

■ おわりに

脳血管障害の最大の危険因子である高血圧を適切にコントロールするうえで、個々の患者の血圧日内変動を把握することは、もはや必須の要件とも言える。とくに、モーニングサージ（これは extreme-dipper の裏返しとも言える）や non-dipper 型の夜間血圧の是正は脳卒中発症を予防するうえで極めて重要である。

文 献

- 1) NSA's Stroke Prevention Advisory Board : J Stroke Cerebrovasc Dis 7 : 162, 1998
- 2) Gorelick PB et al : JAMA 281 : 1112, 1999
- 3) National Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad Hoc Committee : Stroke 21 : 637, 1990
- 4) 松本昌泰 : 血圧 4 : 61, 1997
- 5) 松下幸司 他 : 総合臨牀 44 : 916, 1995
- 6) Elliott WJ et al : Stroke 29 : 992, 1998
- 7) Elliott WJ et al : Am J Hypertens 12 : 43S, 1999
- 8) Wroe SJ et al : BMJ 304 : 155-157, 1992
- 9) Morimoto A et al : Lancet 350 : 1734, 1997
- 10) Hypertension 38 : 852-855, 2001

世界的な名著（第5版） 待望の日本語訳

CONSTANT: BEDSIDE CARDIOLOGY 5th EDITION

Bedside Cardiology

— 診断のエキスパートを目指して —

著 JULES CONSTANT
監訳 井上 博 富山医科薬科大学 教授
訳 富山医科薬科大学 第二内科

B5判 360頁
定価（本体価格 13,000円＋税）
ISBN4-88378-134-8



総合医学社

〒101-0061 東京都千代田区三崎町1-1-4 MK88ビル
TEL03(3219)2920 FAX03(3219)0410 <http://www.sogo-igaku.co.jp>

9 降圧療法の脳梗塞予防効果

松本昌泰

MATSUMOTO Masayasu/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(第3内科)

高齢化社会での多発が予測されている脳梗塞の有効な一次・二次予防法の確立は、まさに喫緊の課題である。その意味で、脳卒中予備軍ともいえる高血圧の適切な降圧治療によるコントロールがきわめて重要である。事実、多くの臨床試験により脳卒中予防における降圧治療の有効性が示されているが、これらの臨床試験のほとんどは欧米でなされたものである。その意味でも、わが国を含む国際共同研究として実施された PROGRESS 研究の意義はきわめて大きい。

はじめに

各種の疫学調査により、高血圧が脳卒中中の最大の危険因子であることには異論の余地がない。また、降圧治療により脳卒中中の発症を大きく減少させ得ることも、すでに各種の大規模臨床試験により実証されてきている。すなわち、説得力のある高血圧の管理や治療法の確立は、各種の降圧薬の進歩と相まって進められてきた大規模臨床試験による検証の重要性を示すとともに、まさに evidence-based medicine のあり方や効用を示すモデルともいえる。わが国においても、降圧療法の普及や生活習慣の欧米化の進行とともに脳卒中中の死亡率は著減してきているが、なお死因の第3位を占め、その発症率や罹病率は人口構造の高齢化の進行によりむしろ増加しつつある。この脳卒中の大半はすでに欧米同様に脳梗塞で占められており、その一次・二次予防対

策は保健衛生上の喫緊の課題となっている。

米国では、高血圧合同委員会(Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; JNC)を早くより組織し、大規模臨床試験などの結果を参考にしながら、1977年の第1次報告書を皮切りに4~5年ごとに改訂を加えながら、1997年には第6次報告(JNC-VI)を行っている。また、WHO/ISHも独自の専門委員会報告書を1999年に発表してきているが、これらはいずれも欧米人を中心としたガイドラインであり、脳血管障害が多い日本人にはそのまま適用できるものではない。その意味で、日本高血圧学会より発行された高血圧治療ガイドライン2000年版(JSH 2000)¹⁾は、わが国独自の初の治療ガイドラインであり、きわめて意義深い。ただし、本ガイドラインにおいても、国際的に通用するランダム化比較試験(RCT)が

Key words

- 高血圧
- ガイドライン
- 久山町研究
- 無症候性脳梗塞
- PROGRESS

わが国では皆無であることが逆に浮き彫りとなっている。そのような中で、わが国の研究者も参加して実施された脳卒中の二次予防に関する RCT である PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) 研究²⁾の結果が 2001 年に発表されたことは、わが国の医療史に記録されるべき画期的な成果といえよう。また、2002 年にも PROGRESS のサブスタディはもちろんのこと、脳卒中の一次予防に関する降圧治療の RCT が数多く発表され、注目を集めている。

本稿では、JSH 2000 やその後に次々と発表されてきた RCT を紹介し、その脳梗塞予防における意義についてまとめることとする。

脳梗塞の危険因子としての 高血圧

脳梗塞にはラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓の 3 臨床病型があるが、高血圧はこれらいずれの病型の脳梗塞とも関わっている。なかでも脳内細動脈硬化性病変を主な原因とするラクナ梗塞の発症には、高血圧の関与が最も大きい。また、アテローム性動脈硬化病変を基盤として発症するアテローム血栓性脳梗塞にも高血圧は危険因子となるが、糖尿病や高脂血症などの他の危険因子の関与も大きい。一方、心原性脳塞栓の原因として非弁膜症性心房細動の重要性が増してきているが、高血圧はこの心房細動の危険因子でもある。このように、脳梗塞の発症と高血圧の間には密接な関連

表 1. 集団における虚血性脳卒中の是正可能な危険因子

危険因子	有病率 (%)	相対危険度
高血圧	25~40	3~5
総コレステロールレベルの上昇 [>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
アルコール消費 (>5 drinks/d)	2~5	1.6
心房細動	1	5 (nonvalvular); 17 (valvular)

危険因子は有病率の高い順に配列。

(文献 3 より改変引用)

があり、高血圧患者では脳卒中になるリスクが正常血圧例の約 3~5 倍にも達するとされている³⁾(表 1)。また、血圧値と脳卒中発症の相対危険度の間には、ほとんど直線的な相関関係がみられており、東洋人 124,774 人の解析では、拡張期血圧が 5 mmHg 低下すれば脳卒中は 44% 低下するとされ、欧米人以上に両者の関係は密接とされている⁴⁾。しかしながら、本研究では脳卒中の病型別の解析はなされておらず、脳梗塞との関係については、JSH 2000 でも紹介されている久山町研究の結果(図 1)が最も参考となる。すなわち、男女ともに高血圧の基準とされている 140/90 mmHg 以上では、未満例に比し 2 倍以上の脳梗塞発症率が観察されており、早期より血圧をより低値にコントロールする必要性を示す理論的根拠となっている。

また、無症候性脳梗塞は CT、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⁵⁾であるが、そのほとんどはラクナ梗塞と同様の小梗塞であり、高血圧や加齢が最大の危険因子となる小血管病 (small vessel disease) と考えられている。事実、症候性の脳梗塞と同様に、血圧との密接な関連が報告されているが、脳血管性痴呆の予備軍としても注目されており⁶⁾、本病態の進行を阻止し、症候性脳梗塞の発症予防を図るうえで、降圧療法の有効性を証明する RCT の実施が望まれる。

脳卒中の一次予防と降圧療法

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⁷⁾。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

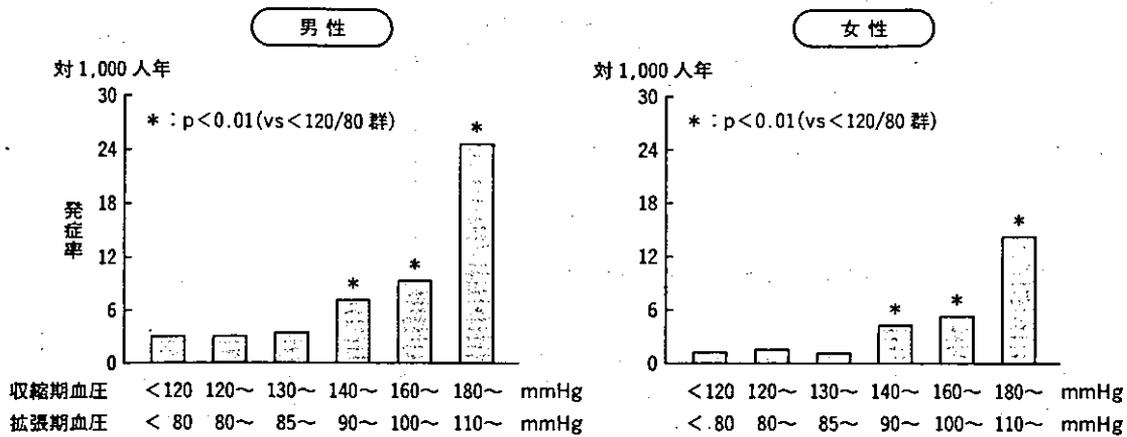


図1. 血圧分類別にみた脳梗塞発症率, 久山町降圧薬非服用者, 年齢調整(1961~1993年)
(文献1より引用)

究など)では,メタアナリシスにより収縮期血圧を10mmHg,拡張期血圧を5~6mmHg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, MRC, 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12~14mmHg,拡張期血圧を5~6mmHg下降させると脳血管障害の発症を34%減少させ得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一次予防に関しては,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⁷⁾では,長時間作用型のCa拮抗薬やACE阻害薬が,降圧利尿薬やβ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2)。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試験⁸⁾,LIFE試験⁹⁾,SCOPE試験¹⁰⁾などの結果によれば,ACE阻害薬や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エビデンスの集積により明らかになると思われる。

また,欧米における各種の追跡観察研究^{11)~13)}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以前より期待されていた。事実,高齢者高血圧患者を対象として利尿薬やβ遮断薬を用いた大規模臨床試験(SHEP試験¹⁴⁾,MRC試験¹⁵⁾などにより降圧による痴呆発症抑制に関する検討も実施されたが,これらの降圧薬による痴呆発症抑制効果は証明されるには至らなかった。しかしながら,その後に実施されたCa拮抗薬を用いたSyst-Eur試験¹⁶⁾¹⁷⁾や最近のACE阻害薬,AII受容体拮抗薬などを用いた臨床試験

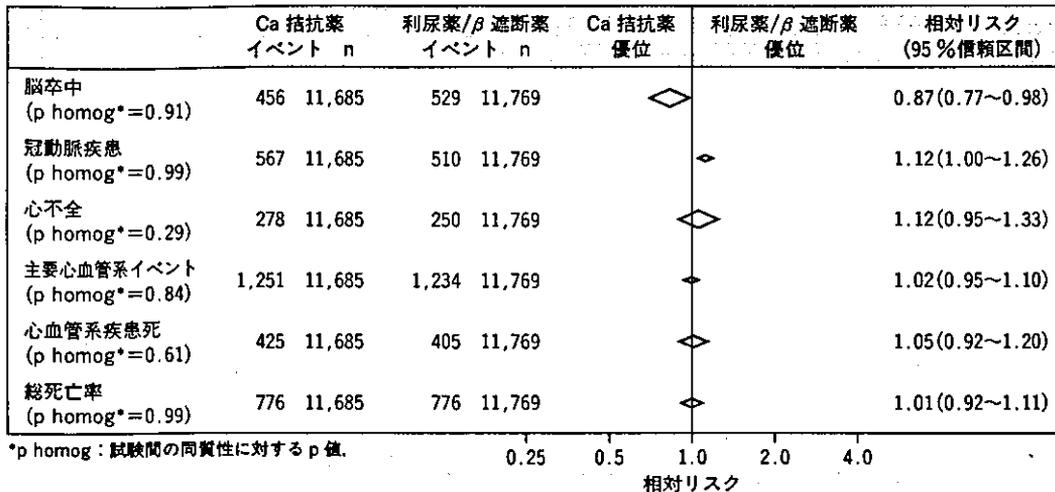


図2. Ca拮抗薬と利尿薬/ β 遮断薬の比較(INSIGHT, NICS-EH, STOP-2, NORDIL, VHAS)
(文献7より引用)

(HOPE試験, SCOPE試験など)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、脳血管障害や痴呆症の激増が予想されている高齢化社会において、きわめて有用な降圧薬になるものと思われる。

脳卒中急性期の降圧療法

脳血管障害急性期(発症後2週以内)には、病型を問わず血圧上昇を来すことが多いが、そのほとんどが1~2週で発症前のレベルまで自然下降する¹⁸⁾ため、原則として積極的な降圧療法は行わない。この急性期の昇圧機序としては、脳卒中発症に伴うストレスや頭

表2. 脳梗塞急性期の血圧治療のガイドライン(橋本, 岡田, 峰松による)

降圧基準と使用薬剤

- ①拡張期血圧140 mmHg以上の場合(5分以上の間隔で2回測定): 微量点滴静注できる薬剤(ジルチアゼム, ニカルジピン)で降圧
- ②収縮期血圧220 mmHg以上, または拡張期血圧121~140 mmHg, または平均血圧130 mmHg以上の場合(20分以上の間隔で2回測定): 微量点滴静注, 経口薬(Ca拮抗薬, ACE阻害薬), 湿布薬(亜硝酸薬)にて降圧, Ca拮抗薬の舌下投与は避ける
- ③収縮期血圧185~220 mmHg, または拡張期血圧105~120 mmHgの場合では, 左心不全, 大動脈解離, 急性心筋梗塞の合併がなければ緊急治療の必要がない(血栓溶解療法を行う際を除く)
- ④収縮期血圧185 mmHg以下, かつ拡張期血圧105 mmHg以下の場合には原則として降圧しない

降圧目標

- ①合併症がなければ収縮期血圧185~220 mmHg/拡張期血圧105~120 mmHg
- ②左心不全, 心筋梗塞, 大動脈解離を合併する場合: 収縮期血圧185 mmHg以下, かつ拡張期血圧105 mmHg以下
- ③血栓溶解療法中と投与後24時間: 収縮期血圧180 mmHg以下, かつ拡張期血圧105 mmHg以下

(文献23より引用)

蓋内圧亢進に対する一種の防御機構としての反応性の血圧上昇などが関与するとされており、むしろ脳浮腫の治療や鎮静などにより昇圧要因の除去を図る必要がある。また、脳血流自動調節能の障害のために、降圧により脳血流低下を来しやすいこともその理由とされている。ただし、脳出血の超急性期(発症3～6時間以内)では、血腫の増大や再出血を避ける意味で収縮期血圧で160～180 mmHg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¹⁹⁾。虚血性脳血管障害の場合も、発症後1～2日経過しても収縮期血圧で220 mmHgあるいは平均動脈血圧で130 mmHg以上の状態が続く時には、降圧を考慮する必要がある²⁰⁾²¹⁾。さらに、Brain Attack(脳発作)として、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(180/105 mmHg以下)が必要とされており、表2に米国AHAによる血圧管理のガイドライン²¹⁾²²⁾を参考とした治療指針²³⁾を提示する。ただし、以上の指針は厳格なRCTにより検証されたものではなく、今後そのような臨床試験が是非必要と思われる。

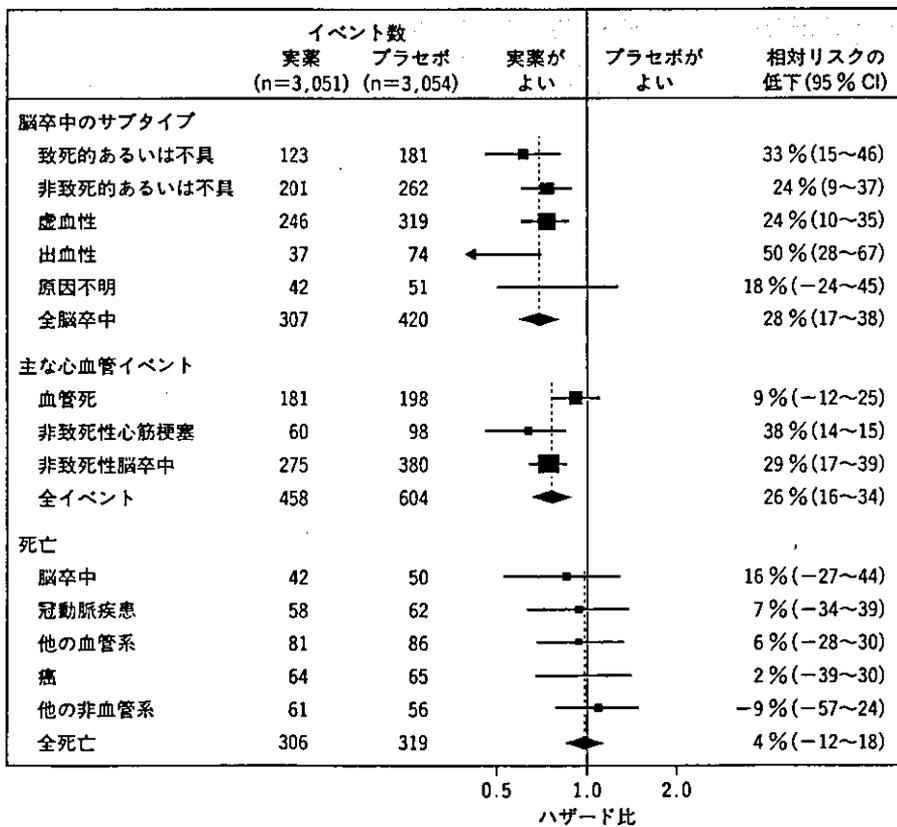


図3. PROGRESSにおける相対リスクの低下：脳卒中病型別、主な心血管事故、死亡に与えた治療の影響 (文献2より引用)

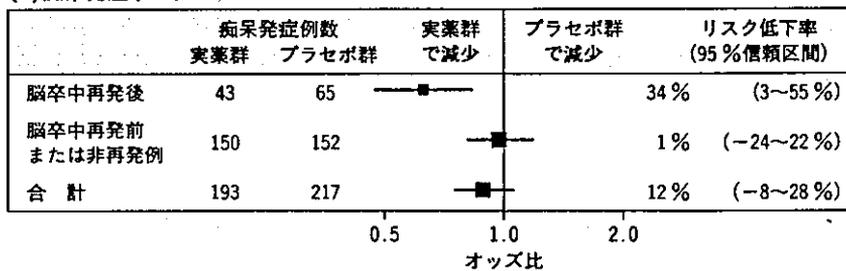
脳卒中の二次予防と降圧療法

脳卒中を既往に有する症例は、有さない例に比しはるかに高率に脳卒中を発症することが知られており、脳卒中の最大の危険因子である高血圧をいかにコントロールするかは、慢性期の脳

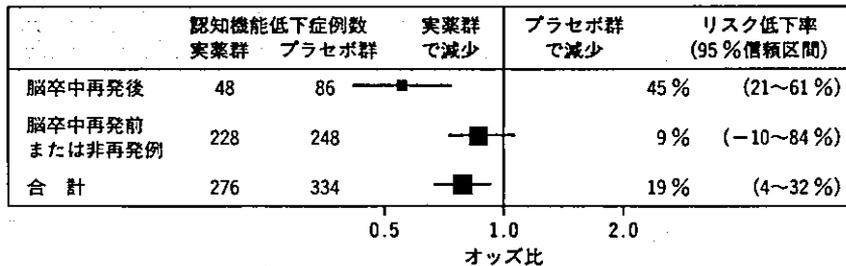
卒中患者の治療上きわめて重要な問題である。したがって、これまでにこの問題についていくつかの研究結果が報告されているが、その結果は必ずしも一致していなかった²⁴⁾²⁵⁾。これには、脳出血と脳梗塞の区別などの脳卒中の病型分類すら十分にはなされてこなかったことが関わっているものと思われる。また、脳梗塞の場合も、臨床病型

により脳卒中発症率や同じ臨床病型での再発率が大きく異なることも知られており²⁶⁾、降圧の意義も病型ごとに異なるものと予想される²⁷⁾。事実、Irieら²⁸⁾は後ろ向き研究ではあるが、脳卒中後の血圧と再発率との関係には、病型による違いが顕著であることを報告している。しかしながら、つい最近まで、この問題に明確な解答を与える前

(a) 痴呆発症リスク



(b) 認知機能低下リスク



(c) 試験開始時に認知機能障害を伴わない例の痴呆発症リスク

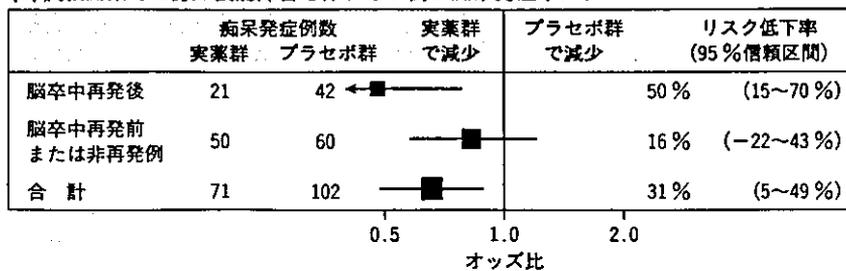


図4. PROGRESS サブ解析の主な結果 (文献30より引用)

向きの大規模臨床試験はほとんど報告されておらず、脳卒中既往例の血压コントロールの効果について9つの臨床試験(Carter, HSCSG, EWPHE, Coope, HDFP, MRFIT, SHEP, STOP, PATS)をまとめたINDANA Project Collaboratorsによるメタアナリシス²⁹⁾による有意な28%の再発抑制効果が示唆されていたのみであり、この際にも脳卒中の統一した病型分類がなされていないことが問題であった。その意味で、筆者らを含むわが国の研究者も多数参加して、この問題に正面から取り組んだ初の大規模臨床試験であるPROGRESS試験³⁾の結果はきわめてインパクトの強いものといえる。すなわち、1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し28%もの有意な脳卒中発症抑制および26%の心血管系事故発症抑制効果が観察されている(図3)。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障害の発現頻度や、試験開始時に認知機能障害を伴わない例の痴呆発症は、脳卒中再発の有無にかかわらず有意に抑えられることが示されている(図4)。さらに、PROGRESS試験では、エントリー時の147/86 mmHgからペリンドプリルや降圧利尿薬であるインダパミドの追加投与により、血压を138/82 mmHg程度に持続的に降下させることによって、平均年齢64歳の患者で4~5年間で28%ものさらなる再発抑制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

ている。ただし、個々の降圧薬の特徴を把握し³⁰⁾³¹⁾、個々の患者の血压日内変動³²⁾³³⁾や臨床病型に配慮した緩徐な降圧を心掛けることの重要性¹⁾³³⁾³⁴⁾は変わらないものと思われる。

おわりに

脳血管障害罹病者の増加は、わが国のみならず欧米先進諸国でも保健衛生上の問題となっており、米国では世界に先駆けて脳卒中予防ガイドラインを作成、発表しているが³⁵⁾³⁶⁾、ここでも高血圧のコントロールがその筆頭に掲げられている。また、最近米国で公表された脳卒中の一次・二次予防法の各々に関する比較結果を参考までに提示し³⁷⁾(表3)、降圧治療の位置づけを示しておく。さらに、最近欧米で実施

された高齢高血圧患者を対象とした大規模臨床試験では、降圧療法により、脳卒中のみならず脳血管性痴呆やアルツハイマー型痴呆の発症をも抑制し得る可能性が示唆されており、注目を集めている。欧米以上に未曾有の高齢化社会を迎えつつあるわが国にとって、脳卒中予防ガイドラインの作成や、脳卒中のみならず痴呆の発症予防をも視野に入れたRCTの実施は、焦眉の急を要する課題といえよう。わが国の研究者の奮起を心より期待したい。

●文献

- 1) 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
- 2) PROGRESS Collaborative Group：Lancet 358：1033-1041, 2001

表3. 脳卒中発症予防効果：NNTによる比較

A. 降圧療法による脳卒中一次予防	
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剝離術	
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. ペリンドプリル+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

NNT：Numbers-Needed-to-Treat. 1例の脳卒中発症を減らすために、その治療を行わねばならない人数。(文献37より改変)

- 3) Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA : JAMA 288 : 1388-1395, 2002
- 4) Eastern Stroke Research Group : Lancet 352 : 1801, 1998
- 5) 小林祥泰, 島田和幸, 松本昌泰 (編) : 変貌する脳卒中. メディカルレビュー社, 1998
- 6) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I et al : Neurology 45 : 1161-1168, 1995
- 7) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration : Lancet 356 : 1955-1964, 2000
- 8) Bosch J, Yusuf S, Pogue J et al : BMJ 324 : 699-702, 2002
- 9) Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al : Lancet 359 : 995-1003, 2002
- 10) 藤島正敏, 山口武典, 松本昌泰ほか : Nikkei Medical 31 : 151-154, 2002
- 11) Kilander L, Nyman H, Boberg M et al : Hypertension 31 : 780-786, 1998
- 12) Glynn RJ, Beckett LA, Hebert LE et al : JAMA 281 : 438-445, 1999
- 13) Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A : Neurology 53 : 1948-1952, 1999
- 14) Applegate WB, Pressel S, Wittes J et al : Arch Intern Med 154 : 2154-2160, 1994
- 15) Prince MJ, Bird AS, Blizzard RA, Mann AH : BMJ 312 : 801-805, 1996
- 16) Forrette F, Seux ML, Staessen JA et al : Lancet 352 : 1347-1351, 1998
- 17) Forette F, Seux ML, Staessen JA et al : Arch Intern Med 162 : 2046-2052, 2002
- 18) Wallace JD, Levy LL : JAMA 246 : 2177-2180, 1981
- 19) ト蔵浩和, 小林祥泰 : Modern Physician 21 : 947-950, 2001
- 20) Powers WS : Neurology 43 : 461-467, 1993
- 21) Adams HP Jr, Brott TG, Crowell RM et al : Stroke 25 : 1901-1914, 1994
- 22) Adams HP Jr, Brott TG, Furlan AJ et al : Stroke 27 : 1711-1718, 1996
- 23) 藤井清孝, 岡田 靖 : ブレインアタック, 超急性期の脳卒中診療. 中山書店, 1999
- 24) Hypertension, Detection, and Follow-up Program Cooperative Group : JAMA 242 : 2562-2571, 1979
- 25) Meissner I, Whisnant JP, Garraway WM : Stroke 19 : 459-463, 1988
- 26) Yamamoto H, Bogousslavsky J : J Neurol Neurosurg Psychiatry 64 : 771-776, 1998
- 27) 入江克美, 井林雪郎 : EBM ジャーナル 2 : 296-302, 2001
- 28) Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K et al : Stroke 24 : 1844-1849, 1993
- 29) The INDANA project collaborators : Stroke 28 : 2557-2562, 1997
- 30) 桑島 巖, 松本昌泰 : ABPM NEWS no.7 : 1-6, 2002
- 31) 北川一夫, 松本昌泰, 堀 正二 : medicina 37 : 418-421, 2000
- 32) 清水義臣, 寶學英隆, 松本昌泰, 堀 正二 : 血圧 5 : 49-53, 1998
- 33) Kario K, Pickering TG, Matsuo T et al : Hypertension 38 : 852-857, 2001
- 34) 松本昌泰, 堀 正二 : 血圧 8 : 133-139, 2001
- 35) NSA's Stroke Prevention Advisory Board : J Stroke Cerebrovasc Dis 7 : 162-164, 1998
- 36) Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB et al : JAMA 281 : 1112-1120, 1999
- 37) Gorelick PB : Stroke 33 : 862-875, 2002

早朝高血圧と脳

広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科(第三内科) 寺澤 英夫・松本 昌泰

1.はじめに

本邦における脳卒中の死亡率は、高血圧管理の普及により減少傾向にあるものの、脳梗塞を中心とした脳卒中の発症頻度は虚血性心疾患の約4倍と依然として高い状態にある。脳卒中発症に関与する危険因子は臨床病型によって異なるが、高血圧は脳卒中のいずれの病型にも共通した最大の危険因子である。近年、高血圧状態だけでなく、早朝高血圧や夜間血圧下降異常など血圧日内変動のパターンと脳卒中発症との関連性が注目されている。本稿では、早朝高血圧を中心に血圧日内変動と脳卒中発症との関連、そして脳卒中発症予防の観点からアンジオテンシンⅡ受容体遮断薬(サルタン)の有効性についてまとめた。

2.早朝に多発する脳卒中の発症機序

早朝は、一日の中で最も脳卒中が多発する時間帯であり、その原因として早朝の血小板凝集能亢進、交感神経活性化、体液性因子の変化が脳循環に影響を及ぼすと考えられる。血小板凝集能は、エピネフリン、ADP添加凝集能ともに早朝に最も亢進し、同時にTXA₂などのプロスタノイド代謝も亢進する。血小板凝集能亢進・活性化とともに夜間就寝中の脱水に伴う血液粘稠度の上昇も血栓形成傾向を助長する。体液性因子では、血漿レニン・アルドステロン値・血清カテコラミン値に日内変動が見られ、早朝に最も高値を呈する。早朝は交感神経の α 受容体優位で亢進しており、交感神経活性化が早朝の急激な血圧上昇(morning surge)や血小板凝集能亢進をもたらす。脳卒中発症の危険因子となっている。

3.脳卒中発症頻度の日内変動

脳卒中発症は、上述のごとく血小板凝集能亢進や早朝高血圧など血圧日内変動と密接に関係し、好発する時間帯が存在する。Elliottによる11,816例の脳卒中例を対象とした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～正午の時間帯が最も高頻度(日内変動がないと仮定した場合の平均発症率より49%の相対危険率の上昇)であることが明らかにされている¹⁾(図1)。脳梗塞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多く、全体の20%前後を占める²⁾(図2)。脳梗塞病型別ではラクナ梗塞の早朝発症率が最も高く、その背景として、ラクナ梗塞は代謝異常や心房細動など他の危険因子の関与が比較的少なく、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。

4.夜間血圧下降異常と脳卒中

血圧日内変動のパターンは、夜間血圧の下降度によりdipper型(夜間の血圧下降が10%以上20%未満)、non-dipper型(夜間の血圧下降が10%未満)、extreme-dipper型(夜間の血圧下降が20%以上)に分類することができる。Karioらはnon-dipper型、extreme-dipper型が、dipper型に比べ無症候性脳梗塞、側脳室周囲白質病変(PVH)、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³⁾。Non-dipper型は食塩感受性との関連が強く、夜間にも持続した高血圧状態により脳・心・腎ともに臓器障害を来すのに対し、extreme-dipper型は、夜間の過降圧によってmorning surgeを伴い、血行力学的変化を受けやすいことより、脳血管障害への特異性がより高いと考えられている。

5.長時間作用型サルタンの脳卒中発症抑制効果

高血圧患者における臓器障害の進展には、昇圧とともにアンジオテンシンⅡ自体の関与が明らかにされ、ACE阻害薬やサルタンの降圧効果を超えた臓器保護作用が注目されている。近年、PROGRESS(Perindopril pRotection aGainst REcurrent Stroke Study)⁴⁾によってACE阻害薬を基礎治療薬とした降圧療法による脳卒中再発抑制効果や、ラムプリルの脳卒中発症抑制効果がHOPE(the Heart Outcomes Prevention Evaluation)⁵⁾研究により実証されて以来、RA系抑制薬の脳卒中発症抑制効果、脳への保護作用が注目されている。サルタンを対象とした大規模臨床試験では、LIFE(Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension)⁶⁾研究、SCOPE(The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly)⁷⁾研究において脳卒中一時予防効果が報告され、SCOPE研究の二次解析で

は痴呆・認知機能の改善効果も報告されている。これらの大規模臨床試験の結果では、いずれも降圧効果を上回る脳卒中リスク軽減効果として推定されている。現在、本邦4番目のサルタンであるテルミサルタンを用いた大規模臨床試験としてONTARGETプログラム (p13参照) が進行中である。RA系の脳への作用機序については未だ詳細は不明なもの、脳血管のリモデリングや脳血流の自動調節能を修復し、脳血流改善による血管性因子を介した脳への保護作用が推定される。本邦で発売許可されているサルタンのうち、テルミサルタンは、T/P比が80%以上の高値を示す長時間作用型であり、降圧効果、有効性、忍容性ともに優れている。長時間作用型サルタンは早朝のRA系亢進を阻害して早朝高血圧に有効であると同時に、24時間安定した降圧効果を発揮し、早朝に多発する脳卒中などの脳心血管イベントの抑制効果を持つと考えられる。したがって、今後、長時間作用型サルタンは、早朝高血圧や脳血管障害を有する高血圧患者の第一選択薬として期待できるものと考えられる。

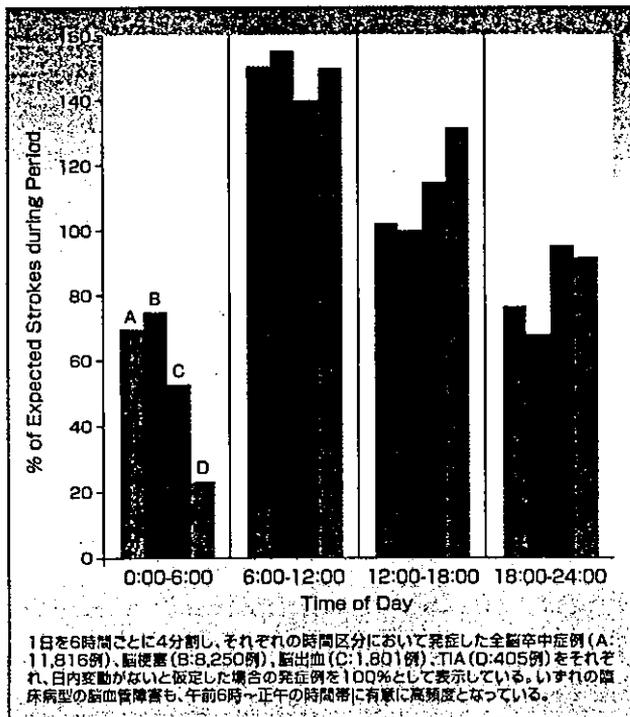


図1 ●脳卒中発症頻度の日内変動¹⁾

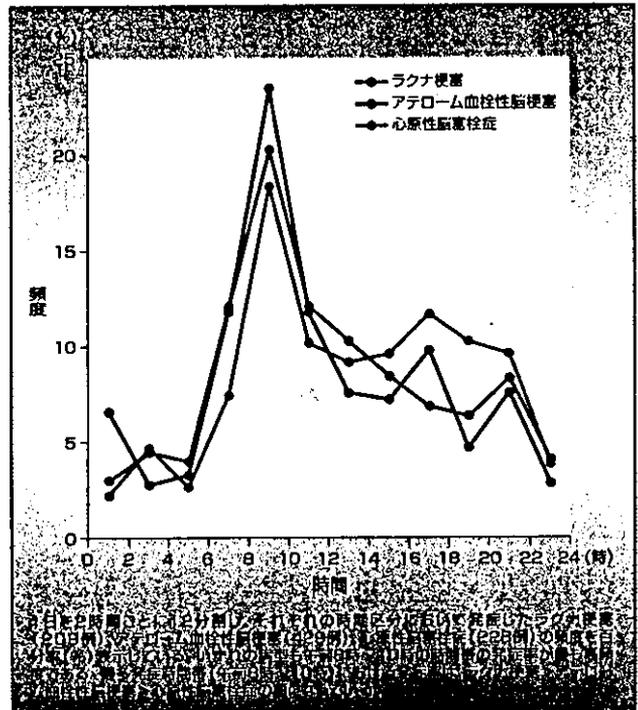


図2 ●脳梗塞病型別の発症頻度の日内変動²⁾ より一部改変

●文献

- 1) Elliott WJ, et al: Stroke 29: 992-996, 1998
- 2) Wroe S.J, et al: BMJ 304: 155-157, 1992
- 3) Karlo K, et al: Hypertension 38: 852-855, 2001
- 4) PROGRESS Collaborative Group: Lancet 358: 1033-1041, 2001
- 5) Bosch, et al: BMJ 324: 699-703, 2002
- 6) Dahlof B, et al: Lancet 359: 995-1003, 2002
- 7) 第19回ISH/第12回ESH, 2002

血管の老化と脳血管機能

▶ *Aging of Blood Vessels and Cerebrovascular Function.*

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)

加齢は高血圧とともに脳血管障害の最大の危険因子とされており、あらゆる病型の脳血管障害は加齢によりその発症率が増加する。図1には沖縄県において Fukiyamaら¹⁾が報告した年齢別の脳卒中、心筋梗塞、腎死(透析移行時点)の発症頻度を調査した結果を示しているが、加齢により脳卒中の発症率が大きく増加することが明らかとされている。また、加齢は脳血管障害の臨床病型や予後にも大きな影響を及ぼすことが明らかとされている。では、加齢はいかなる機序で脳血管障害の発症を促進するのであろうか、また欧米先進諸国以上に急速な高齢化社会に突入しつつあるわが国において、その発症を阻止するためにはいかなる手段がありえるのだろうか。

本稿では、血管の加齢現象と大きくかかわる高血圧、動脈硬化の病態やその基礎的要因として重視されている酸化ストレスと脳血管障害や認知機能障害との関係を整理し、最近の大規模臨床試験結果を踏まえたその阻止手段の現状と将来展望についてまとめを試みる。

● 脳血管の解剖、生理学的特徴と病態

脳血管障害や認知機能障害と血管の加齢現象とのかかわりを論ずるうえで、脳血管の構造やその生理学的特徴を認識しておくことが肝要である²⁾。通常、脳血管は大動脈から総頸動脈、内頸動

脈、椎骨動脈などの頭蓋外動脈から前、中、後大脳動脈、脳底動脈などの頭蓋内主幹動脈に至る比較的口径の大きな動脈(大血管; large vessel)と、脳主幹動脈から分枝して脳底部より脳実質内に穿通する深部穿通枝や、大脳皮質より深部に達する白質髄質枝などの表在穿通枝からなる小口径動脈

(小血管; small vessel)に分けられる。

また、総頸動脈や椎骨動脈が冠動脈同様に栄養血管(vasa vasorum)を有する弾性型動脈であるのに対し、内頸動脈、脳底動脈や脳主幹動脈は筋型動脈であり、栄養血管を有さず、中膜筋層は薄く、冠動脈や腎動脈と比較すると、外膜の発達がきわめて悪い。これらの特徴に加えて、頭蓋内血管には血液・脳関門(blood-brain barrier: BBB)が一部の特殊な脳領域を除けば、毛細血管に至るまで発達しており、物質の透過を妨げている。

このような脳血管の解剖学的特徴は、栄養血管が炎症の場となる大動脈炎症候群では脳動脈のうち、総頸動脈や椎骨動脈のみが侵される事実とも一致している。また、高血圧などの血管内皮細胞が傷害される病態がないかぎり、BBBのためにLDLなどの血漿蛋白の血管壁への侵入が起こりにくく、さらに外膜からの炎症細胞の集積や細胞増殖性反応が発生しにくいために、高コレステロール血症などによる頭蓋内脳動脈の粥状硬化の進展が他臓器の動脈に比べて遅れることになる。したがって、脳血管障害発症の基盤を形成する動脈硬化病変の形成、進展にかかわる危険因子もこのような脳血管の解剖学的特徴を反映して、脳血管のレベルごとに異なることが知られている²⁾(図2)。

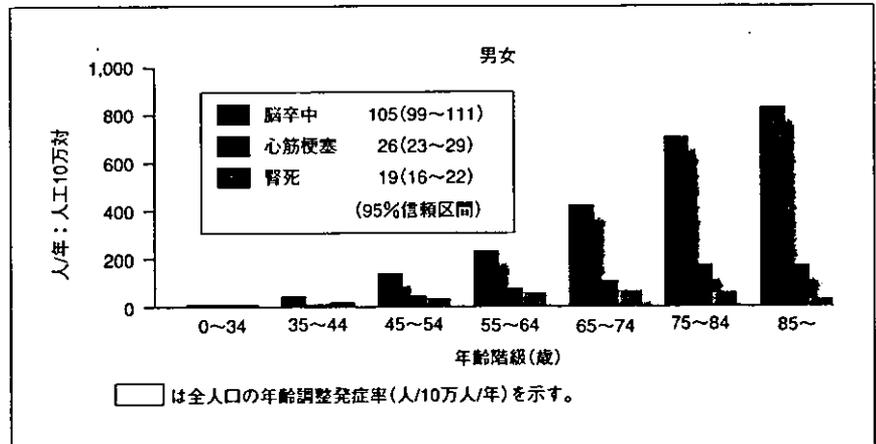


図1 脳卒中、心筋梗塞、腎死の年齢階級別発症率(沖縄県)(文献1より改変引用)

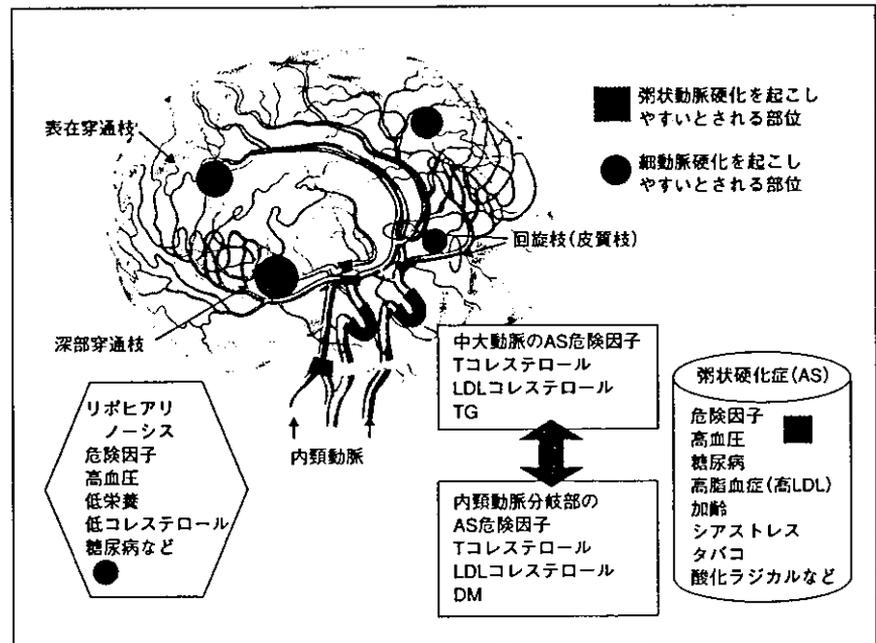


図2 脳血管とアテローム動脈硬化および細動脈硬化
アテローム動脈硬化ならびに細動脈硬化をきたしやすい部位と危険因子。
(文献2より改変引用)

また、脳循環には生理学的にさまざまな調節機構があるが、高血圧との関係で最も重要なのが、その強力な脳循環自動調節能の存在である³⁾。つまり、血圧の上昇、下降に応じて脳細動脈の口径が縮小、拡大して脳循環を一定に保つ機構である(図3)。この自動調節能の上限値をbreakthrough pointというが、これを超える血圧上昇により高血圧性脳症が発症する。脳血管障害急性期には大半の症例でこの自動調節能が障害され、脳血流は血圧依存性に変化する。この障害は通常発作3日以降急速に回復し⁴⁾、1ヵ月以内に正常化することが多いが、その持続時間も脳卒中の種類や、病巣部位、大きさなどにより異なるとされ、下部脳幹梗塞例

などでは1ヵ月以上にわたることもまれではない⁵⁾。また、長期に高血圧が持続した例や慢性期の脳血管障害例では脳血管の拡張能が低下し、自動調節能のカーブが右下方に偏位しており、降圧により脳虚血をきたしやすい状態にある^{6,7)}。Matsushitaら⁸⁾はCT上の傍側脳室低吸収域(PVL)のみられる症例では自動調節能の障害が高率にみられることを明らかとしている。最近では、脳循環代謝計測法の進歩により多数の臨床例で脳血管の拡張能(これを脳循環予備能と称している)を評価することも可能となっており⁹⁾、慢性期の脳血管障害例での脳循環予備能の低下が明らかとされているが、なかでも頭蓋内外の脳主幹動脈に閉塞性

病変を有する症例では顕著な脳循環予備能の低下が観察されている¹⁰⁻¹³⁾。

脳血管傷害要因としての酸化ストレス

剖検などによる検討から、頭蓋外の頸動脈分岐部のアテローム性動脈硬化病変は一般に大動脈や冠動脈に比し遅れて進展することが知られているが、アテローム性病変の形成機序そのものには大差ないものと考えられており、酸化ストレスの関与もほぼ同等と考えることができる。これに対して、内皮細胞のバリア機能が発達している頭蓋内の動脈では、アテローム性動脈硬化病変や細小動脈硬化病変の形成に先立ちこのバリア機能が障害される必要がある。このため、高血圧・酸化ストレス・喫煙などの内皮細胞障害要因によるバリア機能の破綻が頭蓋内脳血管の動脈硬化病変の発症要因としてきわめて重要といえる²⁾。脳血管障害の危険因子としての高血圧の役割が他の臓器障害に比しきわめて大きいのは、この脳血管に特徴的な内皮細胞のバリア機能の傷害要因として高血圧が最も重要であることを意味するものと思われる。

高血圧や動脈硬化による血管障害の進展には、その初期段階で内皮細胞の酸化ストレスが大きな役割を果たすことが知られている。著者らの高血圧モ

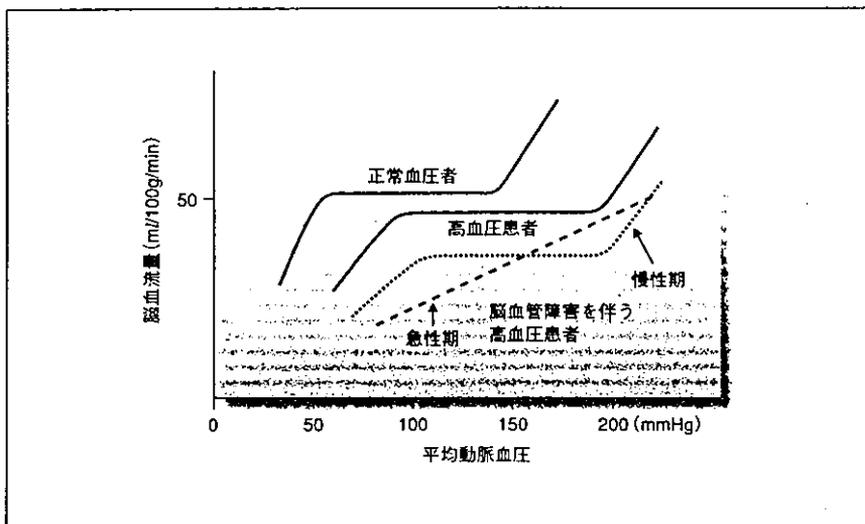


図3 脳血流の自動調節能の変化(文献3より引用)

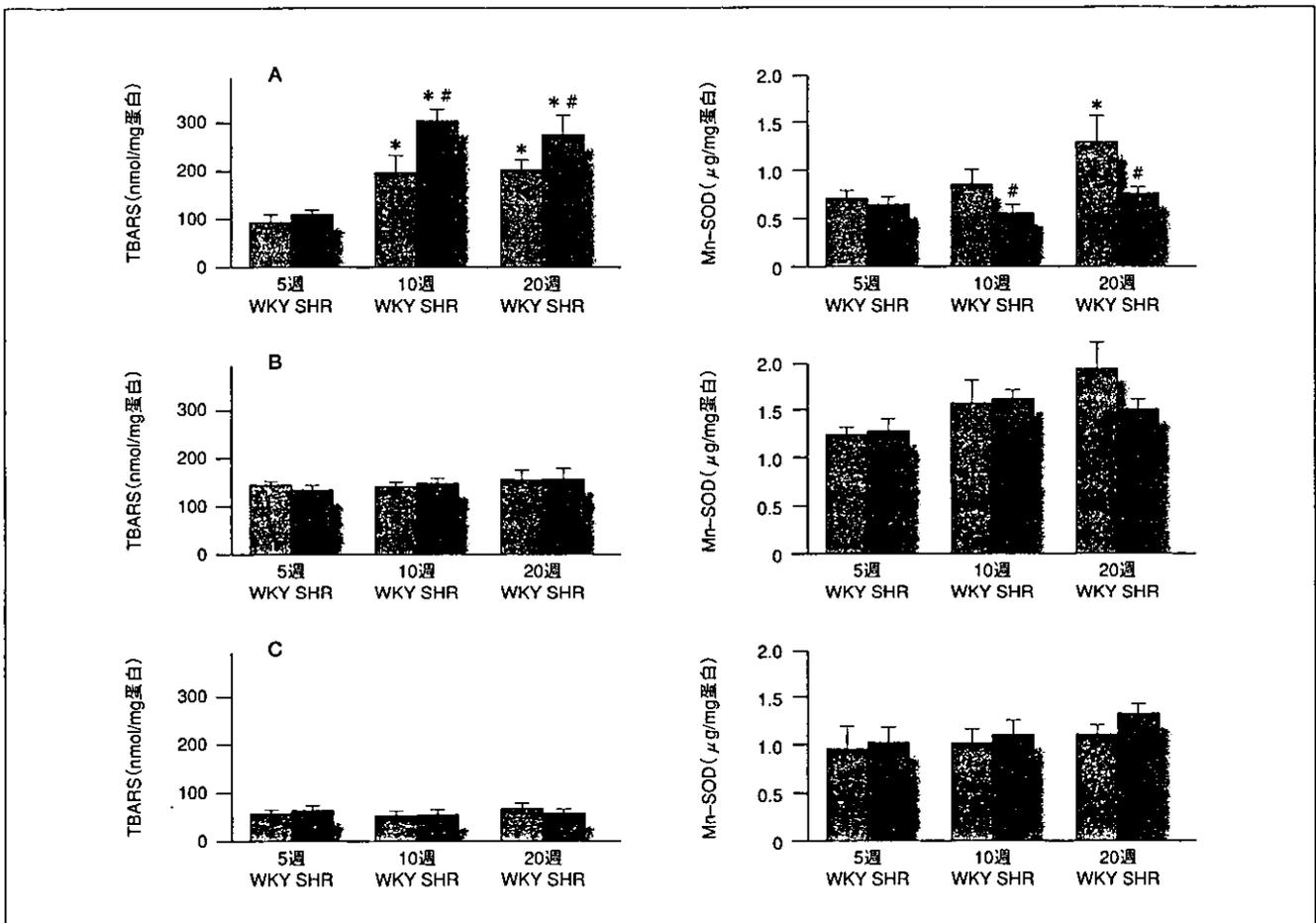


図4 自然発症高血圧ラット(SHR), 正常血圧対照ウイスターラット(WKY)の各週齢での脳(A), 心臓(B), 腎臓(C)におけるTBARS (thiobarbituric acid-reactive substance) および MnSOD (manganese superoxide dismutase) 濃度

* $p < 0.01$ (5週齢に比し), * $p < 0.01$ (同週齢のWKYに比し) 脳でのみ加齢や高血圧による有意なラジカル産生の増加とSHRにおけるMnSODがWKYに比し有意に低下していることが明らかである。(文献14より引用)

デルラットを用いた研究でも活発な酸素代謝を営む脳が酸化ストレスの影響を最も受けやすいことを示唆するデー

タが得られている(図4)。その意味でも、内皮細胞の酸化ストレスを軽減する作用が報告されているCa拮抗薬、

ACE阻害薬、A II受容体拮抗薬、一部の β 受容体遮断薬(カルベジロールなど)には脳血管障害の進展を抑制する

表1 活性酸素種

$O_2^{\cdot-}$	superoxide radical
H_2O_2	hydrogen peroxide
$\cdot OH$	hydroxyl radical
1O_2	singlet oxygen
ROOM	hydroperoxide
ROO^{\cdot}	peroxy radical
RO^{\cdot}	alkoxyl radical (R=lipid)
NO	nitric oxide
$ONOO^{\cdot}$	peroxynitrite

効果が期待できる。また、わが国において実施された血清ビタミンC濃度と脳卒中発症との密接な関係を示す長期の縦断的疫学研究結果¹⁵⁾は脳血管障害の発症における酸化ストレスの重要性を強く示唆する。

微小循環・実質レベルでの酸化ストレス

脳の主たる機能細胞である神経細胞のエネルギー代謝は不断に供給される血流からのブドウ糖と酸素に大きく依存しており、ミトコンドリアによる酸化リン酸化をほとんど唯一のエネルギー供給源としている。このミトコンドリアからは生理的条件下においても一定量の活性酸素が生成されており(電子伝達系の約2~5%)、その適切なコントロールは正常な神経細胞機能の維持に不可欠である。通常、神経細胞において産生される活性酸素種(表1)はreactive oxygen species (ROS)

と総称されているが、なかでもスーパーオキシドラジカルやヒドロキシラジカルなどのROSは細胞毒性が特に強い。図5には中枢神経系におけるROSの産生系と除去系を模式的に示している。スーパーオキシドはスーパーオキシドジスムターゼ(SOD)により過酸化水素に代謝されるが、さらにカタラーゼやグルタチオンペルオキシダーゼ(GPO)により最終的に水と酸素に代謝される。ただし、脳ではカタラーゼの含量は少なく、産生された大部分の過酸化水素はGPOにより代謝される。神経細胞のSODには細胞質に局在するCuZn-SOD(SOD1)と、ミトコンドリアに局在するMn-SOD(SOD2)がある。また、細胞間質にはECSOD(SOD3)が存在するが、その含量は脳では他臓器に比し低い。一方、神経細胞のNO合成酵素(nNOSまたはNOS1)により生成されるNOはスーパーオキシドと結合すると反応性の高いパーオキシナイトライトを生成する。

脳虚血病態、特に虚血再灌流時には大量のフリーラジカルの産生がみられることが各種の方法により証明されている。大脳皮質領域の脳梗塞の超急性期には、虚血中心(重度の虚血部位)とその周辺にペナンプラ(可逆的な軽~中等度の虚血領域)の存在が知られているが、表2に列挙した脳虚血病態にかかわるさまざまな細胞に存在する酵素によりROSが産生されるものと考えられている。通常、虚血中心ではミトコンドリアの電子伝達系の障害、ホスホリパーゼA2の活性化に伴うアラキドン酸の蓄積、キサンチン脱水素酵素のキサンチン酸化酵素への変換など、ROS産生の素地が形成される。また、ペナンプラでの血流残存領域から虚血中心への酸素の溶出が生じ、持続的にROSが産生される。一方、血管内では虚血により活性化された好中球のNADPHオキシダーゼからスーパーオキシドが産生され、血管内皮細胞が傷害され、抗凝固活性の低下や血管透過性の亢進により、二次性脳損傷が招来される。

再灌流時には、前述のようにROS産生準備状態にある神経細胞に大量の酸素が供給され、ROSが爆発的に産生され、ミトコンドリア、細胞質や細胞膜などの各種蛋白質、膜脂質や核酸に直接損傷を与える。また、虚血性神経細胞障害では興奮性アミノ酸であるグルタミンの遊離や、それに伴う細胞

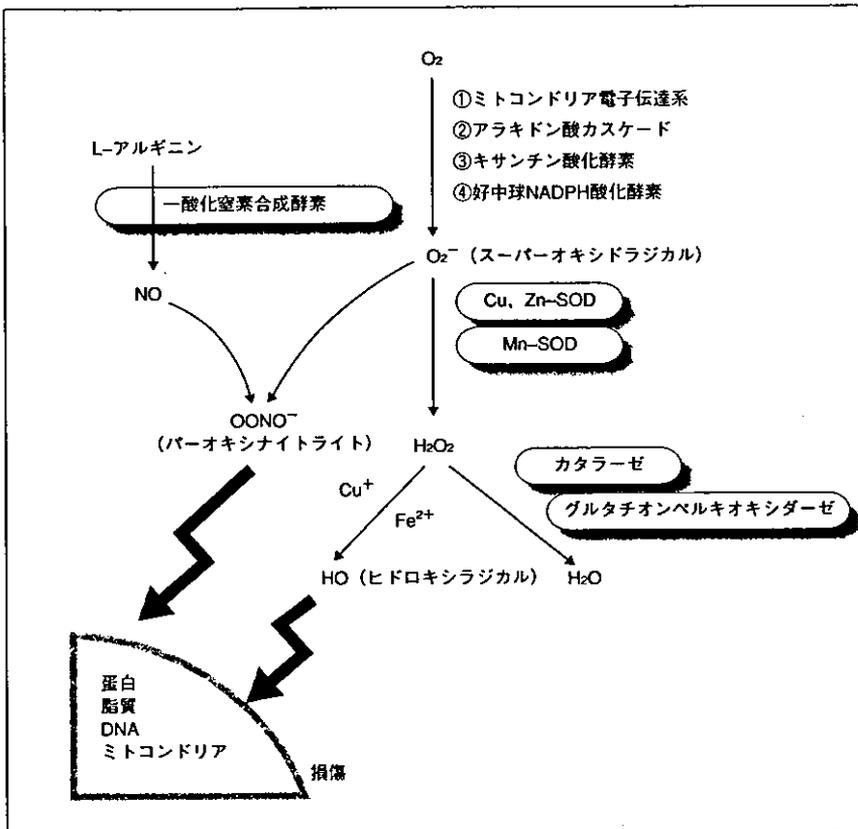


図5 フリーラジカルの産生系と消去系 (文献16より引用)

表2 虚血脳における活性酸素産生酵素の種類、発現様式と細胞局在(文献17より引用)

Enzyme	gene/protein	oxidant	Ca ²⁺ activation	expression	cell
neuronal nitric oxide synthase	NOS 1	NO	+	constitutive	neuron
inducible nitric oxide synthase	NOS 2	NO	-	inducible	L, M, A, E
endothelial nitric oxide synthase	NOS 3	NO	+	constitutive	endothelium
xanthine dehydrogenase/xanthine oxidase	XDH/XO	O ₂ ⁻	+	constitutive	endothelium
cyclooxygenase-1	COX-1	O ₂ ⁻	-	constitutive	N, A, M, E
cyclooxygenase-2	COX-2	O ₂ ⁻	-	inducible	N, A, M, E
NADPH oxidase	NADPHO	O ₂ ⁻	-	constitutive	leukocyte
myeloperoxidase	MPO	HOCl	-	constitutive	M
monoamine oxidase	MAO	H ₂ O ₂	-	constitutive	N, A, E

NOS : nitric oxide synthase, NO : nitric oxide radical, + : Ca²⁺-dependent, - : Ca²⁺- independent, L : leukocyte, M : microglia/macrophage, A : astrocyte, E : endothelium, O₂⁻ : superoxide anion, N : neuron, HOCl : hypochlorous acid, H₂O₂ : hydrogen peroxide.

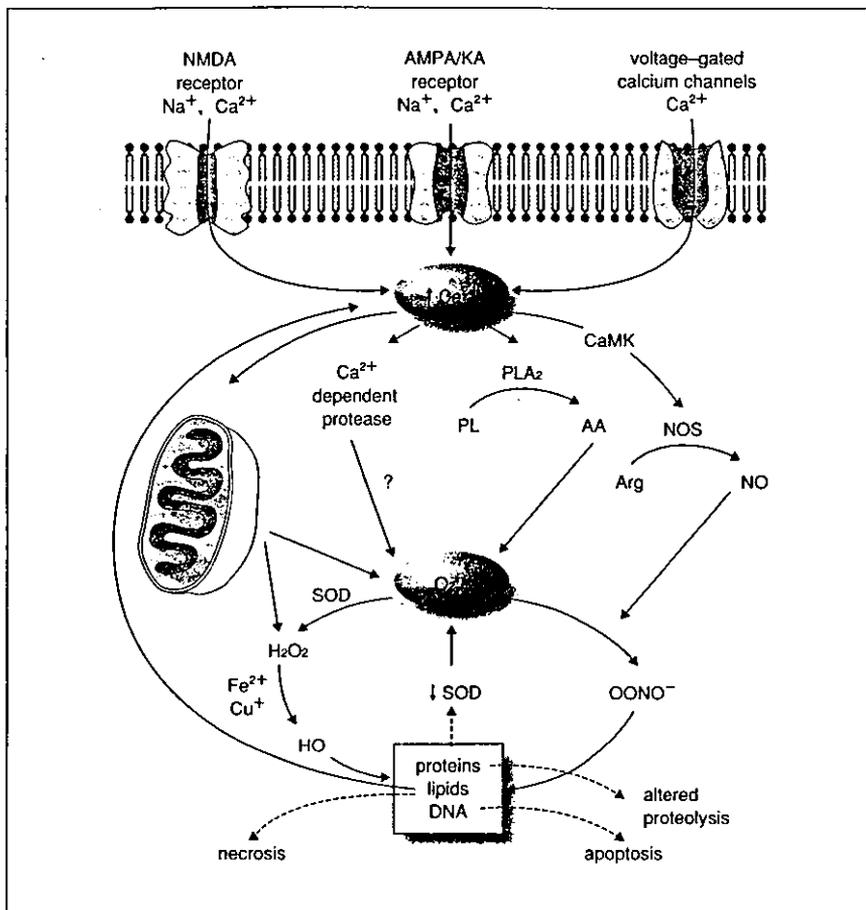


図6 虚血性神経細胞死の分子メカニズムと「グルタミン酸-Ca仮説」および活性酸素とのかわり(文献16より改変引用)

PLA₂: ホスホリパーゼA₂, PL: phospholipid, AA: アラキドン酸, CaMK: calmodulin-dependent protein kinase, NOS: nitric oxide synthase, SOD: superoxide dismutase.

内Caイオン濃度の上昇が中心的役割を果たすことが知られている(「グルタミン酸-Ca仮説」)が、このCaオーバーロードがミトコンドリアやnNOSを介したROS産生を誘導し、逆に活

性酸素がグルタミン酸毒性を増強する悪循環をきたす(図6)。さらに、活性酸素が一種の細胞内情報伝達物質として、アポトーシス促進物質であるBaxやその抑制物質であるBcl-2などの

相互作用により、ミトコンドリアからのチトクロームC遊離によるアポトーシスの誘導現象やDNA修復酵素、転写因子などを介した各種細胞応答現象のコントロールにも大きくかわりうる。これが遺伝子改変動物を用いた研究などにより明らかとなりつつある。また、脳の微小循環系では、活性酸素によりさまざまな細胞接着因子(ICAM-1, P-, E-selectinなど)やサイトカイン(IL-1, -6, -8, TNF- α など)が誘導され、微小血栓の形成や活性化白血球の集積浸潤が招来されることが明らかとなってきている。

このような脳虚血・再灌流の病態モデルにおいて明らかとされてきたペナンプラ領域にみられる酸化ストレスは、高齢者に多発する高血圧や動脈硬化の進行とともに脳の微小循環レベルでは日常的に発生している可能性があり、加齢に伴う神経細胞の脱落や認知機能障害(痴呆症)の発症増加と密接にかかわっている可能性が考えられる。事実、最近の高齢者を対象とした降圧療法の有効性を検証した大規模臨床試験では、このことを示唆するきわめて興味深い結果が報告されている。

規模臨床試験からの教訓

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¹⁸⁾。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10mmHg, 拡張期血圧を5~6mmHg 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, SHEP, MRC, 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12~14mmHg, 拡張期血圧を5~6mmHg 下降させると脳血管障害の発症を34%減少させ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一次予防に関しては、上記の臨床試験により降圧薬療法の有効性はすでに実証されている。また、Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaborationによるメタアナリシス¹⁹⁾では、長時間作用型のCa拮抗薬やACE阻害薬が降圧利尿薬や β 遮断薬などの従来の降圧薬に優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。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試験²⁰⁾, LIFE試験²¹⁾, SCOPE試験²²⁾などの結果によれば、ACE阻害薬やA II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エビデンスの集積により明らかになると思われる。

また、欧米における各種の追跡観察

研究²³⁻²⁵⁾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以前より期待されていた。事実、高齢者高血圧患者を対象として利尿薬や β 遮断薬を用いた大規模臨床試験 (SHEP試験²⁶⁾, MRC試験²⁷⁾など) により降圧による痴呆発症抑制に関する検討も実施されたが、これらの降圧薬による痴呆発症抑制効果は証明されるには至らなかった。しかしながら、その後実施されたCa拮抗薬を用いたSyst-Eur試験^{28,29)} (図7) や最近のACE阻害薬, A II受容体拮抗薬などを用いた臨床試験 (HOPE

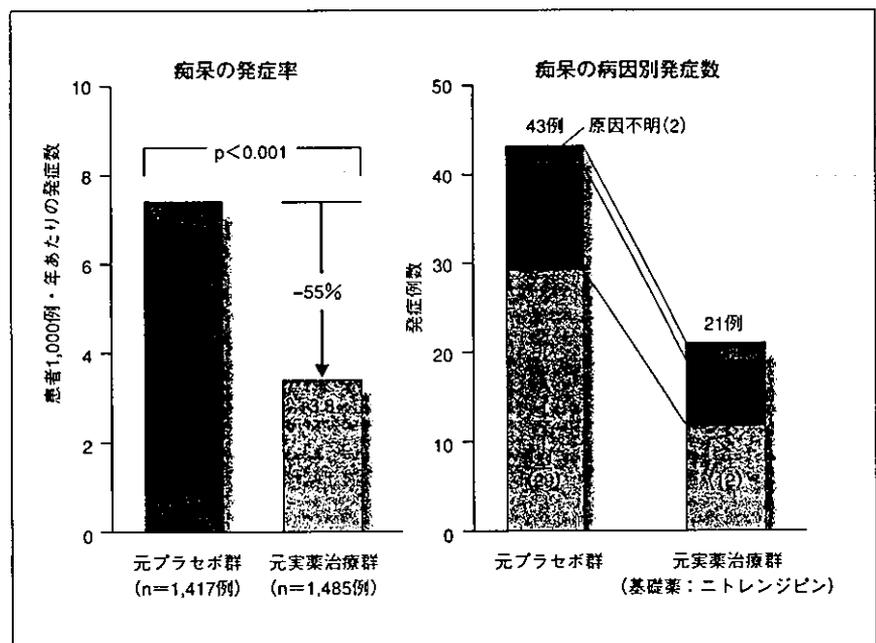


図7 痴呆症のタイプ別発症数 (文献29より引用)

a: 痴呆発症リスク

	痴呆発症例数		実薬群 で減少	プラセボ群 で減少	リスク低下率 (95%信頼区間)
	実薬群	プラセボ群			
脳卒中再発後	43	65	■		34% (3~55%)
脳卒中再発前 または非再発例	150	152	■		1% (-24~22%)
合計	193	217	■		12% (-8~28%)

b: 認知機能低下リスク

	認知機能低下症例数		実薬群 で減少	プラセボ群 で減少	リスク低下率 (95%信頼区間)
	実薬群	プラセボ群			
脳卒中再発後	43	86	■		45% (21~61%)
脳卒中再発前 または非再発例	228	248	■		9% (-10~24%)
合計	276	334	■		19% (4~32%)

c: 試験開始時に認知機能障害を伴わない例の痴呆発症リスク

	痴呆発症例数		実薬群 で減少	プラセボ群 で減少	リスク低下率 (95%信頼区間)
	実薬群	プラセボ群			
脳卒中再発後	21	42	■		50% (15~70%)
脳卒中再発前 または非再発例	50	60	■		16% (-22~43%)
合計	71	102	■		31% (5~49%)

図8 PROGRESSサブ解析の主な結果(文献32より引用)