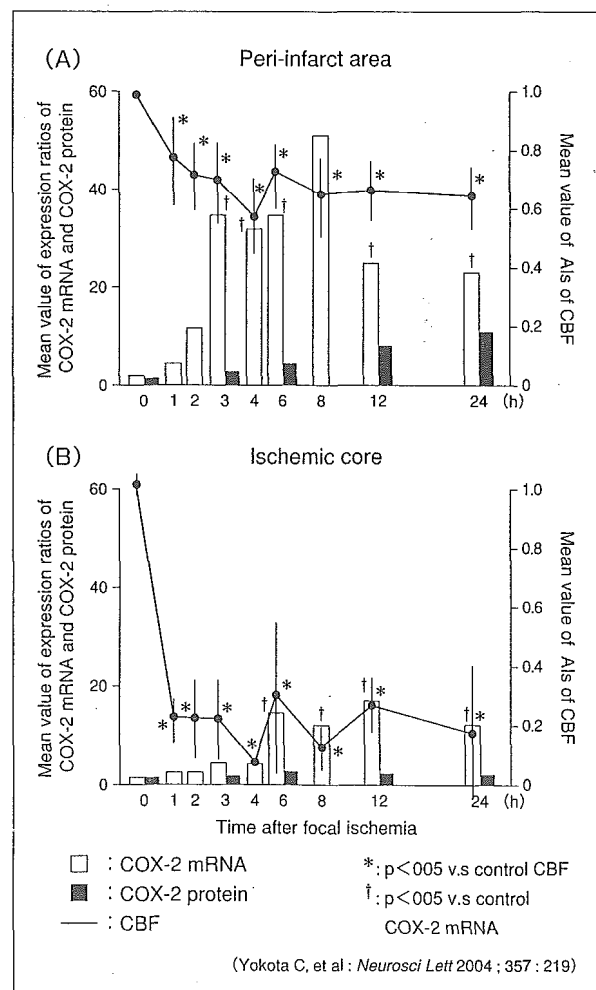



図 測定結果



の保たれた血流低下領域の一部でCOX-2発現が認められた。この領域には、dUTP陽性、MAP2陰性細胞を認めなかった。dUTP陽性、MAP2陰性細胞はIMZ低下領域でのみ観察された。COX-2 mRNAは、虚血前に比べて、周辺部では虚血2時間で有意に上昇、8時間で頂値(51.0)、中心部では6時間で有意に上昇、12時間で頂値(16.5)、その後いずれも24時間まで有意な高値が持続した。COX-2蛋白は神経細胞に発現しており、周辺部では経時的に漸増、中心部ではほぼ横ばいであった。PGE₂

6-keto PG F1 α は虚血中心部、周辺部ともに24時間で有意に増加、特に周辺部のPGE₂増加が著しかった(発現比43)。

● 結論

COX-2誘導とPG産生は虚血の程度に依存した。神経受容体機能測定は、neuronal viabilityのマーカーとなり得る。

脳血管病変

国立循環器病センター内科脳血管部門 横田千晶 部長 峰松一夫

はじめに

冠動脈疾患の発症に、高コレステロール血症および低HDLコレステロール血症が関連することは既に周知である。脳卒中発症に関しても、血清総コレステロール低値では脳出血、高値では脳梗塞と関連すること^{1,2)}、低HDLコレステロール血症は脳梗塞発症のリスクを高めること²⁾が報告されている。一方、高トリグリセリド(TG)血症と心血管系疾患発症に関しては、冠動脈疾患を中心としていくつかの報告があるが、見解は一定していない。この原因として、対象となる患者背景やサンプルサイズの違い、複数の危険因子での補正により心血管系疾患発症と高TG血症との関連が弱まることなどが考えられている。なお、約9万6,000例を対象としたAsia Pacific領域におけるコホート研究のメタアナリシスより、高TG血症が、致死性あるいは非致死性心血管系疾患だけでなく虚血性脳卒中発症にも関連することが報告され、注目されている³⁾。

近年、複数の危険因子を有する心血管系疾患発症の危険度の高い症候群としてメタボリックシンドローム(MetS)という概念が提唱され、National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III report(NCEP-ATP III)⁴⁾やWHO⁵⁾、

欧州(European Group for the Study of Insulin Resistance)⁶⁾などからMetSの診断基準が発表されている。NCEP-ATP IIIでは、腹部肥満、高TG血症、HDLコレステロール低値、高血圧、空腹時血糖の高値の5つのうち3つ以上の危険因子を有する例をMetSとしているが⁴⁾、WHOや欧州の基準では、インスリン抵抗性の存在が必須項目となっている^{5,6)}。わが国においても、独自の診断基準が発表された(日本内科学会、2005年)⁷⁾。本診断基準では、必須項目の腹部肥満に加え、高TG血症、HDLコレステロール低値、高血圧、空腹時血糖高値の4項目中2つ以上を有する例となっている。これらの診断基準のいずれにおいても、高TG血症は診断項目の1つに含まれている。本稿では、脳血管病変と高TG血症、さらにはMetSとの関連につき、われわれの成績も交えて概説する。

1. 高トリグリセリド血症と内中膜複合体厚との関連

初期動脈硬化性変化を表すものとして、頸動脈エコー検査における内中膜複合体厚(IMT)が計測されている。Golden⁸⁾らは、糖尿病、虚血性心疾患合併がいずれもなく、治療中の高脂血症もない1万1,790例を対象として、高度のIMT肥厚と関連するのは、インスリン

抵抗性に関連した複数の危険因子の合併のうち、高TG血症と高血圧との合併であることを報告した。1,276例を対象としたMetSとIMTに関するカナダの研究から、NCEP-ATP IIIにて診断されたMetSにおいて、頸動脈エコー検査による総頸動脈IMTの最大値(max IMT)は平均0.78mmに対して、対照群では0.74mmであり、前者で有意に厚く、糖尿病非合併例に限っても、MetS群でのIMT最大厚の平均値が有意に厚かったという⁹⁾。本研究では、MetS群での血中plasminogen activator inhibitor(PAI)-1値が有意に高かったことから、線溶系の異常がMetS群に見られる動脈硬化の進行、心血管系疾患発症と関連するのではないかと考察されている。動脈硬化性疾患を有する1,045例を対象としたオランダの研究でも、MetS(NCEP-ATP III)合併例は、非合併例に比べて有意に両側総頸動脈のIMT平均値が厚かった(0.98 mm vs. 0.92mm)¹⁰⁾。

これらの海外の研究からは、高TG血症は、複数の危険因子を有する状態、すなわち高血圧、脂質・糖代謝異常が存在する場合に動脈硬化発症に関連していることがうかがわれる。

2. 高トリグリセリド血症と脳卒中発症

高TG血症は、血漿PAI-1値の上

脳血管病変

昇と関連し¹¹⁾、血漿PAI-1活性とTGは遺伝的要因(4G/5G polymorphism)に依存することが報告されている¹²⁾。最近、Wiklundら¹³⁾によると、PAI-1 4G alleleは、高TG血症例においてのみ虚血性脳卒中発症の危険性を増加させたという。彼らは、脳卒中発症危険度を予測する因子として、多変量解析より、

遺伝的要因(4G/4G)、血圧上昇、糖尿病を挙げている。遺伝的要因を持った例(4G homozygotes)では、TGにより、脳卒中発症の危険度を予測しうると考えられる。一方Shimomuraら¹⁴⁾は、内臓脂肪の蓄積に伴い、内臓脂肪のPAI-1発現量が上昇することから、内臓脂肪蓄積と血栓性疾患との関連を示唆

した。MetSで見られる主病態が、遺伝的要因を介して虚血性脳卒中を含めた心血管系疾患発症につながる事が推測される。

3. 高トリグリセリド血症と脳卒中患者背景：われわれの成績

われわれは、発症7日以内に入院した脳卒中患者203例(男性140例、女性63例、平均70歳)を対象として、脳卒中患者背景と高TG血症との関連を調べた。採血(脂質、糖、CRP値、ホモシステイン値を含む)は、発症後平均20日目に行った。血清TG<150mg/dL群(163例)と血清TG≥150mg/dL群(40例)の2群間で患者背景を比較した(表1)。両群間で、性別、body mass index(BMI)、ウエスト周囲径、虚血性心疾患合併、CRP値、血中ホモシステイン値、血圧値、max IMTに、有意差は見られなかった。一方、TG≥150mg/dL群では、TG<150mg/dL群に比較してより若年であ

表1. 高トリグリセリド血症の有無別脳卒中患者背景の比較

	TG<150mg/dL n=163	TG≥150mg/dL n=40	p値
男性	114(70)	25(63)	ns
年齢	70±12	66±11	0.05
BMI(kg/m ²)	23.0±3.4	23.7±3.4	ns
ウエスト周囲径	81.8±10.1	82.4±10.6	ns
虚血性心疾患	15(9)	6(15)	ns
糖尿病	52(32)	20(50)	0.043
総コレステロール(mg/dL)	174±34	199±36	<0.001
HDLコレステロール(mg/dL)	44±12	39±9	0.006
空腹時血糖(mg/dL)	102±26	118±45	0.006
CRP(mg/dL)	0.74±2.03	0.79±2.19	ns
ホモシステイン(nmol/mL)	12.5±6.7	12.1±7.5	ns
収縮期/拡張期血圧(mmHg)	136±15/74±10	137±15/73±8	ns
max IMT(mm)	0.92±0.22	0.94±0.25	ns

() : %

表2. 頸動脈内中膜複合体厚別の脳卒中患者データ比較

	I群(≤0.89mm) n=104	II群(>0.89mm) n=99	p値
男性	70(67)	70(71)	>0.5
年齢	69±11	70±12	0.31
虚血性心疾患	11(11)	10(10)	>0.5
総コレステロール(mg/dL)	180±35	178±37	>0.5
トリグリセリド(mg/dL)	112±57	117±51	>0.5
HDLコレステロール(mg/dL)	44±13	42±10	0.21
LDLコレステロール(mg/dL)	114±27	114±32	>0.5
空腹時血糖(mg/dL)	104±34	107±28	>0.5
BMI(kg/m ²)	23.1±2.9	23.2±3.9	>0.5
CRP(mg/dL)	0.60±1.77	0.90±2.33	0.3
ホモシステイン(nmol/mL)	11.4±6.1	13.5±7.4	0.033
U-alb(+)/U-prot(+)	21(20)/6(6)	17(17)/11(11)	0.37
メタボリックシンドローム	15(14)	25(25)	0.077

() : %, U-alb: 尿中微量アルブミン, U-prot: 尿蛋白

り、糖尿病は高頻度で、総コレステロール値、空腹時血糖値は高く、HDLコレステロール値は低値であった。

Max IMTの中央値0.89mm以下の群(I群)とこれを超えるII群とに分け、max IMTに関連する因子を調べた。2群間で、年齢、TGを含む脂質、血糖、CRP値に有意差はなかった(表2)。ホモシステイン値は、I群に比較してII群で有意に高く(11.4±6.1 vs. 13.5±7.4nmol/mL, $p=0.033$)、MetSの頻度は、II群で高い傾向があった。Max IMT>0.89mmに対する有意な関連因子は、CRP高値、ホモシステイン高値であり、MetSは有意な関連因子とならなかった(多変量解析、表3)。

次に、脳卒中臨床病型と高TG血症との関連を検討した。高TG血症の合併率は、主幹脳動脈に動脈硬化性の有意狭窄性病変を有するアテローム血栓性脳梗塞13.0%、穿通枝領域に虚血病巣を有するラクナ梗塞21.2%、塞栓源心疾患を基礎として発症する心原性脳塞栓症14.7%、その他の脳梗塞15.8%、一過性脳虚血発作23.1%、

脳内出血27.1%であり、病型間で明らかな差は見られなかった。また、MetS頻度にも病型間での有意差は見られなかった。

4. 高トリグリセリド血症と脳卒中再発：われわれの成績

われわれは、前述の急性期脳卒中患者203例を対象として、2005年2月まで平均183日間追跡した(追跡率100%)¹⁵⁾。この間、平均81日目に25例で有害事象(致死性、非致死性心・脳血管疾患発症)が生じた。MetS(日本の診断基準による)の有無と有害事象発生との関連を調べたところ、有害事象(+)群は(-)群に比較して虚血性心疾患、糖尿病、蛋白尿の合併率が有意に高かった。有害事象発生に対する有意な予測因子は、虚血性心疾患もしくは脳卒中の既往、糖尿病、蛋白尿であった(多変量解析)。MetSあるいは高TG血症のいずれも、脳卒中再発の予測因子とならなかった。

おわりに

わが国の2型糖尿病患者を対象とした大規模臨床研究(Japan

Diabetes Complication Study)では、MetS(NCEP-ATP III, WHO)の心血管系疾患発症予測能が、高脂血症、高血圧といった古典的危険因子より優れていたという結果は得られていない¹⁶⁾。脳血管障害発症、再発と高TG血症との関係については国内外ともデータが不足している。今後、臨床データを蓄積し、それぞれのMetS診断基準の妥当性や臨床的意義について検証していく必要がある。

文献

- 1) Iso H, Jacobs DR, et al: N Engl J Med 320: 904-910, 1989.
- 2) Tirschwell DL, Smith NL, et al: Neurology 63: 1868-1875, 2004.
- 3) Asia Pacific Cohort Studies Collaboration: Circulation 110: 2678-2686, 2004.
- 4) Grundy SM, Brewer HB, et al: Circulation 109: 433-438, 2004.
- 5) Report of a World Health Organization Consultation: In: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 1999, pp 1-59.
- 6) Balkau B, Charles MA, et al: Diabetic Med 16: 442-443, 1999.
- 7) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: 日内会誌 94: 188-203, 2005.
- 8) Golden SH, Folsom AR, et al: Diabetes 51: 3069-3076, 2002.
- 9) Anand S, Yi Q, et al: Circulation 108: 420-425, 2003.
- 10) Olijhoek JK, van-der-Graaf Y, et al: Eur Heart J 25: 342-348, 2004.
- 11) Hamsten A, Wiman B, et al: N Engl J Med 313: 1557-1563, 1985.
- 12) Panahloo A, Mohamed-Ali V, et al: Diabetes 44: 37-42, 1995.
- 13) Wiklund PG, Nilsson L, et al: Stroke 36: 1661-1665, 2005.
- 14) Shimomura I, Funahashi T, et al: Nat Med 2: 800-803, 1996.
- 15) Yokota C, Minematsu K, et al: The 12th Meeting of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology, July 13-15, 2005, Osaka, Japan.
- 16) Sone H, Mizuno S, et al: Diabetes Care 28: 1463-1471, 2005.

表3. 脳卒中生存例における頸動脈内中膜複合体厚関連因子

従属因子	OR	95%-CI	p値
年齢(10歳ごと)	1.04	0.80-1.35	0.79
IHD/stroke	2.03	0.47-8.77	0.34
HDLコレステロール	0.75	0.40-1.41	0.37
メタボリックシンドローム	1.54	0.69-3.48	0.30
CRP	2.00	1.08-3.71	0.03
ホモシステイン	2.24	1.23-4.11	0.009
蛋白尿	1.33	0.43-4.07	0.62

IHD: 虚血性心疾患, OR: Odds ratio, CI: confidence interval

内臓脂肪蓄積型肥満と脳卒中

Visceral fat obesity and stroke

特集

横田 千晶
YOKOTA Chiaki

峰松 一夫*
MINEMATSU Kazuo

内臓脂肪蓄積型肥満

Key words メタボリック・シンドローム 尿中微量アルブミン 尿蛋白 血中ホモシステイン 頸動脈内中膜複合体厚

内臓脂肪蓄積型肥満症は、過食・運動不足により主に内臓に過剰な脂肪蓄積が生じる病態であり、生活習慣病の発症・進展に深く関連する。本症は、冠動脈疾患を中心とする心血管疾患発生リスクが高いことで注目されているメタボリック・シンドローム(MetS)の病態にもかかわっている。しかしながら現在、内臓脂肪蓄積型肥満症あるいはMetSと脳卒中との関連に焦点をあてた研究はきわめて少ない。

われわれは、2004年2月1日より、発症7日以内に入院した脳卒中例を連続登録し、脳卒中例におけるMetS合併の実態に関する研究を開始した。本稿では、これまでの成績を紹介し、腹部肥満(内臓脂肪蓄積型肥満)と脳卒中との関係、MetSと脳卒中との関連について考察する。ただし、腹部肥満に関して、National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III report (NCEP-ATP-III)¹⁾²⁾で定義された基準が日本人には適合しない可能性が指摘されているため、日本肥満学会の腹部肥満の診断基準による分析結果についても示す。

I. 内臓脂肪蓄積型肥満と脳卒中

Nagura³⁾は、健康診断のために腹部CTと頭部MRIが施行された859例の日本人男性(40~79歳)を対象とした研究を行い、中年(40~64歳)男性では、高血圧と頭部MRI上のラクナ梗塞との関連は統計上有意であったが、内臓脂肪蓄積との関連

は明らかではなかったと報告している。Kipら⁴⁾は、虚血性心疾患の疑いで冠動脈造影検査が行われた女性を対象とし、肥満(body mass index, BMIで分類)とMetSのいずれが有意冠動脈病変の合併、および脳卒中を含めた心血管疾患発症リスク増加に関連するかを検討した。その結果、いずれに対してもMetSが有意に関連し、肥満は関連しなかった。残念ながら内臓蓄積型肥満に関するデータは示されていない。

2004年2月1日より当部門では、発症7日以内

国立循環器病センター研究所脳血管障害研究室 *同センター内科脳血管部門 部長

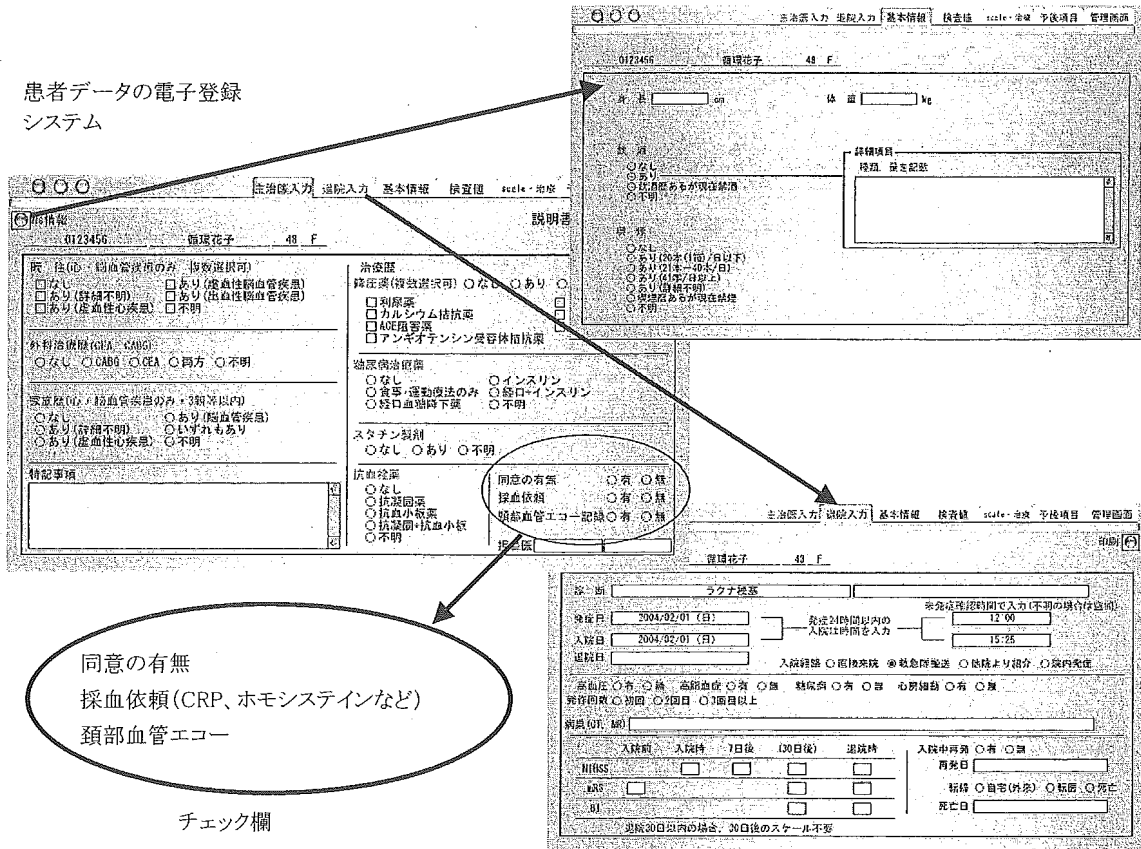


図1 患者データの電子登録システム

当部門では、発症7日以内の脳卒中入院例のデータを、一定のフォーマットにしたがって電子登録がなされている。

の脳卒中入院例のデータを一定のフォーマットにしたがって電子登録している(図1)。登録例に対しては、発症10日以降の病態が安定した時点での腹囲、血圧値、採血結果をもとに、MetS診断を行っている。また、尿中微量アルブミンあるいは尿蛋白排出の有無のチェック、頸動脈エコーによる最大内中膜複合体厚計測も行っている。なお、NCEP-ATP-Ⅲでは、ウエスト周囲(臍周囲)が男性102cm、女性88cmを超える場合を、日本肥満学会では、ウエスト周囲が男性85cm以上、女性90cm以上を腹部肥満(内臓脂肪蓄積型肥満)と定義している。

2004年2月1日~2004年12月31日までに236例が入院した。入院中死亡12例を除く224例(男/女:155/69例、平均年齢70±12歳)において、腹部肥満と診断されたのはNCEP-ATP-Ⅲでは14例(6.3%)、肥満学会では71例(31.7%)であっ

た。NCEP-ATP-Ⅲの診断基準に従うと、腹部肥満例では、そうでない例に比較して有意に女性が多く、LDLコレステロール値が高かった(表1-1)。肥満学会の診断基準に従うと、腹部肥満では、そうでない例に比べ、有意に若く、男性が多く、糖尿病の合併率が高く、心房細動の合併が低かった。また中性脂肪は高値で、HDLコレステロールは低値であった(表1-2)。いずれの診断基準を用いた場合でも、内臓脂肪蓄積型肥満は、そうでない例に比較して脂質代謝異常が見られたが、脳卒中の臨床病型分布、頸動脈内中膜複合体厚には有意差がなかった。

Ⅱ. メタボリックシンドロームと脳卒中

1. MetSの頻度と患者背景

脳卒中例におけるMetSの頻度は、一般住民

表 1-1 腹部肥満の有無別脳卒中生存患者背景の比較(NCEP-ATPⅢ)

	腹部肥満(-)N=210	腹部肥満(+)N=14	p
年齢	70±12	69±12	>0.1
女性	58(28)	10(71)	0.001
BMI	22.7±3.2	27.6±2.8	<0.001
高血圧症	180(86)	14(100)	>0.1
糖尿病	70(33)	7(50)	>0.1
高脂血症	72(34)	9(64)	0.041
心房細動	48(23)	2(14)	>0.1
虚血性心・脳血管疾患の既往	11(5)	0(0)	>0.1
尿中微量アルブミン/蛋白陽性	40(19)/17(8)	3(21)/1(7)	>0.1
総コレステロール(mg/dl)	177±35	195±35	0.063
中性脂肪(mg/dl)	111±53	128±40	>0.1
HDL コレステロール(mg/dl)	43±11	41±10	>0.1
LDL コレステロール(mg/dl)	112±29	131±27	0.017
ホモシステイン(nmol/ml)	12.4±6.9	10.6±2.2	>0.1
CRP (mg/dl)	0.80±2.09	0.47±0.69	>0.1
平均 maxIMT (mm)	0.92±0.23	0.92±0.19	>0.1

% : ()

表 1-2 腹部肥満の有無別脳卒中生存患者背景の比較(肥満学会)

	腹部肥満(-)N=153	腹部肥満(+)N=71	p
年齢	72±11	65±12	<0.001
女性	59(39)	9(13)	<0.001
BMI	21.8±2.9	25.7±2.7	<0.001
高血圧症	128(84)	66(93)	0.088
糖尿病	42(27)	35(49)	0.002
高脂血症	49(32)	32(45)	0.074
心房細動	43(28)	7(10)	0.002
虚血性心・脳血管疾患の既往	9(6)	2(3)	>0.1
尿中微量アルブミン/蛋白陽性	28(18)/13(8)	15(21)/5(7)	>0.1
総コレステロール(mg/dl)	180±37	175±30	>0.1
中性脂肪(mg/dl)	107±54	123±49	0.03
HDL コレステロール(mg/dl)	45±12	39±8	<0.001
LDL コレステロール(mg/dl)	113±31	114±27	>0.1
ホモシステイン(nmol/ml)	12.6±7.7	11.7±3.8	>0.1
CRP (mg/dl)	0.94±2.42	0.43±0.62	0.08
平均 maxIMT (mm)	0.91±0.24	0.93±0.19	>0.1

% : ()

1,276例を対象としたカナダの研究では25.8%と報告され、その頻度は人種により有意に異なっていた(Native Indian: 41.6%, 南アジア人: 25.9%, ヨーロッパ人: 22%, 中国人: 11%)⁵⁾。一般住民15,792例(黒人, 白人の男女を含む)を対象とした Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)研究でも、MetS 合併頻度は30%であり、人種や性によって頻度が異なっていた⁶⁾。一般住

民10,357例を対象とした Third National Health and Nutrition Examination Survey (米国)における MetS 合併頻度は、心血管疾患(心筋梗塞または脳卒中)既往例では40.8%, 脳卒中既往例では43.5%, いずれの既往もない例では22.8%であり、心血管疾患既往例で有意に高率であった⁷⁾。動脈硬化性疾患を有する1,045例(冠動脈疾患502例, 脳卒中236例, 閉塞性動脈硬化症218例, 腹部大動

表2 脳卒中生存例におけるメタボリックシンドロームの合併

	当施設	米国*
例数	224	464
平均年齢：NCEP/肥満学会，歳	69.1/68.1	69.7
MetS：NCEP/肥満学会，%	23.7/34.4	43.5
腹部肥満：NCEP/肥満学会，%	6.3/31.7	54.9
中性脂肪高値，%	17.9	61.9
HDL コレステロール低値，%	51.3	52.1
高血圧，%	73.2	57.0
空腹時血糖の高値，%	27.7	19.0

*：Ninomiya et al. Circulation, 2004

脈瘤89例)を対象としたオランダの研究では、全体の45%にMetSを合併していた⁸⁾。このうち、脳卒中既往例でのMetS合併率は43%であった。以上より、脳卒中既往例におけるMetSの頻度は、欧米の報告では40%程度であり、人種差があると考えられた。

MetS例には、当然のことながら高血圧、糖尿病合併例が多い。さらに、女性優位、コレステロール高値、クレアチニン・クリアランス低値⁸⁾、CRP高値⁹⁾などがMetS例で報告されている。

当部門の脳卒中生存例224例の検討でのMetSの頻度は、NCEP-ATP-Ⅲの診断基準に従うと53例(23.7%)、肥満学会の腹部肥満の基準では77例(34.4%)であった。これらの頻度は、欧米における動脈硬化性疾患合併例に比べて若干低頻度である。MetSの構成をNinomiyaら⁷⁾(米国)の脳卒中例での報告と比較すると、腹部肥満、中性脂肪高値の頻度は低く、高血圧、空腹時血糖高値の頻度が高かった(表2)。脳卒中生存例224例のMetSの有無別患者背景を比較すると、いずれの診断基準を用いてもMetS例では、有意に糖尿病、尿蛋白排出例が多く、CRP値、ホモシステイン値には有意差はなかった。脳卒中臨床病型分布に関しては、肥満学会の指標を用いたMetS例ではそうでない例に比べて、心原性脳塞栓症の割合が有意に低かった。

2. MetSと頸動脈硬化性病変

先のカナダの研究において、頸動脈エコーにより測定された頸動脈壁の内中膜複合体厚(IMT)の

最大値はMetS群の平均0.78mmに対して対照群では0.74mmであり、前者で有意に厚かった⁵⁾。糖尿病非合併例に限っても、IMT最大厚の平均値はMetS群で有意に厚かった。頸動脈IMTは全身の動脈硬化の程度を表す指標とされていることから、この結果はMetS群における動脈硬化の進展を示唆している。さらに、IMT最大厚の平均値が50パーセント以下以下の群(I群)と50パーセントを超える群(II群)に分けて、各群における性、年齢、喫煙で補正した心血管疾患合併(冠動脈疾患、脳卒中)頻度を比較したところ、II群での合併頻度がI群に比べて有意に高く、特にMetS群での合併頻度が著しく高かった。糖尿病非合併例に限っても同様の結果であった。本研究では、MetS群での血中plasminogen activator inhibitor-1値が有意に高かったことから、線溶系の異常がMetS群に見られる動脈硬化の進行、心血管疾患発症と関連するのではないかと考察している。先述したARIC study⁶⁾、オランダの研究⁸⁾でも、MetS合併例は、非合併例に比べて有意に両側総頸動脈のIMT平均値が厚かった。

当部門における脳卒中生存例224例の検討では、左右各々の最大IMTの平均値は、いずれの診断基準を用いてもMetSの有無によらず0.92mmであり、有意差は見られなかった。最大IMT値が50パーセント未満(<0.88mm)の群と50パーセント以上(≥0.88mm)の群に分けて、頸動脈硬化関連因子を調べた。50パーセント以上群では、未満群に比較して高齢の傾向があり(p<0.1)、ホモシステイン値は有意に高かった(p=

表3 脳卒中生存例における頸動脈硬化(平均 maxIMT)関連因子の比較

	meanMAX-IMT ($<0.88\text{mm}$) N=96	meanMAX-IMT ($\geq 0.88\text{mm}$) N=99	P
年齢	68.0 \pm 11	71 \pm 12	0.088
男性	64(67)	69(70)	>0.1
虚血性心/脳卒中既往	3(3)	7(7)	>0.1
糖尿病	35(36)	35(35)	>0.1
高血圧症	84(88)	83(84)	>0.1
MetS (NCEP-ATP III)	20(21)	25(25)	>0.1
MetS (肥満学会)	28(29)	39(39)	>0.1
LDL コレステロール (mg/dl)	113 \pm 26	113 \pm 34	>0.1
CRP (mg/dl)	0.57 \pm 1.78	0.90 \pm 2.33	>0.1
ホモシステイン (nmol/ml)	11.4\pm6.3	13.5\pm7.4	0.032
尿中微量アルブミン/蛋白陽性	67/17/5	58/17/12	>0.1

表4 脳卒中生存例における頸動脈硬化(平均 maxIMT)関連因子

	Odds ratio	95%CI	p
年齢(10歳毎)	1.09	0.81-1.46	0.57
男性	1.14	0.56-2.33	0.72
虚血性心・脳卒中既往	1.54	0.36-6.66	0.56
MetS (NCEP-ATP III)	1.32	0.62-2.79	0.47
LDL コレステロール高値	0.79	0.43-1.46	0.45
CRP 高値	1.97	1.04-3.72	0.038
ホモシステイン高値	2.48	1.32-4.68	0.005
尿蛋白陽性	1.48	0.45-4.84	0.52

CI : confidence interval

0.032) (表3). 頸動脈硬化関連因子を logistic regression analysis を用いて分析すると, CRP とホモシステイン高値(50パーセンタイル以上)が有意な関連因子であり, MetS はいずれの診断基準を用いても有意な関連因子とならなかった(表4). 先にあげた文献報告と異なり, 当部門のデータにおいて MetS の有無による最大 IMT の違いが見られなかったのは, 一般住民と脳卒中発症者という対象の違いによるものなのかもしれない.

3. MetS と脳卒中発症のリスク

心血管疾患や悪性腫瘍の既往がない健常女性 14,719例を8年間にわたり経過観察した Women's Health Study (WHS)では, MetS 群では対照群に比較して, 有意に有害事象(心筋梗塞, 脳卒中, 冠動脈再建術, 心血管死)発生率が高かった¹⁰⁾. さらに, これらの有害事象発生予測に CRP 測定がきわめて重要であることが示された. Rutter らは¹¹⁾, CRP 上昇は, 特に女性においてインス

リン抵抗性や MetS 合併に関連し, CRP 高値と MetS 合併は互いに独立して心血管疾患発症のリスクであったと報告している. これらの研究では, 脳卒中発生のみについての解析結果は示されていない. 一方, ARIC study では, 12,000例あまりを11年間追跡調査した結果, 心脳血管疾患の既往および糖尿病を合併しない MetS では, 対照例に比較して虚血性脳卒中発症リスクが1.5~2.0倍高かった¹²⁾. ただし, 喫煙, 高血圧歴, 心血管疾患既往, 糖尿病といった古典的な危険因子で評価される Framingham Risk Score を用いた方が, MetS の有無で判定するよりリスク予測能が優れていた.

2004年2月1日より同年12月31日までに登録した発症7日以内の脳卒中236例を, 2005年2月1日まで追跡調査した(追跡率100%). エンドポイントは, 非致死性心血管疾患(虚血性心疾患, 脳卒中)発症もしくは死亡である. 平均追跡期間は167日で, 再発・死亡は42例であった. 内訳は,

表 5-1 脳卒中生存例における非致死性心血管疾患発症の関連因子

	OR	95%CI	p
年齢(10歳毎)	1.40	0.90-2.18	0.13
男性	1.98	0.69-5.73	0.21
虚血性心・脳卒中既往	1.49	0.41-5.39	0.54
糖尿病	3.55	1.49-8.51	0.004
尿蛋白陽性	3.96	1.56-10.04	0.004

OR : odds ratio, CI : confidence interval

表 5-2 脳卒中生存例における非致死性心血管疾患発症・死亡の関連因子

	OR	95%CI	p
年齢(10歳毎)	1.65	1.09-2.48	0.017
男性	2.38	0.90-6.29	0.081
虚血性心・脳卒中既往	2.50	0.89-7.01	0.082
糖尿病	2.48	1.15-5.33	0.002
尿蛋白陽性	3.61	1.52-8.55	0.004

OR : odds ratio, CI : confidence interval

再発26例(うち2例は入院中再発後死亡), 不安定狭心症発症1例, 死亡15例(退院時死亡10例, 心血管死亡3例, その他2例)であった。脳卒中生存例224例における非致死性心血管疾患発症に対する有意関連因子は, 糖尿病と尿蛋白陽性であり(表5-1), 非致死性心血管疾患発症および死亡に対する有意関連因子は, 加齢, 糖尿病, 尿蛋白陽性であった(表5-2)。MetSはいずれの診断基準を用いても有意な関連因子ではなかった。

おわりに

現在, 内臓蓄積型肥満によるアディポサイトカイン産生異常が, MetS, さらには, 心血管疾患発症リスクにつながると想定されている。しかし, 内臓蓄積型肥満に関連した病態の臨床的意義は, 人種によって遺伝的背景や分子病態基盤が異なっている可能性があり, 人種差を考慮する必要がある。また, 心血管疾患の一次予防と再発防止とにおいても, MetS のリスク予測能は異なる可能性がある。今後, わが国でのデータを蓄積し, 内臓蓄積型肥満, さらには MetS 診断基準の妥当性, およびこれらの病態と心血管疾患発症との関連を十分に検証していく必要がある。

文 献

- 1) Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 106 : 3143, 2002.
- 2) Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, et al : Definition of metabolic syndrome : Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 109 : 433, 2004.
- 3) Nagura J, Nakagawa Y, Miyanaga M, et al : Relationship between abdominal visceral fat and lacunar infarcts in Japanese men. *Circ J* 68 : 982, 2004.
- 4) Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE, et al : Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women : A report from the women's ischemia syndrome evaluation (WISE) study. *Circulation* 109 : 706, 2004.
- 5) Anand S, Yi Q, Gerstein H, et al : Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction

- to cardiovascular disease. *Circulation* 108 : 420, 2003.
- 6) McNeill A, Rosamond W, Girman C, et al : Prevalence of coronary heart disease and carotid arterial thickening in patients with the metabolic syndrome (the ARIC study). *Am J Cardiol* 94 : 1249, 2004.
 - 7) Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, et al : Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 109 : 42, 2004.
 - 8) Olijhoek JK, van-der-Graaf Y, Banga JD, et al : The metabolic syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J* 25 : 342, 2004.
 - 9) Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, et al : Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the west of Scotland coronary prevention study. *Circulation* 108 : 414, 2003.
 - 10) Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al : C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events : An 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 107 : 391, 2003.
 - 11) Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, et al : C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham offspring study. *Circulation* 110 : 380, 2004.
 - 12) McNeill A, Rosamond W, Girman C, et al : The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 28 : 385, 2005.

妊娠と脳卒中

Stroke during the Pregnancy

川瀬 佳代子 横田 千晶

Kayoko KAWASE Chiaki YOKOTA

国立循環器病センター内科脳血管部門

Key Words

妊娠 (pregnancy), 脳卒中 (stroke), 妊娠高血圧症候群 (pregnancy-induced hypertension), 子癇 (eclampsia)

はじめに

日本の妊産婦死亡率は6.0% (出生数10万対, 2003年) であり, 先進国と同程度の成績を維持している。妊産婦死亡の主な原因は, 出血と妊娠高血圧症候群 (妊娠中毒症) である。妊娠中の脳卒中は, 主に妊娠高血圧症候群に関連して発症することが多い。脳卒中発症率は, 妊娠中および産褥期ではおよそ1/6,000 (脳出血1/1万5,000, 脳梗塞1/1万) と報告されている¹⁾。15~44歳の同年代女性と比べた脳卒中発症の相対危険度は, 妊娠中では脳梗塞0.7, 脳出血2.5, 産褥期では脳梗塞8.7, 脳出血28.3 であり, 若年 (平均28歳) での発症が多く, 妊娠後期から産褥期にかけて発症が増加する (表1)²⁾。

本稿では, はじめに脳卒中につき概説し, 主題である妊娠と脳卒中に関しては, 実際に経験した症例呈示を含

め, 妊娠高血圧症候群と脳卒中を中心に解説する。

1. 脳卒中とは

1) 脳血管障害の分類

脳血管障害の分類として, 主に米国国立神経病・脳卒中研究所 (National Institute of Neurological Disorder and Stroke: NINDS) の脳血管疾患分類第3版 (NINDS-III)³⁾ が用いられている。このほか, 虚血性脳血管障害の亜型分類としては, 改変TOAST (Trial of Org10172 in Acute Stroke Treatment) 分類 (2000年)⁴⁾ がある。TOAST分類は, 基本的にはNINDS-III版と大差はないが, 脳梗塞の診断・治療に関する多施設共同研究に用いられることを目的に作成されたため, 再現性が高いという特徴がある。

NINDS-III版を表2に示す。脳血管障害は無症候性,

表1 妊娠, 産褥期の脳卒中発症相対危険度 [文献2より]

	脳梗塞	95%信頼区間	脳出血	95%信頼区間	脳卒中	95%信頼区間
妊娠中~出産後6週まで	1.6	(1.0 ~ 2.7)	5.6	(3.0 ~ 10.5)	2.4	(1.6 ~ 3.6)
妊娠中	0.7	(0.3 ~ 1.6)	2.5	(1.0 ~ 6.4)	1.1	(0.6 ~ 2.0)
出産後 (6週間)	5.4	(2.9 ~ 10.0)	18.2	(8.7 ~ 38.1)	7.9	(5.0 ~ 12.7)
出産後	8.7	~16.7)	28.3	(13.0 ~ 61.4)	12.7	(7.8 ~ 20.7)
死産, 流産後	1.1	(0.2 ~ 7.9)	4.5	(0.6 ~ 33.1)	1.8	(0.4 ~ 7.2)

表2 NINDS-IIIによる脳血管障害臨床病型分類
〔文献3より〕

I 無症候性脳血管障害
II 局所性脳機能障害
1 一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA)
1) 内頸動脈系 2) 椎骨脳底動脈系 3) 両系統系
4) 局在不明 5) TIAの疑い
2 脳卒中
1) 経過 a 改善, b 増悪, c 不変
2) 病型 a 脳出血
b くも膜下出血
c 脳動脈奇形に伴う頭蓋内出血
d 脳梗塞
①発生機序 (血栓性, 塞栓性, 血行力学性)
②臨床病型 (アテローム血栓性脳梗塞, 心原性脳塞栓症, ラクナ梗塞, その他の脳梗塞)
③責任血管 (内頸動脈, 中大脳動脈, 前大脳動脈, 椎骨脳底動脈)
III 血管性痴呆
IV 高血圧性脳症

局所性脳機能障害 (一過性脳虚血発作, 脳卒中), 血管性痴呆, 高血圧性脳症の4つに大別される。脳卒中は, 局所性脳機能障害に含まれており, 脳出血, くも膜下出血, 脳動脈奇形に伴う頭蓋内出血, 脳梗塞の4病型を含んでいる。脳梗塞はさらに, ①発生機序 (血栓性, 塞栓性, 血行力学性), ②臨床病型 (アテローム血栓性脳梗塞, 心原性脳塞栓症, ラクナ梗塞, その他の脳梗塞), ③責任血管 (内頸動脈, 中大脳動脈, 前大脳動脈, 椎骨脳底動脈) の3つの側面で分類されている。虚血性脳血管障害は, TOAST分類では, ①大血管粥状硬化, ②心原性塞栓, ③小血管閉塞 (ラクナ梗塞), ④その他の機序の特定された脳梗塞, ⑤その他の機序不明の脳梗塞に分類される。

2) 脳卒中を疑う症状

脳卒中中最もよくみられる症候は, 片麻痺, 感覚障害である。高次脳機能障害 (失語, 認知機能障害, 行動異常など) は, 側頭葉や頭頂葉の障害で現われる。視野障害や変形視は後頭葉の障害を, 眼位の異常, 複視, 失調, めまいなどは, 脳幹および小脳の病変を疑う。片麻

痺や感覚障害などの局所症状に引き続く, 頭痛, 悪心, 嘔吐は, 脳出血の可能性が高い。くも膜下出血の典型的な症候は, 突発する激しい頭痛, 悪心・嘔吐である。脳梗塞や小出血ではこれら症候の頻度は少ないが, 椎骨脳底動脈系脳梗塞では, 頸部から後頭部の痛みを訴えることがある。脳動脈解離は, くも膜下出血や脳梗塞の原因となり, 頭痛を合併することが多い。重度の意識障害で発症するのは, くも膜下出血や重症脳出血, 心原性脳塞栓症の一部, 脳底動脈閉塞症に限られる。

3) 検査

脳卒中急性期画像診断の第一選択は頭部X線CTである。簡便であり, 急性期脳出血に対してはMRIより優れた検出力を持つ。欠点は被曝, 骨によるアーチファクトを受ける点である。CTで出血が否定され脳梗塞が疑われる場合には, MRIが有用である。拡散強調画像により, 発症数十分から数時間の超急性期虚血病巣の検出が可能である。MRIは, 水素原子の磁気共鳴シグナルを利用するため, 分解能が高く, 血流情報が得られ, X線被曝がない。しかし, 撮像時間が長く, 体内金属 (金属クリップ, 心臓ペースメーカ, 植込み式除細動器など) のある患者には検査ができない。頭蓋内外の血管評価には, 神経超音波検査, MRA, 3次元CT血管造影, 脳血管撮影などが用いられる。

塞栓症が疑われる場合には, 塞栓源検索が必要となる。塞栓源には, 心腔内血栓 (左房内が多い), 右左シャント (卵円孔開存, 肺動静脈瘻, 心房中隔欠損, 心室中隔欠損など) による静脈血栓の動脈系への流入 (奇異性脳塞栓症), 大動脈複雑病変が知られており, これらの検出には, 経食道心エコー検査が有用である。塞栓症のうち, 卵円孔開存に伴う奇異性脳塞栓症は, 若年者や整形外科, 産婦人科手術後に生じやすい脳卒中である。本症の塞栓源として, 深部静脈血栓症 (deep venous thrombosis : DVT) が重要である。DVTの診断には, 従来, 下肢静脈造影やRI venographyが行われてきたが, 最近では, ベッドサイドで簡便に観察できる下肢静脈

超音波検査が用いられている。

2. 妊娠と脳卒中

妊産婦の虚血性脳血管障害は、NINDS-Ⅲ版では、臨床病型のその他の脳梗塞、TOAST分類でも、その他の機序の特定された脳梗塞に分類されるものが多い。すなわち、関与する病態として、脳静脈洞血栓症、動脈解離、血管炎、抗リン脂質抗体症候群、線維筋形成不全、もやもや病、血小板減少性紫斑病、多血症などが報告されている。経口避妊薬の使用と脳梗塞発症に関しては、高用量では危険率が上昇し、低用量では非服用者と差がないとする報告が散見される。

妊娠中に生じる出血性脳卒中には、脳出血、脳動静脈奇形、くも膜下出血があり、出血部位には一定の傾向はない。妊娠中の出血性脳卒中による死亡は、わが国の母体死亡全体の約14%を占め、出生10万当たり約1.1人の母体死亡がみられたという⁹⁾。妊娠中では、未破裂脳動静脈奇形による脳出血が増加するとの報告や、差がないとする報告がある。妊娠中のくも膜下出血は、非妊娠時と

同様、主として脳動脈瘤の破裂により生じ、経産婦に多くみられる。

妊娠中の脳卒中は、出血性・虚血性いずれにおいても、冒頭で述べたとおり、妊娠高血圧症候群と関連している場合が多い。

3. 妊娠高血圧症候群（妊娠中毒症）

1) 定義

妊娠中毒症は妊娠に伴う、高血圧、蛋白尿、浮腫の3主徴を呈する疾患である。この病態の中核は高血圧であり、妊娠高血圧症候群（pregnancy induced hypertension：PIH）の名称が採用された。2005年4月より、日本産科婦人科学会による新たな定義が用いられている。定義は、「妊娠20週以降、分娩後12週まで高血圧が見られる場合、または高血圧に蛋白尿を伴う場合のいずれかで、かつこれらの症状が単なる妊娠の偶発合併症によるものではないもの」とされている（表3）。

妊娠高血圧症候群の中で痙れんを伴うものを「子癇」と呼ぶ。分娩における子癇の頻度は0.05～0.3%である。

表3 妊娠高血圧症候群の定義（日本産科婦人科学会）

病型分類	定義
妊娠高血圧腎症 (preeclampsia)	妊娠20週以降に初めて高血圧が発症し、かつ蛋白尿を伴うもので分娩後12週までに正常に復する 場合。
妊娠高血圧 (gestational hypertension)	妊娠20週以降に初めて高血圧が発生し、分娩後12週までに正常に復する場合。
過重型妊娠高血圧腎症 (superimposed preeclampsia)	(1) 高血圧症が妊娠前あるいは妊娠20週までに存在し妊娠20週以降蛋白尿を伴う場合。 (2) 高血圧と蛋白尿が妊娠前あるいは妊娠20週までに存在し、妊娠20週以降、いずれか、または両症状が憎悪する場合。 (3) 蛋白尿のみを呈する腎疾患が妊娠前あるいは妊娠20週までに存在し、妊娠20週以降に高血圧が発症する場合をいう。
子癇 (eclampsia)	妊娠20週以降に初めて痙れん発作を起こし、てんかんや二次痙れんが否定されるもの。 痙れん発作の起こった時期により、妊娠子癇・分娩子癇・産褥子癇とする。
症候による亜分類	定義
重症度 軽症	収縮期血圧 140mmHg以上、160mmHg未満または 拡張期血圧 90mmHg以上、110mmHg未満の場合。 蛋白尿：原則として24時間尿を用いた定量法で判定し、300mg/日以上で2g/日未満の場合。
重症	収縮期血圧 160mmHg以上または、拡張期血圧 110mmHg以上の場合。 蛋白尿：蛋白尿が2g/日以上の場合。
発症時期 早発型 (EO,early onset type)	妊娠32週未満に発症するもの
遅発型 (LO,late onset type)	妊娠32週以降に発症するもの

子癇を生じると、母体および胎児死亡の危険が高まり、脳卒中を併発することも多くなる。

2) 子癇の病態

子癇の本態は、胎盤形成異常である。各種生理活性物質の産生異常、胎盤虚血によるシグナル変化により血管内皮細胞が障害され、血管れん縮と血液凝固異常が生じると考えられている。子癇における神経症状発症の原因として、break through説（血圧上昇にて血液脳関門が破綻し血管原性浮腫を生じる）とvasospasm説（脳血管れん縮）が提唱されている。近年、画像診断の発達により両者の存在が示され、いずれの病態も発症に関わっていることが明らかにされた。

3) 画像所見

子癇の急性期には、頭頂葉、後頭葉、基底核、白質に有意な病変を認めることが多い。一般には、頭部CTで低吸収域、頭部MRI T2強調画像、FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) 画像で高信号、拡散係数は高く、拡散強調画像は低～等信号を呈することが多い。すなわち、細胞障害性浮腫による脳梗塞と違い、血管原性浮腫が主体であると考えられる。しかし実際には、拡散強調画像で高信号を呈し、細胞障害性浮腫を生じ、脳梗塞に至ることもある⁶⁾。

4) 予後

子癇患者にMRIを施行した研究より、93%に可逆性脳浮腫がみられた⁷⁾。痙れん重積、平均血圧高値、HELLP症候群 (Hemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet count) 合併例では、脳梗塞となりやすい⁸⁾。脳出血やくも膜下出血を来すこともある。脳血管造影を行うと、発症早期から血管れん縮を認めるが、多くは4週間以内に消失または軽減する。

5) 治療

高血圧性脳症に対しては、速やかな降圧を行う。ただ

し妊娠時の降圧は、血圧低下が胎盤血流量の低下をもたらし、胎児仮死や死亡へつながるおそれがあり、注意が必要である。子癇の緊急降圧には、ニカルジピンやヒドラルラジンを使用する。硫酸Mg投与下でのニカルジピンの使用は、降圧作用が増強されるので、少量から開始すべきである。

子癇の治療は、痙れん発作に対応しなければならないため、酸素投与、気道確保、血管確保、モニターがいつでも可能な場所で行うことが望ましい。痙れんの一時予防、重積化予防には、硫酸Mgが有効である。作用機序は不明であるがフェニトイン、ジアゼパム、nimodipine (本邦未承認) などにも子癇発作予防効果が示されている。硫酸Mg投与中は、血中Mg濃度、心電図変化、呼吸状態、血圧、腱反射に留意し、中毒を疑えばグルコン酸Caを投与する。

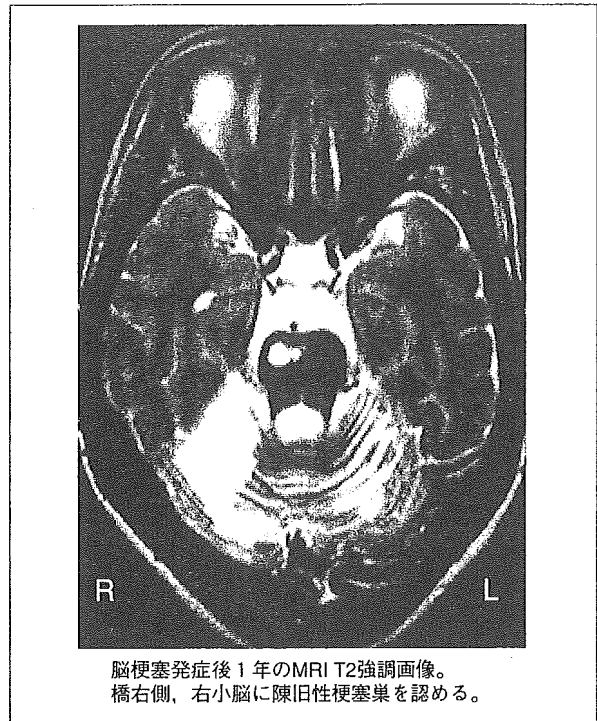
子癇の根本治療は、妊娠の終了である。母子の状態を把握し、胎児が未熟であれば対症療法を継続し、児の成熟を待つ。30週以上であれば、分娩誘導、帝王切開を考慮する。出産後、腎不全、肺水腫、DICなどを合併することがあり、出産後も母体管理は慎重に行わねばならない。

4. 症例

妊娠中に妊娠高血圧症候群を合併し、分娩中に動脈解離を生じた症例を経験したので呈示する。症例は32歳女性で、当院へは脳梗塞原因精査目的で受診した。既往歴に、4歳でベル麻痺 (左) があり、C型肝炎キャリアである。現病歴は、31歳時、第一子妊娠9カ月より下腿浮腫、血圧上昇があり、妊娠高血圧症候群と診断された。プロスタグランジンF2αで陣痛が誘発され、陣痛発作時に収縮期血圧170mmHgまで上昇したためニカルジピンが使用された。子宮口拡張の処置中に痛みを訴えて叫んだ後、突然嘔吐し、意識レベル低下、血圧204/110mmHgとなり、約1時間後に吸引にて児が娩出された。意識障害は数時間かけて改善したが、構音障害、左上下肢失調が残存した。1年後に精査目的で当院

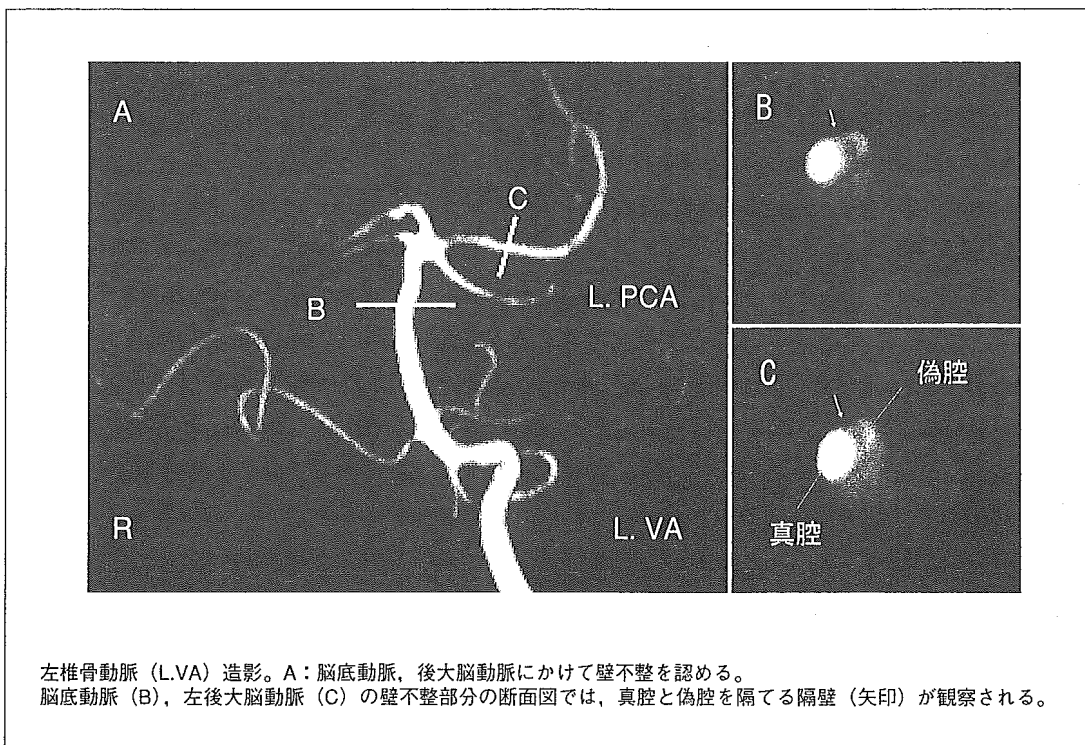
紹介受診となった。

入院時現症は、身長159cm、体重47kg、心拍数57bpm（整）、血圧110/70mmHg、体温36.6℃、心肺腹部には特記所見はなかった。入院時神経学的所見は、意識清明、左末梢性顔面神経麻痺、軽度構音障害、左深部腱反射亢進がみられたが、運動障害や感覚障害はなく、項部硬直もなかった。血液検査では、白血球4,000/ μ L、血小板11.8万/ μ L、CRP<0.06mg/dL、PT-INR 2.44%、APTT40秒、フィブリノーゲン188mg/dL、トロニン・アンチトロニンⅢ複合体0.54 μ g/L、Dダイマー0.2 μ g/mL、ループス抗凝固因子、抗核抗体、抗カルジオリピン抗体、抗好中球細胞質ミエロペルオキシダーゼ（MPO-ANCA）はいずれも陰性であった。経食道心エコー検査より右左シャントなく、心房細動もなかった。画像所見より、MRIにて延髄右側、橋右側、両側小脳半球に陳旧性脳梗塞巣を認めた（図1）。脳血管造影では、脳底動脈先端から両側後大脳動脈への壁不整、狭窄を認



脳梗塞発症後1年のMRI T2強調画像。橋右側、右小脳に陳旧性梗塞巣を認める。

図1 MRI (T2画像)



左椎骨動脈 (L.VA) 造影。A：脳底動脈、後大脳動脈にかけて壁不整を認める。脳底動脈 (B)、左後大脳動脈 (C) の壁不整部分の断面図では、真腔と偽腔を隔てる隔壁 (矢印) が観察される。

図2 3次元脳血管造影

めた。3次元回転血管造影より、同部位に解離腔が確認された(図2)。以上より、脳底動脈から両側後大脳動脈にかけての脳動脈解離と診断し、アスピリンが開始され、退院となった。

おわりに

妊娠中の脳卒中は、急激に発症し、母体への障害だけでなく、児への悪影響も避けられない。妊娠中の脳卒中には、的確な診断と迅速な対応が求められるだけでなく、妊娠高血圧症候群の発症防止、血圧管理が重要である。

参考文献

1) Simolke GA, Cox SM, Cunningham FG : Cerebrovascular accidents complicating pregnancy and the puerperium. *Obstet*

Gynecol 78 : 37-42, 1991.

- 2) Kittner SJ, Stern BJ, Feeser BR, et al : Pregnancy and the risk of stroke. *NEJM* 335 : 768-774, 1996.
- 3) Ad Hoc Committee of National Institute of Neurological Disorder and Stroke. Classification of cerebrovascular disease III. *Stroke* 21 : 637, 1990.
- 4) Lee LJ, Kidwell CS, Alger J, et al : Impact on stroke subtype diagnosis of early diffusion-weighted magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography. *Stroke* 31 : 1081, 2000.
- 5) 武田佳彦 : 厚生省心身障害研究・妊産婦死亡の防止に関する研究・平成8年度研究報告書. 厚生省. p5-145, 1997.
- 6) Koch S, Rabinstein A, Falcone S, et al : Diffusion-weighted imaging shows cytotoxic and vasogenic edema in eclampsia. *AJNR* 22 : 1068-70, 2001.
- 7) Digre KB, Varner MW, Osborn AG, et al : Cranial magnetic resonance imaging in severe preeclampsia vs eclampsia. *Arch Neurol* 50 : 399-406, 1993.
- 8) Zeeman GG, Fleckenstein JL, Twickler DM : et al : Cerebral infarction in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 190 : 714-720, 2004.



Spreading depression による両側性 S100A9 遺伝子発現は、 cyclooxygenase-2 活性に関連する

国立循環器病センター研究所 脳血管障害研究室*1

横田 千晶

京都大学大学院薬学研究科・病態機能分析学分野*2

久下 裕司

奈良女子大学生生活環境学部・生活環境学科食物科学*3

井上 裕康

Cyclooxygenase-2 (COX-2) は、脳梗塞患者の剖検結果より、虚血側だけでなく、脳全体に誘導されていたと報告されている。病巣部の遠隔領域における COX-2 誘導には、脳虚血病態の一つと考えられている spreading depression (SD) が関連すると推測されているが、詳細は不明である。そこで、我々は、ラット全脳における、SD 誘発下での COX-2 誘導と遺伝子発現の変化を調べた。

方法は、雄性 SD ラットを用いて、コントロール群 (I 群, n = 7), SD 誘発群 (II 群, n = 9), 選択的 cyclooxygenase-2 (COX-2) 阻害薬 JTE-522 前投与下 SD 誘発群 (III 群, n = 7) を作製した。脳皮質への KCl 滴下による SD 誘発を行い、I 群には NaCl を滴下した。JTE-522 前投与は、KCl 滴下 3 時間前に行った。NaCl (KCl) 滴下 2 時間後、脳組織を摘出した。

SD 平均発生回数は、II, III 群に有意差はなかった (4.7 回/3.6 回)。Microarray analysis (10,600 遺伝子を対象) により SD 関連遺伝子として MAPK phosphatase (cpg21) と S100A9 遺伝子がスクリーニングされた。cpg21, S100A9, COX-2 に対して RT-PCR を行った結果、I 群に対して II 群では、COX-2, cpg21 遺伝子は SD 誘発側皮質のみ、S100A9 遺伝子は両側性に up-regulation された。JTE 投与により、両側性の S100A9 遺伝子のみ有意に発現が抑制され、両側の PGE₂ 産生 (Enzyme immunoassay 法) も有意に低下した。

以上より、SD 誘発 2 時間後、SD 誘発反対側では COX-2 遺伝子は up-regulate されなかった。SD 誘発により、両側性に up-regulation が見られた遺伝子に S100A9 遺伝子があり、この両側性発現は、選択的 COX-2 阻害薬 JTE-522 投与による COX-2 活性の抑制により、有意に抑制された。すなわち、SD 関連遺伝子である S100A9 遺伝子の発現調節には、プロスタグランジン生成が関連していると考えられた。

1. 緒 言

Spreading depression (SD) は、1944 年に Leao¹⁾ に
よって発見された現象であり、自発性、一過性で可

逆的な脳イオンホメオスタシス障害で、ニューロン
及びグリア細胞の脱分極を伴う。SD 波は、化学的、
電氣的刺激などで、正常脳に誘発可能であり、脳皮
質表面を波紋上に伝搬する。正常脳にあらかじめ

Bilateral induction of the S-100A9 gene in response to spreading depression is associated with the upregulation of COX-2 expression

*1 Cerebrovascular Laboratory, National Cardiovascular Center Research Institute: CHIAKI YOKOTA

*2 Department of Patho-functional Bioanalysis, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University: YUJI KUGE

*3 Department of Food Science and Nutrition Faculty of Human Life and Environment, Nara Women's University :

HIROYASU INOUE

SD波を誘発させると、その後の脳虚血に対して虚血耐性現象を獲得することが知られている²⁾。一方、脳虚血発症後、梗塞巣周囲にて自発的に生じる複数回のSD波は、ラットやネコのモデルより、虚血病巣を拡大させた³⁻⁵⁾。このように、SDは、脳に対して相反する二つの働きを有している。

Cyclooxygenase-2 (COX-2) は、プロスタグランジン合成における律速酵素であり、小動物^{6,7)}のみならず霊長類において、SD誘発下⁸⁾若しくは、局所脳虚血下⁹⁾いずれにおいても誘導された。野川らは¹⁰⁾、梗塞周囲に誘導されたCOX-2は、遅発性神経死に関連すると報告したが、彼らは、虚血対側のCOX-2発現には言及していない。

COX-2は、剖検脳の報告より、脳全体に誘導されていた¹¹⁾。虚血後遅れて誘導される遠隔領域でのCOX-2発現は、神経ネットワーク再生に関連すると推測されている¹¹⁾。SDは、虚血巣の遠隔領域におけるCOX-2誘導の要因と考えられている¹²⁾が、SDによる脱分極波の伝搬は、SD誘発側に限られている¹³⁾。現在、病巣の遠隔領域でのCOX-2の発現機序は、明らかではない。

今回我々は、病巣の遠隔領域でのCOX-2発現の機序を明らかにするため、選択的COX-2阻害薬投与の有無によるSD誘発下でのCOX-2とその

関連物質の誘導の変化につき検討した。

2. 方 法

2.1 SDモデルの作製

雄SDラット(240-350g, n=23)をランダムに次の三つの群に分けた: I群(コントロール, N=7)は、SD非誘発群, II群(N=9)は、SD誘発群, III群(N=7)は、SD誘発3時間前に選択的COX-2阻害薬JTE-522(10mg/kg 経口投与, 日本たばこ産業より供与)を投与した群である。動物は、chloral hydrate(400mg/kg, i.p)にて麻酔した。

II群では、頭蓋骨に作製した骨窓より(図1)、硬膜剥離後、右大脳半球の脳表への3.3mol/L KCl滴下によりSDを誘発した。I群には、生理食塩水を滴下した。KCl(生理食塩水)滴下2時間後、動物を冷水で灌流し、深麻酔下にて、脱血により屠殺、脳摘出後、三つのスライスに切り分けた(図1)。中央のスライスを凍結保存後、生化学的検討を行った。

2.2 遺伝子解析

選択的COX-2阻害薬にて発現が変化したSD関連遺伝子を、microarray analysisを用いて検討した。Microarray analysisは、Motorola CodeLink Bioarrays(Motorola Life Science, IL, USA)を用い、10,060 elementsを対象として検討した。その後Reverse

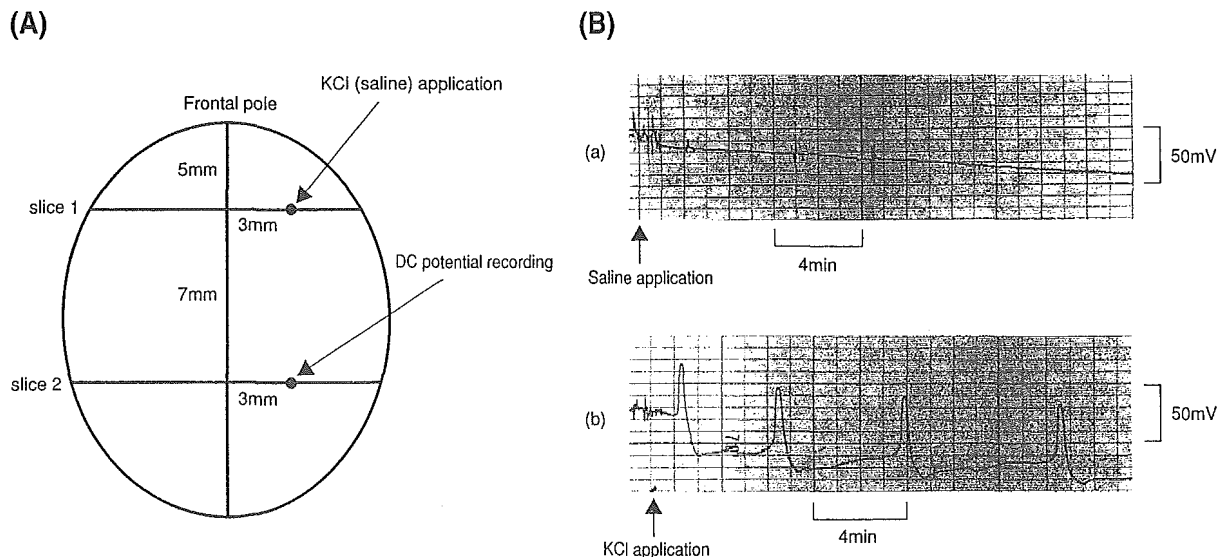


図1 Stereotaxic parameters and DC potential recordings from rats in groups I and II.

(A) The brain was stereotaxically divided, on ice, into 3 coronal sections.

(B) DC potentials were not detected after saline application to rats in group I (a). In the rats in group II, a total of four DC potentials were detected after KCl application (b). Tracings represent the data from a single rat in each group.