

おされる「医療モデル」の復権とも言える方向である。さらに、個人の体質に直接科学的メスを入れることが可能になるポストゲノム時代には、個人の遺伝的特質を踏まえた pharmacogenomics の発展などにより、より副作用が少なく、効果の大きいテーラーメイド医療が実現するものと期待されている。つまり、医学・医療の科学化の深化に伴う診断、治療、予防学の革新的変化が招来される可能性がある。しかしながら、レントゲンの導入などの医工学や血液生化学検査など各種の革新的科学技術の進歩が医学に導入される際には常にそうであったように、当面は「診断」技術が「治療」技術に大きく先行するため、治療困難または不可能な「障害」の側面のみが急速に拡大して行く可能性が大きいものと予測される。これまでに達成されてきた診断技術の進歩によっても、subclinical disease の診断法の普及による「一億総障害者時代の到来」とも言える状況が出現しているが、ポストゲノム時代にはこの動きが益々加速されるものと予想され、医療経済学的評価や倫理的側面を含めた多くの課題が今後解決されなければならない。

ところで、筆者の専門とする脳血管障害は、人口構造の高齢化の急速な進展とともに、その発症が急増し、受療者数は 2020 年には 300 万人にも達すると予測されている。ポストゲノム時代において、その予防、診断、治療やケア、福祉対策を戦略的に如何に再構築するかは、わが国の医療・福祉政策の成否をも左右しかねないものと想定される。今日脳卒中は、Brain Attack という呼称で象徴される治癒可能な「疾病」へと大きな変容を遂げつつあり、その発症超早期からの対応が欠かせないが、その予防・治療の一層の充実には高血圧、動脈硬化、塞栓源となる各種心疾患などの診療に携わる循環器専門医の協力が不可欠であり、本 Club 会員諸氏の奮起により脳卒中専門医 (Strokologist) との連携が大きく進展することを心より期待したい。

予 防 □

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¹⁾。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²⁾。

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³⁾(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⁴⁾。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

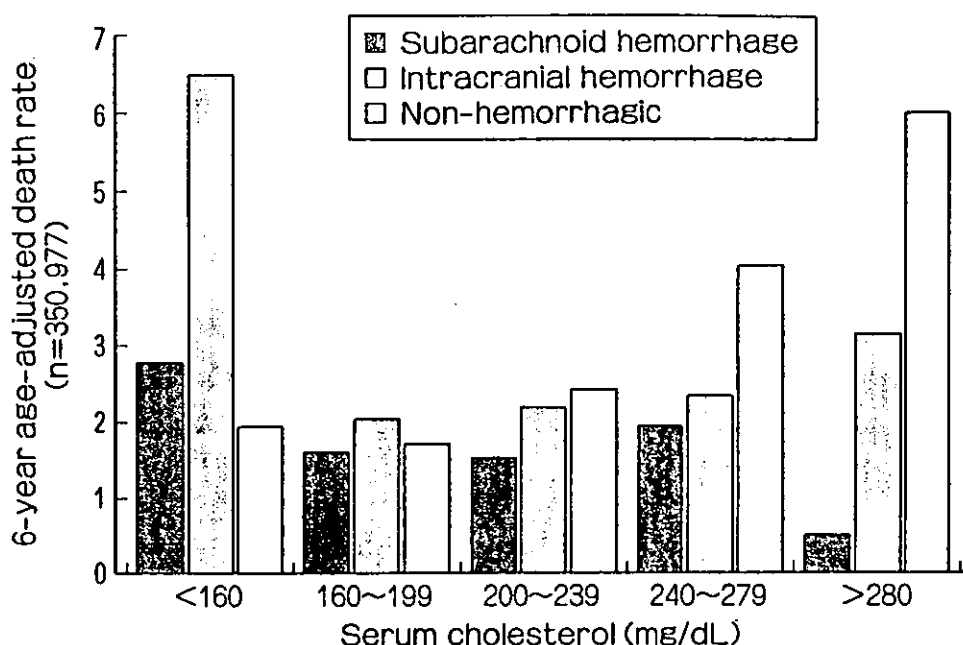


図1. 血清コレステロール値と脳卒中死亡率との関係 (MRFIT)
(文献3より引用)

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⁵⁾やハワイ在住日系人を対象にしたHonolulu Heart Study⁶⁾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³⁾。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⁷⁾。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⁸⁾。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⁷⁾。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⁹⁾。

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¹⁰⁾。

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¹¹⁾。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($P=0.036$)¹²⁾。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^{13,14)}。

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¹⁵⁾。

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¹⁶⁾、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 Study¹⁷⁾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週という短期間に致死性および非致死性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¹⁸⁾。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

減少は介入開始後2～3年から現われ始めている¹⁴⁻¹⁶⁾。これに対して、MIRACL試験では介入開始後約2週と早期から効果が現われ始めていることから¹⁸⁾、スタチンのコレステロール依存性機序による血管壁の再構築よりも、後述するコレステロール非依存性機序の関与が推測される。

つい最近、心血管疾患あるいは高リスクの高齢者(70～82歳)を対象とし、プラバスタチン40mg/日の効果を検討するPravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease (PROSPER)試験の成績が報告された¹⁹⁾。プラバスタチンは高齢者においても心血管疾患を19%有意に減少($P=0.006$)させた。しかし、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。この理由として、約3年間の観察期間は脳卒中に対する有益性をみるには短かったことや検出力が十分でなかったことが指摘されている。

このように、スタチンを用いて冠動脈疾患の二次予防を目的として行われたいくつもの大規模臨床試験において、脳卒中の発症も有意に抑制されることが示されている。

一方、疫学調査の結果からスタチンを用いたTC低下療法により出血性脳卒中のリスクの増加が危惧されるが、TC低下療法に伴う出血性脳卒中の増加は認められていない^{15, 16, 18)}。

2) 冠動脈疾患のない高コレステロール患者に対する一次予防

West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) 研究²⁰⁾では、虚血性心疾患の既往のない中等度の高TC血症の男性を対象にプラバスタチン40mg/日の効果を検討した結果、非致死性および致死性脳卒中については11%の相対リスクの低下がみられたが、有意ではなかった($P=0.57$)。冠動脈疾患を有する症例においてスタチンは脳卒中の発症予防効果がみられるが、心血管疾患のない高TC患者でのスタチンの脳卒中予防効果については評価は確立していない。

Kyushu Lipid Intervention study (KLIS) 研究は、

日本人男性の高TG患者を対象にプラバスタチン10～20mg/日を投与し、冠動脈疾患および脳梗塞の初発抑制効果を検討した我が国初の大規模臨床試験である²¹⁾。プラバスタチンは、従来治療と比較して脳梗塞の相対リスクの22%の低下がみられたが、有意ではなかった($P=0.13$)。本研究は、日本人の高TC血症患者においてプラバスタチンが脳梗塞の予防に有用であることを示唆する結果であった。

Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) 研究は、冠動脈疾患や脳血管疾患の既往のない、日本人の高TC血症患者にシンバスタチン5mg/日を投与し、血清TC値と脳血管疾患の発症との関連をサブ解析で検討している。試験期間中のTC、LDL-Cが高い群ほど、ならびにHDL-Cが低い群ほど脳血管イベントの相対危険度が高く、TCでは260mg/dL以上、LDL-Cでは180mg/dL以上、またHDL-Cでは40mg/dL未満でそれぞれ有意に高かった。J-LIT研究の結果から、日本人の高TC血症患者において、TC、LDL-C高値例とHDL-C低値例では脳血管疾患のリスクが高く、脂質低下療法により血清TC値を管理することは、冠動脈疾患の予防と同様に脳血管疾患の予防に対しても効果的であることが示された。

3) スタチンの脳卒中予防効果に関するメタ解析

脳卒中の既往のない冠動脈疾患(二次予防)あるいは高TC血症(一次予防)を対象にしたスタチンを用いた8件の臨床試験のメタ分析では、24%(95%信頼区間, 11～40%)の脳卒中の発症予防効果がみられた²²⁾。スタチン単独療法の臨床試験のメタ分析を行ったCrouseらの報告では、二次予防では脳卒中の相対リスクは27%の有意の低減($P=0.001$)がみられたが、一次予防では脳卒中の相対リスクの低減率は15%で有意でなかった($P=0.48$)²³⁾。スタチンを用いた13臨床試験のメタ分析では、40.4%の脳卒中の予防効果($P<0.001$)が示されている²⁴⁾。

表 1. 脂質介入試験による脳卒中の予防効果

試験設定	試験数	総コレステロール		全脳卒中数		オッズ比(95% CI)
		低下率, % (SD)	治療群	対照群	治療/対照	
一次予防	8	14.7(5.6)	142/20,280	131/14,286	0.96(0.76-1.21)	
二次予防	25	18.1(6.6)	428/14,979	643/18,237	0.80(0.71-0.91)	
治療						
スタチン	16	21.7(4.3)	372/22,014	4747/17,051	0.77(0.67-0.87)	
他の薬剤	12	12.6(5.9)	169/12,143	270/15,376	1.04(0.85-1.28)	
他の治療	5	14.5(3.7)	29/1,102	40/1,096	0.72(0.44-1.17)	
総コレステロール低下率						
< 10 %	8	8.8(1.1)	163/11,692	264/14,927	1.04(0.85-1.28)	
10%~20%	13	15.2(3.2)	293/12,666	377/12,621	0.77(0.66-0.90)	
> 20 %	12	23.9(3.5)	114/10,901	143/5,975	0.75(0.59-0.96)	

(文献10より引用)

Di Mascioら¹⁰⁾はスタチンを用いた16臨床試験のメタ分析を行ったところ、脳卒中のリスクの23%の有意の低減がみられた(表1)。脳卒中発症のオッズ比の対数とTC低下率との回帰分析を行ったところ、TCが9%減少すると致死性的および非致死性的脳卒中の減少がみられることが示された。このように、スタチンを用いた冠動脈疾患の二次予防を目的として行われた臨床試験のメタ分析において、脳卒中の発症も有意に抑制されることが示されている。一方、心血管疾患のない高TC患者に対するスタチン投与(一次予防)の脳卒中発症抑制効果については評価が確立していない。

スタチンによる脳卒中の抑制機序

スタチンはTCの低下作用のみでなく、他の作用機序から動脈硬化の進展を抑制している可能性が指摘されている。スタチンの効果は血管内皮細胞、マクロファージ、血小板、平滑筋細胞に対する作用や神経保護作用といった多面的作用(pleiotropic effect)が関与していると考えられている。

1. 血管内皮に対する作用

高TC血症は血管内皮細胞機能を障害し、この血管内皮細胞傷害が動脈硬化の最も初期の徴候である。血管内皮機能障害の特徴は血管内皮細胞由来のnitric oxide(NO)の産生および活性の低下である。NOは動脈硬化のいくつかの過程を抑制することが知られている。そこで、NO合成酵素(NO synthetase; NOS)の機能低下に対するスタチンの影響が検討されている。スタチンは培養血管内皮細胞のNO合成酵素(endothelial NO synthetase; eNOS)の蛋白発現を転写後のレベルで亢進させ、それに伴ってNO産生も亢進することが示されている²⁵⁾。この作用はメバロン酸の添加によって打ち消されることから、スタチンのHMG-CoA還元酵素の阻害作用に依存する直接作用であると考えられている。

2. 虚血性脳卒中に対する作用

スタチンの虚血性脳卒中に対する有益な効果の一部は、スタチンのeNOSの発現とその活性を亢進する作用によると考えられている²⁶⁾。虚血モデルマウスにおいてスタチンを予防的に投与すると脳血管の閉塞の後の脳血流が25~30%

表 2. 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		0	<240	<160					
B1		1	<220	<140					
B2	なし	2			≥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
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。

増加し，脳虚血病巣の大きさが50%小さくなる事が示されている²⁰⁾。一方，スタチンで治療されたeNOS欠損マウスでは脳血流の増加や神経保護作用はみられなかったことから，eNOSの発現の亢進がスタチンの神経保護作用の一部を説明していると考えられている。

3. 抗血栓作用

スタチンは線溶系の促進因子であるtissue-type plasminogen activator (t-PA) の発現を亢進し，また線溶系の抑制因子であるplasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) の発現を抑制することにより抗血栓作用を有することが示されている。

高TC血症はトロンボキサンA2の生合成を促進することにより，血小板機能を亢進させる。スタチンはトロンボキサンA2の産生を抑制し，血小板膜のTC含有量を低下させることにより，血小板機能を抑制することが報告されている。

4. 抗炎症作用

動脈硬化はアテローム硬化巣へのマクロファージとTリンパ球の浸潤を特徴とする炎症機転が関与する。スタチンはアテローム硬化性プラークの炎症細胞の浸潤を抑制することによる抗炎症作用を有することが示されている。スタチンは，NO産生の亢進を介して炎症細胞の血管内皮細胞への接着に関与するP-セレクチンやintercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) といった接着分子の発現を抑制することが示されている。

脳卒中発症抑制のための治療方針

冠動脈疾患を有する高TC血症の患者では，脳卒中の発症を予防する目的でスタチンによるTC低下療法を行う。冠動脈疾患を有しない高TC血症の患者では脳卒中発症の抑制のエビデンスは現時点では明確でないので，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に準じて治療を行う（表2）。

今後の展望

スタチンによる冠動脈疾患のない症例を対象としたTC低下治療における脳卒中の発症予防(一次予防)についての報告では、脳卒中の発症抑制のエビデンスは現時点では明確ではなく、今後これに関する検討が必要である。現在、国際的には冠動脈疾患の既往がなく、脳卒中またはTIAの既往のある患者に対してアトルバスタチンカルシウム水和物の投与を行い脳卒中の再発予防効果を検討する試験が進行中である(Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels; SPARCL)。また、我が国においては厚生労働科学研究費補助金「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬のHMGC_oA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」が準備中である。欧米では冠動脈疾患が多く、我が国では脳卒中が多いという特徴があり、また我が国の脳卒中の病型の特徴を考慮に入れた発症抑制に関する大規模臨床試験を行い、そのデータに基づき脳卒中の発症予防を目的とした高脂血症診療ガイドラインの作成が望まれる。

文献

- 1) Prospective Studies Collaboration: Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* **346**: 1647, 1995.
- 2) 松本昌泰, 堀 正二: 脳血管障害の臨床 脳血管障害発生前の危険因子とその対策 高脂血症. *日本医師会雑誌* **125**: 322, 2001.
- 3) 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* **320**: 904, 1989.
- 4) Benfante R *et al*: Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men. Implications of shared risk. *Stroke* **25**: 814, 1994.
- 5) Tanaka H *et al*: Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke* **13**: 62, 1982.
- 6) Kagan A *et al*: Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men. The Honolulu Heart Study. *Stroke* **11**: 14, 1980.
- 7) Lindstrom E *et al*: Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *BMJ* **309**: 11, 1994.
- 8) Murai A *et al*: Lipoprotein abnormalities in the pathogenesis of cerebral infarction and transient ischemic attack. *Stroke* **12**: 167, 1981.
- 9) Tanne D *et al*: Blood lipids and first-ever ischemic stroke/transient ischemic attack in the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry: high triglycerides constitute an independent risk factor. *Circulation* **104**: 2892, 2001.
- 10) Di Mascio R *et al*: Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* **10**: 85, 2000.
- 11) The BIP Study Group: Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* **102**: 21, 2000.
- 12) Rubins HB *et al*: Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol: The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation* **103**: 2828, 2001.
- 13) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* **344**: 1383, 1994.
- 14) Pedersen TR *et al*: Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol* **81**: 333, 1998.
- 15) 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, 1999.
- 16) White HD *et al*: Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* **343**: 317, 2000.
- 17) Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **360**: 7, 2002.
- 18) Waters DD *et al*: Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave

- myocardial infarction : a Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) substudy. *Circulation* **106** :1690, 2002.
- 19) Shepherd J *et al* : Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* **360** : 1623, 2002.
- 20) Shepherd J *et al* : Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* **333** : 1301, 1995.
- 21) The Kyushu Lipid Intervention Study Group: Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia : the Kyushu Lipid Intervention Study. *J Atheroscler Thromb* **7** : 110, 2000.
- 22) Bucher HC *et al* : Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* **128** : 89, 1998.
- 23) Crouse JR 3rd *et al* : Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* **157** : 1305, 1997.
- 24) Blauw GJ *et al* : Stroke, statins, and cholesterol. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke* **28** : 946, 1997.
- 25) Laufs U *et al* : Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* **97** : 1129, 1998.
- 26) Endres M *et al* : Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* **95** : 8880, 1998.

Brain Attack, Brain Failure の時代

Upstream Approach の視点から見えてくるもの

広島大学大学院医歯薬学総合研究科創生医科学専攻
病態探究医科学講座脳神経内科学（第三内科）

松本昌泰



——日本では brain attack という言葉の広まりとともに脳卒中も心筋梗塞のように介入治療可能な疾病であるという認識が定着してきました。その考えをさらに発展させ brain failure という捉え方を提唱されているその医学的背景からお聞かせください。

医療の基本的なモデルには診断・治療という流れがありますが、その前に患者が医者を訪れること、つまり症状が先に存在し、それから医療は始まります。そしてその症状がどの臓器に由来するのかという発想で診断は進められてきました。病変の確定は解剖されて、腫瘍がある、炎症があるなどといった形ではじめて明らかになるわけですから、医学的な意味ではじめて科学のメスをはいるのは病理学だったわけです。結局、症状と病理の対比のもとで医学は進んできました。

私が多くかかわってきた脳卒中を考えると、たとえば脳梗塞であれば病変の場所がどこにあるのかということと、それによって症状や症候が説明できるかという対比がなされていました。つまり、症状の裏に潜むブラックボックスを病理学という手段で解明してきたのです。

循環器疾患としての脳卒中 ところがさらに進んでいくと、実は血管が閉塞して起こっていたというように、より詳細がわかってきた。たとえば脳塞栓症のように塞栓子によるものであれば、脳だけではなくさまざまな臓器に多彩な症状がでます。結局、医学が進めてきたことは、症状に始まってそこから upstream に問題を解決してきたということだろうと思います。このような考え方に立ってみると、実は神経系疾患に位置づけられている脳卒中というのは、原因論的には循環器の病気だったのです。そして、もちろん脳の病気でもあるのです。それはなぜかという、これまでは脳卒中という循環器系の病気がさまざまな表現型をとってきたと考えることができます。同じ高血圧であっても、小脳に出血が起きたときは平衡障害を起こしますし、脳の中の非常に繊細な場所、内包などが障害を受けると麻痺を起こします。病理によって病因が解明される前は、全く違う病気として捉えられていたわけです。つまり脳卒中というのは、かつては脳の病

気であり、昔の考え方では、脳にすべての原因があるとされていた。ところが、脳卒中は次第に血管の問題であるということがわかってきました。すると、治療においても最も効果があったのはより上流の血圧のコントロールだったのです。

治療法の存在と診断 通常の医学モデルにおいては、常に診断が先行します。しかし、診断というものは、患者にとって適切な治療法がある場合はよいのですが、治療法がない場合はかえって苦しめることになります。かつて、高血圧という診断がついても降圧薬がなかった時代は、その患者が将来、脳出血を起こす確率が極めて高く、多くの方が亡くなったわけです。降圧というコントロールができるようになって、はじめて高血圧は管理可能な病気になりました。診断は、患者本人にとっては治療ができてこそ価値があるものなのです。治療ができないときの診断というのは患者にとっては差別でしかありません。

治水型の医療モデル かつてアルツハイマー病というのは精神科や神経内科のみの病気でした。脳卒中も神経系の病気でした。でも upstream にたどっていくと、それらは循環系が大きくかわる病気になったわけです。たとえばアルツハイマー病や痴呆症というのは、病気の終末を見ればそれはまさに神経の病気といえます。しかし診断の習熟度、つまり病態診断を upstream にどこまで遡れるのかによって、その診断のもつ意義も違ってきます。病気がかなり進展してから「この人は痴呆だ」というのは専門医でなくてもいえることです。ただし、そこから治療がスタートしても手遅れなのです。前痴呆 (predementia) という診断名がありますが、まさにそれは下流から病気の類型と診断が始まっているということ象徴しています。しかし診断法とか病態に対する考えが進んでくると、私たちはもっと上流の問題にタッチできるようになったわけです。

疾病との対応というのはほとんど治水と一緒に私は思っています。アルツハイマー病の上流は神経細胞がドロップしていくことです。なくなるのが増えて生まれるのが減っている、そのバランスが問題であると当然考えられるわけですよね。そしてもっと上流に上がると、ではなぜ神経は死ぬのかという問題がでてきます。

これまでは脳神経の領域に vascular factor というのはほとんど考えられてきませんでした。ところが脳というのは、極めて循環 dependent であることが以前よりわかっていました。血流が止まるといちばん傷害を受けるのは脳です。微小循環 (micro circulation) のレベルでは血液脳関門も含めて、非常に繊細なコントロールを受けているわけです。そして神経細胞が活動するときには急速にその血流も増えます。カップリングしているということです。

毛細血管のための血管 ヒトは血管とともに老いるといわれていますが、これまで個々の臓器の微小循環や毛細血管の問題は、臨床的にはあまり論じられてきていません。メダカでも脳があり、小さいが大動脈に相当する血管があります。これまでは心臓があつて、そこから血管が行って、末梢へ毛細血管へという考え方ですね。しかしそうではなく、血管というのは、先に毛細血管があつてそこに血液を送るために次の血管があり、周りの血管がある、という発想が必要です。ですから、脳血管障害についても large vessel disease, small vessel disease という考え方から、次の時代にはさらに micro vessel disease として臨床的に検索できる時代になるだろうと私は思っているわけです。

—Upstreamに病気を見ていく場合、より重篤な障害を未然に防ぐことにも結びつくと思いますが、brain failureの発想は患者にとってどのようなメリットが考えられますか。

これまで述べてきたような視点から、私は循環器系の心臓の病気というのを脳のモデルとして常に考えてきました。heart attackに対してbrain attackはより複雑だけれども、言葉として同様な意味合いで使われるようになってきました。そこでふと考えると「heart failure」という言葉に対して、臓器不全という発想からすると「brain failure」という言葉をあててもよいのではないかと考えたのです。私は「痴呆症」という診断をつけられたらどれだけ差別的かと常に考えてきました。「長谷川式痴呆審査スケール」と書いてあるだけでも、誰だってそれを見せられたら嫌だと思います。それは下流からみているからそうなるのであって、上流から行こうという発想になればそのような言葉にならないはずで、そのような意味では、最近「長谷川式簡易知能審査スケール」という言葉が使われるようになってきたことは大きな進歩と考えています。また、mild cognitive impairment（軽症認知機能障害）という言葉がありますが、このように、いかにもリバーシブルな言葉がなかったら次の予防に取り組んでいけないわけです。

アルツハイマー病というのが加齢とともに発症してくるのであれば、もちろん遺伝子の問題もあるでしょうが、ひょっとしたらそれは生活習慣病かもしれません。年をとらなければでてこないわけですから。かつて日本人の寿命が短いときは、日本においてもそれは症例報告にすぎなかったわけです。社会とともに変わってくるのです。アルツハイマー病あるいは脳血管性痴呆はいろいろな意味で必ず微小循環の問題が絡んでいるだろうということが出来ます。

Ca拮抗薬とアルツハイマー病 非常に驚いたのは、Syst-Eur研究で、脳血管性痴呆のみならず、よりいっそうアルツハイマー型の痴呆が抑えられたという結果がでたことです。これは嘘ではないかと当初思ったくらいですが、Ca拮抗薬については*in vitro*でneuro-protectiveな報告があり、それが臨床でも確認された形になったわけですね。

そのように考えると、脳出血という脳の病気は降圧というものによってかなりコントロールされた。それと同じように、神経細胞が死んでいく前にtriggerとなるものがあって、それが微小循環かもしれない。であれば痴呆のような病気に対しても、心不全のNYHA分類のように、あるいは腎不全とクレアチニン値のように、もっとリバーシブルなグレードを設けるべきだと思います。脳についてもリバーシブルで連続的な疾患として考える時代にきていることを伝えるのには「brain failure」という言葉が適しているのではないのでしょうか。より上流を見すえて治療を行えば、アルツハイマー病を予防したり進行を遅らせたりすることができる時代に突入したと考えてもよいと思います。心臓病でいえば運動療法をするように、脳を使うということは神経細胞を活性化させるために大事なことですし、虚血・再灌流障害に有効なラジカル・スカベンジャーが痴呆を防ぐかもしれません。

循環器用薬の新しい可能性 循環器系のコントロールといった場合、治療薬物の脳への透過性の問題があります。かつては副作用の問題から血液脳関門を通過しないということが価値観をもっていたわけですが。ある種のACE阻害薬やARBは脳を透過し、脳に直接作用するのです。脳には

止血血栓系やアンジオテンシンⅡなどいろいろな受容体があります。降圧ということでただ単に薬物を選択した場合でも、分子レベルでいえば neuro-protectant, あるいは neurovascular protectant である可能性もあります。最近になってポジティブなデータがでてくるようになり、たとえばロサルタンが多発性硬化症に対して効果があるという報告もあります。

患者と疾患の時間軸 私は学生時代に山村雄一先生の「縦糸・横糸」の考え方に大変感動しました。臓器別のような縦糸に対して、免疫学とか代謝とかより広く全身にかかわる横糸の見方は、当時、極めて斬新であり、いまでも非常に大事です。しかし、今日のような長寿社会における病態を理解するうえではまだまだ刹那的だと思います。断面的な考え方なのです。いまは時間軸を考えなければいけない時代に突入しているわけです。そしてそれに対して intervention を行えるようになってきました。かつては、病気は症状として最後の段階で現れます。昔の労咳は血を吐いてやせてからわかったわけですよ。でもいまでは、肝臓だったら黄疸が出る前に GOT や GPT で測れるようになりました。

病気の時間軸を考えることが患者にとって大切であるということです。循環器専門医としての判断からペースメーカーを入れ、その人の命を救ったという満足感をもつ医師も多いと思います。ただし、病気には時間軸が常にあるし、人には常に人生という長さがあり、その間に病変臓器は変わっていくわけです。不整脈をもった人は次のステップで心原性脳塞栓症を起こす可能性もあるわけです。しかしペースメーカーが入れられているために MRI が受けられないということが、現実問題として起こっているのです。これまでに述べてきた upstream 的な発想があれば、将来 MRI を受ける権利を奪うという視点からもペースメーカーの適応をより真剣に考えられたかもしれません。

——さらなる上流はあるのでしょうか。

血圧がコントロールされ、いまの large vessel, small vessel がコントロールできるようになったら、脳血管障害はすべて amyloid angiopathy の問題となるかもしれません。そしてわれわれは先を見越して、次の問題である遺伝子を含んだ研究を始めようとしています。また、分子レベルでの neuroimaging system を進歩させて、より upstream でコントロールすることを目指しています。たとえば Huntington 舞蹈病は遺伝子異常によって発症しますが、踊り出してからでは手遅れです。より早い段階で intervention をかけなければいけないわけです。脳卒中や TIA を起こす前に動脈硬化に対処しましょうというのと一緒なのです。また、現在かなり普及しつつある脳ドックでは、subclinical disease に対して早期から対処できるようになってきました。

これまで述べてきたように、upstream の発想、同様に時間軸を考慮した医療というものは、縦割りの臓器別診療の対極にあるものです。患者にとってどちらが好ましいかはいうまでもないでしょう。したがって医療の側が発想を変えていかねばならないのです。

かつて脳卒中というのは脳の専門医のみが診ていました。「脳がやられたら、こんな症状だ」というふうに。しかし、それはかなりの障害を受けてからのことです。それが brain attack とい

う方向に進むことによって、症候学からより循環的な見方が可能となってきました。脳卒中というのは、高血圧がリスクならばそれは高血圧性脳障害なのです。そして、免疫性脳障害、遺伝性脳障害という枠組みで、治療的 intervention を試みるためには臓器の障害をもたらす upstream を常に勉強しなければならない時代になったと私は考えています。神経内科においても循環器用薬、降圧薬について知る必要があるわけです。しかしこの考え方は、臓器別発想でいくと「とんでもない」となるわけです。でもその発想をやめないといけません。

日本ではいまごろになって狭い意味での臓器別診療に向かっています。たしかに、欧米で確立されてきた臓器別診療のシステムは、各臓器の障害に対する診断・治療のレベルを上げ、多くのプロを育ててきました。しかしながら、このようなシステムは一方で、「木を見て森を見ない」専門医を作りかねないという副作用をはらんでいます。欧米では Heart & Brain Conference などの形で弾力的に cardiologist と neurologist が討議し、チームプレイを促進することにより、この副作用を克服する試みも同時併行的に実施しています。神経内科と循環器内科の間に位置する疾病である脳血管障害をほとんど無視した臓器別診療さえあり、日本では臓器別診療の副作用が大きくなるかと危惧しています。日本は遅れて出発するなら、もっと別な発想でその先をやったらいのではないかと、というのが私の提案です。当然ですが、患者さんは臓器で完全に分断できるものではありません。

時間軸の中で患者と病気を考えるという発想、そして upstream approach というのは、まさに患者さんにとって何がよいことなのかということをもとにしているわけです。それは「患者とともに始め、患者とともにあり、患者とともに終わる」という William Osler の言葉につながるものです。病名は、そのときの医療水準と患者のニーズにマッチした classification と stratification を考える必要があると思います。

治療レビュー

[各論]

脳血管障害予防に及ぼす
早朝血圧管理の重要性

まつもと まさやす
松本昌泰*

- 超急性期治療の進歩した今日でも、脳卒中の最前の治療はその発症・再発予防である。
- 高血圧は脳卒中の最大の危険因子であり、予防ガイドラインでも重視されている。

■ はじめに

脳血管障害の臨床像は時代とともに大きく変貌しつつある。とくにわが国におけるその変貌は著しく、かつて脳血管障害の大部分を占めていた脳出血は栄養状態の改善や降圧治療の進歩などにより急速に減少し、今日では欧米と同様にその大部分が脳梗塞によって占められている。また、診断・治療技術の長足の進歩により、正確な病態診断に基づく臨床病型別の治療を発症後できるだけ早期に施行することにより予後が改善することが明らかとなっており、超急性期治療(発症後3～6時間以内)の重要性が広く認識されつつある。欧米ではこの超急性期治療の重要性を浸透させる目的でbrain attack キャンペーンという大衆啓蒙活動が大々的に繰り広げられつつある。

確かに、このような超急性期治療の進歩などにより脳卒中の予後は大きく改善されつつあるが、いったん発症すればなお後遺症を残したり死にいたる症例も多く、最善の治療がその発症・再発予防にあることは今日も変わらない。その意味で特筆すべきことは、最近米国で作成・発表された「脳卒中予防のためのガイドライン」である^{1,2)}。本ガイドラ

インでも血圧コントロールはまず第一に取り上げられており、脳卒中予防を考慮するうえで、高血圧が最大の危険因子であることには異論の余地がない。また、画像診断法の進歩により浮上してきた無症候性脳血管障害への対応も脳卒中発症予防をはかるうえで極めて重要な課題であり、その診断基準(日医誌118:653, 1997)がまとめられた意義も極めて大きい。

本稿では、このような脳卒中診療の変貌を理解するうえで基本となる脳血管障害の臨床病型についてまず整理するとともに、降圧治療に際して留意を要する脳血流自動調節能についてまとめ、脳卒中発症におけるモーニングサージなどの血圧変動の意義に触れることとする。

■ 脳血管障害とは

脳血管障害は多様な病態であり、各種の分類が試みられてきている。なかでも、国際的に最も広く用いられているのが1990年に発表されたNINDS分類Ⅲ³⁾であり、その臨床病型は①無症候性、②局所性脳機能障害、③血管性痴呆、④高血圧性脳症に大別されている。さらに、②は一過性脳虚血発作(TIA)と脳卒中に分けられ、後者には脳出血、くも

*広島大学大学院 病態探究医科学 脳神経内科

- 局所性脳機能障害には TIA と脳卒中があり、ともに高血圧との関連が深い。
- TIA とアテローム血栓性脳梗塞は large vessel disease である。
- 脳出血とラクナ梗塞は small vessel disease である。

膜下出血，動静脈奇形からの頭蓋内出血，脳梗塞の4病型がある。したがって，脳血管障害については，これら8つの臨床病型に関して論じる必要があるが，ここでは高血圧治療ガイドラインでも取り上げられている TIA，脳梗塞，脳出血の3つの臨床病型についてその概念と発症機序をまとめておく。

TIA：臨床的に明らかな脳の局所神経症状が発現し，24時間以内に完全に消失するものと定義されている。ただし通常は，数分から数十分以内に症状が完全消失し，長くても1時間以内に良くなる場合が大部分である。

大部分は頸動脈分岐部のアテローム性動脈硬化病変に形成された壁在性血栓が剥離して微小塞栓として脳動脈を一過性に閉塞し，発症する（微小塞栓機序）。また，高度の狭窄や閉塞による潜在的な脳血流不全状態がある時に，脱水や血圧低下などにより，一過性に血流不全状態が強くなり症状を発現することもある（血行力学機序）。

つまり，後述のアテローム血栓性脳梗塞と同様に主としてアテローム性動脈硬化病変を基盤として発症する large vessel disease である。

脳梗塞：心原性脳塞栓症，アテローム血栓性脳梗塞，ラクナ梗塞の3病型に分けられる。高血圧が危険因子となるのは後二者であり，アテローム血栓性脳梗塞は頭蓋内・外の比較的大きな動脈のアテローム硬化病変を原因とし，脳梗塞の約30%を占める。一方，ラクナ梗塞は，脳深部や脳幹を灌流する小動脈（穿通枝）の病変を基盤とした血栓性閉塞

によりラクナ症候群を呈し，脳梗塞の30～40%を占める。前者は large vessel disease，後者は small vessel disease の病態とされ，後者では高血圧の関与が最も大きく，前者では高血圧に加えて，糖尿病，高脂血症などのアテローム性動脈硬化の危険因子の関与が大きい。

脳出血：高血圧性と非高血圧性に大別され，前者は好発部位により被殻出血，視床出血，橋出血，小脳出血，皮質・皮質下出血に分けられ，後者は原因疾患（動静脈奇形，アミロイドアンギオパチーなど）により分けられ，好発部位もそれぞれ異なる。

高血圧性脳出血では，高血圧の持続による穿通枝動脈の類線維索性壊死による微小動脈瘤の形成があり，これに血圧上昇が加わり発症すると考えられている。ただし，非高血圧性脳出血ではその発症に血圧の関与がほとんど無いことに留意を要する。また，高血圧性脳出血はラクナ梗塞と同様に小血管の病変を基盤とするため small vessel disease に属する。

表1には主な脳血管障害の臨床病型とその危険因子との関係を整理して提示している。高血圧は加齢とともに small vessel disease の最大の危険因子であり，large vessel disease についても糖尿病や高脂血症とともに重要な危険因子となっている。また，心原性脳塞栓症では，その最大原因である非弁膜症性心房細動の危険因子の一つとして間接的に関わっている。

- large vessel disease と small vessel disease では高血圧との関わりにも差がある。
- 脳血流自動調節能は脳血管障害と血圧との関係を考えるうえで欠かせない。
- 脳血管障害や高血圧の患者では、脳血流自動調節能のカーブがシフトする。

表1 主な脳血管障害の臨床病型と危険因子

基礎となる病態	主な危険因子	臨床病型
small vessel disease	高血圧	高血圧性脳出血 ラクナ梗塞
large vessel disease	高血圧 糖尿病 高脂血症 喫煙	アテローム血栓性脳梗塞 TIA
心疾患	心房細動など	心原性脳塞栓症

なお、加齢は上記のどの臨床病型の危険因子ともなる。

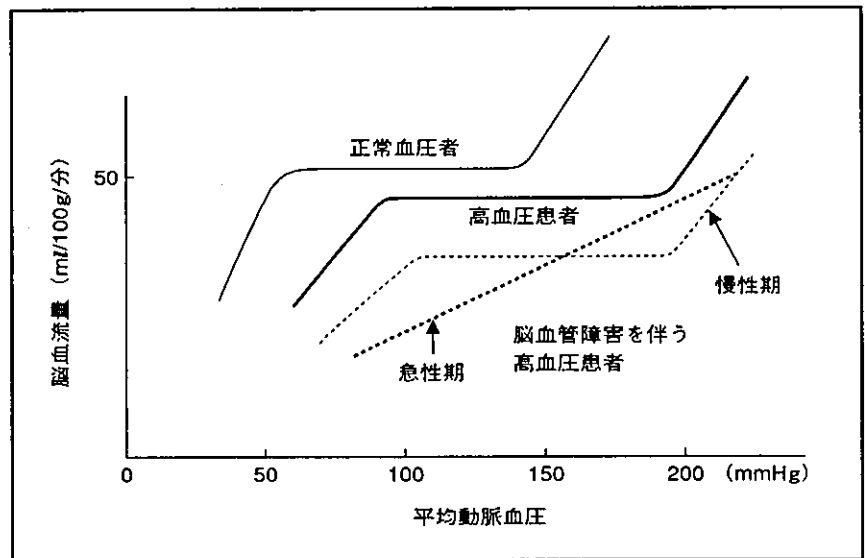


図1 脳血流の自動調節能の変化
(文献4：松本昌泰, 1997より引用)

■ 脳血流自動調節能

脳血管障害と血圧との関係を考える際に欠かせない概念として、脳血流の自動調節能 (autoregulation) と言われる調節機構がある。これは、一般に脳の灌流圧 (動脈圧 - 静脈圧) 変化に対して脳血流を一定に保つ機構

を言い、通常は図1に示すごとく平均動脈血圧と全脳血流の関係で示されている⁹⁾。この血圧の上限値 (これを breakthrough point とする) を超えると脳血流は血圧の上昇に平行して上昇し、高血圧性脳症が惹起されることとなる。一方、血圧がその下限値を超えて低下すると脳血流は血圧の低下に平行して低下

- 脳主幹動脈に高度の閉塞性病変がある時には、脳血流自動調節能の下限值が上昇する。
- 脳卒中の発症には好発時間帯がある。
- 臨床病型にかかわらず、脳卒中は午前中に発症しやすい。

し脳虚血状態が招来されることとなる。これに対して、高血圧患者や脳血管障害慢性期の患者ではこのカーブが全体に右下方にシフトし、下限値、上限値ともに上昇しているため、降圧による脳虚血の発生に細心の注意が必要とされている。このような脳血流と血圧の関係は、脳の臓器循環を考慮した降圧療法の基本的要因として広く認識されてきている。

しかしながら、このような関係はあくまで平均動脈血圧と平均全脳血流の関係についてのものであり、局所の脳血流と血圧の間にも成り立つとは言えない。局所の大脳灰白質の血流は、その神経機能状態に応じて時々刻々と変化し、それには脳の細動脈レベルでの化学的調節機構が働いていることが知られている。脳はその最も重要な脳の灰白質の機能維持のためにあらゆる機構を発達させてきたように思われる。例えば、高血圧性脳症や子癇などの際に観察される後頭葉白質部を中心とした T2強調 MRI 画像での高信号域の出現は、この部の breakthrough point が他領域よりもより低値になっていることを示唆しており、ちょうど、都市部への洪水を防ぐために、わざとより被害の少ないところで堤防を低くする治水のあり方にも似ている。一方、血行不全による脳虚血病巣も白質領域にできやすいことが知られており、動物実験ではあるが、大脳白質の脳血流自動調節能の下限值は灰白質のそれよりも低いことが報告されている。今日、各種の脳血流計測法の発達により局所の脳血流量の計測が可能となってきて

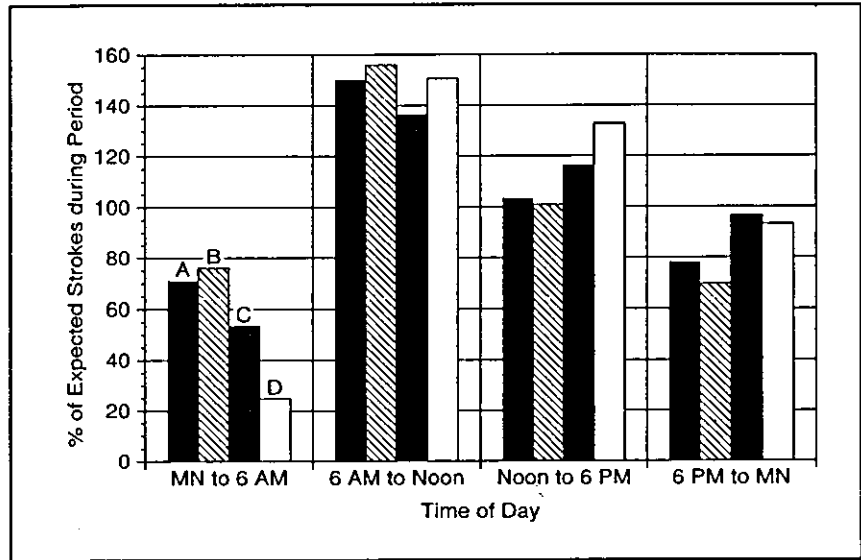
いるが、灰白質、白質などの脳局所における脳血流の自動調節能についてはなお十分な検討がなされていない。また、脳の主幹動脈に高度の閉塞性病変が存在する時には、その灌流領域の脳血流自動調節能の下限值が上昇することが知られている。さらに、細動脈の硬化性病変がより関わりとされる傍脳室白質病変を有する例でも、自動調節能の下限值が上昇していることが多いことも判明している⁹⁾。

■ モーニングサージや 夜間血圧下降異常との関係

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認識されており、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考えられていた。しかしながら、最近の Elliott による 11,816名の脳卒中症例を含む 31 報の研究論文のメタアナリシスの結果では、脳卒中の発症は臨床病型にかかわらず午前 6 時から正午の間に最も高頻度（日内変動が無いとした場合の平均発症率より 49%の相対危険率の上昇）であり、午前 0 時～6 時にかけての睡眠中に最も低頻度（29%の相対危険度の低下）となることが明らかとされている⁶⁾（図 2）。すなわち、脳卒中も虚血性心疾患と同様に午前中に発症しやすい病態といえ、その発症予防をはかるうえで、血圧のモーニングサージやその背景要因との関係を考慮するこ

- 血圧の日内変動異常は脳血管障害の発症と密接に関わると考えられている。
- モーニングサージによる血圧の上昇が直接的または間接的脳卒中発症要因となる。
- 無症候性脳梗塞は non-dipper の高齢高血圧患者で高頻度にみられる。

図2 脳卒中発症頻度の日内変動
 (文献6 : Elliott WJ et al, 1998より引用)
 1日を6時間ごとに4分割し、それぞれの時間区分において発症した全脳卒中症例(A:11,816例), 脳梗塞(B:8,250例), 脳出血(C:1,801例), TIA(D:405例)をそれぞれ、日内変動が無いと仮定した場合の発症例を100%として表示している。いずれの臨床病型の脳血管障害も、午前6時から正午の時間帯に有意に高頻度となっている。



とは極めて重要と思われる⁷⁾。

一方、出血性脳卒中では、モーニングサージによる血圧の上昇が血管の破綻をきたすより直接的原因となることが容易に想像できる。脳梗塞やTIAでは、起床時のカテコラミンサージに伴う血小板凝集能の亢進や夜間の脱水などによる血液粘度の亢進などによる血栓形成傾向の増加と、姿勢変化やモーニングサージなどの血圧変動に伴う血行力学的変化などにより、壁在血栓の形成やその剥離などが誘発される可能性が高いものと想定される。また、脳梗塞の臨床病型別ではラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症ともに午前8時~10時の時間帯に発症頻度が最も高く、全体の20%前後を占めている²⁾(図3)。なかでも、ラクナ梗塞の早朝発症率が最も高く、本病型では高血圧が最大の危険因子であり、早朝高血圧の影響を最も直接的

に受けているためと考えられる。

さらに、血圧日内変動の測定により、無症候性脳梗塞病変がより臓器障害の進行しやすいとされる夜間降圧のみられない高齢高血圧患者(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べきかが大きな議論の対象となってきた。すなわち、血圧日内変動のnon-dipperは脳の臓器障害の原因か結果かという議論であり、前者であれば夜間の十分な降圧をはかる必要があり、後者であれば夜間の十分な降圧は逆に危険でさえありうる。

高血圧状態の持続が高血圧性臓器障害を進展させることは既に周知のことであり、夜間も高血圧状態が続くようなnon-dipper型の高血圧では、脳の穿通枝などの脳底部から直接分枝する終末動脈が圧負荷による障害を受けやすいことが容易に想像できる。とくに、

- 食塩感受性高血圧では non-dipper 型を呈しやすい。
- 脳卒中の発症抑制には、日中-夜間を通じた高血圧状態の是正が有効である。
- non-dipper および extreme-dipper では脳血管障害の発症頻度が有意に高い。

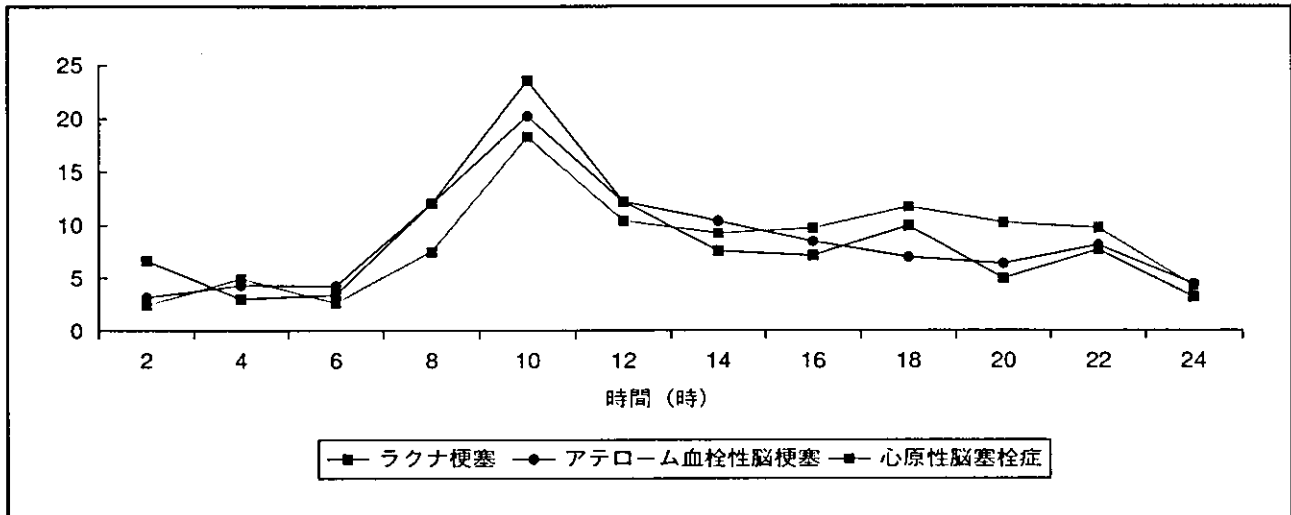


図3 脳梗塞病型別の発症頻度の日内変動 (文献8: Wroe SJ et al, 1992より引用, 一部改変)

1日を2時間ごとに12分割し、それぞれの時間区分において発症したラクナ梗塞 (209例)、アテローム血栓性脳梗塞 (429例)、心原性脳塞栓症 (228例)の頻度を百分率 (%)表示している。いずれの病型も午前8時~10時の時間帯の発症率が最も高頻度である。最多発症時間帯 (午前8時~10時)における発症率は、ラクナ梗塞>アテローム血栓性脳梗塞>心原性脳塞栓症の順になっている。

食塩の過剰摂取のような低レニン型の高血圧では、夜間臥床時に血液容量の増加がもたらされるものと想定され、夜間の降圧が鈍化しやすく、non-dipper型を呈しやすくなるものと想定される。事実、食塩摂取により血圧が上昇する食塩感受性高血圧では non-dipper型を示し、食塩感受性の程度と夜間の血圧降下度との間には有意な相関が報告されている⁹⁾。さらに、これに多量飲酒や蛋白摂取不足などの栄養障害などによる血管壁の脆弱性が加わると、日中活動時やモーニングサージなどの短時間の急速な血圧上昇により容易に脳出血が発生するものと思われる。したがって、脳内出血の抑制のためには、栄養状態の改善、日中-夜間を通じた高血圧状

態の是正、急速な血圧上昇の回避などが最も重要と考えられ、事実このような対策により、脳出血は急速に減少してきた。また、脳出血と同様に small vessel disease とされるラクナ梗塞についても日中-夜間を通じた高血圧状態の是正は極めて重要であり、ラクナ梗塞の発症予防には、降圧治療により non-dipper型から dipper型への変換を試みるのが妥当と思われる。また、Karioらは non-dipper型のみならずモーニングサージの逆概念でもある extreme-dipper型が dipper型に比べ無症候性脳梗塞、傍脳室白質病変、脳卒中発症のいずれの頻度も有意に高いことを明らかにしている¹⁰⁾。