

引用文献

- 1) Komachi Y, Tanaka H, Shimamoto T, Handa K, Iida M, Isomura K, et al. A collaborative study of stroke incidence in Japan : 1975-1979. *Stroke* 1984 ; 15 : 28-36
- 2) Ueda K, Hasuo Y, Kiyohara Y, Wada J, Kawano H, Kato I, et al. Intracerebral hemorrhage in a Japanese community, Hisayama : incidence, changing pattern during long-term follow-up, and related factors. *Stroke* 1988 ; 19 : 48-52
- 3) Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, Date C, Baba T, Yamashita H, et al. Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke* 1982 ; 13 : 62-73
- 4) Ueda K, Omae T, Hasuo Y, Kiyohara Y, Fujii I, Wada J, et al. Prognosis and outcome of elderly hypertensives in a Japanese community : results from a long-term prospective study. *J Hypertens* 1988 ; 6 : 991-997
- 5) Ueda K, Omae T, Hasuo Y, Kiyohara Y, Toshiro Y, Kato I, et al. Prevalence and long-term prognosis of mild hypertensives and hypertensives in a Japanese community, Hisayama. *J Hypertens* 1988 ; 6 : 981-989
- 6) Perry HM Jr, Davis BR, Price TR, Applegate WB, Fields WS, Guralnik JM, et al. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke : the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 2000 ; 284 : 465-471
- 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* 2001 ; 358 : 1033-1041
- 8) Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Alcohol and hemorrhagic stroke. The Honolulu Heart Program. *JAMA* 1986 ; 255 : 2311-2314
- 9) Gill JS, Shipley MJ, Tsementzis SA, Hornby RS, Gill SK, Hitchcock ER, et al. Alcohol consumption-a risk factor for hemorrhagic and non-hemorrhagic stroke. *Am J Med* 1991 ; 90 : 489-497
- 10) Thrift AG, Donnan GA, McNeil JJ. Heavy drinking, but not moderate or intermediate drinking, increases the risk of intracerebral hemorrhage. *Epidemiology* 1999 ; 10 : 307-312
- 11) Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Fujishima M. The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population. The Hisayama Study. *Stroke* 1995 ; 3 : 368-372
- 12) Reynolds K, Lewis LB, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke : a meta-analysis. *JAMA* 2003 ; 289 : 579-588
- 13) 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
- 14) Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992 Jul ; 152 : 1490-1500
- 15) Ueshima H, Iida M, Shimamoto T, Konishi M, Tsujioka K, Tanigaki M, et al. Multivariate analysis of risk factors for stroke. Eight-year follow-up study of farming villages in Akita, Japan. *Prev Med* 1980 ; 9 : 722-740
- 16) 小西正光, 飯田稔, 内藤義彦, 他. 地域・職域別にみた血清総コレステロール値の動向と循環器疾患との関連-望ましい血清総コレステロール値について-. *動脈硬化* 1987 ; 15 : 1115-1123
- 17) Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, et al. Reduction of stroke events with pravastatin : the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001 ; 103 : 387-392
- 18) White HD, Simes RJ, Anderson NE, Hankey GJ, Watson JD, Hunt D, et al. Pravastatin

- therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 317-326
- 19) Lee IM, Hennekens CH, Berger K, Buring JE, Manson JE. Exercise and risk of stroke in male physicians. *Stroke* 1999 ; 30 : 1-6
 - 20) Thrift AG, Donnan GA, McNeil JJ. Reduced risk of intracerebral hemorrhage with dynamic recreational exercise but not with heavy work activity. *Stroke* 2002 ; 33 : 559-564
 - 21) Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, Huttunen JK, Albanes D, Taylor PR, et al. Controlled trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on stroke incidence and mortality in male smokers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 ; 20 : 230-235
 - 22) Gillman MW, Cupples LA, Gagnon D, Posner BM, Ellison RC, Castelli WP, et al. Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men. *JAMA* 1995 ; 273 : 1113-1117
 - 23) Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 : 933-941
 - 24) Broderick J, Brott T, Tomsick T, Leach A. Lobar hemorrhage in the elderly. The undiminishing importance of hypertension. *Stroke* 1993 ; 24 : 49-51
 - 25) Woo D, Sauerbeck LR, Kissela BM, Houry JC, Szaflarski JP, Gebel J, et al. Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage : preliminary results of a population-based study. *Stroke* 2002 ; 33 : 1190-1196
 - 26) O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, Furie KL, Segal AZ, Chiu RI, et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 240-245
 - 27) 橋本洋一郎, 森安秀樹, 宮下孟士, 他. 高血圧性脳出血の再発に関する検討. *脳卒中* 1992 ; 14 : 172-178
 - 28) 富山誠彦, 渡引康公, 長田乾, 他. 脳卒中再発例の検討. *脳卒中* 1992 ; 14 : 115-121

脳卒中診療の最近の進歩

広島大学医学部附属病院脳神経内科 郡山達男, 松岡直輝
 広島大学大学院病態探究医科学講座脳神経内科学 松本昌泰

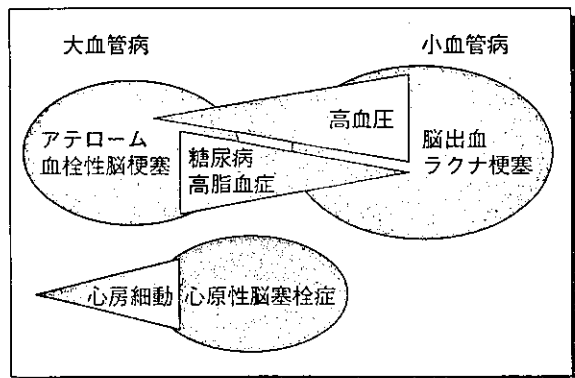
はじめに

脳卒中はわが国における三大死因の1つであり、単一臓器の致命的疾患としては第一位の疾患である。脳血管障害は寝たきりの約40%、痴呆の約50%の原因といわれており、要介護者の原因疾患の第一位であり、重大な身体・社会活動の阻害因子となっている。また医療費も第二位を占める疾患であり、社会にも深刻な影響を与えている。したがって脳卒中の予防は重要な課題である。欧米においては各種脳卒中の治療ガイドラインが次々に作成されてきたが、わが国にはこれまで確立されたガイドラインがなかった。この度、脳卒中合同ガイドライン委員会により脳卒中治療ガイドライン2004が完成した¹⁾。このガイドラインはエビデンス重視で記載され、脳卒中診療に携わる医療関係者の幅広い利用が期待される。本稿においては脳卒中診療における最近の進歩を紙面の関係からテーマを絞って概説する。

わが国の脳血管障害の最近の動向

近年、脳卒中の死亡率は高血圧の治療と栄養摂取の改善などにより低下傾向にある。ところが、年齢調整の発症率は不変あるいは増加の兆しがあり、社会の高齢化の急速な進行に伴い、有病率や受療率は年々増加している。脳卒中の発症率のさらなる低下がみられない理由は、高血圧治療による発症抑制を相殺する糖尿病などの代謝異常の増加によると考えられている。病型別の死亡率では、従来、脳卒中死亡の大半を占めていた脳出血は着実に減少し、これに対して脳梗塞の死亡率は逆に

図1 脳卒中の臨床病型と危険因子



(文献70より引用)

増加し、ついに脳出血を追い越し、その後は多少減少を示している。最近のわが国の脳梗塞の臨床病型はラクナ梗塞が36.3%と減少し、アテローム血栓性脳梗塞が31.1%と増加している²⁾。心原性脳塞栓症は20.4%であり、高齢化に伴い徐々に増加することが予測される。このように日本人の脳卒中の臨床病型が、脳出血やラクナ梗塞といった小血管病 (small vessel disease) からアテローム血栓性脳梗塞といった大血管病 (large vessel disease) に変わりつつあるので、脳卒中の臨床病型の変化を考慮した脳卒中の予防や治療の対応が必要と思われる(図1)。

脳卒中の危険因子

脳卒中の管理不可能な危険因子には年齢、性、人種、遺伝素因などがある。これに対して、是正可能な危険因子には、高血圧^{3, 4)}、糖尿病⁵⁾、高脂血症⁶⁾、非弁膜症性心房細動⁷⁾、喫煙、アルコールの多飲などが確認されている(表1)⁸⁾。比較的

表1 虚血性脳卒中中の管理可能な危険因子

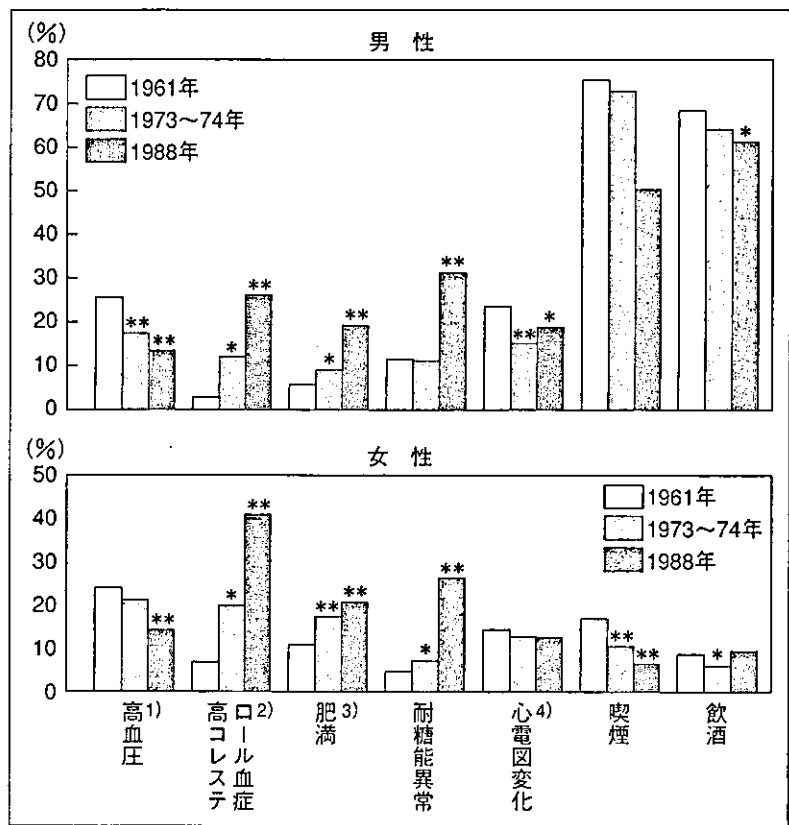
危険因子	有病率 (%)	相対危険率
高血圧	25~40	3~5
高コレステロール血症 (>240mg/dL)	6~40	1.8~2.6
喫煙	25	1.5
運動不足	25	2.7
肥満	18	1.8~2.4
無症候性頸動脈狭窄 (>50%)	2~8	2
飲酒 (>5杯/日)	2~5	1.6
心房細動	1	5 (非弁膜症性) 17 (弁膜症性)

危険因子の有病率の高い順に記載

(文献8より引用)

図2 危険因子の時代的推移

1) 収縮期血圧 \geq 160mmHgまたは拡張期血圧 \geq 95mmHg, 2) コレステロール値 \geq 220mg/dL, 3) BMI \geq 25.4kg/m², 4) ミネソタコードIII-1またはIV-1, 2, 3
*p<0.05, **p<0.01 vs 1961年



(文献11より一部改変引用)

新しい危険因子として、抗リン脂質抗体、高ホモシステイン血症などがあげられている。近年、動脈硬化の発症や進展に、炎症が重要な役割を果たしていることが明らかになった⁹⁾。高感度C-reactive protein (CRP) で測定される生体の低レベル炎症反応は、他の危険因子とは独立して心筋梗塞や脳卒中といった血管イベントの発症予測因子であることが報告されている¹⁰⁾。

脳卒中危険因子の時代的推移

久山町研究¹¹⁾によると、60歳以上の老年者の高血圧(160/95mmHg以上)の頻度は男女ともに時代とともに低下し、一方、代謝異常は段階的に上昇している(図2)。なかでも高脂血症の増加が顕著で、耐糖能異常も増加している。男性の飲酒、喫煙の頻度もなお高く、これらはいずれも脳卒中の危険因子である。これらの結果から、わが国の

脳卒中の予防には高血圧の管理のさらなる徹底と、高脂血症、糖尿病といった代謝異常および飲酒、喫煙などの生活習慣の是正が重要と考えられる。

画像診断の進歩

◆コンピューター断層撮影 (computed tomography ; CT)

脳卒中診断の進歩は、画像診断技術の進歩によるところが大きい。コンピューター断層撮影 (computed tomography ; CT) は脳血管診療の第一選択の検査法に位置づけられる。最近、画像解像度が上昇し、脳梗塞超急性期において中大脳動脈 (middle cerebral artery ; MCA) 閉塞を示唆する hyperdense MCA sign¹²⁾ や脳実質の初期虚血変化 (early CT sign)¹³⁾ がみられることが報告され、血栓溶解療法の適応や予後を、ある程度推定できるようになってきた。

3次元CT血管造影 (3D-CTA) は造影剤の急速注入と高速撮像により頭頸部血管の3次元画像が得られる。3D-CTAでは頸動脈や主幹動脈の狭窄・閉塞、脳動脈瘤、脳動静脈奇形が明瞭に描出できる。3D-CTAは造影剤の静脈投与を必要とするが、空間分解能に優れ、かつ3次元の血管画像を提供する。また血管撮影とは異なり動脈壁の石灰化の情報も得ることができる特徴がある。

◆核磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging ; MRI)

従来のMRIであるT1強調画像 (T1-weighted image ; T1WI)、T2強調画像 (T2-weighted image ; T2WI) およびFLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) 画像では発症6時間以内の虚血性脳血管障害の病巣検出は困難である。MRI技術の進歩により、拡散強調画像 (diffusion-weighted image ; DWI) や灌流強調画像 (perfusion-weighted image ; PWI) が臨床応用され、脳梗塞超急性期診療に不可欠な検査法になっている。

DWIは生体組織中の水分子の拡散運動を画像

化したものであり、脳梗塞急性期ではみかけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient ; ADC) が低値となり、DWIでは高信号を示す。DWIでは、梗塞巣はT2WIでは信号変化がみられない発症後数十分の超急性期から高信号に描出される。また、DWIでは新鮮梗塞巣のみが高信号として描出されるために、陳旧性梗塞巣が混在する場合には、新鮮梗塞巣との鑑別に有用である。

PWIはガドリニウムなどのMRI造影剤を急速静注して撮像することにより、平均循環時間 (mean transit time ; MTT) や相対的脳血液量 (relative cerebral blood volume ; rCBV) を画像化することが可能である。急性期脳血管障害の脳循環動態の評価は、これまでsingle photon emission CT (SPECT) が中心であったが、最近ではPWIによる評価が可能となっている。

脳梗塞超急性期において、DWIとPWIとを併用することにより、DWIでみられる組織傷害領域とPWIでみられる灌流障害領域の両者を評価することができる。この両者の所見の合致しない領域はdiffusion-perfusion mismatchとよばれ、回復の可能性の残されたischemic penumbra領域に相当すると解釈され¹⁴⁾、血栓溶解療法を含めた超急性期治療の対象となりうる領域であると考えられている。

T2* (T2-star) 強調画像では、ヘモグロビン分解産物を鋭敏に検出し、出血性梗塞の判別に役立つ。また、T2*強調画像で低信号を呈する無症候性の微小出血は小血管病の存在を示し、症候性脳出血と関連することが報告されており¹⁵⁾、脳梗塞後の抗血小板療法や抗凝固療法の際に注意すべき所見と考えられる。

神経超音波検査

神経超音波検査は頭蓋内外の血管病変を非侵襲的にかつリアルタイムに評価することが可能であり、脳の画像診断法や血栓溶解療法の進歩により大きく変貌しつつある急性期脳卒中診療においてCTやMRIと同様に必須の臨床検査となっている¹⁶⁾。

超音波検査法による頸動脈評価は中心周波数が5MHz以上のリニア型プローブを有する超音波検査機器を用いて、血管径、血管壁厚、血管壁病変性状、血流動態の評価を行うのが一般的である¹⁷⁾が、目的に応じて主な評価項目が異なってくる。

◆急性期脳梗塞における超音波検査

神経超音波検査は、急性期脳梗塞患者においては脳主幹動脈の狭窄・閉塞性病変の有無の検索に用いられる。Bモードにカラードブラやパワードブラを組み合わせるにより、従来のBモードのみでは血管内腔と区別がしばしば困難であったエコー輝度の低い病変の明瞭な描出が可能になった。本検査による脳梗塞発症機序の診断により、迅速な治療開始が可能となる場合も少なくない。

◆慢性期脳梗塞における超音波検査

慢性期脳梗塞患者において動脈硬化度の指標として心血管疾患のリスク評価の目的で用いる場合には、血管の内膜中膜厚 (intima-media thickness ; IMT) やプラークの詳細な評価が重要となる。IMTの肥厚は、年齢、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙を含む多くの動脈硬化危険因子と関連づけられている¹⁸⁾。頸動脈エコーによる心血管疾患のリスク評価法として、最も有用性が証明されているのがIMTの計測である。近年、欧米で実施された縦断的大規模疫学研究により、IMTの肥厚度が他の古典的危険因子と独立して、将来の脳卒中などの血管イベントの発症率を有意に増加させることが証明された¹⁹⁾。ところが、IMTの計測方法の不統一が各研究結果の比較を困難にしていることから、本邦において超音波エコーによる頸動脈病変評価法のガイドラインが作成された意義はきわめて大きい¹⁷⁾。また、頸動脈のIMTは、心血管疾患を対象とした、特にアテローム硬化に関連が深い脂質代謝への介入試験において必須の評価項目となりつつあり、高脂血症治療薬投与によるIMTの縮小あるいは進展抑制が報告されている²⁰⁾。

IMTの日本人における正常上限値は1.0mmと考えられており、1.1mm以上のIMTは限局性隆起の有無を問わずプラークと定義される¹⁷⁾。動脈硬化

の進行した状態では、分岐部を含む左右頸動脈でプラーク厚を総計したプラークスコアを算出し、動脈硬化進行度の半定量的指標として用いる²¹⁾。さらに超音波検査においてはプラークの厚みのみならず形態学的変化も観察できることが特徴の1つである。頸動脈硬化の比較的に行進した状態においては、プラークの定量的あるいは性状の評価が将来の心血管イベントの予測に有用である。心血管イベントの高リスク群を対象としたOSACA study (Osaka Follow-up Study for Ultrasonographic Assessment of Carotid Atherosclerosis) では、プラークスコアが将来の虚血性脳血管障害発症の予知因子であることが示されている²²⁾。また、頸動脈の低輝度プラークや潰瘍の存在が脳卒中の発症を予測するとの報告があり²³⁾、プラークの厚みだけでなくその性状の評価が重要とされている。

急性期脳卒中の診療

◆抗血栓療法

近年の画像診断技術の進歩により超急性期の虚血性脳血管障害の診断が可能になり、脳組織が不可逆的变化をきたす前に適切な治療を開始することの重要性が認識されてきた。抗血栓療法には、閉塞血管を再開通させる血栓溶解療法と血栓の進展を阻止する抗血小板療法や抗凝固療法がある。脳梗塞急性期においては、虚血中心部 (ischemic core) の周辺領域はischemic penumbraとよばれ、適切な治療により回復の可能性がある。

血栓溶解療法

血栓溶解療法は脳血管閉塞部位における血栓を溶解し血流を再開させることにより、脳梗塞の病態における最も根本的な治療法である。しかし、組織の壊死が起こり梗塞が完成してからの血流再開は重篤な出血をきたす危険があるので、脳虚血による組織障害が可逆的である発症数時間以内の超急性期にのみ行われるべきである。国際的には発症3時間以内の脳梗塞において、組織プラスミノゲンアクチベーター (tissue plasminogen activator ; t-PA) による血栓溶解療法の有用性が

確認され²⁴⁾、実際の臨床に普及しつつある。ごく最近、わが国で行われた発症3時間以内の脳梗塞に対するt-PA静注療法の臨床試験(J-ACT)の成績が発表され、その結果は欧米における成績に匹敵するもので、わが国においても認可が現実的なものになった。

抗血小板療法

アスピリン：脳梗塞急性期には血小板の活性化がみられる。脳梗塞急性期の抗血小板療法は血小板の活性化を抑制することにより、脳梗塞急性期の症状の増悪や早期の再発の予防あるいは機能予後を改善する効果が期待される。発症48時間以内の虚血性脳卒中患者に対するアスピリンの効果を検討する2つの大規模な臨床試験のメタアナリシス²⁵⁾において、アスピリン160～300mg/日の経口投与が虚血性脳卒中の再発を抑制し、長期予後も改善することが示された。このことから、発症48時間以内の虚血性脳卒中患者に対して、アスピリンに対する禁忌がない限り、160～300mg/日のアスピリンの投与が推奨されている。

トロンボキササンA2合成酵素阻害薬(オザグレナトリウム)：本邦で開発されたオザグレナトリウムは、トロンボキササンA2合成酵素を阻害することで抗血小板作用を発揮する。オザグレナトリウム160mg/日の点滴投与は、急性期(発症5日以内)の心原性脳塞栓症を除く脳血栓症患者、特にラクナ梗塞の運動麻痺に対して有効とされている。

抗凝固療法

急性期虚血性脳卒中に対して抗凝固療法は従来から広く行われているが、その目的は、血栓溶解の促進、血栓形成の進展の抑制、動脈塞栓の再発予防、臥床や麻痺による静脈血栓塞栓症の予防である。

トロンビン阻害薬(アルガトロバン)：トロンビン活性部位に特異的に結合し、その作用を直接阻害することで抗凝固作用を示す。わが国において発症48時間以内の脳血栓症に対する有効性が確認され、心原性脳塞栓症を除く直径1.5cm以上の脳梗塞にその使用が勧められている。

ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリノイド：ヘパ

リンは血漿中のアンチトロンビンⅢと複合体を形成し、その複合体がトロンビンや凝固第Ⅹ因子を阻害することで抗凝固作用を示す。ヘパリンは、進行性脳卒中や心原性脳塞栓症を中心に世界中で広く用いられてきたが、現在まで脳梗塞の治療薬としての有効性に関し確固たるエビデンスは得られていない。したがってわが国のガイドラインにおいても、脳梗塞の急性期にヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリノイドを使用することは、考慮してもよいが十分な科学的根拠はないとされている。

◆脳保護療法

エダラボンは、虚血下で細胞内で発生し細胞障害を引き起こす主要因子であるフリーラジカルを消去する世界で最初の脳保護薬である。エダラボンの静脈内投与は、わが国の臨床試験において、脳梗塞急性期(発症72時間以内)患者の予後改善に有効性が示され²⁶⁾、層別解析でより有効性が高かった発症24時間以内の脳梗塞患者の治療法として本邦で使用が認可されている。

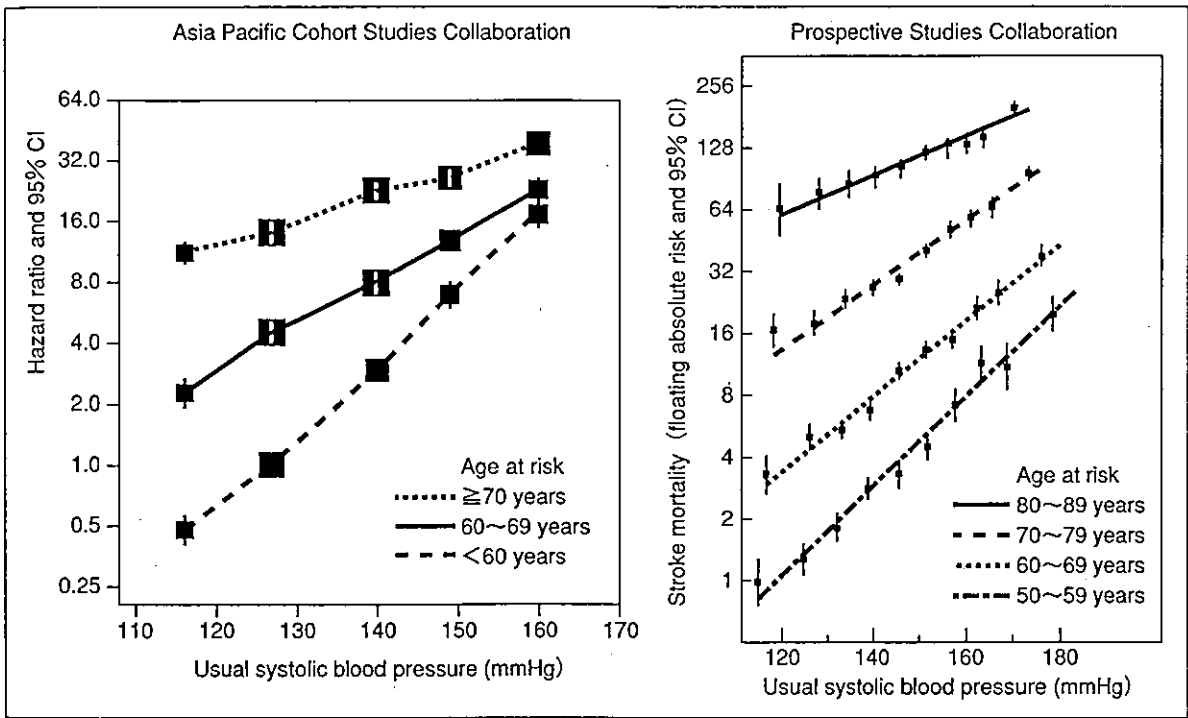
◆脳卒中専門病棟(Stroke Unit; SU)

脳卒中の急性期治療からリハビリテーションまで、専門医療スタッフが組織的に計画性をもって行う脳卒中専用の治療病棟である脳卒中専門病棟(stroke unit; SU)で治療することにより、くも膜下出血例、ラクナ梗塞例、深昏睡例および発症前の日常生活動作(ADL)が不良な例を除く脳卒中急性期症例は、死亡率の減少、在院期間の短縮、自宅退院率の増加、長期的な日常生活動作と生活の質(QOL)の改善を図ることができるとされている²⁷⁾。このことから米国におけるBrain Attackキャンペーンのように、一般臨床家と市民に対する啓発活動および救急搬送体制やStroke Unitの整備などが本邦においても重要と思われる。

◆脳卒中急性期の血圧管理

急性期脳卒中患者では発症時の1～2週間に血圧が上昇することが多いが、降圧薬の投与なしに数日で自然に低下する。このために原則として積極的な降圧療法は行わない。急性期脳卒中に対する血圧の管理については意見が一致していない。したがって脳卒中治療において、急性期の高血圧に

図3 年代別の血圧値と脳卒中死亡率との関連



(文献34より引用)

際しては、病型診断をしたうえで慎重に行うべきであるとされている²⁸⁾。著しく血圧が高い場合には脳卒中急性期であっても降圧治療を行うが、どの血圧レベルから降圧治療を開始するかについては正確な成績がないのが現状である。脳出血の超急性期では、血腫の増大や再出血を避ける意味で、収縮期血圧は160~180mmHgを目標に治療前値の80%程度までの降圧を図ることが望ましい。脳梗塞では、発症後1~2日経過しても血圧220/120mmHg以上あるいは平均血圧130mmHg以上のいずれかを満たす場合や大動脈解離・急性心筋梗塞・心不全・腎不全などを合併している場合に限り、慎重な降圧療法が推奨される²⁹⁾。さらに、発症3~6時間以内にt-PA (tissue plasminogen activator) やウロキナーゼによる血栓溶解療法が実施される場合には、出血性脳梗塞を避けるために、より厳格な血圧コントロール(180/105mmHg以下)が必要とされている²⁹⁾。降圧レベルは病型によって異なるが、脳梗塞では前値の85~90%を、脳出血では前値の80%を目標に降圧する³⁰⁾。

最近報告されたACCESS研究³¹⁾では、脳梗塞発

症後72時間以内から1週間のアンジオテンシン受容体拮抗薬のカンデサルタンによる降圧治療の有無が、その後の心血管イベントの発症を大きく左右するとの結果が示されており、急性期脳卒中患者における血圧コントロールのあり方も、今後大きく変貌する可能性がある。

慢性期脳卒中の診療

◆降圧療法

疫学研究における血圧値と脳卒中発症率との関係

高血圧は脳出血と脳梗塞に共通の最大の危険因子であり^{3, 32)}、血圧が高いほど脳卒中の発症率は高くなる³³⁾。血管疾患の既往のない成人を対象とした前向きな観察研究のメタアナリシス³⁴⁾によると、脳卒中死亡率と血圧値との間には50歳代から80歳代までのすべての年齢において、収縮期血圧115mmHg以上あるいは拡張期血圧75mmHg以上において強い関連がみられる(図3)。40歳代から60歳代においては収縮期血圧の差が20mmHgごとに、または拡張期血圧の差がおおよそ10mmHgごと

に、脳卒中致死率が2倍以上異なる。これらの年齢別の関係は性別に関係なく、また脳出血と脳梗塞においても、さらに欧米人とアジア人においても同様に認められた。

介入試験における血圧値と脳卒中発症率との関係

脳卒中の発症が降圧療法により抑制できることは、すでに各種の大規模臨床試験により確認されている。17臨床試験のメタアナリシス³⁵⁾の結果、プラセボ群あるいは無治療群を対照とし、 β ブロッカーおよび/または利尿薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、ならびにCa拮抗薬を用いた降圧療法は、脳卒中の相対リスクをそれぞれ35%、28%、および39%と明瞭に低下させることが示されている。最近報告されたLIFE試験³⁶⁾やSCOPE試験³⁷⁾においては、アンジオテンシンII(AII)受容体拮抗薬に有意な脳卒中発症抑制効果が示されており、AII受容体拮抗薬の脳卒中抑制効果についてもエビデンスが集積されつつある。

7メタアナリシスの回帰分析の結果から、収縮期血圧の降下度と脳卒中の相対リスクの低下度との間に関連があることが示唆された³⁴⁾。この結果から収縮期血圧が10mmHg低下すると脳卒中の相対リスクが31%低下することが示された。このように降圧療法の脳卒中発症の抑制作用については疫学的研究の結果^{34, 38)}から期待される効果が臨床試験において実証されている。

異なるクラスの降圧薬間の比較を行った臨床試験のメタアナリシス³⁵⁾の報告では、平均の血圧降下の差は多くの臨床試験では1mmHg未満であった。これらの異なる薬剤間での脳卒中の相対リスクの差異はわずかであり、 β ブロッカーおよび/または利尿薬とACE阻害薬との比較の相対リスクの差異は9%、 β ブロッカーおよび/または利尿薬とCa拮抗薬との比較の相対リスクの差異は-8%で有意差はなかったが、Ca拮抗薬とACE阻害薬との比較の相対リスクの差異は11%で、推計学的に有意差がある可能性が示された。なお、LIFE試験³⁶⁾では β 遮断薬(アテノロール)とAII受容体拮抗薬(ロサルタン)が比較され、ロサルタン群はアテノロール群に比して脳卒中発症率が

25%有意に低かったと報告されている。

脳卒中の再発予防における降圧療法

脳卒中慢性期の血圧管理の目的は再発予防であるが、降圧療法が再発予防に有効か否かについては見解の一致がなかった。良好な降圧は再発率の低下につながるという報告があったが、降圧療法の有効性に対して否定的な報告もあった。PROGRESSは著者らを含むわが国の研究者も多数参加した国際共同研究として、脳卒中慢性期におけるACE阻害薬の効果を検証するために実施された大規模臨床試験であり、その結果はきわめてインパクトの強いものである⁴⁾。本研究の結果、ACE阻害薬のペリンドプリルと利尿薬のインダパミドで治療された群は、対照群に比べて28%の脳卒中再発抑制効果および26%の心血管事故発症抑制効果が実証された。さらに興味深いことに、脳卒中再発例における痴呆・高度の認知機能障害あるいは日常生活能力障害や要介護状態の発現頻度も有意に抑えられることが示された^{39, 40)}。これらの結果は、今後の高齢社会への対応を考えるうえで極めて意義深いといえる。

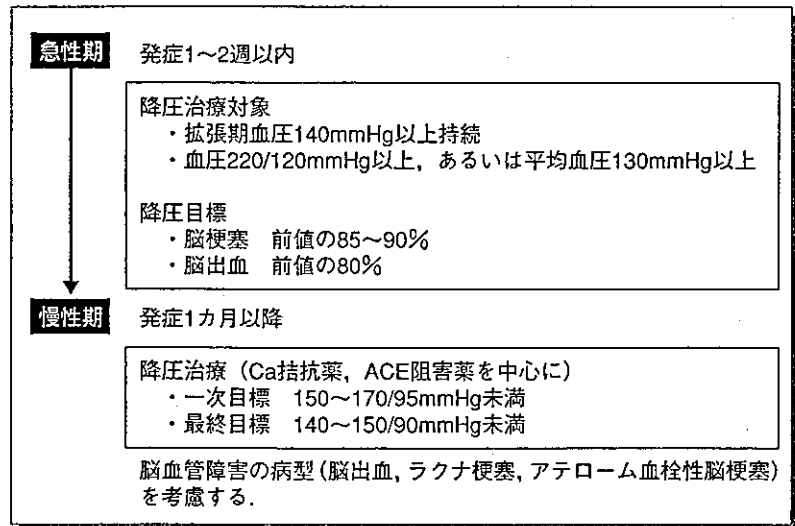
降圧療法と痴呆発症抑制

欧米における各種の観察研究⁴¹⁾の結果から、高血圧が痴呆発症の危険因子とされ、降圧療法による痴呆発症抑制効果が期待されていた。Ca拮抗薬を用いたSyst-Eur試験⁴²⁾やSyst-Eur2試験⁴²⁾、ACE阻害薬を用いたHOPE試験⁴³⁾、ならびにAII受容体拮抗薬などを用いたSCOPE試験³⁷⁾などでは脳卒中発症の有無にかかわらず認知機能障害の発現や進展を有意に抑制する効果も報告されており、これらの降圧療法は脳血管障害や痴呆症の増加が予想されている高齢社会において、極めて有用と思われる。

脳血管障害を合併した高血圧患者の降圧治療

脳血管障害を合併した高血圧患者の降圧治療は、通常発症1カ月以降の慢性期から開始する。至適降圧レベルは、日本高血圧学会ガイドライン2000年版では、治療開始2~3カ月後の一次目標として血圧150~170/95mmHg未満とされている(図4)³⁰⁾。最終目標は、血圧140~150/90mmHg未

図4 脳血管障害を合併する高血圧の治療



(文献30より引用)

満が妥当とされている。PROGRESSでは血圧をエントリー時の血圧値である147/86mmHgから132/82mmHg程度に持続的に降下させることにより、脳卒中の再発抑制効果が得られることを示している⁴⁾。したがって、脳血管障害慢性期の最終降圧目標は、脳循環不全の症状に留意した緩徐な降圧を心がけながら、少なくとも140/90mmHg未満にコントロールすることが妥当と思われる。ただし、個々の降圧薬の特徴を把握し、個々の患者の血圧日内変動⁴⁾や臨床病型に配慮した緩徐な降圧を心がけることの重要性は変わらないものと思われる^{30), 45)}。

早朝高血圧(モーニングサージ)

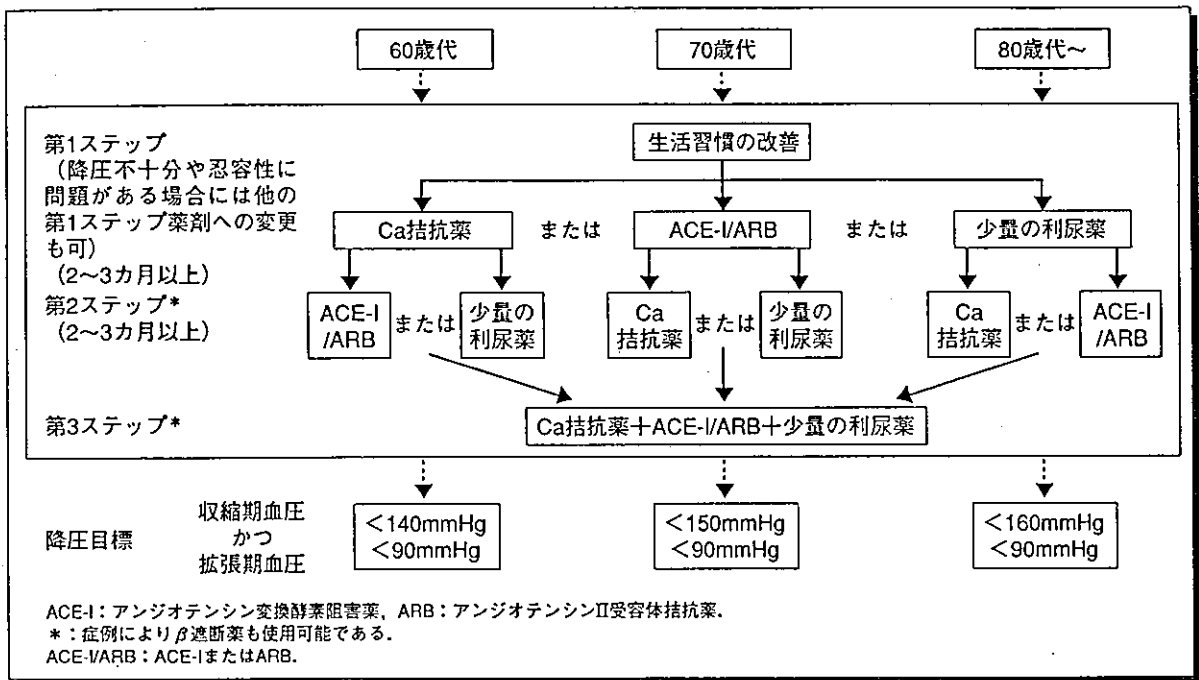
従来より脳血管障害の発症には好発時間帯があることが知られていた。一般に脳出血やくも膜下出血などの出血性脳卒中と心原性脳塞栓症は日中活動時に好発し、ラクナ梗塞やアテローム血栓性脳梗塞などの血栓性機序が中心となる虚血性脳卒中は、夜間から早朝にかけて発症することが多いとされていた。しかしながら、最近のメタアナリシス⁴⁶⁾では、脳卒中の発症は臨床病型にかかわらず、午前6時~正午の間に最も高頻度であり、午前0時~6時にかけての睡眠中に最も低頻度であることが示されている。高血圧患者において、起床直後から起床後にかけて急激な血圧上昇を認めることがあり、早朝高血圧(モーニングサージ)と

よばれる。血圧日内変動の測定により、早朝高血圧が独立した症候性脳血管障害の危険因子であることが示されている⁴⁷⁾。また、無症候性脳梗塞病変が、夜間降圧のみられない高齢者高血圧患者(non-dipper)に高率にみられることが報告されて以来、夜間の血圧をどのようにコントロールするかが大きな議論の対象となってきた。こういった症例に対しては、24時間血圧測定を行い、より長時間作用型の薬剤を追加もしくは変更するなど、適切な対処を行うことが必要と思われる⁴⁸⁾。

無症候性脳血管障害合併例の降圧療法

無症候性脳血管障害はCTやMRIなどの画像診断技術の進歩により高頻度に診断されるようになった病態である。無症候性脳梗塞は、大部分はラクナ梗塞であり、高血圧や加齢が最大の危険因子となる小血管病と考えられている。事実、小林らの脳ドック受診例の検討では、70歳以上の高血圧既往例ではその50%あまりに無症候性脳梗塞が見出されると報告されている。無症候性脳梗塞はラクナ梗塞と脳出血の危険因子と考えられ、脳卒中の発症は高血圧合併例で非合併例より多い⁴⁹⁾。また、その存在や進展は脳卒中発症や認知機能低下および痴呆発症の独立した危険因子となることが示されており⁵⁰⁾、本病態への対応は今後の高血圧診療において極めて重要と思われる。ただし、無症候性脳梗塞にも、心原性脳塞栓症やアテローム

図5 老年高血圧患者の治療チャート



(文献51より引用)

血栓性脳梗塞と同様な病態が考えられる症例もあり、そのコントロールに際しては、その発症機序をできるだけ究明して対処することが望まれる。

高齢者高血圧

高齢者高血圧が脳卒中などの血管事象のリスクであることは明瞭に示されている。高齢者は若壮年者に比べて血圧上昇の脳卒中発症における相対リスクの上昇に対する寄与は小さいが、絶対リスクの上昇は高齢者ほど大きい。したがって高齢者高血圧も降圧治療の対象になると考えられる。

高齢者高血圧の降圧目標血圧：老年者高血圧に対する治療の有効性は、多くの臨床介入試験において証明されているが、その成績をみると、エントリー時の対象血圧は収縮期血圧140~160mmHg以上、拡張期血圧90~100mmHg以上が対象となっており、少なくともこの血圧レベル以上であれば治療対象となると考えられる。「老年者高血圧治療ガイドライン2002年改訂版」(図5)⁵¹⁾では、老年者高血圧の降圧目標を60歳代では忍容可能ならば若壮年者と同じく140/90mmHg未満とし、70歳代では収縮期150mmHg未満、80歳代では160mmHg未満と高めに幅をもたせて設定してい

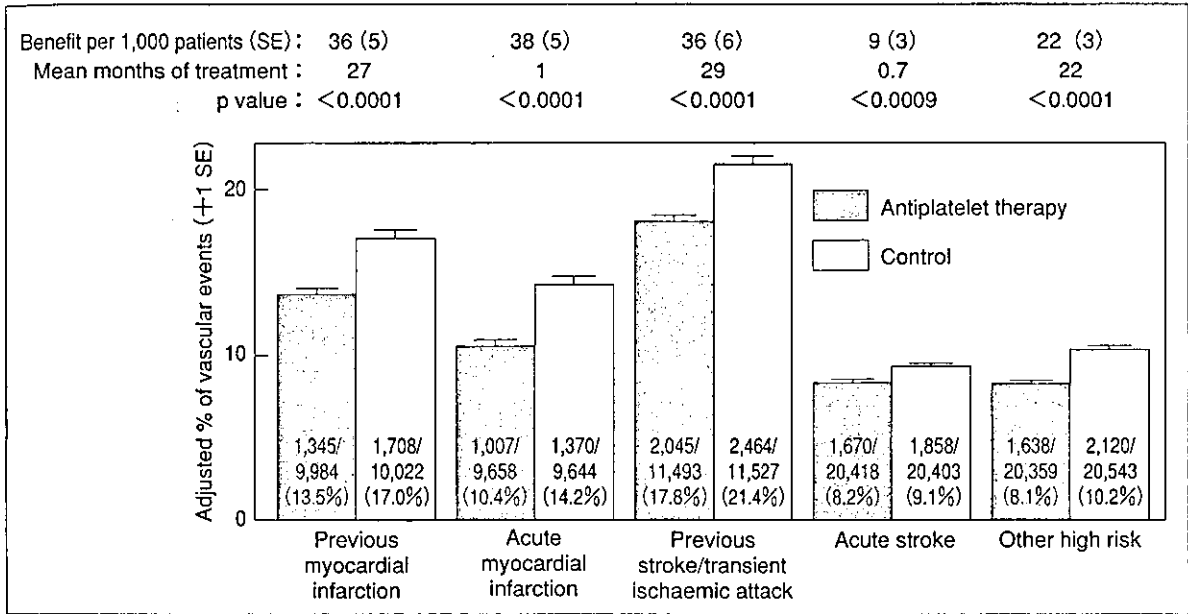
る。ただし、老年者は個人差が大きく、歴年齢にとらわれず生理的年齢を考慮した降圧目標設定が必要である。

◆抗血栓療法

非心原性虚血性脳血管障害に対する抗血小板療法

1994年に発表されたAntiplatelet Trialists' Collaboration (APT)⁵²⁾による無作為化比較試験(randomized controlled trial; RCT)のメタアナリシスにより、抗血小板療法が血栓性疾患の高リスク患者において重大な血管事象(脳卒中、心筋梗塞あるいは血管死)の発生を予防することが示された。2002年にはAPTを引き継いだAntithrombotic Trialists' Collaboration (ATT)⁵³⁾により、血栓性疾患の高リスク患者における抗血小板療法のRCTのメタアナリシスの結果が報告された。その結果、抗血小板療法は、脳卒中あるいは一過性脳虚血発作(transient ischemic attack; TIA)の既往のある患者において、重大な血管事象の相対リスクを22%と有意に減少させることが確認され、血管事象の絶対リスクは2年間の治療で1,000人当たり36(標準誤差6)人と、有意の減少であった(図6)。このように非心原性脳

図6 主要な高リスク群における血管事象(心筋梗塞, 脳卒中あるいは血管死)に対する抗血小板療法の絶対リスクの低減効果



(文献53より引用)

図7 高リスク患者(急性期脳卒中を除く)における血管事象に対するアスピリンの用量別の効果の間接比較

アスピリン単独療法	試験数	血管事象数		オッズ比(信頼区間)		オッズ減少率(標準誤差)
		抗血小板療法群	補正対照群	抗血小板療法群	補正対照群	
500~1,500mg/日	34	1,621/11,215	1,930/11,236	0.8	0.7-0.9	19%(3)
160~325mg/日	19	1,526/13,240	1,963/13,273	0.7	0.6-0.8	26%(3)
75~150mg/日	12	366/3,370	517/3,406	0.6	0.5-0.7	32%(6)
75mg未満/日	3	316/1,827	354/1,828	1.0	0.9-1.1	13%(8)
総計	65	3,829/29,652	4,764/29,743	0.7	0.6-0.8	23%(2)

■: 治療群の補正対照群に対する血管事象のオッズ比と水平線は95%信頼区間。
◇: 全試験のメタ分析によるオッズ比と99%信頼区間。

(文献53より引用)

梗塞の再発予防のために抗血小板薬の有効性が確立された。また、長期投与においてアスピリン75~150mg/日の低用量は、500~1,500mgの高用量や160~325mgの中用量と同等の有効性が示された(図7)。しかし、75mg/日未満の超低用量では有意の効果がなかった。このことから高リスク患者における血管事象の長期予防においては、75~150mg/日の低用量のアスピリンの投与が有用である。

急性期脳卒中を除く高リスク患者における血管事象の発生は、アスピリンで23%、チクロピジンで32%の有意の抑制がみられた。わが国において

シロスタゾール(200mg/日)の脳梗塞の再発予防効果について臨床試験(Cilostazol Stroke Prevention Study; CSPS)が実施され、シロスタゾールは脳梗塞慢性期患者において血管事象の発生を39%有意に減少させた(表2)⁵⁴⁾。アスピリンは消化管出血の合併があり、チクロピジンは好中球減少や血栓性血小板減少性紫斑病などの重篤な副作用が報告されている。これに対してシロスタゾールは血管拡張に伴う頭痛や動悸が時にみられるが、重篤な副作用はみられていない。

ラクナ梗塞に対して、チクロピジン200mg/日またはアスピリン500mg/日未満の抗血小板療法

表2 シロスタゾールの脳梗塞の再発予防効果

転帰	転帰事象数/症例数・年		事象発生率/年 (%)		相対危険低減率 (%) (95%信頼区間)	p値
	シロスタゾール群	プラセボ群	シロスタゾール群	プラセボ群		
脳梗塞	30/889.6	57/986.0	3.37	5.78	41.7 (9.2-62.5)	0.0150
脳梗塞または心筋梗塞	33/889.6	60/986.0	6.71	6.09	39.0 (6.8-60.1)	0.0202
脳梗塞, 脳出血またはTIA	37/887.1	69/977.4	4.17	7.06	40.9 (11.9-60.4)	0.0090
脳梗塞, 脳出血, 心筋梗塞 または血管死	37/889.6	67/986.0	4.16	6.80	38.8 (8.6-59.0)	0.0151

(文献54より引用)

表3 心房細動患者における脳卒中の予防に対する抗血栓療法 (無作為化試験のメタアナリシス)

治療	試験数	対象者数	リスク減少率 (95%信頼区間)	p
用量調節したワルファリン vs プラセボ	6	2,900	62% (48-72%)	<0.001
アスピリン vs プラセボ	6	3,119	22% (2-38%)	0.03
抗血小板薬 vs プラセボ	6	3,337	24% (7-39%)	0.01
用量調節したワルファリン vs アスピリン	5	2,837	36% (14-52%)	0.003
用量調節したワルファリン vs 低用量ワルファリン	3	893	38% (-20-68%)	NS
アスピリン vs 低用量ワルファリン	2	934	15% (-42-49%)	NS

(文献56より引用)

は、再発抑制効果がないことが示されている⁵⁵⁾。さらに、抗血小板薬により脳出血の頻度は有意ではないが2倍に増加したと報告されている。これに対して、シロスタゾールの臨床試験において、ラクナ梗塞の再発は43%の有意の減少がみられた⁵⁴⁾。従来、抗血小板薬のラクナ梗塞に対する予防効果に関しては議論のあるところであったが、シロスタゾールがラクナ梗塞の発症も有意に低下させたことは、注目すべき成績である。

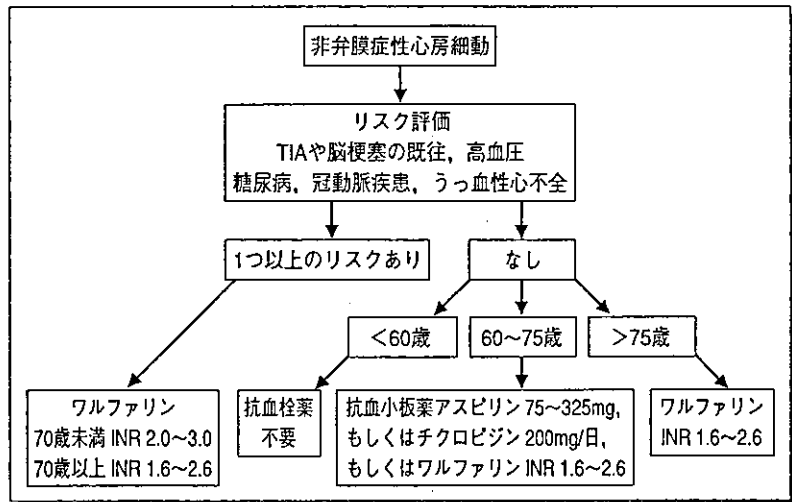
非心原性虚血性脳血管障害に対する抗凝固療法

心房細動 (atrial fibrillation; AF) は高齢者でよくみられる不整脈で脳卒中の独立した危険因子である⁷⁾。非弁膜症性心房細動 (non-valvular atrial fibrillation; NVAF) は、心原性脳塞栓症の原因のなかで過半数を占める最も頻度の高い心疾患である。心原性脳塞栓症は大梗塞を生じやすく、重篤な後遺症を残しやすい。さらに再発の頻度が高いために予後不良のことが多く、その予防が重要である。

AF患者における抗血栓療法のメタアナリシスにおいて、用量を調節したワルファリンにより脳

卒中の発症は62%減少した(表3)⁵⁶⁾。一方、アスピリンにより脳卒中は22%減少した。このように用量を調節したワルファリンはアスピリンより36%効果が上回っており、AF患者における抗凝固療法の有用性が確立している。AF患者においてワルファリン服用中の脳梗塞はPT-INR (PT: プロトロンビン時間; prothrombin time, INR: 国際標準化比; international normalized ratio) 2.0以下で多くみられ、重篤な出血合併症はINR 3.0以上で多くみられたと報告されている。これらの結果からNVAF患者の脳塞栓症の発症予防において、治療域PT-INR 2.0~3.0のワルファリンのコントロールが推奨されている。NVAFでは高齢になるほど脳卒中のリスクが高まるのでワルファリンが必要となるが、同時にワルファリンによる頭蓋内出血のリスクも高まる。しかし、わが国では70歳以上の高齢者においては、NVAFによる心原性脳塞栓症の再発予防において低用量のワルファリン療法(治療域PT-INR 1.6~2.6)が推奨されており、出血性合併症を予防するためにPT-INR 2.6を超えないことが望ましいと報告されている^{57, 58)}。

図8 非弁膜症性心房細動患者における抗凝固療法と抗血小板療法



(文献59より引用)

NVAF患者における脳卒中のリスクは一律ではなく、脳卒中・TIAの既往、高齢、高血圧、心不全、糖尿病、冠動脈疾患が危険因子となる。これらの危険因子のいずれかを有するNVAF患者ではアスピリンによる脳卒中予防効果が期待できないのでワルファリンが適応となり、いずれの危険因子もない75歳未満のNVAF患者ではアスピリンでもワルファリンでもよく、60歳未満の孤立性心房細動は通常無治療でよい。NVAFにおいて、脳卒中の発症のリスクは危険因子の有無により大きく異なることから、危険因子を考慮した治療法の選択が勧められている。これらのデータに基づき、NVAFに対する抗血栓療法のガイドラインが日本循環器学会から発表されている(図8)⁵⁹⁾。

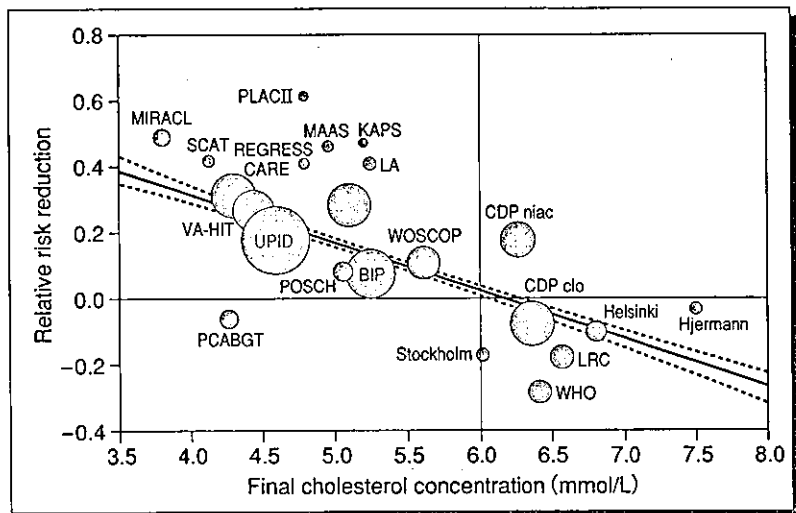
◆高脂血症に対する治療

脳血管障害の疫学研究において、欧米では総コレステロール(TC)値が上昇すると虚血性脳卒中が増加することが示されている⁶⁾。一方、わが国の疫学研究においては、TC値と脳卒中との関連は認められていない。しかし、日本人においてもHDLコレステロール(HDL-C)の低値が脳梗塞の危険因子であり、さらに脳梗塞を皮質枝梗塞と穿通枝梗塞に分けると、皮質枝梗塞でHDL-Cが低値であることが示されている⁶⁰⁾。なお、脳出血の危険因子としてTCの低値がわが国を含め国際的にも認められている⁶¹⁾。

HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)による脳卒中の予防効果については、冠動脈疾患を有する患者においては脳卒中の発症を有意に抑制(19~32%)することが4S, CARE, あるいはLIPIDといった欧米の大規模臨床試験により明らかにされている(図9)⁶²⁾。また、これまでに行われたスタチンの大規模臨床試験をメタアナリシスにより解析した成績では、スタチンにより30%前後の脳卒中予防効果が示されている⁶³⁾。しかし、これらの欧米で行われた大規模臨床試験では本邦での通常の臨床用量より多く、しかも冠動脈疾患患者が対象であった。

高血圧とそれ以外の心血管疾患の危険因子を有する患者を対象としたASCOT-LLAでは、降圧療法に加えてスタチン療法は脳卒中の発症を有意に抑制することが示された⁶⁴⁾。これに対して、高血圧と冠動脈疾患の危険因子を有する患者にスタチンを投与したALLHAT-LLTでは、脳卒中の発症は減少したが有意ではなかった⁶⁵⁾。一方、70歳以上の心血管疾患の既往あるいはその危険因子を有する高齢者を対象としたPROSPER(Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease)試験では、スタチンの投与は高齢者においても心血管疾患を有意に減少させたが、脳卒中の発症のリスクには影響を与えないことが示された⁶⁶⁾。これらの結果から、心血管疾患のリスクを

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⁶⁷⁾。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⁶⁸⁾。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、脳卒中中の再発は有意には抑制しなかったと報告されている⁶⁹⁾。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)⁷⁰⁾。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 : 頭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 : 1058-1083.
 - 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 of 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 : 992-993, 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 : 高齢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¹⁾や久山町研究²⁾, 大迫研究³⁾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⁴⁾。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)⁶⁾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 JNC7 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

JNC7 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)⁷⁾ 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⁸⁾。LIFE は β 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 β 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)⁹⁾ 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¹⁰⁾、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