

たして将来の脳梗塞発症のリスクをどの程度増大させるのかが明らかでないかぎり、その積極的治療は正当化できない。

脳卒中危険因子としての 無症候性脳梗塞

Kobayashiら⁹⁾は脳ドックを受診した健常人(平均57歳)を対象として、無症候性脳梗塞を有する99例と有さない779例を1~7年間フォローした結果、無症候性脳梗塞を有する例では年間2.79%の頻度で脳卒中が発症し、有さない群の0.21%に比し圧倒的に高頻度であることを示した。またhospital-basedの研究ではあるが、CTでラクナ梗塞を認めた267例(有症候例124例、無症候性脳梗塞例143例)を6年間経過観察した結果では、有症候例での再発率は年間2.53%、無症候性脳梗塞からの脳卒中発症率は年間1.73%であったと報告している¹⁸⁾。秋田県雄和町の一般住民400例(平均年齢55歳)を対象として、CTで無症候性脳梗塞を有した38例と有さない362例を13年間の長期にわたり観察した研究では、無症候性脳梗塞を有する例は年間1.87%、有さない例は年間0.85%の脳卒中発症率であった¹⁹⁾。以上の本邦での結果から、無症候性脳梗塞を有する例からの脳卒中発症率は、有さない例に比し遙かに高く(3~10倍)、脳梗塞の再発率よりすこし下回る程度と考えられる。また、縦断的コホート研究であるRotterdam Studyでは、無症候性脳梗塞が脳卒中のみならず認知機能障害の危険因子ともなることが証明されている²⁰⁾²¹⁾。したがって、無症候性脳梗塞例を上述のようにその臨床病型に応じて適切に管理することは、将来の脳梗塞発症を予防する上でも重要なことと思われる。

おわりに

無症候性脳梗塞はそれ自体が症候性脳梗塞の危険因子と想定されるが、その診療にあたっては症候性脳梗塞の臨床病型や病態に精通した専門医による評価が欠かせないものと思われる。一方、無症候性頸動脈狭窄や未破裂脳動脈瘤も高頻度に見出され、脳卒中発症の高リスク群であることが判明しているが²²⁾²³⁾、これらの病態を合併した高血圧例での降圧療法の意義は確定し

ておらず、降圧に先立ち外科的治療の適応の有無を評価しておくことが重要である²²⁾²³⁾。

なお、無症候性脳血管障害例では病態や治療に対する患者の不安も大きく、十分なインフォームドコンセントがきわめて重要である²³⁾。十分な病態診断抜きに安易に診断し薬物療法を開始することは、かえって病人をつくることにもなりかねないことを肝に銘ずるべきであろう。

文 献

- 1) 澤田 徹. 無症候性脳血管障害とは—その定義と診断基準—. 日内会誌 1997; 86: 725-32.
- 2) Naka H, Nomura E, Wakabayashi S, et al. Frequency of asymptomatic microbleeds on T2*-weighted MR images of patients with recurrent stroke: association with combination of stroke subtypes and leukoaraiosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 714-9.
- 3) Kinoshita T, Okudera T, Tamura H, et al. Assessment of lacunar hemorrhage associated with hypertensive stroke by echo-planar gradient-echo T2*-weighted MRI. *Stroke* 2000; 36: 1646-50.
- 4) Leary MC, Saver JL. Annual incidence of first silent stroke in the United States: A preliminary estimates. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 280-5.
- 5) 松本昌泰, 柳原武彦. 無症候性脳梗塞の治療法. *臨床科学* 1998; 34: 688-91.
- 6) 松本昌泰, 堀 正二. 変貌する脳卒中. In: 小林祥泰, 島田和幸, 松本昌泰・編. 東京: メディカルレビュー社; 1998. pp. 121-32.
- 7) 松本昌泰, 柳原武彦. 無症候性脳血管障害—虚血性病変を中心として—. *老化と疾患* 1995; 8: 257-61.
- 8) The Amaurosis Fugax Study Group. Current management of amaurosis fugax. *Stroke* 1990; 21: 201-8.
- 9) Kobayashi S, Okada K, Koide H, et al. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke* 1997; 28: 1932-9.
- 10) Kidwell CS, Alger JR, Salle FS, et al. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 1999; 30: 1174-80.
- 11) Hougaku H, Matsumoto M, Handa N, et al. Asymp-

- omatic carotid lesions and silent cerebral infarction. *Stroke* 1994 ; 25 : 566-70.
- 12) Longstreth WT, Bernicke C, Manolio TA, et al. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3,660 elderly people : the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 1998 ; 55 : 1217-25.
- 13) Mitchell P, Wang JJ, Li W, et al. Prevalence of asymptomatic retinal emboli in an Australian urban community. *Stroke* 1997 ; 28 : 63-6.
- 14) Klein R, Klein BE, Jensen SC, et al. Retinal emboli and stroke : the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1999 ; 117 : 1063-8.
- 15) Caplan LR, Hennerici M. Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol* 1998 ; 55 : 1475-82.
- 16) 松本昌泰, 堀 正二. 早朝の心血管イベント3)脳血管障害. *血圧* 2001 ; 8 : 133-9.
- 17) 梅村 淳, 山田和雄. 外科的治療法の現状と未来. *Pharma Medica* 2001 ; 19(8) : 83-9.
- 18) 延原幸嗣, 西丸雄也. 無症候性脳梗塞の長期予後. *脳卒中* 1996 ; 18 : 302-9.
- 19) 鈴木一夫. 無症候性脳血管障害の長期予後—症候性になるか. *脳と循環* 1997 ; 2 : 57-60.
- 20) Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, et al. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population : the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003 ; 34 : 1126-9.
- 21) Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 1215-22.
- 22) 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, ほか, 脳卒中合同ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン 2004. 東京 : 協和企画発行 ; 2004.
- 23) 脳ドックの新ガイドライン作成委員会. 日本脳ドック学会. 脳ドックのガイドライン 2003. 2003.

* * *

シンポジウム

1. 急性期脳血管障害の治療戦略 —Brain Attack時代のプロローグ— 司会者のことば

司会 小林 祥泰

司会 松本 昌泰

Brain Attack時代開幕に向けて、求められている診断技術向上、ガイドラインの周知、急性期治療の現状分析と血栓溶解療法に関する知識を分かりやすく解説し、さらに再生医療の進歩も知って頂きたいというのがこのシンポジウムです。橋本先生の「急性期脳血管障害の診断の進歩」では米国のBrain Attackキャンペーンから救急での臨床診断、画像診断の進歩そして血管病変や脳塞栓の原因などについて実践的かつビジュアルな講演がなされ脳卒中救急医療の第一線を理解していただけたと思います。「急性期脳血管障害の治療ガイドライン」作成に尽力された永山先生はEBM (evidence based medicine) に基づいたガイドラインの必要性、本法独自のガイドラインの策定経緯、その概要と使い方、今後の改訂の必要性について解説して貰いました。岡田先生には日本脳卒中協会で私共が運営しているJSSRSのデータバンク 2003 で集積された約15,000例のデータから、脳梗塞における保険適応

治療の現状と評価を中心に解説して貰いました。実態把握だけでなく、今後のガイドラインの検証に役立つ可能性が示唆されました。峰松先生の「超急性期血栓溶解療法のEBMと我が国の現状」ではJMUSICによる調査結果を中心に動注血栓溶解療法の現状、日本における過去のt-PA (tissue plasminogen activator) 臨床治験の結果や現在進行中の動注血栓溶解療法のMELT study等について解説して貰い、t-PA認可に対する心構えも述べて貰いました。北川先生には「急性期脳血管障害治療の近未来的展望」として、虚血性脳損傷の分子メカニズムと虚血耐性現象、内因性神経幹細胞の活性化と細胞移植の基礎的研究成果を基に夢の治療、再生医療を分かりやすくまとめて貰いました。1年以内にt-PAが認可される可能性のあるこの時期にBrain Attack時代に向けたシンポジウムが企画されたことは大変有意義であり、先見の明のある溝口会頭のご配慮に深謝致します。

こばやし しょうたい：島根大学神経・血液・膠原病内科

まつもと まさやす：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

シンポジウム

1. 急性期脳血管障害の治療戦略 —Brain Attack時代のプロローグ— 5) 急性期脳血管障害治療の近未来的展望

北川 一夫 堀 正二 松本 昌泰

Key words : 虚血性神経細胞死, 虚血耐性, 神経幹細胞, 神経細胞新生

はじめに

脳卒中の急性期治療の向上を考える上では、虚血性脳損傷の分子メカニズムを熟知することが肝要である。脳とくに神経細胞は虚血侵襲に脆弱な細胞であるが、その神経細胞の選択的脆弱性の分子メカニズムも明らかにされつつある¹⁾。さらに脳神経細胞は、虚血侵襲に対して様々な細胞応答、遺伝子発現を行っており、そのような応答現象が虚血侵襲に対する脳保護として結実したのが虚血耐性現象であろう^{2,3)}。虚血性脳損傷の分子メカニズムや虚血耐性現象を解明することは新規な脳保護療法の開発につながる事が期待される。危険因子の管理による発症予防、専門医による急性期治療にも関わらず神経後遺症を残した場合、神経機能回復を計ることが重要となってくる。近年の成熟脳における神経幹細胞、神経細胞新生に関する知見の集積、多分化能を有した神経幹細胞、胚性幹細胞、骨髄細胞を用いた細胞移植手法の進歩は、神経後遺症を克服するための手段の開発に大きく貢献することが期待される。本稿では、急性期脳血管障害の近未来的展望として、虚血性脳損傷の

分子メカニズムの解明とそれに基づく新規な脳保護療法、一旦損傷を被った脳組織に起因する神経後遺症を回復させるため内因性神経幹細胞の活性化または細胞移植による神経細胞再生手段の開発、の2点に焦点をしばり解説することとする。

1. 虚血性脳損傷の分子メカニズムと虚血耐性現象—脳保護手段の開発を目指して—

脳を灌流する動脈が閉塞した場合、血管の灌流領域での脳梗塞の発生は、虚血の重度と時間に規定されている。灌流領域の中心部は、短期間のうちに梗塞になってしまうが、その周辺の脳組織には残存血流が存在し機能が停止しているが組織自身は生存しているペナンプラと呼ばれる領域が存在している(図1)。このペナンプラが時間を経て脳梗塞に移行するには、微小循環障害という血流の観点と脳細胞特に神経細胞の虚血に対する選択的脆弱性という二つの要因の関与が想定されている。血管閉塞そのものを解除しようとする血栓溶解薬、血栓の進展による微小循環障害の改善効果が期待される抗トロンビン薬、抗トロンボキサン合成酵素阻害薬が抗血栓療法として臨床応用されている。しかし脳虚血後の微小循環障害の進展に寄与が大きい

きたがわ かずお, ほり まさつぐ: 大阪大学大学院
病態情報内科学
まつもと まさやす: 広島大学大学院脳神経内科学

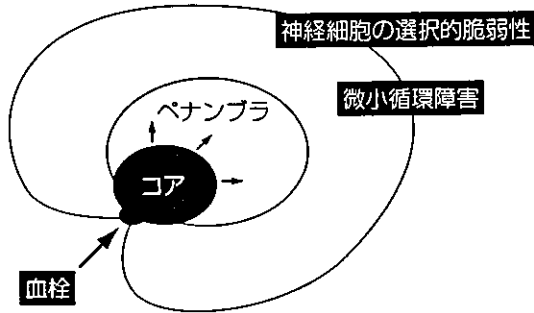


図1. 虚血性脳障害の規定因子

血管閉塞が発生すると重度の虚血が加わる虚血中心部（コア）とその周辺に虚血には曝されているが組織はまだ生存しているペナンプラと呼ばれる領域が存在する。脳梗塞の進展には虚血の重度と時間が重要であるが、ペナンプラでは微小循環障害、神経細胞の選択的脆弱性が相互に関連して梗塞へ進展すると考えられ、如何にしてペナンプラが梗塞に陥ることから防御するかが脳梗塞急性期治療の要点である。

と考えられる白血球の粘着、凝集に対する治療手段の開発は進んでいない。白血球の血管内皮への粘着、凝集にはP-セレクチン、ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) などの接着因子が関与しており、動物実験ではこれらの接着因子の抑制による脳保護効果が報告 (図2) されているが、ICAM-1 に対するモノクローナル抗体を用いた臨床試験では無効なばかりか却って有害との結果が報告されている³⁾。微小循環改善という観点からは安全で効果的な抗白血球療法の開発が期待される。

神経細胞の選択的脆弱性を規定する主要な因子として、グルタミン酸受容体などを介して細胞内へ流入する過剰のカルシウムイオン、虚血再灌流時に爆発的に産生するフリーラジカル、細胞死の共通機構としてのカスパーゼ活性化を中心としたアポトーシス機構、が想定されている (図3)⁴⁾。この中でフリーラジカル捕捉薬として開発されたエダラボンが脳保護薬として臨床応用されている。しかしこれまでグルタミン酸受容体拮抗薬、Ca (カルシウム) 拮抗薬をはじめとして脳保護薬の開発は動物実験で良好な成

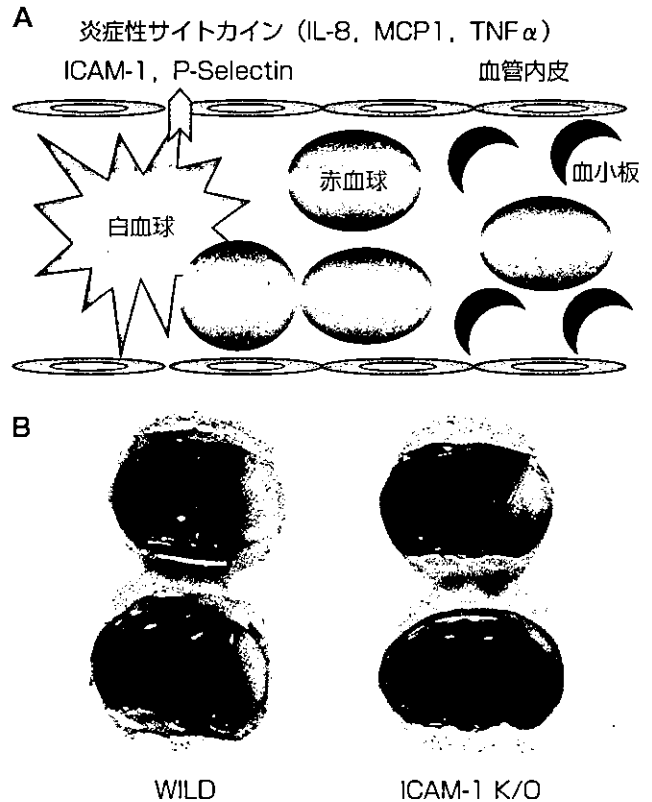


図2. 脳微小循環のシエマ (A) とICAM-1 欠損マウスでみられる脳梗塞縮小効果 (B)

(A) 脳虚血時に発生する微小循環障害には脳血管内皮細胞と血管内に存在する赤血球、血小板、白血球が関与している。白血球は血管内皮に発現する細胞間接着因子 (ICAM-1) やP-セレクチンとの間に粘着、凝集を引き起こし微小循環を障害するものと考えられる。

(B) 野生型マウス (Wild) とICAM-1 欠損マウス (ICAM-1 K/O) の中大脳動脈閉塞2日後の脳梗塞サイズを示す。ICAM-1 欠損マウスでは、中大脳動脈灌流領域周辺部において脳梗塞サイズが縮小している。

績を示しながらも臨床試験では効果がなかったものが多かった³⁾。そこで脳保護療法の開発には動物実験で研究者、モデルにかかわらず一貫して脳保護効果が観察される実験系を使用することが望ましいと考えられる。そのような条件を満たすものとして、脳温度の低下と非致死的な虚血負荷による虚血耐性現象が挙げられる。脳温度もしくは体温の低下による脳保護効果のメカニズムは、脳代謝低下、フリーラジカル産生

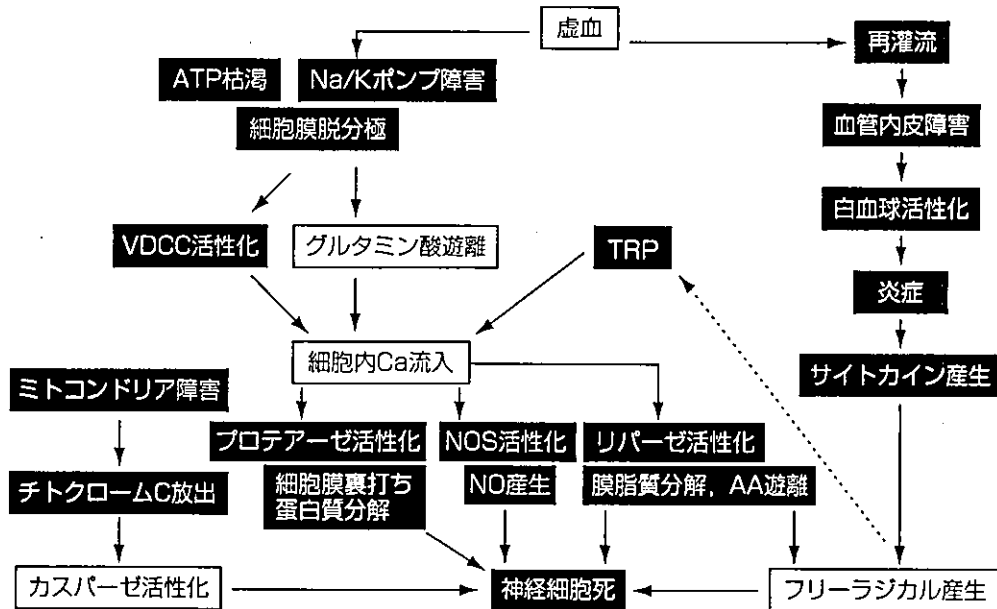


図3. 虚血性神経細胞死の分子機構

虚血侵襲後、神経細胞が死滅する過程において、細胞内へのカルシウムイオンの過剰流入、フリーラジカルの産生、アポトーシスの3つの機構が相互に関連しながら作用し、神経細胞は非可逆的な障害を受けると想定される。VDCC：電位依存性カルシウムチャンネル、NOS：一酸化窒素合成酵素、NO：一酸化窒素、TRP：Transient Receptor Potential

低下、グルタミン酸遊離減少などの要因の総合的な作用と考えられるが、心停止後の脳保護に有効である事がすでに臨床的に報告されている⁵⁾。しかし脳卒中症例においては、体温低下に伴う血圧・脳灌流圧の低下、易感染性、血液凝固能の低下など克服すべき点が多く残されている。一方、虚血侵襲に対する細胞適応現象としての虚血耐性現象は、あらかじめ非致命的ではあるが細胞にとってはストレスとなる虚血侵襲を加えておくとその後に加わる本来致命的な虚血侵襲に対して抵抗性を獲得する現象である(図4)。各種の脳虚血モデルで虚血耐性現象の存在は確認され、ヒト臨床例でもあらかじめ一過性脳虚血発作を伴った脳梗塞例では、伴わなかった例に比べ脳梗塞容積が小さく機能予後も良好であることが報告されている⁶⁾。虚血耐性の分子メカニズムとして脳細胞、とくに神経細胞の遺伝子発現を伴った細胞応答機構が注目されている。熱ショック蛋白質をはじめとした各種のス

トレス蛋白質の発現、アポトーシス抑制遺伝子 BCL-2 や Akt キナーゼの関与などが報告されてきた。われわれは神経細胞に大量に存在し神経栄養因子によるアポトーシスの抑制に重要な役割を果たしている転写因子 cyclic AMP response element binding 蛋白質 (CREB) が、虚血やグルタミン酸負荷といった神経細胞へのストレスに際してリン酸化亢進を通じて遺伝子発現を引き起こすことと、その遺伝子発現は神経細胞防御的に作動していることを明らかにした⁷⁾。CREB 以外にも神経細胞には NF- κ B, hypoxia-inducible factor (HIF), heat shock factor (HSF) などが存在しており、虚血耐性現象への関与が報告されている。これらの転写因子活性化を促進する手段、薬剤を開発することは脳卒中に対する脳保護療法の開発につながる事が期待されている。

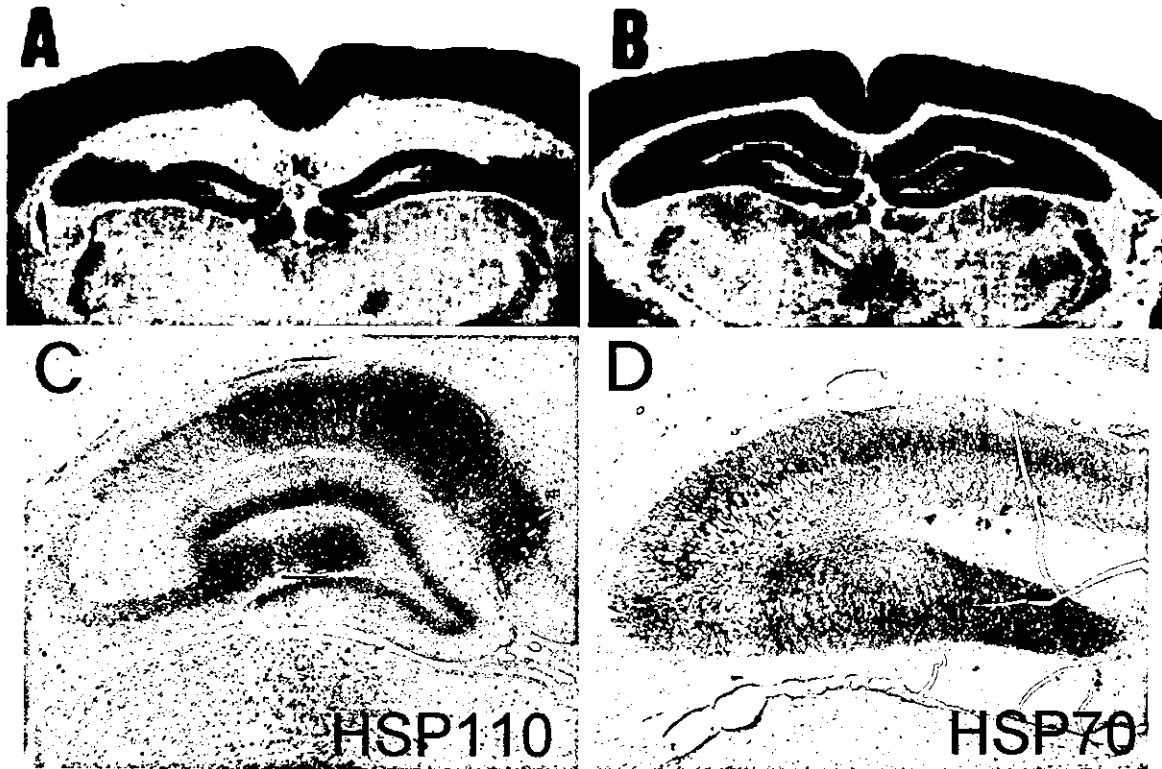


図4. 神経細胞の虚血耐性現象とストレス蛋白質の発現

A, Bは砂ネズミ両側総頸動脈5分間閉塞再灌流7日目における抗微小管結合蛋白質2抗体を用いた海馬での免疫染色像を示す。Bはあらかじめ2日前に2分間の非致命的虚血負荷を加えておいた動物を示す。無処置動物では、海馬CA1領域に一致した神経細胞の脱落を認めるが、あらかじめ2分間の虚血負荷を加えておくと、同領域の神経細胞はその後に加わる5分間の虚血に対して抵抗性を獲得するようになる(虚血耐性現象)。C, Dでは虚血耐性を誘導する非致命的な虚血負荷後の海馬での熱ショック蛋白質110(C), 熱ショック蛋白質70(D)の発現を示す。

2. 脳損傷後の内因性神経幹細胞の活性化と細胞移植—再生医療による神経後遺症の回復を目指して—

近年、ヒトを含む成熟哺乳類動物脳においても神経幹細胞が存在し、神経細胞新生が嗅脳、海馬といった限局した領域では持続していることが明らかになってきている。脳梗塞で神経細胞を補う手段として、もともと脳内に存在する神経幹細胞を活性化して神経細胞新生を促進しようとする手段と、外来性に神経幹細胞、胚性幹細胞、骨髄細胞を移植する手法が考えられる。

各種の脳虚血モデルで神経幹細胞や胚性幹細胞の脳実質内投与が試みられ、神経細胞へ分化する効率は低いものの移植された細胞の一部は神経細胞になることが明らかになっている。Pittsburg大学では奇形種由来の神経様細胞を脳卒中患者に移植するという驚くべき臨床試験を行っている⁸⁾。倫理的に問題の少ない骨髄間葉系細胞は多分化能を有し条件により神経細胞に分化すること、脳梗塞モデルで骨髄細胞を静脈内投与することにより移植された細胞の一部が神経細胞に分化することが報告され注目を集めた⁹⁾。しかし骨髄細胞が他の細胞に融合して2倍体を形成するなど実験結果を解釈する上での留意すべ

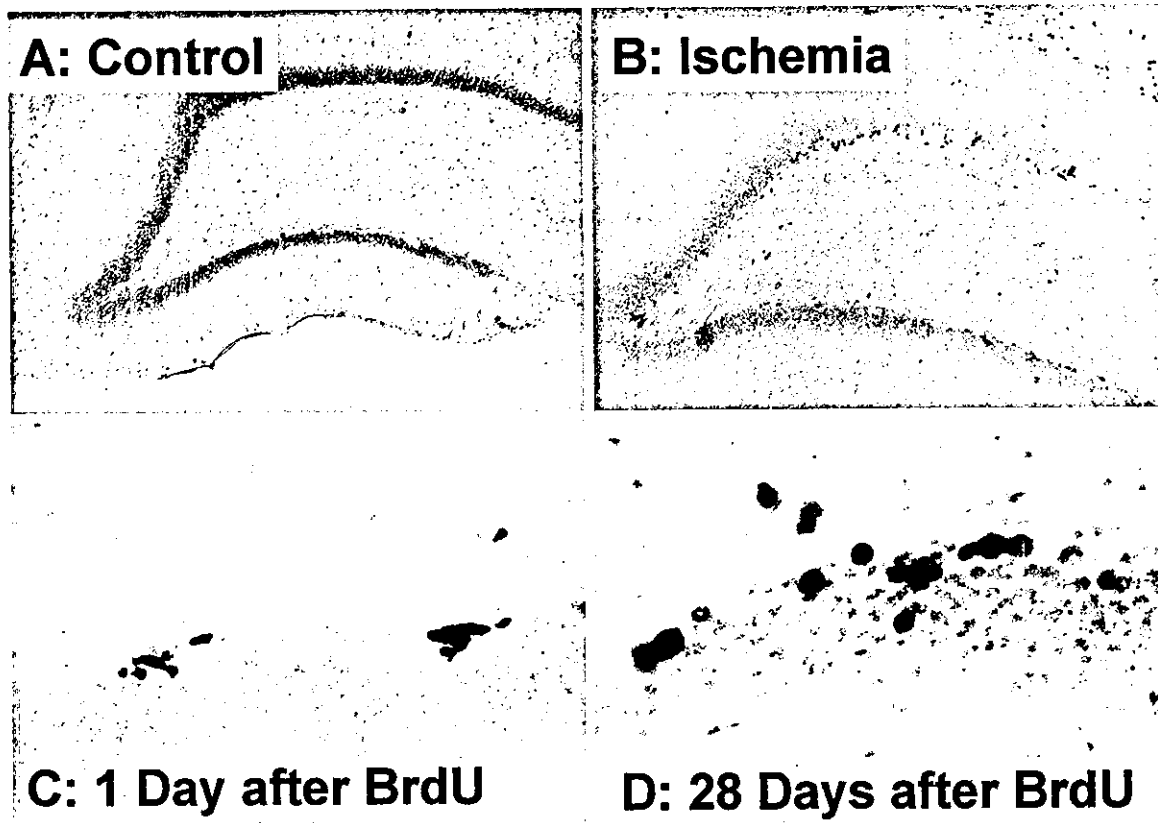


図5. 虚血海馬における神経幹細胞または神経前駆細胞の分裂・増殖の亢進
 非虚血動物 (A) に比べ、虚血7日後の動物 (B) (C) では、海馬歯状回顆粒下層 (C) でのBrdU
 で標識される神経幹細胞または神経前駆細胞数の顕著な増加を認める。BrdUで標識された増殖細胞は28日後 (D) には円形大型の核を有する成熟神経細胞に分化している

き事項もある。

脳梗塞で死滅した神経細胞を内因性の神経幹細胞の活性化により補おうとする治療法の開発も試みられている。研究の発端になったのは、脳虚血モデルでの海馬歯状回に存在する神経幹細胞または神経前駆細胞の増殖が正常に比べ亢進していることが報告されてからである。われわれもラットやマウスの脳虚血モデルで、内因性の神経前駆細胞の分裂・増殖、神経細胞への分化が亢進していることを明らかにしたが (図5)¹⁰⁾、これら内因性神経細胞新生を促進することによる脳梗塞の機能回復を目指した基礎的検討が進んでいる。なかでも培養条件下で神経幹細胞の分離、維持に重要な神経栄養因子 (上皮由来成長因子、塩基性線維芽細胞成長因子) を虚

血発症後の動物の脳室内へ投与することにより、生理的状态では神経細胞新生を生じない海馬CA1領域や線条体でも神経細胞新生が生じることが報告され注目を集めている^{11,12)}。側脳室下帯に存在する神経幹細胞を、脳損傷後の神経細胞新生に活用することは本来これらの細胞が発生過程で有している神経細胞産生への経路を再活用することにより、シナプス回路の再構築を含め生理的状态に類似した神経細胞の補充が行えることが期待されている。神経細胞新生に活用される薬剤としては神経栄養因子が第一候補としてあげられるが、これらの蛋白質製剤は一般に脳室内または脳実質内への投与を必要とし、また神経細胞新生を一定期間に亘って促進しようとすると持続的な蛋白質製剤の投与が必要となる。

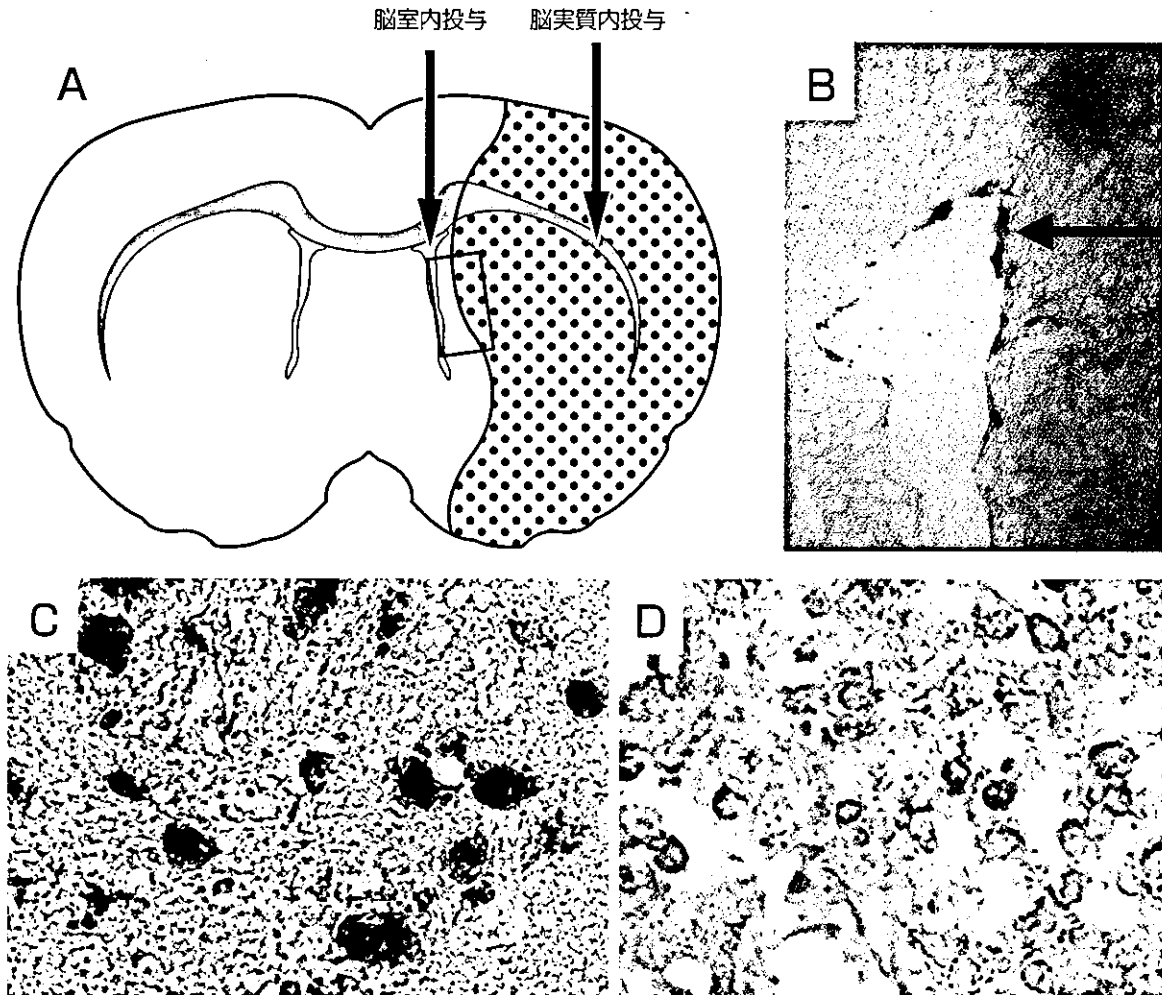


図 6. 脳梗塞モデルにおける遺伝子治療

脳への遺伝子導入は主として脳室内、または脳実質内への投与により行われている (A)。脳室内投与により脳室壁細胞での外来性遺伝子発現が観察される (B)。中大脳動脈閉塞モデルでは、梗塞 (A: 点線部) が発生するとともに正常脳ではみられないマクロファージの集積が観察される (C)。脳梗塞発生後、pIRESベクターにEGFPとFGF2 遺伝子を結合したプラスミドとリボソームを経静脈的に投与し、2 日後における脳梗塞組織でのEGFPの発現を観察したところマクロファージにEGFPの発現がみられた (D)。EGFP陽性細胞ではFGF-2 の発現も観察され、FGF-2 発現ベクター投与群ではコントロールベクター投与群に比べ中大脳動脈閉塞後の側脳室下帯での神経幹細胞または神経前駆細胞の分裂・増殖の亢進が観察された。

これらの問題点を克服し安全かつ非侵襲的な手段を開発することは臨床応用を考える上で重要である。近年研究が進んでいる遺伝子治療¹³⁾は持続的な蛋白産生を生じる点で有望であるが、正常脳での発現を期待するにはやはり脳室内投与あるいは脳実質内投与が必要であった。しかし脳梗塞をはじめ損傷を受けた脳組織には流血中

から単核球、マクロファージといった炎症細胞の浸潤が起こる。われわれはこの点に注目し、経静脈的な投与では正常脳には導入されないものの、梗塞脳では同部位に浸潤するマクロファージを標的として同細胞へ遺伝子導入する手段の開発を進めている (図 6)。マクロファージは貪食能を有しておりその性質を利用することによ

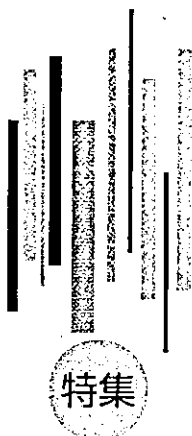
り遺伝子を取り込ませ、病変部位への遊走能を利用して脳梗塞組織へ運搬し同部位で遺伝子からの蛋白産生を期待するものである。同方法により、脳梗塞モデルでの梗塞周辺領域での外来性栄養因子の発現、神経前駆細胞増殖の亢進を確認している。今後さらに慎重に検討を進める必要があるが、脳梗塞における神経細胞新生を促進する非侵襲的な手段として、マクロファージを標的とした経静脈的な遺伝子治療の可能性について言及しておきたい。

おわりに

脳卒中は今日まさに治療可能な疾患に変貌しつつある。急性期治療において脳細胞とくに神経細胞の損傷をできるだけ軽減するための脳保護療法の展望、亜急性期から慢性期にかけては死滅した神経細胞の担っていた神経機能を回復するため再生医療の応用による神経細胞新生手段の展望について解説した。これらの治療手段を開発することにより、多くの脳卒中患者に福音がもたらされることが切に期待される。

文 献

- 1) 北川一夫：虚血性神経細胞死のメカニズム—脳保護療法の新しい展開があり得るか？ 脳と循環 8:111-117,2003.
- 2) Kitagawa K, et al: Ischemic tolerance phenomenon found in the brain. *Brain res* 528: 21-24, 1990.
- 3) Kirino T: Ischemic tolerance. *J Cereb Blood Flow Metab* 22: 1283-1296, 2002.
- 4) 北川一夫, 松本昌泰: 脳梗塞, 急性期の治療, 脳保護療法. *神経内科* 58 [Suppl. 3]: 283-290, 2003.
- 5) Nolan JP, et al: Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement advanced life support task force of the international Liaison Committee Resuscitation. *Circulation* 108: 118-121, 2003.
- 6) Wegener S, et al: Transient ischemic attacks before ischemic stroke: preconditioning the human brain? A multicenter magnetic resonance imaging study. *Stroke* 35: 616-621, 2004.
- 7) Mabuchi T, et al: Phosphorylation of CREB in hippocampal neurons as a protective response after exposure to glutamate and ischemia in vivo. *J Neurosci* 21: 9204-9213, 2001.
- 8) Kondziolka D, et al: Transplantation of cultured human neuronal cells for patients with stroke. *Neurology* 55: 565-569, 2000.
- 9) Chopp M, Li Y: Treatment of neural injury with marrow stromal cells. *Lancet Neurol* 1: 92-100, 2002.
- 10) Yagita Y, et al: Neurogenesis by progenitor cells in the ischemic adult rat hippocampus. *Stroke* 32: 1890-1896, 2001.
- 11) Nakatomi H, et al: Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors. *Cell* 110: 429-441, 2002.
- 12) Teramoto T, et al: EGF amplifies the replacement of parvalbumin-expressing striatal interneurons after ischemia. *J Clin Invest* 111: 1125-1132, 2003.
- 13) 北川一夫: 遺伝子治療の現況. *Clinical Neuroscience* 21: 100-102, 2003.



高血圧治療薬の選択順位 —脳卒中・痴呆症予防の視点から—

Anti-hypertensive treatment for prevention of stroke and dementia

松本 昌泰
MATSUMOTO Masayasu

循環器系疾患—予防最前線

Key words 無症候性脳梗塞 無症候性脳出血 脳卒中 痴呆症

高血圧治療の目的が単に高血圧状態の是正にあるのではなく、高血圧状態の持続によりもたらされる臓器障害の進行、なかでも心血管イベントの予防にあることは論を待たない。しかしながら、この際に問題となるのが日本人を含む東洋人の心血管イベントの内容が欧米人とは大きく異なることである。すなわち、わが国を代表する疫学的研究である久山町研究と欧米を代表するフラミンガム研究の比較では、脳梗塞と心筋梗塞の発症頻度の多寡の関係が逆転していることである。したがって、わが国を含む東洋における高血圧治療の目的は、まず第一に脳イベント、第二に心イベントの発症および再発予防ということになる。ただし、脳および心イベントの発症頻度の人種による差が今後も当分の間変わらないと予想される場合という前提条件が必要となる。

本稿では、まずはじめに各種の臨床疫学的研究から予測される脳・心イベントの関係の近未来について概略をまとめ、日本人を含む東洋人での高血圧治療のあり方を脳血管障害や痴呆症予防の視点から最近の臨床試験を踏まえ概説する。

I. 心血管イベントの将来予測

従来の臨床疫学的検討より、本邦における心血管イベントでは脳血管障害の発症頻度が虚血性心疾患のそれよりも多いとされている。しかしながら、降圧療法の普及や糖尿病、高脂血症、肥満などの代謝性危険因子の増加などにより、今後アテ

ローム動脈硬化を基盤とした虚血性心疾患の増加が懸念されている。事実、久山町における研究結果でも年齢調整の発症頻度で見ると、男女ともに第一から第三集団と時代とともに脳梗塞と冠動脈疾患の発症率は同程度になりつつある(図1)。ただし、少子高齢化の急速に進行するわが国では、2025から2050年にかけて全人口の約1/3が65歳以上の高齢者になると推計されており高齢者に多発する脳血管障害や痴呆症の問題は今後益々重要な保健衛生上の課題として浮上してくるものと推察さ

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 教授

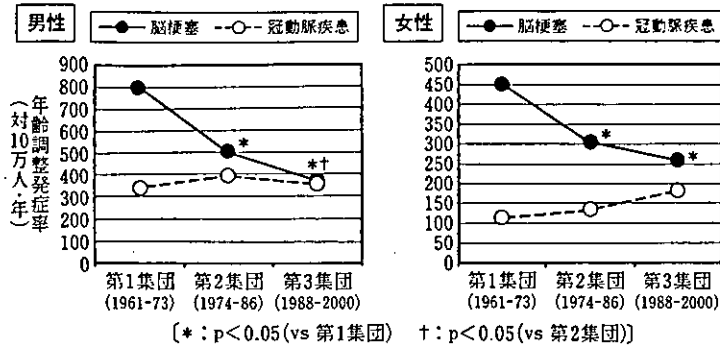


図1 脳梗塞と冠動脈疾患発症率の変遷(文献1より改変引用)

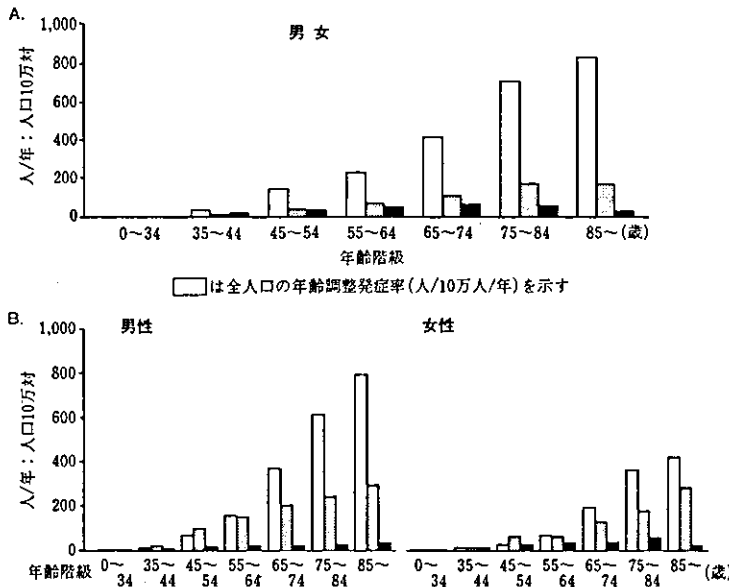


図2 脳卒中、心筋梗塞、腎死の年齢階級別発症率(A)および脳卒中の病型および性別の年齢階級別発症率(B)(沖縄県)(文献2より改変引用)

れる。図2には沖縄県においてKimura et al²⁾が報告した年齢別の脳卒中、心筋梗塞、腎死(透析移行時点)の発症頻度および脳卒中の病型別の発症頻度を調査した結果を示しているが、加齢により脳卒中なかでも脳梗塞および脳出血の発症率が大きく増加することが明らかとされている。したがって、加齢と高血圧を最大の危険因子とする脳血管障害は、日本人を含む東洋人の心血管イベントのなかでも最も重要な臓器障害として今後も位置づけられることは間違いないと思われる。

その意味で、以下にはまず脳血管障害の主な病型と高血圧との関係を整理し、脳卒中の一次予防における降圧療法の意義や降圧薬選択時の留意点について解説するとともに、降圧療法による痴呆発症抑制の可能性についても論じる。

II. 脳血管障害の分類

脳血管障害は多様な病態の総称であり、高血圧との関係を論じる際には、本来病型ごとに区別して考えなければならない。以下には、米国NINDSによる脳血管障害の分類³⁾にそって、その高血圧との関連を論ずる。

1. 無症候性脳血管障害

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である⁴⁾。日米ともに1990年に発表された脳血管障害の分類(NINDS IIIおよび厚生省委託平井班による分類)で初めて診断名として登場している。ただし、本邦における診断名はこの時点では無症候性脳梗塞のみに限られており、今日では、1997年に発表さ

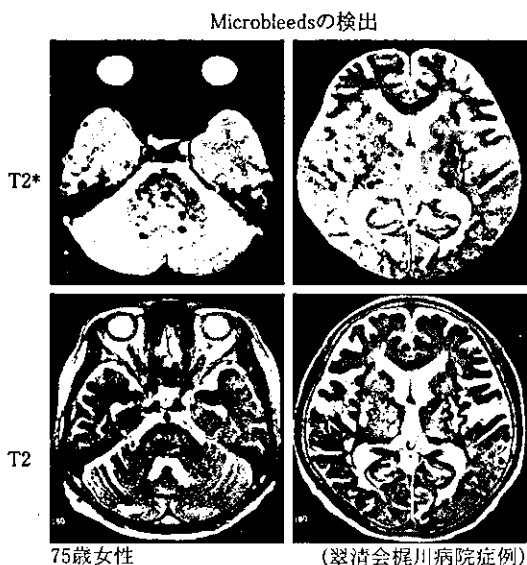


図3 MRIT2* (上図)によりT2強調像(下図)では見られなかった多くの微小出血(Microbleeds; MB)が認められた75歳の女性脳卒中患者(文献8より引用)

れた無症候性脳血管障害の診断基準(厚生省委託澤田班)が用いられている。

無症候性脳血管障害には画像診断により脳実質病変または脳血管病変を認めるものが、区別されているが、高血圧との関連で最も注目を集めているのが、前者の大部分を占める無症候性脳梗塞である。無症候性脳梗塞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。また、その存在は脳卒中発症の独立した危険因子となることが本邦ならびに欧州の研究により確定されており^{5)~7)}、本病態への対応は今後の高血圧診療においてもきわめて重要と思われる。ただし、画像診断法の進歩によりこれまで脳梗塞と考えられていた病巣にヘモジデリンの沈着を認める微小出血(Microbleeds; MB と略)が少なからず存在することが明らかとされ注目を集めている(図3, 表1)⁸⁾⁹⁾、さらに欧米での検討でも無症候性脳梗塞やMBが加齢とともにきわめて高頻度に存在することが推計されており(図4)、保健衛生上の喫緊の課題として浮上してきている¹⁰⁾。

無症候性脳梗塞については、その発症規定要因として血圧日内変動パターンとの関係が注目を集

表1 GRE-EPI(MRIT2*)により発見された高血圧性脳卒中における微小出血(Microbleeds; MB)の数(文献9より引用)

MBの数	健常群 (n=66)	多発性ラクナ梗塞 (n=68)	脳出血 (n=130)
0	63	20	16
1~3	3	13	30
4~10	0	23	39
11~20	0	9	10
21以上	0	3	5
頻度	3/66 (4.5%)	48/68 (70.6%)	84/130 (64.6%)

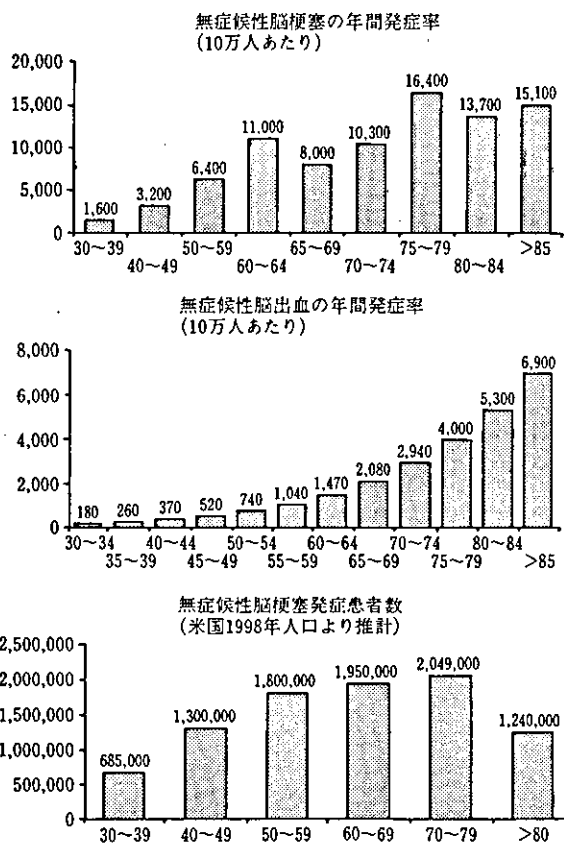


図4 CHS(Cardiovascular Health Study)およびARIC(Arteriosclerosis Risk In Communities)研究により推計された年齢層別の無症候性脳梗塞(上段)および無症候性脳出血(中段)の年間発症率と無症候性脳梗塞の有病者数(文献10より引用)

めており、夜間も高血圧状態が持続する non-dipper 型や夜間に高度の血圧低下を示す extreme dipper 型で高頻度に見い出されることが明らかとされている。ただし、無症候性脳梗塞にも、心原性脳梗塞やアテローム血栓性脳梗塞と同様な病態と考えられる症例も少なからず報告されてお

り、そのコントロールに際しては、症候性脳梗塞と同様にその発症要因をできるだけ究明して対処することが望まれる。さらにMBの登場は、MBの発生と血圧日内変動の関係などについての臨床研究の必要性を提供しており、MBと脳出血発症の危険度との関係の評価を含め、今後明らかにされねばならない多くの課題を突きつけるものとなっている。

2. 一過性脳虚血発作(TIA)

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10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。通常、頸動脈分岐部のアテローム動脈硬化病変に形成された壁在性血栓が剥離して微小血栓として脳動脈を一過性に閉塞し、発症する(微小血栓機序)。ただし、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ときに、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)。いずれにしても、原則的に大血管病(large vessel disease)に属する病態と考えられ、高血圧の本病態への直接的関与は少ない。ただし、患者の訴える一過性の症状のみが診断の根拠となっているため、ラクナ梗塞の発症頻度の高い本邦では、これまでのTIAの診断に軽症のラクナ梗塞が含まれていた可能性が高く、高血圧の関与が大きいsmall vessel diseaseとしての側面にも留意を要する。

3. 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2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。

4. 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素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。small vessel diseaseに属する病態であり、脳出血に至らなかった例がラクナ梗塞を発症することも多いと考えられている。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。

5. 高血圧性脳症

脳循環の自動調節能¹¹⁾の上限値(breakthrough point)を超える高血圧状態により、急性または亜急性に発症する意識障害(傾眠、昏迷など)、頭痛、視覚障害、痙攣などを来す状態をいう。適切な治療が実施されない場合は脳出血や昏睡状態を来し、死に至る場合もある。その病態の詳細はなお十分には解明されていないが、高度の高血圧により脳血管内皮細胞の機能不全が招来され、血液・脳関門(BBB)の破綻による透過性亢進や、浮腫、微小出血などの形成に至ると考えられている¹²⁾。MRI(T2強調画像)などの画像診断により頭頂・後頭葉領域の白質に可逆性の病変が捉えられることが多く、より包括的な診断名であるhypertensive reversible posterior leukoencephalopathy syndrome(PLS)もよく用いられるようになってきている。なぜ、この部分に病変が好発するのか

については、現在のところ明確な答えはないが、この領域の血管周囲の交感神経終末が少なく、breakthrough point が他領域に比し低値となりやすいためではないかと考えられている。

6. 脳血管性痴呆

脳血管障害が原因となって生じる痴呆を総称して脳血管性痴呆という。診断基準については各種のものが提唱されているが、わが国で高頻度にみられる脳血管性痴呆の診断には California ADDTC による診断基準¹³⁾が有用である。また、脳血管性痴呆は各種病型に分類 (ICD-10) されているが、これらの内、本邦では大脳皮質の多発性梗塞による多発梗塞性痴呆は少なく、大脳皮質下性痴呆である Binswanger 型や多発性皮質下梗塞型などの小血管病変に伴う痴呆 (small vessel disease with dementia) が多くみられる。多発梗塞性痴呆は心原性脳塞栓症やアテローム血栓性脳梗塞により、大脳皮質を含む多発性脳梗塞を生じ痴呆の発症に至る皮質性痴呆であり、虚血性神経症候と痴呆発症との関連が明らかである。

一方、Binswanger 型痴呆は病理学的に大脳白質の広範な脱髄、皮質下の多発ラクナ、白質や深部の小動脈硬化を特徴とし、CT や MRI (T2 強調画像) 上 leukoaraiosis と総称される PVL (periventricular lucency) や PVH (periventricular hyperintensity) などの特徴的所見を呈する。痴呆症候としては、意欲・自発性低下などの前頭葉性痴呆の病像をとることが多く、特徴的な歩行障害や尿失禁も見られる。また、多発性皮質下梗塞型痴呆は白質や基底核、視床に多発するラクナを有し、小歩症、筋強剛などのパーキンソニズム、仮性球麻痺、感情失禁などの神経症状を合併することが多い。画像診断上は、多発性ラクナが存在し顕著な leukoaraiosis を認めないことで Binswanger 型痴呆と区別される。small vessel disease with dementia は高血圧とのかかわりが大きく、その発症抑制のためには、軽度な認知機能障害の存在が報告されている無症候性脳梗塞の段階で適切な

降圧療法などによりその進展を阻止する必要がある。

III. 脳卒中および痴呆発症予防と降圧薬の選択

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¹⁴⁾。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, 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 ~ 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 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 (BPLTTC) によるメタアナリシス¹⁵⁾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同時に、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。さらに、ALLHAT 試験の結果¹⁶⁾でも、脳卒中発症抑制効果については有意では無いものの Ca 拮抗薬が優れる傾向が示されている。

一方、BPLTTC のメタアナリシスや ALLHAT では ACE 阻害薬が脳卒中について特に優れた効

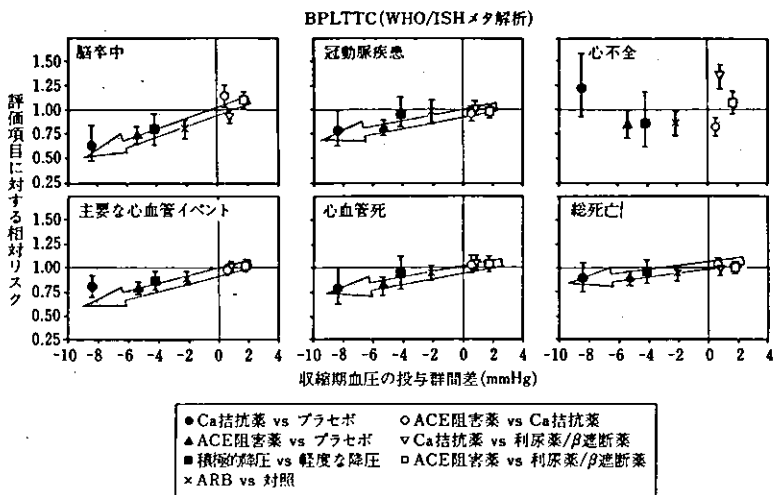


図5 各種臨床試験における収縮期血圧の投与群間差と各イベント発症の相対リスク減少度 (BPLTTCによるメタ解析結果) (文献21より引用)

Syst-Eur 2 Dementia Study

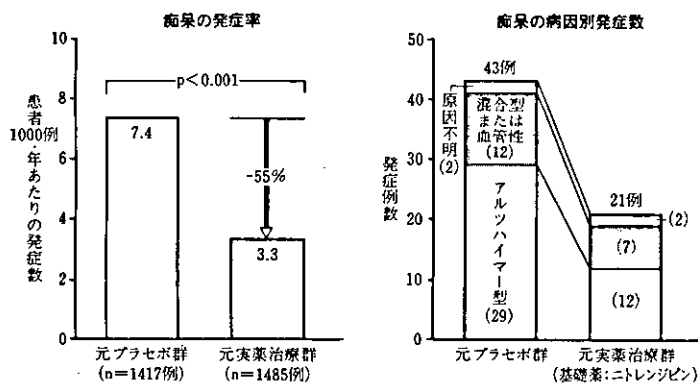


図6 Syst-Eur2 試験で示された痴呆の発症抑制効果と痴呆症のタイプ別発症数 (文献28より引用)

果を示すとの結果は得られていないが、これまでに報告された HOPE 試験¹⁷⁾、LIFE 試験¹⁸⁾、SCOPE 試験¹⁹⁾ ANBP-2試験²⁰⁾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。ただし、これらの大規模臨床試験 (29 試験) 結果からのメタアナリシスによる BPLTTC の第二次報告²¹⁾では、脳卒中の発症抑制には降圧薬の種類を問わず持続的かつ十分な降圧を達成することが最も重要であることが示唆されており (図5)、個々の高血圧患者の併存危険因子や臓器障害度のプロファイルに応じた降圧薬の使用により十分な降圧を達成することを最優先すべきである。

また、欧米における各種の追跡観察研究^{22)~24)}

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²⁵⁾、MRC 試験²⁶⁾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²⁷⁾および Syst-Eur2試験²⁸⁾ (図6)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 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。

さらに、PROGRESS 試験やそのサブ解析結果^{29)~31)}からは脳卒中既往例における降圧療法についても ACE 阻害薬と少量の降圧利尿薬の併用による十分な降圧治療が脳卒中の再発は勿論のこと、他の心血管イベントや痴呆症や要介護状態の予防にも有効であることが示されている。したがって、これらの大規模試験結果を踏まえた降圧薬の選択順は長時間作用型の Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、A II 受容体拮抗薬などを第一次選択として使用し、これに適宜 β 遮断薬や少量の降圧利尿薬などを組み合わせた併用療法により十分な降圧状態を達成すること(少なくとも140/90未満、できれば130~120/85~80未満)が最も重要と思われる。最近公表された VALUE 試験の結果³²⁾からも、A II 受容体拮抗薬には降圧を超えた臓器保護効果が示唆されたが、基本的には併用療法など

により十分な降圧をはかることの重要性が再確認されたものと解釈される。

おわりに

Brain Attack 時代の到来とともに脳卒中急性期治療は様変わりしつつある。しかしながら、今日も最も有効な治療が脳卒中発症や再発の予防にあることには変わりがない。その意味で降圧療法の果たす役割はきわめて大きく、Heart Failure に対応する Brain Failure とも言える認知機能障害や痴呆症の発症予防についても降圧療法の果たす役割が小さくないことを実証する数々の臨床試験結果の公表は、高血圧性臓器障害のなかでも脳の臓器障害の割合が最も多い本邦や東アジアの東洋人にとってもきわめて意義深いものと思われる。

文 献

- 1) Kubo M, et al : Stroke 34 : 2349-2354, 2003.
- 2) Kimura Y, et al : Intern Med 37 : 720-721, 1998.
- 3) National Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad Hoc Committee : Stroke 21 : 637-676, 1990.
- 4) 小林祥泰, ほか編 : 変貌する脳卒中. メディカルレビュー社, 1998.
- 5) Kobayashi S, et al : Stroke 28 : 1932-1939, 1997.
- 6) Vermeer SE, et al : Stroke 34 : 1126-1129, 2003.
- 7) Vermeer SE, et al : N Engl J Med 348 : 1215-1222, 2003.
- 8) Naka H, et al : Am J Neuroradiol 25 : 714-719, 2003.
- 9) Kinoshita T, et al : Stroke 36 : 1646-1650, 2000.
- 10) Leary MC, Saver JL : Cerebrovasc Dis 16 : 280-285, 2003.
- 11) 松本昌泰 : 血圧 4 : 61-66, 1997.
- 12) Vaughan CJ, et al : Lancet 356 : 411-417, 2000.
- 13) Chui HC, et al : Neurology 42 : 473-480, 1992.
- 14) 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(JSH 2000), 日本高血圧学会, 東京, 2000.
- 15) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration : Lancet 356 : 1955-1964, 2000.
- 16) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group : JAMA 288 : 2981-2997, 2002.
- 17) Bosch J, et al : BMJ 324 : 699, 2002.
- 18) Dahlof B, et al : Lancet 359 : 995-1003, 2002.
- 19) Lithell H, et al : J Hypertens 21 : 875-876, 2003.
- 20) Wing LM, et al : N Engl J Med 348 : 583-592, 2003.
- 21) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration : Lancet 362 : 1527-1535, 2003.
- 22) Kilander L, et al : Hypertension 31 : 780, 1998.
- 23) Glynn RJ, et al : JAMA 281 : 438, 1999.
- 24) Tzourio C, et al : Neurology 53 : 1948, 1999.
- 25) Applegate WB, et al : Arch Intern Med 154 : 2154, 1994.
- 26) Prince MJ, et al : Arch Intern Med 154 : 2154, 1994.
- 27) Forrette F, et al : Lancet 352 : 1347, 1998.
- 28) Forette F, et al : Arch Intern Med 162 : 2046-2052, 2002.
- 29) PROGRESS Collaborative Group : Lancet 358 : 1033-1041, 2001.
- 30) Tzourio C, et al : Arch Intern Med 163 : 1069-1075, 2003.
- 31) Fransen M, et al : Stroke 34 : 2333-2338, 2003.
- 32) Julius S, et al : Lancet 363 : 2022-2031, 2004.

血管疾患の薬剤解説

第2回

【スタチン (HMG CoA 還元酵素阻害薬)】

広島大学大学院医学博士課程総合研究科病態探究医科学 ※2 同 教授

永野義人*1 野村栄一*1 山下拓史*1 郡山達男*1 松本昌泰*2

はじめに

スタチンは肝臓におけるコレステロール合成の律速酵素である 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) 還元酵素を選択的に阻害することでコレステロール合成を抑制し、血清総コレステロール (TC) を低下させる薬剤である。その結果、肝臓でのコレステロールプールが減少し、低比重リポ蛋白 (LDL) 受容体が誘導され、LDL コレステロール (LDL-C) を効果的に低下させる。一方、高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C) は数%増加する。また、スタチンには血清 TC 低下作用以外に血管内皮機能改善作用、抗血栓作用、抗炎症作用といった多彩な作用 (プレイオトロピック効果) があることが示されている¹⁾。わが国では現在、特性や薬理動態が異なる 5 種類のスタチンが使用されている (表 1)。

スタチンの大規模臨床試験

スタチンに関する大規模臨床試験 (表 2) の結果、スタチンは平均 4.8 年間の投与で TC 値を 19%、LDL-C 値を 28%、トリグリセリド値を 12% 低下させ、HDL-C 値を 4% 増加させた。また、性別や年齢に関係なく主要冠動脈イベントを 27%、心血管系死亡を 25%、総死亡を 15%、それぞれ抑制した²⁾。

脳卒中に対するスタチンの効果については、大規模臨床試験 4S、CARE、LIPID、HPS³⁾、ASCOT-LLA、CARDS⁴⁾ にて検討され、スタチンが脳卒中発症を有意に抑制するという結果が得られた。一方、PROSPER や ALLHAT-LLT では脳卒中発症を有意には抑制しなかった。しかし、これらの結果を総合するとスタチンは脳卒中発症を 18% 抑制するという結果が出ており²⁾、心血管疾患のリスクを持つ患者に対してある程度の脳卒中予防効果を有すると思われる⁵⁾。また、わが国においては、PATE、KLIS、J-LIT (表 3) といったスタチンの大規模臨床試験が行われており、有意差はないものの脳血管疾患の予防に有効である可

* 〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3

血管疾患の薬剤解説

第2回

【スタチン (HMG CoA 還元酵素阻害薬)】

表1 現在日本で市販されているスタチンの種類

一般名	商品名	P450(CYP)	蛋白結合	性質	腎排泄(%)	半減期(時間)
プラバスタチン	メバロチン	N.S	50%以下	水溶性	9	1.8
シンバスタチン	リポバス	3A4	95%以上	脂溶性	13	2
フルバスタチン	ローコール	2C9, 2D6	99%	脂溶性	6	0.9
アトルバスタチン	リビトール	3A4	99%	脂溶性	<2	13~16
ピタバスタチン	リバロ	2C9	99%	脂溶性	2	10

N.S : ほとんど関与せず

表2 スタチンを用いた大規模臨床試験

臨床試験	対象患者数(人)	対象選択基準	投与期間(年)	スタチン	ベースラインのLDL-C(mg/dL)	LDL-C変化率(%)	主要冠動脈イベント(%)	冠動脈死(%)	総死亡(%)	脳卒中(%)
4S	4,444	CHD	5.4	Simvastatin	188	-36	-31	-42	-29	-23
WOSCOPS	6,595	一次予防	4.9	Pravastatin	192	-26	-30	-33	-22	-10
CARE	4,159	Post MI	5.0	Pravastatin	139	-28	-22	-19	-8	-31
AFCAPS/TexCAPS	6,605	一次予防	5.2	Lovastatin	150	-27	-37	-27	+4	-40
LIPID	9,014	CHD	6.1	Pravastatin	150	-25	-22	-23	-22	-17
HPS	20,536	一次予防+CVD	5.0	Simvastatin	131	-29	-26	-17	-12	-24
PROSPER	5,804	一次予防+CVD	3.2	Pravastatin	147	-32	-21	-22	-2	+4
ALLHAT-LLT	10,355	HT	4.8	Pravastatin	147	-17	-9	-1	-1	-9
ASCOT-LLA	10,305	HT	3.3	Atorvastatin	131	-29	-35	-	-13	-17
CARDS	2,838	DM type2	4.0	Atorvastatin	115	-29	-35	-	N.S	-47

4S : Scandinavian Simvastatin Survival Study, WOSCOPS : West of Scotland Coronary Prevention Study, CARE : Cholesterol and Recurrent Events trial, AFCAPS/TexCAPS : Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study, LIPID : Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease, HPS : MRC/BHF Heart Protection Study, PROSPER : Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease, ALLHAT-LLT : Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid Lowering Trial, ASCOT-LLA : Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm, CARDS : Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, LDL-C : low-density lipoprotein cholesterol, CHD : coronary heart disease, MI : myocardial infarction, CVD : cardiovascular disease, HT : hypertension, DM : diabetes mellitus, N.S. : not significant

(文献2より引用, 一部改変)

血管疾患の薬剤解説

第2回

【スタチン (HMG CoA 還元酵素阻害薬)】

表3 わが国のスタチンを用いた大規模試験と脳卒中に対する効果

臨床試験名	PATE	KLIS	J-LIT	J-STARS (準備中)
症例数	665	5,640	52,421	
対象選択基準 (TC: total cholesterol/mg/ dL)	TC 220~280	TC 220以上	TC 220以上	発症1カ月以上3年以内 のアテローム血栓性脳梗 塞とラクナ梗塞の既往 TC 180~240
観察期間 (年)	3.9	5	6	
観察期間 (年) 使用したスタチン	pravastatin	pravastatin	simvastatin	pravastatinあるいは atorvastatin
対照薬	なし	従来治療薬	なし	スタチン非投与
primary endpoints 脳卒中に対する効果	心血管イベント 低用量に比べ常用 量で発生率が少な い (有意差なし)	冠動脈イベント 脳梗塞22%減少 (有意差なし)	冠動脈イベント TC260, LDL-C180以 上, HDL-C40未満で脳血管イベ ントの相対危険度が高くなる	脳卒中再発

PATE: Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly, KLIS: the Kyusyu Lipid Intervention Study, J-LIT: Japan Lipid Intervention Trial, J-STARS: Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke

(文献5より引用)

能性が示されている^{5, 6)}。現在、スタチンの脳卒中に対する再発予防効果を検証する目的で、欧米では SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) が進行中で、わが国でも「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬 HMG-CoA 還元酵素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) が行われており、今後さまざまな視点からスタチンの効果が解析される。

スタチンのプレイオトロピック効果

大規模臨床比較試験のサブグループ解析から、

スタチンの心血管イベントや脳卒中発症抑制効果は単に血清TC値の低下に基づくものではなく、スタチンが有する血管内皮機能改善、動脈硬化の進展抑制、抗酸化作用、抗炎症作用などのプレイオトロピック効果に基づくと考えられている。

血管内皮機能改善に関しては、スタチンにより内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) の mRNA 合成が増加し、内皮型一酸化窒素 (NO) の合成が促進されることが知られている。増加した内皮由来の NO は、中膜平滑筋細胞を弛緩させ、血管を拡張させ、その結果として脳血流を増加させる⁷⁾。また、炎症反応の目安になる CRP あるいは高感度 CRP (hsCRP) は、心筋梗塞のリスクと平行しているが、スタチンは CRP や hsCRP を有意に