

<特集「動脈硬化症の早期発見と治療」>

早期脳動脈硬化のバイオマーカーと治療

水野 敏樹¹, 松本 早苗², 渡邊 能行³

¹京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学*

²京都工場保健会診療所

³京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学

Diagnostic Biomarker and Therapy for The Cerebral Atherosclerosis in The Early Stage

Toshiki Mizuno¹, Sanae Matsumoto² and Yoshiyuki Watanabe³

¹*Department of Molecular Neurology and Gerontology,*

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

²*Kyoto Industrial Health Association*

³*Department of Epidemiology for Community Health and Medicine,*

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

脳血管の動脈硬化をモニターする非侵襲的手段はMagnetic Resonance Imaging (MRI), Magnetic Resonance Angiography (MRA), 血管エコー, 脈波伝播速度 Pulse Wave Velocity (PWV) などがある。これらは検査により検出される大脳白質病変, 内膜中膜複合体肥厚 (IMT), プラーク, PWVなどが動脈硬化のマーカーとして用いられている。頭蓋内小血管病変は加齢と高血圧と関連する細動脈硬化を基盤とし, 頭蓋内外の大血管病変は高血圧・糖尿病・高脂血症が主に関連する粥状硬化を基盤とする。大脳白質病変は小血管病変による細動脈硬化のマーカーであり, 頸動脈IMTやプラークとPWVは大血管病変による粥状硬化のマーカーである。これらのマーカーにより細動脈硬化, 粥状硬化の程度も評価することが可能である。動脈硬化予防のためには血圧・コレステロール・血糖のコントロールが最も重要である。これに加えて降圧薬のアンギオテンシン変換酵素阻害薬・アンギオテンシンI受容体拮抗薬, 高脂血症薬のスタチン, 糖尿病薬のチアゾリジン系薬剤はそれぞれの働きに加えた動脈硬化抑制の多面的作用が期待されている。本稿では動脈硬化の危険因子とマーカーの意義, 予防薬の役割を紹介する。

キーワード: 粥状硬化, 細動脈硬化, 大脳白質病変, 内膜中膜複合体肥厚, プラーク。

Abstract

Diagnostic instruments such as magnetic resonance imaging, magnetic resonance angiography, ultrasonography, and pulse wave velocity (PWV) enable detection of intra- and extracranial atherosclerosis or arteriosclerosis in the early stages. These instruments provide surrogate biomarkers

of sclerotic lesions, such as cerebral white matter lesions, intima-media thickness (IMT), plaque or brachial-ankle PWV. While intracranial small vessel diseases are related to arteriosclerosis mainly due to aging and hypertension, large vessel diseases are related to atherosclerosis mainly due to hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia. While cerebral white matter lesions represent arteriosclerosis in the small vessels, IMT and plaque at the cervical arteries or PWV represent atherosclerosis in large vessels. These surrogate markers also represent the degree of atherosclerosis or arteriosclerosis. To protect against sclerotic lesions, control of blood pressure, cholesterol and blood glucose are most important. In particular, Angiotension-Converting Enzyme inhibitors, Angiotensin I Receptor Blockers, statins, and thiazolidinediones are expected to protect against sclerotic lesion with pleiotropic effects. Surrogate biomarkers, risk factors and protective agents for sclerosis are reviewed in this article.

Key Words: Atherosclerosis, Arteriosclerosis, White matter lesion, IMT, Plaque.

はじめに

早期に脳血管の動脈硬化をモニターする手段はMagnetic Resonance Imaging (MRI), Magnetic Resonance Angiography (MRA), 血管エコー, 脈波伝播速度 Pulse Wave Velocity (PWV) など非侵襲的検査が増え, 一般診療としてまた健診として容易に行うことができるようになった。しかしこれらの検査によって捉えられた動脈硬化のバイオマーカーから脳卒中が発症することを直接予測するのは難しいことも多い。本稿では現在用いられているこれらの早期脳動脈硬化のバイオマーカー, 危険因子の意義, 治療について述べていきたい。

脳動脈硬化の分類

脳血管の動脈硬化については病理学にも臨床的にも大血管における粥状硬化と小血管における細動脈硬化に分けて考える必要がある。大血管における粥状硬化は脂質代謝異常・糖尿病・高血圧をベースにして冠動脈・頸動脈・腎動脈・大動脈に生じ, 臨床的にはアテローム血栓性脳梗塞, 急性冠症候群, 腎動脈狭窄, 解離性大動脈瘤の原因になる。頭頸部の粥状硬化好発部位は頸動脈系では内頸動脈起始部・サイフォン部・中大脳動脈水平部, 椎骨脳底動脈系では椎骨動脈起始部・遠位部・脳底動脈中間部である。本邦においては従来頭蓋内血管に病変が強いとされてきたが, 近年は欧米型の頭蓋外血管, 特に頸動脈病変の増加が見られる。これに対して

20~40 μ mの小血管における細動脈硬化は主に高血圧を原因として脳内穿通枝の血管中膜に硝子様変性を生じ, 脳内出血・ラクナ梗塞を引き起こす。細動脈硬化の好発部位は中大脳動脈・後大脳動脈から大脳基底核・内包へ分岐する穿通枝ならびに脳底動脈から橋へ分岐する穿通枝である。このように動脈硬化でも大血管病変と小血管病変では脳卒中発症に關与する危険因子・部位・発症機序・臨床病態が異なる点があり, 治療・予防も異なる対応を必要とする。

脳動脈硬化のバイオマーカー

1. MRI

MRIは急性期・慢性期の脳卒中画像診断で大きな役割を果たし, 脳内の微細な病変を捉えることができるようになった。同じ装置を用いて撮像可能であるMRAは血管造影を行うことなく非侵襲的に頭頸部の血管を描出することができ, 高磁場を用いること, また高速撮像法により, その解像度が上昇し, 撮影時間も短縮している。しかしMRI, MRAで捉えられている動脈硬化に關連する所見の意義についてはまだ議論が残っている。

MRIにおけるT2強調画像, Fluid Attenuated Inversion recovery (FLAIR) 画像は異常な水分子の画像化により脳梗塞, 脳出血, 炎症性病変, 脳腫瘍, 浮腫などを鋭敏に捉えることが可能な一方, 高齢者では側脳室周囲や深部白質に非特異的な高信号領域をしばしば認める。これら白質病変は注意深く観察しないと脳梗塞との鑑別

難しいだけでなく、脱髄、炎症、グリオースシスなどの鑑別が画像だけでは難しい場合も多い。大脳白質病変は脳室周囲白質病変 periventricular white matter lesion (PVH) と深部白質病変 deep white matter lesion (DWL) に分けられる。PVH は病理学的に脳室上衣細胞の破綻や希薄化、間質内の水分増加、前角や後角周囲の白質ではミエリンの淡明化を認めることが多く、深部白質まで拡大するような広い病変でなければ血管病変は必ずしも強くない。水頭症やアルツハイマー病でも同様の所見を呈してくるので、その分布や形状だけでは鑑別が難しい。一方 DWL は皮質枝および穿通枝から最も血液供給が乏しくなりやすい血流の境界領域に生じることが多い。DWL では領域内の血管病変が強だけでなく、他の部位での細血管病変とも相関が強い¹⁾。最も白質病変が進行し、虚血性病変により脳血管性認知症を発症するピンスワンガー型認知症の細動脈では硝子様変化、中膜の求心性肥厚と内膜の増生・線維化を認め、白質は粗鬆化、軸索・髄鞘の脱落と反応性アストロサイトの出現を認める。残念ながら小血管病変を直接描出することは現在の MRI 装置では難しく、症候学的にも小血管病変の明瞭なマーカーがない。従って病理学的に白質病変が小血管病変と関連していること、白質病変の重症度が臨床症状の重症度とも相関することから MRI で認める白質病変が小血管病変の代理マーカーとなりうると考えられている²⁾。

Fazekas らは MRI で T2 高信号として認められる PVH を (0) なし、(1) caps または pencil-thin lining, (2) smooth halo, (3) 深部白質まで拡大する不整形に分類している。Caps は前角・後角周囲に限局して広がる帽子状の高信号、pencil-thin lining は高磁場化で FLAIR またはプロトン強調画像で明瞭化される薄い脳室周囲に認められる線状の高信号、halo は側脳室脳室周囲に体部周囲に認める pencil-thin lining より厚い帯状の高信号を意味する。不整形で広く拡大した PVH では小梗塞、空洞化、グリオースシスなど虚血性変化を伴うことが多い。一方脳室から離れて存在する DWL は (0) なし、(1)

点状高信号、(2) 癒合性のある高信号域、(3) 大きく癒合した斑状の高信号域に分けられる³⁾。点状の高信号は血管周囲腔との鑑別が難しい場合もあり、組織学的には脱髄、グリオースシス、白質の粗鬆化を反映している。

Rotterdam における 65 歳以上の高齢一般住民を対象とした横断的研究では大脳白質病変は中等度 17%、重度 10% で、合わせると 27% で認めている。この集団では白質病変を有する場合は脳卒中が 3.4 倍、心筋梗塞も含めた心血管病変になると 4.4 倍発症しやすいと報告されている⁴⁾。白質病変を有する患者を対象とした白質病変進展に関する 3 年間の多施設共同縦断研究 Leukoaraiosis and Disability Study では 74% で白質病変の悪化、11% で単発ラクナ梗塞、8% で多発ラクナ梗塞の発症を認めている。この研究からは開始時に進行した白質病変と多発ラクナ梗塞を認めることが経過中に白質病変悪化とラクナ梗塞を発症する予測因子となることが報告されている⁵⁾。

同じく高齢一般住民で MRI と認知機能を調べた研究では進行した白質病変を有する場合に記憶障害をきたす危険率が 4.1 倍と高いこと、また白質病変の悪化に伴い、認知機能が悪化することが報告されている⁴⁾。さらに白質病変でも基底核と皮質や半球内皮質・半球間皮質の長い連絡路が障害されている PVH の方が、隣接する皮質間を連絡する U 線維を主体に障害する DWL よりも認知機能障害に関与するとされている⁶⁾。Schmidt は 3 年から 6 年間縦断的に白質病変と認知機能を評価した報告をレビューして、白質病変の進行が認知機能の低下と平行して生じており、また白質病変が重篤な例ほど進行が早いことを述べている⁷⁾。白質病変が何故認知症に関与するかについては二つの説がある。一つは小血管病変が進行することにより脳血管性認知症を発症するという考え方である。脳血管性認知症は従来脳梗塞発症後に進展する認知機能低下として捉えられてきたが、高血圧をベースとし、強い白質病変を有するピンスワンガー脳症においては、必ずしも脳梗塞を発症することなく、潜在的な認知機能悪化が見られ

ることが多い。Schmidtらは無症候性とされる白質病変の時点から既に認知機能、特に前頭葉機能に関連する遂行機能障害を認めることを述べている⁷⁾。もう一つの説はアルツハイマー病でも白質病変を伴うことが多く、無症候性白質病変例においても初期のアルツハイマー病が混在しているという考え方である。

2. MRA

MRAにより頭蓋内血管ならびに頭蓋外血管は容易に評価できるようになった。また頸部血管については頸動脈狭窄部位の撮像により動脈硬化プラーク自体の性状も評価できるようになった。高磁場MRI装置を用いれば安定化したプラークで認められる石灰化、不安定化プラークの因子である脂質コア、線維性被膜の菲薄化、プラーク内出血などを画像化できる。無症候性頸動脈病変の経時的観察でこれらの所見が一過性脳虚血発作 (Transient Ischemic Attack: TIA) や脳卒中発症の予測因子であることが報告されている⁸⁾。

3. 頸動脈エコー

頭蓋外脳血管の動脈硬化を直接観察できる点で頸動脈エコーの重要性は高い。また侵襲性が低く安価であることからスクリーニングとしても用いやすい。脳卒中患者における検査では内頸動脈分岐部を中心に認められるプラークとそれによる血流障害が重要であるが、早期の動脈硬化の指標としては内膜中膜複合体肥厚 (intima-media thickness: IMT) が重要である。正常者ではIMTは1mm以下であるが、早期の動脈硬化病変と共に1.1mm以上へ瀰漫性に肥厚してくる。頸動脈IMTは加齢・男性・脂質異常症・糖尿病・メタボリック症候群・喫煙などの危険因子と関連すると共に、欧米・本邦での縦断的研究により頸動脈IMTの肥厚が将来の脳卒中、心筋梗塞の独立した予知因子であることが示されている⁹⁾¹⁰⁾。

4. PWV

直接頭蓋外動脈や頭蓋内動脈の動脈硬化度を評価することはできないが、頸動脈と大腿動脈の脈波から計測する carotid-femoral 法 (cfPWV) を用いれば頸動脈病変を非侵襲的に評価でき

る。しかしこの計測のためには頸動脈と大腿動脈の2箇所動脈拍動を最も検出できる部位に脈波計を固定する必要があり煩雑さを伴う。このため通常は計測が容易な四肢に巻いた血圧測定カフによる brachial-ankle 法 (baPWV) が全身的な動脈硬化指数として用いられている。cfPWVと内頸動脈IMTには良好な相関関係があるが、IMTが頸動脈の器質的変化、特に内腔側へ突出する粥腫を評価するものであるのに対して、PWVは動脈硬化度を機能的に評価しており、両者が解離する場合もある。しかしPWVは心肥大、高血圧性眼底、無症候性脳梗塞との関連性が強く、鋭敏な早期の臓器障害指標となりうる¹¹⁾。

脳動脈硬化の危険因子

1. 加齢

大血管病変のマーカーである頸動脈IMT、PWVでも加齢と共に悪化を認める一方、小血管病変のマーカーである大脳白質病変も加齢と共に増加する。白質病変の年齢別分布は我々が健康高齢者を対象とした脳ドック健診470名でもFig.1のように加齢と共にPVH、DWL共にその段階が悪化する。これは他の多くの報告と同様で、PVH、DWL共に年齢との有意な相関を認める (pearson 相関係数 DWL: 0.28, PVH: 0.415)。しかし本邦での病院を受診した急性期脳卒中患者のデータバンク¹²⁾によるとTIAを含む脳卒中全体の年齢別発症頻度は中央値が71.3歳で、アテローム血栓性脳梗塞・ラクナ梗塞共に70~74歳をピークとし、80歳以上の高齢者になると心原性脳梗塞が上回る。このデータは動脈硬化の進展と脳卒中発症が必ずしも一致しないことを示唆する。

2. 性別

男性では頸動脈病変すなわち大血管病変が多いが、Fig.2に示すよう統計学的にDWLで有意に女性の割合が多い。これまでの疫学研究でも女性で白質病変が強いことが示され⁶⁾、小血管病変では初期には女性優位になる因子が存在する可能性がある。一方アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞の発症例については本邦では男

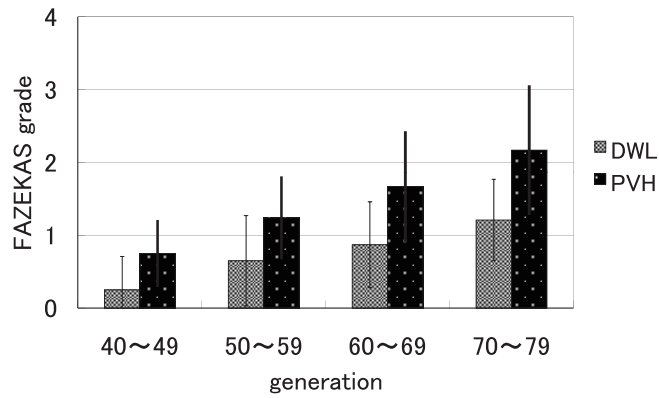


Fig. 1. Severity by Fazekas's classification of cerebral white matter lesions according to generation. DWL, deep white matter lesion; PVH, periventricular high intensity. White matter lesions differ significantly between all generations ($p < 0.01$) except between 40's and 50's.

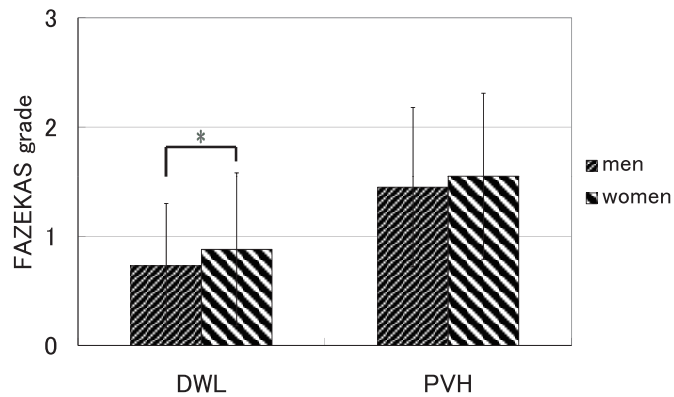


Fig. 2. Severity by Fazekas's classification of cerebral white matter lesions according to gender. DWL, deep white matter lesion; PVH, periventricular white matter lesion. Severity of DWL differed significantly between men and women. $*p < 0.05$

性が60%以上を占め、臨床的な脳梗塞発症は男性に多いことが示されている¹²⁾。脳卒中発症例に合併したPVH、ラクナ梗塞の独立した危険因子として女性を評価している報告もあり¹²⁾、生活習慣の男女差、性ホルモンなどの影響を考える必要がある。

3. 高血圧

高血圧は脳卒中、虚血性心疾患の最も重要な

危険因子であり、大血管病変、小血管病変に共通する危険因子である。特に小血管病変を基に発症する脳出血、ラクナ梗塞の強い危険因子とされる。我々の調査でも性別、年齢を補正しても高血圧を有する場合白質病変はPVHで1.9倍、DWLで2.6倍と特にDWLでその寄与が明らかであった。血圧値はFig. 3に示すように収縮期、拡張期ともにPVH、DWLのグレードが

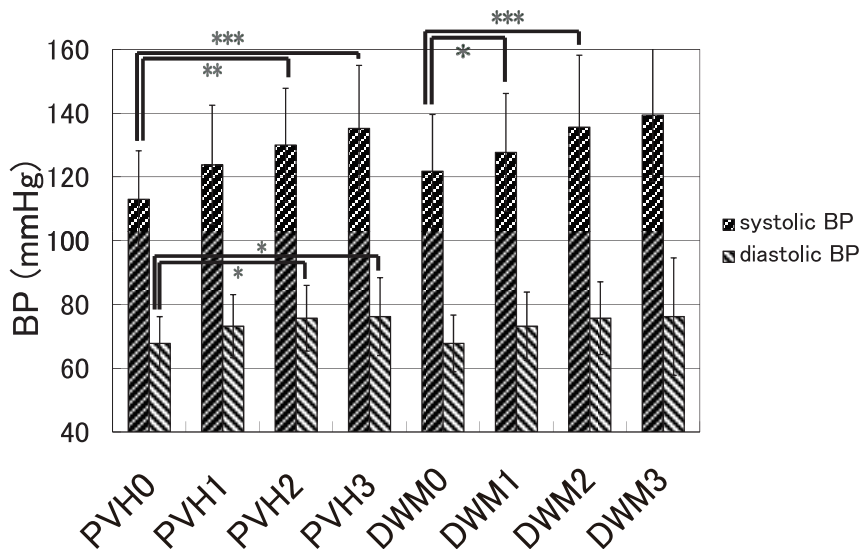


Fig. 3. Mean (\pm standard deviation) systolic and diastolic blood pressures according to severity by Fazekas's classification. Systolic and diastolic blood pressures were significantly higher with grade 2 or 3 PVH than with grade 0 PVH. Systolic blood pressure was significantly higher with grade 1 or 2 DWL than with grade 0 DWL, but diastolic blood pressure showed no significant difference with DWL. * $p<0.05$; ** $p<0.01$; *** $p<0.001$.

進展するに伴い、血圧値が有意に上昇しており、収縮期・拡張期共に白質病変悪化への関与が認められた。久山町検診でも脳卒中症例において高血圧の寄与は小血管病変のラクナ梗塞が最も高く、血圧値が上昇するに伴い、ラクナ梗塞の発症率も段階的に上昇する。大血管病変のアテローム血栓性でも同様の傾向を認めるが、ラクナ梗塞への寄与率よりは低い¹³⁾。最近のデータでは外来測定時よりも家庭血圧の重要性が指摘され、ホルター血圧計による24時間血圧モニタリングからは昼間よりも夜間血圧が脳梗塞発症に関連していることが強調されている。夜間血圧が低下しない non-dipper タイプや早朝に血圧が上昇する早朝高血圧が脳梗塞の危険因子であると共に、白質病変悪化にも関与していることが報告されている¹⁴⁾。

4. 糖尿病

頸動脈 IMT は病院通院患者だけでなく一般住民においても、糖尿病患者および耐糖能障害

患者で有意な肥厚が認められる¹⁵⁾。IMT 肥厚の危険因子は空腹時血糖値、食後血糖値、食後インスリン値、ヘモグロビン A_{1c} 値で、特にインスリン抵抗性と関連した高インスリン血症が重視されている。糖尿病患者に対する厳密な血糖コントロールで知られる UK prospective diabetes study (UKPDS) でも血糖コントロールだけでは脳卒中予防は難しく、血圧コントロールがより重要であることが示されている¹⁶⁾。一方糖尿病性網膜症などの細動脈合併症が糖尿病では重要だが、小血管病変の代表例であるラクナ梗塞については糖尿病の寄与は単発ラクナでは認められず、高血圧を合併するような多発ラクナ梗塞においてはその関与が強いことが報告されている¹⁷⁾。

5. 脂質代謝異常症

食生活の欧米化、肥満の増加に伴い1990年以降本邦では少なかった高コレステロール血症が急激に増加している。しかし総コレステロー

ル (TC), Low density lipoprotein (LDL) コレステロール値が脳卒中発症に直接関与しているかどうかについては欧米のデータでも意見が分かれる。米国での multiple risk factor intervention trial¹⁸⁾では TC レベルの上昇と共に脳梗塞の死亡率上昇が報告されているが、Framingham study では男性では LDL 値と脳卒中発症は関連がなく、女性ではむしろ負の関連を認めている¹⁹⁾。日系米国人男性を対象とした Honolulu heart program では TC 値と脳卒中発症に有意な正の関連を認めているが²⁰⁾、本邦の報告では関連は認められていない。むしろ本邦でのこれまでの研究では低コレステロール値と脳出血との関連の方がより明瞭に示されてきた。頸動脈エコーの項で述べたように脂質代謝異常は頭蓋外大血管病変のリスクとなるが、脳卒中全体の発症を必ずしも押し上げているわけではない。最近の報告では脂質代謝異常は頭蓋内の中大脳動脈や脳底動脈の粥腫形成にも関与することが明らかにされている²¹⁾。中大脳動脈や脳底動脈からは小血管である穿通枝が分枝しており、穿通枝入口部の粥腫により広い範囲の穿通枝病変をきたす branch atheromatous disease の発症にも脂質代謝異常の関与が指摘されている²²⁾。こうした病態に加えて脂質代謝異常は軟膜動脈よりも末梢にある抵抗血管で内皮依存性血管拡張機能の障害や、内皮細胞での接着因子・凝固促進因子発現亢進などの機序により脳の微小循環も障害する。

6. メタボリック症候群

メタボリックシンドロームは内臓肥満をベースとしてインスリン抵抗性、耐糖能異常、リポ蛋白異常、高血圧を合併した状態で、個々のリスクは小さくても複合することで心血管リスクが増大する病態である。従来は冠動脈疾患の危険因子と捉えられてきたが、本邦の疫学調査でも血圧高値、高中性脂肪血症、低 HDL コレステロール血症、高血糖、高 Body Mass Index 値の因子が増えるに従い脳梗塞発症リスクが男女ともに増加し、3 因子以上では脳梗塞発症リスクは男性 6.9 倍、女性 9.6 倍と報告されている²³⁾。メタボリックシンドロームは本邦の診断基準を

巡って議論があるが、脂肪組織から分泌される様々な生理活性物質によるインスリン抵抗性が基本的な病態と考えられている。短期間でのメタボリックシンドロームの心血管病変へのリスクは高くはないかもしれないが、脳卒中、特に大血管病変に対するリスクは今後長期的な検討が必要である。

7. 遺伝性危険因子

脳卒中患者では 20% 前後が家族歴を有する。脳卒中発症には CADASIL や家族性アミロイドアンギオパチーのような単一遺伝子異常による発症と、遺伝学的危険因子による発症が想定されてきた。遺伝学的危険因子の同定のため多くの一塩基遺伝子多型 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) がゲノムワイド研究により解析され、phosphodiesterase 4D が脳卒中関連遺伝子としてアイスランドから報告された²⁴⁾。しかし他の国の追試では必ずしも有意な因子とはならず、本邦でもその関連は有意には認められていない。その後本邦からは脳卒中関連遺伝子として protein kinase C η (PRKCH) と angiotensin receptor like-1 (AGTRL1) の 2 つの SNPs が報告されている。PRKCH 遺伝子の SNPs の一つである V374I は ATP 結合部位に存在することから PKC の酵素活性に影響を与え、久山町集団ではこの SNPs により脳梗塞発症が 2.8 倍高いことが報告されている²⁵⁾。AGTRL1 遺伝子はその上流に位置する SNPs が AGTRL1 の転写量を変化させ、久山町集団ではこの SNPs により脳梗塞発症が 2.0 倍高いことが報告されている²⁶⁾。もう一つのアプローチとして脳卒中危険因子である高血圧、高脂血症、糖尿病、血栓・止血因子に関連する遺伝子にはそれぞれ多くの遺伝子多型があることから、これらの遺伝子多型の脳卒中発症への関与が調べられてきた。我々も ACE 遺伝子多型によりラクナ梗塞の発症が 2.5 倍、大脳深部白質病変の発症が 2.9 倍高いことを報告している²⁷⁾。

動脈硬化病変に対する治療

脳卒中の二次予防に対しては抗血小板薬、降圧剤のエビデンスが示されているが、脳卒中一

次予防にあたる早期の動脈硬化に対する治療法のエビデンスは現在のところ乏しい。二次予防で最も使われているアスピリンは脳出血を生じる頻度が一定以上あるため、一次予防薬としては適さないとされる。動脈硬化に対する治療はその危険因子である高血圧、高脂血症、糖尿病に対する治療が主となるが、レニンアンギオテンシン系の降圧薬。スタチン、イコサペント酸エチル、ピオグリタゾン、シロスタゾールにはそれぞれが有する血圧、脂質、血糖、血小板に対する薬理作用に加えた抗動脈硬化作用が期待されている。

動脈硬化を悪化させる血圧値のコントロールが脳卒中発症予防には最も重要であることはこれまでの多くの大規模研究が示している。Angiotensinogen Converting Enzyme (ACE) 阻害薬および Angiotensin I Receptor Blocker (ARB) はレニンアンギオテンシン系を介して降圧効果を有すると共に、基礎的研究では血管平滑筋増殖抑制、抗炎症作用、酸化ストレスの軽減により、動脈硬化の進展を抑制することが期待されている。ACE 阻害薬で初めて脳卒中抑制作用を大規模臨床試験で示したのは心血管病変と動脈硬化の危険因子を有する高リスク者を対象とし、ramipril を用いた HOPE 試験である²⁸⁾。この試験で血圧値の低下は 3.8 mmHg にもかかわらず脳卒中全体を 32% 抑制したことから、ACE 阻害薬による脳血管保護作用が示唆された。また脳卒中の二次予防として初めて ACE 阻害薬の効果を明らかにした PROGRESS では従来治療にペリンドプリル単独または利尿薬を付加することで血圧値を 138/82 mmHg まで低下させ、脳血管障害再発を 28% 低下させた²⁹⁾。この研究のもう一つの意義としては ACE 阻害薬に利尿薬を少量加えることで、さらに脳卒中再発率を低下させた点である。利尿薬の追加は食塩感受性を高め、夜間血圧を低下させる機序が推定されている。ARB では、Ca 拮抗剤を中心とする従来治療と valsartan を比較した JIKEI HEART study において血圧低下はほぼ同等に 131 vs 132 mmHg と低下させたにもかかわらず、valsartan 投与により脳卒中発症を 40% 低

下させている³⁰⁾。同様の ARB の大規模臨床試験による脳卒中発症の抑制効果から ARB でも降圧効果を超えた脳血管保護作用が示唆される。これらの大規模臨床試験は基礎研究だけでなく臨床的にも ACE, ARB が血管保護作用を有することを示唆した。

スタチン以外の薬剤によって血清コレステロール値を低下させても脳卒中発症は抑制されないことから、スタチンは LDL コレステロール値を低下させるよりも組織プラスミノゲンを増加させ PAI-1 を低下させることによる抗血栓作用、脂質コアの減少と Matrix Metalloproteinase の活性抑制によりプラークを安定化させる作用、マクロファージ・接着分子を抑制する抗炎症作用、酸化 LDL の低下を介して eNOS の発現を増加させ、血管内皮機能を改善する作用など多面的作用により脳卒中発症抑制に関与していると考えられている。これまで脳卒中の一次予防にスタチンが有用であることを示したのは主として冠動脈疾患の二次予防に対する大規模臨床試験である。従って元々エントリーされた症例は大血管病変を有する症例となる。これらの群に対しては pravastatin, simvastatin, atorvastatin はいずれも冠動脈疾患の発症抑制と共に脳卒中発症を 20~25% 抑制していることが報告されている。脳卒中の二次予防にスタチンが有効であるかどうかを検討した二重盲検試験は唯一欧米で実施された SPARCLE のみである。冠動脈疾患のない脳卒中患者 4731 例を対象に atorvastatin 80 mg または placebo を割り付け、5 年間観察したところ、脳卒中または TIA の発症は 23% 抑制された。この研究の問題点としては日本での使用量よりも atorvastatin がはるかに高用量であること、脳出血の頻度が少ないながらも有意に増加していることである。従って本邦で真にスタチンが脳卒中予防薬として位置づけられるかどうかは現在進行している pravastatin による J-STARS 研究の結果が待たれる。

イコサペント酸エチル (EPA) は青魚に多く含まれる ω 3 不飽和脂肪酸で、グリーンランドだけでなく、アメリカや本邦の疫学調査でも

EPA 摂取量が多い漁村部では農村部と比較して虚血性心疾患、脳卒中の発症が少ないことが報告されてきた³¹⁾。EPA は血小板膜リン脂質のアラキドン酸、トロンボキサン A2 を減少させ、プロスタグランジン I2 の増加を促すことで抗血栓作用を有すると共にマクロファージ機能や血管平滑筋増殖抑制による抗動脈硬化作用を示す。本邦でスタチンと EPA の併用による血管障害発症の予防効果を示した JELIS は高脂血症患者 18645 例に対する 5 年間のスタチン単独との比較試験で脳卒中既往歴患者に対して一次予防としては明かな効果は認められなかったが、脳卒中発症を 20% 減少させる二次予防効果が認められた³²⁾。この結果は EPA にはスタチンにはない独自の脳卒中抑制作用があることを示唆している。

抗血小板薬として脳卒中予防作用を有するシロスタゾールは cAMP を分解するフォスホジエステラーゼ (PDE) 3 を阻害することにより抗血小板作用、血管拡張作用を示す。シロスタゾールの注目すべき点は血小板 PDE3 だけでなく、血管内皮細胞由来の PDE3 も阻害し、接着因子の発現抑制などにより、血管内皮機能の改善、血管平滑筋増殖抑制による抗動脈硬化作用が期待される。臨床的には症候性頭蓋内血管狭

窄の進展抑制効果³³⁾ などが報告されている。

厳密な血糖コントロールによる合併症進展抑制の効果を調べた UKPDS では高血糖是正による効果は細小血管病変に比べると大血管病変に対しては著明でないことが報告されてきた。これに対してインスリン抵抗性改善剤であるピオグリタゾンによる脳卒中発症の抑制が報告されたのは画期的なことであった³⁴⁾。また従来のスルフォニルウレア剤と比較して酸化ストレス軽減作用を有するグリクラシドやビッグアナイド系のメトホルミンも IMT 進展抑制効果があり、脳卒中予防への寄与が期待される。

最 後 に

従来脳動脈硬化が引き起こす脳障害は脳卒中だけと考えられてきたが、最近の疫学研究は動脈硬化を生じる全ての危険因子が脳血管性認知症だけでなくアルツハイマー型認知症も含む認知症の危険因子であることを明らかにしてきた⁴⁶⁾。一方 PROGRESS²⁹⁾ などの降圧剤投与による大規模研究が脳卒中のリスク低下と共に認知症発症のリスクも低下させたことから、動脈硬化による血管病変の進展抑制が認知症の予防にも関与することを示しており、認知症予防の点からも脳動脈硬化が注目される。

文 献

- 1) Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, Radner H, Lechner H: Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* 1993; 43: 1683-1689.
- 2) Schmidt R, Scheltens P, Erkinjuntti T, Pantoni L, Markus HS, Wallin A, Barkhof F, Fazekas F: White matter lesion progression: a surrogate endpoint for trials in cerebral small-vessel disease. *Neurology* 2004; 63: 139-144.
- 3) Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA: MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149: 351-356.
- 4) Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout JH, van Harskamp F, Tanghe HL, de Jong PT, van Gijn J, et al.: Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology* 1994; 44: 1246-1252.
- 5) Gouw AA, van der Flier WM, Fazekas F, van Straaten EC, Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D, Erkinjuntti T, Wahlund LO, Waldemar G, Schmidt R, Scheltens P, Barkhof F: Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability study. *Stroke* 2008; 39: 1414-1420.
- 6) de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM: Cerebral white matter lesions and subjective cognitive dysfunction: the Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2001; 56: 1539-1545.

- 7) Schmidt R, Petrovic K, Ropele S, Enzinger C, Fazekas F: Progression of leukoaraiosis and cognition. *Stroke* 2007; 38: 2619-2625.
- 8) Takaya N, Yuan C, Chu B, Saam T, Underhill H, Cai J, Tran N, Polissar NL, Isaac C, Ferguson MS, Garden GA, Cramer SC, Maravilla KR, Hashimoto B, Hatsukami TS: Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI-initial results. *Stroke* 2006; 37: 818-823.
- 9) Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M: Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115: 459-467.
- 10) Kitamura A, Iso H, Imano H, Ohira T, Okada T, Sato S, Kiyama M, Tanigawa T, Yamagishi K, Shimamoto T: Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke* 2004; 35: 2788-2794.
- 11) 原田早苗. 健診ならびに人間ドックにおける脈波伝播速度(PWV)の意義. *Arterial Stiffness* 2002; 2: 15-19.
- 12) 加藤裕司, 棚橋紀夫, 小林祥泰. 加齢医学の面からみた脳卒中. 小林祥泰編. 脳卒中データベース 東京, 中山書店, 2009; 54-56.
- 13) Kubo M, Hata J, Doi Y, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y: Secular trends in the incidence of and risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Japanese population. *Circulation* 2008; 118: 2672-2678.
- 14) Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K: Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107: 1401-1406.
- 15) Mannami T, Baba S, Ogata J: Strong and significant relationships between aggregation of major coronary risk factors and the acceleration of carotid atherosclerosis in the general population of a Japanese city: the Suita Study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2297-2303.
- 16) Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *Bmj* 2000; 321: 412-419.
- 17) Mast H, Thompson JL, Lee SH, Mohr JP, Sacco RL: Hypertension and diabetes mellitus as determinants of multiple lacunar infarcts. *Stroke* 1995; 26: 30-33.
- 18) Iso H, Jacobs DR, Jr., Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD: Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350, 977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 904-910.
- 19) Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, Dawber TR: Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham study. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1128-1131.
- 20) Benfante R, Yano K, Hwang LJ, Curb JD, Kagan A, Ross W: Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men. Implications of shared risk. *Stroke* 1994; 25: 814-820.
- 21) Wong KS, Ng PW, Tang A, Liu R, Yeung V, Tomlinson B: Prevalence of asymptomatic intracranial atherosclerosis in high-risk patients. *Neurology* 2007; 68: 2035-2038.
- 22) Voetsch B, DeWitt LD, Pessin MS, Caplan LR: Basilar artery occlusive disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol* 2004; 61: 496-504.
- 23) Iso H. メタボリック症候群と脳梗塞の発症. *脳卒中* 2005; 27: 134.
- 24) Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Reynisdottir ST, Manolescu A, Jonsdottir S, Jonsdottir T, Gudmundsdottir T, Bjarnadottir SM, Einarsson OB, Gudjonsdottir HM, Hawkins M, Gudmundsson G, Gudmundsdottir H, Andrason H, Gudmundsdottir AS, Sigurdardottir M, Chou TT, Nahmias J, Goss S, Sveinbjornsdottir S, Valdimarsson EM, Jakobsson F, Agnarsson U, Gudnason V, Thorgeirsson G, Fingerle J, Gurney M, Gudbjartsson D, Frigge ML, Kong A, Stefansson K, Gulcher JR: The gene encoding phosphodiesterase 4D confers risk of ischemic stroke. *Nat Genet* 2003; 35: 131-138.
- 25) Kubo M, Hata J, Ninomiya T, Matsuda K, Yonemoto K, Nakano T, Matsushita T, Yamazaki K, Ohnishi Y, Saito S, Kitazono T, Ibayashi S, Sueishi K, Iida M, Nakamura Y, Kiyohara Y: A nonsynonymous SNP in PRKCH (protein kinase C eta) increases the risk of cerebral infarction. *Nat Genet* 2007; 39: 212-217.
- 26) Hata J, Matsuda K, Ninomiya T, Yonemoto K, Matsushita T, Ohnishi Y, Saito S, Kitazono T, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y, Nakamura Y, Kubo M: Functional

- SNP in an Sp1-binding site of AGTRL1 gene is associated with susceptibility to brain infarction. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 630-639.
- 27) Mizuno T: Renin-angiotensin system gene polymorphism in Japanese stroke patients. In *International Symposium on Molecular Mechanism and Epochen Therapeutics for Ischemic Stroke and Dementia* Abe K, Ed. Okayama, ELSEVIER, 2003, p. 83-90.
- 28) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
- 29) Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6, 105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
- 30) Mochizuki S, Dahlof B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanae K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Yoshida S, Tajima N: Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369: 2007; 1431-1439.
- 31) Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH, Willett WC: Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *Jama* 2001; 285: 304-312.
- 32) Tanaka K, Ishikawa Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Saito Y, Matsuzawa Y, Sasaki J, Oikawa S, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K: Reduction in the recurrence of stroke by eicosapentaenoic acid for hypercholesterolemic patients: subanalysis of the JELIS trial. *Stroke* 2008; 39: 2052-2058.
- 33) Kwon SU, Cho YJ, Koo JS, Bae HJ, Lee YS, Hong KS, Lee JH, Kim JS: 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* 2005; 36: 782-786.
- 34) Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A: The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 1647-1653.

著者プロフィール



水野 敏樹 Toshiki Mizuno

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学・准教授

略 歴：1983年3月 京都府立医科大学医学部卒業。

1983年5月 京都府立医科大学第一内科。

1991年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科博士課程修了。

1992年4月 医学博士取得。

1994年4月 京都府立医科大学附属脳・血管系老化研究センター神経内科学
部門・助手。

1996年7月 京都府立医科大学附属脳・血管系老化研究センター神経内科学
部門・講師。

1998年8月 英国ニューキャッスル大学客員研究員

2003年6月 京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学・准教授
現在に至る

専門分野：神経内科学

最近興味のあること：今回のテーマである大脳白質病変に対する治療法につながる遺伝性脳血管障害 CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) の発症機序解明, 治療法を開発すること。

- 主な業績：1. T Mizuno, M Kondo, N Ishigami, A Tamura, M Itsukage, H Koizumi, R Isayama, A Hosomi, Y Nagakane, T Tokuda, E Sugimoto, Y Ushijima, and M Nakagawa. Cognitive Impairment and Cerebral Hypoperfusion in a Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy Patient Improved During Administration of Lomerizine. *Clinical Neuropharmacology* 2009 Mar-Apr; 32: 113-6.
2. C-H Chena, T Mizuno, R Elston, MM. Kariuki, K Hall, F Unverzagt, H Hendrie, S Gatere, P Kioy, NB. Patel, RP. Friedland, RaN. Kalaria. A comparative study to screen dementia and APOE genotypes in an ageing East African population. *Neurobiology of Aging* (2008 Aug 12. Epub ahead of print).
3. Mizuno T, Muranishi M, Torugun T, Tango H, Nagakane Y, Kudeken T, Kawase Y, Kawabe K, Oshima F, Yaoi T, Itoh K, Fushiki S, Nakagawa M. Two Japanese CADASIL families exhibiting Notch3 mutation R75P not involving cysteine residue. *Intern Med* 2008; 47: 2067-72.
4. K Matsuo, T Mizuno, K Yamada, K Akazawa, T Kasai, M Kondo, S Mori, T Nishimura, M Nakagawa. Cerebral white matter damage in frontotemporal dementia assessed by diffusion tensor tractography. *Neuroradiology* 2008; 50: 605-611.
5. T Kasai, T Tokuda, N Yamaguchi, Y Watanabe, F Kametani, M Nakagawa, T Mizuno. Cleavage of normal and pathological forms of α -synuclein by neurosin in vitro. *Neuroscience Letters* 2008; 436: 52-56.
6. Low WC, Junna M, Borjesson-Hanson A, Morris CM, Moss TH, Stevens DL, St Clair D, Mizuno T, Zhang WW, Mykkanen K, Wahlstrom J, Andersen O, Kalimo H, Viitanen M, Kalaria RN. Hereditary multi-infarct dementia of the Swedish type is a novel disorder different from NOTCH3 causing CADASIL. *Brain* 2007; 130: 357-67.
7. Nakata-Kudo Y, Mizuno T, Yamada K, Shiga K, Yoshikawa K, Mori S, Nishimura T, Nakajima K, Nakagawa M. Microbleeds in Alzheimer disease are more related to cerebral amyloid angiopathy than cerebrovascular disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22: 8-14.
8. Tomimoto H, Ohtani R, Wakita H, Lin JX, Ihara M, Miki Y, Oshima F, Murata T, Ishibashi K, Suenaga T, Mizuno T. Small artery dementia in Japan: radiological differences between CADASIL, leukoariosis and Binswanger's disease. *Dementia Geriatr Cogn Disord* 2006; 21: 162-169.
9. Mizuno T, Shiga K, Nakata Y, Nagura J, Nakase T, Ueda Y, Takahashi Y, Urasaki K, Oyamada Y, Fushiki S, Nishikawa J, Yasuhara M, Nakajima K, Nakagawa M. Discrepancy between clinical and pathological diagnoses of CBD and PSP. *J Neurol* 2005; 252: 687-97.