

での医学的課題に対して解答を得るべく、一定の条件を満たす対象者に対して、一定水準の臨床的技能を有する専門家により組織され実施された試験によって得られた結果であり、眼の前の患者への適用にあたっては、自ずと限界があることを雄弁に物語っている。したがって、医療者にとってエビデンスやそれをまとめた診療ガイドラインは、目の前の患者の臨床的課題を解決するうえではあくまで出発点としての共有財産であり、「血管内膜剥離術の有効性は実証されていないので、内科的に治療すべきです」という若かりし日のFurlanの言葉に象徴されるような、決定的な答えを提供する画一的な解答集ではないといえる。

また、Caplanが指摘するように、「何を治療しようとしているのか」という根源的な問い、つまり患者の病態生理を理解して是正する本来の治療目的を見誤らないことが求められる。そして、ウィリアム・オスラー教授の「患者が困っていることは何か?」「それに対して何をしてあげられるか?」「その場合、患者の予後はどうなるか?」という問いかけを反芻しながら症例の課題解決に真摯に取り組んできた、Whisnant教授やSundt教授のようなエキスパートの会話からは、エビデンスを踏まえたうえでさらに新しい治療へ踏み出そうとする姿勢が示されている。また、レポートの後半では、既存の学会領域を超えた治療手段の登場が医学界で受け入れられるためには、関連学会が弾力的に連携して治療技術を多面的に検討しながらより洗練されたものとするとともに標準化を図り、教育システムの充実によって次世代のエキスパートを育てていくシステムを整えることの重要性が示されている。

## 臨床試験に参加して

筆者はこれまでに多くの臨床試験に参加して、エビデンスづくりの現場を経験してきたが、最も印象深く教訓的であったのはPROGRESS (Perindopril

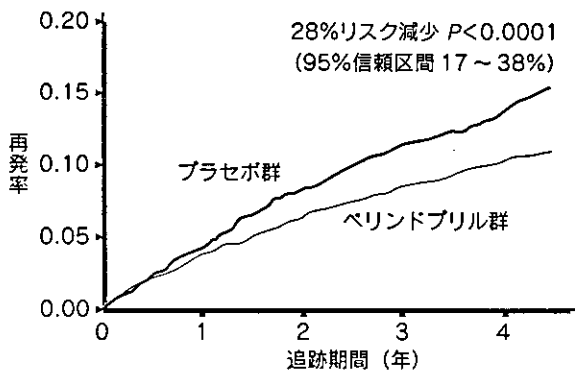
Protection Against Recurrent Stroke Study) 試験<sup>4)</sup>である。以下には、この試験の概要とその意義についてまとめる。

PROGRESS 試験は脳卒中慢性期におけるACE阻害薬の効果について研究する国際共同研究である。これには世界で7地域の9か国、172施設が参加し、日本や中国を含む東洋と欧州諸国や豪州などの西洋が共同して同じプロトコルで研究するという画期的な手法がとられており、遺伝素因についてもインフォームドコンセントを得て検索している。

試験薬としてはACE阻害薬のペリンドプリルが選定された。患者登録条件は、脳梗塞、脳出血、一過性脳虚血発作など、くも膜下出血を除く何らかの脳卒中を無作為化前2か月以上5年以内に経験した症例とされた。外来診療が可能な程度のADLを有する症例であり、1996～1997年にかけて6,105例が登録された。年齢は原則として80歳未満で、血圧値に関する規定はない。

試験は、対象を①ペリンドプリル投与群、②プラセボ投与群の2群に無作為に分類して行われ、4年間以上追跡することとした。一次評価項目として脳卒中の再発が、二次評価項目として①心血管系事故、②痴呆・認知機能、③身体障害、ADLがそれぞれ定められた。また、そのほかにも各種のサブスタディーが実施されており、わが国ではCTによる無症候性脳梗塞に関する研究が行われた。なお、ペリンドプリル以外のACE阻害薬を除けば、併用薬や補助療法には何ら制限がなく、わが国でも815例がランダム化された。

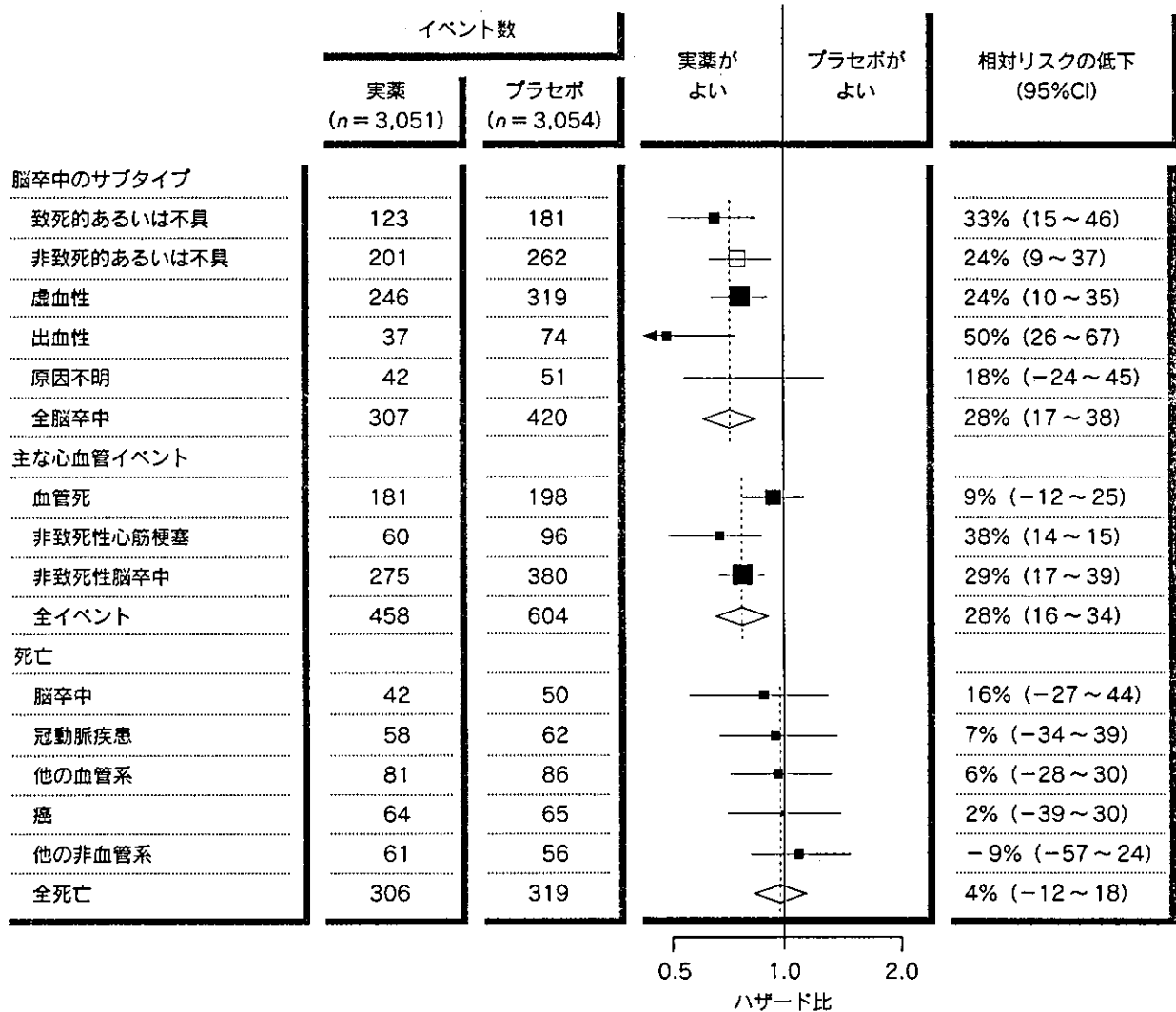
本研究の結果は、2001年6月の欧州高血圧学会を皮切りとして各種の関連国際会議でも報告され、注目を集めた。一次評価項目である脳卒中の再発については、ペリンドプリル群ではプラセボ群に比べ、28%もの有意な脳卒中発症抑制効果および26%の心血管系事故発症抑制効果が観察されている(②③)。また、脳卒中の臨床病型別の検討もなされており、脳出血が0.50、虚血性脳卒中が0.76と脳出



② 脳卒中再発抑制効果 (PROGRESS Collaborative Group. Lancet 2001; 358: 1033-1041<sup>4)</sup> より)  
14例の慢性期脳卒中患者を5年間ペリンドプリルにより治療すれば、脳卒中の発症を1例抑えられることを意味する。

血例での再発抑制効果がより強いものの、病型にかかわらず抑制できることが示されている。また興味深いことに、脳卒中発症例における痴呆・高度の認知機能障害、ADL障害の発現頻度も有意に抑えられている。

以上の結果は、従来の治療に加えてペリンドプリル (4 mg/日) や降圧利尿薬であるインダパミド (2 mg/日) の追加投与によって、エントリー時の血圧値である 147/86 mmHg を 138/82 mmHg 程度に持続的に低下させることにより、平均年齢64歳の患者において4~5年間で28%ものさらなる再発抑制



③ PROGRESSにおける相対リスクの低下 (PROGRESS Collaborative Group. Lancet 2001; 358: 1033-1041<sup>4)</sup> より)  
脳卒中病型別、おもな心血管事故、死亡に与えた治療の影響。

効果が得られることを実証し、慢性期の脳卒中患者における降圧の重要性を示したものである。

このPROGRESS試験により、わが国で初めて作成・公表された「高血圧治療ガイドライン」<sup>9)</sup>の脳血管障害合併例の降圧治療のうち、降圧目標値や推奨使用薬剤は一部改められなければならないことが明らかとなった。また、これまで脳卒中慢性期の降圧の程度や目標値については多くの議論があり<sup>6-8)</sup>、十分なエビデンスがなかったが、“the lower the better”という解答を与えた意義はきわめて大きく、わが国における慢性期脳血管障害の降圧治療の常識を覆す「PROGRESSショック」といってもよいほどの衝撃を与えたといえる。

この研究に参加することにより、大規模臨床試験の推進から論文発表までの過程をつぶさに見ることができ、また多くを学ぶことができた<sup>9,10)</sup>。なかでも重要なことは、このような臨床試験の推進には莫大な予算と多くの専門的人員を要することであり、また結果の発表後16年間にわたり関連資料としてカルテが保存されなければならないという、日本では非常識とも思える常識である。そこには、大規模臨床試験という、ヒトを対象とした研究を重ねてきた、システムづくりを含めた多くの知恵が凝集されてい

るといっても過言ではない。

「親のありがたみは親になってこそわかる」といわれるように、EBMの本質をよりよく理解して、わが国におけるその健全な発展を期するためには、診療ガイドラインづくりや本格的な臨床試験への参加を通じて、質の高いエビデンスをつくるとはどのようなことかを認識する医療人が増えることが望ましい。筆者自身もそのような経験を通じて、大いに啓発されるとともに、臨床試験の結果を読む際に、どのような点に注意すべきかを学ぶことができた。

今日の診療ガイドラインづくりの進展は、その意味でもきわめて喜ばしいことといえるが、エビデンスづくりや診療ガイドライン作成への努力が、論文におけるインパクトファクターのように、(たとえばクリニカルインパクトファクターとして)参加者の業績として正当に評価されるシステムの構築を含め、EBMのより継続的な発展、定着にはなお解決すべき多くの課題が残されているものと思われる。

最後に、PROGRESS研究の日本の責任者として文字どおり粉骨砕身のご尽力をされた尾前照雄先生(国立循環器病センター名誉総長)に、本研究に参加した研究者の一人として心からの謝意を捧げたい。

## 文献

- 1) Furlan JA: CVA: Reducing the risk of a confused vascular analysis. The Feinberg Lecture. Stroke 2000; 31: 1451-1456.
- 2) Furlan JA, Higashida R, Wechsler L, et al: Intraarterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II Study: a randomized control trial. JAMA 1999; 282: 2003-2011.
- 3) Caplan LR: TIAs: we need to return to the question, "What is wrong with Mr. Jones?". Neurology 1988; 38: 791-793.
- 4) PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033-1041.
- 5) 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 (JSH2000). 日本高血圧学会, 2000.
- 6) 入江克美, 井林雪郎: 降圧薬治療は脳卒中の再発予防にも有効か? EBMジャーナル 2001; 2: 296-302.
- 7) Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, et al: The J-curve phenomenon in stroke recurrence. Stroke 1993; 24: 1844-1849.
- 8) The INDANA project collaborators: Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke: gathering the evidence. Stroke 1997; 28: 2557-2562.
- 9) 松岡博昭, 尾前照雄, 松本昌泰: 「PROGRESS」発表の意義. 血圧 2001; 8: 1311-1322.
- 10) 内山真一郎, 森 悦朗, 清原 裕, 松本昌泰: EBMトーク EBM時代の脳卒中診療: エビデンスを“つくる”ことと“つかう”ことの意義. EBMジャーナル 2001; 2: 514-526.

## 脳血管障害の1次予防

### 要旨

高齢化社会での多発が予測されている脳卒中の有効な予防法の確立は、まさに喫緊の課題である。その意味で、脳卒中予備軍とも言える高血圧、糖尿病、高脂血症、心房細動などの適切なコントロールが極めて重要である。事実、多くの臨床試験によりこれらの疾患の薬物療法が脳卒中予防に有効であることが示されている。ただし、特に予防的治療では、医療経済学的視点を踏まえた治療戦略の構築、展開が必須である。本稿では、医療経済学的評価を含め、これらの疾患からの脳卒中予防に関する概説を試みた。

### はじめに

高齢者に多発し、いったん発症すると死に至らぬまでも数々の後遺症を残し QOL を著しく障害する可能性が高い脳血管障害に対する対策は、未曾有の高齢化社会に突入しつつある本邦では、保健衛生上の最優先課題と言える。中でも、最も有効な対策がその発症予防法の確立、普及にあることは異論のないところである。米国では、National Stroke Association (NSA) が世界に先駆けて一般大衆向けと医療関係者向けに、脳卒中予防のためのガイドラインを作成、報告しており<sup>1)2)</sup>、さらに新世紀の幕開けとなる 2001 年初頭には虚血性脳卒中の1次予防に関する詳報を American Heart Association (AHA) の Scientific Statement として公表している<sup>3)</sup>。また、欧州においても関連3学会に共通の脳卒中に関する活動組織である European Stroke Initiative (EUSI) が1次予防法を含む脳卒中治療のあらゆる領域を網羅した脳卒中管理に関する勧告を公表している<sup>4)</sup>。今世紀において、先進諸国が等しく直面する人口構造の高齢化により予測される脳卒中発症増加に対して、その1次予防の推進に本腰を入れて取り組もうとする意気込みが示されていると言えよう。

### ●キーワード

医療経済学的解析

高血圧

糖尿病

高脂血症

心房細動

表1 集団における虚血性脳卒中の是正可能な危険因子（文献<sup>9)</sup>より引用）

危険因子	有病率 %	相対リスク
高血圧	25 ~ 60	3 ~ 5
総コレステロール値上昇 [> 240 mg / dl (6.21 mmol / L)]	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
アルコール摂取 (> 5 drinks / 日)	2 ~ 5	1.6
心房細動	1	5 (非弁膜性) ; 17 (弁膜性)

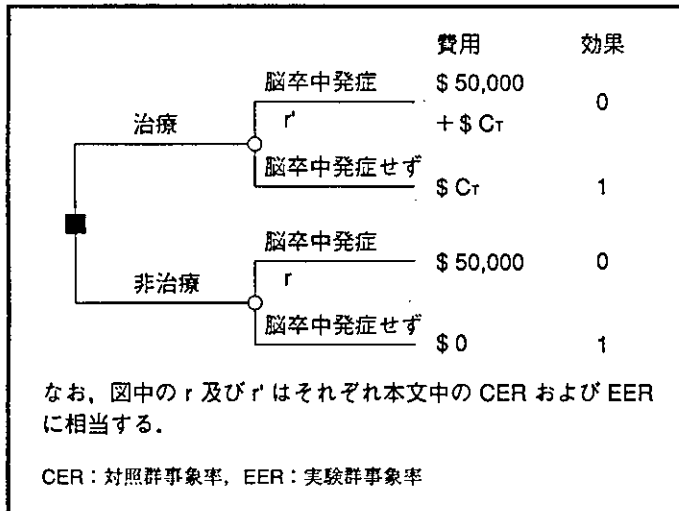
\* : 危険因子は有病率の高い順に配列

ただし、限られた医療福祉関連の財源をいかに効率良く配分、運用するかは死活的意義を有する課題となっており、予防的治療に際しては、その治療手段の有効性や安全性を医学的に実証するとともに、その経済性に関する医療経済学的解析により社会を納得させる努力も欠かせない。その意味で、本稿では1次予防を目指した治療の評価に際して必須の医療経済学的評価法とその意義について最初に言及し、次いで脳血管障害の予防的治療の対象となる高リスク疾病を中心に解説を試みる。

### 医療経済学的評価の意義

脳卒中の発症予防対策は一般に「集団対策」と「高リスク対策」に分けることができる。脳卒中発症の危険因子については年齢、性別、人種、遺伝的要因などの避けられないリスクと高血圧、心房細動、糖尿病、高脂血症、喫煙、多量飲酒などの避けられるまたは治療可能なリスクに分けることができる。この内、高血圧、糖尿病、高脂血症はいずれも脳卒中同様に生活習慣病とされており、塩分摂取の制限、肥満や運動不足の解消などの生活習慣の改善の早期からの導入により有意な予防効果が得られることが明らかとなっている。したがって、発症予防を目指した集団対策としては、定期的な検診と生活習慣の是正により、高血圧、糖尿病などの高リスク状態の発症やその進展を少しでも遅らせることが重要となる。また、高血圧、心房細動、糖尿病、

図1 脳卒中発症予防のための新しい治療法を医療経済学的に評価するための判断樹の例（文献<sup>6)</sup>より引用）

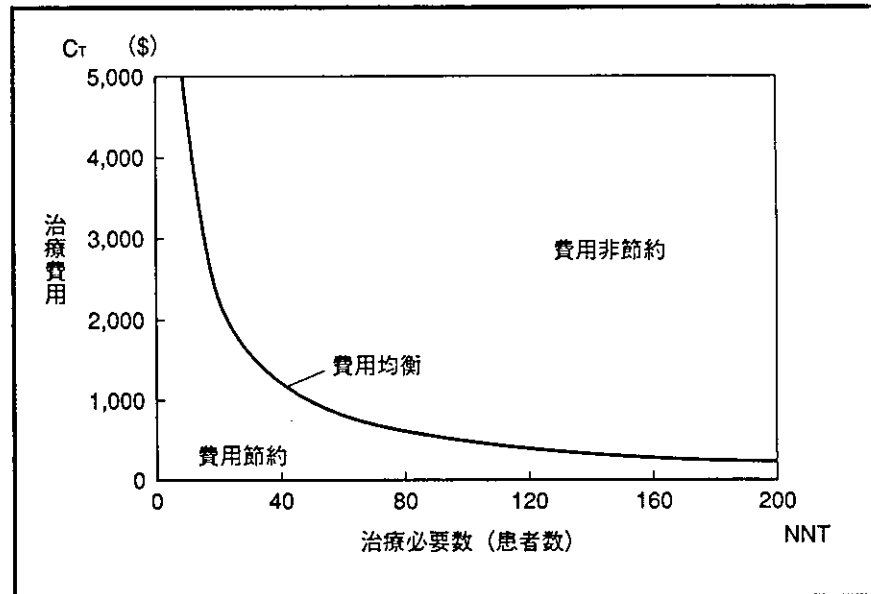


一過性脳虚血発作などをすでに発症している高リスク患者に対しては、生活習慣の是正のみでは十分な脳卒中発症抑制効果は得られず、高リスク対策として、リスク状態に応じた適切な薬物療法も選択されなければならない。参考までに、米国における予防ガイドライン策定の基礎となった脳卒中危険因子の集団における罹病率と相対危険度を表1に提示する。

では、高リスク患者の予防的治療

は医療経済学的にはどのように評価されるのであろうか？図1には、ある治療的介入により脳卒中発症を予防する効果に関して「費用-効果」分析をする際の「判断樹 (decision tree)」の例を示している<sup>6)</sup>。この際、治療を実施するかどうかの判断には「判断点 (decision node)」として四角の記号が用いられ、それぞれの状態において患者に起る可能性のある結果については「確率点 (chance node)」として円の記号が用いられる。治療の効果を評価する場合、非治療群での脳卒中発症率（これを対照群事象率：CER と総称）と治療群でのそれ（これを実験群事象率：EER と呼ぶ）の差（これを絶対危険減少：ARR と呼び、 $ARR = CER - EER$  の関係にある）やその CER に対する相対比率（これを相対危険減少：RRR と呼び、 $RRR = (CER - EER) / CER$  で計算される）が用いられる。また、ARR の逆数 ( $1 / ARR$ ) は発症を1例防ぐために治療しなければならない患者数（これを治療必要数：NNT と呼ぶ）を表し、ある治療法の有効性を表す指標としてよく用いられている。また、「費用-効果」分析の視点からは、仮に脳卒中が1例発症すれば5万ドルの費用を要し、予防的治療に  $C_T$  ドルかかって ARR の結果を得たとするとその経費 ( $\Delta Cost$ ) は  $\Delta Cost = C_T - ARR \times 5 \text{ 万 \$}$  で算出され、これを治療による効果 ( $\Delta Effectiveness$ ) である ARR で除すことによりその効果あたりの経費 ( $\Delta Cost / \Delta Effectiveness = \Delta Cost / ARR = C_T / ARR - 5 \text{ 万 \$} = C_T \times NNT - 5 \text{ 万 \$}$ ) を算出できる。この算出式

図2 脳卒中にかかる経費節減の有無と、ある新しい予防的治療法の治療費と治療必要数の相互関係（文献<sup>6)</sup>より引用）



からも明らかなごとく、ある治療の医療経済的視点からの有効性は NNT と  $C_T$  から図2のごとく示され、ある治療の NNT が大きいほど  $C_T$  が小さくなければ、医療経済的には経費の増大を招くこととなる。なお、 $C_T$  には副作用に要する経費も含まれるため、いかに副作用を少なく有効にリスク低減を図る治療法を導入することができ、社会がその経費をどの程度容認することができるかというコンセンサスのもとにその治療法の採否が決定されることとなる。

例えば、心房細動症例を抗凝血薬療法によりコントロールすることにより、脳卒中の発症率を有意かつ顕著に抑制できることはすでに各種の大規模臨床試験により実証されているが、この治療が医学的視点のみならず医療経済学的視点からも是認されうることが、最近の「費用-効果」分析により示されている<sup>6)</sup>。また、非侵襲的かつ精度の高い画像診断法の長足の進歩により、subclinical disease（前臨床病態）のレベルで無症候性脳血管障害が診断・治療されるようになり、その医学的のみならず医療経済学的視点からの評価もなされつつある<sup>7,8)</sup>。高橋らは脳ドックによる未破裂脳動脈瘤スクリーニングの有用性を示す医療経済学的分析結果を報告しており<sup>9)</sup>、このような視点からの検討として極めて価値が高いものと思われる。また、最近米国で公表された脳卒中の1次・2次予防法のおおのの NNT に関する比較結

表2 脳卒中発症予防効果：NNTによる比較（文献<sup>10)</sup>より引用改変）

A. 降圧療法による脳卒中1次予防	
1. DBP 90～110 mmHgの人	118例5年間
2. DBP 115 mmHgまでの人	52例5年間
3. DBP 115 mmHg以上の人	29例5年間
B. 通常の脳卒中発症予防対策	
1. 高度狭窄患者に対する頸動脈血栓内膜剥離術	
1) 症候性内頸動脈狭窄 (≥ 70%)	8例2年間
2) 無症候性内頸動脈狭窄 (≥ 60%)	83例2年間
2. ワルファリン治療	
脳卒中の既往のある心房細動患者	12例1年間
3. アスピリン治療	
脳梗塞急性期患者	100例半年
C. 新しい脳卒中発症予防対策	
1. ベリンドプリル＋インダパミド併用療法	14例5年間
2. ラミプリルを基礎治療薬とする降圧	67例5年間
3. 心筋梗塞既往患者のプラバスタチン療法	83例5年間
DBP：拡張期血圧、	
NNT：治療必要数（1例の脳卒中を減らすために、その治療を行わねばならない人数）	

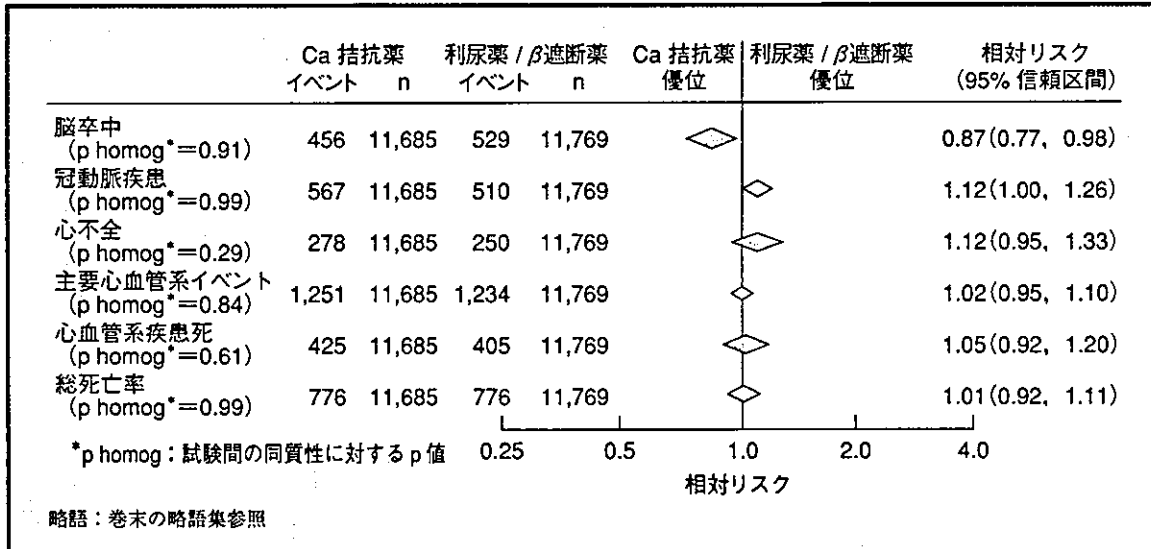
果<sup>10)</sup>を参考までに提示し（表2）、脳卒中の1次予防に際して治療対象となる主な危険因子について概説する。

## 高血圧

脳卒中の発症が高血圧治療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<sup>11)</sup>。主に成壮年者軽・中等症高血圧を対象とした臨床試験（VA, VA-NHLBI, USPHS, Oslo, ANBPS, MRC 研究など）では、メタアナリシスにより収縮期血圧を 10 mmHg, 拡張期血圧を 5～6 mmHg 下降させると、脳血管障害の発症を約 40% 抑制できることが判明しており、ほぼ疫学データより期待される効果が確認されている。また、脳血管障害を発症しやすい老年者高血圧患者を対象とした大規模臨床試験（EWPHE, STOP-Hypertension, MRC, SHEP, Syst-Eur, Syst-China, STONE, INSIGHT, NICS-EH 研究など）の結果も報告されており、メタアナリシスにより収縮期血圧を 12～14 mmHg, 拡張期血圧を 5～6 mmHg 下降させると、脳血管障害の発症を 34% 減少させう



図3 Ca拮抗薬と利尿薬/ $\beta$ 遮断薬の比較 (INSIGHT, NICS-EH, STOP-2, NORDIL, VHAS)  
(文献<sup>12)</sup>より引用)



ることが報告されている。すなわち、脳梗塞を含む脳血管障害の1次予防に関しては、上記の臨床試験により降圧薬療法の有効性は実証されている。また、Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaborationによるメタアナリシス<sup>12)</sup>では、カルシウム (Ca) 拮抗薬やアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬が降圧利尿薬や $\beta$ 遮断薬などの従来の降圧薬に勝るとも劣らない脳心血管疾患抑制効果があることを示すとともに、特に脳卒中予防に関しては、従来の降圧薬に比しCa拮抗薬が優位に優れる(相対危険度を13%低下させる)ことが実証されている(図3)。このメタアナリシスでは、ACE阻害薬が脳卒中について特に優れた効果を示すとの結果は得られていないが、最近報告されたHOPE<sup>13)</sup>、LIFE<sup>14)</sup>、SCOPE<sup>15)</sup>などの結果によれば、ACE阻害薬やアンジオテンシンII (AII)受容体拮抗薬には有意な脳卒中発症抑制効果が示されており、脳卒中抑制におけるクラス効果はレニンアンジオテンシン系阻害薬についても期待できるものと思われる。また、Ca拮抗薬(Syst-Eur)、ACE阻害薬(HOPE)、AII受容体拮抗薬(SCOPE)では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、高齢化社会において極めて有用な降圧薬になるものと期待される。

## 糖尿病

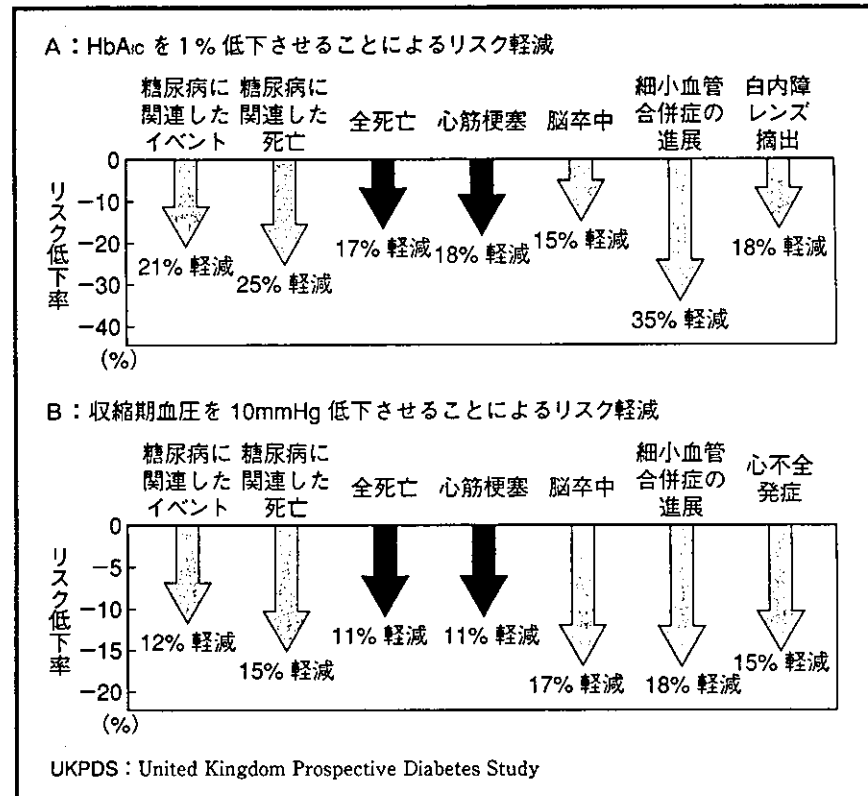
生活習慣の欧米化とともに、糖尿病やその前段階とも言える耐糖能異常 (IGT) の有病率は近年急速に増加してきている。1988 年に実施された久山町での 40～79 歳の住民を対象とした調査では、糖尿病 (WHO 基準)、IGT がそれぞれ 11.1%, 19.9% と極めて高い有病率が報告されている。また、脳血管障害の危険因子の時代的推移を検討した調査結果でも、高血圧の頻度が低下してきているのとは逆に、高コレステロール血症や肥満などとともに IGT の有病率が著しく増加してきていることが明らかである。

糖尿病が脳卒中の独立した危険因子となることは欧米の各種疫学調査などにより確立されている。一方、本邦において両者の関係が明らかにされたのは比較的最近のことである。糖尿病は欧米に多い脳梗塞に対しては危険因子となるものの、脳出血は逆に糖尿病患者で少ないことが示されており、このため、相対的に脳出血の占める頻度が多い我が国では、脳卒中との有意な関係が見いだしにくかったものと思われる。また、前述の久山町研究にも見られるごとく、糖尿病の有病率もかつては少なかったことなども影響しているものと考えられる。しかしながら、久山町研究で 1988 年に実施された耐糖能レベル別の 5 年間の追跡調査により、脳梗塞の発症率が糖尿病患者で有意に 3 倍高くなることが明らかとなり、その脳梗塞危険因子としての重要性が本邦においても実証された<sup>16)</sup>。

糖尿病は脂質代謝異常や高インスリン血症などのさまざまな機序によりアテローム動脈硬化の進行を促進し、アテローム血栓性脳梗塞の原因となるのみならず、細小動脈硬化の進行を促進させ、ラクナ梗塞や無症候性脳梗塞の危険因子となることも明らかとされている。また、糖尿病患者では脳主幹動脈にできたアテロームが穿通枝動脈を閉塞する branch atheromatous disease を発症しやすいことにも注意を要する。

脳梗塞発症予防における糖尿病治療の意義については、2 型糖尿病患者を対象とした大規模臨床研究である United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) が参考となる<sup>17)18)</sup>。この研究によれば、糖尿病患者における脳卒中リスクの低減には、血糖コントロール以上

図4 UKPDSによる血糖および血圧コントロールと脳卒中発症率低減効果

(文献<sup>17)18)</sup>より引用)

に合併する高血圧のコントロールの効果が大きいことが示されている(図4)。また、糖尿病患者に合併しやすい高脂血症や、心房細動などへの適切な治療も極めて重要である。

### 高脂血症

生活習慣の欧米化の進行とともに、高脂血症の罹病率の増加も著しい。高脂血症は虚血性心疾患の強力な危険因子であることが確立されているが、脳卒中との関係は必ずしも明らかとされていなかった。しかしながら、HMG-CoA還元酵素阻害薬を用いた大規模臨床試験により、コレステロールの低下が虚血性心疾患の発症予防のみならず脳梗塞の発症予防にも有効であるとの結果が示され、脳卒中危険因子としての高脂血症の意義が注目されている。

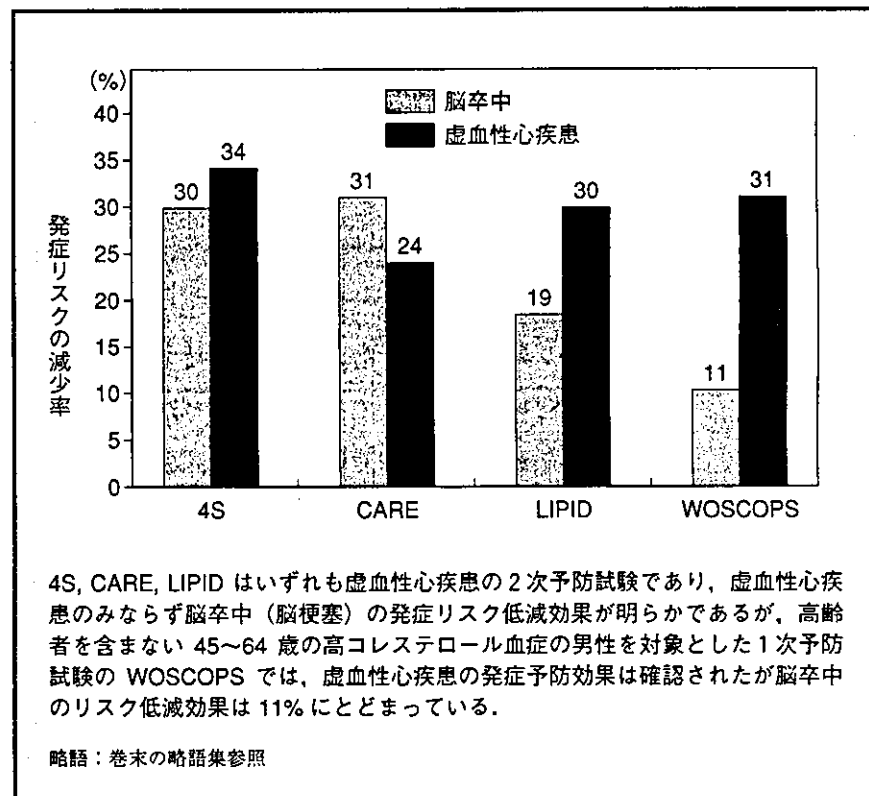
高脂血症は高血圧や糖尿病などとともにアテローム性動脈硬化の強力な危険因子であり、特に虚血性心疾患の発症予防に際して最も重視されてきている。本邦では、虚血性心疾患の発症頻度が欧米に比しは

るかに少ないことが知られているが、高コレステロール血症と虚血性心疾患発症リスクとの関係は、欧米でのデータと同様であることが示されている。ところが、高脂血症と脳卒中の関係については最近まで一定の見解が得られていなかった。これには、① 高脂血症により動脈硬化の進行する程度は血管により異なる、② 脳卒中の臨床病型により高脂血症の危険因子としての意義が異なる、③ 人種、地域により脳卒中の臨床病型の頻度が異なる、④ 高脂血症を十分にコントロールできる薬物が不足していた、などの要因がかかわるものと考えられる。つまり、高脂血症は確かに冠動脈や頸動脈のアテローム性動脈硬化の進行を促進するが、通常前者の方が先行するため、脳梗塞の発症に先立って虚血性心疾患のために死亡・脱落するか、あるいは発症後の強力な治療により高脂血症による脳梗塞の発症が抑えられてきた可能性が考えられている。また、脳卒中の臨床病型の中で高脂血症が危険因子となる病型は、主としてアテローム血栓性脳梗塞と考えられるが、これまでの疫学調査では脳卒中の臨床病型があまり考慮されてこなかった。さらに、脳卒中の臨床病型の頻度には人種差や地域による差が著しく、特に本邦では脳出血やラクナ梗塞などの小血管病 (small vessel disease) が大部分を占め、高脂血症がかかわる大血管病 (large vessel disease) を土台としたアテローム血栓性脳梗塞の頻度が少なかった。など、各種の要因が考えられる。

しかしながら、虚血性心疾患救命率の大幅な改善、高血圧コントロールの強化や糖尿病、高脂血症などの有病率の増加に伴うアテローム血栓性脳梗塞の増加、HMG-CoA還元酵素阻害薬などの強力な脂質降下薬の登場により、脳梗塞危険因子としての高脂血症の重要性が明らかとなってきている。

高脂血症の治療薬にはフィブラート系薬物、プロブコールなどの各種の薬物が用いられてきたが、スタチン系薬物と総称される HMG-CoA還元酵素阻害薬の登場は、脳卒中の予防にも画期的な進歩をもたらした。前述の如く、本薬物を用いた虚血性心疾患予防を目的とした Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)、Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)、Cholesterol and Recurrent Events (CARE) などの各種の大規模臨床試験で、虚血性心疾患の再発予防効果のみならず、脳卒中の発症予防効果が実証

図5 HMG-CoA 還元酵素阻害薬を用いた大規模臨床試験による脳卒中および虚血性心疾患発症リスクの低減効果 (文献<sup>19)</sup>より引用)



され、脳卒中発症におけるコレステロールの関与がにわかに注目されるようになってきた (図5)。また、CAREでの層別解析の結果では、LDLコレステロール高値例 (151 mg/dl以上)では一過性脳虚血発作および脳梗塞の発症を54%も抑制している<sup>20)</sup>。スタチン系薬物については、コレステロール低下作用以外のさまざまな良好な効果も想定されており、その効果をコレステロール低下作用のみに帰結することには注意を要する。しかしながら、Di Mascioらの41件、8万人の被検者での検討結果をまとめた高脂血症治療介入試験のメタアナリシスによれば、脳卒中発症のオッズ比の対数とコレステロール低下率の間に有意な直線相関関係があり、コレステロール低下作用そのものの重要性は疑いないものと思われる<sup>21)</sup>。また、これまでの介入試験では、脳出血発症率の上昇は認められておらず、血清コレステロール値を正常範囲内にコントロールする限りその安全性は高いものと想定される。したがって、米国のNational Cholesterol Education Program II (NCEPII)の治療ガイドライン<sup>22)</sup>や、最近公表された日本動脈硬化学

会による治療ガイドライン<sup>23)</sup>に沿った食事療法や治療が肝要と思われる。

### 心房細動

心房細動 (AF) が脳卒中発症の独立した危険因子であることは、Framingham 研究<sup>24)</sup>を始めとした多くの臨床疫学的研究により確立されており、弁膜性心疾患を合併する場合はコントロールに比較してその脳卒中発症の相対危険度が 17 倍高く、非弁膜症性心房細動 (NVAF) でも 5 倍の相対危険度の上昇が報告されており、罹病率こそ低いものの、主要な脳卒中危険因子の中でも最も高い<sup>5)</sup>。この NVAF は、今日では心原性脳塞栓症の原因の中で過半数を占める最も頻度の高い心疾患であり、加齢により 60 歳未満の人口の 1% 以下から 60 歳以上の 2~5%、80 歳以上では 6% 以上と急激に増加することが知られており、高齢化の進行する先進諸国において大きな問題となっている。中でも、我が国の人口構造の高齢化は極めて急速であり、NVAF を原因とする心原性脳塞栓症の増加が懸念されている。NVAF 患者からの脳卒中発症のリスクは一様ではなく、合併する危険因子の種類や有無により 10 年間での脳卒中発症リスクは 1% から 80% まで大きく異なるとされているが、平均では 3~5%/年とされている。

NVAF では、左心房、特に血液のうっ滞を来しやすい左心耳に形成されるフィブリンを主体とする血栓が剥離して、飛来した血栓が脳血管につまって心原性脳塞栓症を発症するメカニズムが最も多く、原則として抗凝固療法が第 1 選択となる。ただし、NVAF 患者は高齢者が多く、高血圧、糖尿病、高脂血症などの動脈硬化の危険因子を合併することが多く、脳血栓症も併発しやすく、アスピリンなどの抗血小板薬の効果も期待される<sup>25)</sup>。

AF 患者における脳卒中の予防に対する抗凝固療法と抗血小板療法の効果に関する各種の臨床試験 (AFASAK, BAATAF, Cafa, SPAF, SPINAF など) のメタアナリシス (表 3)<sup>26)27)</sup> によれば、用量を調節したワルファリンにより脳卒中は 62% 減少し、1 次予防の ARR は 2.7%/年であった。一方、アスピリンにより脳卒中は 22% 有意に減少し、その ARR は 1.5%/年であった。したがって、用量

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）

（文献<sup>27)</sup>より引用）

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

表4 心房細動患者における脳卒中発症のリスクと発症予防の治療勧告（文献<sup>28)</sup>より引用）

カテゴリー	脳卒中の 年間発症率 <sup>29)</sup>	発症予防の治療勧告
年齢 < 65歳, 危険因子 (-)	1.0%	アスピリン
年齢 < 65歳, 危険因子 (+)*	4.9%	ワルファリン (目標 INR, 2.5; 治療域 INR 2.0 - 3.0)
年齢が 65 ~ 75歳, 危険因子 (-)	4.3%	アスピリンまたはワルファリン
年齢が 65 ~ 75歳, 危険因子 (+)	5.7%	ワルファリン (目標 INR, 2.5; 治療域 INR 2.0 - 3.0)
年齢 > 75歳, 危険因子 (-)	3.5%	ワルファリン (目標 INR, 2.5; 治療域 INR 2.0 - 3.0)
年齢 > 75歳, 危険因子 (+)	8.1%	

\*: 心房細動患者における脳卒中の危険因子: 高血圧, 糖尿病, 左心室機能不全, 心臓弁膜症, 一過性脳虚血発作または脳卒中の既往, 全身性塞栓症, 人工弁置換術 (より高い目標 INR の設定が必要である可能性がある)

INR: 国際標準化比率

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 患者における脳卒中の発症は用量を調節したワルファリンとアスピリンのいずれによっても減少するが, ワルファリンはアスピリンに比較してさらに有効であることが明らかとされている。なお, NVAF における脳卒中発症のリスクは, 脳塞栓症の発症の各種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 (表4)<sup>28)</sup>。

松本 昌泰・郡山 達男

## 文献

- 1) NSA's Stroke Prevention Advisory Board: National Stroke Association Stroke Prevention Guidelines. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 7: 162-164, 1998.
- 2) Gorelick PB, et al: Prevention of a first stroke. A review of guidelines and a multi-disciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 281: 1112-1120, 1999.
- 3) Goldstein LB, et al: Primary prevention of ischemic stroke: A statement for health care professionals from the stroke council of the American Heart Association. *Stroke* 32: 280-299, 2001.
- 4) Hacke W, et al: European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management. The European Stroke Initiative Writing Committee. *Eur J Neurol* 7: 607-623, 2000.
- 5) Straus SE, et al: New Evidence for stroke prevention. *JAMA* 288: 1388-1395, 2002.
- 6) Lightowler S, et al: Cost-effectiveness of anticoagulation in nonrheumatic atrial fibrillation in the primary prevention of ischemic stroke. *Stroke* 29: 1827-1832, 1998.
- 7) Derdeyn CP, et al: Cost-effectiveness of screening for asymptomatic carotid atherosclerotic disease. *Stroke* 27: 1944-1950, 1996.
- 8) Patel ST, et al: Is routine duplex ultrasound surveillance after carotid endarterectomy cost-effective? *Surgery* 124: 343-352, 1998.
- 9) 高橋英孝, 他: 未破裂脳動脈瘤発見に対する脳ドックの効用について. *日本公衛誌* 44: 509-516, 1997.
- 10) Gorelick PB: Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: Unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy. An invited review. *Stroke* 33: 862-875, 2002.
- 11) 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 (JSH2000). 日本高血圧学会, 東京, 2000.
- 12) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 356: 1955-1964, 2000.
- 13) Bosch J, et al: Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 324: 699, 2002.
- 14) Dahlöf B, 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.
- 15) 藤島正敏, 他: SCOPE on new antihypertensive therapy 脳卒中発症抑制を考えた高血圧治療. *Nikkei Medical* 31 (12): 151-154, 2002.
- 16) Fujishima M, et al: Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. *Diabetes* 45 (Supple 3): S14-S16, 1996.
- 17) UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853, 1998.
- 18) UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317: 703-713, 1998.
- 19) 松本昌泰, 他: 高脂血症. *日医師会誌* 125: S322-324, 2001.
- 20) Plehn JF, et al: Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation* 99: 216-223, 1999.
- 21) Di Mascio R, et al: Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of random-



- ized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 10: 85-92, 2000.
- 22) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II): Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 269: 3015-3023, 1993.
- 23) 日本動脈硬化学会高脂血症治療ガイドライン委員会: 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.
- 24) Wolf P A, et al: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22: 983-988, 1991.
- 25) Miller V T, et al: Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: Effect of aspirin according to stroke mechanism. *Neurology* 43: 32-36, 1993.
- 26) Hart R G, et al: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 131: 492-501, 1999.
- 27) Hart R G, et al: Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke* 32: 803-808, 2001.
- 28) Goldstein L B, et al: Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 32: 280-299, 2001.

# 高脂血症治療と脳梗塞再発

郡山達男\*\*\*, 三森康世\*\*, 松本昌泰\*

広島大学大学院医歯薬学総合研究科 病態探究医科学 脳神経内科 (\*教授、\*\*助教授、\*\*\*講師)

## はじめに

スタチン [3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor, statin] は、冠動脈疾患を有する総コレステロール (TC) 高値患者に対する大規模臨床試験による二次予防試験やメタ分析によって脳卒中の発症のリスクを減少させることが示されている。本稿では、冠動脈疾患の予防を目的に行われたスタチンを用いた研究によって得られた、脳梗塞あるいは一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack ; TIA) の発症予防についての知見について概説する。

## 脳卒中とTC

45万人を対象にした45の前向きコホート観察研究のメタ分析において、血清TC値と脳卒中の発症との間には有意の関連はみられなかったと報告されている<sup>1)</sup>。このように脳卒中の病型別検討を行っていない疫学調査では、TC値と脳卒中の発症との関連については最近まで一定の見解が得られていなかった。この理由として、脳卒中の臨床病型の中で脂質代謝異常が関与していると考えられるのはアテローム血栓性脳梗

塞、TIAおよび脳出血である。これまでの疫学調査では、脳卒中の臨床病型があまり考慮されてこなかった。さらに、脳卒中の臨床病型の頻度には人種差や地域による差が著しく、とくに我が国では従来は脳出血やラクナ梗塞などのsmall vessel disease (小血管病) が多く、高脂血症がかかわるlarge vessel disease (大血管病) を土台としたアテローム血栓性脳梗塞の頻度が少なかったなどの要因が考えられる<sup>2)</sup>。

脳卒中の病型分類を行った検討において、米国人中年男性の35万人を対象にしたMultiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) では、TC値の上昇と虚血性脳卒中による死亡とが相関すると報告されている<sup>3)</sup> (図1)。また、ハワイ在住の日系米国人男性を対象としたHonolulu Heart StudyにおいてもTC値が上昇すると虚血性脳卒中が増加すると報告された<sup>4)</sup>。このように、血清脂質と脳卒中との関連については脳卒中を病型別に分けて検討する必要がある。後述するようにスタチンによるTCの低下によって、虚血性心疾患の発症低下に加えて、虚血性脳卒中の発症の低下が認められており、TC高値は脳卒中の危険因子になり得ると考えられる。しかし、日本人の疫学研究においてはTC

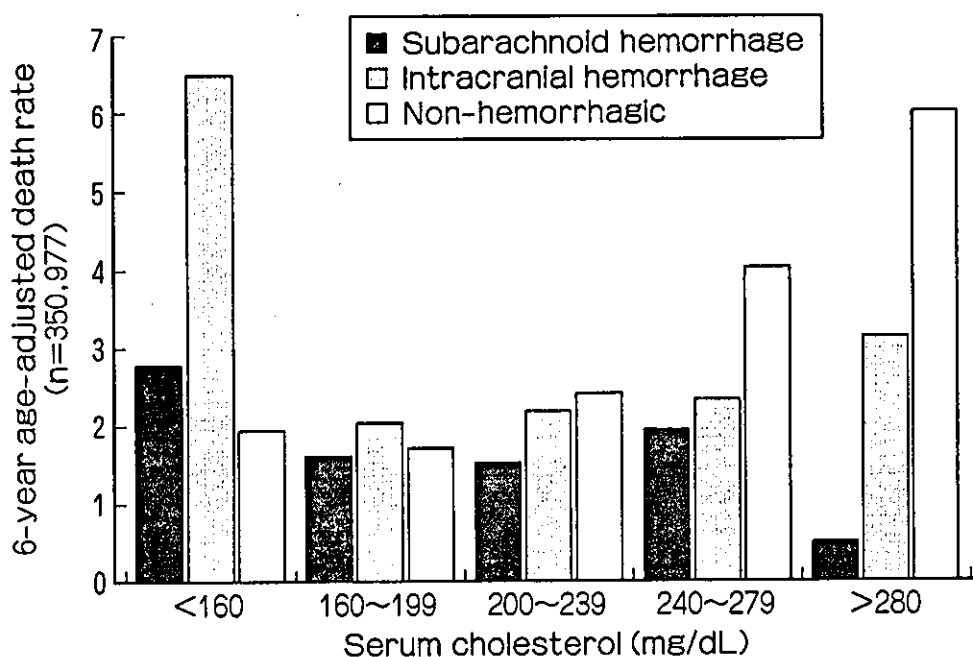


図1. 血清コレステロール値と脳卒中死亡率との関係 (MRFIT)  
(文献3より引用)

値と脳卒中との関連は認められていないので、日本人においてTC値が脳卒中の危険因子となり得るかについては議論の余地がある。

#### 低コレステロール血症と脳出血

低TC血症では脳出血のリスクが増加するということが、日本人<sup>5)</sup>やハワイ在住日系人を対象にしたHonolulu Heart Study<sup>6)</sup>で報告されている。また、MRFIT研究においてもTC値が160 mg/dL未満の対象者は脳出血の死亡率が3倍高いという成績であった<sup>3)</sup>。このように、脳出血の危険因子として高血圧のほかにTCの低値が国際的にも認められつつある。疫学調査の結果から、コレステロールと脳卒中発症の関連については病型別検討がなされるようになり、高TC血症が脳梗塞の危険因子で、低TC血症が脳出血の危険因子と考えられている。

#### 脳卒中と高比重リポ蛋白(HDL)

HDL-コレステロール (HDL-C) の低値が虚血性脳卒中あるいはTIAの発症のリスクとなることが報告されている<sup>7)</sup>。Muraiらは、日本人においても脳梗塞やTIAではHDL-CあるいはHDL-Cと低比重リポ蛋白-コレステロール (LDL-C) の比が低値であることを報告している<sup>8)</sup>。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あるいはHDL-CとLDL-Cの比が低値であるとしている。

#### 脳卒中と中性脂肪

血清トリグリセリド (TG) は、Copenhagen City Heart研究において虚血性脳卒中のリスクと有意に相関することが示されている<sup>9)</sup>。脳卒中やTIAの既往のない冠動脈疾患患者において、虚血性脳卒中あるいはTIAの発症において高TG血症が独立した危険因子であることが示

され、脳卒中の発症予防の目的で治療可能な危険因子であることが指摘されている<sup>9)</sup>。

## 脳卒中と高脂血症治療

### 1. スタチン以外の治療による脳卒中発症の抑制効果

第一世代フィブレート(クロフィブレート)や陰イオン交換樹脂などの非スタチン系薬剤、食事療法や外科療法(部分回腸バイパス術)によるTC低下治療のメタ分析によると、これらの治療は脳卒中の発症抑制効果がなかったと報告されている<sup>10)</sup>。

前述の疫学研究の結果から、HDL-Cを上昇させ、TGを低下させると脳卒中あるいはTIAの発症を予防できることが推測される。フィブレートはTGとTCを減少させ、HDL-Cを増加させるので、この目的を達成できる可能性がある。最近、第二世代フィブレートを用いた臨床試験が行われている。冠動脈疾患を対象にベザフィブレートを用いたBezafibrate Infarction Prevention (BIP) 研究では、脳血管事象のリスクを有意に減少させなかった<sup>11)</sup>。これに対して、Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT) 研究では、冠動脈疾患を有する男性でHDL-CとLDL-Cの低値の患者において、ゲノフィプロジルはLDL-Cに介入しなくとも、TGを減少させHDL-Cを増加させることで、脳卒中とTIAの相対リスクを31%と有意に減少させた(P=0.036)<sup>12)</sup>。本研究は、HDL-Cを増加させTG値を減少させる脂質治療が脳血管事象の発症を減少させることを明らかにした初めての研究である。本研究は、第二世代フィブレートは二次予防においてスタチンと同様に有用であることを示唆している。

### 2. スタチンによる脳卒中発症の抑制効果

#### 1) 冠動脈疾患を対象にした二次予防

冠動脈疾患の既往のある軽度～中等度の高TC血症患者に対してシンバスタチン20～40mg/日の効果を検討したScandinavian Simvastatin

Survival Study (4S) 研究において、冠動脈イベントの34%の有意の抑制(P<0.00001)のみでなく、致死性および非致死性脳血管事象の発症リスクの28%の低減(P=0.033)が報告されている<sup>13,14)</sup>。

Cholesterol and Recurrent Events (CARE) 研究では、心筋梗塞の既往のある標準的TC値(平均, 209mg/dL)とLDL-C値(平均, 139mg/dL)の患者に対して、プラバスタチン40mg/日の投与により、二次エンドポイントとして検討した脳卒中またはTIAの発症は、27%の相対リスクの低減(P=0.02)がみられている<sup>15)</sup>。

Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) 研究では、標準的TC値(155～271mg/dL)の心筋梗塞または不安定狭心症患者に対してプラバスタチン40mg/日の投与を行ったところ<sup>16)</sup>、全脳卒中は19%の相対リスクの低下(P=0.05)がみられ、虚血性脳卒中は21%の相対リスクの低下(P=0.03)であった。

Heart Protection Study<sup>17)</sup>において、冠動脈疾患、その他の閉塞性動脈疾患または糖尿病を有する高リスク患者に対して、従来の治療にシンバスタチン40mg/日を追加したところ、主要な血管事象が24%有意に減少し(P<0.0001)、また非致死性および致死性脳卒中の発症が25%有意に抑制されている(P<0.0001)。本研究は、サブスタディにおいて、冠動脈疾患の既往のない患者における一次予防においても脳血管疾患の発症のリスクが有意に減少することが示されている。

Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) 試験では、不安定狭心症あるいは非Q波心筋梗塞の急性冠症候群患者に入院後24～96時間以内にアトルバスタチンカルシウム水和物80mg/日の早期積極的な投与を行ったところ、介入開始後16週という短期間内に致死のおよび非致死の脳卒中の発症リスクの51%の有意の抑制(P=0.04)がみられている<sup>18)</sup>。従来の心血管疾患の慢性期におけるスタチンを用いた臨床試験では、脳血管事象の