

表2 脳梗塞や一過性脳虚血性発作を有する例に合併する一般危険因子への対策⁷⁾

危険因子	管理目標	推奨
高血圧	SBP<140かつDBP<90mmHg, SBP<135かつDBP<85mmHg(臓器障害がある場合)	ライフスタイルの改善と降圧薬
喫煙	禁煙	カウンセリングやニコチン補充療法
糖尿病	Glucose<126mg/dl	ダイエット, 経口糖尿病薬, インスリン
脂質	LDL<100mg/dl, HDL>35mg/dl, TC<200mg/dl, TG<200mg/dl	ダイエットと運動による減量, それにも関わらずLDLが130mg/dlを超えるときはスタチンなどを投薬. 100~130mg/dlのときは投薬考慮
飲酒	中等量摂取以下(毎日2杯以下)	過量摂取は強く戒める
運動	30~60分程度の運動を週に3~4回	歩行, ジョギングや他の好氣的運動
体重	理想体重の120%以下に管理	ダイエットと運動

においても, その是正が脳梗塞一次予防に有効であることが証明されている因子, また, 二次予防にも有効であることが証明されている因子などさまざまである. 本稿では, その点も含め, 二次予防のエビデンスがある場合は特に強調し, 言及したい.

一方, 頸部頸動脈病変や心腔内血栓など脳に直接, 物理的に脅威を与える危険因子については, 近年の診療機器や検査手段の進歩によって容易に診断可能になってきた. これらの危険因子に関しては, 疫学的なエビデンスが明らかになるとともに, 二次予防対策を決定するための大規模介入試験も多々行われ, 管理法が確立しつつある.

各 論

1. 一般的な危険因子

a. 高血圧症の管理

高血圧は加齢とともに, 脳卒中における最大の危険因子である. 特に本邦では, 以前から高血圧による脳内細動脈硬化や血管壊死を基盤にした脳出血やラクナ梗塞の発症率が高かったが, 降圧療法の普及により脳出血発症率が激減した経緯を持つ. 近年, 高血圧管理の普及や生活の欧米化などの影響もあり, アテローム血栓性脳梗塞の頻度が相対的に高くなってきているといわれている. しかし, アテローム血栓性脳梗塞の原因となる頸動脈病変や心原性脳塞栓の原因となる心房細動の発現にも高血圧は密接に関与しており, 高血圧は依然として脳梗塞発症原因の多大な部分を担っていると考えられる.

高血圧合併を確認する手段としては頻回の血

圧測定に勝るものはない. 特に, 梗塞を呈するような動脈硬化が進展している例においては, 体動や精神的緊張において容易に血圧が上昇することからも, 急性期なら連続モニター装置, 慢性期なら24時間携帯型血圧測定装置なども用いた頻回の血圧測定が必要である.

超急性期では発症に伴うストレスや頭蓋内脳圧亢進に対する防御機構として反応性に血圧が一過性に上昇していることが多い. また, 急性期には脳循環自動調節能が障害されており, 過剰な降圧によって脳血流が低下する可能性がある. これらの理由から, 脳梗塞急性期では, 脳出血やくも膜下出血と異なり, 積極的な降圧は図らない. ただし, 発症3~6時間以内にt-PA (tissue plasminogen activator) やウロキナーゼによる線溶療法を実施する場合には出血性梗塞の予防のために降圧が必要である(180/105mmHg以下に管理). 収縮期血圧で220mmHgあるいは平均動脈血圧で130mmHgを超える場合には降圧を考慮するが, この場合も前値の8割程度を目標に緩徐に降圧する. 正常域までの積極的な降圧は慢性期に入ってから行い, 急性期から亜急性期にかけての期間は, 脳梗塞病型の決定や合併する高血圧による全身の臓器障害の検索を行っておく. すなわち, 脳以外の標的臓器である心, 腎, その他の血管の障害や主要血管の狭窄も厳密に評価しておくことが, その後の降圧時の事故を防ぐために重要である.

発症後1カ月を過ぎ, 慢性期に入っても血圧高値が持続する場合には降圧を開始する. この頃には脳循環自動調節能は回復しているが, 主要血管に高度狭窄を伴っている可能性を考慮し,

表3 各種降圧薬の特徴と適用

種類	適用	留意点
利尿薬	○	脱水, 脂質・糖代謝悪化に注意
β遮断薬	○	ISAを有するものは脳血流を増加させる
Ca拮抗薬	○—○	脳血流増加(夜間の過降圧に注意)
ACE阻害薬	◎	脳血流自動調節能改善作用, QOLを上げる
アンジオテンシン受容体拮抗薬	◎	ACE阻害薬と同等の臓器保護効果, QOL改善効果が期待される
α遮断薬	○—○	脳血流自動調節能改善作用(起立性低血圧に注意)

患者の神経症状に留意しながら徐々に降圧する。SPECTなどの脳血流検査で事前に主幹動脈の狭窄が明らかな場合にはより慎重な降圧が必要であり、目標血圧までの到達に1年以上かける場合もある。従来は、二次予防としての目標値は、病型の区別なく160/95mmHg以下などの比較的緩やかな降圧にとどめることが安全とする意見も多かった。しかし、近年では、検査技術の進歩などにより、個々の症例ごとに比較的容易に病型や危険度を判定できるようになったことから、再発予防のための至適血圧もきめ細かく設定可能となってきている。血圧管理により脳梗塞再発が抑制できることを明らかにした多数例での報告はそれほど多くないが、Irieらは、脳梗塞慢性期の血圧管理値と再発率の間にJ型カーブが認められ、ラクナでは拡張期血圧80~85mmHgで脳梗塞再発率が最低になり、アテローム血栓性脳梗塞では85~90mmHgで再発率が最低になると報告した⁹⁾。前向き研究では、脳卒中既往例の血圧コントロールの効果について9つの臨床試験をまとめたメタアナリシスが発表されている⁹⁾。この研究では脳卒中の統一した病型分類がなされていないが、血圧コントロールにより28%の有意な再発抑制効果が認められている。近年、結論の出たPROGRESS(Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study)¹⁰⁾は、脳卒中慢性期におけるACE阻害薬の脳卒中再発抑制効果についての無作為割り付け前向きの多施設共同研究である。ペリンドプリル群では、プラセボ群に比し28%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。脳卒中の臨床病型別の検討もなされており、脳出血で50%、虚血性脳血管障害で24%の再発抑制効果を示し、脳出血例での再発抑制効果が強いものの、病型にかかわらず抑制でき

ることが示されている。さらに、虚血性脳血管障害の三つの臨床病型であるラクナ梗塞、アテローム血栓性梗塞、心原性脳塞栓についても検討されており、どの臨床病型の脳梗塞例についても、それぞれ33%、39%、33%の再発抑制効果が得られている。本試験の血圧管理値は138/82mmHg程度であった。これらの結果により、少なくとも多数例でみた場合、正常血圧値まで降圧することで脳梗塞再発を有意に予防可能なことが明らかになった。頭蓋内・外の主要動脈に高度狭窄を有する可能性が高いアテローム血栓性脳梗塞でもこの結果が得られたことは、個々の症例に注意深い観察は必要であるものの、少なくとも正常血圧域まで降圧することが、再発予防に重要であるという知見を得られた意味できわめて重要である。最近では、HOPE研究のsub studyとして、これまたACE阻害薬であるramiprilの脳卒中二次予防効果を検討した結果が報告されている¹¹⁾。対象全体の開始時血圧が139/79mmHgと高くなく、ramipril使用群の血圧下降が平均3.8/2.8mmHgと僅かであったにもかかわらず、ramipril群はプラセボ群に比し、36%の脳梗塞発症抑制効果を示した。これらの結果からは、血圧下降度からだけでなく、特にACE阻害薬の脳卒中抑制作用が薬剤特異的に発揮される可能性も示唆する結果となっている。表3に降圧薬に関する概要をまとめた。

b. 喫煙

喫煙は、血管構造や血液レオロジーの両方に影響を与え、循環器疾患の広汎な危険因子とされている。喫煙により、フィブリノーゲン値、ヘマトクリット値、血小板凝集能は上昇し、HDLコレステロールは低下する。血管生理学的には、血管壁の硬化により血管弾力性を減弱する。Framingham研究の結果でも、喫煙は脳卒中、特

に脳梗塞の独立した危険因子であることが証明された。一般的には、アテローム血栓性脳梗塞の重要な危険因子であるとされ、特に塞栓を起こしやすい頸動脈エコー上の低輝度プラークとの関係が指摘されているが、久山町研究ではラクナ梗塞との関与も報告されている¹²⁾。1日40本以上の喫煙者の脳卒中の危険度は、10本以下の喫煙者の倍である。治療法は禁煙に尽きる。近年では、ニコチン含有ガムやニコチン貼付剤が普及し、また、種々の禁煙プログラムも開発されている。禁煙すると2年以内に脳卒中の危険は有意に減少し、5年以内に非喫煙者と同じレベルまで下がるとされている。

c. 糖尿病の管理

脳梗塞の臨床病型のうち、糖尿病がリスク要因としてかわることが想定されているのはラクナ梗塞とアテローム血栓性脳梗塞である。ラクナ梗塞については高血圧の関与がもっとも重大とされているが、糖尿病についても細小血管症の進行とともにMRI上認められるラクナ梗塞の数が増加することが報告されている¹³⁾。これは、糖尿病のコントロール不足がラクナ梗塞発現に重大な危険因子となりえることを示している。また、久山町研究においてもラクナ梗塞発現における耐糖能異常の関与が指摘されている¹²⁾。一方、アテローム血栓性脳梗塞についての糖尿病の関与はきわめて大きく、各種の臨床研究でも糖尿病は有意に高頻度に頸動脈の動脈硬化性病変がみられることが報告されている。糖尿病合併の有無により脳血管障害の予後がどの程度影響を受けるのかについてはすでにいくつかの臨床研究があり、いずれの研究結果でも糖尿病患者では非糖尿病患者に比し予後が悪いとされている。ただし、その原因については必ずしも明確にはされておらず、糖尿病患者でより高頻度でみられる全身の動脈硬化性疾患、高血圧、腎障害の合併の影響や血液凝固能の亢進などの関与が想定されている。また、糖尿病患者における脳循環については、脳循環予備能の障害の存在を示唆する報告が多く、これらが糖尿病患者における脳血管障害の予後悪化要因として関与している可能性がある。経頭蓋超音波ドプラ法を用いた評価により、糖尿病の網膜症の有無や

程度がこのような脳循環予備能の障害の存在を予測する上で有用とする報告もみられる。

実地臨床において、脳梗塞急性期には高血糖を呈することが多い。これには、患者がもともと糖尿病を合併していた以外に、急性期のストレス反応や輸液の影響などが混在する。二次的な高血糖を呈している例に血糖降下治療を開始すると容易に低血糖を呈する可能性があるため、HbA_{1c}を参考にして発作前の血糖管理状況をまず探ることが肝要である。急性期の高血糖は予後を悪くするという報告もあるが、重症脳卒中だから血糖が上昇するとする意見もあり、結論は出ていない。この時期には200mg/dl程度の血糖値ならば、低血糖を避ける意味でも、積極的な治療はしない。

厳格な血糖コントロールが脳卒中発症を抑制可能かどうかに関しては、大規模研究においての明らかなエビデンスは見当たらない。血糖を正常値近くに管理することが可能となったのは1980年代になってからである。当時から厳密な血糖管理が糖尿病性合併症の進展を抑制することを立証する研究が進められたが、症例数の不足により仮説を証明できなかつたり、一部の研究では細小血管合併症の進展を阻止できることは示されたものの、明確なglycemic thresholdを決定するに至らなかった。動脈硬化は多因子疾患であり、単に血糖コントロールの厳密度だけでは動脈硬化進展速度を修飾できない可能性があること、また、NIDDMでは、糖尿病に進展する以前の耐糖能異常の状態や、高インスリン血症の状態から既に動脈硬化の進展が認められており、それ以降の血糖管理だけでは合併症の進展を抑制できないこと、などが理由に挙げられている。コレステロールや血圧値に比し、安定した血糖管理が未だ持って容易でないことも大規模研究において血糖管理による治療効果が現れにくい点と思われる。

糖尿病患者の心血管合併症予防の大規模研究では、合併するコレステロールや血圧を管理することにより効果が認められている研究が多い。糖尿病合併例では同時に高脂血症を伴うことが多いが、Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)では、糖尿病患者でコレステロールをコン

表4 糖尿病を合併する脳卒中患者のリハビリテーション時の運動訓練についての留意事項

- ・増殖性網膜症：強度の運動は禁忌
- ・低血糖：長時間の運動により低血糖発作が誘発されることに留意する。
運動訓練に先立ち治療内容(血糖降下薬やインスリン投与量)の調整を要する。
- ・高度の末梢神経障害：末梢感覚障害が強い場合にはジョギングやトレッドミルなどによる運動療法は避ける必要がある。
- ・自律神経障害：血圧や心拍数変化から運動負荷の過程を評価しえない場合があることに留意する。また、運動後の低血圧が高頻度に見られることにも注意を要する。
- ・無症候性心筋虚血：心筋梗塞発作時の胸痛の有無を確認しておく必要がある。

(文献¹⁵⁾より改変引用)

トロールすれば脳卒中発症リスクを62%も低下できるとの報告がなされている¹⁴⁾。一方、抗血小板薬の使用に際しても、糖尿病合併例ではアスピリンが効きにくいとの報告があり、チクロピジンなどのより効力の強い薬物を使用することが推奨されている。

脳梗塞を一度起こした糖尿病患者の経過観察においては、糖尿病に伴う脱水や自律神経障害による血圧低下による血行力学的要因などの影響について常に配慮することが必要である。特に、糖尿病性網膜症の進行例や糖尿病性腎症を認める症例では脳循環予備能の障害が進行している可能性があり、脳循環不全による症状の悪化をきたしやすいものと想定される。また、糖尿病の各種合併症の進行を抑制するために血糖コントロールを強化することの重要性が指摘されているが、一方で、その副作用ともいえる低血糖に伴う一過性脳虚血様の発作や認知機能障害をきたす例の報告も認められており、注意を要する。特に、リハビリテーションに際して実施される運動療法では、糖尿病に合併する各種合併症の有無や程度をあらかじめ詳細に評価して、より安全な運動療法の実施に努める必要がある(表4)¹⁵⁾。

d. 高脂血症の管理

生活習慣の欧米化に伴い、高脂血症罹病率は増加しており、脳梗塞、なかでもアテローム血栓性脳梗塞における重要な危険因子となってきた。以前、本邦においては、高脂血症の脳梗塞発症に対する役割はそれほど明らかなものではなかった。高血圧を基盤とする細動脈硬化や脳内血管病変由来の脳梗塞の頻度が高く、高脂血症が密接に関与する粥状硬化を土台としたアテローム血栓性脳梗塞の頻度は少なかったからで

ある。しかし、本邦でも頭蓋外血管を原因とした脳梗塞が増加してきたとの報告があり¹⁶⁾、また、近年になって、頸動脈エコーや経食道心エコーなど、脳梗塞の直接原因としてのアテローム病変を直接観察可能な診断手技も開発されてきたことから¹⁷⁾、高脂血症管理は脳梗塞発症予防の重要な鍵として注目されている。高脂血症はアテローム血栓性脳梗塞の基盤となる大動脈弓部や頸部頸動脈の動脈硬化性病変の形成に深くかかわるのみならず、高血圧などの他の因子とともに脳底部の主幹脳動脈のアテローム病変や穿通枝動脈のマイクロ・アテロームの形成にもかかわると想定される。さらに、コレステロールの管理による虚血性心疾患の発症予防は、本病態に伴う不整脈や壁血栓の予防にもつながり、ひいては心原性脳塞栓症の発症をも低下させる可能性がある。

近年、治療薬の面からも大きな進歩があった。従来は、高脂血症の治療薬としてフィブラート系薬剤やプロブコールなどが使われていたが、これらの高脂血症治療薬ではコレステロール、特にHDLやLDLコレステロール管理が必ずしも容易でなかった面があり、それらによる動脈硬化性病変の発症抑制作用は明らかでなかった。しかし、スタチン系と総称されるHMG-CoA還元酵素阻害薬が登場し、コレステロール管理がきわめて容易になったことで介入試験が組みやすくなったこともあり、心血管障害抑制の可能性をテーマにした種々の大規模研究が行われるようになった。Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S)、Long-term Invitation with Pravastatin in Ischemic Disease(LIPID)、Cholesterol and Recurrent Events(CARE)における脳卒中発症の相対危険度の抑制率はそれぞれ30%、19%、31%

である^{18)~20)}。特に、CAREでの層別解析の結果では、LDLコレステロール高値例(151mg/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²⁰⁾。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にプラークの安定化作用を介した脳梗塞発症抑制効果の可能性も報告されている。ただし、Di Mascioのメタアナリシスにおいて、コレステロール低下率と脳卒中発症のオッズ比の対数との間には有意な相関関係が認められ、コレステロール低下作用自体の脳卒中発症抑制効果の重要性も間違いないものと思われることから²¹⁾、米国のNational Cholesterol Education Program II(NCEP II)の治療ガイドラインに沿った食餌療法や治療によるコレステロール管理もきわめて重要である。脳卒中症例を対象としてコレステロール低下治療の脳卒中の発症抑制(脳卒中二次予防)について検討された報告はないが、現在SPARCL(Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels)研究が米国において進行中である。

e. 飲酒

適度なアルコール摂取が心血管障害を予防する働きがあるとする報告が多い。脳梗塞との関係についても、毎日2杯までの飲酒は脳梗塞発症に予防的に働くとする報告がなされている²²⁾。その防御的なメカニズムとして、HDLコレステロールの増加、血小板凝集能の低下、血管拡張作用などが報告されている。邦人と欧米人ではアルコール代謝に関しての遺伝的な差が認められることもあり、欧米での結果をそのまま取り入れて良いものかどうかは検討を要する。また、飲酒しない人に適度な飲酒をさせて心血管障害やその再発が抑制できるという結果も得られていない。ただし、過度の飲酒は、慢性効果として血圧を上昇させることが知られており、長期的にみて脳卒中のリスクを上昇させるのは明らかである。また、過度の飲酒による脱水は、脳梗塞発症の重要な引き金として知られており、適度な量にとどめる指導が重要である。

f. 運動

エネルギー消費量と脳卒中発症の危険率との関係では、週2,000~2,999Kcalを消費する集団での脳卒中危険率が最低であったとする報告があ

る²³⁾。一方、北部マンハッタンにおける研究では、運動する例ではその強度にかかわらず、運動しない例に比し有意に脳梗塞発症の危険率が低いことを報告している²⁴⁾。軽度の運動の効果は、高血圧、糖尿病、高脂血症など多くの脳梗塞危険因子の管理に有用であり、間接的な影響も無視できないと思われる。ただし、前述のように重度の糖尿病合併症を伴うときには危険を避ける意味で運動制限もやむを得ない。

g. 肥満

BMIは、男性に関しては脳卒中のリスクとして明らかでなかったが、女性においては脳梗塞の独立したリスクとする報告がある。脳梗塞再発について検討した報告は見当たらないが、高血圧、糖尿病、インスリン抵抗性などとの密接な関係からも、肥満の是正なくしては危険因子全体の是正が困難になるおそれが強い。また、初回脳梗塞後遺症のリハビリテーションにおいても体重超過の影響は重大と考えられる。

2. 脳に直接影響を与える危険因子

a. 頸動脈病変由来の脳梗塞の再発予防

従来は、血管撮影によってのみ診断されていた頸動脈病変であるが、近年の頸動脈エコーの進歩により、簡便かつ非侵襲的に頸動脈病変を評価可能となった。頸動脈病変は、全身のアテローム硬化度の指標であるとともに、脳に対する直接的な脅威となり得る病変であり、その評価と管理は脳梗塞再発予防にきわめて重要である。この頸動脈病変に対して、内膜剥離術などの外科的手段が有用かどうかは近年の脳卒中学におけるひとつの大きな課題であった。再発予防だけにテーマを絞ると、70~99%の高度狭窄を有する症候性頸動脈病変に対しては、内科的治療に加えて、血管内膜剥離術を施行することが、脳梗塞再発予防に有効であることが大規模研究により明らかになっている²⁵⁾。また、50%未満の狭窄度の症例に関しては、外科的治療を追加する有用性は認められていない。50~69%の中等度狭窄を有する症候性頸動脈病変に関しては、外科的治療の有用性も一部報告されているが、いまだに議論もあり、現状では、その病変がいかに脳に対する直接的な脅威を有している

表5 頸動脈病変が脳に対する直接的な脅威になり得るか否かのチェック項目

・頸動脈病変由来と考えられる無症候性脳内病変を認めるか？(頭部CT, MRIでの病変検索)
・頸動脈病変自体が塞栓を起こしやすい危険な低輝度病変か？(エコー輝度測定によるソフト・ブラークの診断)
・頸動脈病変による狭窄で、脳は血行動態的に虚血に曝されていないか？(PET, SPECT, TCDの炭酸ガス負荷試験による脳循環予備能の評価)
・頸動脈病変は活動的か？HITSが検出されるか？(TCD連続モニターによる微小塞栓の検出)

(文献²⁶⁾より改変引用)

表6 脳塞栓の原因となる心疾患とそのおよその頻度

	全脳塞栓に占める割合	虚血性発作発症の危険率	血栓の好発部位	経食道心エコーの有用性が高い疾患
NVAF	45*	年5%	左房, 左心耳	○
虚血性心疾患				
急性心筋梗塞	15	3%(4週以内)	左室(貫通性前壁梗塞多い)	
心室瘤(陳旧性心筋梗塞)	10	5%	瘤の心内膜に付着	○
リウマチ性弁疾患	10	20%	僧房弁狭窄症で高頻度, 左心耳から左房壁	○(特に僧房弁)
弁置換	10	年1~4%	弁自体	○(特に僧房弁)
その他の心疾患	10**			○

文献³⁰⁾より改変引用。*特発性, 高血圧性, 虚血性, 甲状腺性AFを含む。**僧房弁逸脱, 僧房弁石灰化, 心内膜炎, 心筋症など。

かどうかを症例ごとに評価して決定するべきと考える(表5)²⁶⁾。個々の抗血小板療法や頸動脈内膜剝離術の詳細については他項を参考にされたい。また近年, 内膜剝離術に代わるステントの有用性に関しての研究も進んでおり, 現在比較臨床試験(CREST研究)が進行中である。

b. 心原性脳塞栓の再発予防

心原性脳塞栓の再発は, 他の病型に比し, 初回発作の急性期に起こりやすいのが特徴である。このことから, 再発予防には塞栓源や心疾患の早期同定が必須である。脳塞栓の原因となる心疾患はさまざまであり, その頻度や脳塞栓発症の危険率をまとめて表6に示す。これらの疾患を鑑別するには, ホルター心電図, 経胸壁心エコーは必須であるが, 病態により経食道心エコーを追加する。表に示すとおり, 経胸壁に対する経食道心エコーの優位性は明らかであるが, 比較的侵襲的な検査であることや, 原因心疾患により心腔内血栓の好発部位が決まっていることから, 慎重に検査方法を選択することが肝要である。一般的に, 左心室のように胸壁から近い部位の観察は経胸壁心エコーでも容易に観察可能である。心房や僧房弁など胸壁から遠い部位に関しては, 肺組織が被ることもあり, 経食道

心エコーの有用性が勝る。

治療は抗凝固療法が中心となる。再発が初回発作の急性期に多いことから, 早期に抗凝固療法を開始するべきとする意見と, 出血性梗塞の合併が多い時期だけに数日経過してから開始すべきだとする意見があり, 現在でも明確な答えは得られていない。早期からの低容量のヘパリン使用が効果的とする報告も散見され, 注目されている。病型によっても異なる可能性があり, NVAFからの再発は特に急性期に多いというわけでもない。発症後1~2週間後から行うほうが望ましいとする意見もある。抗凝固療法の詳細は他項に譲る。

3. その他の危険因子

血漿ホモシスチン高値が, 脳梗塞の危険因子であるとする報告は多い。Framingham studyの結果でも, ホモシスチン低値の例に比し, 高値の例では脳卒中の相対危険度は1.82であると報告している²⁷⁾。ビタミンB₆やB₁₂とともに葉酸は, 血漿ホモシスチン値を下げると報告されており, 脳卒中の再発予防に対する効果を調べる大規模研究が現在進行中である²⁸⁾。

血漿CRP高値, NIDDMの中年患者における高

尿酸血症, 抗リン脂質抗体症候群, protein C欠損症, protein S欠損症, AT III欠損症などの凝固能亢進状態, 薬物耽溺, ホルモン補充療法, 経口避妊薬摂取などは, 脳梗塞の危険因子として報告されていて, かつ, 修飾できる可能性があるものであるが, 治療すべきかどうかの結論は今後の研究を待たなければならない。ただし, 実地臨床において, 他の原因が排除できた場合には, 考えられる危険因子は治療することが多いように思われる。

まとめ

t-PAなどの最新治療の開発が進んでいる現在でも, 脳梗塞治療におけるもっとも重要なものはその予防である²⁹⁾。再発予防に関しては, 一度, 脳梗塞を起こしたことで, 合併する危険因子が浮き彫りになる場合もあり, それらに対する治療が何より重要である。本稿の脱稿に当たり, 脳卒中大国である日本発のエビデンスが久山町研究を除きあまりにも少ないことを改めて感じた。しかし, PROGRESSへの参加など, この分野での地殻変動も盛んになりつつあり, 今後に期待したい。

文 献

- 1) Sacco, R.L., Benjamin, E.J., Broderick, J.P., et al.: American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. *Stroke*, 28 : 1507-1517, 1997.
- 2) Wolf, P.A., D'Agostino, R.B., O'Neal, M.A., et al.: Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. *Stroke*, 23 : 1551-1555, 1992.
- 3) Hier, D.B., Foulkes, M.A., Swiontoniowski, M., et al.: Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction. *Stroke*, 22 : 155-161, 1991.
- 4) Sacco, R.L., Shi, T., Zamanillo, M.C., et al.: Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community : the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology*, 44 : 626-634, 1994.
- 5) Sacco, R.L., Wolf, P.A., Kannel, W.B., et al.: Survival and recurrence following stroke. The Framingham study. *Stroke*, 13 : 290-295, 1982.
- 6) Petty, G.W., Brown, R.D., Jr., Whisnant, J.P., et al.: Survival and recurrence after first cerebral infarction : a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology*, 50 : 208-216, 1998.
- 7) Wolf, P.A., Clagett, G.P., Easton, J.D., et al.: Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack : a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*, 30 : 1991-1994, 1999.
- 8) Irie, K., Yamaguchi, T., Minematsu, K., et al.: The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke*, 24 : 1844-1849, 1993.
- 9) Gueyffier, F., Boissel, J.P., Boutitie, F., et al.: Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (INDividual Data ANalysis of Anti-hypertensive intervention trials) Project Collaborators. *Stroke*, 28 : 2557-2562, 1997.
- 10) 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.
- 11) Bosch, J., Yusuf, S., Pogue, J., et al.: Use of ramipril in preventing stroke : double blind randomised trial. *B.M.J.*, 324 : 699, 2002.
- 12) Tanizaki, Y., Kiyohara, Y., Kato, I., et al.: Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population : the Hisayama study. *Stroke*, 31 : 2616-2622, 2000.
- 13) Inoue, T., Fushimi, H., Yamada, Y., et al.: The changes of lacunar state during a 5-year period in NIDDM. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 42 : 155-160, 1998.
- 14) Pyorala, K., Pedersen, T.R., Kjekshus, J., et al.: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care*, 20 : 614-620, 1997.
- 15) Halar, E.M.: Management of stroke risk factors during the process of rehabilitation. Secondary stroke

- prevention. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.*, 10 : 839-856, viii, 1999.
- 16) Nagao, T., Sadoshima, S., Ibayashi, S., et al.: Increase in extracranial atherosclerotic carotid lesions in patients with brain ischemia in Japan. An angiographic study. *Stroke*, 25 : 766-770, 1994.
- 17) Handa, N., Matsumoto, M., Maeda, H., et al.: Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke*, 21 : 1567-1572, 1990.
- 18) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 344 : 1383-1389, 1994.
- 19) Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 339 : 1349-1357, 1998.
- 20) Plehn, J.F., Davis, B.R., Sacks, F.M., 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., Marchioli, R. & Tognoni, G.: Cholesterol reduction and stroke occurrence : an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc. Dis.*, 10 : 85-92, 2000.
- 22) Sacco, R.L., Elkind, M., Boden-Albala, B., et al.: The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *J.A.M.A.*, 281 : 53-60, 1999.
- 23) Lee, I.M. & Paffenbarger, R.S., Jr.: Physical activity and stroke incidence : the Harvard Alumni Health Study. *Stroke*, 29 : 2049-2054, 1998.
- 24) Sacco, R.L., Gan, R., Boden-Albala, B., et al.: Leisure-time physical activity and ischemic stroke risk : the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*, 29 : 380-387, 1998.
- 25) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators : Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N. Engl. J. Med.*, 325 : 445-453, 1991.
- 26) Hougaku, H., Matsumoto, M., Hashikawa, K., et al.: The role of brain imaging in the preoperative evaluation of carotid surgical patients. In *Textbook of carotid artery surgery* (edited by Loftus, C.), Thieme Publishers, New York, 1999, pp. 81-93.
- 27) Bostom, A.G., Rosenberg, I.H., Silbershatz, H., et al.: Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons : the Framingham Study. *Ann. Intern. Med.*, 131 : 352-355, 1999.
- 28) Eikelboom, J.W., Lonn, E., Genest, J., Jr., et al.: Homocyst(e)ine and cardiovascular disease : a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann. Intern. Med.*, 131 : 363-375, 1999.
- 29) Goldstein, L.B., Adams, R., Becker, K., 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.
- 30) Cardiogenic brain embolism. Cerebral Embolism Task Force. *Arch. Neurol.*, 43 : 71-84, 1986.

* * *

心血管イベント発症予防のための 降圧治療の有用性

研究会データ

日時 / 2003年3月29日(土)

会場 / OMMビル



大阪大学大学院病態情報内科学
医学系研究科講師

北川 一夫

はじめに

高血圧治療において、多くの降圧薬が開発された今日では、血圧そのものを低下させることは困難ではなくなってきた。なかでも、最近開発されたアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬は確実な降圧効果を有し、副作用が少なく良好な服薬コンプライアンスを得られている。

しかし、高血圧治療の最大の目標は、高血圧によってもたらされる心血管病の発症とそれらによる死亡を抑制することである。そのためには、高

血圧患者を治療する際に、個々の症例が有する心血管病の危険因子、臓器障害の程度を評価することが重要となる。

近年普及しつつある頸動脈超音波検査による非侵襲的な早期動脈硬化の評価や、高感度CRPをはじめとした慢性炎症レベルの評価は、高血圧患者の心血管病予防という点から今後ますます重視されると考えられる。

本稿では、2000年に日本高血圧学会から出版された高血圧治療ガイドラインに沿って、特に脳卒中や心筋梗塞といった心血管イベント発症予防という観点に注目した降圧治療の現況について解説する。

きたがわ かずお 1958年生まれ

1983年 大阪大学医学部医学科卒業
1990年 米国コロンビア大学医学部研究員
1993年 米国マウントサイナイ医科大学研究員
1997年 大阪大学助手(内科学第一教室)
1999年 大阪大学大学院医学系研究科助手(病態情報内科学)

2001年～ 現職、現在に至る

現在、脳卒中学会評議員、内科学会近畿地方会評議員、脈管学会評議員、脳循環代謝学会評議員、老年医学会評議員、高血圧学会評議員

内科学会専門医

1991年 日本心臓財団草野賞受賞(日本脳卒中学会賞)

1996年 日本心臓財団研究症例賞受賞(脳卒中部門)

I 高血圧と心血管病

虚血性心疾患と脳卒中は、代表的な心血管病であり、現在わが国の死因の第2、3位を占める重要な疾患である。心不全、腎不全、末梢血管障害(閉塞性動脈硬化症)も心血管病に含まれるが、これら心血管病の最も主要な危険因子が、高血圧である。なかでも脳卒中に対する高血圧の関与は大きく、1980年ごろまでわが国の死因の第1位は脳卒中であったが、その多くは高血圧性脳出血であった。

脳卒中は、臨床病型により脳梗塞(ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症)、脳出血、く

も膜下出血に分けられ、心血管病の危険因子の関与も病型ごとに異なるが、高血圧の関与が最も強いのは、脳内細動脈の破綻や閉塞が原因となる脳出血、ラクナ梗塞である。高血圧に対する降圧治療が普及して最も減少したのが、脳出血による死亡率である。

しかし、虚血性心疾患による死亡率は年々微増し、脳卒中による死亡率もここ数年はほぼ横ばいの状態となり、死に至らない脳卒中患者数はむしろ増加している。すなわち、わが国を含む先進諸国では高血圧に対する治療はかなり普及し、心血管病の発症抑制、特に脳卒中発症の予防に貢献してきたが、依然として心血管病は死因の主要疾患であり、心血管病発症予防という視点に立った高血圧治療の必要性が強調されている。

II 血圧測定と臓器障害の臨床評価

通常、外来通院や健康診断に際しての血圧は、約10分の安静座位状態で上腕部で測定される。

1~2分間隔で2回測定し、その差が5mmHg未満で安定していれば、その2回の平均値を外来血圧とする。従来の大部分の臨床疫学研究は、この外来血圧を指標として研究されているため、今日でも外来での随時血圧が、まず第一にカルテに記載される。しかし、外来受診は通常昼間であり、また病院という特殊な箇所での測定であるため、必ずしも日常の血圧を反映していない。

このため、近年では家庭で測定可能な血圧測定装置が多く市販され、家庭血圧が測定されている。家庭での血圧測定は食前、及び服薬前に安静臥位で測定される。家庭血圧を測定する利点としては、薬剤による過剰な降圧の予防や外来受診時のみ血圧値の上昇している白衣性高血圧を診断できること、高血圧治療に対する自覚を促し服薬コンプライアンスを高くできる点などが挙げられる。

さらに、24時間血圧を測定する携帯式自動血圧

測定装置 (Ambulatory Blood Pressure Monitoring : ABPM) を用いると、白衣性高血圧の診断、血圧の日内変動、降圧薬による治療に際して、その効果判定が容易となる。

外来血圧に比べて、家庭血圧・24時間平均血圧は低いのが普通であり、現在の高血圧の基準は外来血圧で140/90mmHg未満であるが、後二者では135/80mmHg未満とされており、高血圧患者を外来にて管理する際には、外来診察時の随時血圧に加え、可能であれば、家庭血圧や24時間血圧測定を参考にして治療を進めることとなる。

成人における血圧値の分類を表1に記載した。

高血圧患者の診療を行うにあたっては、最初に高血圧をきたす原因疾患がはっきりしている二次性高血圧 (表2) を除外診断することになる。身体所見、血液検査、尿検査などで腎性 (腎実質性および腎血管性)、内分泌性 (クッシング症候群、原発性ア

表1 成人における血圧の分類

分類	収縮期血圧 (mmHg)		拡張期血圧 (mmHg)
至適血圧	<120	かつ	<80
正常血圧	<130	かつ	<85
正常高値血圧	130~139	または	85~89
軽症高血圧	140~159	または	90~99
中等症高血圧	160~179	または	100~109
重症高血圧	≥180	または	≥110
収縮期高血圧	≥140	かつ	<90

表2 二次性高血圧

1 腎実質性高血圧 慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症、慢性腎盂腎炎、多発性嚢胞腎など
2 腎血管性高血圧 線維筋性異形成、動脈硬化、高安動脈炎など
3 内分泌性高血圧 原発性アルドステロン症、クッシング症候群、褐色細胞腫、甲状腺機能亢進症など
4 血管性高血圧 大動脈縮窄症など
5 薬物誘発性高血圧 糖質コルチコイド、グリチルリチン製剤、漢方薬、エストロゲン製剤、非ステロイド性抗炎症薬、サイクロスポリンなど

- 高血圧
- 喫煙
- 高コレステロール血症
- 糖尿病
- 高齢（男性60歳以上、女性65歳以上）
- 若年発症の心血管病の家族歴

表3 心血管病の危険因子

- 心臓：左室肥大、狭心症・心筋梗塞の既往、心不全
- 脳：脳出血・脳梗塞、一過性脳虚血発作
- 腎臓：蛋白尿、腎障害・腎不全
- 血管：動脈硬化性プラーク、大動脈解離、閉塞性動脈疾患
- 眼底：高血圧性網膜症

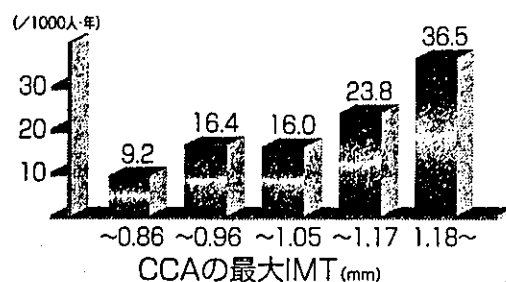
表4 臓器障害・心血管病

ルドステロン症、褐色細胞腫、甲状腺機能亢進症など)、心血管性(高動脈炎、大動脈閉鎖不全症など)などの高血圧をおおまかに除外する。二次性高血圧の場合は、各々の基礎疾患に対する治療が優先される。

次に、高血圧以外の心血管病の危険因子(表3)を有していないかどうか検索する。特に心血管病のリスクとなる糖尿病、高脂血症、脳卒中のリスクとなる心房細動の有無は、心血管病の発症とそれによる死亡を予防することが高血圧治療の最大の目標であることを考えると、当然調べておく必要がある。詳細な問診、所見に加え血液検査、尿検査、心電図、胸部レントゲン写真などにより評価することとなる。

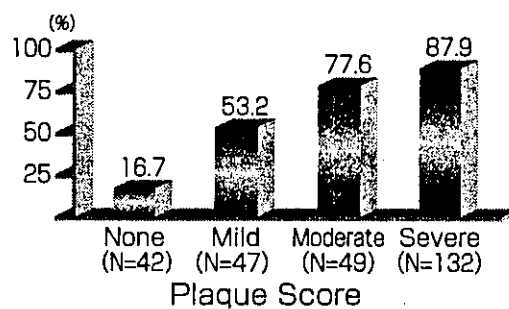
さらに、高血圧治療を開始するにあたっては、個々の患者で既にどの程度高血圧による臓器障害が進行しているかを評価しておくことが望ましい。臓器障害の程度は、心臓、脳、腎臓、血管、眼底と臓器ごとに評価することとなる。(表4)

心筋梗塞や脳卒中の既往を有する患者は、未発症の患者よりイベントを起こす可能性は高いが、心血管イベントを発症していない症例でも、心電図、心臓超音波検査で左室肥大の有無、眼底検査で高血圧性網膜症の有無を評価しておくことが望ましい。



65歳以上の一般住民4,476例を対象として総頸動脈の最大内中膜肥厚度(IMT)による5分割ごとの心筋梗塞、脳卒中の年間発生率を示す。IMTの1SDの増加は他の危険因子と独立して、将来の心筋梗塞、脳卒中の発生を各々27%高めることが示された。

図1 頸動脈内中膜肥厚度の5分値ごとの心血管合併症発生率¹⁾



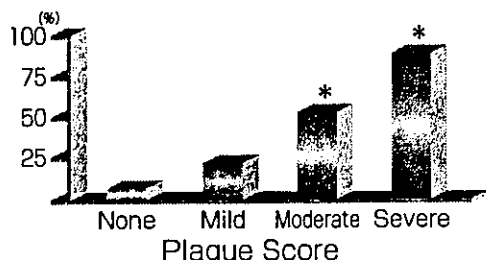
冠動脈造影と頸動脈超音波検査を同時期に施行しえた270症例での検討。頸動脈プラークスコア(PS)別に見た冠動脈狭窄(50%以上)の有病率を示す。

図2 頸動脈重症度別にみた冠動脈病変有病率²⁾

近年では、頸動脈超音波検査により非侵襲的に動脈硬化の程度を評価することが可能であり、欧米での大規模臨床試験により早期頸動脈硬化性変化の存在が、従来の危険因子とは独立して心血管イベントを予測することが報告され注目されている。(図1)¹⁾

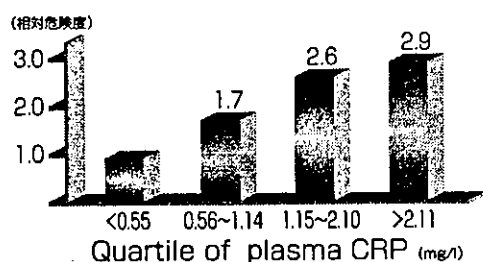
我々の施設でも、頸動脈硬化重症度は、冠動脈造影で見られる冠動脈狭窄(図2)²⁾、経食道心エコー検査で観察される大動脈弓部での複合粥腫病変の存在との関連が強いことを報告している。(図3)^{3,4)}

また、表3で記載した既知の危険因子以外に、炎症機転の心血管イベント発症への関与が明らかになり脚光を浴びている。クラミジア感染などを



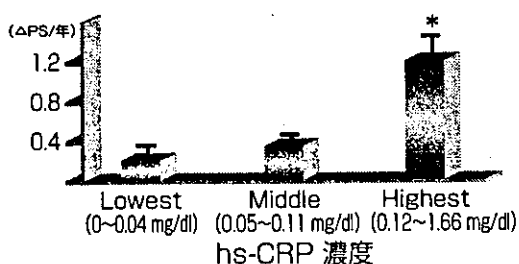
経食道心エコー検査と頸動脈超音波検査を同時期に施行した153例での検討。大動脈弓部に存在する厚さ4mm以上あるいは可動性プラークを有する複合粥腫病変は、大動脈原性脳塞栓症の危険要因とされている。本図は頸動脈プラークスコア (PS) 別に見た大動脈複合粥腫病変有病率を示す。

図3 頸動脈重症度別にみた大動脈複合粥腫病変有病率³⁾



高感度CRP濃度の4分割毎の心筋梗塞発生率を示す。高感度CRP濃度は既知の動脈硬化危険因子とは独立して将来の心筋梗塞、脳卒中の発症を予測しうる。

図4 高感度CRP濃度別にみた心筋梗塞発生率⁵⁾



経年的に頸動脈硬化重症度 (プラークスコア: PS) を観察した179例での検討。観察開始時の高感度CRP濃度が最も高い群は、平均3年間の経年的観察において、他の群より有意に頸動脈病変の進展速度が速い。

図5 高感度CRP濃度別にみた頸動脈硬化重症度の経時的進展⁶⁾

契機とした生体での低レベルの炎症反応の存在が動脈硬化の進展に寄与しているものと推察されている。

Ridkerらが、高感度CRP測定が既知の因子とは

独立して将来の心血管イベントの発症を予測すると報告 (図4) して⁵⁾ 以来、臨床的にも炎症機転の関与がクローズアップされ、各種の血液中炎症マーカー濃度の測定意義が報告されている。

われわれも、経時的な動脈硬化進展の予測には従来の危険因子の存在より高感度CRP測定の方が優れていることを示す結果 (図5) を得ているが⁶⁾、さらに細胞接着因子ICAM-1、炎症性サイトカインIL-6などの関与についても研究を進めている。

Ⅲ 降圧治療のスケジュール

これまで述べてきたように、高血圧症例に対する治療を開始するにあたっては、血圧値、身体所見、血圧以外の危険因子、臓器障害、心血管病の有無を評価することになる。

血圧分類と血圧以外のリスク要因を加味した高血圧患者のリスク層別化 (表5) に基づき、治療計画を立てるように高血圧治療ガイドラインでは勧めている。(図6)

血圧以外の危険因子のなかでは、糖尿病の存在が心血管病の既往を有する場合と同程度に重みづけされている。糖尿病患者では、早期から動脈硬化が進展し、心筋梗塞、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症といった虚血性心血管病の強い危険因子であるからである。

高血圧治療を開始するにあたっては、降圧目標を設定することとなる。高血圧治療ガイドライン、老年者高血圧治療ガイドラインでは若年・中年者、糖尿病患者では130/85mmHg未満、高齢者では、収縮期血圧140~160mmHg以下 (60歳代: 140mmHg以下、70歳代150mmHg以下、80歳代160mmHg以下)、拡張期血圧90mmHg未満を降圧目標としている。

Ⅳ 生活習慣の是正——高血圧治療①

図6に示したごとく、低リスク及び中等リスクの高血圧症患者では、降圧薬治療に先だって生活

「心血管イベント発症予防のための降圧治療の有用性」

血圧以外のリスク要因	軽症高血圧 (140~159/90~99)	中等症高血圧 (160~179/100~109)	重症高血圧 (≥180/≥110)
危険因子なし	低リスク	中等リスク	高リスク
糖尿病以外の危険因子あり	中等リスク	中等リスク	高リスク
糖尿病、臓器障害、心血管病あり	高リスク	高リスク	高リスク

表5 高血圧患者のリスクの層別化

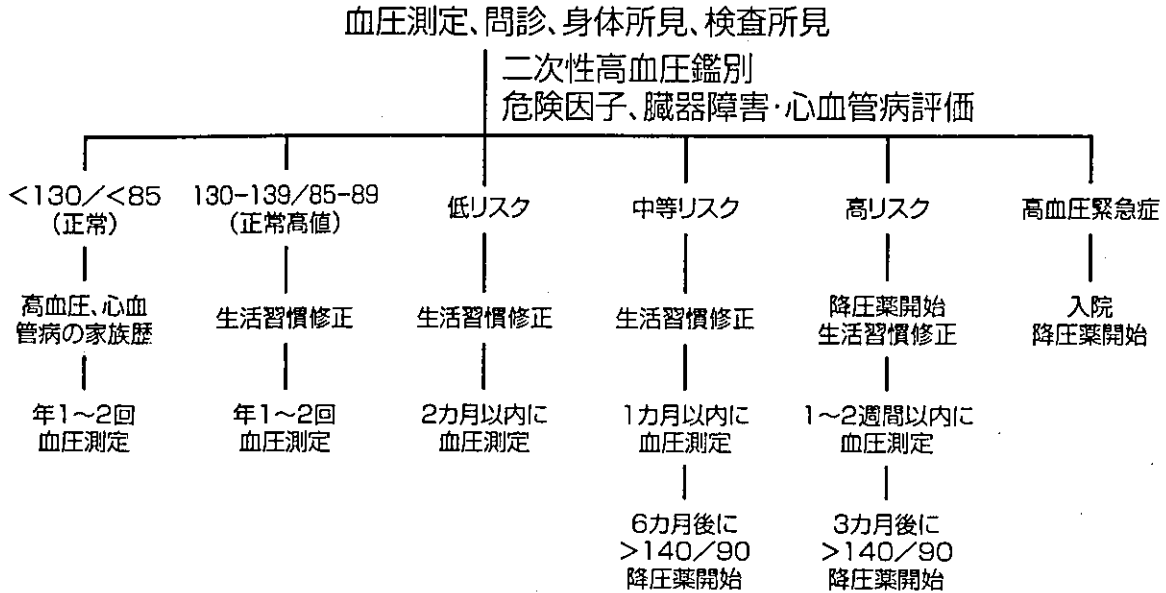


図6 高血圧患者の初診時の治療計画

習慣の修正、改善が推奨されている。

生活習慣の修正項目には、食塩制限7g/日以下（現在平均12~13g/日）、適正体重の維持（標準体重の+20%を越えない）、アルコール制限（男性では日本酒1合/日以下、女性では0.5合/日以下）、コレステロールや飽和脂肪酸の摂取を控える、禁煙、定期的な運動が含まれる。

運動の種類としては、歩行、ランニング、水泳などの等張性運動を1日30分程度行うことが勧められている。喫煙は虚血性心疾患や脳卒中の強力な危険因子であるので、高血圧患者は心血管合併症予防という観点からも禁煙すべきである。

V 降圧薬治療——高血圧治療②

現在、降圧薬としてはCa拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、アンジオテンシンⅡ

受容体拮抗薬（ARB）、利尿薬、β遮断薬、α遮断薬が主に使用されている。

降圧薬治療による心血管イベント発症予防効果は、降圧そのものが重要であると考えられ、降圧薬のクラス固有の特性によるものではないと考えられてきた。

最近発表された米国のALLHAT（Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial）試験でも、利尿薬の心血管イベント予防効果は、Ca拮抗薬、ACE阻害薬と同等に有用であることが示されている。α遮断薬のドキサゾシンは同試験で心血管病の予後改善効果が弱いことが報告され、第一選択薬としては用いられない傾向にある。

わが国では、Ca拮抗薬が汎用されているが、近年優れた降圧効果と心臓、脳、腎臓など臓器保護効果が示唆されているARBの使用頻度が急増している。

実際の薬物療法は、表6に示す各薬剤の積極的な適応と禁忌にしたがって、単剤を少量から開始し、目標血圧値に到達するまで増量（通常量の2倍まで）、その後、他のクラスの降圧薬を低用量で追加併用していく場合が多い。

VI 高齢者における高血圧治療

高齢者高血圧の特徴は、収縮期血圧が上昇し、拡張期血圧はむしろ低下する収縮期高血圧（表1）を呈する場合が多いこと、すでに脳、心臓などの血管に動脈硬化性変化が生じている場合が多いこと、などが挙げられる。動脈硬化の進展に伴う大動脈壁の伸展性低下によるWindkessel機能の低下のため、収縮期血圧の上昇、脈圧の開大が著しくなる。

また、高齢者高血圧では、①血圧の動揺性が著しい、②起立性低血圧を呈する例が増加するといった特徴も見られる。脳をはじめ主要臓器での血流自動調節能も障害され、臓器血流を保つための血圧下限値が高血圧側にシフトしている。これらの特徴は、高齢者高血圧を治療する際に、急激な血圧低下は避け、緩徐な降圧を行うべきであることを示している。

さらに、降圧治療を開始するにあたって、立ちくらみ、めまいといった起立性低血圧を示唆する症状の有無、一過性の脱力や手足のしびれといった脳虚血症状、血管狭窄を示唆する頸動脈雑音の聴取の有無についても調べておく必要がある。

しかし、高齢者においても高血圧に対する治療は心血管イベントの予防という観点では重要で、臨床大規模試験において降圧治療の有用性は証明されている。さらに、最近発表されたSCOPE試験では、70歳以上の軽症～中等症高血圧症例におけるARBのカンデサルタンの投与が、非致死性脳卒中の発症を抑制したこと、軽度認知機能低下症例における認知機能の低下を防いだことが報告され、注目されている。

VII 臓器障害、他疾患を合併する高血圧の治療

1 脳血管障害

脳卒中発症急性期には、血圧は高値を示す場合が多いが、くも膜下出血の症例を除き、この時期には原則として降圧しない。脳卒中急性期には脳血流自動調節能が障害され、わずかな血圧の低下によっても脳血流が低下することが懸念されるからである。しかし、発症1カ月以上を経過した慢性期においては、高血圧を呈している症例には降圧治療を開始することとなる。

脳卒中には各種病型（表7）が存在するが、なかでもアテローム硬化を基盤として発症してくるアテローム血栓性脳梗塞では、しばしば内頸動脈をはじめ脳灌流主要動脈に狭窄・閉塞性病変を有している場合が多く、そのような症例では急激な降圧が脳虚血を引き起こす可能性があるため、慎重に2～3カ月かけて目標降圧レベルである140/90mmHg未満に降圧する。⁷⁾

使用薬物は、脳循環動態への影響（表7）を考慮して選択することとなるが、Ca拮抗薬、ARB、ACE阻害薬が頻用されている。

脳卒中二次予防におけるACE阻害薬ペリンドプリルと利尿薬インダパマイドによる降圧治療の有用性がPROGRESS試験⁸⁾で証明され、脳血管障害患者の再発予防に際し、降圧治療は抗血小板療法、抗凝固療法と並んで最も有用な治療手段と考えられる。

2 心疾患

心臓は、高血圧性臓器障害の重要な標的臓器の一つである。

心筋梗塞、狭心症といった虚血性心疾患を合併している場合には、長時間作用型Ca拮抗薬、内因性交感神経刺激作用のないβ遮断薬が第一選択薬となる。

心血管イベント発症予防のための降圧治療の有用性

種類	適用	留意点
利尿薬	△-○	脱水、脂質、糖代謝悪化に注意
β遮断薬	○	内因性交感神経刺激作用を有するものは脳血流を増加
Ca拮抗薬	○-◎	脳血流増加（夜間の過降圧に注意）
ACE阻害薬	◎	脳血流自動調節能改善作用
ARB（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬）	◎	脳血流自動調節能改善作用
α遮断薬	○-◎	脳血流自動調節能改善作用（起立性低血圧に注意）

表6 各種降圧薬の特徴、適用

- A 無症候性脳血管障害
- B 局所性脳機能障害
 - 一過性脳虚血発作
 - 脳卒中
 - 脳梗塞
 - 脳出血
 - くも膜下出血
 - 脳動静脈奇形に伴う出血
- C 血管性痴呆
- D 高血圧性脳症

表7 脳血管障害の臨床病型

また、心不全を合併した高血圧症例に対しては、大規模臨床試験で心不全の予後改善効果が示されているACE阻害薬、ARB、うっ血、浮腫の予防のために利尿薬が用いられている。

さらに、心肥大を合併している高血圧症例では、ACE、ARBをはじめ持続的かつ十分な降圧が可能な薬剤が用いられている。

3 腎疾患

腎臓は、高血圧性臓器障害の標的臓器であるばかりか、各種の腎疾患が高血圧症の原因ともなり、高血圧と腎臓との関係は緊密である。

腎不全をきたす腎疾患としては、糖尿病性腎症、慢性糸球体性腎炎が多い。

しかし、基礎疾患の種類にかかわらず、高血圧は腎障害進展を促す重要な危険因子であるため、血圧コントロールは厳格に行う必要がある。

降圧目標は130/85mmHg未満、可能なら125/75mmHg未満にする。使用する降圧薬は、腎保護効果の報告されているACE阻害薬やARBが好んで用いられるが、血清クレアチニンが3.0mg/dl以上の症例では、これらの薬剤の使用を避ける。Ca拮抗薬や利尿薬も頻用される。

4 糖尿病

高血圧症は、生活習慣病の一つであり、他の生活習慣病である糖尿病、高脂血症、痛風、肥満といった疾患と合併していることが多い。これらは

いずれも心血管病の危険因子となりうるが、なかでも糖尿病は他の危険因子より一段強い影響力のある危険因子である。

糖尿病を有している症例で厳格な血糖コントロールが重要なのはいうまでもないが、心血管イベントを予防するうえで血糖コントロールと同等、もしくはそれ以上に重要なのが高血圧に対する治療であることが、臨床疫学研究で示されている。HOT試験では、拡張期血圧90mmHg未満、85mmHg未満、80mmHg未満に振り分けた3群間で、心血管イベントの発症率に差がなかったが、糖尿病例に限って解析すると80mmHg未満にコントロールされた例でイベントの発症率が有意に少なく⁹⁾、糖尿病例での目標血圧値は130/85mmHg未満とされる。

糖尿病合併高血圧症例に対する薬物療法では、糖代謝、脂質代謝への影響、腎保護作用などを加味して、ACE阻害薬、ARB、Ca拮抗薬が第一選択薬として推奨されている。

おわりに

以上、心血管病発症予防という観点を中心に、降圧治療の現況についてまとめてみた。

同じレベルの高血圧症でも、合併している危険因子、臓器障害の程度により将来の心血管イベント発症の危険性は随分異なっており、降圧治療を開始するにあたっては、患者の血圧値のみでなく、

そのような背景要因を把握しておくことが重要である。

本稿を閉じるにあたり、心電図、超音波検査、血液・尿検査に加えて、合併する危険因子や臓器障害を見逃さないための問診、身体的診察が、極めて重要であることを付け加えておきたい。

Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762

参考文献

- 1) O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al., on behalf of the CHS Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
- 2) Sakaguchi M, Kitagawa K, Nagai Y, et al., Equivalence of plaque score and intima-media thickness of carotid ultrasonography for predicting severe coronary artery lesion. *Ultrasound Med Biol* 2003;29 : 367-371.
- 3) Shimizu Y, Kitagawa K, Nagai Y, et al., carotid atherosclerosis as a risk factor for complex aortic lesions in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Circulation Journal*, in press, 2003
- 4) 北川一夫、松本昌泰、堀正二「動脈硬化性頸動脈病変の内科的治療戦略」『脈管学』2002; 42 : 797-802
- 5) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al., Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
- 6) Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, et al., C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 2001;104 : 63-67.
- 7) 北川一夫、松本昌泰、堀正二「合併症を伴う高血圧——個別診療の実例」『脳血管障害』*Medicina* 2000 : 37 : 418-421.
- 8) PROGRESS Collaboration group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.
- 9) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al., Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension

フリーラジカルと脳障害

フリーラジカルスカベンジャーによる脳梗塞急性期の治療

エダラボンの臨床的意義と 臨床病型別治療戦略

きたがわかず お 大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学 (〒565-0871 吹田市山田丘 2-2)
北川一夫 E-mail: kitagawa@medone.med.osaka-u.ac.jp

SUMMARY

脳梗塞急性期の脳保護薬であるエダラボンの効果発現には、脳梗塞各病型におけるフリーラジカルの関与の様式が異なることを念頭におく必要がある。心原性脳塞栓症は、もっとも実験的な虚血モデルに近い病態であり、とくに閉塞血管の再開通に際して大量のフリーラジカルが産生され組織障害を助長する。アテローム血栓性脳梗塞では、その発症機序によってフリーラジカルの関与は異なるが、血栓性メカニズムでは虚血ペナンプラ領域での微小循環障害、神経細胞障害に強く関与していると想定される。ラクナ梗塞では、心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞に比べ産生されるラジカル量は少ないと考えられるが、その発症部位が大部分脳白質であることから、白質構成成分であるオリゴデンドロサイト、軸索の虚血性障害の一因としてフリーラジカルが注目されている。このようにフリーラジカルは、脳梗塞各病型において病態生理に関与していると考えられ、そのことが各種の作用機序を有する薬剤に先んじて臨床応用可能な脳保護薬として登場した原因と考えられる。

KEY WORDS

エダラボン
心原性脳塞栓症
アテローム血栓性脳梗塞
ラクナ梗塞
白質障害

はじめに

脳梗塞急性期治療薬としてフリーラジカルスカベンジャーのエダラボンが臨床現場に登場して以来、すでに2年が経過し広く臨床で使用されている。本薬剤の適応は脳梗塞であるが、脳梗塞には異なった発症機序によって発生する各種の病型が存在する。エダラボンによる治療効果を期待する上では、脳梗塞各病型毎にフリーラジカルがどのように病態に関わっているのか、を念頭におく必要がある。本稿では、これまで得られた基礎実験データ、実際の脳梗塞患者での脳循環病態生理を考慮にいれて、各病型別にフリーラジカルスカベンジャーをはじめとした脳保護薬開発の今後の展望について概説する。

I. 脳保護薬開発の経緯

虚血性脳障害の発生を規定する因子は、虚血の重度と持続時間であるが、脳組織サイドから見た場合、脳固有の神経細胞の虚血に対する選択的脆弱性と脳を灌流する微小循環の障害という二つの側面が存在する。虚血脳障害の分子メカニズムの研究もこの二つの側面から進められてきているが、これまで臨床応用にまで至っているのは後者の微小循環障害の改善、あるいは血管内血栓進展の抑制を目的としたものが大部分であ

った。抗トロンピン薬のアルガトロバンや抗血小板薬のオザグレルは現在わが国で認可されている脳梗塞急性期治療薬であるが、これらの作用機構は主として循環障害の改善を目的としその有効性が確認されている。一方、虚血性神経細胞障害の分子機構もこの20年余りで随分明らかとなってきた。その概要を図1¹⁾にまとめているが、主因として興奮性シナプス伝達物質であるグルタミン酸、虚血および虚血再灌流時に発生するフリーラジカル、細胞死に共通の機構であるアポトーシスの関与が明らかにされている。このような分子機構に基づいて脳保護、とくに神経細胞保護を目指した薬剤の開発が盛んに行われてきた。しかしグルタミン酸による細胞毒性を抑制するようなグルタミン酸拮抗薬は、ラットや砂ネズミといったげっ歯類脳虚血モデルでは有効性を示すのに対して、臨床試験では無効または有害との結果が得られ、脳保護薬開発を目指した研究者たちを随分がっかりさせた²⁾。動物モデルでの結果とヒト臨床試験での成績が解離する大きな要因としては、ヒト脳卒中症例では各種の脳梗塞病型

が存在し、閉塞した血管が再開通したかどうか、再開通したとしたらその時期はいつか、など病態進展に極めて重要な事項を正確に評価するのが困難であるのに対して、動物実験モデルでは虚血時間、閉塞血管などは均一にコントロールした状況下で評価されている点、動物脳では灰白質が白質に比べて圧倒的に大きな部分を占めるのに対して、ヒト脳では白質の占める割合が大きく神経細胞自身だけを防御するための作用機構では、ヒト脳白質での虚血障害を軽減できない可能性がある点³⁾、などが考えられる⁴⁾。フリーラジカルの関与は、1970年代後半から虚血脳でフリーラジカル産生が示唆されて以来、その研究は地道に進められてきたが⁵⁾、各種のグルタミン酸拮抗薬が臨床試験で有効性が得られなかったのに対して、フリーラジカルスカベンジャーのエダラボン、エブセレン、ニカラベンなどはいずれも有効性を示し注目を浴びている⁶⁾。臓器の虚血障害に際してフリーラジカルが関与するのは脳にかぎらず心臓、腸管など他臓器でも同様であるが、脳においていち早く臨床応用が可能となったのは

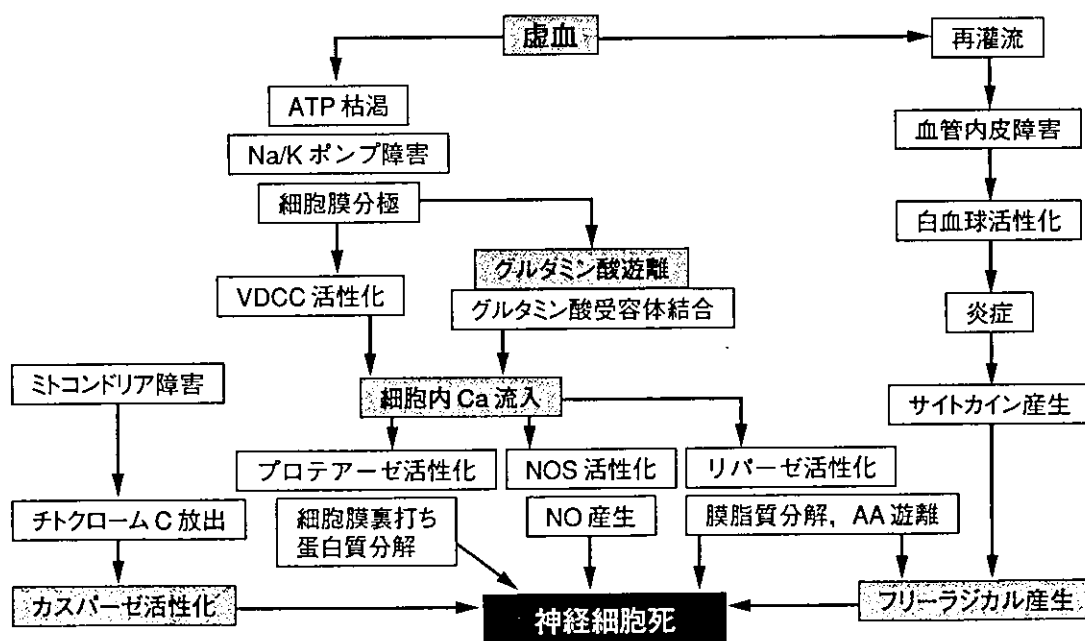


図1 虚血性神経細胞死の分子メカニズム

虚血性神経細胞障害には、グルタミン酸の遊離、受容体活性化を介した細胞内Ca流入、とくに再灌流時にミトコンドリア障害、アラキドン酸代謝カスケード亢進、白血球活性化により発生するフリーラジカル、ミトコンドリア膜透過性変化に起因するカスパーゼ活性化を含むアポトーシス機構の三つが主因と考えられる。VDCC：電位依存性カルシウムチャンネル、NO：一酸化窒素、NOS：一酸化窒素合成酵素、AA：アラキドン酸

脳組織が虚血再灌流に際して容易にフリーラジカルを産生しやすいか、または脳組織がフリーラジカルによる酸化障害を受けやすいかのどちらかが原因と考えられる。アポトーシスの関与については、虚血侵襲を受けた神経細胞でアポトーシスを促進するような遺伝子発現が生じ、アポトーシスを抑制するような薬剤の脳室内投与、アポトーシス抑制遺伝子を過剰発現させたトランスジェニックマウスなどで神経細胞死が軽減されることから、将来の臨床応用が期待されている⁷⁾。

II. 脳梗塞各病型別にみたフリーラジカルの関与

脳梗塞には、脳へ灌流する主要動脈（内頸動脈，中大脳動脈など）のアテローム硬化を基盤として発症するアテローム血栓性脳梗塞，心腔内より血栓が飛来して脳動脈を閉塞する心原性脳塞栓症，穿通枝動脈の細動脈硬化により同血管が閉塞して小さい梗塞を生ずるラクナ梗塞の3病型が存在する⁸⁾。さらに発症メカニ

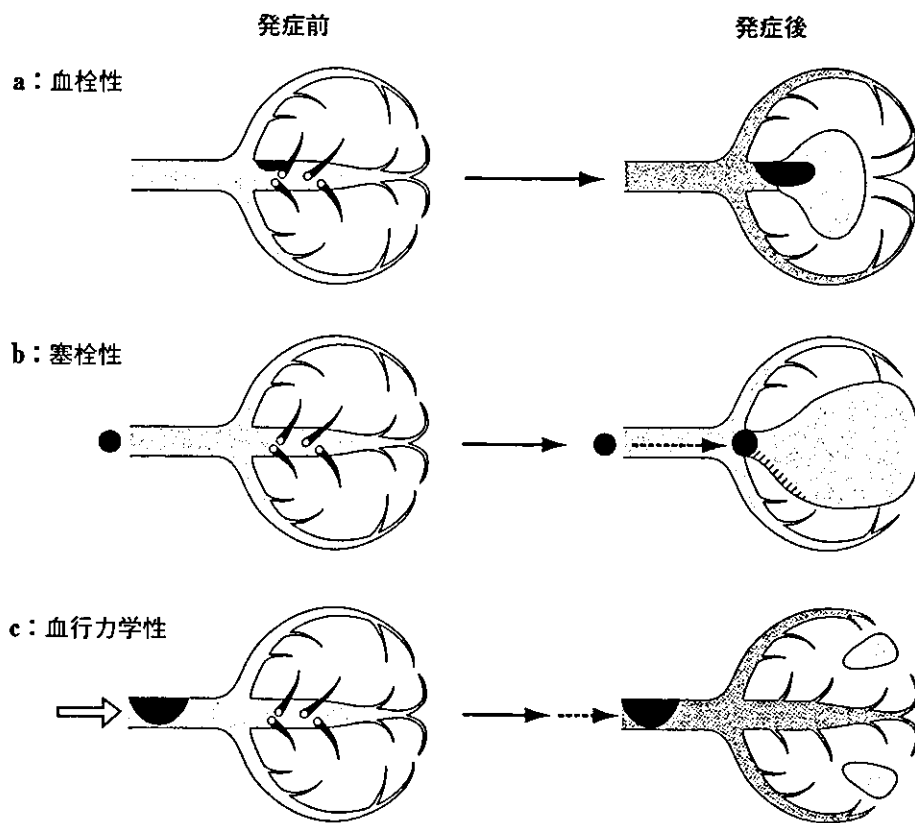


図2 脳梗塞発症の血栓性，塞栓性，血行力学性メカニズムのシエーマ

脳へ流入した動脈（例：内頸動脈）が主幹動脈（例：中大脳動脈）に分かれ、穿通枝動脈を分岐したのち脳表面を灌流し脳軟膜動脈吻合を介して、他の主幹動脈（例：前大脳動脈）の灌流領域と交わっている様子を示す。

a：血栓性メカニズム。主幹動脈に発症前から存在するアテローム硬化病変が粥腫破裂，粥腫内出血を契機として拡大進展し，狭窄，閉塞をきたす。脳表面は脳軟膜動脈吻合を介した側副血行路が発達している場合が多く，主幹動脈起始部が閉塞してもその灌流領域の大脳皮質は梗塞から免れる事が多い。

b：塞栓性メカニズム。主幹動脈より近位部に塞栓源（●）が存在し，それが剥がれて流れ，主幹動脈を栓塞する。脳組織はいきなり重度の虚血に曝されることになり，早期の血流再開通がない限り，主幹動脈の支配領域全域に及ぶ広範な梗塞を呈することとなる。

c：血行力学性メカニズム。発症前から脳へ灌流する主幹動脈に狭窄性病変が存在し，普段は高い脳灌流圧により脳血流は保たれているが，血圧低下，心拍出量低下などを契機として，脳灌流圧のもっとも低下する境界域に梗塞を発生する。

ズムには、塞栓子が飛来する塞栓性、アテローム硬化部位での血栓進展、血管閉塞によりその末梢領域が虚血に曝される血栓性、もともと脳主幹動脈に閉塞性病変が存在するところへ脳灌流圧が低下し境界領域に分水嶺梗塞を生ずる血行力学性、の3つのメカニズムが存在する。心原性脳塞栓症は塞栓性、ラクナ梗塞は血栓性メカニズムで大部分発症すると考えられるが、アテローム血栓性脳梗塞では塞栓性、血栓性、血行力学性の3つのメカニズムによって発症しうる(図2)。

1. 心原性脳塞栓症

脳虚血の病態生理の研究にはこれまで主としてラットやマウスといったげっ歯類での中大脳動脈閉塞または閉塞後再灌流のモデルが用いられてきているが、これらのモデルは病態生理的にはヒトでの心原性脳塞栓症に近いと考えられる。血管閉塞の様式はヒトでは血栓の飛来、実験モデルでは人工的な血管クリップ、焼灼、血管内栓子による閉塞といった違いがあるが、元来健常な脳主幹動脈がいきなり閉塞し重度の虚血を引き起こししばしば再開通(ヒトでは自然再開通、または血栓溶解療法による再開通、動物モデルではクリップ解放、血管内栓子の引き抜き)するといった点は類

似している。脳虚血モデルにおいてフリーラジカルの産生が、極微弱発光法(Chemiluminescence)、電子スピン共鳴法(ESR)といった方法で直接的に証明されたのは、心原性脳塞栓症に近い病態モデルにおいてであり(図3⁹⁾、図4¹⁰⁾、理論的にはフリーラジカルの産生がもっともあきらかであり、そのスカベンジャーの脳保護効果が期待できる臨床病型である。脳虚血再灌流後のフリーラジカル発生ピークは再灌流直後であり脳保護、とくに神経細胞保護という観点からはこの時期の酸化ストレスを軽減することは肝要である。今日脳梗塞急性期治療の主役である血栓溶解療法は本病型においてももっとも予後改善効果が期待されているが、閉塞血管を再開通させた場合には、まさに虚血再灌流状態が起こっておりそのような治療に先んじてフリーラジカルスカベンジャーを投与しておくことは理にかなっている。しかしそのような急性期治療にも関わらず一旦脳梗塞病変が発症した場合には、その数日後に血管内皮細胞障害の進展などにより脳浮腫が発生してくる。重症な脳梗塞患者で生命予後を規定する要因として脳浮腫の重症度があげられる。流血中から脳梗塞病巣へ集積する白血球は、フリーラジカルの主要な産生源であり、フリーラジカル産生を抑制すること

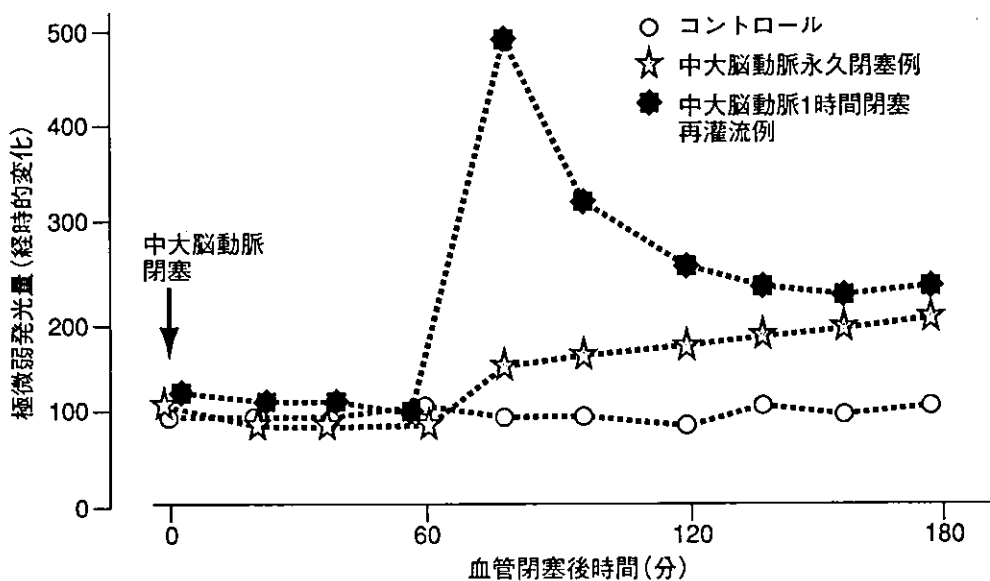


図3 ラット中大脳動脈閉塞モデルにおけるフリーラジカル産生⁹⁾

ラット中大脳動脈閉塞または再開通モデルで、脳表面から発生する極微弱発光量を経時的に測定した成績である。中大脳動脈永久モデルでも虚血1時間以後発光量の増加が認められるが、血管閉塞後再灌流した例では再灌流直後に爆発的な発光量の増加が観察される。