

ファーマナビゲーター ARB編

Pharma Navigator

ファーマナビゲーター

薬理作用 病態と治療 EBM 併用療法 Q&A 使用上の注意 オペレーティング

[共同編集]

熊谷 裕生
慶應義塾大学医学部内科学専任講師

小室 一成
千葉大学大学院医学研究科
循環病態医学教授

堀内 正嗣
愛媛大学医学部
分子細胞生命科学講座
医化学・心血管生物学分野教授

森下 竜一
大阪大学大学院医学系研究科
臨床遺伝子治療学教授

メルクセルビエ社

メルクセルビエ社

ファーマナビゲーター
ARB編

2004年10月1日 第1版第1刷発行©

編集者/熊谷裕生・小室一成・堀内正嗣・森下竜一

発行者/松岡光明

発行所/株式会社メディアカルレビュー社

〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11 イトーピア湯島ビル
電話/03-3835-3041(代)

編集部 電話/03-3835-3043 FAX/03-3835-3040

✉ editor-5@m-review.co.jp

販売部 電話/03-3835-3049 FAX/03-3835-3075

✉ sales@m-review.co.jp

〒541-0046 大阪市中央区平野町1-7-3 吉田ビル

電話/06-6223-1468(代) 振替 大阪6-307302

http://www.m-review.co.jp

印刷・製本/図書印刷株式会社 用紙/株式会社松濤洋紙店
乱丁・落丁の際はお取り替えいたします。

- ・本書に掲載された著作物の複写・複製・転載・翻訳・データベースへの取り込みおよび送信(送信可能化権を含む)に関する許諾権はメディアカルレビュー社が保有しています。
- ・**国**(株)日本著作出版権管理システム委託出版物
- ・本書の無断複写は著作権法上での例外を除き、禁じられています。複写される場合はそのつと事前に(株)日本著作出版権管理システム(電話03-3817-5670)の許諾を得てください。

ISBN4-89600-697-6 C3047

Chapter 1 薬理作用

- 薬理作用——(榎内正嗣)/24
- 1 レニン・アンジオテンシン系 24
 1. 循環レニン・アンジオテンシン系と組織レニン・アンジオテンシン系 24
 2. アンジオテンシン産生系 25
 - 2 AII受容体ブロッカーの開発の経緯とAII受容体サブタイプ 27
 - 3 ARBの作用 29
 1. ARBによる降圧 29
 2. ARBによる血管障害改善 30
 3. ARBによる心リモデリング改善 33
 4. ARBと生活習慣病 34

Chapter 2 病態と治療

- 合併症のない高血圧——(佐々木 享/中川雅夫)/38
- 1 合併症のない高血圧症のARBを用いた介入研究 39
 - 2 新ガイドラインでのARBの位置づけ 40
 - 3 ARBの長所と使用上の注意 42

処方の実際 44
- 脳——(大星博明/井林雷郎)/46
- 1 脳循環とRA系 46
 - 2 RA系と脳虚血 47
 - 3 臨床試験でのRA系と脳血管障害 48

処方の実際 52
- 心 臓——(高野博之/小室一成)/54
- 1 心臓におけるAII受容体の役割 56
 - 2 心肥大とARB 58

- 3 心筋梗塞とARB 59
 - 4 心不全とARB 60.
- 腎 臓——(熊谷裕生/大波敏子/滝本千恵/飯ヶ谷嘉門/林 晃一/猿田享男)/64
- 1 MARVAL 64
 - 2 RENAAL 66
 - 3 IDNT 67
 - 4 当教室の前向き研究 68
 - 5 ARBの腎保護効果の機序 69

処方の実際 73
- 血 管——(富田奈留也/森下竜一)/74
- 1 血管リモデリングの機序 75
 - 2 ARBの血管保護作用 76
 1. 血管傷害 76
 2. 血管内皮細胞機能障害 78
 3. 頸動脈内膜中膜肥厚 78

処方の実際 80

- 糖尿病——(浦 信行/茂庭仁人)/82
- 1 薬物療法開始基準, 降圧目標値 83
 - 2 治療薬の選択 84
 - 3 糖尿病性合併症に対する治療効果 86

処方の実際 89

- 高脂血症と動脈硬化——(白井 真/江頭健輔)/90
- 1 *in vitro*でのアンジオテンシンIIの動脈硬化作用 91
 1. 内皮細胞への関与 91
 2. 平滑筋細胞への関与 91
 3. マクロファージへの関与 92
 - 2 *in vivo*でのアンジオテンシンIIの動脈硬化作用およびARBの効果 92

熊谷裕生 慶応義塾大学医学部内科学	佐々木 享 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓・高血圧内科	富田奈留也 大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学	後藤淳郎 日本赤十字社医療センター腎臓内科
小室一成 千葉大学大学院医学研究科 循環器内科学	中川雅夫 京都府保健医療研究所	浦 信行 札幌医科大学第二内科	築山久一郎 巴里医療福祉大学附属熱帯病院内科
堀内正嗣 系援大学医学部分子細胞生命科学課程 医化学・心血管生化学分野	大星博明 九州大学大学院医学研究科臨床遺伝学内科学	茂庭仁人 札幌医科大学第二内科	重政朝彦 巴里医療福祉大学附属熱帯病院内科
森下竜一 大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝子治療学	井林雪郎 九州大学大学院医学研究科臨床遺伝学内科学	白井 真 九州大学大学院医学研究科循環器内科	大塚啓子 神奈川県立がんセンター第六内科
	高野博之 千葉大学大学院医学研究科循環器内科学	江頭健輔 九州大学大学院医学研究科循環器内科	大屋祐輔 琉球大学医学部循環系総合内科学
	大波敏子 慶應義塾大学医学部内科学	生島雅士 大阪大学大学院医学系研究科加齢医学	名嘉山恵子 千葉大学大学院医学研究科循環器内科学
	滝本千恵 慶應義塾大学医学部内科学	染木宏美 大阪大学大学院医学系研究科加齢医学	桑原洋一 千葉大学大学院医学研究科循環器内科学
	飯ヶ谷嘉門 慶應義塾大学医学部内科学	荻原俊男 大阪大学大学院医学系研究科加齢医学	長 慎一 大田市立中央病院内科
	林 晃一 慶應義塾大学医学部内科学	佐方克史 慶應義塾大学医学部内科学	桑島 巖 東京都老人医療センター循環器科
	猿田享男 慶應義塾大学医学部内科学	松浦友一 慶應義塾大学医学部内科学	川村祐一郎 国立大学法人旭川医科大学保健管理センター

脳

薬理作用

はじめに

1980年代にアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬によって脳血流自動調節能の下限域が左方へ偏位することが報告されて以来、脳循環自動調節能におけるレニン・アンジオテンシン(RA)系の役割が注目されているが、近年登場したアンジオテンシンII受容体ブロッカー(ARB)の脳循環に対する影響も明らかになりつつある。また、脳実質や脳血管におけるアンジオテンシンIIの産生および受容体の発現に関する知見も集積されてきているが、RA系の抑制による脳虚血に対する保護効果も実験モデルで報告されている。さらに、最近の大規模臨床試験の結果からは降圧作用を超えた脳卒中予防効果が示唆されている。本稿では主として脳循環および脳血管障害におけるRA系の意義とARBの効果について概説する。

病態と治療

EBM

併用療法

Q&A

使用上の注意

オダギリと藤原

急激な血圧下降や過度の降圧治療によって脳灌流圧が脳血流自動調節能下限域を下回ると、脳組織は乏血さらには虚血に陥るため、降圧治療に用いる薬物としてはこの下限域が変化しないか、あるいは下方(左方)へ移動するものが望ましい。1984年にBarryら³⁾は、カプトプリルの急性投与によってこの下限域が下方へ偏位することを初めて報告し、注目を集めた。その後、他のACE阻害薬においても同様の作用が確認されている^{4,5)}。われわれはこの作用の一部が、ブラジキニンの分解を抑制することでNOの産生を高める機構を介していることを報告している⁶⁾。一方、ARBの脳血流自動調節能に及ぼす影響に関しては、最初にロサルタンによって正常血圧動物の自動調節能上下限域が上方へ偏位するとの報告⁷⁾がなされたが、カンデサルタンでは高血圧動物に生じた上下限域の上方への偏位を正常化させることが報告された⁸⁾。われわれも、バルサルタンにより高血圧動物の自動調節能下限域が同様に下方へ移動することを認めており⁹⁾、最近の報告¹⁰⁾では、ロサルタンも高血圧動物では自動調節能を下方へ偏位することが示されている。したがって、病態によって異なる結果を生じた可能性はあるが、基本的にはARBもACE阻害薬と同様に、高血圧患者の脳血流自動調節能を下方へ偏位する作用が期待できるとであろう。

2 RA系と脳虚血

前述のような脳循環に及ぼす影響に加えて、RA系は種々の病的状態においても脳内で重要な役割をはたしており、脳虚血における修飾因子(増悪因子)としても注目されている。われわれの検討¹¹⁾では、ACE阻害薬の投与によって、脳循環への影響を介さずに実験的脳虚血による脳組織への侵襲が軽減することを認めており、他の研究者からも同様の報告がなされてきた。また、近年のARBを用いた

表1 ARBにより脳卒中に対する保護効果を認めた報告

薬物	投与方法	脳卒中モデル	対象	年	著者
ロサルタン	10週間経口	自然発症	Dahl rat	1992	von Lutterotti
ロサルタン	20週間経口	自然発症	SHR	1993	Fomes
ロサルタン	直前静脈内	UCAO	gerbil	1994	Fernandez
カンデサルタン	10週間経口	自然発症	SHR	1997	Inada
イルベサルタン	5日間脳室内	MCAO	Wistar rat	1999	Dai
カンデサルタン	14日間皮下	MCAO	SHR	2000	Nishimura
カンデサルタン	28日間皮下	MCAO	SHR	2002	Ito

UCAO：一側総頸動脈閉塞，MCAO：中大脳動脈閉塞，SHR：高血圧自然発症ラット。

研究(表1)でも同様に脳虚血に対する保護効果が認められており、AT₁受容体のノックアウトモデルでの検討でもAT₁からのシグナル伝達の阻害が脳虚血侵襲の軽減に有用であり、この作用は循環調節を介さない機構が示唆されている¹²⁾。したがって、RA系、とくにAT₁受容体からのシグナルの抑制は脳虚血に対して保護的に働くことが期待され、後述する大規模臨床試験における脳卒中への予防効果の理論的根拠の1つとして注目されている。

3 臨床試験でのRA系と脳血管障害

脳血管障害におけるRA系の重要性が最初に示された大規模臨床試験はHOPE¹³⁾である。本試験では、心血管

病態と治療

系疾患の高リスク患者に対してラミプリル(4,645例)とブラセボ(4,652例)で心血管系疾患の発症を比較しており、ラミプリル投与群で心血管死を26%減少させたことが注目に集めた。また、ペリンドプリルを中心とした降圧治療による脳卒中の再発予防を検討したPROGRESS¹⁴⁾では、脳卒中の既往歴のある患者(わが国と中国の患者が4割を占める)を対象として、ペリンドプリルと利尿薬(インダミド)を併用した治療がブラセボと利尿薬を服用した対照群に比し、43%もの著明な脳卒中再発予防効果を示した。この効果は、治療開始前の血圧が比較的コントロールされていた群(160/90 mmHg以下)でも認められている。

一方、ARBによる脳血管障害の予防効果を検討した研究としてはLIFE¹⁵⁾が重要である。左室肥大を有する高血圧患者を対象に、アテノロールと利尿薬を中心とした治療群(4,588例)とロサルタンと利尿薬を中心とした治療群(4,605例)とで心血管病の発症を比較しているが、降圧の程度に差は認められなかったにもかかわらず、ロサルタン群で脳卒中の発症が有意に25%低下しており、降圧作用を超えたARBの有効性を示す結果となった。またSCOPE¹⁶⁾では、70~89歳と高齢の軽症高血圧患者4,937例を対象に、カンデサルタンと利尿薬を中心とした治療とブラセボと利尿薬を中心とした治療の比較を行っている。全心血管病の発症には有意差が認められなかったものの、非致死性脳卒中の発症が28%減少していた。高齢者高血圧患者に対するARBの有効性を示唆する結果であり、わが国のような高齢者社会を迎えた国においては、意義深い成績であろう。

おわりに

脳血管障害はわが国の死亡原因の第3位とされているが、

薬理作用

病態と治療

EDM

併用療法

Q&A

使用上の注意

お答えと解説

単一臓器の疾患としては第1位を占め、また、要介護者・寝たきり者の主要原因としても第1位である。脳血管障害の発症は本人のみならず家族に対しても大きな影響を及ぼすため、その予防は国民的課題である。最近の大規模臨床試験からは、降圧治療が最も予防効果を発揮する対象は脳血管障害であることが明らかにされており、とくにACE阻害薬やARBの降圧効果を超えた有用性も示唆されている。今後さらに基礎研究ならびに臨床研究によって脳血管障害抑制に向けたARBの有効性が明らかにされることが望まれる。

大星博明 / 井林雷郎
(九州大学大学院医学研究学院病態神経内科学)

薬理作用

治療薬

EBM

併用療法

Q&A

使用上の注意 オートメド薬

2000

- 9) Takada J, Ibayashi S, Ago T et al : Effect of a selective angiotensin II type 1 receptor blocker valsartan on the lower limit of cerebral autoregulation in rats. *Stroke* 31 : 2770, 2000
- 10) Adyienko LM : Cerebral blood flow under conditions of angiotensin receptors blockade. *Russ J Physiol* 85 : 28-32, 2000
- 11) Sadoshima S, Fujii K, Ooboshi H et al : Angiotensin converting enzyme inhibitors attenuate ischemic brain metabolism in hypertensive rats. *Stroke* 24 : 1561-1566, 1993
- 12) Walther T, Olah L, Harms C et al : Ischemic injury in experimental stroke depends on angiotensin II. *FASEB J* 16 : 169-176, 2002
- 13) Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al : Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342 : 145-153, 2000
- 14) 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
- 15) Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B et al : Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359 : 1004-1010, 2002
- 16) Lithell H, Hansson L, Skoog 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

●References

- 1) Fujishima M, Omae T : Lower limit of cerebral autoregulation in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Experientia* 32 : 1019-1021, 1976
- 2) Ibayashi S, Ogata J, Sadoshima S et al : The effect of long-term antihypertensive treatment on medial hypertrophy of cerebral arteries in spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 17 : 515-519, 1986
- 3) Barry DJ, Paulson OB, Jarden JO et al : Effects of captopril on cerebral blood flow in normotensive and hypertensive rats. *Am J Med* 76 : 79-85, 1984
- 4) Sadoshima S, Nagao T, Ibayashi S et al : Inhibition of angiotensin-converting enzyme modulates the autoregulation of regional cerebral blood flow in hypertensive rats. *Hypertension* 23 : 781-785, 1994
- 5) Cai H, Yao H, Ibayashi S et al : Effects of long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitor, imidapril, on the lower limit of cerebral blood flow autoregulation in hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 341 : 73-77, 1998
- 6) Takada J, Ibayashi S, Nagao T et al : Bradykinin mediates the acute effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on cerebral autoregulation in rats. *Stroke* 32 : 1216-1219, 2001
- 7) Navari L, Stromberg C, Saavedra JM : Angiotensin II AT₁ receptor stimulation increases cerebrovascular resistance during hemorrhagic hypotension in rats. *Regul Pept* 52 : 21-29, 1994
- 8) Nishimura Y, Ito T, Saavedra JM : Angiotensin II AT₁ blockade normalizes cerebrovascular autoregulation and reduces cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 31 : 2478-2486,

MEMO

処方の実際

脳出血慢性期での高血圧患者に対して

処方例

バルサルタン(ディオバン®)40mg/日・分1 朝食後で開始。血圧をみながら1~2カ月後に80mgに増量する。十分な降圧が得られない場合は、アムロジピン(アムロジン®, ノルバスク®)2.5mg/日・分1 朝食後を追加し、5mgまで増量する。降圧が得られない場合は、さらにインダパミド(ナトリックス®)1mg/分1 朝食後を追加する。最終降圧目標を130/75mmHg未満とする。

ラクナ梗塞および心原性脳塞栓症慢性期での高血圧患者に対して

処方例

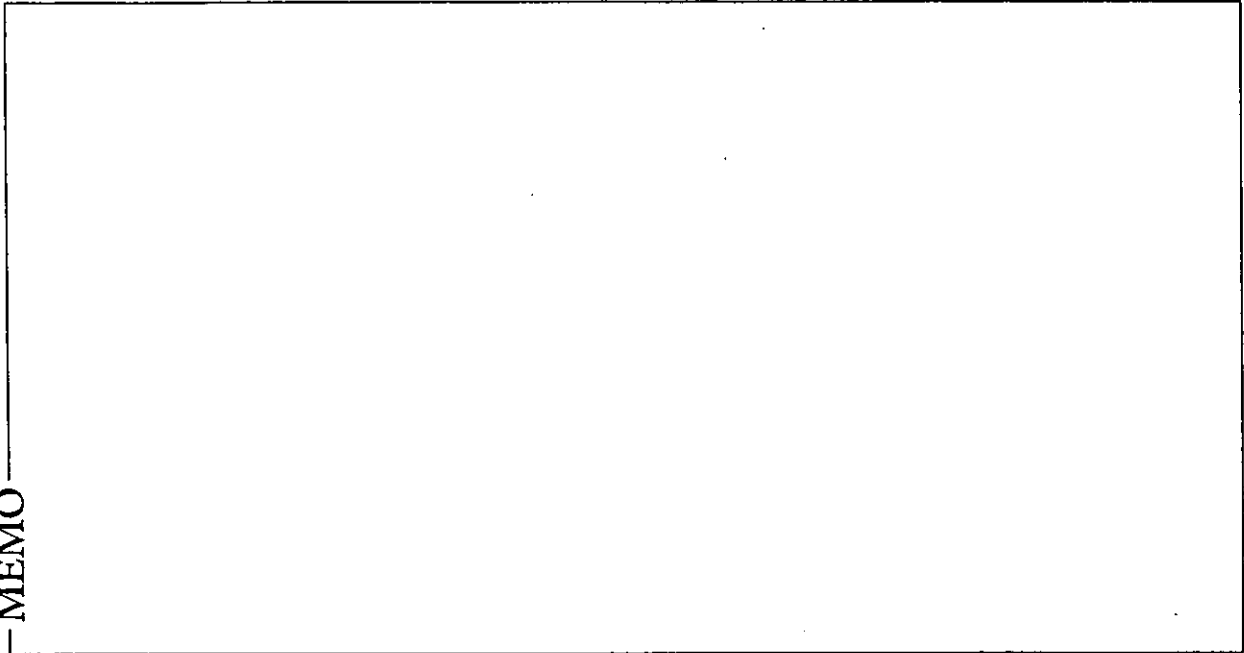
ペリンドプリル(コバシル®)2mg/日・分1 朝食後で開始。血圧をみながら1~2カ月後に4mgに増量する。十分な降圧が得られない場合は、インダパミド(ナトリックス®)1mg/日・分1 朝食後を追加する。降圧が得られない場合は、さらにアムロジピン(アムロジン®, ノルバスク®)2.5mg/日・分1 朝食後を追加し、5mgまで増量する。最終降圧目標を130/80mmHg程度とする。

アテローム血栓性脳梗塞での高血圧患者に対して

処方例

ロサルタン(ニューロタン®)25mg/日・分1 朝食後で開始。血圧をみながら1~2カ月後に50mg分に増量する。十分な降圧が得られない場合は、1~2カ月後にアムロジピン(アムロジン®, ノルバスク®)2.5mgまたは持続型ジルチアゼム(ヘルベッサ-R®)100mg/日・分1 朝食後を追加し、それぞれ5mgまたは200mgまで増量する。降圧が不十分な場合は、さらにクロルタリドン(ハイグロトン®)25mg/日・分1 朝食後 隔日を追加する。最終降圧目標は拡張期血圧85mmHg程度とする。

病態と治療



薬理作用

病態と治療

EJBM

併用療法

Q&A

使用上の注意

1章 総論

疫学

日本を含め先進国における脳卒中は死亡率こそ低下傾向にあるが、いまだに悪性腫瘍、心疾患と並ぶ主要死因の一つである。脳卒中は死に至らずとも身体・知的機能に後遺障害を残し、寝たきりや痴呆の増加が問題となっている。脳卒中の予防は医学的・社会的に重要な課題であり、そのために日本人の脳卒中の実態とその危険因子を正確に把握する必要がある。

ここでは、福岡県久山町において40年以上にわたって継続されている疫学調査(久山町研究)の成績を中心に、日本人の脳卒中、主に脳梗塞の時代的推移、その危険因子について述べる。

脳卒中(脳梗塞)の死亡率と発症率

死因統計における死亡率

世界各国の人口動態統計¹⁾をもとに作成した脳卒中の年齢調整死亡率の時代的推移を図1に示す。

わが国の脳卒中死亡率は1950年代から1960年代前半にかけて欧米諸国の約2倍であったが、

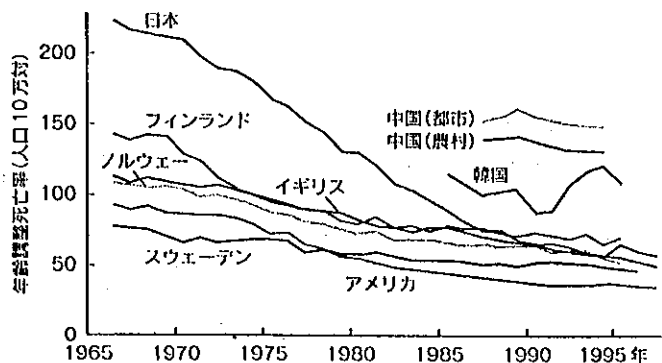


図1 世界各国における脳卒中年齢調整死亡率の時代的推移(基準人口は1998年世界標準人口)

(World Health Statistics Annual, 1966-1999¹⁾より作成)

1970年代から直線的に減少し、1990年代以降は欧米諸国と同等となっている。一方、ほかのアジア諸国の死亡率は依然として高い。

わが国の死因統計²⁾によると、かつて死因の第1位であった脳血管疾患は、1981年に悪性新生物、1985年に心疾患に抜かれ第3位となった。1995年の死亡診断書書式改訂に伴い心疾患と入れ替わり第2位となったが、1997年以降は再び第3位に戻っている。

脳卒中死亡数は1950年の10万5,728人(人口10万対の死亡率127.1)から1970年の18万1,315人(同175.8)まで増加したが、その後は減少傾向に転じ、1980年代後半以降はほぼ横ばいで、2000年は13万2,529人(同105.5)であった。

脳卒中を病型別にみると、1950年代に脳卒中の大半を占めていた脳出血の死亡率は着実に減少しているのに対し、脳梗塞の死亡率は1970年代半ばまで増加した後に低下傾向に転じた。1995年の死亡診断書書式改訂に伴い脳梗塞死亡率はみかけ上は上昇したが、その後は再び低下傾向にある。

一般住民における死亡率と発症率

死因統計はその基となる死亡診断書の書式改訂などに伴い成績が変化し、また記載医師によって死因の診断に差が生じうるなど、正確性、客観性に問題がある。また、死亡率は死に至らない軽症脳卒中を反映せず、脳卒中の全体像を把握することができない。疾病の時代的推移や現状を正確に評価するためには発症率の評価が必要であり、一般住民を対象としたコホート研究が有用である。

福岡県久山町は福岡市の北東に隣接する人口約7,800人(2003年現在)の都市近郊型農村地域であり、住民の年齢・職業構成が全国平均にほぼ近い日本人の代表的なサンプル集団である。

久山町研究では、1961年、1974年、1988年の成人健診受診者のうち、心血管疾患(脳卒中、心筋梗塞)の既往のない40歳以上の男女を追跡対象とし、それぞれ第1、第2、第3集団とよんでいる。

この3集団はいずれも、受診率が80%以上と高く選択バイアスがきわめて小さいこと、追跡開始後の脳卒中発症を高い追跡率で把握していること(追跡脱落者2名以下)、さらに死因を原則として病理解剖にて詳細に検討していること(剖検率80%以上)が特徴である。この3集団の比較により、日本人の脳卒中発症率および死亡率の時代的推移を把握することができる。

この3集団を各8年間追跡し、脳卒中の病型別に発症率、死亡率(性・年齢調整)が検討された(表1)³⁾。脳梗塞、脳出血ともに発症率は第1集団(1960年代)から第2集団(1970年代半ば～1980年代前半)にかけて有意に低下したが、第2集団から第3集団(1980年代後半～1990年代半ば)にかけては横ばいであった。一方、死亡率は1960年代から1990年代にかけて一貫して低下しており、その理由として、脳卒中の軽症化や治療法の向上により生命予後が改善されたことが考えられる。

脳梗塞のタイプ別発症率

脳梗塞はさらに発症機序や責任血管によりラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症の3タイプに大別される。久山町第1集団を32年間追跡し、脳梗塞をタイプ別に検討すると、ラクナ梗塞はほかの2タイプよりも発症率が高かった(表2)。

脳梗塞各タイプの時代的推移をみるために、3集団の65歳以上の脳梗塞発症例のタイプ別内訳をみた(図2)³⁾。男性では、ラクナ梗塞は第1集団で79%と最も割合が高かったが、時代とともに低下し、第3集団では41%となった。一方、アテローム血栓性脳梗塞と心原性脳塞栓症は時代とともに第1集団に比べ割合が増加した。女性では、心原性脳塞栓症の割合が時代とともにやや増加傾向にあるが、男性のような大きな変化はみられなかった。

人種的特徴として、日本人には穿通枝の細動脈硬化を基盤としたラクナ梗塞が多く、欧米人では心原性脳塞栓症や皮質枝の動脈硬化を基盤としたアテローム血栓性脳梗塞が多いといわれてきた。しかし、脳梗塞のタイプ別内訳は時代とともに変化しており、日本人の脳梗塞が欧米化しつつあることを反映している。

表1 脳卒中発症率・死亡率の時代的推移(久山町3集団, 40歳以上, 追跡各8年, 性・年齢調整)

	第1集団 (1961~1969年) (1,618名)	第2集団 (1974~1982年) (2,038名)	第3集団 (1988~1996年) (2,637名)
発症率			
全脳卒中	10.5	5.0*	4.7*
脳梗塞	7.0	3.7*	3.1*
脳出血	2.3	0.8*	1.0*
<も膜下出血	0.9	0.5	0.7
死亡率			
全脳卒中	4.8	1.6*	1.1*
脳梗塞	1.8	0.8*	0.5*
脳出血	2.0	0.5*	0.2 [†]
<も膜下出血	0.6	0.2	0.4

対1,000人年, * : $p < 0.05$ vs 第1集団, † : $p < 0.05$ vs 第2集団.

(藤島正敏. 日老医学会誌 1999; 36: 16-21³⁾)

表2 脳梗塞のタイプ別発症率(久山町第1集団 1,621名, 40歳以上, 1961~1993年, 年齢調整)

	男性		女性	
	例数	発症率	例数	発症率
全脳梗塞	144	6.4	154	3.4
ラクナ梗塞	81	3.8	86	2.0
アテローム血栓性脳梗塞	29	1.2	33	0.7
心原性脳塞栓症	31	1.3	25	0.5
タイプ不明の脳梗塞	3	0.1	10	0.2

発症率: 対1,000人年.

(Tanizaki Y, et al. Stroke 2000; 31: 2616-22⁴⁾)

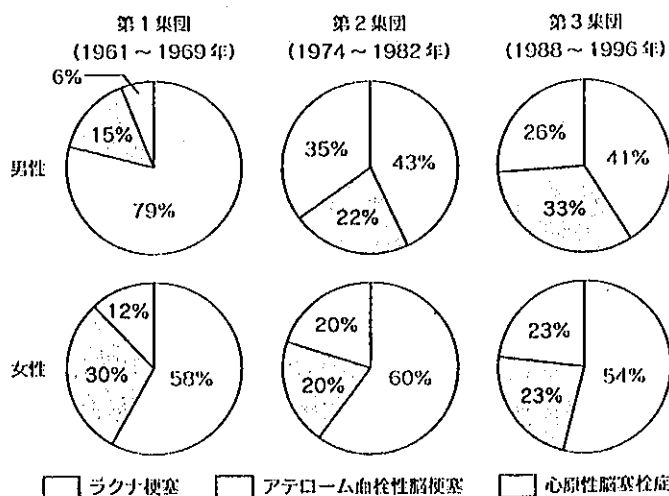


図2 脳梗塞発症例のタイプ別内訳の時代的推移(久山町3集団, 65歳以上, 追跡各8年)

(清原 裕. 診断と治療 2001; 89: 1924-8⁵⁾)

表3 高血圧者における降圧薬服用頻度と血圧レベルの時代的推移 (久山町3集団断面調査, 40歳以上)

	第1集団 (1961年)		第2集団 (1973~1974年)		第3集団 (1988年)	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性
高血圧 ^a (n)	195	227	204	309	270	370
(%)	28	24	24 [*]	24	23 [*]	21
降圧薬服用(%) ^b	10	11	37 [*]	35 [*]	62 ^{††}	70 ^{††}
収縮期血圧(mmHg)	175	179	167 [*]	173 [*]	157 ^{††}	161 ^{††}
拡張期血圧(mmHg)	96	94	91 [*]	89 [*]	87 ^{††}	82 ^{††}

a: 収縮期血圧 160mmHg 以上または拡張期血圧 95mmHg 以上または降圧薬服用, b: 高血圧者中の頻度.

*: $p < 0.05$ vs 第1集団, †: $p < 0.05$ vs 第2集団.
(有馬久富ほか, 日臨 2000; 58(Suppl 1): 607-10⁶⁾)

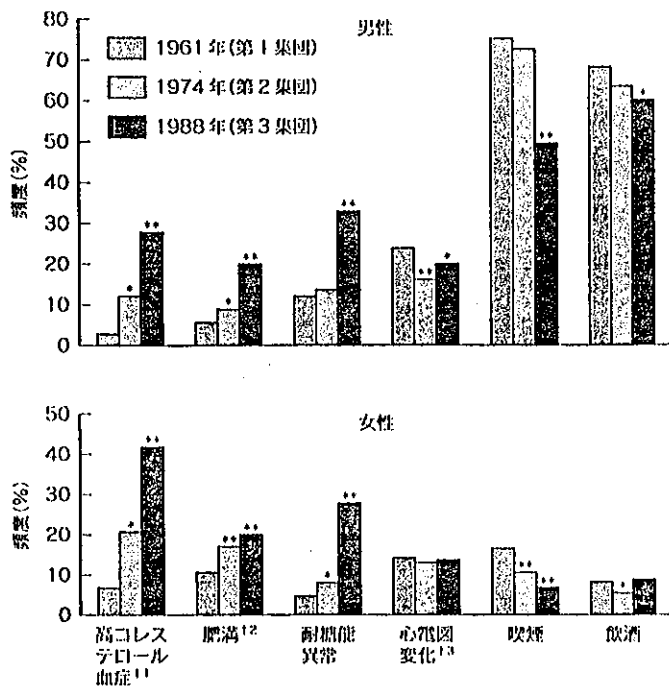


図3 心血管疾患危険因子(高血圧を除く)の時代的推移(久山町3集団断面調査, 40歳以上, 年齢調整)

†1: 総コレステロール 220mg/dL 以上
†2: BMI 25.4kg/m² 以上
†3: ミネソタコード 3-1 または 4-1, 2, 3
*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ vs 1961年

(Fujishima M, et al. Clin Exp Hypertens 1992; A14: 99-108⁷⁾)

心血管疾患危険因子の時代的推移

脳梗塞の発症率, 死亡率やタイプ別内訳は時代とともに大きく変化したが, その背景には種々の危険因子の時代的变化が関係している。この点を明らかにするため, 久山町3集団の追跡開始時の

危険因子の有病率を比較した。

1961年から1988年にかけて, 高血圧(血圧 160/95mmHg 以上または降圧薬内服)の頻度は, 男性は28%から23%, 女性は24%から21%とわずかに低下した。その間, 高血圧者における降圧薬服用頻度は, 男性は10%から62%, 女性は11%から70%と大幅に増加し, その結果, 血圧平均値も男性は175/96mmHgから157/87mmHg, 女性は179/94mmHgから161/82mmHgと有意に低下した(表3)⁶⁾。一方, 非高血圧者における血圧は127/74mmHgから126/72mmHgと大きな変化はなかった^{3,6)}。

肥満(BMI(body mass index)25.4 kg/m²以上)の頻度は, 男性は6%から20%, 女性は11%から20%と有意に増加した。また, 高コレステロール血症(220 mg/dL 以上)の頻度も男性は3%から28%, 女性は7%から42%と大幅に増加した。耐糖能異常についても, ほかの代謝異常と同様に増加していると考えられ, 大半の健診受診者に対して75g経口糖負荷試験(OGTT)を施行した1988年の断面調査では, 糖尿病と耐糖能障害を併せると男性で33%, 女性で28%と高頻度であった。心拍数変化(左室肥大およびST変化)の頻度は男性でやや減少傾向, 女性ではほとんど変化がなかった。喫煙者の頻度は男女とも減少したが, 飲酒の頻度はほとんど変化しなかった(図3)⁷⁾。

以上の成績をまとめると, 1960年代から1980年代にかけ降圧療法の普及により脳梗塞や脳出血が大幅に減少したが, 1980年代以降は糖尿病, 高脂血症, 肥満など代謝性疾患が大幅に増え, 脳梗塞に対する降圧療法の予防効果を相殺している可能性が考えられる。また, 脳梗塞のタイプ別内訳でラクナ梗塞が減少しアテローム血栓性脳梗塞の割合が相対的に増えていることも, 代謝性疾患の増加と関連していると考えられる。

脳梗塞の危険因子

ここでは, 種々の心血管疾患危険因子と脳卒中(主に脳梗塞)発症との関連について述べる。

年齢および性

久山町第1集団の26年間の追跡調査から脳卒中各病型の発症率を年齢階級別に検討⁸⁾すると, 脳

梗塞、脳出血とも加齢とともに増加した(表4)。とくに脳梗塞では加齢による発症率の増加が顕著であり、加齢に伴う動脈硬化の進展との関連が考えられる。また、発症率の男女比をみると、男性は女性に対し脳梗塞で1.7倍、脳出血で3.1倍であり、いずれも男性のリスクが高かった。これは、脳卒中の危険因子、主に喫煙、飲酒、心電図異常の頻度が男性で高いことを反映している。

さらに、久山町第1集団を32年間追跡し時間依存性Cox比例ハザードモデルを用いてほかの危険因子の影響を多変量調整した結果⁴⁾、男女とも脳梗塞の3つのタイプそれぞれにおいて、加齢は独立した有意な危険因子となった。

1 ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚

1 ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚

① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚
 ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚
 ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚

① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚
 ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚
 ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚

① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚
 ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚
 ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚

① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚
 ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚

表4 年齢階級別・性別にみた脳卒中発症率(久山町第1集団1,621名, 40歳以上, 1961~1987年)

年齢階級 (歳)	脳梗塞			脳出血			くも膜下出血		
	男性	女性	男/女	男性	女性	男/女	男性	女性	男/女
40~49	0.8	---	---	1.5	---	---	0.8	---	---
50~59	2.3	1.1	2.1	2.3	0.7	3.3	---	0.7	---
60~69	10.7	4.7	2.3	2.7	1.2	2.3	0.7	1.4	0.5
70~79	16.0	10.5	1.5	5.5	1.7	3.2	0.8	1.7	0.5
80~	36.6	26.6	1.4	6.4	1.7	3.8	---	2.8	---
合計*	10.8	6.4	1.7	3.4	1.1	3.1	0.5	1.2	0.4

発症率: 対1,000人年, *: 年齢階級調整.
 (淵原 裕, 藤島正敏, 最新内科学大系 第66巻 脳血管障害, 1996. p.3-11⁹⁾)

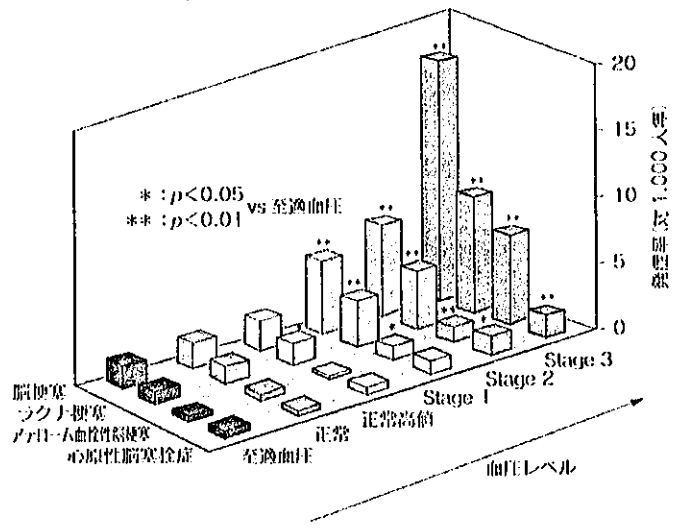


図4 血圧レベル(JNC VI)別に見たタイプ別の脳梗塞発症率(久山町第1集団降圧薬非服用者, 40歳以上, 1961~1993年)

(谷崎弓裕ほか, 血圧2001; 8: 737-40⁹⁾)

め, 比較的低い血圧レベルからリスクとなると考えられる。一方, アテローム血栓性脳梗塞は頭蓋内外の主幹動脈の硬化を基盤に, ラクナ梗塞と比較して緩徐に長期間をかけて発症に至ると考えられるため, 発症に対する血圧の影響がラクナ梗塞と異なったと考えられる。高血圧は心房細動や心筋梗塞の危険因子でもあるため, 心原性脳塞栓症に対しては高血圧が直接関与するよりは,むしろ塞栓源となる心疾患の影響を介して間接的に脳塞栓症の発症にかかわっていると思われる。

脳卒中に対する降圧療法の有効性については, 1967年のVA study以降, 欧米を中心に大規模介入試験が行われている。複数の無作為割付介入試験の成果を集約したCollinsら¹¹⁾のメタアナリシスでは, 60歳未満の壮年者を中心とした約37,000人の高血圧患者を平均5年間追跡し, 降圧治療群

の拡張期血圧は対照群と比較してたかだか5~6mmHg低下したにすぎないが、脳卒中の発症リスクは42%も低下した。

高齢者における高血圧と心血管疾患(脳卒中、虚血性心疾患など)との関連については不明な点が多い。60歳以上の高齢者を対象とした久山町第1集団の32年間追跡の成績(PRO法)¹²⁾では、60~70歳代では血圧レベルが高いほど心血管疾患の発症率は上昇したが、80歳以上の高齢者群では高血圧Stage 3群でのみ発症率が上昇した。高齢者の心血管疾患に対する降圧療法の効果を検討した介入試験¹³⁾においても、心血管疾患の予防効果は加齢とともに漸減し、80歳以上では消失するといわれている。今後は、脳梗塞を対象に、年齢と血圧レベルの関係を検証する研究が必要であろう。

耐糖能異常

耐糖能異常については、久山町第1集団を追跡開始時の耐糖能異常の有無に分け22年間追跡し、脳梗塞累積発症率が検討された¹⁴⁾。この第1集団における耐糖能異常は1961年健診時の尿糖陽性者に対し飽食試験や100g OGTTを行って定義したもので、現在の75g OGTTを用いた日本糖尿病学会の診断基準(1999年)とは異なるが、この集団の耐糖能異常者は学会基準の境界型と糖尿病型を合わせたものに相当すると考えられる。その結果、耐糖能異常群における脳梗塞発症の相対危険(多変量調整)は正常群に対して男性1.50(95%信頼区間0.91~2.47)、女性2.71(同1.39~5.28)であり、女性では統計学的に有意なリスクとなり、男性でもリスクとなる傾向にあった。さらに、耐糖能異常と高血圧の合併により脳梗塞のリスクが相乗的に上昇することも示された。

脳梗塞をタイプ別に分けた検討では、第1集団32年間追跡結果(多変量解析)¹⁴⁾により、耐糖能異常は男性のラクナ梗塞に対し独立した有意な危険因子となった。

耐糖能異常の診断をより鋭敏かつ正確に行うため、久山町第3集団では、追跡開始時(1988年)の健診で40~79歳の住民2,424名を対象に75g OGTTが施行された。日本糖尿病学会の基準に基づき正常型(空腹時血糖110mg/dL未満かつ負荷後2時間血糖140mg/dL未満)、境界型(正常型と糖尿病型のいずれでもないもの)、糖尿病型(空腹時血糖126mg/dL以上または負荷後2時間血糖

200mg/dL以上)に分け、8年間追跡した結果¹⁵⁾、男女とも糖尿病型において、さらに女性では境界型においても、正常型と比較して脳梗塞の発症率が有意に高かった。

このように、糖尿病型より低い血糖レベルでも脳梗塞発症のリスクとなる可能性があり、また血糖レベルの閾値に男女差があるかもしれない。欧米の疫学研究においても、女性の糖尿病は男性よりも脳梗塞発症に対するリスクが高いとする報告が多いが、この理由は明らかではない。今後、血糖レベル別、男女別、脳梗塞タイプ別の詳細な検討が期待される。

脂質代謝異常

Copenhagen City Heart Study¹⁶⁾では、35歳以上の男女1万3,088人を対象に多変量解析を行い、総コレステロール値が脳卒中発症の有意な危険因子であったと報告している。また、Multiple Risk Factor Intervention Trial¹⁷⁾では、35~57歳のアメリカ人男性35万977人を6年間追跡し、総コレステロール値が高いほど脳梗塞死亡率が有意に高いことを示している。一方、この研究のコレステロール低値群(160mg/dL未満)においては出血性脳卒中による死亡のリスクが高く、とくに拡張期血圧90mmHg以上の高血圧者ではコレステロール値と出血性脳卒中死亡とのあいだに負の関係があった。

これらのように、欧米を中心に高コレステロール血症は脳梗塞の、低コレステロール血症は出血性脳卒中の危険因子であるとする報告が散見される。一方、日本人のコレステロールレベルは欧米人より低く、コレステロール値と脳梗塞とのあいだに有意な関連を認めた報告は少ない。1983年の健診を受診した久山町住民2,473人を13年間追跡した成績¹⁸⁾では、LDLコレステロール値の上昇はアテローム血栓性脳梗塞の有意な危険因子となったが、ラクナ梗塞と心原性脳塞栓症とは関連しなかった。

このように、脂質代謝異常と脳梗塞との関連を評価するためには、脳梗塞のタイプや脂質の組成を考慮する必要がある。

肥満

従来、肥満と脳梗塞とのあいだに直接的な関連を認めた疫学データはほとんどなく、肥満は高血

圧、耐糖能異常、脂質代謝異常など、ほかの危険因子を介して脳梗塞のリスクになると考えられていた。

久山町第2集団を13年間追跡し、性・年齢調整死亡率を検討²⁰⁾すると、BMI 27 kg/m²以上の脳卒中死亡率52.5(対1,000人年)はBMI 23~25 kg/m²の脳卒中死亡率21.3に対して有意に高値であった。脳卒中の多くは脳梗塞であるので、肥満は脳梗塞による死亡の危険因子と考えられる。

55~68歳の健常日系アメリカ人男性1,163名を22年間観察し、脳梗塞発症を追跡したHonolulu Heart Program²⁰⁾では、ほかの危険因子(血圧、身体活動度、血糖値、尿酸値、ヘマトクリット、総コレステロール値)を調整しても肥満は独立した有意な危険因子となり、BMI 26.6 kg/m²以上の肥満は20.3 kg/m²未満の群と比べ、脳梗塞発症の相対危険が2.1(95%信頼区間1.1~4.1)と高かった。

今後は、日本人を対象とした疫学研究で肥満が脳梗塞の発症に与える影響を検討する必要がある。

心疾患

心疾患は脳梗塞のうち脳塞栓症の危険因子として重要である。たとえば心房細動は、左心房内に形成される血栓を塞栓源とする心原性脳塞栓症の危険因子になっている。心筋梗塞も同様に心内血栓を形成し塞栓源となる場合があるが、心筋梗塞も脳梗塞も共通して全身の動脈硬化を基盤とした疾患であることから、このような場合に心疾患が脳梗塞の直接的な原因であるのか、ほかの危険因子を介して両疾患を合併したのか、厳密に区別することは困難である。

久山町第1集団の20年間の追跡調査に基づき心疾患の脳梗塞に対するリスクを検討²¹⁾すると、年齢・血圧補正後の脳梗塞発症率は心房細動と弁膜症の合併群で39.6%と最も高く、次いで心房細動の25.4%、弁膜症の20.5%、心筋梗塞の14.7%で、心疾患なしの群の10.2%と比べて前三者は有意に高率であった。今後は脳梗塞のタイプ別、とくに脳塞栓症を対象にした検討が必要であろう。

喫煙

欧米の疫学研究では、喫煙は脳梗塞の危険因子にあげられているが、日本では喫煙と脳梗塞とのあいだに有意な関連はほとんどみられなかった。

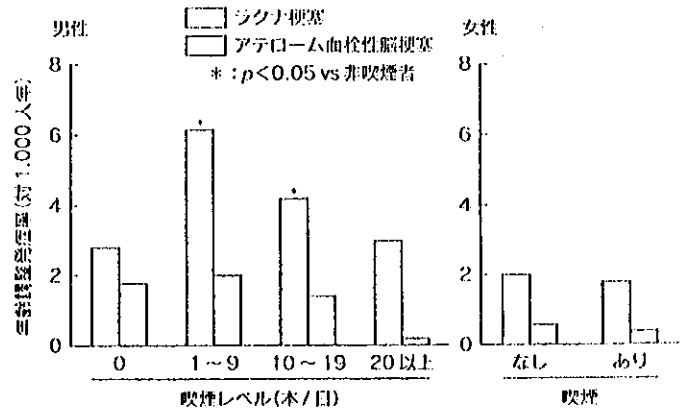


図5 喫煙レベルからみたタイプ別の脳梗塞発症率(久山町第1集団、40歳以上、1961~1993年)

(藤島正敏, 日内会誌 1996; 85: 1407-18²¹⁾)

久山町第1集団の32年間追跡結果²²⁾では、男性の少量喫煙者(1日10本未満)は非喫煙者と比べラクナ梗塞発症率が有意に高かったが、喫煙量が増えるとむしろ発症率は減少傾向を示した。アテローム血栓性脳梗塞の発症率も同様の傾向であったが有意差はなかった。多量喫煙者で脳卒中発症率が低下した原因として、喫煙は悪性腫瘍、心疾患、肺疾患の危険因子でもあるため、脳梗塞を発症する前にほかの疾患によって死亡脱落したことが推察された。女性では喫煙者が少ないため、脳梗塞発症との関連は見いだせなかった(図5)²²⁾。

喫煙は動脈硬化を介するよりも脳血流減少、血液凝固亢進、血栓形成促進などの可逆的な要因を介して脳梗塞発症にかかわるといわれており、ラクナ梗塞の多いわが国においては、とくに禁煙による脳梗塞予防が重要と考えられる。

飲酒

アルコール摂取量と脳梗塞との関係は複雑である。一連の疫学研究を検討したCamargo²³⁾のレビューによると、白人では飲酒量が少量であれば脳梗塞のリスクは減少するが多量になると逆に増加するJカーブ現象があったが、日本人では少量のアルコール摂取による脳梗塞予防効果はないとされた。一方、出血性脳卒中のリスクは白人も日本人も飲酒量に比例して増加した。

久山町第1集団を非飲酒群、少量飲酒群(日本酒1.5合未満/日)、多量飲酒群(1.5合以上/日)の3群に分け、高血圧(160/95 mmHg以上)の有無別に26年間の脳卒中発症率を検討²⁴⁾したところ、高

血圧者においては、少量飲酒群は非飲酒群や多量飲酒群と比較して有意に脳梗塞発症率が低かった。非高血圧者でも同様の傾向であったが有意差はなかった。一方、高血圧者の脳出血発症は飲酒量に応じて増加したが、非高血圧者においては飲酒量と脳出血発症率とのあいだに関連はなかった。

このように、少量飲酒は高血圧者の脳梗塞に予防効果があるが、アルコールは脳出血に対する高血圧の悪影響を増強させるようである。アルコールは血液凝固線溶系を出血傾向に傾かせ脳出血の危険因子となる一方で、脳梗塞には予防的に作用

する。しかし、アルコール摂取量が多量になると塞栓源の誘発、高血圧や耐糖能の増悪、脳血流減少をきたし、脳梗塞の予防効果を相殺すると考えられている。

わが国の脳卒中は時代とともに大きく変貌し、その背景にはさまざまな危険因子が関与してきた。高齢者に対する血圧管理、近年増加している代謝性疾患の是正、喫煙、飲酒をはじめとする生活習慣の改善など、脳卒中の予防に関する課題は多い。

(案 淳, 清原 裕, 井林雪郎)

文献

- 1) World Health Statistics Annual. Genève: World Health Organization; 1966-1999.
- 2) 国民衛生の動向, 厚生省の指標 2002; 49 (Suppl): 47-54.
- 3) 藤島正敏, 高齢者の心血管病—久山町研究から. 日老医学会誌 1999; 36: 16-21.
- 4) Tanizaki Y, et al. Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: the Hisayama study. Stroke 2000; 31: 2616-22.
- 5) 清原 裕. 脳卒中の動向—疫学調査から. 診断と治療 2001; 89: 1924-8.
- 6) 有馬久富ほか. 久山町における長期追跡調査. 日臨 2000; 58 (Suppl 1): 607-10.
- 7) Fujishima M, et al. Smoking as cardiovascular risk factor in low cholesterol population: the Hisayama study. Clin Exp Hypertens 1992; A14: 99-108.
- 8) 清原 裕, 藤島正敏. 脳卒中の疫学. 井村裕夫ほか編. 最新内科学大系 第66巻 脳血管障害. 東京: 中山書店; 1996. p.3-11.
- 9) 谷崎弓裕ほか. 久山町の地域住民における JNC VI の血圧分類とタイプ別脳梗塞発症率の関係. 血圧 2001; 8: 737-40.
- 10) The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-46.
- 11) Collins R, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827-38.
- 12) Arima H, et al. Validity of the JNC VI recommendations for the management of hypertension in a general population of Japanese elderly: the Hisayama study. Arch Intern Med 2003; 163: 361-6.
- 13) Amery A, et al. Efficacy of antihypertensive drug treatment according to age, sex, blood pressure, and previous cardiovascular disease in patients over the age of 60. Lancet 1986; 2: 589-92.
- 14) 大村隆夫ほか. 一般住民の22年間追跡調査における耐糖能異常と脳卒中発症の関係—久山町研究. 糖尿病 1993; 36: 17-24.
- 15) 清原 裕ほか. 血管障害の危険因子としての境界型. 日本糖尿病学会編. 糖尿病学の進歩 第35集. 東京: 診断と治療社; 2001. p.58-61.
- 16) Boysen G, et al. Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. Stroke 1988; 19: 1345-53.
- 17) 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: 904-10.
- 18) 清原 裕. 疫学 (危険因子を含む). 福内増男編. 最新医学別冊, 新しい診断と治療のABC 脳血管障害. 東京: 最新医学社; 2003. p.19-26.
- 19) 中山敬三ほか. 一般住民における肥満に伴う合併症と生命予後—久山町研究. 日老医学会誌 1997; 34: 935-41.
- 20) Abbott RD, et al. Body mass index and thromboembolic stroke in nonsmoking men in older middle age: the Honolulu Heart Program. Stroke 1994; 25: 2370-6.
- 21) 清原 裕, 上田一雄. 脳卒中の危険因子. 臨と研 1985; 62: 3535-40.
- 22) 藤島正敏. 日本人の脳血管障害. 日内会誌 1996; 85: 1407-18.
- 23) Camargo CA Jr. Moderate alcohol consumption and stroke: the epidemiological evidence. Stroke 1989; 20: 1611-26.
- 24) Kiyohara Y, et al. The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general population: the Hisayama study. Stroke 1995; 26: 368-72.

3. β 遮断薬の脳循環に対する作用

はじめに

β 遮断薬の脳循環に対する作用について、2000年9月に刊行された第1版でも担当したが¹⁾、その折に脳血管の交感神経支配、β 遮断薬投与の脳循環に対する急性効果、慢性効果を中心に解説した。β 遮断薬は降圧薬として古くから使用されてきており、すでに脳卒中を含めた心血管イベント予防効果も確立されている²⁾³⁾。しかし、近年発表された LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) 研究の結果ではアンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) のロサルタンがβ 遮断薬のアテノロールにくらべて脳卒中予防効果が優れていることが報告されたため⁴⁾、脳卒中患者に対する降圧薬の第一選択薬として使用される機会は少ないかもしれない。しかし、β 受容体を介した脳循環代謝とくに神経活動時の脳代謝、脳血流の調節機構については次第に明らかになってきている。またβ 遮断薬の脳保護作用を伺わせる臨床的データも集積しつつある。本稿では降圧薬としてのβ 遮断薬の脳循環に対する作用を記載した後に、β 遮断薬の脳卒中予防効果、新規β 遮断薬のカルベジロールの脳保護効果、脳内β 受容体の関与が考えられる神経活動時の酸素代謝とグルコース代謝の uncoupling についてまとめてみる。

1 脳血管の神経支配とβ 遮断薬の脳循環に対する作用

脳血管は豊富な交感神経系、副交感神経系、知覚神経系などの神経支配を受けている⁵⁾。脳血管の収縮反応の主体をなす神経支配は上頸交感神経節から脳血管へ分布するノルアドレナリン含有神経系である。α 受容体を介した脳血管収縮作用は、細胞外カルシウムに依存しているが、他臓器の血管にくらべるとノルアドレナリンに対する血管収縮反応が弱く、ノルアドレナリン含有神経に共存し血管収縮反応の強いニューロペプチド Y (NPY) の関与が重要と考えられる。血圧が急激に上昇した際には脳血管が収縮して血流が過度に増加しないように作動するが、その際の血管収縮反応には上頸交感神経節からの交感神経系の神経支配が重要である。一方、脳血管でのβ₁受容体を介した血管拡張反応も知られている。

β 遮断薬を投与した場合の脳血流の変化については高血圧症例を対象とした臨床データが蓄積されており、急性投与、慢性投与ともに不変または軽度低下とする報告が多い。Madsen ら⁶⁾はプロプラノロールをヒトに急性投与および慢性投与した場合の平均血圧、脳血流量、脳酸素代謝率を測定しているが、慢性投与で平均血圧が低下しているもののその他の指標はすべて不変であった。α 遮断作用を併せ持つβ 遮断薬であるカルベジロールやラベタロールには脳血管拡張作用が期待されるが、実際のヒトでの脳血流量の測定結果では有

意な脳血流増加作用は認められていない⁷⁸⁾。

2 β 遮断薬の脳卒中予防効果, 脳機能に及ぼす影響

脳循環そのものに対する β 遮断薬の影響はないか、あってもそれほど大きいものではない。しかし高血圧患者を β 遮断薬にて降圧治療をおこなうと、脳卒中の発症が予防できることはこれまでの大規模臨床試験で明らかになっている。SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) 研究では 60 歳以上 (平均 72 歳)、収縮期血圧が 160~219 mmHg (平均 170 mmHg)、拡張期血圧が 90 mmHg 未満 (平均 77 mmHg) の対象 4,736 例を利尿薬と β 遮断薬のアテノロールで降圧して平均 4.5 年の追跡調査をおこなったところ、脳卒中の発症は 36% 低減している (図 1)⁷⁹⁾。次に降圧薬の種類により脳卒中予防効果に差があるかどうかを検討された。高齢者高血圧例を対象とした STOP-Hypertension 2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study) では β 遮断薬を含む従来の降圧薬とカルシウム (Ca) 拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬の新しい降圧薬との間で 5 年間にわたって脳卒中発症率を比較したところ両群間に差がなく、脳卒中発症予防には目標値まで血圧を下げる

重要であることが確認された⁸⁰⁾。しかし昨年発表された LIFE 研究では、左心室肥大を伴う高血圧患者では ARB であるロサルタンが β 遮断薬であるアテノロールよりも同じ降圧レベルで治療した場合に脳卒中発症が有意に少ないことが報告された⁸¹⁾。ARB が β 遮断薬より脳保護という観点で優れているのかどうかは今後の更なる検討が必要であるが、ARB には脳血管そのものへのリモデリング抑制効果があることも LIFE 研究の結果を説明する一因となるであろう。

β 受容体は血管のみならず脳内にも発現しており、 β_1 , β_2 受容体が脳皮質、海馬に存在することが示されている⁸²⁾。さらに β 受容体はアストロサイトにも存在し、グリア細胞内での熱ショック蛋白質の発現に関与し、脳虚血侵襲をはじめとした損傷脳における反応性アストロサイトの発現、グリア瘢痕の形成に関与していることが報告されている⁸³⁾。血液脳関門を通過する脂溶性の高い β 遮断薬 (プロプラノロール) は脳内に移行し β 受容体に結合し脳機能を修飾することが想定される。一時的な脳低灌流状態に曝される可能性が高い心臓手術に際して、術前に β 遮断薬を内服していた群では内服していない群にくらべ、術後の脳卒中、意識障害遷延、一過性脳虚血発作などの脳合併症が少ないことが報告されている (図 2)¹¹⁾。また 65

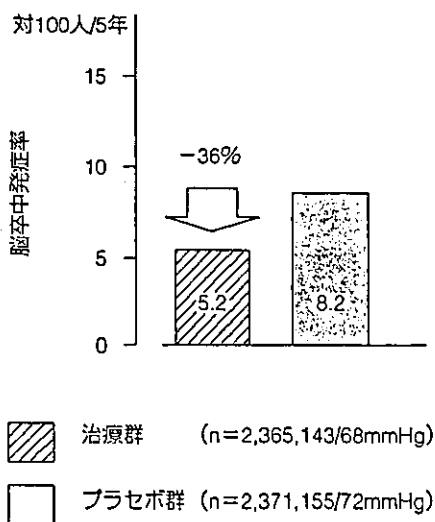
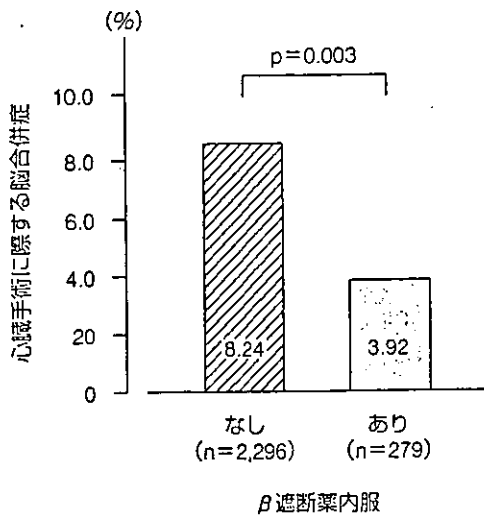


図 1 SHEP 研究

SHEP 研究では 60 歳以上 (平均 72 歳) で収縮期血圧が 160~219 mmHg (平均 170 mmHg)、拡張期血圧が 90 mmHg 未満 (平均 77 mmHg) の高血圧症例 4,736 例を利尿薬と β 遮断薬のアテノロールで降圧する群と偽薬群に分け、平均 4.5 年追跡調査した。血圧の平均値はプラセボ群 155/72 mmHg、治療群 143/68 mmHg で治療群で有意に低下していた。追跡期間中の脳卒中の発症は治療群で 36% 低減し、心イベントの発症も 27% 減少していた。

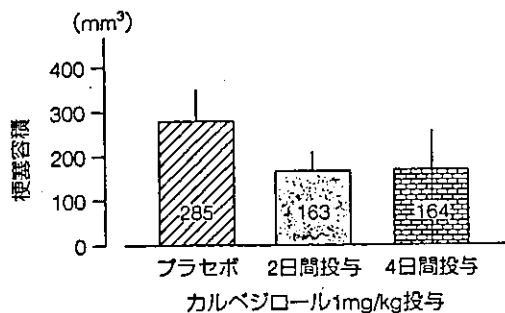
(CHEP Cooperative Research Group, 1991⁷⁹⁾より改変引用)



図② 心臓手術に際する脳イベント発症に対する β 遮断薬の影響

1994～1996年にかけて冠動脈バイパス手術を施行した2,575例を、術前に β 遮断薬を内服していた2,296例と β 遮断薬非服用279例に分け、脳卒中、意識障害遷延、一過性脳虚血発作といった脳イベントの発症率を比較した成績を示す。 β 遮断薬を内服していない例での心イベント発症率は8.24%で、 β 遮断薬内服例の3.92%にくらべて有意に高値であった。

(Amory DW *et al*, 2002¹⁴⁾より改変引用)



図③ 実験的脳梗塞モデルにおけるカルベジローールの脳保護効果

Savizらはラットに中大脳動脈3時間閉塞・再灌流モデルを作成した。カルベジローール1mg/kg/日を虚血作成前2日間または4日間、皮下注射した。脳梗塞のサイズは虚血作成24時間後に評価した。プラセボ群にくらべてカルベジローールを2日間または4日間前投与した群では、脳梗塞サイズが有意に縮小した。

(Saviz SI *et al*, 2000¹⁴⁾より改変引用)

歳以上の地域住民を対象とした Cardiovascular Health Studyでは、 β 遮断薬内服例にくらべてCa拮抗薬または利尿薬を内服していた例では脳核磁気共鳴画像でみられる白質病変がより重症であり、認知機能も有意に低下していることが報告されている¹²⁾。これらの結果は β 遮断薬の脳保護、神経細胞保護効果を想定させるものであるが、結論を得るには今後の臨床研究結果を待つ必要がある。

3. β 遮断薬カルベジローールの脳保護効果

β 遮断薬のなかでもカルベジローールは α 遮断作用に加え抗酸化作用を有し、培養神経細胞のグルタミン酸毒性、酸化ストレスによる障害に対して保護作用を有すること、神経細胞の虚血性障害に対して保護効果を有することが示されている¹³⁾。さらにヒト脳梗塞に近いモデルであるラッ

トの中大脳動脈閉塞モデルにおいてカルベジローールを投与しておくことで脳梗塞サイズが縮小すること、神経細胞のアポトーシス様細胞変化が軽減すること、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子(TNF) α やインターロイキン(IL) 1 β の発現が抑制されることが示され、カルベジローールの脳保護効果が想定されている(図③)¹⁴⁾。

4. 脳機能賦活時の血流・代謝のカップリング： β 受容体の関与

脳循環の代表的指標である脳血流量は、生理的状态では脳代謝の変動に一致して増減する。光刺激、言語刺激、運動負荷など脳の特定の領域を活性化するような刺激が加わった場合には同部位の血流が増加することはよく知られているが、その際に脳酸素代謝と脳グルコース代謝の動態が異なることが知られている。ブドウ糖が好氣的代謝を受けた際には消費されるブドウ糖と酸素のモル比

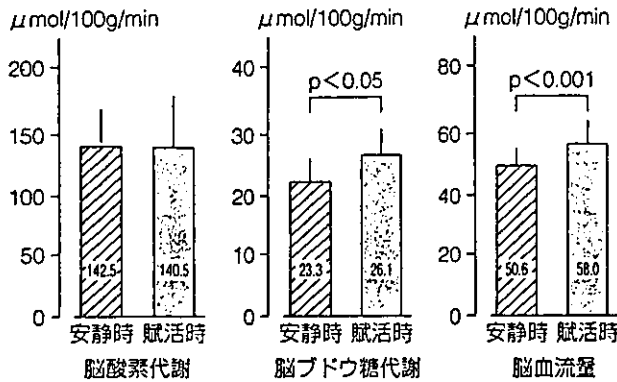


図4 ヒト脳機能賦活時の脳循環代謝の変動

21~28歳の健常人を対象として、Wisconsinカード分類テストによる脳機能賦活時の脳血流量の変化を133X₂吸入法で、脳酸素代謝、脳ブドウ糖代謝は動脈血および頸静脈血の酸素含量、ブドウ糖含量を測定することにより計測された。Wisconsinカード分類テストを負荷した際に、脳酸素代謝は不変であるが脳ブドウ糖代謝と脳血流量が増加している。その結果、脳でのブドウ糖と酸素の摂取比は1:6から1:5.4に変化している。

(Modsen PL *et al*, 1995¹⁵⁾より改変引用)

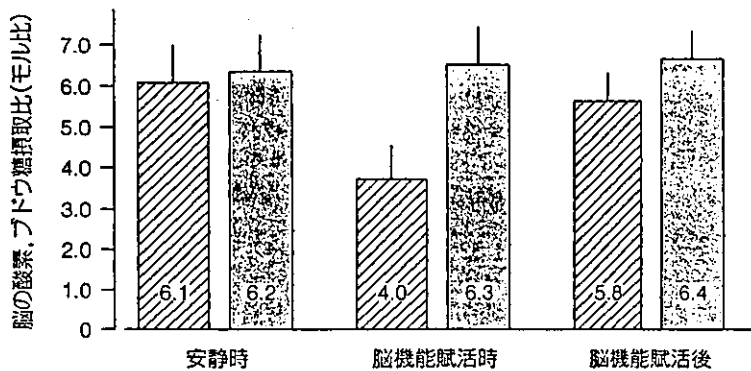


図5 ラット脳機能賦活時の脳酸素代謝、ブドウ糖代謝への β 遮断薬の影響

ラットの動脈、脳静脈洞にカニューレを挿入したのち脳機能賦活をおこない、その前後での酸素、ブドウ糖含量の動静脈較差が計測された。安静時にはブドウ糖、酸素の摂取比(モル比)は6:1であるが、脳機能賦活時にはブドウ糖代謝と酸素代謝のuncouplingが起こり4:1に低下するが、あらかじめ β 遮断薬を投与しておく、脳機能賦活時のuncouplingがみられずモル比は6:1のままである。

(Schmalbruch IK *et al*, 2002¹⁶⁾より改変引用)

は1:6であり、安静状態での脳のブドウ糖代謝、酸素代謝の比はほぼこれに相当する。しかし、刺激による脳機能賦活時には脳のブドウ糖代謝の亢進とともに脳血流量が増加するが、脳酸素代謝の増加は軽微にとどまる(図4)¹⁵⁾¹⁶⁾。その結果、脳賦活時のブドウ糖代謝、酸素代謝の比は1:5から1:4になる。脳刺激時には脳内に乳酸が蓄積するが、乳酸の増加分だけではこのブドウ糖、酸素代謝のモル比の変動は説明できない。脳機能賦活時の脳内乳酸の生成部位はアストロサイトであると想定されているが、脳内 β 受容体が賦活時のブドウ糖代謝、血流増加に関与していることを示唆するデータが報告されている¹⁷⁾。図6に示すように β 遮断薬であるプロプラノロールを投与したラッ

トでは、脳機能賦活に伴って未処置ラットでみられるブドウ糖代謝と酸素代謝のモル比の変動は観察されていない¹⁸⁾。脳機能賦活に伴う脳循環代謝の変動に β 受容体に関与していることを示すデータであり、 β 遮断薬と脳認知機能との関連を考えるうえでも今後の詳細な検討が待たれる。

おわりに

β 遮断薬と脳循環、認知機能、脳保護、脳機能賦活時の血流・代謝変動との関連についてまとめた。 β 遮断薬は降圧薬として長い間使用されてきており、脳循環に対する影響は大きくはないが、その優れた降圧効果により確実な脳卒中予防効果を示す薬剤である。また脳内に存在する β 受容体は認

知機能、脳機能賦活時の脳循環代謝制御への関与が想定され、 β 遮断薬を用いた際の影響についても今後さらに検討される必要がある。また α 遮断作用や抗酸化作用を併せ持つユニークな β 遮断薬であるカルベジロールには、脳保護効果も期待されている。

(北川一夫/堀 正二)

文 献

- 1) 北川一夫, 松本昌泰, 堀正二: β 遮断薬の脳循環に対する作用. β 遮断薬のすべて. 萩原俊男, 築山久一郎, 横山光宏編, 先端医学社, 東京, 2000, pp. 75-79
- 2) SHEP Cooperative Research Group.: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 265 : 3255-3264, 1991
- 3) Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T *et al* : Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients : cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 354 : 1751-11756, 1999
- 4) Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE *et al* : Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomized trial against atenolol. *Lancet* 359 : 995-1003, 2002
- 5) 松本昌泰, 木村和文, 鎌田武信: 脳底部血管の神経薬理学的特性とその病理・病態的意義. *臨床科学* 27 : 987-993, 1991
- 6) Madsen PL, Vorstrup S, Schmidt JF *et al* : Effect of acute and prolonged treatment with propranolol on cerebral blood flow and cerebral oxygen metabolism in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 39 : 295-297, 1990
- 7) Olsen KS, Svendsen LB, Larsen FS *et al* : Effect of labetalol on cerebral blood flow, oxygen metabolism and autoregulation in healthy humans. *Br J Anaesth* 75 : 51-54, 1995
- 8) James IM, Yogendran L, McLaughlin K *et al* : Blood pressure lowering and cerebral blood flow : a comparison of the effects of carvedilol and propranolol on the cerebral circulation in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 19 (suppl 1) : S40-S43, 1992.
- 9) 黒瀬等: アドレナリン受容体とドーパミン受容体. *蛋白質核酸酵素* 42 : 120-130, 1997
- 10) Imura T, Shimohama S, Sato M *et al* : Differential expression of small heat shock proteins in reactive astrocytes after focal ischemia : possible role of β -adrenergic receptor. *J Neurosci* 19 : 9768-9779, 1999
- 11) Amory DW, Grigore A, Amory JK *et al* : Neuroprotection is associated with β -adrenergic receptor antagonists during cardiac surgery : evidence from 2575 patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 16 : 270-277, 2002
- 12) Heckbert SR, Longstreth WT, Psaty BM *et al* : The association of antihypertensive agents with MRI white matter findings and with modifies mini-mental state examination in older adults. *J Am Geriatr Soc* 45 : 1423-1433, 1997
- 13) Lysko PG, Lysko KA, Yue TL *et al* : Neuroprotective effects of carvedilol, a new antihypertensive agent, in cultured rat cerebellar neurons and in gerbil global brain ischemia. *Stroke* 23 : 1630-1636, 1992
- 14) Saviz SI, Erhardt JA, Anthony JV *et al* : The novel β -blocker, carvedilol, provides neuroprotection in transient focal stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 20 : 1197-1204, 2000
- 15) Madsen PL, Hasselbalch SG, Hagemann LP *et al* : Persistent resetting of the cerebral oxygen/glucose uptake ration by brain activation : evidence obtained with the Kety-Schmidt technique. *J Cereb Blood Flow Metab* 15 : 485-491, 1995
- 16) Madsen PL, Linde R, Hasselbach SG *et al* : Activation-induced resetting of cerebral oxygen and glucose uptake in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 18 : 742-748, 1998
- 17) Fillenz M, Lowry JP, Boutelle MG *et al* : The role of astrocytes and noradrenaline in neuronal glucose metabolism. *Acta Physiol Scand* 167 : 275-284, 1999
- 18) Schmalbruch IK, Linde R, Paulson OB *et al* : Activation-induced resetting of cerebral

metabolism and flow is abolished by β -

adrenergic blockade with propranolol. *Stroke*
33 : 251-255, 2002