

急性期ラクナ梗塞における凝血学的病態に関する検討

—— オザグレルナトリウム投与症例での検討 ——

小川大作 内海裕也 春川 肇
関根成郎 林 徹

東京医科大学内科学第三講座
(指導: 林 徹主任教授)

【要旨】 急性期ラクナ梗塞における凝血学的病態を明らかにする目的で、オザグレルナトリウム投与症例で凝血学的分子マーカーの測定を行い、検討を試みた。**【対象と方法】** 発症後 48 時間以内の急性期ラクナ梗塞 13 例を対象とした。オザグレルナトリウム投与前後で経時的に National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)、トロンボキサン B₂ (TXB₂)、 β -トロンボグロブリン (β -TG)、血小板第 4 因子 (PF4)、トロンビン-アンチトロンビン III 複合体 (TAT) の測定を行い、慢性期ラクナ梗塞 13 例との間で比較検討をした。**【結果】** 急性期ラクナ梗塞では慢性期群に対して入院時は PF4 が、第 2 日目以降は PF4 と β -TG が有意に高値を示し、血小板活性化所見を認めた。NIHSS は 8 日目以降に有意な改善を示したが、その際 TXB₂、 β -TG、PF4、TAT の有意な経時的変動は認められなかった。**【考察】** 急性期ラクナ梗塞において血小板活性化所見を認めたが、神経学的重症度の改善を直接的に反映していなかった。血小板活性化所見の機序として、虚血領域での二次的活性化よりも、全身のアテローム硬化性病変における血栓準備状態をより反映している可能性が示唆された。

はじめに

ラクナ梗塞とは、大脳深部および脳幹にみられる単一の深部穿通枝の閉塞による小梗塞と定義され、1990 年に National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) がまとめた脳血管障害の分類第 III 版において、脳梗塞の一臨床病型として独立してあつかわれている¹⁾。ラクナ梗塞の発症頻度については、久山町研究での第 1 集団の追跡結果によると、全脳卒中に占める割合は 45% であり、欧米の頻度に比較して 2 倍以上高いと報告されている²⁾。発症機序に関しては議論も多く、血栓性、塞栓性、血行力学的機序のいずれの可能性も有すると考えられており³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾、その病態についてはいまだ不明な点も多い。特に凝血学的病態

については、血小板活性化や凝固亢進がみられ、病態を反映しているとする報告⁷⁾⁸⁾ や、逆にラクナ梗塞では凝血学的活性化の所見は乏しいとする報告⁹⁾¹⁰⁾ もあり、一定した見解は得られていない。ラクナ梗塞の特徴として、予後は比較的良好とされている一方で、その約 80% が発症から数時間～数日間にわたり進行性の経過をとることが報告されており¹¹⁾、進行予防を含めて急性期治療の重要性は高いと考えられている。ラクナ梗塞の急性期治療については、脳保護療法、抗脳浮腫療法、抗血小板療法があげられ、抗血小板薬としてはトロンボキサン A₂ (TXA₂) 合成酵素の選択的阻害薬であるオザグレルナトリウムが Randomized controlled trial (RCT) により有効性が検証されている¹²⁾。今回、ラクナ梗塞における凝血学的病態、特に

2002 年 12 月 19 日受付、2003 年 2 月 26 日受理

キーワード: ラクナ梗塞、オザグレルナトリウム、 β -トロンボグロブリン、血小板第 4 因子、トロンボキサン B₂
(別刷請求先: 〒160-8402 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学内科学第三講座 小川大作)

神経学的重症度や治療効果との関連について明らかにする目的で、オザグレルナトリウム投与前後で凝血学的分子マーカーの測定を行い、検討を行った。

対象と方法

1. 対象

2001年10月から2002年10月までの間に、発症後48時間以内に東京医科大学病院神経内科を受診し、臨床症状、頭部CT・MRI検査から脳梗塞と診断された症例のうち、NINDSの分類¹⁾に基づきラクナ梗塞とされた13例(男性8例、女性5例、平均年齢±標準偏差: 64.0±11.7歳)を対象とした。以前より抗血小板療法や抗凝固療法が施行されている例は除外した。また、出血性素因や出血傾向のあるもの、重篤な心疾患、腎疾患、肝疾患などの合併症を有するものは対象より除外した。全例において発症前1年以内に血管障害の既往はなく、先天的な凝血学的異常を有する家族歴もみられなかった。対象となった13例の梗塞部位は、放線冠7例、内包4例、視床1例、橋1例であった。MRAも同時に施行されたが、主幹動脈には明らかな狭窄性病変は認められなかった。背景因子としては、10例が高血圧症を有し、3例に高脂血症と糖尿病がみられた。また5例に喫煙歴があった(Table 1)。

2. 方法

入院後、出来る限り早期よりオザグレルナトリウムの投与を開始することとし、一回80mgを電解質液に

溶解し、2時間かけて一日朝・夕2回、持続静注した。投与期間は原則14日間とし、必要に応じて低分子デキストランやグリセロール製剤の併用を行った。投与開始時点ではオザグレルナトリウム以外の抗血小板薬や抗凝固薬、エダラボンの併用は行わないこととしたが、経過中に担当医が併用や切り替えが必要と判断した場合は可能とした。また、オザグレルナトリウムによると判断される副作用(出血、皮疹、ショック等)が認められた場合は投薬中止とした。測定項目は、神経学的重症度についてNIHSS¹³⁾を用い、神経内科専門医が再現性に留意し評価した。凝血学的分子マーカーについては、血小板活性化の指標としてTXB₂、 β -TG、PF4を、凝固亢進の指標としてTATを測定した。採血は、熟練した医師一人があたり、オザグレルナトリウム投与30分前に、肘静脈より20ゲージ針を用いて、できるだけ血管壁を損傷しないように注意深く行った。採血施行時には持続点滴は施行しておらず、各測定は同一条件下で行った。TXB₂についてはEDTA-2Na、インドメタシン、トラジロール入り容器に直ちに移し替え、冷却遠心後にradio immunoassay PEG法にて測定を、 β -TG、PF4についてはテオフィリン、アデノシン、ジピリダモール、クエン酸ナトリウム、クエン酸入り容器に移しかえ、冷却遠心後にenzyme immunoassay法にて測定した。TATについては3.8%クエン酸ナトリウム入り容器に移しかえ、血漿分離後にenzyme immunoassay法にて測定した。測定はオザグレルナトリウム投与前、投与2日目、8日目、投与後15日目に行い、NIHSSについては30日目にも評価した。 β -TG、PF4、TATについては、年齢を一致させた慢性期ラクナ梗塞13例(男性7例、女性6例、平均年齢±標準偏差: 63.4±8.9歳)を対照として用い、比較検討をした。対照とした慢性期例の梗塞部位は放線冠9例、内包2例、橋2例で、発症から1年以上経過していた。背景因子としては、8例に高血圧症、2例に糖尿病、5例に高脂血症がみられた。また9例で過去にアスピリンやチクロピジンの投薬歴があったが、本人の希望や副作用の出現にて検査施行前には中止していた。

3. 統計学的解析

急性期ラクナ梗塞群と対照群の比較にはMann-Whitney U検定、急性期ラクナ梗塞群の経時的変化の検討にはWilcoxon signed rank sum検定を用いた。解析にはStat View[®] 5.0 (SASInstitute Inc.)を使用した。

Table 1 Group of lacunar infarction in acute stage

No.	previous disease	T-CHO (mg/dl)	TG (mg/dl)	glucose (mg/dl)	HbA1C (%)
1	60 F HT	215	90	95	5.2
2	77 M HT, AP	205	97	92	5.9
3	67 M HT, DM	277	180	144	6.2
4	62 M HT, HL	255	122	128	5.4
5	83 F HT	214	85	82	5.6
6	57 M (—)	184	125	84	4.9
7	50 M HT	187	128	90	7.1
8	59 F HT, DM	240	215	181	8.9
9	73 F HT	236	155	92	5.2
10	40 M DM	189	125	200	7.1
11	61 M HT	184	103	88	5.7
12	68 F CI	206	61	98	5.1
13	79 M (—)	199	120	178	5.5

HT: hypertension AP: angina pectoris DM: diabetes mellitus HL: hyperlipidemia CI: cerebral infarction

し、 $p < 0.05$ を有意と判定した。本検討に際し、急性期ラクナ梗塞群と対照とした慢性期梗塞群の全例に対して、検査施行前に本検討についての十分な説明を行い、同意を得た。

結 果

1. 重症度の経時的変動

有害事象に関連したオザグレルナトリウム投与中止例は認められなかったが、1例が投与開始後も神経症状の増悪を呈し、投与3日目より抗トロンビン薬であるアルガトロバンと脳保護薬であるエダラポン（フリーラジカルスカベンジャー）の併用に切り替えた。NIHSSはオザグレルナトリウムからの切り替え例で投与2日目に上昇（6→10）していたが、全体としては投与8日目、15・30日目の評価でいずれも有意な改善を示した（Fig. 1）。

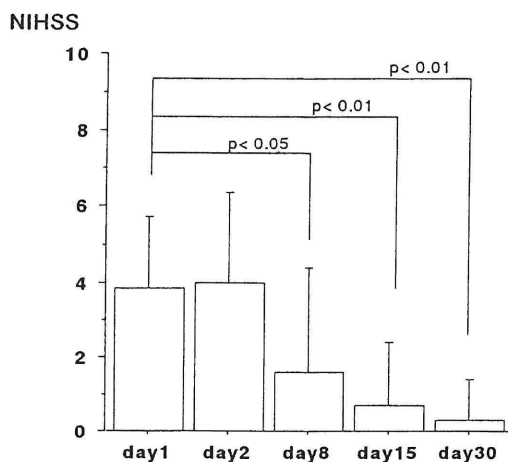


Fig. 1 The time-course of changes in the levels of National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

2. 凝血学的分子マーカーの経時的変動

入院時、 β -TG と PF4 の測定値の平均は、エスアールエル社より報告された健常成人の基準値に対して上昇していたが、TXB₂ と TAT の測定値の平均は基準範囲内であった（Table 2）。入院時の評価に対し、NIHSS では投与8日目以降の評価で有意な改善が認められたが、TXB₂、 β -TG、PF4、TAT の有意な変動は認められなかった。TXB₂ については、オザグレルナトリウム 14 日間投与例に限った評価でも有意な低下はみられなかった（Fig. 2）。オザグレルナトリウムからの切り替え例では、TXB₂ が入院時 9.9 pg/ml から、投与2日目 17 pg/ml と 1.7 倍の上昇を示した。しかしながら、 β -TG、PF4、TAT の上昇は認められなかった。

3. 慢性期ラクナ梗塞との比較

入院時の β -TG、PF4、TAT の測定値は、慢性期ラクナ梗塞群に対して PF4 のみが有意に上昇していた（ $p < 0.05$ ）。第2日目以降の評価では PF4 と共に β -TG

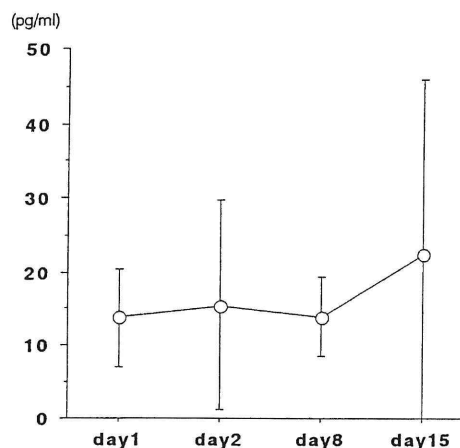


Fig. 2 The time-course of changes in the levels of thromboxane B2 (TXB2)

Table. 2 Coagulation markers in patients with lacunar infarction

	normal range	group of lacunar infarction in acute stage (n=13)				chronic stage (n=13)
		day 1	day 2	day 8	day 15	
β -TG [ng/ml]	≤ 50	71.7±51.0	77.5±43.2*	99.7±43.9**	96.8±49.4**	41.5±13.4
PF4 [ng/ml]	≤ 20	31.3±29.2*	38.5±25.3**	48.3±25.4**	45.8±28.8**	9.0±5.2
TAT [ng/ml]	≤ 3.0	2.4±2.3	2.2±1.8	1.3±0.5	1.2±0.5	1.6±0.6

* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ (Mann-Whitney U test)

average±standard deviation

the reference values were computed by SRL, Inc. using samples obtained from normal adults.

day 1: the time of admission and the administration of sodium ozagrel

average±standard deviation

が有意な上昇を示し、第15日目の評価でも上昇していた ($p < 0.01$)。TAT については、急性期と慢性期群との間に有意差は認められなかった (Table 2)。

考 察

ラクナ梗塞の発症機序については、これまで穿通枝の閉塞機序を病理学的に検討した報告が少ないこともあり、意見の一致を見ていない。機序として、穿通枝の血管病変 (small vessel disease)³⁴⁾、主幹動脈のアテローム硬化性病変による穿通動脈入口部での閉塞 (branch atheromatous disease)¹⁴⁾、頸動脈や心からの微小栓子による塞栓⁵⁶⁾などが挙げられるが、現在のところ穿通枝の血管病変が主要な機序と考えられている。穿通枝自体の血管病変としては、直径 200 μm 以下の穿通枝末梢にみられる血管病変で、高血圧との関連が深い lipohyalinosis と、直径 400~900 μm の穿通枝近位部にみられるアテローム硬化性変化をさす microatheroma がある。lipohyalinosis は、高血圧などによって生じた内皮細胞障害に起因した動脈壊死であるとされ、多くは 5 mm 以下の小梗塞を生じ、臨床的に無症候性脳梗塞の原因として重要となる。Microatheroma は、穿通枝近位部が病変の首座となるため、10~20 mm 程度の比較的大型の梗塞となることが多く、病理学的に確認された症候性ラクナ梗塞の発症機序として最も頻度が高いとされている³⁴⁾。本検討において対象となった急性期ラクナ梗塞の発症機序について特定することは困難であるが、MRA にて主幹動脈に明らかな狭窄性病変が認められなかったことや、不整脈を含む明らかな心疾患がみられないことなどから、穿通枝自体の血管病変に起因した機序が多く含まれていると推測された。

脳梗塞急性期における凝血学的病態は、病型により異なるとされている。アテローム血栓性脳梗塞は、血小板主体の血栓 (platelet rich thrombi) に起因した血小板依存性疾患病態と考えられており、血小板活性化所見を認める¹⁵⁾。よって、血小板放出反応の指標となる $\beta\text{-TG}$ 、PF4 は高値を示す。また、血小板活性化・凝集の過程において血管内皮で外因系凝固に由来するトロンビンが活性化されることなどから、軽度から中等度の凝固・線溶活性化も認められる⁹⁾¹⁰⁾。特に進行性脳梗塞では、凝固・線溶活性化が高いとされている¹⁰⁾。心原性脳塞栓症は、フィブリン主体の血栓 (fibrin rich thrombi) によって生じ、急性期には著明な凝固・線溶活性の亢進が起きる¹⁰⁾¹⁶⁾。これまでの報告で

は、TAT は急性期に最も高値を示し、線溶活性化の指標となるフィブリンモノマーや D-ダイマーは亜急性期に最も高値となる。また、急性期には血小板活性化も著明で、血小板寿命の短縮を伴うとされている¹⁷⁾。ラクナ梗塞では血小板や凝固・線溶の活性化は少ないとする報告⁹⁾¹⁰⁾ や、逆に急性期に血小板活性化所見を認めるとする報告⁷⁾⁸⁾ もあり、一定していない。本検討では、慢性期群に対して入院時に PF4 が、そして第2日目以降の評価で $\beta\text{-TG}$ 、PF4 の有意な上昇が認められ、血小板活性化の所見が示された。しかしながら、同様に血小板活性化の指標となる TXB_2 は基準範囲内であった。また、TAT の明らかな上昇は認められなかったことから、凝固活性化の所見は確認できなかった。Oishi ら⁷⁾ は急性期ラクナ梗塞 10 例 (平均年齢 63.5 \pm 5.5 歳) の検討で、 TXB_2 、 $\beta\text{-TG}$ 、PF4、TAT の測定値が各々 38.7 \pm 8.1 pg/ml、106.3 \pm 20.1 ng/ml、40.2 \pm 8.5 ng/ml、3.4 \pm 2.1 ng/ml であったと報告している。また岩本ら¹⁸⁾ による急性期ラクナ梗塞 16 例の検討では、肘静脈より採取した $\beta\text{-TG}$ の測定値は 60.1 \pm 28.9 ng/ml であったとしている。本検討における入院時の測定値は、岩本らの報告とは比較的近い値であったが、Oishi らの報告より低く、特に TXB_2 で顕著であった。Oishi らの症例に糖尿病や高脂血症の合併が多いことから、我々の症例と比較して、アテローム硬化性病変の関与が強いことに起因していると推測された。本検討における TXB_2 と $\beta\text{-TG}$ 、PF4 との解離については不明であるが、 TXA_2 の主要代謝産物である TXB_2 は、不安定で測定値にバラツキが生じることが知られており、測定過程における問題が示唆された。今回、急性期ラクナ梗塞に投与したオザグレルナトリウムは、アラキドン酸カスケードにおけるトロンボキサン A_2 合成酵素の選択的な阻害薬であり、強力な血小板凝集作用と血管収縮作用を有する TXA_2 の産生を抑制する一方、これと相反する作用を有するプロスタサイクリン (PGI₂) の産生亢進を促す作用を併せ持つ¹⁹⁾²⁰⁾。梗塞巣周囲のペナンブラ領域では、二次的な血小板活性化が惹起され、微小循環障害や再梗塞、脳浮腫をきたす一因とされている。オザグレルナトリウムは、このペナンブラ領域における血小板活性化を抑制することにより、神経症状の改善に効果を示すとされている。本邦でおこなわれたプラセボを対照とした RCT の結果では、運動麻痺を有するラクナ梗塞に特に有効性が高いとされている¹²⁾。オザグレルナトリウム投与による凝血学的動態に関する報告は少ないが、 $\beta\text{-TG}$ 、

PF4、TXB₂などの血小板活性化のマーカーを減少させることが報告されており⁷⁾、また凝固・線溶への影響は少ないとされている²⁰⁾。本検討における結果では、オザグレルナトリウム投与により13例中12例で有意なNIHSSの改善を認めた。しかしながら、TXB₂や慢性期群に対して上昇を示したβ-TG、PF4の有意な変動は認められなかった。また進行性の経過を示した1例については、TXB₂の上昇は認められたもののβ-TG、PF4、TATの上昇はみられず、これらの分子マーカーの変動が神経学的重症度を直接的に反映していなかった。測定された血小板活性化所見には、虚血領域における活性化のみならず、全身のアテローム硬化性病変に起因した血栓準備状態などの複合的な要因が含まれている。この結果は、本検討で示された血小板活性化が、虚血領域における二次的活性化よりも梗塞領域や全身のアテローム硬化性病変における血栓準備状態をより反映している可能性を示唆していた。オザグレルナトリウムは血小板活性化の過程の一部を阻害するだけなので、さまざまな過程にある血栓準備状態のすべては抑制できないと考えられる。そのため、オザグレルナトリウム投与後も、β-TG、PF4の変動がみられなかったのではないかと思われた。今後、これらの血小板活性化所見がいつまで持続をするのか、更なる検討が必要と思われた。

ラクナ梗塞の発症機序は多様であるが、臨床的に区別することは困難である。しかしながら、本検討から、凝血学的病態の詳細な検討が、機序を解明する一因となる可能性があることが示唆された。

結 語

1. 急性期ラクナ梗塞における凝血学的病態について検討を行い、血小板活性化所見を認めた。
2. 本検討において認められた血小板活性化は、TXA₂合成酵素の選択的阻害薬であるオザグレルナトリウムの投与でも低下はみられず、神経学的重症度の改善を直接的に反映していなかった。
3. 急性期ラクナ梗塞における血小板活性化の機序として、虚血領域における二次的活性化よりも、梗塞領域や全身のアテローム硬化性病変における血栓準備状態をより反映している可能性が示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御高閲を賜りました林徹教授に深甚なる謝意を表します。また本研究にあ

たり、終始直接御指導、御教授いただきました内海裕也講師を始めとした神経内科の諸先生方に深く感謝いたします。

文 献

- 1) National Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad hoc Committee: Classification of cerebrovascular disease III. *Stroke* **21**: 637-676, 1990
- 2) 藤島正敏: 日本人の脳血管障害。日内会誌 **85**: 1407-1418, 1996
- 3) Fisher CM: Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* **32**: 871-876, 1982
- 4) Fisher CM: Lacunar strokes and infarcts-A review. *Cerebrovasc Dis* **1**: 311-320, 1991
- 5) Ghika J, Bogousslavsky J, Regli F: Infarcts in the territory of the deep perforators from the carotid system. *Neurology* **39**: 507-512, 1989
- 6) Horowitz DR, Tuhim S, Weinberger JM, Rudolph SH: Mechanisms in lacunar infarction. *Stroke* **23**: 325-327, 1992
- 7) Oishi M, Mochizuki Y, Hara M, Yoshihashi H, Takasu T: Effects of sodium ozagrel on hemostatic markers and cerebral blood flow in lacunar infarction. *Clin Neuropharmacol* **19**: 526-531, 1996
- 8) Kozuka K, Kohriyama T, Nomura E, Ikeda J, Kajikawa H, Nakamura S: Endothelial markers and adhesion molecules in acute ischemic stroke—sequential change and differences in stroke subtype. *Atherosclerosis* **161**: 161-168, 2002
- 9) Takano K, Yamaguchi T, Uchida K: Markers of a hypercoagulable state following acute ischemic stroke. *Stroke* **23**: 194-198, 1992.
- 10) Uchiyama S, Yamazaki M, Hara Y, Iwata M: Alterations of platelet, coagulation, and fibrinolysis markers in patients with acute ischemic stroke. *Semin Thromb Hemost* **23**: 535-541, 1997
- 11) 早川功: Lacunar strokeの臨床的研究。脳卒中 **9**: 147-155, 1987
- 12) 大友英一、沓沢尚之、小暮久也: 脳血栓症急性期におけるOKY-046の臨床的有用性—プラセボを対照として多施設二重盲検試験—。臨床医薬 **7**: 353-388, 1991
- 13) Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J: Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* **25**: 2220-2226, 1994
- 14) Caplan LR: Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. *Neurology* **39**: 1246-1250, 1989
- 15) 内山真一郎、山崎昌子: 血小板活性化。山口武典、内山真一郎、松本昌泰・他(編): 脳卒中学、pp 172-182、医学書院、1998
- 16) 高野健太郎: 凝固・線溶活性化。山口武典、内山真一郎、松本昌泰・他(編): 脳卒中学、pp 183-190、

- 医学書院、1998
- 17) 内山真一郎：血小板活性化と血液凝固学的異常。神経内科 **52**：10-17, 2000
- 18) 岩本俊彦、久保秀樹、高崎 優：脳循環における血小板活性化の臨床的研究。虚血性脳血管障害各サブタイプおよびピンスワンガー病の比較。臨床神経 **34**：793-798, 1994
- 19) Hiraku S, Taniguchi K, Wakitani K, Omawari N, Kira H, Miyamoto T, Okegawa T, Kawasaki A, Ujiie A: Pharmacological studies on the TXA₂ synthetase inhibitor (E)-3-[p-(1H-imidazol-1-ylmethyl) phenyl]-2-propenoic acid (OKY-046). Jpn J Pharmacol **41**：393-401, 1986
- 20) 高野健太郎、井林雪郎、佐渡島省三、朔 義亮、飯野耕三、藤島正敏：脳血栓症急性期におけるオザグレルナトリウムの凝固・線溶系に及ぼす影響。Gerontology New Horizon **9**：129-138, 1996

Study on the blood coagulation status in an acute stage lacunar infarction : an evaluation of cases treated with ozagrel sodium

Daisaku OGAWA, Hiroya UTSUMI, Hajime HARUKAWA,
Shigeo SEKINE, Tohru HAYASHI

The Third Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University

Abstract

To elucidate the blood coagulation status in an acute stage lacunar infarction, the molecular markers related to blood coagulation were measured in patients who had been treated with ozagrel sodium. Thirteen patients who experienced the acute stage of a lacunar infarction within the previous 48 hours were examined. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Thromboxane B₂ (TXB₂), (-thromboglobulin (β -TG), Platelet-activating factor IV (PF4), and Thrombin-antithrombin III complex (TAT) were sequentially measured before and after ozagrel sodium treatment; and the results were compared against those of 13 patients in the chronic stage of a lacunar infarction. Patients at the acute stage (in comparison with those in the chronic stage) showed significant increases in the PF4 level upon hospital admission and in the PF4 and β -TG levels on the 2nd and succeeding days, indicating blood platelet activation. On the 8th day and thereafter, a significant improvement was noted in the NIHSS level but no significant sequential changes were noted in the TXB₂, (-TG, PF4, and TAT levels. The acute stage of a lacunar infarction was associated with platelet activation but the findings failed to reflect directly easing of the neurological severity. It was suggested that in the process of blood platelet activation, the changes reflect a state preliminary to thrombus formation in systemic atherosclerotic lesions more faithfully than secondary platelet activation that occurs in the ischemic region.

<Key words> Lacunar infarction, Sodium ozagrel, β -thromboglobulin, Platelet-activating factor IV, Thromboxane B₂
