

図 52 MATCH trial—頭蓋内出血の発症

脳梗塞再発予防効果としては、アスピリン・クロピドグレル併用投与はクロピドグレル単独療法と同様であるが、併用療法3カ月を経過したところより、頭蓋内出血の発症が単独療法群よりも明らかに増加した。抗血小板療法は単剤投与が原則である

ている場合、抗凝固療法は慎重に行うべきであり、24時間にわたる厳格な降圧療法が必須であることを強調したい。

卵円孔開存

卵円孔開存に対して下肢静脈血栓や肺塞栓が存在すれば、脳塞栓予防のため抗凝固療法が必要となる。心房中隔瘤を合併する場合、脳塞栓発症率が高く、しばしば一過性心房細動を合併しやすいことから抗凝固療法導入が推奨される。心房中隔瘤を伴わない卵円孔開存単独の脳梗塞既往例に対しては、病型分類上心原性脳塞栓症であるが、抗血小板薬アスピリンが適切である¹⁰⁰⁾。

欧米人の大直径の卵円孔開存に対するカテーテルによる閉鎖術の臨床治験 CLOSURE (Evaluation of the STARflex Septal Closure System in Patients with a Stroke or Transient Ischemic Attack due to Presumed Paradoxical Embolism through a PFO)が現在行われているが、卵円孔径が小さくValsalva 負荷時にもみ開放し短絡路が出現する日本人に対して、この外科的治療の利点はそれほど大きくないと思われる。

奇異性脳塞栓の原因としての肺動静脈瘻に対しては、将来の低酸素血症や心不全予防のため、カテーテルコイル塞栓術の適応を考慮する。また、脳・肺塞栓予防として下肢深部静脈血栓が超音波、CT、RI ベノグラフィなどで検出されれば、抗凝固療法が必要となる¹⁰¹⁾。なお、Osler-Rendu-Weber 症候群に伴う肺動静脈瘻には、易出血性の血管拡張が全身に伏在しており、消化管や気道出血、内臓出血が致命的になりうるため、抗凝固療法は慎重に投与すべきである。

喫煙

喫煙は易血栓性と動脈硬化作用から、動脈硬化性脳梗塞や脳出血の危険因子となる。禁煙が脳卒中のリスクを下げる¹⁰²⁾。それゆえ、二次予防の観点からも禁煙

が発症率を低下させるであろう。危険因子が喫煙だけの頭蓋内主幹動脈狭窄や閉塞による脳梗塞も散見される。禁煙のためにはカウンセリングとニコチンパッチ塗布、酒石酸塩バレニクリン (varenicline tartate) が用いられる。

飲酒

過剰な飲酒は脳卒中発症の危険因子となるので避けるべきである。少量飲酒(アルコール換算1日12g未満)までは脳梗塞発症を低下させる^{103),104)}。同時に少量の飲酒による頸動脈 IMT の進展抑制効果が示されている¹⁰⁵⁾。しかし、多量飲酒(1日60g以上)により脳梗塞のリスクは高まり、飲酒量と脳卒中発症率との関係のJカーブ現象が示されている¹⁰³⁾。脳出血についてもアルコール摂取量とともに発症率が増加するのは、高血圧患者の多量飲酒者では、血圧値のさらなる上昇や肝機能障害、低コレステロール血症などによるためと推定される。非飲酒者に比較し約3倍高い脳出血発症率が示されたことから¹⁰⁴⁾、高血圧性脳内出血の再発予防には過剰な飲酒を禁止すべきである。

赤ワインは抗動脈硬化・抗酸化作用のあるポリフェノールを多く含有するが、脳梗塞再発予防効果に関しては不明である¹⁰⁶⁾。しかし急激な大量飲酒は、血圧上昇、一過性心房細動の誘発、心筋障害、睡眠時無呼吸の増悪により、脳塞栓を誘発する可能性がある¹⁰⁷⁾。

出血凝固系異常

先天性血栓性素因であるアンチトロンビンⅢ、プロテインC、プロテインS、およびプラスミノゲン異常症、プラスミノゲン欠損症では静脈血栓症が多い¹⁰⁸⁾。原因不明の脳塞栓では上記の血栓性素因の検索と卵円孔開存など右-左短絡を経頭蓋ドプラ検査や経食道心エコーで評価すべきである¹⁰⁹⁾。再発予防にワルファリンを投与することが多いが、十分な科学的根拠は乏しい。

高フィブリノゲン血症も脳梗塞の危険因子であるが、フィブリノゲンを低下させるフィブラート系薬剤の脳梗塞発症予防効果はTIA 予防以外は十分認めていない¹¹⁰⁾。

若年女性の脳梗塞など血栓症症例においては、陽性者の脳梗塞発症リスクが高いため、抗リン脂質抗体(ループスアンチコアグulant、抗カルジオリピン抗体)を検索すべきである^{111),112)}。ワルファリン投与により脳塞栓予防が推奨される¹¹³⁾。一方、男性においては抗リン脂質抗体と脳梗塞との相関はない¹¹¹⁾。男女とも全身性エリテマトーデス(SLE)合併例での脳梗塞症例において、補体や自己抗体などを指標として全身疾患としての活動性が高ければ、副腎皮質ステロイドが推奨される¹¹³⁾。

高ホモシステイン血症は動脈硬化性脳梗塞・脳血栓症の発症リスクになる¹¹⁴⁾。しかし、葉酸・ビタミンB₆/ビタミンB₁₂の治療により凝固能・血管内皮障

害・炎症マーカー改善の再現性が悪く、循環器疾患リスクを有する症例に対する発症予防効果はなかった¹¹⁵⁾。

経口避妊薬による脳静脈洞血栓症は時に経験するが、メタ解析では脳卒中発症を増加させないと示されている¹¹⁶⁾。一方、閉経後ホルモン補充療法は、脳卒中を増加させる危惧があるので推奨されない¹¹⁷⁾。

炎症

感染症や炎症は動脈硬化部位での易血栓性を引き起こすことから、脳梗塞発症のリスクとなりうる。気道感染症や抜歯が脳卒中に先行するケースが多いことはよく経験される¹¹⁸⁾。また *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Cytomegalovirus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* などの感染症は動脈硬化と関連していることも示されている¹¹⁹⁾。動脈硬化進展は慢性の血管内皮の炎症も関与しており、高感度CRP(C反応性蛋白)がその有用な指標となる。不安定プラーク・症候性内頸動脈狭窄症の症例では上昇し、脳梗塞発症の独立した予測指標となりうる¹²⁰⁾。同時に、JUPITER試験により、高CRP血症における脳卒中発症予防としての抗炎症作用のあるHMG-CoA還元酵素阻害薬ロスバスタチン(rosuvastatin)の脳卒中発症抑制に関する有用性が示されている¹²¹⁾。

参考文献

- Goldstein LB, Jones MR et al : Improving the Reliability of Stroke Subgroup Classification Using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Criteria: Classifying the mechanisms of ischemic stroke. *Stroke* 32:1091-1098, 2001
- Brott T, Bogousslavsky J : Treatment of Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 343:710-722, 2000
- del Zoppo GJ : Stroke and neurovascular protection. *N Engl J Med* 354:553-555, 2006
- Kitagawa K, Matsumoto M et al : 'Ischemic tolerance' phenomenon found in the brain. *Brain Res* 528: 21-24, 1990
- Ohtsuki T, Matsumoto M et al : Influence of oxidative stress on induced tolerance to ischemia in gerbil hippocampal neurons. *Brain Res* 599:246-252, 1992
- Ohtsuki T, Matsumoto M et al : Induced resistance and susceptibility to cerebral ischemia in gerbil hippocampal neurons by prolonged but mild hypoperfusion. *Brain Res* 614:279-284, 1993
- Ohtsuki T, Ruetzler CA et al : Interleukin-1 mediates induction of tolerance to global ischemia in gerbil hippocampal CA1 neurons. *J Cerebr Blood Flow Metab* 16:1137-1142, 1996
- Yagita Y, Kitagawa K et al : Neurogenesis by progenitor cells in the ischemic adult rat hippocampus. *Stroke* 32:1890-1896, 2001
- Nakatomi H, Kuriu T et al : Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain infarct by recruitment of endogenous neuroal progenitors. *Cell* 110:429-441, 2002
- Sasaki T, Kitagawa K et al : The phosphodiesterase inhibitor rolipram promotes survival of newborn hippocampal neurons after ischemia. *Stroke* 38:1597-1605, 2007
- Sugiura S, Kitagawa K et al : Adenovirus-mediated gene transfer of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor enhances neurogenesis and angiogenesis after focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 36:859-864, 2005
- Takasawa K, Kitagawa K et al : Increased proliferation of neuronal progenitor cells but reduced survival of newborn cells in the contralateral hippocampus after focal cerebral ischemia in rats. *J Cerebr Blood Flow Metab* 22:299-307, 2002
- Tatemichi TK, Young WL et al : Perfusion insufficiency in limb-shaking transient ischemic attacks. *Stroke* 21:341-347, 1990
- Johnston SC, Rothwell PM et al : Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 369:283-292, 2007
- Calvet D, Touzé E et al : DWI lesions and TIA etiology improved the prediction of stroke after TIA. *Stroke* 40:187-192, 2009
- The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators : Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 363:768-774, 2004
- Hacke W, Kaste M et al : Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 352:1245-1251, 1998
- Wahlgren N, Ahmed N et al : Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST) : an observational study. *Lancet* 369:275-282, 2007
- Ogawa A, Mori E et al : Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 38:2633-2639, 2007
- Alexandrov AV, Mikulik R et al : A pilot randomized clinical safety study of sonothrombolysis augmentation with ultrasound-activated perflutren-lipid microspheres for acute ischemic stroke. *Stroke* 39: 1464-1469, 2008
- Hacke W, Kaste M et al : Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359:1317-1329, 2008
- 小林祥泰編 : 脳卒中データバンク 2005, 中山書店, 2005
- Qureshi A, Tuhrim S et al : Medical progress: spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 344: 1450-1460, 2001
- Kazui S, Minematsu K et al : Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral

- hematoma. *Stroke* 28:2370-2375, 1997
- 25) Toyoda K, Okada Y et al : Antiplatelet therapy contributes to acute deterioration of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 65:1000-1004, 2005
 - 26) 篠原幸人, 小川彰ほか編 : 脳卒中治療ガイドライン 2009, 協和企画, 2009
 - 27) Mayer SA, Brun NC et al : Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 358:2127-2137, 2008
 - 28) Mendelow DA, Gregson BA et al : Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH) : a randomised trial. *Lancet* 365:387-397, 2005
 - 29) PROGRESS collaborative group : Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6150 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 358:1033-1041, 2001
 - 30) Rodgers A, Chapman N et al : Perindopril-based blood pressure lowering in individuals with cerebrovascular disease: consistency of benefits by age, sex, region. *J Hypertens* 22:653-659, 2004
 - 31) Arima H, Chalmers J et al : Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 24:1201-1208, 2006
 - 32) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration : Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 362:1527-1535, 2003
 - 33) Zhang H, Thijs L et al : Blood pressure lowering for primary and secondary prevention of stroke. *Hypertension* 48:187-195, 2006
 - 34) Schrader J, Luders S et al : Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention; principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 36:1218-1226, 2005
 - 35) Baigent C, Keech A et al : Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366:1267-1278, 2005
 - 36) Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Study Steering Committee : A placebo-controlled trial of high-dose atorvastatin in patients with recent stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 355:549-559, 2006
 - 37) Waters DD, LaRosa JC et al : Effects of high dose atorvastatin on cerebrovascular events in patients with stable coronary disease in the TNT study. *J Am Coll Cardiol* 48:1793-1799, 2006
 - 38) Goldstein LB, Amarenco P et al : Hemorrhagic stroke in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels study. *Neurology* 70:2364-2370, 2008
 - 39) Prospective Studies Collaboration : Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55000 vascular deaths. *Lancet* 370:1829-1839, 2007
 - 40) Yasaka M, Minematsu K et al : Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 40:1183-1188, 2001
 - 41) Rosand J, Eckman MH et al : The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med* 164:880-884, 2004
 - 42) Toyoda K, Yasaka M et al : Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study. *Stroke* 39:1740-1745, 2008
 - 43) Bhatt DL, Fox KAA et al : Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med* 354:1706-1717, 2006
 - 44) Tanaka A, Ueno Y et al : Small chronic hemorrhage and ischemic lesions in association with spontaneous intracerebral hematomas. *Stroke* 30:1637-1642, 1999
 - 45) Naka H, Nomura E et al : Combinations of the presence or absence of cerebral microbleeds and advanced white matter hyperintensity as predictors of subsequent stroke types. *AJNR Am J Neuroradiol* 27:830-835, 2006
 - 46) Wong KS, Chan YL et al : Asymptomatic microbleeds as a risk factor for aspirin-associated intracerebral hemorrhages. *Neurology* 60:511-513, 2003
 - 47) Ueno H, Naka H et al : Association between cerebral microbleeds on T2*-weighted MR images and recurrent hemorrhagic stroke in patients treated with warfarin following ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:1483-1486, 2008
 - 48) Vinters HV : Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. *Stroke* 18:311-324, 1987
 - 49) Linn J, Herms J et al : Subarachnoid hemosiderosis and superficial cortical hemosiderosis in cerebral amyloid angiopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:184-186, 2008
 - 50) Rosand J, Hylek EM et al : Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology* 55:947-951, 2000
 - 51) Badour LM, Wilson WR et al : Infective endocarditis: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complication. *Circulation* 111:3167-3184, 2005
 - 52) Ruttman E, Willeit J et al : Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke* 37:2094-2099, 2006
 - 53) Mylonakis E, Calderwood SB : Infective Endocarditis in Adults. *N Engl J Med* 345:1318-1330, 2001
 - 54) Suarez JJ, Tarr RW et al : Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 354:387-396, 2006
 - 55) Brisman JL, Song JK et al : Cerebral aneurysm: N



- Engl J Med 355:928-939, 2006
- 56) Edlow JA, Caplan LR : Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 342:29-36, 2000
 - 57) International Study of Unruptured Intracranial Aneurysm Investigators (ISUIA) : Unruptured intracranial aneurysm-risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med* 339:1725-1733, 1998
 - 58) Wieber CO, ISUIA : Unruptured intracranial aneurysm: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362:103-110, 2003
 - 59) The Magnetic Resonance Angiography in Relatives of Patients with Subarachnoid Hemorrhage Study Group : Risks and benefits of screening for intracranial aneurysms in first-degree relatives of the patients with sporadic subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 341:1344-1350, 1999
 - 60) Staessen JA, Wang JG et al : Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 358:1305-1315, 2001
 - 61) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration : Effect of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trial. *Lancet* 362:1527-1535, 2003
 - 62) Arima H, Chalmers J et al : Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 24:1201-1208, 2006
 - 63) Schrader J, Luders S et al : Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 36:1218-1226, 2005
 - 64) Zhang H, Thijs L et al : Blood pressure lowering for primary and secondary prevention of stroke. *Hypertension* 48:187-195, 2006
 - 65) Mochizuki S, Dahlof B et al : Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomized, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 369:1431-1439, 2007
 - 66) Yusuf S, Diener HC et al : Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 359:1225-1237, 2008
 - 67) The ONTARGET Investigators : Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 358:1549-1559, 2008
 - 68) O'Leary DH, Polak JF et al : Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 340:14-22, 1999
 - 69) Wang JG, Staessen JA et al : Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 37:1933-1940, 2006
 - 70) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-853, 1998
 - 71) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Brit Med J* 317:703-713, 1998
 - 72) Chiasson JL, Josse RG et al : Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in subjects with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM Trial. *JAMA* 290:486-494, 2003
 - 73) Dormandy JA, Charbonnel B et al : Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 366:1279-1289, 2005
 - 74) Wilcox R, Bousser MG et al : Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: Results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 38:865-873, 2007
 - 75) Hanefeld M, Chiasson JL et al : Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke* 35:1073-1078, 2004
 - 76) Langenfeld MR, Forst T et al : Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results from a controlled randomized study. *Circulation* 111:2525-2531, 2005
 - 77) Sever PS, Dahlof B et al : Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 361:1149-1158, 2003
 - 78) Nakamura H, Arakawa K et al : Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA study): a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 368:1155-1163, 2006
 - 79) Waters DD, LaRosa JC et al : Effects of high-dose atorvastatin on cerebrovascular events in patients with stable coronary disease in the TNT (Treating to New Targets) Study. *J Am Coll Cardiol* 48:1793-1799, 2006
 - 80) Amarenco P, Labreuche J et al : Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 35:2902-2909, 2004
 - 81) Amarenco P, Bogousslavsky J et al : High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 355:549-559, 2006
 - 82) Goldstein LB, Amarenco P et al : Hemorrhagic stroke in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels study. *Neurology* 70:2364-2370, 2008
 - 83) Prospective Studies Collaboration : Blood cholest-

- terol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55000 vascular deaths. *Lancet* 370:1829-1839, 2007
- 84) Colhoun HM, Betteridge DJ et al : Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 364:685-696, 2004
 - 85) Rubins HB, Robins SJ et al : Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 341:410-418, 1999
 - 86) Suk SH, Sacco RL et al : Abdominal obesity and risk of ischemic stroke. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 34:1586-1592, 2003
 - 87) Chen ZM, Sandercock P et al : Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke* 31:1240-1249, 2000
 - 88) Markus HS, Droste DW et al : Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection: the clopidogrel and aspirin for reduction of emboli in symptomatic carotid stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 111:2233-2240, 2005
 - 89) Kwon SU, Cho YJ et al : Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis: the multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis. *Stroke* 36:782-786, 2005
 - 90) Antithrombotic Trialists' Collaboration : Collaborating metaanalysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324:71-86, 2002
 - 91) CAPRIE Steering Committee : A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 348:1329-1339, 1996
 - 92) Ringleb PA, Bhatt DL et al : Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke* 35:528-532, 2004
 - 93) Gotto F, Tohgi H et al : Cilostazol Stroke Prevention Study. A placebo-controlled double-blinded trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 9:147-157, 2000
 - 94) ESPRIT Study Group : Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT); randomised controlled trial. *Lancet* 367:1665-1673, 2006
 - 95) Diener HC, Bogousslavsky J et al : Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischemic attack in high-risk patients (MATCH); randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 364:331-337, 2004
 - 96) Sacco RL, Diener HC et al : Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 359:1238-1251, 2008
 - 97) Zimetbaum P : Amiodarone for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 356:935-941, 2007
 - 98) AFFIRM Investigators : A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347:1825-1833, 2002
 - 99) Oral H, Pappone C et al : Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 354:934-941, 2006
 - 100) Mas JL, Arquizán C et al : Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 345:1740-1746, 2001
 - 101) Kimura K, Minematsu K et al : Isolated pulmonary arteriovenous fistula without Rendu-Osler-Weber disease as a cause of cryptogenic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:311-313, 2004
 - 102) Shinton R, Beevers G : Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 298:789-794, 1989
 - 103) Sacco RL, Elkind M et al : The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA* 281:53-60, 1999
 - 104) Kiyohara Y, Kato I et al : The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population. The Hisayama study. *Stroke* 26:368-372, 1995
 - 105) Kiechl S, Willeit J et al : Alcohol consumption and atherosclerosis: What is the relation? *Stroke* 29:900-907, 1998
 - 106) Di Castelnuovo A, Rotondo S et al : Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 105:2836-2844, 2002
 - 107) Numminen H, Syrjala M et al : The effect of acute ingestion of a large dose of alcohol on the hemostatic system and its circadian variation. *Stroke* 31:1269-1273, 2000
 - 108) Juul K, Tybjaerg-Hansen A et al : Factor V Leiden: The Copenhagen City Heart Study and 2 meta-analysis. *Blood* 100:3-10, 2002
 - 109) Pezzini A, Del Zotto E et al : Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale. *Stroke* 34:28-33, 2003
 - 110) Wilhelmsen L, Svardsudd K et al : Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 311:501-505, 1984
 - 111) The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group : Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. *Neurology* 43:2069-2073, 1993
 - 112) Brey RL, Stallworth CL et al : Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. *Stroke* 33:2396-2400, 2002
 - 113) Khamashta MA, Cuadrado MJ et al : The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 332:993-997, 1995
 - 114) Homocysteine Studies Collaboration : Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 288:2015-2022, 2002

- 115) Toole JF, Malinow MR et al : Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 291:565-575, 2004
- 116) Gillum LA, Mamidipudi SK et al : Ischemic stroke risk with oral contraceptives: meta-analysis. *JAMA* 284:72-78, 2000
- 117) Viscoli CM, Brass LM et al : A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 345:1243-1249, 2001
- 118) Espinola-Klein C, Rupprecht HJ et al : Impact of infectious burden on progression of carotid atherosclerosis. *Stroke* 33:2581-2586, 2002
- 119) Smeeth L, Thomas SL et al : Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 351:2611-2618, 2004
- 120) Folsom AR, Aleksic N et al : C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 144:233-238, 2002
- 121) Ridker PM, Danielson E et al : Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 359:2195-2207, 2008

第3節 一過性前脳虚血モデル

1. はじめに

脳はヒトが高等動物として感じ、考え、憶えることにより進歩し続けるための中枢、ヒトのヒトたるための重要臓器である。ブドウ糖と酸素をエネルギー源として活動している脳には、グリコーゲンや脂質等のエネルギーの備蓄をしていないがため、常に脳血流からエネルギー源を摂取し続けなければならない。つまり、脳機能維持のため、大量の酸素とブドウ糖を原料としてミトコンドリア内のクエン酸回路から高エネルギーリン酸ATPを絶え間なく産生している。脳活動の中心、神経細胞(neuron)は血管に張り付くアストロサイト(astrocyte)に構造的かつ栄養的に支えられている(neurovascular unit)。つまり、このエネルギーの原料であるブドウ糖や酸素を運搬してくれている脳血流が遮断されると、予め備蓄がほとんどないためこのユニットにおけるエネルギー産生が停止をきたし、ATPの供給不全から Na^+/K^+ イオンポンプが停止、シナプス機能の支障が発生し停止に至る。その後、細胞内カルシウム過剰負荷、シナプスへの興奮性アミノ酸過剰放出、活性酸素産生、様々な細胞構築物質を破壊する酵素の活性化、アポトーシス遺伝子の発現等のカスケードが発生して、再灌流つまり血流回復がなければ、ユニット障害が生じる。

脳の組織の中でも、さらに neurovascular unit の中でも、血管細胞やグリア細胞と比較して、神経細胞は虚血に対して極めて脆弱である。神経細胞のなかでも海馬の錐体細胞等は、短時間の虚血浸襲でも他部位よりも最も虚血に弱く、他の細胞

より先行して死に至り(選択的脆弱性 selective vulnerability という(図1)^{1), 2)})、この海馬CA1領域の神経細胞では、虚血が短時間で解除されても再灌流期に2-4日遅れて神経細胞死が生じる(遅発性神経細胞死 delayed neuronal death とよぶ(図2))^{3), 4)}。これらの現象は臨床医学での脳梗塞の病態生理でも重要な点を占めている。この選択的脆弱性を有する海馬神経細胞の遅発性神経細胞死は、神経細胞が壊死 necrosis とアポトーシス apoptosis の機序を複合させ時間をかけて死に至るがゆえ、この時点における様々な治療介入が試みられてきた。

また、神経細胞は虚血に対して様々な細胞応答を行い、細胞死に至るのみならず、生存への生体反応を誘導していることは刮目すべきである⁴⁾⁻⁸⁾。そして、この虚血抵抗性の細胞応答の最善の事象が、虚血に対する抵抗性を獲得することである。予め非致命的な短時間の虚血を負荷することにより1-4日後に致命的な虚血浸襲を加えても海馬CA1細胞は死に至らないこと、この現象は脳の他の部位でも再現性よく観察され普遍的であることを Kitagawa ら筆者グループが世界に先駆けて発見報告してきた(虚血耐性現象 ischemic tolerance phenomenon(図3))⁹⁾⁻¹¹⁾。またその他の神経細胞への負荷も同様なクロストレランスを誘導することが示され、多くの研究者にこの現象モデルを再現し機序解明の研究に利用し神経科学の発展に貢献してきた¹²⁾⁻¹⁴⁾。

また、虚血後神経細胞は再生しないといわれてきたが、海馬歯状回に幼弱な神経幹細胞が新生し(neurogenesis(図4))、機能回復に関与することも日本が世界をリードして研究を進めてきた^{15), 16)}。

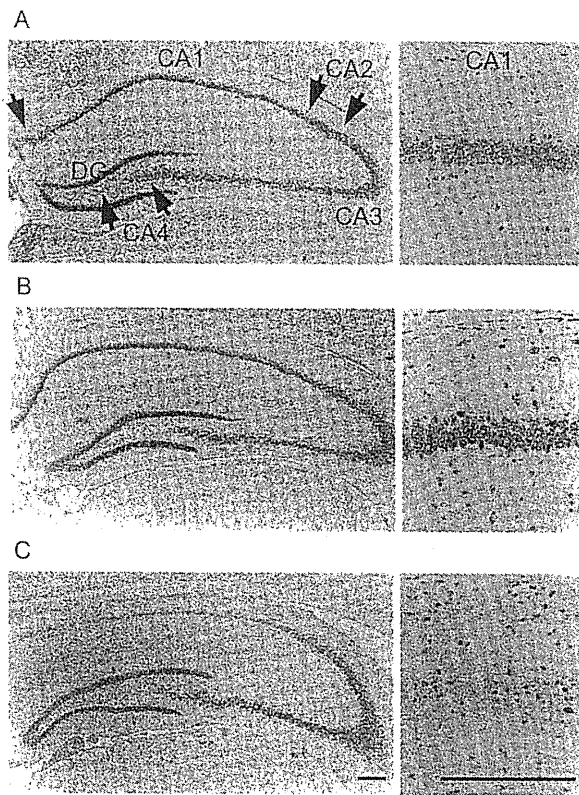


図1 選択的脆弱性 (selective vulnerability)²⁾

スナネズミ海馬のニッスル染色をしめす。Aは偽手術後4日目である。神経細胞障害を認めない。海馬 CA1, CA2, CA3, CA4 の境界を矢印で示す。Bでは、2分間の前脳虚血を負荷し、4日後に評価したが、明らかな神経細胞障害を認めない。Cでは、5分虚血後4日目に海馬 CA1 領域の神経細胞の脱落が示されている。右段はそれぞれの強拡大像である。海馬 CA1 は一過性の虚血に対して最も脆弱である。スケールバーは 0.2 mm である。

これらの4つの現象、選択的脆弱性、遅発性神経細胞死、虚血耐性現象、神経再生は、再現性のよいげっ歯類全脳虚血モデル (global ischemia) の中の、一過性前脳虚血 (transient forebrain ischemia) モデルから発見され、海馬 CA1 細胞のみならず脳の他の部位の神経細胞に普遍的に観察されることが示され、虚血性神経細胞死や抵抗性獲得のプロセスの研究に汎用され、新薬開発のための薬効探索実験にも汎用されてきた。

これらの4つの現象、選択的脆弱性、遅発性神経細胞死、虚血耐性現象、神経再生は、再現性のよいげっ歯類全脳虚血モデル (global ischemia) の

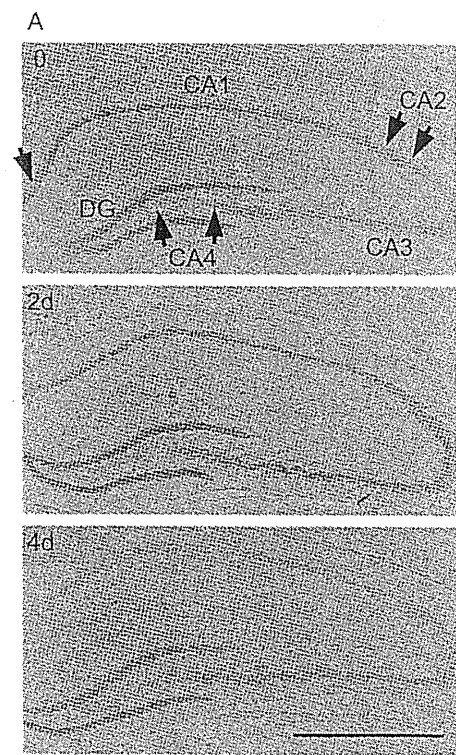


図2 遅発性神経細胞死 (delayed neuronal death)⁴⁾

スナネズミにおける5分間の一過性前脳虚血後の海馬 CA1 領域の錐体細胞の細胞死を示す。Aは0:偽手術直後, 2d:虚血後2日目, 4d:虚血後4日目。ニッスル染色で、スケールバーは 1.0 mm。Bは海馬 CA1 領域の神経細胞密度 (1 mm あたりの生存細胞数) を示し、虚血後3日から肉眼的に細胞死が進行、4-7日でほとんどの神経細胞が死に至る。

中の、一過性前脳虚血 (transient forebrain ischemia) モデルから発見され、海馬 CA1 細胞のみならず脳の他の部位の神経細胞に普遍的に観察されることが示され、虚血性神経細胞死や抵抗性獲得のプロセスの研究に汎用され、新薬開発のための薬効探索実験にも汎用されてきた。

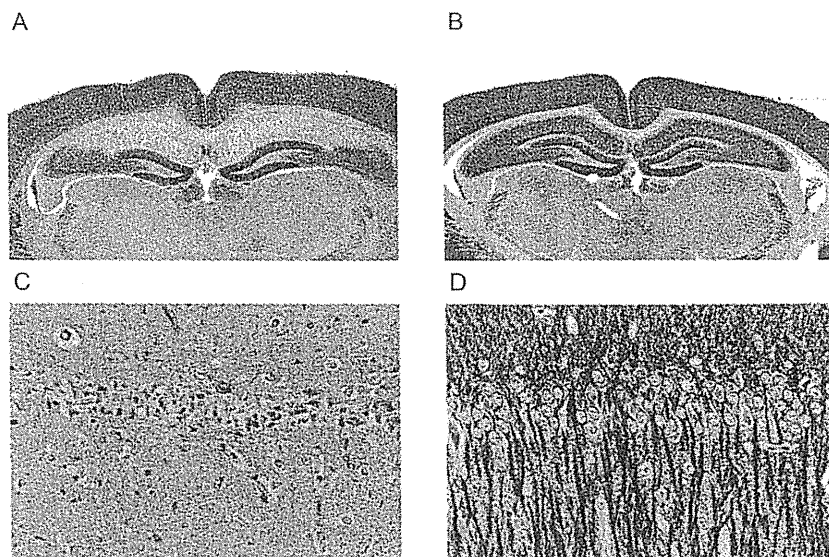


図3 虚血耐性現象(ischemic tolerance phenomenon)⁹⁾

スナネズミにおける5分間の一過性前脳虚血後の海馬(上段 A, B), 海馬 CA1 錐体細胞(下段 C, D)の MAP2 免疫組織化学(生存神経細胞の細胞体を染色できる)。A: 海馬 CA1 領域の神経細胞の染色性が消失しており, ほぼすべての錐体細胞の細胞死を示す。C: 同強拡大。B: 5分虚血の3,2日前にそれぞれ2分間の一過性前脳虚血を負荷してから5分虚血を加えた。海馬 CA1 領域の錐体細胞はほとんど生存している。D: その強拡大を示す。海馬 CA1 細胞が虚血に対する抵抗性を前負荷虚血により獲得したことを示す。

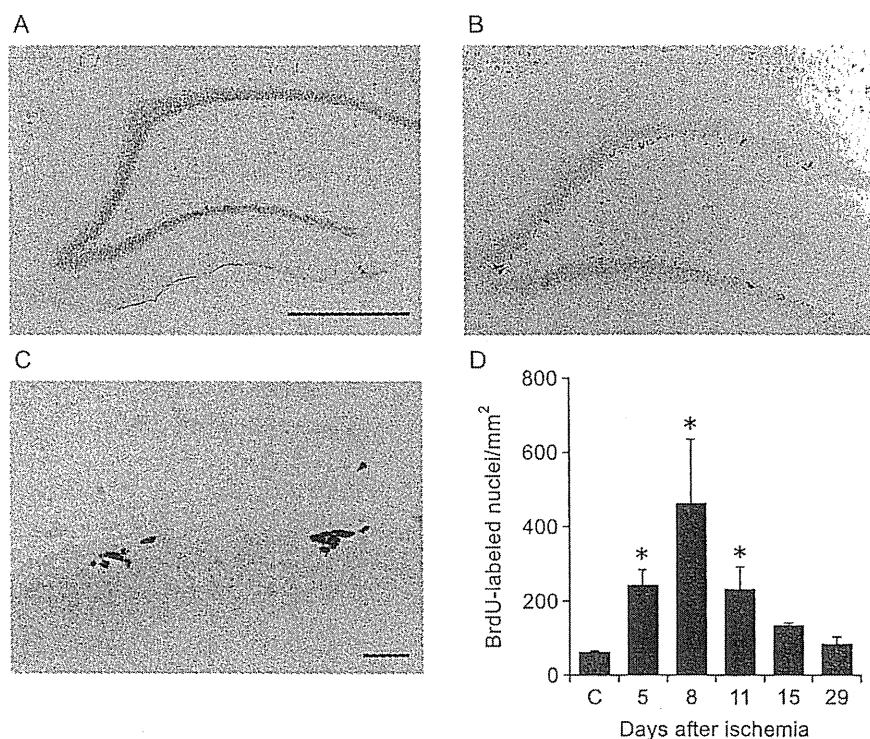


図4 神経再生(neurogenesis)¹⁵⁾

ラット一過性前脳虚血を負荷した海馬で, 虚血8日後に海馬歯状回における BrdU 陽性細胞を B に示す。対照動物では, BrdU 陽性細胞を認めない(A, スケールバー 0.5 mm)。B の強拡大(スケールバー 30 μ m)を C に示し, クラスター上の BrdU 陽性細胞, すなわち新生した神経細胞を示す。この神経再生は虚血後 8 日を頂点として 5-15 日まで有意に観察された(D)。

2. 全脳虚血モデル各論

2.1 Pulsinelli and Brierley ラット 4 脳血管閉塞モデル変法

ここでは両側椎骨動脈を予め焼却閉塞し、翌日に両側総頸動脈を一過性に閉塞させる全脳かつ前脳虚血 global forebrain ischemia モデルである原法^{17), 18)}を若干アレンジしたプロトコールを紹介する^{7), 8), 16)}。

雄性 Wistar ラット 8-10 週齢，体重 280-320 g を用いる。週齢が大きくなればなるほど体重も大きく，術野に現れる横突起の椎間孔がはっきりし椎骨動脈を処理しやすい。

<手 順>

- 1) 自発呼吸状態でマスクから空気に 1.0-1.2 % ハロセンを混合し麻酔する。動物を腹臥位とし，動物用定位脳手術用の器材 stereotaxic frame を用いて両外耳孔固定，前歯牽引により顎を引いた状態にして固定する。
- 2) 頸背部，頭蓋骨下縁よりメスで皮膚を尾側へ正中切開，筋肉層を正中に鈍的剥離していく。第 1-2 頸椎に向けて正中に皮下の筋肉層を剥離，第 1-2 椎骨に到達すれば，椎弓に沿って側方へ剥離していき，孔 alar foramen または裂孔・裂隙から血管枝や神経が出てくるのを確認する。注意深くこの血管の出所を探りつつ剥離して，孔の位置を探る(図 5 下)。
- 3) 椎骨から分枝する血管を傷つけないようにして，この孔 alar foramen の内側を歯科用ダイヤモンドヘッドのドリルで少しずつ削り，椎間孔を広げる(図 5 上)。
- 4) 可視化した椎骨動脈を先端 0.5 mm 幅のバイポーラまたは針状電気メスで刺入し完全に焼灼する。この時椎骨動脈にバイポーラや刃が付着しないよう少しずつ焼灼，紙やすりでバイポーラに付着した組織をきれいに除去し，同時に食塩水滴下により局所加熱を防ぎ，そして綿棒で拭き取りながらの作業を繰り返し，椎骨動脈の焼灼分離を進める(図 5 上)。
- 5) 焼灼できたと判断すれば，確認のため 28G の針で alar foramen を穿刺して出血しないことを確認する。両側の椎骨動脈が熱焼灼できれば，創部を縫合して閉じる。
- 6) 12 時間以上絶食・飲水のみ許可して翌日，ハロセン麻酔(吸入濃度 2.0-4.0 %)下に左側頭頭頂部に小切開を加え，側頭部咬筋を剥離して，ドリルで少し骨表面の腱膜を除去し，ドプラ用のシースをアロンアルファで固定する(図 6 左)。
- 7) 仰臥位，四肢を固定，前歯を固定する。頸部をまっすぐ伸展させる。直腸温測定，ヒートパッドによる保温を開始する。
- 8) 左大腿から鼠径部まで切開して，左大腿動脈・静脈を剥離してそれぞれ PE チューブを留置する。
- 9) ここで 18G サーフロー留置カテーテルを利用したチューブにより気管挿管を行い，2.0-3.0 % ハロセン吸入麻酔 20-30 % 酸素投与での人工呼吸下で以下の操作を行う。一方，頸動脈閉塞時間が短い場合，自発呼吸状態でマスクから 20 % 酸素フローに 1.0-1.2 % ハロセンを混合し麻酔することを代用するプロトコールもある。
- 10) 頸部正中切開，手術顕微鏡下で両側総頸動脈剥離，迷走神経と頸静脈を剥離する。ハロセンの吸入濃度は 1.0-1.2 % に減じる。迷走神経剥離はとくに愛護的に操作する。総頸動脈にかけておいた 5-0 絹糸を少し持ち上げ，杉田式動脈瘤クリップ(保持圧 60-70 g)で右，左の順にかけることにより閉塞させる(図 6 右)。
- 11) 顕微鏡下で遠位の頸動脈が虚脱，つまり椎骨脳底動脈から前方循環への側副血行による灌流がないことを確認する。また同時に左中大

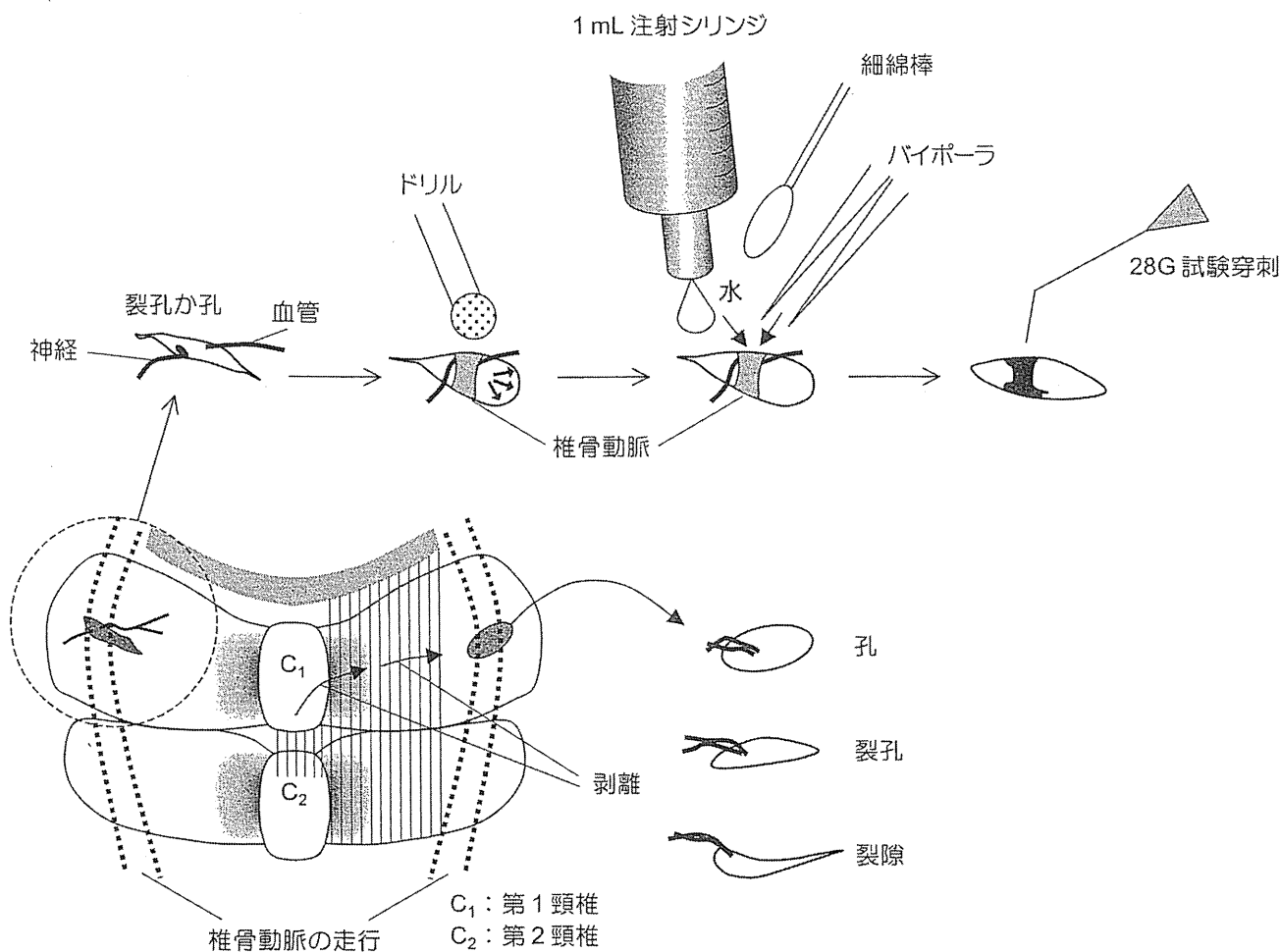


図5 筋肉層の剥離と椎骨動脈の焼灼分離

脳動脈領域の血流ドプラで流速が基準の10%未満になることを確認する。

- 12) 虚血時間(海馬神経の遅発性神経細胞死の発現であれば12-20分間、この時間は重要で各研究者が予め予備実験を行い決定する)経過後、クリップをかけたのと同じスピードで右、左とクリップを外す。虚血開始後、麻酔吸入を中止し症状観察(正向反射、無反応)を行うことも可能である。
- 13) 頸部を縫合する。虚血後5分、30分の血液ガス等のサンプルをとってから、大腿部も切創を縫合して、麻酔から覚醒させる。虚血直後は麻酔を中止しても正向反射が消失している。このままそっと保温箱に移し、定期的に意識回復や正向体位になるかを確認し、また虚血後30分間はヒートパッドにより37.5℃に体

温を維持する。その後数時間決められた時間、37℃の保温箱に動物を入れ回復させる。

- 14) 本虚血モデルは、虚血15-30秒で無反応、正向反射が消失する個体が70-90%あり、この率は動物の血統、入手先、週齢によってもかなり異なる。この個体の虚血を20分持続すると72時間以内に約10%にけいれんをきたし、この個体は実験から外す。12-20分虚血により海馬CA1領域や大脳皮質 posterior neocortex の3, 5, 6層に再現性よく神経細胞死を認める。

本モデルは局所脳血流測定により、有意な血流低下をきたすのは前脳 forebrain であり、下位脳幹や小脳などでは局所脳血流はほとんど低下しない。この血流は、鎖骨下動脈や前脊髄動脈等からの側副血行路の存在によるものでありため、本モ

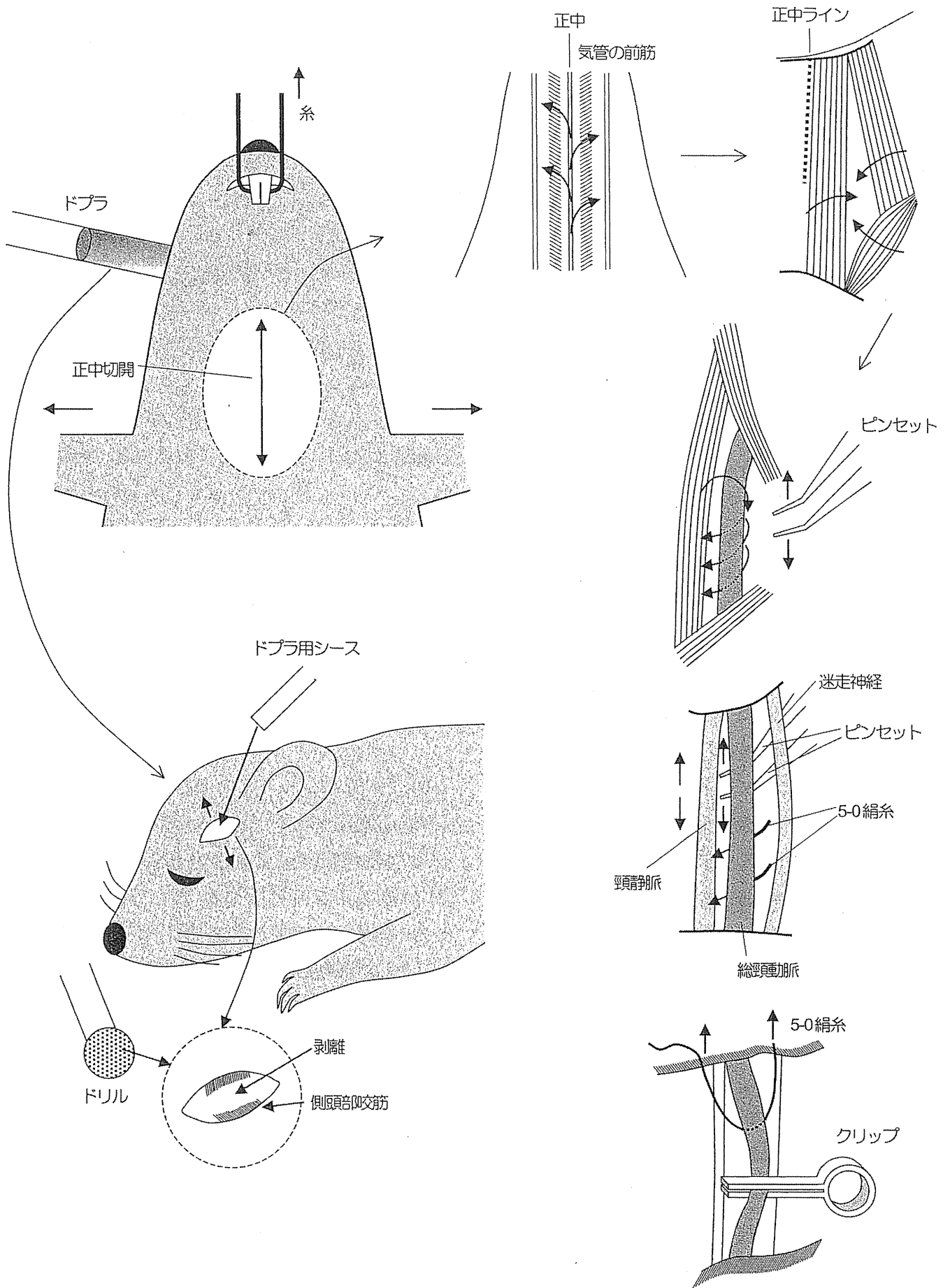


図6 ドブラ用シースの固定と総頸動脈の閉塞

デルは前脳虚血モデル forebrain ischemia model として一般に扱われている。実験精度を上げるには確実な椎骨動脈の焼灼閉塞，反応性低下や正向反射の消失，全身麻酔下では脳波の平坦化や瞳孔散大により使用動物の選別を行う必要がある。けいれん，呼吸抑制，体温低下などに留意を払う必要がある。

2.2 Kawahara ラット 4 脳血管閉塞・誘導 低血圧併用モデル

2.1 の改良法である。10 の操作と同時に脱血操作を行い，Pulsinelli and Brierley モデルにおける虚血に対して，さらに短時間の閉塞時間で確実に，すなわち再現性よく前脳が均一に完全虚血状態 (forebrain global ischemia) になるよう改良されている^{12), 16)}。

<手 順>

- 1) ポイントは脱血 exsanguination によって再現性よく短時間に前脳虚血を作製することである。
- 2) 虚血前に硫酸アトロピン (0.25 mg/kg) とアミカシン (10 mg/kg) を腹腔内投与する。挿管人工呼吸器管理とする。
- 3) 脱血は，左大腿動脈よりヘパリン化したシリンジで行い，大腿動脈でモニターしている収縮期血圧を 60 mmHg まで低下させる。また，虚血側側頭部脳波をモニターし平坦になるのを確認する。虚血再灌流時は，血液ガスの PaO₂ が 120 - 140 mmHg になるように酸素投与 FiO₂ を増減，PaCO₂ を 35 - 40 mmHg になるように人工呼吸数の増減を行い，Base excess を -2.0 - 2.0 mEq/L になるように重炭酸ナトリウム溶液を投与する。
- 4) 6 分虚血では海馬 CA1 領域は約 90 % 神経細胞死に至るが，2 分虚血は海馬 CA1 領域に細胞死をほとんど起こさず 90 % 以上の神経細胞が生存する。

- 5) 他の手技は 2.1 の Pulsinelli and Brierley ラット 4 脳血管閉塞モデル変法と同じである。

2.3 スナネズミ一過性前脳虚血モデル

成熟 60 - 80 g 蒙古原産で，頭蓋底 Willis 動脈輪の形成不全を有し，前方循環と後方循環との血行連絡が乏しい，すなわち後交通動脈が完全に欠落した種を用いる必要があるが，両側総頸動脈を閉塞することにより簡便に再現性よく前脳虚血 forebrain global ischemia を作製することができる^{1), 2), 4)-6), 14)}。ラット前脳虚血と比較してスナネズミは，虚血後の体温上昇 hyperthermia，けいれん convulsion，過活動性 hyperactivity をきたし，虚血性神経細胞死に多大な影響を与える。また，両側総頸動脈閉塞モデルによっても一部の動物では十分な脳虚血を得られないこともあり，注意を要する。

2 分虚血は海馬 CA1 領域には神経細胞死をきたさないが heat shock protein 72 等のストレスタンパク質の誘導を起こすのに十分なストレスを与えることが可能である。3.5 - 5 分虚血では海馬 CA1 領域のほとんどの錐体細胞は虚血負荷後 3 - 7 日には死 (delayed neuronal death) に至る^{1), 2), 4), 9)-11), 14)}。虚血耐性現象もこのモデルにより発見された⁹⁾⁻¹¹⁾。

<手 順>

- 1) 1.0 - 1.2 % のハロセン，20 % 酸素の吸入麻酔を適切なディスプレイの注射器を切って作製したマスクにより導入する。仰臥位，四肢を固定，前歯を固定する。頸部をまっすぐ伸展させる。直腸温測定し，ヒートパッド等による保温で体温を 37.0 - 37.5 °C の決められた温度に維持する。
- 2) 頸部正中切開後筋肉層を左右に分け，両側総頸動脈を迷走神経と頸静脈から剥離する。
- 3) 杉田式動脈瘤ミニクリップ (保持圧 60 g) で右，左と順に閉塞させる。遠位の頸動脈の虚脱を確認する。

- 4) 正確に虚血時間を測定して閉塞，その後クリップをかけたのと同じスピード・順で右，左とクリップを外す。
- 5) 頸部を縫合する。麻酔から覚醒させる。保温箱に移し，定期的に体温を測定する。

2.4 Matsumoto & Kitagawa スナネズミ一過性片側前脳虚血モデル

同一個体での半球の完全虚血(global forebrain unilateral ischemia)を作製するため，後交通動脈が欠落しているスナネズミにおいてさらに前交通動脈が欠損している個体を選別して，頸部総頸動脈閉塞モデルを作製する。循環動態の変動，虚血の均一性，虚血性神経細胞死の進行，神経細胞における細胞体の選択的脆弱性，脳浮腫の研究，また神経細胞の活性酸素障害論を示す脳血流の壁(blood

flow cliff (図7))，神経徴候等多くの基礎データに裏打ちされた確立されたモデルである¹⁹⁾⁻²⁸⁾。一個体で虚血に対する影響を対照として反対側の脳で比較することが可能である利点を有する。なお，虚血後の高体温，けいれんが脳障害に多大な影響を与えることに注意を払う。

<手順>

- 1) 成熟 65 - 75 g 雄性スナネズミをハロセン麻酔下，右総頸動脈を剥離，動脈下に淡青色ビニールシートを敷き，手術用顕微鏡下，動脈結紮用 5-0 絹糸に結紮解除用 6-0 絹糸を通し，総頸動脈を 20 - 30 秒結紮，結紮遠位の動脈の口径変化と血管辺縁部の色調変化を観察記録または写真撮影し，6-0 絹糸で結紮を解除する(図8左)。
- 2) 辺縁部の白色化したもの，または遠位の動脈

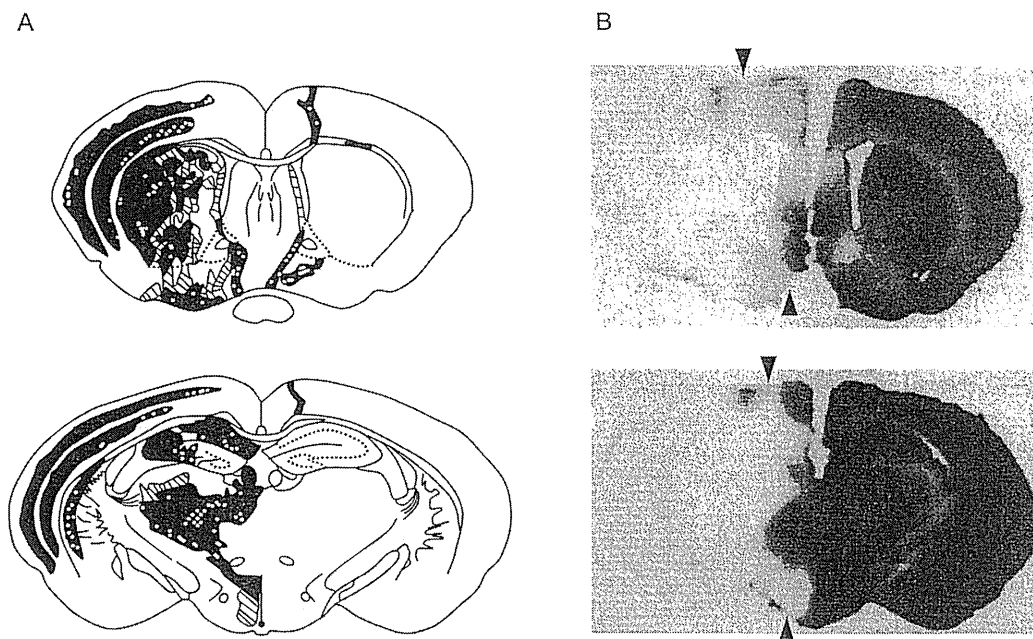


図7 脳血流の壁(blood flow cliff)

- A: スナネズミ片側前脳虚血モデルにおいて虚血 30 分の時点での神経組織障害の部位を黒塗りに(上段線条体被殻レベル，下段海馬視床レベル)示す。大脳皮質，線条体被殻，海馬，視床に梗塞を認める。
- B: この時の同時切片における局所脳血流量は右海馬 CA1 において急峻な低下を示しており(矢印間が blood flow cliff)，活性酸素が大量に産生されていることが，示唆された。海馬神経細胞の遅発性神経細胞死の活性酸素の関与を示唆させるエビデンスである。
- (文献 22 より改変)

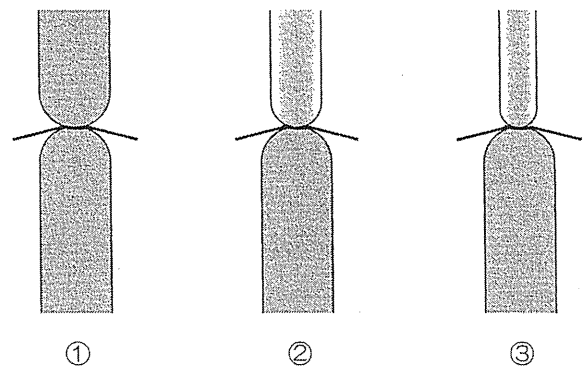
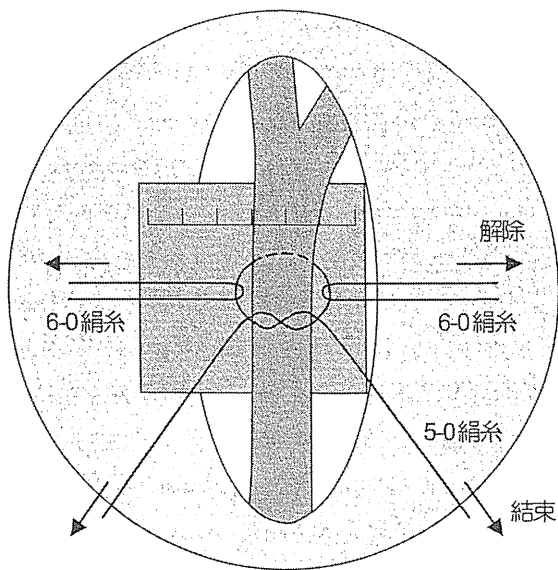


図8 Matsumoto & Kitagawa スナネズミ一過性片側前脳虚血モデルにおける動脈結紮と選別

直径が結紮前の56%未満のものを選別する(図8右)。このような動物は全体の約10-20%である²²⁾。

- 3) このような個体に対して杉田式動脈クリップを右総頸動脈にて閉塞し、3分、5分、10分と観察し、意識障害(傾眠1, 半昏睡2, 昏睡7), 片麻痺1, 回旋現象1, 眼瞼下垂1, 頸部捻転1, けいれん2として、1回あたり7点満点, 累積神経スコアにより重症(平均スコア4以上), 中等度(平均2以上4未満), 軽症(2未満), 無症候(0)とに選別して実験に供する^{22), 23)}。

薬物効果判定で、梗塞巣や脳浮腫のみならず、症候の改善²⁴⁾を検討することのできるモデルである。

2.5 マウス一過性前脳虚血モデル

前脳虚血モデルはマウスでも試みられており、その種によりその海馬CA1領域における神経細胞死の再現性が異なることが検討されている²⁹⁾。これは主として内頸動脈系と脳底動脈系との吻合の程度によるとされ、C57BL/6が最もその吻合が不良で前脳虚血モデル動物として適していると示された。両側総頸動脈を一過性に閉塞させ、経

頭蓋ドプラにより脳表中大脳動脈領域の血流が前値より90%以上低下している個体を実験に供す。20分間の血流遮断によりC57BL/6では海馬錐体細胞やcaudoputamenの神経細胞では全例ではないが細胞死が観察され、そのうち半数以上が両側に認める。

このモデルの有利性は、遺伝子過剰発現またはノックアウトマウスにおける脳虚血モデル実験により、各遺伝子産物の虚血性神経細胞障害や虚血に対する抵抗性獲得との関係を検討することが可能となることである^{30), 31)}。脳血管自体の解剖学的な違いや虚血中の循環動態や脳血流の評価を必ず予備実験で確かめる必要がある。

2.6 Hata スナネズミ一過性後脳虚血モデル

頸部において椎骨動脈が頸椎横突起孔を貫通する直前で糸で吊り上げることにより、内頸動脈系と脳底動脈系との吻合の欠如したスナネズミでは、再現性よく後脳の完全虚血global hindbrain ischemiaを作製することができる(図9)³²⁾。呼吸が停止、徐脈、血圧上昇という後脳虚血反応が観察され、人工呼吸下に30分間虚血に供すると、カーボン

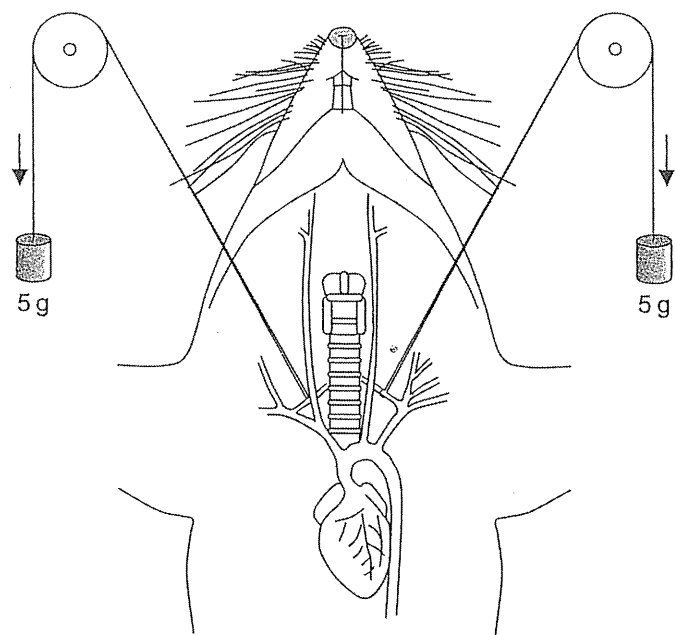


図9 スナネズミー過性後脳虚血モデル³²⁾

椎骨動脈が頸椎横突起を貫通する直前で5gの分銅で吊り上げによる血管閉塞を行う。再灌流は糸を解除することにより行う。

ブラック法による脳血流の遮断の確認と動眼神経核、三叉神経核、外側前庭核等に再現性よく神経細胞死が観察される。

3. まとめ

一過性前脳虚血は、虚血性神経細胞障害や抵抗性、虚血からの回復・再生を検討するためのモデルとして、再現性のよさ、観察・評価のしやすさから過去から現在に至るまで汎用され、均一な虚血と確実な再灌流を得られる点は局所脳虚血モデルを凌駕し、選択的脆弱性や虚血耐性の検討では他モデルを席卷している。

参考文献

1) Kirino T. : Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. *Brain Res.*, 239 :

57-69, 1982.

2) Ohtsuki T., Matsumoto M., Hayashi Y., Yamamoto K., Kitagawa K., Ogawa S., Yamamoto S. and Kamada T. : Reperfusion induces 5-lipoxygenase translocation and leukotriene C4 production in ischemic brain. *Am J. Physiol.*, 268(3 Pt 2): H1249-257, 1995.

3) Pulsinelli W. A., Brierley J. B. and Plum F. : Temporal profile of neuronal damage in a model of transient forebrain ischemia. *Ann. Neurol.*, 11 : 491-498, 1982.

4) Ohtsuki T., Matsumoto M., Kitagawa K., Mabuchi T., Mandai K., Matsushita K., Kuwabara K., Tagaya M., Ogawa S., Ueda H., Kamada T. and Yanagihara T. : Delayed neuronal death in ischemic hippocampus involves stimulation of protein tyrosine phosphorylation. *Am. J. Physiol.*, 271 : C1085-C1097, 1996.

5) Ohtsuki T., Matsumoto M., Suzuki K., Taniguchi N. and Kamada T. : Effect of transient forebrain ischemia on superoxide dismutases in gerbil hippocampus. *Brain Res.*, 620 : 305-309, 1993.

6) Ohtsuki T., Kitagawa K., Yamagata K., Mandai K., Mabuchi T., Matsushita K., Yanagihara T. and Matsumoto M. : Induction of cyclooxygenase-2 mRNA in gerbil hippocampal neurons after transient forebrain ischemia. *Brain Res.*, 736 : 353-356, 1996.

7) Yagita Y., Kitagawa K., Ohtsuki T., Tanaka S., Hori M. and Matsumoto M. : Induction of the HSP110/105 Family in the Rat Hippocampus in Cerebral Ischemia and Ischemic Tolerance. *J. Cerebr. Blood Flow Metab.*, 21 : 811-819, 2001.

8) Yagita Y., Kitagawa K., Taguchi A., Ohtsuki T., Kuwabara K., Mabuchi T., Matsumoto M., Yanagihara T. and Hori M. : Molecular cloning of a novel member of the HSP110 family of genes, ischemia-responsive protein 94 kDa (irp94), expressed in rat brain after transient forebrain ischemia. *J. Neurochem.*, 72 : 1544-1551, 1999.

9) Kitagawa K., Matsumoto M., Tagaya M., Hata R., Ueda H., Niinobe M., Handa N., Fukunaga R., Kimura K., Mikoshiba K., et al. : 'Ischemic tolerance' phenomenon found in the brain. *Brain Res.* 528 : 21-24, 1990.

10) Kitagawa K., Matsumoto M., Kuwabara K., Tagaya

- M., Ohtsuki T., Hata R., Ueda H., Handa N., Kimura K., Kamada T., : 'Ischemic tolerance' phenomenon detected in various brain regions. *Brain Res.*, 561 : 203-211, 1991.
- 11) Kirino T., Tsujita Y. and Tamura A. : Induced tolerance to ischemia in gerbil hippocampal neurons. *J. Cerebr. Blood Flow Metab.*, 11 : 299-307, 1991.
 - 12) Kawahara N., Wang Y., Mukasa A., Furuya K., Shimizu T., Hamakubo T., Aburatani H., Kodama T. and Kirino T. : Genome-wide gene expression analysis for induced ischemic tolerance and delayed neuronal death following transient global ischemia in rats. *J. Cerebr. Blood Flow Metab.*, 24 : 212-223, 2004.
 - 13) Ohtsuki T., Reutzler C. A., Tasaki K. and Hallenbeck J. M. : Interleukin-1 mediates induction of tolerance to global ischemia in gerbil hippocampal CA1 neurons. *J. Cerebr. Blood Flow Metab.*, 16 : 1137-1142, 1996.
 - 14) Ohtsuki T., Matsumoto M., Kuwabara K., Kitagawa K., Suzuki K., Taniguchi N. and Kamada T. : Influence of oxidative stress on induced tolerance to ischemia in gerbil hippocampal neurons. *Brain Res.*, 599 : 246-252, 1992.
 - 15) Yagita Y., Kitagawa K., Ohtsuki T., Takasawa K., Miyata T., Okano H., Hori M. and Matsumoto M. : Neurogenesis by Progenitor Cells in the Ischemic Adult Rat Hippocampus. *Stroke*, 32 : 1890-1896, 2001.
 - 16) Nakatomi H., Kuriu T., Okabe S., Yamamoto S., Hatano O., Kawahara N., Tamura A., Kirino T. and Nakafuku M. : Regeneration of Hippocampal Pyramidal Neurons after Ischemic Brain Injury by Recruitment of Endogenous Neural Progenitors. *Cell*, 110 : 429-441, 2002.
 - 17) Pulsinelli W. A. and Brierley J. B. : A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized rat. *Stroke*, 10 : 267-272, 1979.
 - 18) Pulsinelli W. A. and Buchan A. M. : The four-vessel occlusion rat model : method for complete occlusion of vertebral arteries and control of collateral circulation. *Stroke*, 19 : 913-914, 1988.
 - 19) Matsumoto M., Kimura K., Fujisawa A., Matsuyama T., Fukunaga R., Handa N., Yoneda S. and Abe H. : Cerebral ischemic response-like hemodynamic changes induced by telencephalic ischemia in Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Brain Res.*, 294 : 367-369, 1984.
 - 20) Matsumoto M., Kimura K., Fujisawa A., Matsuyama T., Asai T., Uyama O., Yoneda S. and Abe H. : Regional blood flows measured in Mongolian gerbil by a modified microsphere method. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 242 : H990-H995, 1982.
 - 21) Matsumoto M., Hatakeyama T., Yamamoto K. and Yanagihara T. : A combined method for measurement of cerebral blood flow and immunohistochemistry for investigation of cerebral ischemia. *Brain Res.*, 424 : 231-238, 1987.
 - 22) Matsumoto M., Hatakeyama T., Akai F., Brengman J. M. and Yanagihara T. : Prediction of stroke before and after unilateral occlusion of the common carotid artery in gerbils. *Stroke*, 19 : 490-497, 1988.
 - 23) Kitagawa K., Matsumoto M., Tagaya M., Hata R., Ueda H., Niinobe M., Handa N., Fukunaga R., Kimura K., Mikoshiba K. and Kamada T. : Prediction of stroke-prone gerbils and their cerebral circulation. *Brain Res.*, 479 : 263-269, 1989.
 - 24) Handa N., Matsumoto M., Kitagawa K., Uehara A., Ogawa S., Etani H., Yoneda S., Kimura K. and Kamada T. : Levallorphan and dynorphin improve motor dysfunction in mongolian gerbils with unilateral carotid occlusion: The first application of the inclined plane method in the experimental cerebral ischemia. *Life Sci.*, 42 : 1825-1831, 1989.
 - 25) Kitagawa K., Matsumoto M., Tagaya M., Ueda H., Oku N., Kuwabara K., Ohtsuki T., Handa N., Kimura K. and Kamada T. : Temporal profile of serum albumin extravasation following cerebral ischemia in a newly established reproducible gerbil model for vasogenic brain edema: a combined immunohistochemical and dye tracer analysis. *Acta Neuropathol.*, 82 : 164-171, 1991.
 - 26) Kitagawa K., Matsumoto M., Sobue K., Tagaya M., Okabe T., Niinobe M., Ohtsuki T., Handa N., Kimura K., Mikoshiba K. and Kamada T. : The synapsin I brain distribution in ischemia. *Neuroscience*, 46 : 287-299, 1992.
 - 27) K. Kitagawa, Matsumoto M., Ohtsuki T., Tagaya M., Okabe T., Hata R., Ueda H., Handa N., Sobue K. and

- Kamada T. : The characteristics of blood-brain barrier in three different conditions-infarction, selective neuronal death and selective loss of presynaptic terminals-following cerebral ischemia. *Acta Neuropathol.*, 84 : 378-386, 1992.
- 28) Ohtsuki T., Matsumoto M., Kitagawa K., Taguchi A., Maeda Y., Hata R., Ogawa S., Ueda H., Handa N. and Kamada T. : Induced resistance and susceptibility to cerebral ischemia in gerbil hippocampal neurons by prolonged but mild hypoperfusion. *Brain Res.*, 614 : 279-284, 1993.
- 29) Yang G. M., Kitagawa K., Matsushita K., Mabuchi T., Yagita Y., Yanagihara T. and Matsumoto M. : C57BL/6 strain is most susceptible to cerebral ischemia following bilateral common carotid occlusion among seven mouse strains: selective neuronal death in the murine transient forebrain ischemia. *Brain Res.*, 752 : 209-218, 1997.
- 30) Kitagawa K., Matsumoto M., Tsujimoto Y., Ohtsuki T., Kuwabara K., Matsushita K., Yang G., Tanabe H., Martinou J. C., Hori M. and Yanagihara T. : Amelioration of hippocampal neuronal damage after global ischemia by neuronal overexpression of BCL-2 in transgenic mice. *Stroke*, 29 : 2616-2621, 1998.
- 31) Sasaki T., Kitagawa K., Yamagata K., Takemiya T., Tanaka S., Omura-Matsuoka E., Sugiura S., Matsumoto M. and Hori M. : Amelioration of hippocampal neuronal damage after transient forebrain ischemia in cyclooxygenase-2-deficient mice. *J. Cerebr. Blood Flow Metab.*, 24 : 107-113, 2004.
- 32) Hata R., Matsumoto M., Kitagawa K., Matsuyama T., Ohtsuki T., Tagaya M., Handa N., Niinobe M., Mikoshiba K., Nishimura T., Yanagihara T. and Kamada T. : A new model of hindbrain ischemia by extracranial occlusion of the bilateral vertebral arteries. *J. Neurol. Sci.*, 121 : 79-89, 1994.

(大槻俊輔／松本昌泰)

はじめに

脳卒中は、ある日突然襲ってきます。手足が動かなくなったり、言葉がでにくくなったり、意識がもうろうとしたりします。半身不随や寝たきりといった後遺症を残し、本人や家族までも苦しめ悲観に暮れさせます。しかし、早く医師の診察を受け治療を受けると、後遺症を軽くすることができます。すなわち、脳卒中で倒れたら、適切な処置を行い、できるだけ早く救急車で病院に連れて行くことが大切です。そして、再び歩いたり話ができたりできるようにリハビリテーションを早くから受け、再発を防ぐために生活習慣を改め、医師の治療を受ける必要があるでしょう。このたび、皆さんの適切な初期対処、医師からの診断や治療の説明の理解、再発予防に役に立てればと思い、脳卒中の救急についてまとめてみました。どうぞご覧になってください。

平成20年9月

広島大学大学院脳神経内科学 教授 松 本 昌 泰

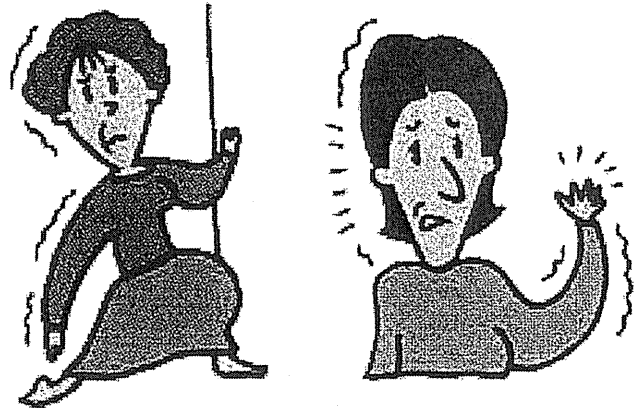


脳卒中はどのような症状ですか？



以上が頻度の多い症状ですが、ひとりひとり異なるさまざまな症状をしめします。

半身に力が入らず歩きにくい：運動性片麻痺（左）。顔の半分と片方の手足の感覚がおかしい：感覚性片麻痺（右）、必ず同じ側の手足が同時に症状としてでます。両手または両足というのはありません。



ろれつがまわらない。（構音障害）左。食事中にぽろっと箸を落とす（拙劣、麻痺）右。

