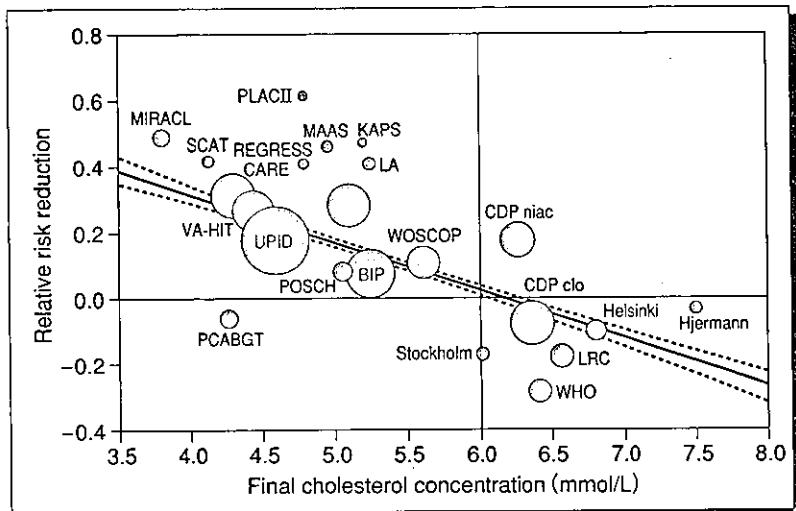


図9 脂質低下療法における治療後のコレステロール値と脳卒中の相対リスク低下との関連



(文献62より引用)

有する患者に対するスタチンの脳卒中の予防効果はある程度は示されたが、評価は確立していないと思われる。

わが国において、60歳以上の高TC血症患者を対象としたPATE (Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly)において、プラバスタチン5mg (低用量)と10~20mg (標準用量)の効果が検討されたが、血管イベント全体の発生率は低用量群に比して標準用量群で有意に低かったものの、脳梗塞の発生率は両群で有意差を認めなかった<sup>67)</sup>。また、高TC血症の男性を対象としたKLISでは、スタチンは脳梗塞の発症の相対危険度を22%と有意ではなかったが低減させた。さらに、高脂血症患者を対象としたコホート研究 (J-LIT) では、高TC血症患者に対してスタチン療法で血清脂質を管理することにより、脳血管疾患の発症が抑制される可能性が示された<sup>68)</sup>。このようにわが国においても、高TC患者に対してスタチン療法は脳血管疾患の予防に有効である可能性が示されている。

これに対して、脳血管疾患の既往のある患者において、脳卒中の再発予防を主な目的としてスタチンの有効性を検証した大規模臨床試験の結果はいまだない。ただ、HPS (Heart Protection Study) のサブ解析において、脳血管疾患の既往を有する患者においてスタチンは心血管疾患の発症を有意

に抑制するが、脳卒中の再発は有意には抑制しなかったと報告されている<sup>69)</sup>。現在、スタチンの脳卒中に対する再発予防効果を検証する目的で、欧米ではSPARCLが進行中であり、わが国においても「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬HMG-CoA還元酵素阻害剤の予防効果に関する研究 (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke ; J-STARS, 主任研究者：松本昌泰)」が実施されており、その成果が期待されている。

個々の高脂血症患者のリスクは、危険因子がいくつあるかによって異なる。日本動脈硬化学会による動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版では患者を冠動脈疾患の有無および冠危険因子の数によりカテゴリーに分けて治療目標値を設定した(表4)<sup>70)</sup>。このガイドラインでは、脳梗塞の合併は、閉塞性動脈硬化症の合併と同じく、カテゴリーB4扱いとされている。カテゴリーB4は冠動脈疾患を有さず、高LDL血症(高TC血症)以外の危険因子を4つ以上有する群で、より厳密な脂質管理が要求されている。動脈硬化性疾患に対しては加齢自体が強いリスクであるので、高コレステロールのリスクの重みは加齢とともに低下する。しかし、動脈硬化性疾患の絶対数は加齢とともに増加するため、高コレステロールに対する治療により恩恵を受ける人は高齢者で多くなることになり、高齢者においても脂質管理は重要と考え

表4 動脈硬化性疾患診療ガイドライン

患者カテゴリー			脂質管理目標値(mg/dL)				その他の危険因子の管理		
	冠動脈疾患*	他の主要冠危険因子**	TC	LDL-C	HDL-C	TG	高血圧	糖尿病	喫煙
A	なし	0	<240	<160	≥40	<150	高血圧学会の ガイドラインによる	糖尿病学会の ガイドラインによる	禁煙
B1		1	<220	<140					
B2		2							
B3		3	<200	<120					
B4		4以上							
C	あり		<180	<100					

TC：総コレステロール、LDL-C：LDLコレステロール、HDL-C：HDLコレステロール、TG：トリグリセリド  
 \*冠動脈疾患とは、確定診断された心筋梗塞、狭心症とする。  
 \*\*LDL-C以外の主要冠危険因子  
 加齢（男性≥45歳、女性≥55歳）、高血圧、糖尿病、喫煙、冠動脈疾患の家族歴、低HDL-C血症（<40 mg/dL）  
 ・原則としてLDL-C値で評価し、TC値は参考値とする。  
 ・脂質管理は先ずライフスタイルの改善から始める。  
 ・脳梗塞、閉塞性動脈硬化症の合併はB4扱いとする。  
 ・糖尿病があれば他に危険因子がなくともB3とする。  
 ・家族性高コレステロール血症は別に考慮する。

(文献71より引用)

られている。

謝辞

本稿で紹介した研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）および喫煙科学研究財団助成金の支援を受けて行われた。

文献

- 1) 脳卒中合同ガイドライン委員会：脳卒中治療ガイドライン2004. 2004.
- 2) 山口武典：わが国の脳卒中診療の現状と21世紀の展望. 脳卒中 2001 ; 23 : 261-268.
- 3) Kannel WB, et al : Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke. The Framingham study. JAMA 1981 ; 245 : 1225-1229.
- 4) PROGRESS Collaborative Group : 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.
- 5) Abbott RD, et al : Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program. JAMA 1987 ; 257 : 949-952.
- 6) Iso H, et al : 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.

- 7) Wolf PA, et al : Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke : the Framingham Study. Stroke 1991 ; 22 : 983-988.
- 8) Straus SE, et al : New evidence for stroke prevention : scientific review. JAMA 2002 ; 288 : 1388-1395.
- 9) Ross R : Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med 1999 ; 340 : 115-126.
- 10) Ridker PM, et al : C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000 ; 342 : 836-843.
- 11) Fujishima M, et al : Smoking as cardiovascular risk factor in low cholesterol population: the Hisayama Study. Clin Exp Hypertens A 1992 ; 14 : 99-108.
- 12) Moulin T, et al : Early CT signs in acute middle cerebral artery infarction: predictive value for subsequent infarct locations and outcome. Neurology 1996 ; 47 : 366-375.
- 13) Tomura N, et al : Early CT finding in cerebral infarction: obscuration of the lentiform nucleus. Radiology 1988 ; 168 : 463-467.
- 14) Wintermark M, et al : Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients. Stroke 2002 ; 33 : 2025-2031.
- 15) Naka H, et al : Frequency of asymptomatic microbleeds on T2\*-weighted MR images of patients with recurrent stroke : association with combination of stroke subtypes and

- leukoaraiosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004 ; 25 : 714-719.
- 16) 松本昌泰 : 頸蓋外閉塞性脳血管病変の現状—超音波エコー法による頸動脈病変の評価—, *Jpn J Neurosurg (Tokyo)* 2004 ; 13 : 20-26.
  - 17) 日本脳神経超音波学会頸動脈エコー検査ガイドライン作成委員会, 動脈硬化性疾患のスクリーニング法に関する研究班 : 頸動脈エコーによる動脈硬化性病変評価のガイドライン (案), *神経超音波医学* 2002 ; 15 : 20-33.
  - 18) Nagai Y, et al : The carotid artery as a noninvasive window for cardiovascular risk in apparently healthy individuals. *Ultrasound Med Biol* 2002 ; 28 : 1231-1238.
  - 19) Bots ML, et al : Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb* 1994 ; 14 : 1885-1891.
  - 20) MacMahon S, et al : Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis : results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. LIPID Trial Research Group. *Circulation* 1998 ; 97 : 1784-1790.
  - 21) Handa N, et al : Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 1990 ; 21 : 1567-1572.
  - 22) Handa N, et al : Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. Results of the Osaka Follow-up Study for Ultrasonographic Assessment of Carotid Atherosclerosis (the OSACA Study). *Stroke* 1995 ; 26 : 1781-1786.
  - 23) Yamagami H, et al : Higher levels of interleukin-6 are associated with lower echogenicity of carotid artery plaques. *Stroke* 2004 ; 35 : 677-681.
  - 24) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group : Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1581-1587.
  - 25) Chen ZM, et al : Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 40,000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 2000 ; 31 : 1240-1249.
  - 26) Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. *Cerebrovasc Dis* 2003 ; 15 : 222-229.
  - 27) Ronning OM, et al : The benefit of an acute stroke unit in patients with intracranial haemorrhage : a controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 ; 70 : 631-634.
  - 28) Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC) : Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 : CD000039.
  - 29) Adams HP Jr., et al : Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke : A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003 ; 34 : 1056-1083.
  - 30) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 : 高血圧治療ガイドライン2000年版. 日本高血圧学会, 東京, 2000.
  - 31) Schrader J, et al : The ACCESS Study : evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003 ; 34 : 1699-1703.
  - 32) Tanaka H, et al : Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke* 1982 ; 13 : 62-73.
  - 33) MacMahon S, et al : Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure : prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990 ; 335 : 765-774.
  - 34) Lawes CM, et al : Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens* 2003 ; 21 : 707-716.
  - 35) Lawes CM, et al : Blood pressure and stroke : an overview of published reviews. *Stroke* 2004 ; 35 : 1024-1033.
  - 36) Dahlof B, et al : Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002 ; 359 : 995-1003.
  - 37) Lithell H, et al : The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) : principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003 ; 21 : 875-886.
  - 38) Lewington S, et al : Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality : a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002 ; 360 : 1903-1913.
  - 39) Tzourio C, et al : Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003 ; 163 : 1069-1075.
  - 40) Fransen M, et al : Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on disability and dependency in 6105 patients with cerebrovascular disease: a randomized controlled trial. *Stroke* 2003 ; 34 : 2333-2338.
  - 41) Tzourio C, et al : Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology* 1999 ; 53 : 1948-1952.
  - 42) Forette F, et al : Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial.

- Lancet 1998; 352: 1347-1351.
- 43) Bosch J, et al : Use of ramipril in preventing stroke : double blind randomised trial. *BMJ* 2002 ; 324 : 699-702.
  - 44) Kario K, et al : Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001 ; 38 : 852-857.
  - 45) 松本昌泰 : 降圧療法の脳梗塞予防効果. *Brain Medical* 2003 ; 15 : 66-73.
  - 46) Elliott WJ : Circadian variation in the timing of stroke onset : a meta-analysis. *Stroke* 29 : 992-996, 1998.
  - 47) Kario K, et al : 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.
  - 48) 松本昌泰 : 脳血管障害予防に及ぼす早朝血圧管理の重要性. *今月の治療* 2003 ; 11 : 64-70.
  - 49) Kobayashi S, et al : Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke* 1997 ; 28 : 1932-1939.
  - 50) 松本昌泰 : 脳保護を視点とした高血圧臓器障害の予防・治療. *日本臨床* 2004 ; 62 : 142-152.
  - 51) 厚生省長寿科学総合研究班 : 老年者高血圧治療ガイドライン-2002年版-. *日老医誌* 2002 ; 39 : 322-351.
  - 52) Antiplatelet Trialists' Collaboration : Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I : Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994 ; 308 : 81-106.
  - 53) Antithrombotic Trialists' Collaboration : Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002 ; 324 : 71-86.
  - 54) Gotoh F, et al : Cilostazol Stroke Prevention Study : A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000 ; 9 : 147-157.
  - 55) Yamaguchi T, et al : Benefits and hazards in ischemic cerebrovascular disease. *脈管学* 1994 ; 34 : 279-285.
  - 56) Hart RG, Halperin JL : Atrial fibrillation and stroke : concepts and controversies. *Stroke* 2001 ; 32 : 803-808.
  - 57) Yamaguchi T : Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation : a multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolic Secondary Prevention Cooperative Study Group. *Stroke* 2000 ; 31 : 817-821.
  - 58) Yasaka M, 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* 2001 ; 40 : 1183-1188.
  - 59) 日本循環器学会 : 心房細動治療(薬物)ガイドライン. *Jpn Circ J* 2001 ; 65 Suppl V : 931-977.
  - 60) Murai A, et al : Lipoprotein abnormalities in the pathogenesis of cerebral infarction and transient ischemic attack. *Stroke* 1981 ; 12 : 167-172.
  - 61) Kagan A, et al : Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men. The Honolulu Heart Study. *Stroke* 1980 ; 11 : 14-21.
  - 62) Amarenco P, et al : Stroke prevention, blood cholesterol, and statins. *Lancet Neurol* 2004 ; 3 : 271-278.
  - 63) Crouse JR 3rd, et al : Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 1305-1310.
  - 64) Sever PS, 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 1149-1158.
  - 65) The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT) : Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. *JAMA* 2002 ; 288 : 2998-3007.
  - 66) Shepherd J, et al : Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 ; 360 : 1623-1630.
  - 67) Ito H, et al : A comparison of low versus standard dose pravastatin therapy for the prevention of cardiovascular events in the elderly : the pravastatin anti-atherosclerosis trial in the elderly (PATE). *J Atheroscler Thromb* 2001 ; 8 : 33-44.
  - 68) Matsuzawa Y, et al : Sustained reduction of serum cholesterol in low-dose 6-year simvastatin treatment with minimum side effects in 51,321 Japanese hypercholesterolemic patients. *Circ J* 2003 ; 67 : 287-294.
  - 69) Collins R, et al : Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004 ; 363 : 757-767.
  - 70) 藤島正敏 : 血管病としての脳梗塞. *血管医学* 2002 ; 3 : 233-236.
  - 71) 日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員会 : 動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年度版. 日本動脈硬化学会, 東京, 2002.

## 脳血管障害へのアプローチ

# B. 脳卒中予防としてのAII受容体拮抗薬の治療戦略の根拠は何か

### はじめに

高血圧が脳血管障害の最大の危険因子であることは Framingham 研究<sup>1)</sup>や久山町研究<sup>2)</sup>、大迫研究<sup>3)</sup>をはじめとした多くの疫学的研究で明らかにされているところであり、降圧療法により著明な脳卒中リスクの低下が得られることが示されている。

わが国の現状としては、脳卒中による死亡は1960年代をピークとして半減し、癌、心疾患について3位まで下がっているが、単一臓器疾患としては依然として死亡原因の第1位であり、寝たきりの最大原因となっている。医療経済学的にも高血圧をはじめとした危険因子のコントロールにより、この状況に歯止めをかけることが社会的急務である。

脳卒中予防におけるアンジオテンシンII (AII) 受容体拮抗薬の有用性はさまざまな大規模臨床試験や基礎研究から明らかになってきており、そのなかには単なる降圧作用によらない作用機序もあることが知られるようになってきた。前述した久山町研究では第1集団と第2集団のあいだで高血圧治療が普及し、脳卒中の発生率・死亡率とも大幅に減少したが、最近の第3集団ではそのような減少は認められなかった<sup>5)</sup>。このことは肥満、脂質代謝異常、耐糖能異常など代謝異常の是正が重要であるばかりでなく、降圧作用を越えて質を重視した高血圧治療の必要性を示唆しており、その意

味でも今後の高血圧治療において臓器保護作用を有するAII受容体拮抗薬の重要性が注目されていくのではないかと感じている。

## 1 脳卒中予防からみた降圧療法

### 1. 高血圧治療ガイドライン

最近、米国合同委員会第7次報告(JNC 7)<sup>6)</sup>が報告された。内容的には脳血管障害のリスクは115/75 mmHgからはじまり、20/10 mmHgごとに倍増すること、収縮期血圧(SBP)が120~139 mmHgか拡張期血圧(DBP)が80~89 mmHgであれば前高血圧状態として生活習慣の改善に努めること、目標血圧値を140/90 mmHgとし、基礎疾患がなくSBPが140~159 mmHgまたはDBPが90~99 mmHgであればサイアザイド系利尿薬を使用し、SBPが160 mmHgまたはDBPが100 mmHg以上であれば、ほとんどの患者に通常はサイアザイド系利尿薬に加えてACE阻害薬・AII受容体拮抗薬・β遮断薬・カルシウム(Ca)拮抗薬のいずれか2剤以上の併用をすることとなっている。また、基礎疾患がある場合には病態にあわせて推奨薬剤が定められている。

これまでの日本高血圧学会ガイドライン2000(JSH 2000)や世界保健機関/国際高血圧学会(WHO/ISH)では基礎疾患のない高血圧患者に対しては第一選択薬としてCa拮抗薬、ACE阻害薬、AII受容体拮抗薬、利尿薬、β遮断薬、α遮

断薬のいずれかを用いることとなっており、心不全や糖尿病といった基礎疾患を有する場合にはレニン・アンジオテンシン (RA) 系薬剤が推奨されている。今後は JNC 7 の結果を受けてこれらのガイドラインも見直され、臓器保護の観点から基礎疾患を有する患者での RA 系薬剤の積極的な使用が推奨される可能性が高い。

## 2. 降圧療法における AII 受容体拮抗薬の位置づけ

JNC 7 では実際に脳卒中の既往のある患者に推奨されている薬剤としては PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study)<sup>7)</sup> の結果をもとに利尿薬と ACE 阻害薬があげられている。AII 受容体拮抗薬がこのなかに含まれていない理由は、現在までのところ脳卒中の二次予防に対して AII 受容体拮抗薬の有用性を示したエビデンスが報告されていないためである。一方、一次予防に関しては基礎疾患のない高血圧患者で第一選択薬として推奨されているだけでなく、特殊な危険因子や病態に対する推奨薬剤でも脳卒中の症例で合併しやすい糖尿病、慢性腎不全、心不全を合併した症例で推奨されている。今後、後述するような臨床試験が蓄積されていき、合併症のある患者での血圧コントロールを含めて AII 受容体拮抗薬の重要性が高まっていくものと考えられる。

## 2 脳卒中予防における臨床的根拠

### 1. LIFE

かつての ACE 阻害薬がそうであったように、AII 受容体拮抗薬でも各種の大規模臨床試験がおこなわれ、その有用性が確認されてきている。脳卒中予防に関して最初に AII 受容体拮抗薬の有用性を確認したのはロサルタンを用いた LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction

in hypertension) である<sup>8)</sup>。LIFE は  $\beta$  遮断薬であるアテノロールを対照薬として、一次エンドポイントである心血管系疾患死、脳卒中、心筋梗塞で 13% のリスク低減効果を認め、脳卒中発生率でも 25% のリスク低下が確認された。対照薬が古典的降圧薬の  $\beta$  遮断薬ではあるが、降圧効果に有意差を認めなかったにもかかわらず脳卒中の抑制効果に有意差を認めたことは、降圧作用を超えた臓器保護作用が中枢神経系でも臨床的に証明されたことを意味する重要な成績である。

### 2. SCOPE

また、高齢 (70~89 歳) の軽症高血圧例を対象にして心血管イベント発生率と認知機能を評価項目とした SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly)<sup>9)</sup> ではカンデサルタン使用群において非致死性脳卒中の発症率が 28% 減少することが示された。SCOPE のサブグループ解析ではカンデサルタンによって MMSE 低値グループの認知機能低下を抑制したという結果が出されており、降圧療法による Quality of Life (QOL) の維持という意味では非常に興味深い。痴呆についてはアルツハイマー病を含めて、その発症に先行して高血圧が存在することが指摘されているが<sup>10)</sup>、対照群と比較して明らかに認知機能の増悪が抑制されていることから、降圧以外の作用によって得られた可能性が考えられる。

### 3. その他の臨床試験

今後も多くの大規模臨床試験がおこなわれ、AII 受容体拮抗薬が脳卒中の発症予防に有用であることがさらに確実なものになっていくことが予想されるが、なかでもバルサルタンを用いた VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation trial) は重要な意味をもつものと期待される。対照薬を Ca 拮抗薬のアムロ

ジピンとし、年齢 50 歳以上、平均 67.2 歳のハイリスク高血圧患者でおこなわれる比較試験である。脳卒中は二次エンドポイントであるが AII 受容体拮抗薬が本当に Ca 拮抗薬にくらべて臓器保護効果がまさっているのかが明確にされられると思われる。

また、降圧作用とは異なるが ACCESS (Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors)<sup>11)</sup>のデータは興味深い。もともと ACCESS は脳卒中急性期高血圧患者 (200/110 mmHg 以上) を対象にカンデサルタンを使用し、早期の血圧コントロールの是非を確かめる目的でおこなわれたが、結果としては血圧に有意差を認めずカンデサルタン早期投与開始群で全死亡と血管イベントの発症リスクが 47.5%減少した。これは脳卒中急性期で、臨床的に AII 受容体拮抗薬の臓器保護作用が確認されたという意味で非常に重要な結果である。

### 3 臓器保護作用の分子メカニズム

#### 1. 脳卒中の発症と高血圧

Ross<sup>12)</sup>が提唱した血管傷害仮説とは「動脈硬化は血管で起こる炎症性疾患である」というものだが、近年、高血圧などの危険因子が血管に炎症を惹起し、悪循環をくり返した後に動脈硬化に陥る分子メカニズムが徐々に明らかにされつつある。動脈硬化性疾患の発症機序は内皮障害に伴う一酸化窒素 (NO) の活性低下が引き金になる。内皮障害に引きつづき単球遊走活性化因子-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1 : MCP-1) などの遊走因子が血管壁への単球・マクロファージの遊走を促し<sup>13)</sup>上皮細胞増殖因子 (Epidermal Growth Factor : EGF) や血小板由来増殖因子 (Platelet-Derived Growth Factor : PDGF) などの増殖因子が関与して血管のリモデリングが生じた結果、動脈硬化によるプラークが生じる。プラークが不安定化し炎症が再燃をくり返す過程のなかでコレステロールの沈着が生じ悪循環に陥る。最

終的には高度に進行した動脈硬化病変が破裂し血栓を形成することで血管の狭窄や塞栓症を引き起こし脳卒中や虚血性心疾患を引き起こす。この一連の動脈硬化進展機序には AII が重要なはたらきをしており、NO の活性低下が局所 RA 系の活性化を伴っていることが悪循環を形成する原因となっている。

#### 2. AII 受容体とその作用

AII は AII タイプ 1 (AT<sub>1</sub>)、AII タイプ 2 (AT<sub>2</sub>) 受容体に作用するが、それぞれの作用は拮抗している (表 1)。AT<sub>1</sub> 受容体に AII が結合すると、主としてふたつの経路で細胞内シグナルが伝達される。ひとつは G 蛋白を介してホスホリパーゼ C (phospholipase C : PLC) が活性化されイノシトール三リン酸 (inositol triphosphate : IP<sub>3</sub>) が産生される。それが筋小胞体に作用して細胞質内に Ca が放出されることで L 型 Ca チャンネルが開き血管平滑筋の収縮が引き起こされる。もう一方の経路は G<sub>α13</sub> を介して低分子 G 蛋白 Rho が活性化され<sup>14)15)</sup>、Rho キナーゼを通じて Ca 感受性を亢進させたり<sup>16)</sup>、NADH/NADPH 系を調節し活性酸素の産生を促進する<sup>17)</sup>。産生された活性酸素は血管内皮をはじめとした組織の傷害を引き起こし、血管リモデリングに関与している。これらの細胞内シグナル伝達系についてのまとめを図 1 に示す。

AII 受容体拮抗薬は AII の刺激を抑制することで単に細胞質 Ca 濃度の上昇を抑え血管拡張にはたらくだけでなく、Rho/Rho キナーゼを抑えて Ca 感受性亢進を生じることなく降圧作用をもたらす薬剤であるといえる。本態性高血圧症では RA 系が最も重要なファクターであるため細胞増殖などの血管リモデリングに関与するシグナルも断つことができるのではないかと考えられている。AT<sub>2</sub> 受容体刺激は細胞内ではフォスファターゼを活性化し、AT<sub>1</sub> 受容体刺激によるキナーゼ活性を

表① AT<sub>1</sub>受容体とAT<sub>2</sub>受容体の作用

	AT <sub>1</sub> 受容体	AT <sub>2</sub> 受容体
心血管系	血管収縮, 心筋収縮	血管拡張
細胞増殖	促進	抑制
アポトーシス	抑制 (血管平滑筋細胞, 血管内皮細胞)	誘導 (血管平滑筋細胞, 血管内皮細胞, 線維芽細胞, 神経細胞, 卵胞顆粒膜細胞, 心筋細胞)
利尿作用	抑制	促進
その他	炎症, 活性酸素産生, カテコラミン産生	神経再生, 分化促進 (血管平滑筋, 神経細胞), NO産生, カテコラミン産生抑制

AT<sub>1</sub>受容体とAT<sub>2</sub>受容体は血管収縮作用, 血管のリモデリングなどに関して拮抗する作用をもっている。実際の細胞内では両者がバランスをとりながら機能していると考えられている。

ブロックすることでAT<sub>1</sub>受容体作用に拮抗するが, AII受容体拮抗薬は主として選択的にAT<sub>1</sub>のみを阻害するためAT<sub>1</sub>作用とAT<sub>2</sub>作用のバランスを是正するはたらきを有している。

### 3. 血管リモデリングの抑制

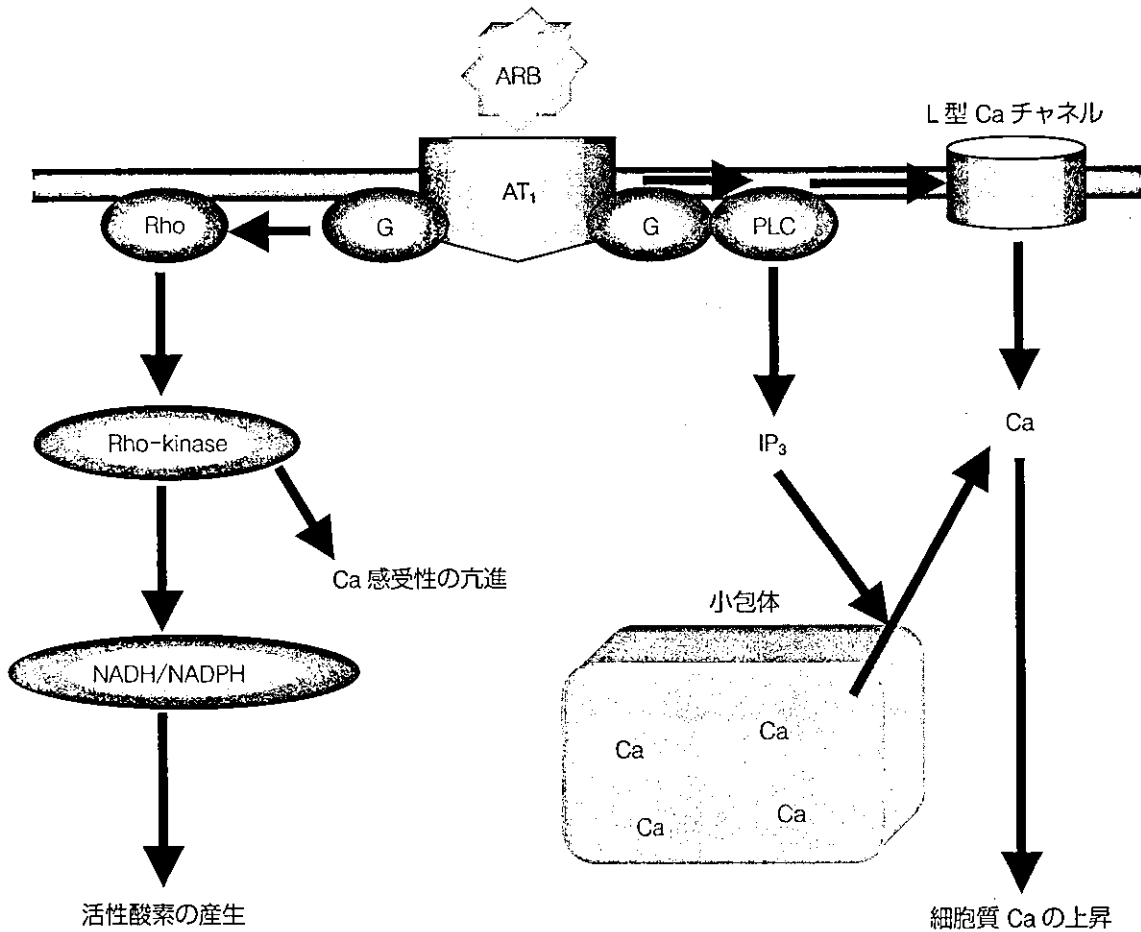
AT<sub>1</sub>受容体刺激が加わると細胞内Ca濃度が上昇することによっていろいろなキナーゼが活性化されることが知られているが, そのなかにはEGFやPDGFなどの増殖因子の受容体<sup>19)</sup>を活性化するチロシンキナーゼが含まれており, それらを活性化することがリモデリングに強くかかわっている。リモデリングに関与しているキナーゼの研究は現在盛んにおこなわれているが, JNK<sup>19)</sup>, ERK<sup>20)</sup>などのMAPキナーゼ(MAPK)が活性化されることが知られており, その下流にあるAP-1<sup>21)</sup>やNFκB<sup>19)</sup>などが炎症性サイトカインや接着因子, MCP-1などの遊走因子を調節しており動脈硬化と血管のリモデリングを促進する方向にはたらく。AII受容体拮抗薬はここでも抑制的にはたらくMAPKやAP-1を強く抑制し血管リモデリングの改善に重要な役割を果たす。さらには

高血圧モデルラットで低下しているeNOSの発現を増加させiNOSの発現を減少させる<sup>22)</sup>こともわかっており, この作用も血管系のトーンスを調整しリモデリングを抑制する方向にはたらいっている。

### 4. 神経保護作用と神経再生作用

動物実験レベルでも神経保護作用は確認されており, 血液脳関門(Blood Brain Barrier: BBB)を保護する作用, 虚血モデルでの梗塞巣の縮小効果があるといわれている。BBBの保護については, 脳卒中易発症高血圧ラット(Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rat: SHRSP)に食塩負荷をおこなった際に微量のAIIを投与するとBBBの破壊が生じるが, バルサルタンはこのBBB破壊を抑制した。梗塞巣の縮小効果はマウスやラットの虚血モデルによって示されており, バルサルタンやカンデサルタンでペナンプラの血流が改善し脳梗塞のサイズが有意に減少した。また, ラットの視神経の観察ではAT<sub>2</sub>受容体を介して神経再生促進作用があることも示されており<sup>23)</sup>, 神経保護のみでなく神経再生にもRA系が関与していることが明らかになっている。





図① AT<sub>1</sub>受容体を介した細胞内シグナル伝達

AT<sub>1</sub>受容体に AII が結合すると G 蛋白を介して Rho と PLC にシグナルが伝わる。Rho を介した系は Rho キナーゼから Ca 感受性を亢進させるはたらきと NADH/NADPH を活性化させ活性酸素の産生を促進するはたらきがある。PLC を介する系は L 型 Ca チャネル経由と小胞体から細胞内の Ca を上昇させ血管収縮を引き起こす。AII 受容体拮抗薬は AT<sub>1</sub> 受容体をブロックすることで活性酸素による細胞傷害を抑制するばかりでなく、Ca 感受性を亢進させることなく血管を拡張させるはたらきをもっている。

ARB: AII 受容体拮抗薬

## おわりに

降圧療法のベース薬となる薬剤の条件としては十分な降圧効果が得られること、服薬コンプライアンスが高く保てること、心血管系合併症の発症リスクを軽減できることの3点が重要と思われる。降圧効果については組織内のキマーゼによる AII 産生や AII 産生抑制の結果生じるネガティブフィードバックでレニン産生が亢進することの影響を受けないため一般的には ACE 阻害薬よりもすぐれている。また AII 受容体拮抗薬が AT<sub>1</sub> 受容

体は阻害するが、AT<sub>2</sub> 受容体に対する AII の作用は保ったままであることも降圧効果を高めている。また Ca 拮抗薬と比較しても現在の長時間作用型の Ca 拮抗薬にくらべて遜色があるわけではない。服薬コンプライアンスについても現在臨床応用されているいずれの AII 受容体拮抗薬も服薬中止にいたるような重篤な副作用を生じる可能性は低く、持続時間の指標である T/P 比もカンデサルタンではほぼ 1 であることから痴呆などを発症しやすい脳卒中既往患者や高齢者でも使用しやすい薬剤であると考えられる。

また、臓器保護の観点からも前述したような臨床研究でのエビデンスをはじめとして基礎研究からも有用性が確立されてきており、今後は降圧療法のベース薬となる可能性をもつ薬剤であると考えられ、将来得られる知見いかんでは“neuro-vascular protectant”ともいいかえられるような可能性を秘めた薬剤であるといえるかもしれない。

(森野豊之/川上秀史/郡山達男/松本昌泰)

●

文 献

- 1) Kannel WB, Wolf PA, Verter J *et al* : Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke. The Framingham study. *JAMA* 214 : 301-310, 1970
- 2) Ueda K, Omae T, Hasuo Y *et al* : Prevalence and long-term prognosis of mild hypertensives and hypertensives in a Japanese community, Hisayama. *J Hypertens* 6 : 981-989, 1988
- 3) Ohkubo T, Hozawa A, Nagai K *et al* : Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population : the Ohasama study. *J Hypertens* 18 : 847-854, 2000
- 4) Ohkubo T, Hozawa H, Imai Y : Prognostic impact of 24-hour mean blood pressure and pulse pressure on stroke. *Circulation* 104 : E 160, 2001
- 5) 藤島正敏 : 高齢者の心血管病-久山町研究から。日本老年医学会雑誌, 36 : 16-21, 1999
- 6) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR *et al* : The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : the JNC 7 report. *JAMA* 289 : 2560-2572, 2003
- 7) PROGRESS Collaborative Group : Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358 : 1033-1041, 2001
- 8) Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE *et al* : Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359 : 995-1003, 2002
- 9) Lithell H, Hansson L, Stoog I *et al* : The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) : principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 21 : 875-886, 2003
- 10) Skoog I, Lernfelt B, Landahl S *et al* : 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 347 : 1141-1145, 1996
- 11) Schrader J, Luder S, Kulschewski A *et al* : The ACCESS Study : evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 34 : 1699-1703, 2003
- 12) Ross R, Faggiotto A, Bowen-Pope D *et al* : The role of endothelial injury and platelet and macrophage interactions in atherosclerosis. *Circulation* 70 : III 77-III 82, 1984
- 13) Chen XL, Tummala PE, Olbrych MT *et al* : Angiotensin II induces monocyte chemoattractant protein-1 gene expression in rat vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 83 : 952-959, 1998
- 14) Aoki H, Izumo S, Sadoshima J : Angiotensin II activates RhoA in cardiac myocytes : a critical role of RhoA in angiotensin II-induced premyofibril formation. *Circ Res* 82 : 666-676, 1998
- 15) Gohla A, Harhammer R, Schultz G : The G-protein G 13 but not G 12 mediates signaling from lysophosphatidic acid receptor via epidermal growth factor receptor to Rho. *J Biol Chem* 273 : 4653-4659, 1998
- 16) Hisaoka T, Yano M, Ohkusa T *et al* : Enhancement of Rho/Rho-kinase system in regulation of vascular smooth muscle contraction in tachycardia-induced heart failure. *Cardiovasc Res* 49 : 319-329, 2001
- 17) Ushio-Fukai M, Zafari AM, Fukai T *et al* : p 22 phox is a critical component of the superoxide-generating NADH/NADPH oxidase system and regulates angiotensin II-induced hypertrophy in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 271 : 23317-23321, 1996

B. 脳卒中予防としての AII 受容体拮抗薬の治療戦略の根拠は何か

- 18) Huckle WR, Earp HS : Regulation of cell proliferation and growth by angiotensin II. *Prog Growth Factor Res* 5 : 177-194, 1994
- 19) Perona R, Montaner S, Saniger L *et al* : Activation of the nuclear factor-kappaB by Rho, CDC 42, and Rac-1 proteins. *Genes Dev* 11 : 463-475, 1997
- 20) Aikawa R, Komuro I, Yamazaki T *et al* : Rho family small G proteins play critical roles in mechanical stress-induced hypertrophic responses in cardiac myocytes. *Circ Res* 84 : 458-466, 1999
- 21) Blume A, Herdegen T, Unger T : Angiotensin peptides and inducible transcription factors. *J Mol Med* 77 : 339-357, 1999
- 22) Bennai F, Morsing P, Paliege A *et al* : Normalizing the expression of nitric oxide synthase by low-dose AT 1 receptor antagonism parallels improved vascular morphology in hypertensive rats. *J Am Soc Nephrol* 10 (Suppl 11) : S 104-115, 1999
- 23) Lucius R, Gallinat S, Rosenstiel P *et al* : The angiotensin II type 2 (AT 2) receptor promotes axonal regeneration in the optic nerve of adult rats. *J Exp Med* 188 : 661-670, 1998

## 外来診療でのコツと ピットフォール

- 高血圧患者の脳梗塞予防には Ca 拮抗薬とレニン・アンジオテンシン系抑制薬が有用である。
- 虚血性心疾患を有するものでは頸動脈のアテローム血栓が存在する 경우가多く、一過性脳虚血発作の有無を問診し、頸部の血管雑音を聴取する。
- 抗血小板薬によって出血のリスクの増大する病態が存在する。

## 高血圧患者の脳梗塞予防

高血圧は脳梗塞の最大のリスクファクターであり、これまでの介入試験の結果からは収縮期血圧を 3-5 mmHg 低下させることにより、脳卒中の発症が 42% 減少することが明らかにされている。脳内に分布する血管は一定範囲内の血圧変動に対して、血流量を一定に保つ能力いわゆる脳循環の自動調節能を有している。しかしながら高血圧患者では調節能の下限がより高い血圧値にシフトしており、降圧により脳血流量が減少しやすい傾向にある。脳保護の観点からは、高血圧の薬物療法にあたっては緩徐に血圧を下げる薬を選択する。Ca 拮抗薬(シルニジピンなど)や ACE 阻害薬(ペリンドプリルなど)は、この自動調節能を是正する作用も報告されている。大規模臨床試験の比較試験においては、ACE 阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)が、β 遮断薬や利尿薬に比べて脳卒中の発症予防に

有意に効果的であることが示されている。Ca 拮抗薬は交感神経を反射的に亢進する可能性があるが、これまでの試験の結果では発症予防の点で β 遮断薬や利尿薬より優れていた。

## 脳梗塞と虚血性心疾患の リスクファクターの共有

虚血性心疾患と脳梗塞、特にアテローム血栓性脳梗塞とは共通のリスクファクターが多く、虚血性心疾患の診療においては脳梗塞のリスク評価も重要である。

まず、問診により TIA(transient ischemic attack; 一過性脳虚血発作)の有無を確認する。TIA は 24 時間以内に消失する虚血に基づく局所神経症候と定義されるが、通常は 5-10 分間と持続時間は短く、1 時間を超えることは稀である。ときには、突然片眼視野の上方から、もしくは下方から暗くなり数分間完全な盲となる一過性黒内障として症状が出現することがあるので、視覚異常の有無も聴取する。アテロームに形成された壁在血栓が剥離することによるもの、あるいは血管狭窄部よる遠位部における低灌流状態を反映したもので、脳梗塞の予測因子として最も重要な意義をもつ。同じ神経症状を呈する TIA を繰り返す場合、特にその間隔が徐々に短くなる症例は緊急入院を要するが、持続時間が短いため患者本人が訴えないこともあり、積極的な問診が必要となる。また TIA に限らず、半側空間無視や視野欠損などは、本人も症状に気づかないことがあり、「食事中左にあるものを残さな

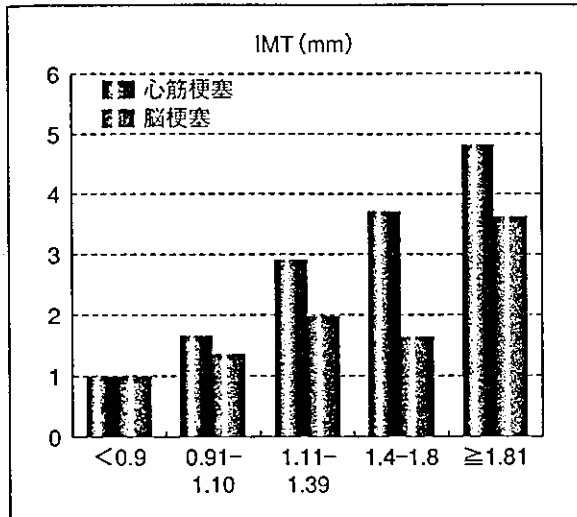


図1 危険因子としてのIMT  
O'Leary DH, et al : Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 14-22, tab. 3, 4 より改変.

いか？」「片側の肩や足がものによくあたることはないか？」といった家族への問診で明らかになることもある。

また、頸動脈の動脈硬化の評価も行う。アテローム血栓好発部位の内頸動脈起始部は、ベル型聴診器で雑音を聴取することにより簡単に血栓の有無を確認できる。眼動脈の雑音は、閉眼させて聴診器を一側の上眼瞼の上にあて、対側の眼を開眼させて聴取する。ただし血管内腔が血栓により約70%以上と高度に狭窄した場合には雑音が消失することがあるので、TIAを繰り返す症例では、頸動脈エコー検査にて確認する必要がある。エコーによる検査は内膜中膜複合体の肥厚(IMT: intima-media thickness)として、直接動脈壁の変化を非侵襲的に繰り返し計測できるのみならず、狭窄の程度を数値化して評価できる点で有用である。図1に示すようにIMTは脳梗塞と同様に心筋梗塞の予測因子でもある。大動脈弓も動脈硬化の好発部位であり、塞栓源不明の脳梗塞の過半数に同部のプラークが証明されている。冠動脈血管造影検査中に脳塞栓症を発症した症例にて大動脈弓におけるプ

ラークが証明される症例もあり、中等症以上の頸動脈病変(プラークスコア5.1以上)を有する症例では医原性の脳梗塞を予防する目的で血管造影検査に先行して経食道心エコー検査を行うことが望ましい。

## 抗血小板薬の使用について

頸動脈にプラークのある場合はアスピリンやチクロピジン、シロスタゾールなどの抗血小板薬を投与し、狭窄が70%を超える場合は血管内膜剝離術の適応を考慮する。ただし抗血小板薬の使用に関しては、T2\*という新しいMRI撮像法の導入により、脳内に微小出血が多発している症例が散見されるようになり、慎重な投与が求められるようになった。すなわちT2\*はヘモジデリン(などの磁性体)に鋭敏に反応して、脳内出血好発部位における点状の低信号域としてこれを描出することが可能で、CTにて検出不能な無症候性の微小出血を繰り返す病態を明らかにした。このような微小出血を有する例では、抗血小板薬による脳内出血の危険が高くなると考えられている。

TIAや頸動脈のプラーク病変を有する症例は脳卒中専門医にコンサルトすることをお勧めする。

## 患者説明のポイントと生活指導

- 一過性脳虚血発作が、脳卒中の危険信号であることを普段から説明し、実際に発作が生じた場合は速やかに専門医療機関を受診するように説明する。
- 脳梗塞の最大の危険因子は高血圧であり、起床後1時間以内の血圧を測定の上、記録させるようにする。

## VI

合併症をもつ患者の管理

## 無症候性脳梗塞

高齢者の剖検脳では、脳卒中の既往がなく、生前に神経症状がなくても、梗塞巣を示す例がしばしば見いだされる。CT, MRIなどの画像診断の進歩により、このような無症候性脳梗塞が臨床例で観察しうるようになり、それが症候性脳梗塞の前兆としていかなる意味があるのか、いかなる予防対策を講ずる必要があるのか、将来いかなる病態に進行するのか、など、その臨床的意義が重要な課題になっている。

### 定義, 概念

無症候性脳梗塞という用語の起源は、アメリカ NIHの Ad Hoc委員会 (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke ; NINCDS) による“脳血管障害の分類と概説 II” (1975) にさかのぼる<sup>1)</sup>。この分類において臨床的初期の最初に“asymptomatic”をあげている。しかし、その意味は“脳症状を呈していないが脳血管障害を起こす可能性が高い状態 (stroke prone profile)”であり、現在の意味とは異なる。その後、画像診断の普及を反映して、1990年の同委員会で無症候性の脳血管障害が1項目としてあげられるようになった<sup>2)</sup>。日本でも旧厚生省循環器病委託研究班(平井俊策班長)の分類で、脳血管性発作を欠き、神経脱落症状も認められないが、偶然CTなどで見いだされた脳梗塞を“無症候性脳梗塞”と定義している<sup>3)</sup>。また、無症候性脳血管障害の診断基準に関する研究(澤田徹班長)における定義もほぼこれを踏襲している<sup>4)</sup>(表1)。

### 診断基準

上述の診断基準のなかで、無症候性脳血管障害とは、神経症候を呈さず、一過性脳虚血発作を含む脳卒中発作の既往がない例に画像診断で見いだ

される血管性の脳実質病変と定義されている。

CTあるいはMRIで、無症候性脳梗塞が見いだされる機会は、①脳卒中発作の際、症候に関係のない陳旧性の脳梗塞として見いだされる場合(診断基準では“無症候性脳血管病変”として区別される)、②頭痛、めまいなどの不定愁訴があって、これとは関係がないと思われる部位に陳旧性の脳梗塞が見いだされる場合、③神経症状はないが、脳ドックのような場面で見いだされた場合、などである。

診断基準を実際に運用するにあたって、種々の具体的問題が生じる。不定愁訴の場合でも、画像上の病変と愁訴のあいだにまったく関係がないとはいえない。たとえば、大脳半球の梗塞発作で、軽いめまいや頭痛を伴うことがありうる。脳ドックの場合にも、受診する動機になんらかの自覚的背景がある可能性を否定できない。

卒中発作の既往の有無は、患者と家族の注意力に依存している。たとえば、小脳に梗塞巣があって、めまい発作があったことが推定されても、患者は記憶していないこともありうる。一方、局所神経症状をどこまで厳密にとるかという問題もある。神経心理学的検査を詳しく行えば行うほど、なんらかの異常が認められる可能性が高くなる。

診断機器の機種によっては画像診断上の精度の問題もある。高性能のMRIを用いれば、小さな病変が見いだされる頻度は高くなるが、その意味づけがいっそう困難となる。同一患者に2回以上行った場合に、スライス面などの条件を同一にすることは困難であり、経時的変化を比較することも正確を期しがたい。研究者のあいだで精度を統一することも、現状では困難である。

以上のような種々の問題点があることを念頭におき、無症候性脳梗塞は、患者や家族が気づくような卒中発作はなく、支障なく日常生活を送っている例に認められる病変をさす、あくまでも実用的概念として理解しておくべきである。

表1 無症候性脳血管障害の診断基準(案)

無症候性の脳血管障害は、無症候性の血管性脳実質病変ならびに無症候性の脳血管病変を含む包括的な概念とする。このうち、無症候性の血管性脳実質病変のあるものを“無症候性脳血管障害”とし、無症候性の脳血管の器質的病変は“無症候性脳血管病変”とする。

1. 無症候性脳血管障害

【定義】

“無症候性脳血管障害”とは、次の条件を満たすものをいう。

- 1) 血管性の脳実質病変による神経症候(腱反射の左右差、脳血管性痙攣を含む)がない。
- 2) 一過性脳虚血発作を含む脳卒中の既往がない。
- 3) 画像診断上(CT, MRIなど)で血管性の脳実質病変(梗塞巣, 出血巣など)の存在が確認される。

付記: 症候性の脳血管障害患者などで責任病変以外に対応する巣症状を示さない血管性の病変が併存する場合は“無症候性脳血管病変”とし、無症候性脳血管障害とはしない。

【分類】

“無症候性脳血管障害”は、血管性の脳実質病変から、以下のように分類される。

- 1) 出血性病変(無症候性脳出血)
- 2) 虚血性病変(無症候性脳梗塞)

付記: leukoaraiosisなどの、びまん性の白質病変は現時点では血管性の脳実質病変とする根拠に乏しいため、無症候性脳血管障害の血管性脳実質病変には含まない。また、局所性の脳実質病変を欠く脳萎縮の場合も無症候性脳血管障害に含まない。

【画像診断基準】

1. 梗塞巣

病変がある程度の大きさをもつ場合は一般的な脳梗塞の診断基準が適用されるが、小梗塞の場合は血管周囲腔との鑑別が重要となる。両者の鑑別の要点はおおよそ以下のとおりである。

- 【MRI】
- 1) 梗塞巣は原則として径が3mmを超える不整形不均質の病変でT2強調画像で高信号域で、T1強調画像で低信号域のものとする。
  - 2) 囊胞化した梗塞巣では、プロトン密度強調画像、FLAIR法で病巣中心部が低信号(髄液と同等)で、周囲に高信号域を伴うことがある。
  - 3) 血管周囲腔の拡大の場合は、一般にT2強調画像が整形で均質な高信号域であり、穿通枝動脈、髄質動脈の走行に沿い、大脳基底核の下1/3にしばしばみられ、左右対称性のことが多い。径が3mmを超えることは少ない。プロトン密度強調画像、FLAIR法では全体が髄液と同等の低信号域となる。

【CT】 上記基準は原則としてCT所見にも適用できる(この場合MRI T2強調画像の高信号域は低吸収域となる)が、慢性期脳出血との鑑別が困難なことが多い。

2. 出血巣

急性期ではCTで比較的容易に診断されるが、陳旧性の場合には梗塞との鑑別にはMRI所見が参考となる。

- 【MRI】
- 1) 病期によって所見が異なるが、梗塞巣との鑑別には、急性期はCTが優れ、慢性期はMRIが優れる。
  - 2) 発症後数日間は、T1強調画像で高信号の枠で囲まれた、等もしくは軽度の低信号域、T2強調画像で中心部低信号で周囲がやや高信号を呈する。
  - 3) 亜急性期では、病巣全体がいずれの場合も高信号域となるが、中心部は等信号域となることもある。
  - 4) 慢性期では不整形の病変で、中心部がT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号となるが、T2強調画像では、周囲に hemosiderin による低信号の ring 状陰影がみられる。

【CT】

- 1) 急性期には限局した高吸収域として抽出される。
- 2) 血腫吸収後の慢性期には、不整形の低吸収域となり、梗塞巣との鑑別が、困難なことが多い。

3. びまん性白質病変

現時点では血管性の脳実質病変と特定できず、無症候性脳血管病変には含まないが、虚血性変化も重要な発生要因と考えられており、その診断基準は以下のとおりである。

- 【MRI】
- 1) 側脳室周囲に認められる、いわゆる“cap”ないし“rim”状のT2強調画像の高信号域は血管性の病的変化とは認めない。
  - 2) 側脳室周囲から深部白質に進展するT2強調画像の不規則な高信号域のうち、その中に斑状の著しい高信号域を認める場合や、病変分布が明らかに非対称である場合は血管性病変の可能性が否定できない。

【CT】 上記基準は原則としてCT所見にも適用できる(この場合はMRI T2強調画像の高信号域は低吸収域となる)。

II. 無症候性脳血管病変

【定義】

“無症候性脳血管病変”とは、次の条件を満たすものをいう。

- 1) 頭蓋内もしくは頸部の脳灌流動脈に器質的な脳血管病変を有するが、その病変に起因する症候を過去にも現在にも示していない。
- 2) 画像診断(脳血管造影, 超音波法, MR angiography, らせんCT等)で該当する血管病変が確認できる。

【分類】

上記画像所見から以下のように分類する。

1) 血管の形態的異常	b) 血管襻
a) 狭窄または閉塞	c) 動弓動脈の遺残
b) 脳動脈瘤	d) その他
c) 無形成	3) 走行異常
d) 拡張	a) ねじれ(kinkingなど)
e) その他	b) その他
2) 異常血管の出現	4) その他
a) 動静脈奇形	

(厚生省循環器病委託研究(6指一2)分担研究課題②「無症候性脳血管障害の診断基準に関する研究」(班長: 澤田 徹))

頻度

無症候性脳梗塞が見いだされる頻度は、画像診断機器(CT, MRI)、その精度、その診断基準、対象者の年齢などの背景因子によって異なる。

Kaseらは、CT上で初発脳血管障害例の10%に無症候性脳梗塞を認めている<sup>5)</sup>。同様に、Stroke Data Bankに基づいたChodoshらの集計では、CT上で初発発作例の11%であり、Kaseらの結果に

近い<sup>6)</sup>。無症候性脳梗塞の頻度は年齢とともに著しく増加する<sup>7,8)</sup>。

筆者らの脳ドックにおけるMRIを用いたデータでも、無症候性脳梗塞の頻度は50歳未満では16%であるが、70歳以上では74%に上る(図1)。危険因子の数にも関係があり、Lechnerらは危険因子が3つ以上の群では100%の症例に無症候性脳梗塞があると報告している<sup>9)</sup>。

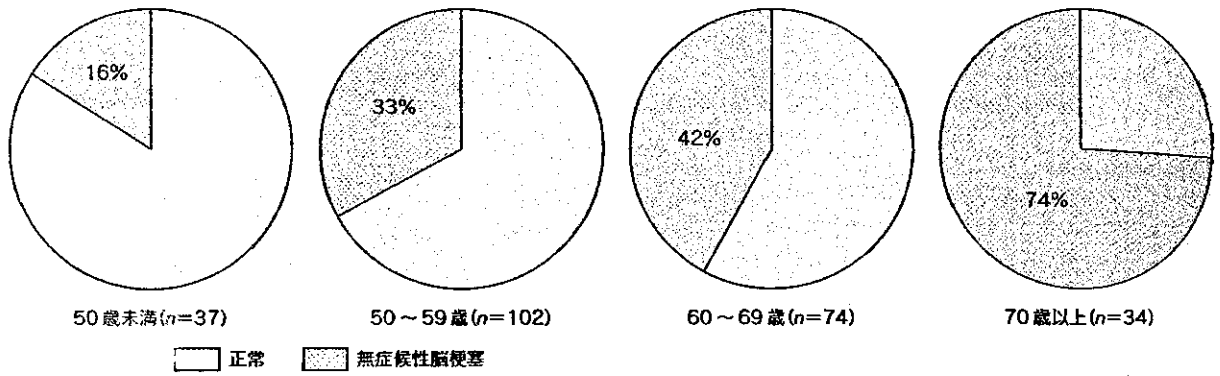


図1 無症候性脳梗塞の年齢別頻度

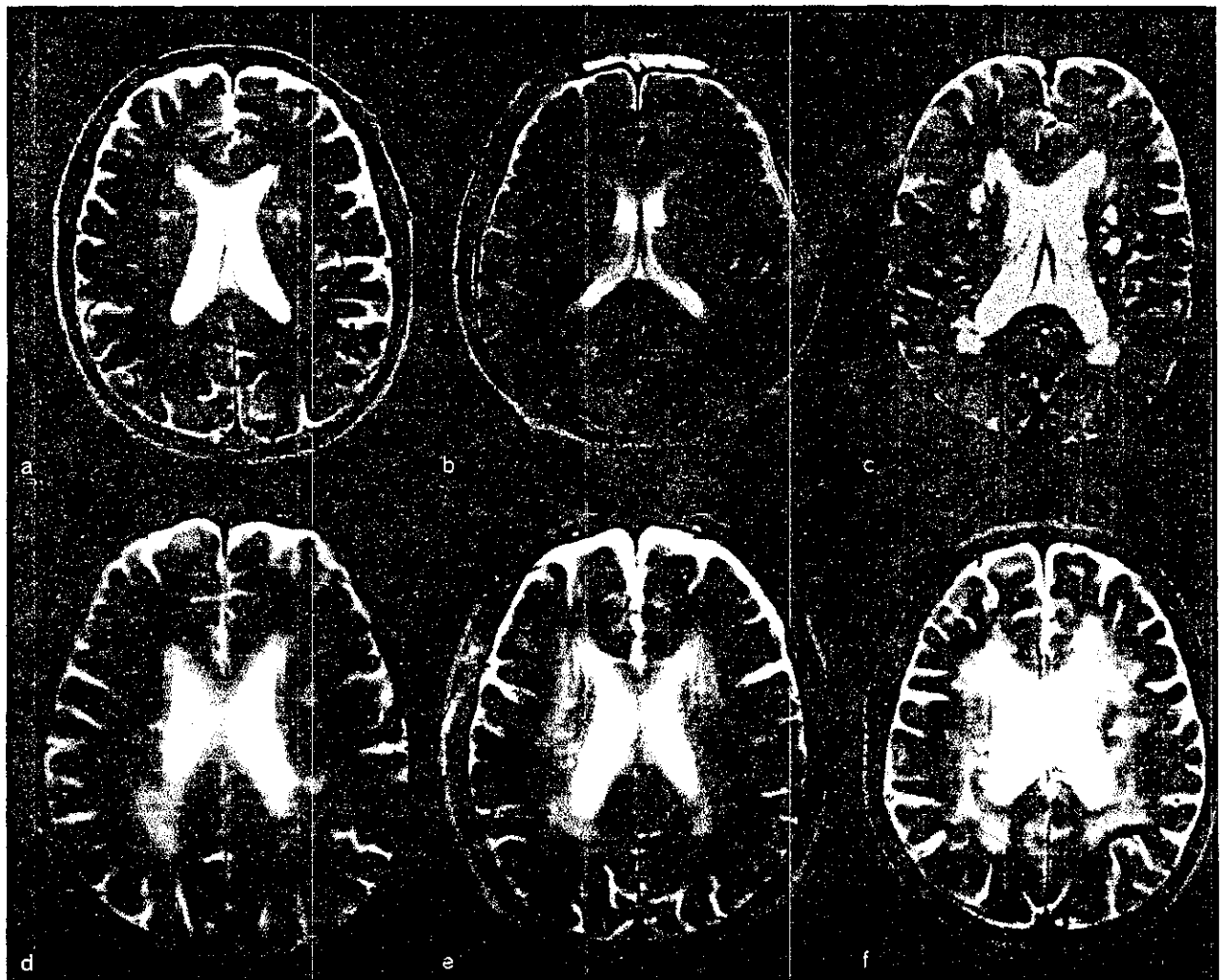


図2 無症候性脳梗塞の各種病型のMRI画像

a: 無症候性脳梗塞, b: état criblé, c: 無症候性多発ラクナ梗塞, d: periventricular hyperintensity (PVH), e: ひまん性白質病変 (中等度), f: ひまん性白質病変 (高度).



病理所見

無症候性脳梗塞においても、症候性脳梗塞と同様にラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、塞栓症などの病型がありうる(図2)。日本では、無症候性脳梗塞の大部分はラクナ梗塞である。

無症候性ラクナ梗塞の脳病変は病変の大きさ、数などの点で異なるほかは、症候性脳梗塞とほぼ同じである(図2a, c)。その分布は、淡蒼球、皮質および皮質下白質、橋底部、視床、小脳の順に多く、このうち線条体、視床、橋底部などは血管壊死の好発部位に一致する(図3)<sup>10,11)</sup>。

ラクナ梗塞と鑑別すべきものとして、血管周囲腔(état criblé)がある(図2b)。血管周囲腔はT2強調画像で高信号を示し、大きさは3mm以下が81%を占め(図4)、形状は整形、均等で円形ないし楕円形である。周囲脳組織に信号変化がなく、穿通枝動脈、髄質動脈、静脈の走行に沿って分布することが多い<sup>12)</sup>。

大脳白質深部にみられる斑状または融合性の高信号変化は白質希薄化(leukoaraiosis)とよばれることがある<sup>13)</sup>(図2d~f)。この所見が虚血と関係があるか否かは議論が分かれるところであるが、病理学的に嚢胞状の梗塞巣(cystic infarction)、不全軟化、髄鞘淡明化、グリオシスなどが認められる場合には虚血性病変が疑われる。脳室周囲に認められるventricular capとrimは血管性病変とはみなされない。ただし、側脳室の前角、後角周囲に認められる高信号域のcapは加齢とともに増加し、高血圧が危険因子とされている。病理学的には、有髄線維の減少、脳室上衣の欠損と周囲のグリオシスが認められる<sup>14,15)</sup>。側脳室体部に沿った高信号域rimは加齢とともに頻度が増加し、50~79歳の健常者の74%に認められる。組織学的所見はcapとほぼ同様である<sup>15)</sup>。

危険因子

高血圧、糖尿病、喫煙、心房細動など、症候性脳梗塞の危険因子は無症候性脳梗塞の危険因子でもある<sup>8,16-19)</sup>。

福岡県久山町の研究結果によると、非脳梗塞群に比べて無症候性脳梗塞群、脳梗塞群の順に収縮

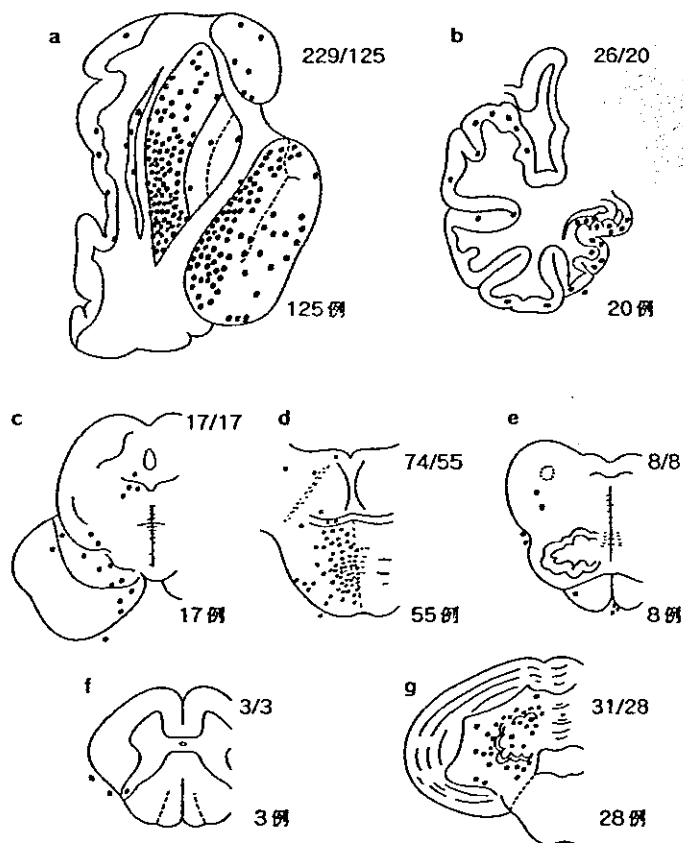
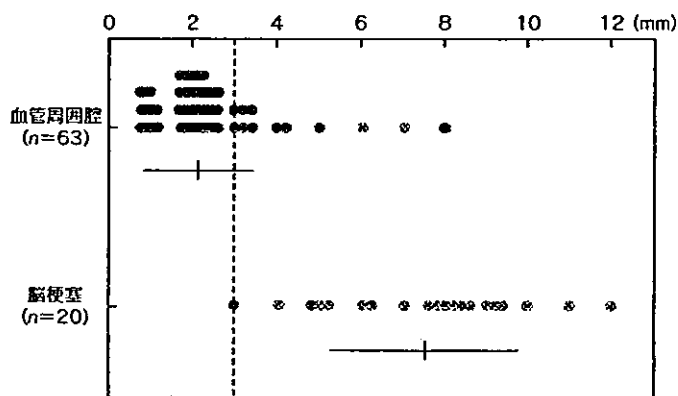


図3 脳動脈血管壊死(FN)の脳内分布

分数はFNの数/FNが認められた症例の数を意味する。

a: 基底核, 視床, b: 側頭葉(海馬を含む), c: 中脳, d: 橋, e: 延髄, f: 脊髄, g: 小脳。

(龜山正邦, 脳神経 1964; 4: 387-91<sup>10)</sup>, 宇高不可思, Clin Neurosci 1999; 17: 173-6<sup>11)</sup>)



● 境界明瞭, 辺縁整, 周囲変化(-), \* 境界不明瞭, 辺縁不整, 周囲変化(+)

図4 血管周囲腔と小梗塞巣の大きさの比較

直径3mm(破線)で分けると、3mm以下はすべて血管周囲腔である。

(吉田泰二, Clin Neurosci 1999; 17: 164-8<sup>12)</sup>)

表2 無症候性脳梗塞の有無と脳卒中発症率

研究者と無症候性脳梗塞などの区分	脳卒中発症率 (%/年)	平均年齢 (歳)
鈴木(CT) 高血圧者での比較		
無症候性脳梗塞なし群の脳卒中発症率	0.85	55.2 ± 6.8
無症候性脳梗塞あり群の脳卒中発症率	1.87	58.1 ± 5.3
年齢を5歳補正した脳卒中発症率	2.62	63.1
高血圧のある脳梗塞症の脳卒中再発率	1.89	61.0 ± 6.3
年齢を5歳補正した脳卒中再発率	2.65	66.0
延原(CT)		
無症候性脳梗塞あり群の脳卒中発症率	1.73	63.7 ± 14.3
危険因子がない群の脳卒中発症率	0	63.0 ± 16.6
危険因子がある群の脳卒中発症率	2.78	64.6 ± 12.3
脳梗塞症の脳卒中再発率	2.53	65.6 ± 10.2
Kobayashi(MRI)*		
無症候性脳梗塞なし群の脳卒中発症率	0.21	56.5 ± 9.3
無症候性脳梗塞あり群の脳卒中発症率	2.79	62.4 ± 7.6

\* : なし群は高血圧者を22%, あり群は61%含む。  
(鈴木一夫, Clin Neurosci 1999; 17: 153-6<sup>16)</sup>)

期高血圧例, 高血清コレステロール値例, 心電図異常例, 心房細動例, 耐糖能異常例の頻度が高くなる<sup>9)</sup>。このなかで非梗塞群と無症候性脳梗塞群とのあいだの差が有意なものは, 収縮期および拡張期血圧と心房細動である。無症候性脳梗塞群の危険因子の程度および頻度は, 非梗塞群よりも高く, 脳梗塞発症例より低く, その中間に位置する。心房細動の有無で無症候性脳梗塞の頻度を比較した報告では, Kempsterらによると, 洞調律例の4%に比べて心房細動例では13%であり<sup>17)</sup>, Petersenらによると, 対照例28%に対して心房細動例では48%と<sup>18)</sup>, いずれの報告でも心房細動例に無症候性脳梗塞が多い。

### 脳卒中の危険因子としての意義

無症候性脳梗塞を有する例が有しない例に比べて脳卒中発症のリスクが高いか否かは重要な問題であり, これについてはいくつかの研究がある(表2)<sup>19)</sup>。

鈴木は高血圧例を対象にCT画像に基づいて検討し, 無症候性脳梗塞がない群の脳卒中発症率0.85%/年に比して, ある群では1.87%/年で有意に高いとしている。後者の値は高血圧のある脳梗塞症例の脳卒中再発率1.89%/年に匹敵する。年齢で補正すると, この値は2.62%/年に増加し, 高血圧のある脳梗塞症例の年齢補正した脳卒中再発率2.65(%/年)に近い<sup>19)</sup>。

同様に, CTを用いた延原らの研究では, 脳卒中発症率は無症候性脳梗塞例で危険因子がない群2.0%/年, 危険因子がある例では2.78%/年である。後者の値は脳梗塞症の脳卒中再発率2.53%/年よりもむしろ高い<sup>20)</sup>。

MRIを用いたKobayashiらの研究では, 脳卒中発症率は無症候性脳梗塞がない群の0.21%/年に對し, ある群では2.79%/年と10倍以上である<sup>21)</sup>。

以上の結果は, 無症候性脳梗塞は症候性脳梗塞の危険因子であり, 高血圧など危険因子を有する場合にはそのリスクは症候性脳梗塞例の再発率にほぼ匹敵することを示唆している。

### 症候性脳梗塞発作に対する予防策

無症候性ラクナ梗塞に対し, 抗血小板薬などの抗血栓薬を投与すべきか否かが問題となる。症候性ラクナ梗塞に対する抗血小板療法は, 再発予防効果が認められず, 脳出血を起こす可能性もあり, 勧められていない<sup>22)</sup>。むしろ高血圧, 糖尿病, 高脂血症などを有する例では, その積極的治療が重要である。とくに高血圧が重要であり, 夜間の生理的降圧が認められない例(non-dipper), 逆に夜間の降圧が著しい例(extreme dipper)に注意を要する<sup>23-25)</sup>。心房細動を有する例で, 無症候性脳梗塞が皮質にあって脳塞栓症が疑われる場合には, ワルファリンカリウムなどの抗凝固療法を考慮する。

### 無症候性脳梗塞と認知機能, 精神機能の低下

無症候性脳梗塞の“無症候”とは, 神経学的な無症候を意味しており, 軽度の認知機能, 精神症状の有無は診断基準に含まれていない。そのため, 無症候性脳梗塞が認知機能に及ぼす影響を及ぼすかに関心が向けられ, 多くのテストバッテリーを用いた詳細な認知機能検査, 神経画像を用いた脳循環代謝の検討が行われている。これらの研究は, 無症候性脳梗塞が進行すれば, 血管性痴呆(vascular dementia)に発展するのか, いかにかその予防対策を講ずればよいのかという問題に通じる。

## 無症候性白質病変と認知機能

高齢者では大脳白質のびまん性病変 (leukoaraiosis) を示す例が少なくない。脳循環代謝の検討などにより、脳血管障害の危険因子を有する例にみられる白質病変は、大脳深部白質の虚血を反映する所見である可能性が示唆されている。欧米では、健常者の白質病変と認知機能の関連が検討されてきたが、その結果は必ずしも一致していない。

Huntらは、MRIで部位別に白質病変の大きさ、個数と言語、空間認知、記憶、注意・集中力および遂行能力などとの相関を検討している。その結果、白質病変の出現頻度と神経心理学的検査成績の低下はともに加齢と相関するが、年齢で補正すると、白質病変と神経心理学的検査成績には関連を認めない<sup>26)</sup>。O'Brienらも、健常高齢者の認知機能とMRIにおける深部白質病変と海馬、扁桃体萎縮との関連を検討し、年齢で補正した記憶機能は白質病変とは相関せず、海馬、扁桃体の萎縮と相関したと報告している<sup>27)</sup>。

一方、Ylikoskiらによると、健常高齢者に認められた白質希薄化と認知機能の相関を検討し、Trail Making test AやStroop testなど、注意・集中力および情報処理速度を要求されるような課題の成績は白質希薄化の程度と相関することを報告している<sup>28)</sup>。Bretelerらも、白質病変の強い例では、遂行能力や情報処理の速度が要求されるような課題および記憶に関する成績が低下すると報告している<sup>29)</sup>。Booneらは、多岐にわたる神経心理学的検査の成績とMRI上の白質病変の面積との関係を調べ、前頭葉機能、注意・集中力および情報処理速度に関連する検査の成績が白質病変の面積と相関し、白質病変の面積が $10\text{cm}^2$ を超える例では成績の低下が著しく、認知機能障害をきたす白質病変の大きさに閾値があることを示唆している<sup>30)</sup>。

無症候性白質病変と認知機能とのあいだに相関があるとする報告では、注意・集中力や情報処理、遂行機能など、前頭葉に関連した認知機能の低下を示唆する報告が多い。脳室周囲に白質病変がある例は、その後、高頻度に認知機能の低下を示すと報告されている<sup>31)</sup>。

## 無症候性多発ラクナ梗塞と認知機能

無症候性脳梗塞は痴呆のない高齢者にも高頻度

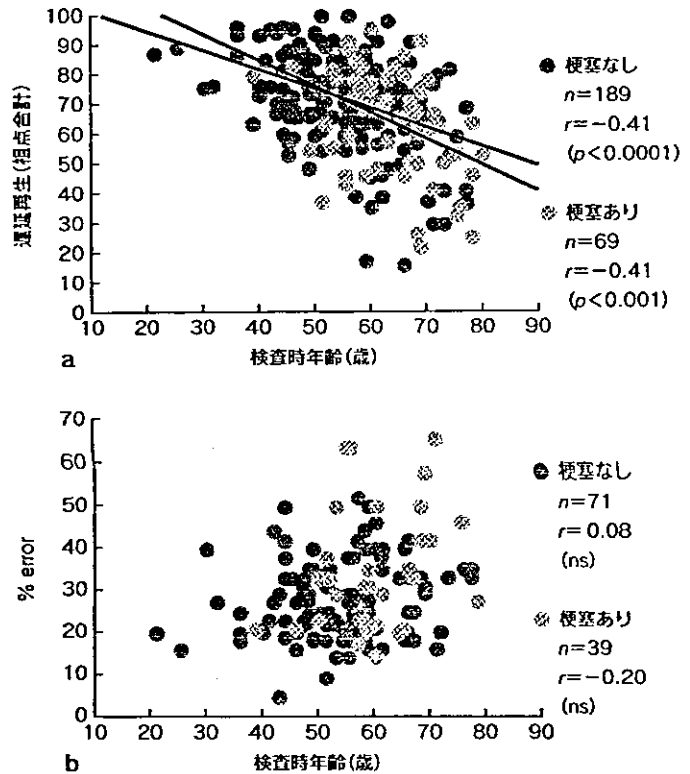


図5 無症候性脳梗塞の有無と記憶(遅延再生)(a)および前頭葉機能(card sorting test)(b)の成績

に認められる<sup>32-34)</sup>。しかし、詳しく検討すると、認知機能の低下が認められる<sup>32,34)</sup>。

日本では、相対的にアテローム血栓性脳梗塞と心原性脳梗塞が増加し、ラクナ梗塞の比率が低下し、欧米の病型に近づきつつあるが、今なお欧米と比較するとラクナ梗塞の頻度が高い。無症候性ラクナ梗塞数の増加とともに潜在的に認知機能障害が進行し、痴呆となる例もありうる。

Fushimiらは、立方体描画試験の成績が無症候性脳梗塞と相関し、とくに多発性の無症候性脳梗塞が認知機能と相関する可能性を示唆している<sup>35)</sup>。高橋らは、脳ドックを受診した健常者258例を対象に、記憶機能の検査である改訂版 Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) および前頭葉機能を反映するとされる Wisconsin Card Sorting Test (WCST) を施行し、無症候性脳梗塞および大脳白質病変と記憶、前頭葉機能の関係を検討した。無症候性脳梗塞は69例(27%)、大脳白質病変は36例(14%)に認められた<sup>36)</sup>。遅延再生の成績は、加齢とともに有意に低下したが、年齢、性別、教育歴を共変数とする共分散分析では、無症候性脳梗塞および白質病変の有無で有意な差を認めなかった(図5a)。一方、WCSTの成績は加齢との相関

を認めず、年齢、性別、教育歴を共変数とする共分散分析で、無症候性脳梗塞、白質病変例とも、それぞれこれらを有しない例と比較して、保続による誤りが有意に多く認められた(図5b)。無症候性脳梗塞群においても注意・集中力や遂行機能など、前頭葉に関連した認知機能が障害されている可能性がある。

### 無症候性脳梗塞と痴呆

無症候性脳梗塞は、血管性痴呆の危険因子でもある。痴呆のない65歳以上の久山町住民828人を7年間追跡した結果によると、50例に痴呆が出現した。脳病変を検索しえた43例の内訳をみると、多発性小脳梗塞または多発性小・中梗塞を有した例は、31例(72%)、Binswanger病は2例(5%)であった<sup>8)</sup>。43例のうち33例(77%)は脳卒中発作の既往があった。無症候性脳梗塞が進行すれば、血管性パーキンソンニズムに至る可能性もあるが<sup>37)</sup>、縦断的研究はない。

脳卒中発作の既往がある例では、血管性痴呆のみならずAlzheimer病のリスクが高い<sup>38-40)</sup>。剖検でラクナ梗塞が見いだされた例では対照例に比べて生前、痴呆を呈していた例が多く、Alzheimer病の病理所見が軽度でも痴呆を呈しうる<sup>41,42)</sup>。臨床病理学的検討によると、梗塞巣を有するAlzheimer病患者の脳では、梗塞巣を有しない患者の脳に比べて老人斑、神経原線維変化の程度が同じか軽い<sup>43-46)</sup>。また、Alzheimer病患者では痴呆を呈しない対照例に比べてMRIで無症候性脳梗塞がより高頻度に見いだされる<sup>47,48)</sup>。無症候性脳梗塞が見いだされた例では、その後、認知機能が低下する頻度が高く、痴呆になるリスクが約2倍になると報告されている<sup>49)</sup>。この認知機能の低下は再検査で梗塞巣の数の増加を示す例に限られており、階段状に認知機能が低下するものと推定される。記憶障害は無症候性の視床梗塞と関連し、視床以外の部位の梗塞は精神運動の遅延と関連がある<sup>49)</sup>。

### 無症候性脳梗塞と抑うつ状態

脳動脈硬化に伴う抑うつ状態は、古くから気づかれていた。画像診断の進歩とともに、脳血管障害とうつ病の因果関係が再び取り上げられるようになり、Alexopoulos, KrishnanらによりDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV(DSM-

IV)における血管性痴呆に準じて血管性抑うつ状態(vascular depression)の概念が提唱された<sup>50-52)</sup>。脳卒中後にうつ病が生じた場合は、post-stroke depression<sup>53)</sup>、神経学的に脳梗塞の徴候がないがMRIで脳梗塞が認められる場合には、MRI-defined vascular depressionとよばれている<sup>52,54,55)</sup>。

Alexopoulosによって記載された血管性抑うつ状態の臨床像では、うつ病の症状以外に認知機能障害が含まれている<sup>51)</sup>。血管性うつ病は病識、罪業感に乏しく、気分障害の家族歴がなく、意欲低下、無気力、精神運動抑制が強いことが特徴である。小林らは、やる気スコアを作成し、無症候性脳梗塞の患者について検討した<sup>56)</sup>。その結果、比較的若年の脳ドック受診者では無症候性脳梗塞とうつ状態とのあいだに関係がなかったが、軽症例も含めたやる気低下例は無症候性脳梗塞のある例(37.8%)ではない例(24.5%)よりも頻度が高かった。脳室周囲の高信号(PVH)が3度の例では、やる気低下が71.4%と高率であった。

抑うつ状態と意欲低下が脳のびまん性循環不全の反映であるのか、脳の局所性の病変と関係があるのかについては今後の検討課題である。

### 脳血流および脳代謝能の低下

無症候性脳梗塞における脳循環・代謝の検討結果は報告により異なるが、この差異は病変の数、高血圧などの危険因子の有無によると思われる。

白質病変に関するPETを用いた研究では、脳血流量が低下し、酸素代謝が正常に保たれ、酸素摂取率が上昇し、misery perfusionの状態にあると推測される<sup>57-59)</sup>(図6)。<sup>133</sup>Xe静注法による検討でも脳血流量の低下が報告されている<sup>60)</sup>。<sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy(MRS)を用いた検討によると、広範な白質病変を有し痴呆を認めない高齢者では、正常対照例に比較して前頭前野皮質において、神経細胞の指標となるN-アセチルアスパラギン酸塩とクレアチンの比(NAA/Cr比)が低下し、痴呆を呈する例では前頭前野皮質と海馬で低下していた(図7)。

以上の所見から、無症候性白質病変を有する例では慢性的な脳虚血と脳循環予備能の低下があり、とくに前頭葉機能の障害をきたしている可能性が示唆される。