

1

アテローム血栓症の病態と抗血栓療法

Summary

- アテローム血栓症は、破綻したプラークに血小板血栓が形成され、その場で血管を閉塞したり遊離して末梢の脳血管を閉塞したりする。いったん発症してからも急性期には、血栓の増大や血小板血栓の遊離が繰り返されるため、脳梗塞の増悪・再発のリスクが高い。
- したがってアテローム血栓症急性期には抗血小板薬の2剤併用療法 (dual antiplatelet therapy: DAPT) が推奨される。DAPTは長期化すると出血のリスクが高くなるため、急性期の3週間程度の処方が好ましく、その後は単剤で治療する。
- アテローム血栓症は頭蓋内・外の主幹動脈に好発するが、穿通枝が主幹動脈から分岐する部位で血管を閉塞すると穿通枝に沿った分枝アテローム病 (branch atheromatous disease: BAD) となる。高血圧による古典的ラクナ梗塞と異なり進行性であるため、発症直後から積極的な抗血栓療法が必要であるが、初期にはこの2つの鑑別は困難な場合が多い。

1 抗血栓療法からみたアテローム血栓症の病態

1) プラークの形成と破綻

アテローム血栓症では、プラークの破綻によって血栓が形成される

図1. 破綻しやすいプラークは、脂質成分に富む、壊死成分が多い、新

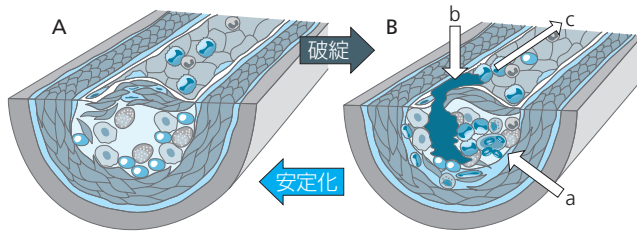


図1 アテローム血栓症の発症機序

- A. 脆弱なプラーク (vulnerable plaque) が破綻する。
 B. プラーク内出血により内皮下結合織が露出する (a) と、血小板血栓が形成される (b)。形成された血栓は、遊離して末梢の血管に動脈原性塞栓症を形成する (c)。

生血管に富むなどの特徴がある。プラーク内に出血するとプラークの破綻が起こり、血管内腔側の内膜に亀裂が生じることで内膜下の結合織が露出し、そこに血小板血栓が形成される。血小板血栓は一塊となって遊離して末梢の血管に動脈原性塞栓症 (artery-to-artery embolism) を引き起こす。

内皮の破綻したプラーク表面は、当初血小板によって覆われているが、次第に周囲から再内皮化が起き再び内皮細胞に覆われるようになり血栓形成はいったん収束する。ここで治療介入によってプラークが安定しないと、再びプラークが破綻することとなる。

したがってアテローム血栓症急性期には、強力な抗血小板薬を併用することで血栓の再発・増悪を予防することが必要である。同時にスタチンによる脂質の改善やアテローム血栓症のリスク因子を早期からコントロールすることが重要である。

2) 局所脳血流低下と神経細胞障害

脳血流量が 30 mL/100 g/min 以下に低下すると、ニューロンにおけるミトコンドリアでの酸化的リン酸化がまず傷害され、嫌氣的解糖が亢進する (図2¹⁾)。その結果、細胞外への乳酸の排出が増加し、脳組織の pH が低下する。さらに血流低下が進行すると細胞内 ATP が減少する。このように、ニューロンは脳血流低下、低酸素血症に対して脆弱であり、かつミトコンドリアからの多量の活性酸素種 (reactive oxygen spe-

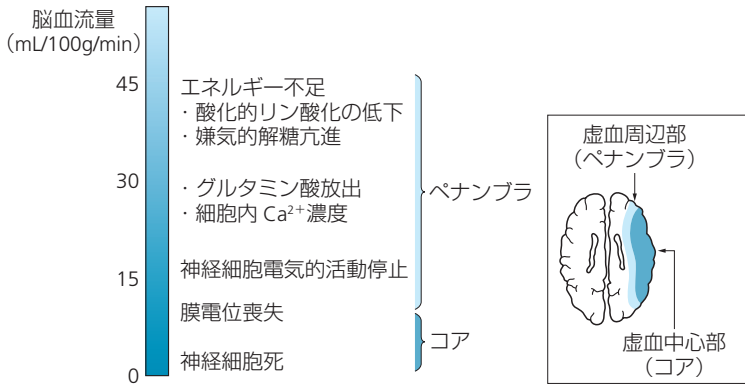


図2 血流の低下と組織傷害

虚血中心部は急速に不可逆的な損傷に陥るが、ペナンブラでは、しばらく可逆的な傷害が続く。(Astrup J, et al. Stroke. 1981; 12: 723-5¹⁾より改変)

cies: ROS) の産生に曝露されやすい。

さらに血流量が 20 mL/100 g/min 以下に低下すると、ニューロンは細胞膜電位を保つ $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ を正常に維持できなくなり、徐々に脱分極、異常なグルタミン酸放出をきたす。この血流量が臨床的に虚血症状をきたすレベルである。グルタミン酸は過剰に放出されると周囲のニューロンを傷害し【興奮性毒性 (excitotoxicity)】さらに脳機能障害が進行する。また傷害されたニューロンでは細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇し、細胞内の傷害も進行する。

やがて脳血流量が 15 mL/100 g/min を下回るとニューロンは電氣的活動を停止し、さらに虚血性脱分極から膜電位が消失し、細胞死へと至る。

脳虚血による脳組織への傷害性は、虚血の程度と同時に虚血時間の長さによっても影響が決まってくる。つまり軽度な虚血であっても長時間に及ぶことで不可逆的な傷害となる一方で、高度な虚血ではより短時間で梗塞となる。いずれにしろ時間とともに傷害は進むため、脳虚血超急性期では血流再開を急ぐ必要がある。血栓溶解療法では発症後 4.5 時間までに効果が認められており、血管内血栓回収療法でも発症からカテーテル穿刺までの時間が 6 時間を超えると効果が消失する (図 3^{2,3)}。こうした発症から有効な治療までの時間は治療可能時間 (therapeutic time

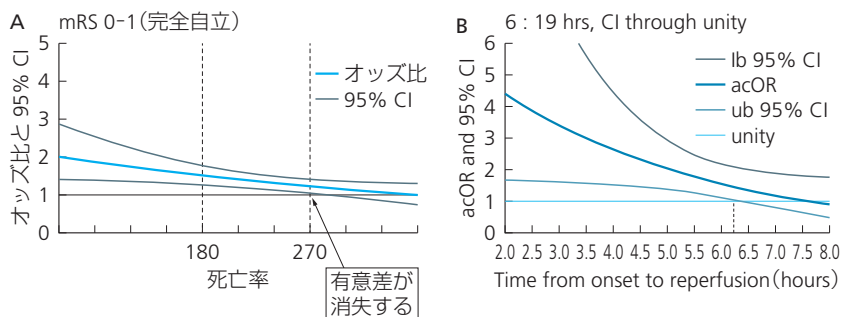


図3 血栓溶解療法 (A) では4.5時間を超えると、血管内血栓回収療法 (B) では6.2時間を超えると、効果の有意差が消失する。(文献2, 3より改変)

window) と呼ばれる。

3) 虚血中心部 (コア) と虚血周辺部 (ペナンブラ)

虚血巣の重症化を考慮するうえで重要なものは、上記の虚血の程度、時間に加え、空間的な血流低下の広がり性を考慮する必要がある。すなわち、虚血巣は空間的に均質ではなく、一部分、特に虚血中心部 (コア) では血流低下が高度で急激に不可逆的な組織障害に陥るが、他の部分では血流低下がそれほど高度ではなく、血流の早期再開により救い得る salvageable な領域であり、虚血周辺部 (ペナンブラ) と呼ばれる (図2)。

一般に虚血中心部に比較して虚血周辺部が十分大きい場合には、血栓溶解療法や血管内血栓回収療法の効果が高いため、この2つを簡便に評価する方法が検討されている。その一つが、虚血中心部をMRI拡散強調画像にて描出し、虚血周辺部を血流低下部位として還流画像にて描出する方法である (図4⁴⁾。この2つの領域の差 (diffusion/perfusion mismatch) が大きいほど血流再開の治療効果が高いと考えられる。

4) 微小循環障害と再灌流傷害

主幹動脈にできた血小板血栓が動脈原性塞栓症により末梢を閉塞すると、やがてうっ滞した血液はフィブリンによる二次血栓を生じ線溶系による再開通は困難となる (図5A)。また主幹動脈が閉塞すると、虚血周辺部のペナンブラ領域では側副血行路により低下した血流を維持しようとする

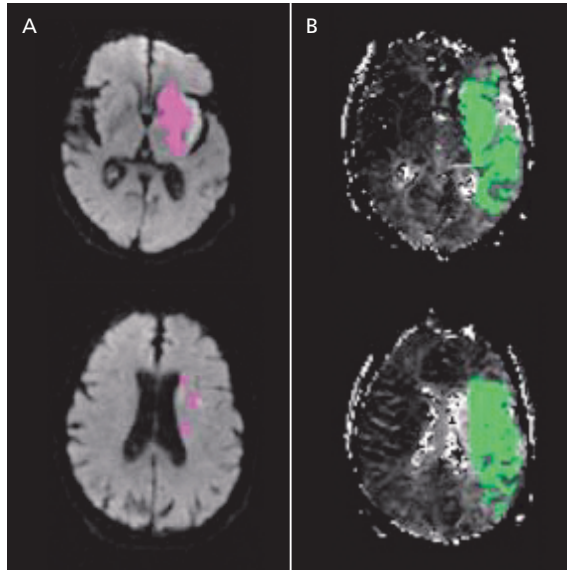


図4 Diffusion/perfusion mismatch の症例

拡散強調画像 (A) にて描出される虚血中心部 (コア) に比較して広範な血流低下領域 (虚血周辺部: ペナンプラ) (B) を認め、血流再開による治療効果が期待される。(Straka M, et al. JMRL. 2010; 32: 1024-37⁴⁾より改変)

るが、血流のうっ滞により二次血栓ができやすくなる **図5B**。このように微小循環やペナンプラの循環に対して二次血栓は循環障害の増悪を助長する。

中枢側の血管が再開通しても末梢側の循環不全のため血流が回復しない現症を no-reflow 現象といい、冠循環について報告され、脳循環でも脳梗塞の病態として重要であることがわかっている。その機序としては、再開通した血栓が末梢で再度閉塞する機序のほか、微小循環障害が原因と考えられる。

微小循環障害の機序としては、①二次血栓による微小血管閉塞、②血小板の活性化、TXA₂などのメディエータの放出、③白血球の微小血管閉塞 plugging や虚血後の炎症、④細動脈、毛細血管前動脈の収縮 (周皮細胞の関与の可能性も)、⑤微小血管内皮の膨化、など微小血管の血管内、血管壁、脳実質にわたる病態が複雑に関与する。