

図1 わが国における危険因子の時代的推移  
 高血圧：収縮期血圧 $\geq 160$ mmHgまたは拡張期血圧 $\geq 95$ mmHg  
 肥満：BMI $\geq 25.4$ kg/m<sup>2</sup>  
 高脂血症：コレステロール値 $\geq 220$ mg/dL  
 (文献2)より改変)

り、社会の高齢化の進行に伴い、有病率や受療率は年々増加している。脳血管疾患の発症率のさらなる低下がみられない理由は、高血圧治療による発症抑制を相殺する糖尿病などの代謝異常の増加によると考えられている(図1)<sup>9)</sup>。病型別の死亡率では、脳出血は着実に減少し、これに対して脳梗塞は逆に増加し、ついに脳出血を追い越し、その後は多少減少を示している。最近のわが国の脳梗塞の臨床病型はラクナ梗塞が36.3%と減少し、アテローム血栓性脳梗塞が31.1%と増加している<sup>9)</sup>。心原性脳塞栓症は20.4%であり、高齢化に伴い徐々に増加することが予測される。このように日本人の脳血管疾患の臨床病型が、脳出血やラクナ梗塞といった小血管病 (small vessel disease) からアテローム血栓性脳梗塞といった大血管病 (large vessel disease) に変わりつつあるので、脳血管疾患の臨床病型の変化を考慮した脳血管障害の予防や治療の対応が必要と考えられる。

## 2 脳血管障害の危険因子

脳血管障害の管理不可能な危険因子には年齢、性、人種、遺伝素因などがある。これに対して、是正可能な危険因子には、高血圧<sup>9)</sup>、糖尿病<sup>9)</sup>、高脂血症<sup>7)</sup>、非弁膜症性心房細動<sup>9)</sup>、喫煙、アルコールの多飲などが確認されている。比較的新しい危険因子として、抗リン脂質抗体、高ホモシステイン血症などが挙げられている。近年、動脈硬化の発症や進展に炎症が重要な役割を果たしていることが明らかになった<sup>9)</sup>。高感度C-

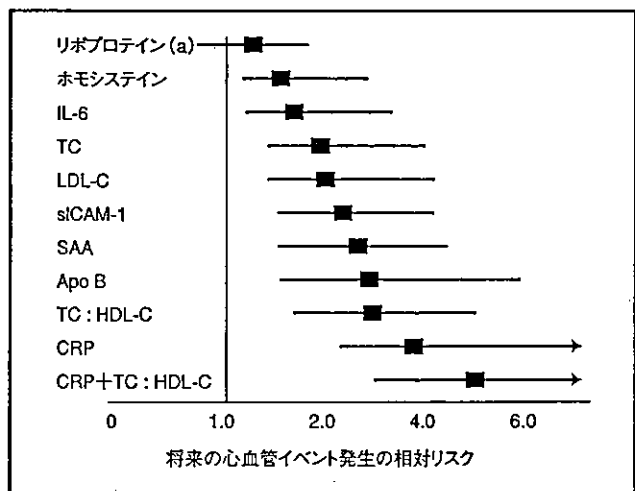


図2 脂質と炎症マーカーの心血管イベント発生の相対リスク<sup>10)</sup>

reactive protein (CRP) で測定される生体の低レベル炎症反応は、他の危険因子とは独立して虚血性心疾患や脳血管疾患といった血管イベントの最も有用な発症予測因子であることが報告されている(図2)<sup>10)</sup>。

## 3 画像診断の進歩

### 1. コンピュータ断層撮影 (computed tomography ; CT)

脳血管疾患診断の進歩は、画像診断技術の進歩によるところが大きい。CTは脳血管疾患診療の第1選択の検査法に位置づけられる。近年、画像解像度が上昇し、脳梗塞超急性期において中大脳動脈 (middle cerebral artery ; MCA) 閉塞を示唆する hyperdense

MCA sign<sup>13)</sup>や脳実質の初期虚血変化(early CT sign)<sup>12)</sup>を捉えることができ、血栓溶解療法の適応や予後のある程度推定できるようになってきた。

## 2. 核磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging ; MRI)

MRIのT1強調画像(T1-weighted image ; T1WI), T2強調画像(T2-weighted image ; T2WI)およびFLAIR(fluid-attenuated inversion recovery)画像では発症6時間以内の虚血性脳血管障害の病巣検出は困難である。これに対して、拡散強調画像(diffusion-weighted image ; DWI)は生体組織中の水分子の拡散運動を画像化したものであり、脳梗塞急性期ではみかけの拡散係数(apparent diffusion coefficient ; ADC)が低値となり、DWIでは高信号を示す。DWIでは、梗塞巣はT2WIでは信号変化がみられない発症後数十分の超急性期から高信号に描出され、陈旧性梗塞巣が混在する場合にも、新鮮梗塞巣との鑑別に有用である。急性期脳血管障害の脳循環動態の評価は、これまでsingle photon emission CT(SPECT)が中心であったが、最近では灌流強調画像(perfusion-weighted image ; PWI)による評価が可能となっている。脳梗塞超急性期において、DWIとPWIとを併用することにより、DWIでみられる組織傷害領域とPWIでみられる灌流障害領域の両者を評価することができる。この両者の所見の合致しない領域はdiffusion-perfusion mismatchと呼ばれ、回復の可能性の残されたischemic penumbra領域に相当すると解釈され<sup>14)</sup>、血栓溶解療法を含めた超急性期治療の対象となりうる領域であると考えられている。

## 3. 神経超音波検査

神経超音波検査は頭蓋内外の血管病変を非侵襲的にかつリアルタイムに評価することが可能であり、脳の画像診断法や血栓溶解療法の進歩により大きく変貌しつつある急性期脳血管疾患診療においてCTやMRIと同様に必須の臨床検査となっている<sup>15)</sup>。

神経超音波検査は急性期脳梗塞患者においては脳主幹動脈の狭窄・閉塞性病変の有無の検索に用いられる。Bモードにカラードブラやパワードブラを組み合わせることにより従来のBモードのみでは血管内腔と

区別がしばしば困難であったエコー輝度の低い病変の明瞭な描出が可能になった。本検査による脳梗塞発症機序の診断により、迅速な治療開始が可能となる場合も少なくない。

慢性期脳梗塞患者において心血管疾患のリスク評価の目的で用いる場合には、血管の内腔中膜厚(intima-media thickness ; IMT)やプラークの詳細な評価が重要となる。IMTの肥厚は、年齢、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙を含む多くの動脈硬化危険因子と関連づけられている<sup>16)</sup>。近年、欧米で実施された疫学研究により、IMTの肥厚度が他の古典的危険因子と独立して将来の脳血管疾患などの血管イベントの発症率を有意に増加させることが証明された<sup>16)</sup>。ところが、IMTの計測方法の不統一が各研究結果の比較を困難にしていることから、本邦において超音波エコーによる頸動脈病変評価法のガイドラインが作成された意義はきわめて大きい<sup>17)</sup>。また、頸動脈のIMTは、心血管疾患を対象とした、特にアテローム硬化に関連が深い脂質代謝への介入試験において必須の評価項目となりつつあり、高脂血症治療薬投与によるIMTの縮小あるいは進展抑制が報告されている<sup>18)</sup>。

IMTの日本人における正常上限値は1.0mmと考えられており、1.1mm以上のIMTは限局性隆起の有無を問わずプラークと定義される<sup>17)</sup>。動脈硬化の進行した状態では、分岐部を含む左右頸動脈でプラーク厚を総計したプラークスコアを算出し、動脈硬化進行度の半定量的指標として用いる<sup>19)</sup>。心血管イベントの高リスク群を対象としたOSACA study(Osaka Follow-up Study for Ultrasonographic Assessment of Carotid Atherosclerosis)では、プラークスコアが将来の虚血性脳血管障害発症の予知因子であることが示されている<sup>20)</sup>。また、頸動脈の低輝度プラークや潰瘍の存在が脳血管疾患の発症を予測するとの報告があり<sup>21)</sup>、プラークの厚みのみでなくその性状の評価が重要とされている。

## 4 急性期脳血管疾患の診療

### 1. 抗血栓療法

抗血栓療法には、閉塞血管を再開通させる血栓溶解



療法と血栓の進展を阻止する抗血小板療法や抗凝固療法がある。脳梗塞急性期においては、虚血中心部 (ischemic core) の周辺領域はischemic penumbraと呼ばれ、適切な治療により回復の可能性がある。

(1) 血栓溶解療法

血栓溶解療法は、脳血管閉塞部位における血栓を溶解し血流を再開させる、脳梗塞の病態における最も根本的な治療法である。国際的には発症3時間以内の脳梗塞において、組織プラスミノゲンアクチベーター (tissue plasminogen activator ; t-PA) による血栓溶解療法の有用性が確認され<sup>22)</sup>、実際の臨床において普及している。米国における承認後の使用成績のメタ解析において臨床試験に匹敵する有効性と安全性が再確認されている<sup>23)</sup>。わが国においてもt-PAの早期の認可が切望される。

(2) 抗血小板療法

発症48時間以内の虚血性脳血管障害患者に対するアスピリンの効果を検討する2つの大規模な臨床試験のメタアナリシス<sup>24)</sup>において、アスピリン160~300mg/日の経口投与が虚血性脳血管障害の再発を抑制し、長期予後も改善することが示された。このことから、発症48時間以内の虚血性脳血管障害患者に対して、アスピリンに対する禁忌がない限り、160~300mg/日のアスピリンの投与が推奨されている。

(3) 抗凝固療法

ヘパリンは血漿中のアンチトロンビンⅢと複合体を形成し、その複合体がトロンビンや凝固第Ⅹ因子を阻害することで抗凝固作用を示す。ヘパリンは、進行性脳血管障害や心原性脳塞栓症を中心に世界中で広く用いられてきたが、現在まで脳梗塞の治療薬としての有効性に関し確固たるエビデンスは得られていない。したがってわが国のガイドラインにおいても、脳梗塞の急性期にヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリノイドを使用することは、考慮してもよいが十分な科学的根拠はないとされている。

2. 脳保護療法

エダラボンは、虚血下で細胞内で発生し細胞障害を引き起こす主要因子であるフリーラジカルを消去する世界で最初の脳保護薬である。エダラボンの静脈内投

与は、わが国の臨床試験において、脳梗塞急性期 (発症72時間以内) 患者の予後改善に有効性が示され<sup>25)</sup>、層別解析でより有効性が高かった発症24時間以内の脳梗塞患者の治療法として本邦で使用が認可されている。

3. 脳血管疾患急性期の血圧管理

急性期脳血管疾患患者では発症時の1~2週間に血圧が上昇することが多いが、降圧薬の投与なしに数日で自然に低下する。このために原則として積極的な降圧療法は行わない。しかし、著しく血圧が高い場合には脳血管疾患急性期であっても降圧治療を行うが、どの血圧レベルから降圧治療を開始するかについては正確な成績がないのが現状である。したがって脳血管疾患急性期の高血圧に際しては、病型診断をしたうえで慎重な降圧療法が推奨される (図3)<sup>26)27)</sup>。さらに、発症3時間以内に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 (180/105mmHg未満) が必要とされている<sup>26)27)</sup>。

最近報告されたACCESS研究<sup>28)</sup>では、脳梗塞発症後72時間以内から1週間のアンジオテンシン受容体拮抗薬のカンデサルタンによる降圧治療の有無が、その後の心血管イベントの発症を大きく左右するとの結果が示されており、急性期脳血管疾患患者における血圧コントロールのあり方も、今後大きく変貌する可能性がある。

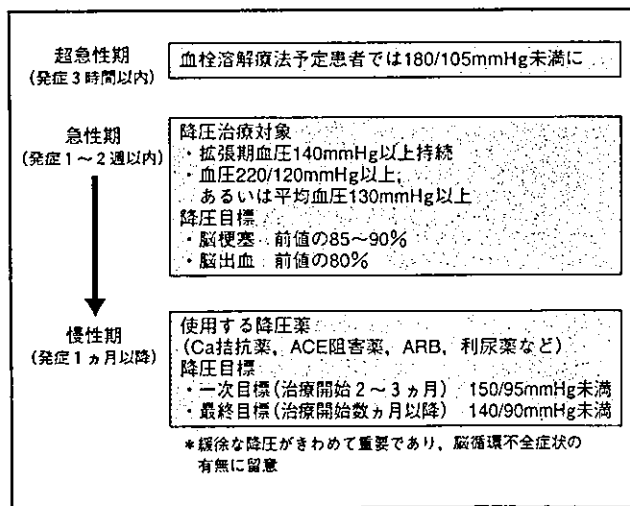


図3 脳血管障害を合併する高血圧の治療<sup>26)</sup>

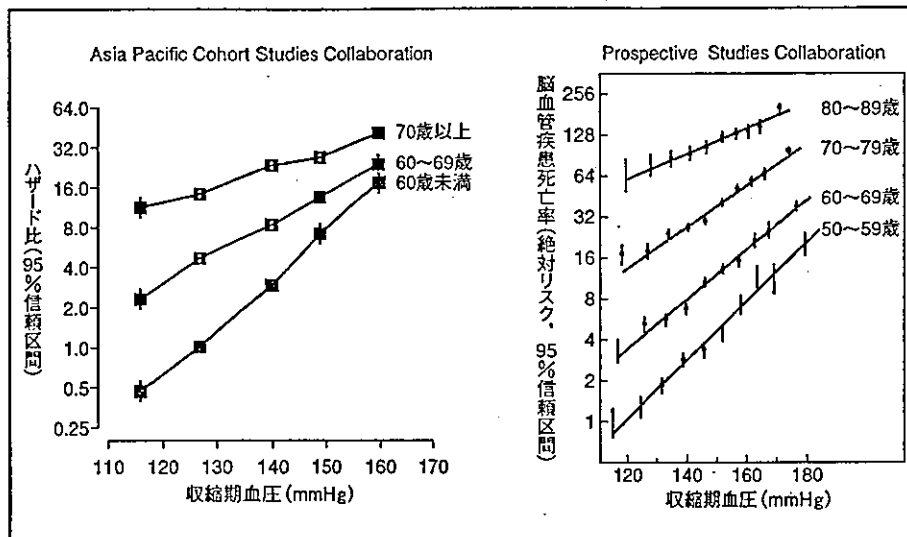


図4 年齢別の血圧値と脳血管疾患死亡率との関連<sup>31)</sup>

## 5 脳血管疾患慢性期の診療

### 1. 降圧療法

#### (1)疫学研究における血圧値と脳血管疾患発症率との関係

高血圧は脳出血と脳梗塞に共通の最大の危険因子であり<sup>4)29)</sup>、血圧が高いほど脳血管疾患の発症率は高くなる<sup>30)</sup>。血管疾患の既往のない成人を対象とした前向き観察研究のメタアナリシス<sup>31)</sup>によると脳血管疾患死亡率と血圧値との間には50歳代から80歳代までのすべての年齢において収縮期血圧115mmHg以上あるいは拡張期血圧75mmHg以上において強い関連がみられる(図4)。これらの年齢別の関係は性別に関係なく、また脳出血と脳梗塞においても、さらに欧米人とアジア人においても同様に認められた。

#### (2)介入試験における血圧値と脳血管疾患発症率との関係

脳血管疾患の発症が降圧療法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(図5)<sup>32)</sup>。17臨床試験のメタアナリシス<sup>33)</sup>の結果、プラセボ群あるいは無治療群を対照とし、 $\beta$ ブロッカーおよび/または利尿薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、ならびにCa拮抗薬を用いた降圧療法は脳血管疾患発症の相対リスクをそれぞれ35%、28%、および39%と明瞭に低下させることが示されている。

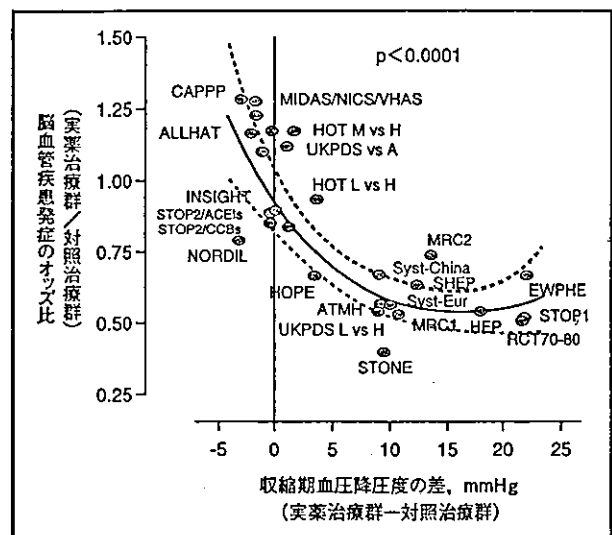


図5 降圧療法の臨床試験における降圧度と脳血管疾患の発症予防効果<sup>32)</sup>

最近報告されたLIFE試験<sup>34)</sup>やSCOPE試験<sup>35)</sup>においてはアンジオテンシンⅡ(AⅡ)受容体拮抗薬に有意な脳血管疾患の発症抑制効果が示されており、AⅡ受容体拮抗薬の脳血管疾患の発症抑制効果についてもエビデンスが集積されつつある。

#### (3)脳血管疾患の再発予防における降圧療法

PROGRESSは著者らを含むわが国の研究者も多数参加した国際共同研究として脳血管疾患慢性期におけるACE阻害薬の効果を検証するために実施された大規模



臨床試験であり、その結果はきわめてインパクトの強いものである<sup>3)</sup>。本研究の結果、ACE阻害薬のペリンドプリルと利尿薬のインダパミドで治療された群は、対照群に比べて28%の脳血管疾患再発抑制効果および26%の心血管疾患発症抑制効果が実証された。さらに興味深いことに、脳血管疾患再発例における痴呆・認知機能障害あるいは日常生活能力障害や要介護状態の発現頻度も有意に抑えられることが示された<sup>36)37)</sup>。これらの結果は今後の高齢社会への対応を考えるうえできわめて意義深いといえる。

(4)降圧療法と痴呆発症抑制

欧米における各種の観察研究<sup>38)</sup>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期待されていた。Ca拮抗薬を用いたSyst-Eur試験<sup>39)</sup>やSyst-Eur2試験<sup>39)</sup>、ACE阻害薬を用いたHOPE試験<sup>40)</sup>、ならびにAII受容体拮抗薬などを用いたSCOPE試験<sup>41)</sup>などでは脳血管疾患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、これらの降圧療法は脳血管障害や痴呆症の増加が予想されている高齢化社会において、きわめて有用と思われる。

(5)脳血管障害を合併した高血圧患者の降圧治療

脳血管障害を合併した高血圧患者の降圧治療は、通常発症1ヵ月以降の慢性期から開始する。この度改訂された日本高血圧学会による「高血圧治療ガイドライン2004年版」では、至適降圧レベルは、治療開始2～3ヵ月後の一次目標として血圧150/95mmHg未満とされている(図3)<sup>29)</sup>。PROGRESSでは血圧をエントリー時の血圧値である147/86mmHgから132/82mmHg程度に持続的に降下させることにより、脳血管疾患の再発抑制効果が得られることを示している<sup>3)</sup>。したがって、治療開始数ヵ月以降の最終目標は、脳循環不全の症状に留意した緩徐な降圧を心がけながら、140/90mmHg未満にコントロールすることが妥当とされている<sup>29)</sup>。

(6)高齢者高血圧

高齢者高血圧が脳血管疾患などの血管事象のリスクであることは明瞭に示されている。「老年者高血圧治療ガイドライン2002年改訂版」<sup>42)</sup>では、老年者高血圧の降圧目標を60歳代では忍容可能ならば若壮年者と同じく140/90mmHg未満とし、70歳代では収縮期150mmHg

表1 高齢者高血圧の降圧目標<sup>29)</sup>

前期高齢者 (65～74歳)		140/90mmHg未満
後期高齢者 (75歳以上)	軽症高血圧 (140～159mmHg)	140/90mmHg未満
	中等・重症高血圧以上 (160mmHg以上)	暫定目標：150/90mmHg未満 最終目標：140/90mmHg未満

未満、80歳代では160mmHg未満と高めに幅をもたせて設定していた。今回の「高血圧治療ガイドライン2004年版」の改訂では、年齢に関係なく原則として140/90mmHg未満としている(図3)<sup>29)</sup>。ただし、降圧目標は、後期高齢者(75歳以上)において収縮期血圧が160mmHg以上の中等・重症高血圧では、140/90mmHg未満を最終目標とするが、150/90mmHgを暫定目標とする慎重な降圧を推奨している(表1)<sup>29)</sup>。

2. 抗血栓療法

(1)非心原性虚血性脳血管障害に対する抗血小板療法

血栓性疾患の高リスク患者における抗血小板療法の無作為比較試験のメタアナリシスの結果、抗血小板療法は、脳卒中あるいは一過性脳虚血発作(transient ischemic attack; TIA)の既往のある患者において、1大な血管事象(脳血管疾患、虚血性心疾患あるいは心管死)の相対リスクを22%と有意に減少させることが確認され、血管事象の絶対リスクは2年間の治療1000人あたり36(標準誤差6)人と有意の減少であった(図6)<sup>43)</sup>。このように非心原性虚血性脳血管障害の再発予防のために抗血小板薬の有効性が確立された。また、長期投与においてアスピリン75～150mg/日の用量は、500～1500mg/日の高用量や160～325mg/日・中用量と同等の有効性が示された。しかし、75mg/未満の超低用量では有意の効果がなかった。このことから高リスク患者における血管事象の長期予防においては75～150mg/日の低用量のアスピリンの投与が有用である。

急性期脳血管疾患を除く高リスク患者における血管事象の発生はアスピリンで23%、チクロピジンで32%の有意の抑制がみられた。わが国においてシロソゾール(200mg/日)の脳梗塞の再発予防効果につい

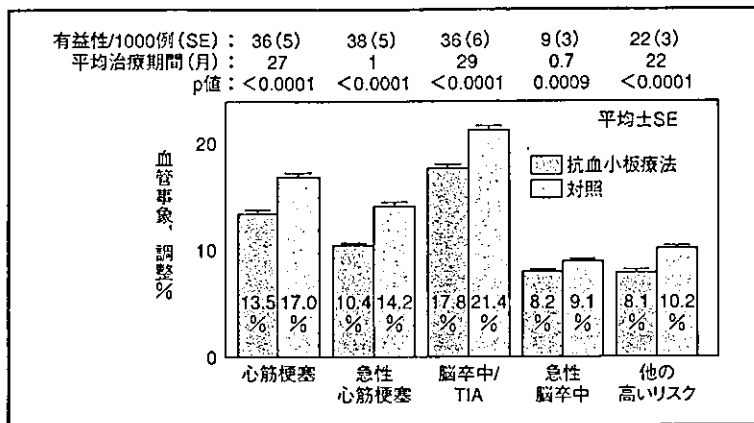


図6 主要な高リスク群における血管事象(虚血性心疾患、脳血管疾患あるいは血管死)に対する抗血小板療法の絶対リスクの低減効果<sup>43)</sup>

臨床試験が実施され、シロスタゾールは脳梗塞慢性期患者において血管事象の発生を39%有意に減少させた<sup>43)</sup>。アスピリンは消化管出血の合併があり、チクロピジン<sup>44)</sup>は好中球減少や血栓性血小板減少性紫斑病などの重篤な副作用が報告されている。これに対してシロスタゾールは血管拡張に伴う頭痛や動悸が時にみられるが、重篤な副作用はみられていない。

ラクナ梗塞に対して、チクロピジン200mg/日またはアスピリン500mg/日未満の抗血小板療法は、再発抑制効果がないことが示されている<sup>44)</sup>。さらに、抗血小板薬により脳出血の頻度は有意ではないが2倍に増加したと報告されている。これに対して、シロスタゾールの臨床試験において、ラクナ梗塞の再発は43%の有意の減少がみられた<sup>43)</sup>。従来、抗血小板薬のラクナ梗塞に対する予防効果に関しては議論のあるところであったが、シロスタゾールがラクナ梗塞の発症も有意に低下させたことは、注目すべき成績である。

(2)非心原性虚血性脳血管障害に対する抗凝固療法

心房細動(atrial fibrillation ; AF)は高齢者でよくみられる不整脈で脳卒中の独立した危険因子である<sup>45)</sup>。非弁膜症性心房細動(non-valvular atrial fibrillation ; NVAf)は、心原性脳塞栓症の原因の中で過半数を占める最も頻度の高い心疾患である。心原性脳塞栓症は大梗塞を生じやすく、重篤な後遺症を残しやすい。さらに再発の頻度が高いために予後不良のことが多く、その予防が重要である。

AF患者における抗血栓療法のメタアナリシスにおいて、用量を調節したワルファリンにより脳血管疾患

の発症は62%減少した<sup>46)</sup>。一方、アスピリンにより脳血管疾患は22%減少した。また、用量を調節したワルファリンはアスピリンより36%効果が上回っており、AF患者における抗凝固療法の有用性が確立している。NVAf患者の脳塞栓症の発症予防において治療域PT-INR(PT:プロトロンビン時間 prothrombin time, INR:国際標準化比 international normalized ratio)2.0~3.0のワルファリンのコントロールが推奨されている。NVAfでは高齢になるほど脳血管疾患のリスクが高まるのでワルファリンが必要となるが、同時にワルファリンによる頭蓋内出血のリスクも高まる。したがって、70歳以上の高齢者においては、NVAfによる心原性脳塞栓症の再発予防において低用量のワルファリン療法(治療域PT-INR 1.6~2.6)が推奨されており、出血性合併症を予防するためにPT-INR 2.6を超えないことが望ましいと報告されている<sup>46)</sup>。

NVAf患者における脳血管疾患のリスクは一律ではなく、脳卒中・TIAの既往、高齢、高血圧、心不全、糖尿病、冠動脈疾患が危険因子となる。NVAfにおいて、脳血管疾患の発症のリスクは危険因子の有無により大きく異なることから、危険因子を考慮した治療法の実践が勧められている。これらのデータに基づき、NVAfに対する抗血栓療法のガイドラインが日本循環器病学会から発表されている(図7)<sup>46)</sup>。

脳血管疾患の危険因子を有するNVAfを対象として経口プロトロンビン阻害薬(キシメラガトラン)とワルファリンを比較するオープンラベルのランダム化比較試験(SPORTIF-III)<sup>46)</sup>が行われ、脳血管疾患と全身性塞栓

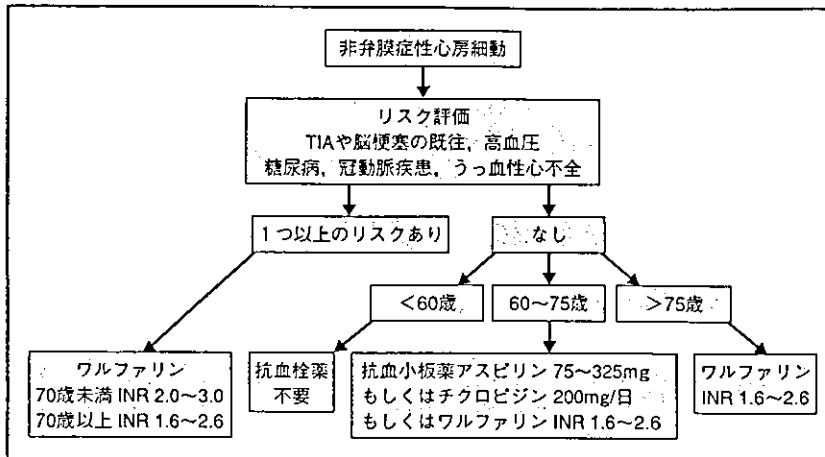


図7 非弁膜症性心房細動患者における抗凝固薬と抗血小板療法<sup>4)</sup>

症はキシメラガトラン群でワルファリン群より少ない傾向があり、大出血もキシメラガトラン群でワルファリン群と同等以下であるという結果が示された。本剤はワルファリンに必要な血液凝固検査、ビタミンK摂取制限、他剤との相互作用の煩雑さを解消する画期的な薬剤であり、その臨床応用が期待される。

### 3. 高脂血症に対する治療

病型分類を行った脳血管障害の疫学研究において欧米では総コレステロール(TC)値が上昇すると虚血性脳血管障害が増加することが示されている<sup>7)</sup>。疫学研究のメタ解析においてもLDLコレステロールの上昇により虚血性脳血管障害は有意に増加し、一方、出血性脳血管障害は有意に減少することが示されている(図8)<sup>50)</sup>。これに対して、わが国の疫学研究においてはTC値と脳血管障害との有意の関連は認められていない。しかし、日本人においてもHDLコレステロール(HDL-C)の低値が脳梗塞の危険因子であり、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が低値であることが示されている<sup>51)</sup>。なお、脳出血の危険因子としてTCの低値がわが国を含め国際的にも認められている。

HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)を用いた大規模臨床試験のメタ解析においてスタチンは脳血管疾患の発症の相対リスクを低下させることが示されている<sup>52)</sup>。スタチンは、冠動脈疾患を有する患者に対しては脳血管疾患発症の相対リスクを有意に低下させるが、冠動

脈疾患を有しない患者に対しては脳血管疾患発症の相対リスクを有意には低下させないとされている<sup>53)</sup>。

スタチンはTCの低下作用のみでなく、血管内皮保護作用、血栓形成抑制作用、抗炎症作用、抗酸化作用や神経保護作用などの多面的作用(pleiotropic effect)を有している(図9)<sup>54)</sup>。このことから、脳血管疾患の既往のある患者に対する脳血管疾患の再発予防効果が期待される。しかし、脳血管疾患の既往のある患者において脳血管疾患の再発予防を主な目的としてスタチンの有効性を検証した大規模臨床試験の結果はいまもない。ただ、HPS(Heart Protection Study)のサブ解析において、脳血管疾患の既往を有する患者においてスタチンは心血管疾患の発症を有意に抑制するが、脳血管疾患の再発は有意には抑制しなかったと報告されている<sup>55)</sup>。また、上述の欧米で行われた大規模臨床試験ではスタチンの投与量が本邦での通常の臨床用量よりも多く、しかも冠動脈疾患患者が対象であった。そこで、わが国において「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)」が進行中であり、その成果が期待されている。

## おわりに

脳血管疾患の急性期診療は画像診断や治療法の進歩により大きく変貌しつつあり、脳卒中はbrain attac

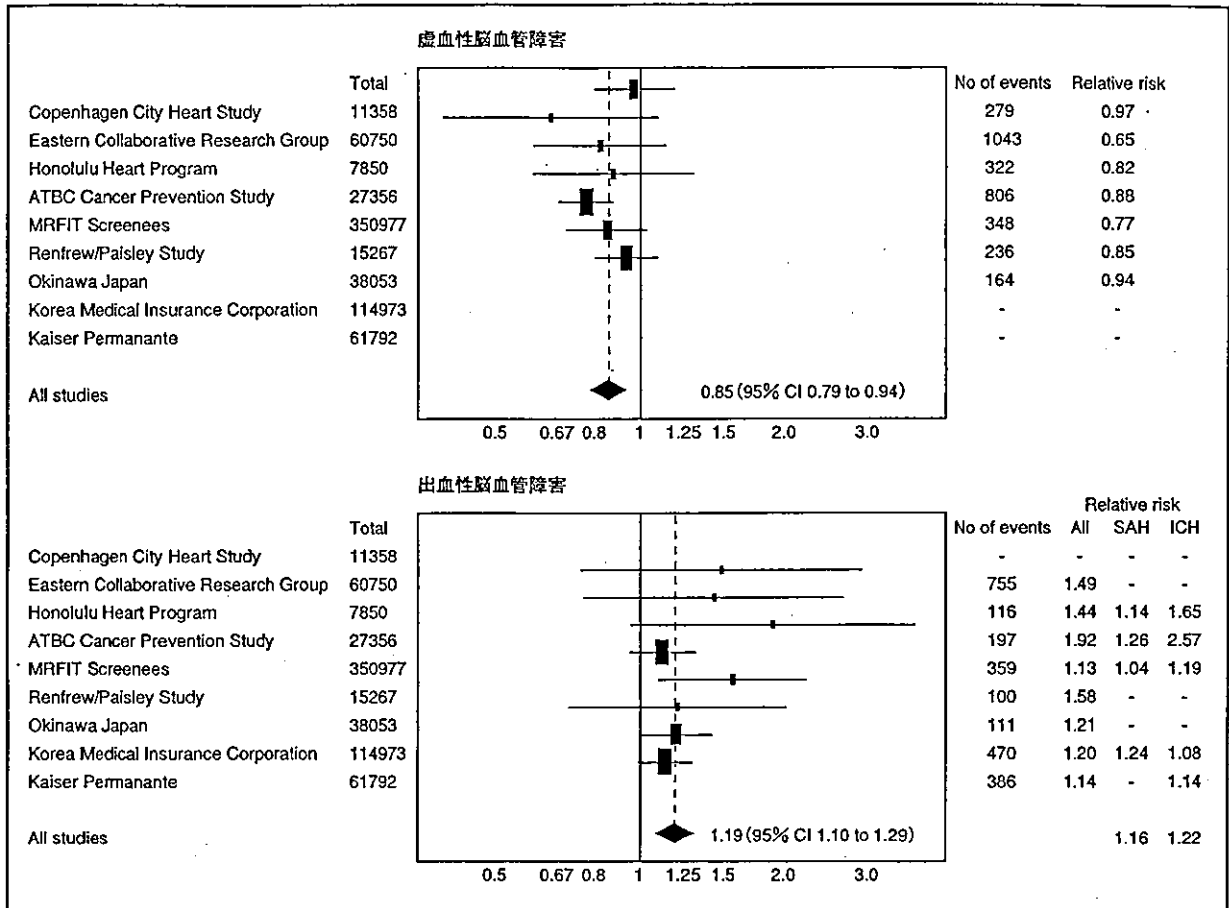


図8 脳血管疾患の病型分類を行っていた疫学研究における 1 mmol/L (39mg/dL) のLDL-コレステロール濃度の低下に対する虚血性および出血性脳血管障害の相対リスク<sup>60)</sup>  
 SAH: クモ膜下出血, ICH: 脳出血

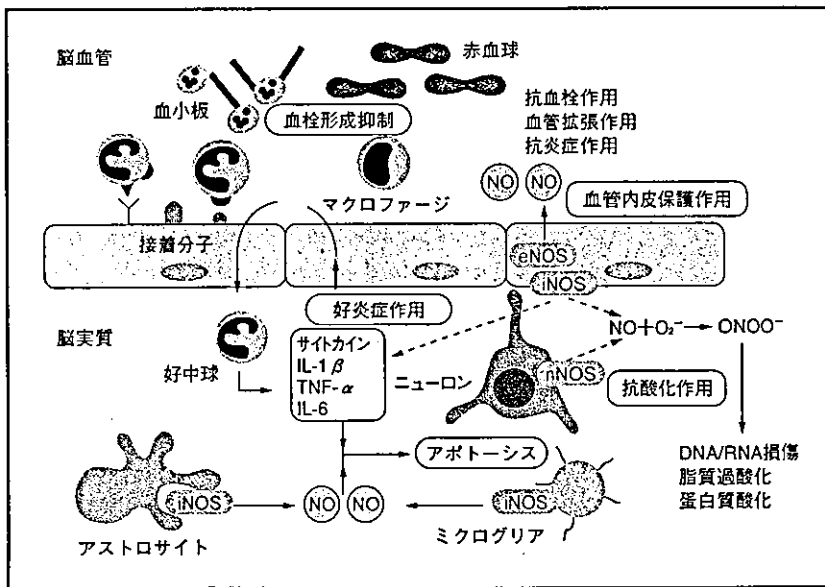


図9  
 スタチンの多面的作用<sup>64)</sup>





という認識の普及がますます重要になっている。臨床試験のメタ解析などの結果から、55歳以上あるいは心血管疾患を有するすべての対象者に、スタチン、3剤の降圧薬を常用量の半量、葉酸およびアスピリン75mgを併用(著者らはPolypillと呼称)することにより虚血性心疾患が88%および脳血管疾患が80%減少し、副作用は許容範囲であるという推測がされている<sup>56)</sup>。今後、このようなさまざまな観点から脳血管障害の予防における質の高いエビデンスが確立され、さらに有効な治療法が開発されることが必要と思われる。

謝 辞

本稿で紹介した研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等総合研究事業)および喫煙科学研究財団助成金の支援を受けて行われた。

文 献

- 1) 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, 2004
- 2) Fujishima M, Kiyohara Y, Ueda K, et al : Smoking as cardiovascular risk factor in low cholesterol population ; the Hisayama Study. Clin Exp Hypertens A 14 : 99-108, 1992
- 3) 山口武典：わが国の脳卒中診療の現状と21世紀の展望. 脳卒中 23 : 261-268, 2001
- 4) Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, et al : Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke. The Framingham study. JAMA 245 : 1225-1229, 1981
- 5) PROGRESS Collaborative Group : 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
- 6) Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, et al : Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program. JAMA 257 : 949-952, 1987
- 7) Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, 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 : 904-910, 1989
- 8) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB : Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke ; the Framingham Study. Stroke 22 : 983-988, 1991
- 9) Ross R : Atherosclerosis—an inflammatory disease. N Engl J Med 340 : 115-126, 1999
- 10) Blake GJ, Ridker PM : Novel clinical markers of vascular wall inflammation. Circ Res 89 : 763-771, 2001
- 11) Moulin T, Cattin F, Crepin-Leblond T, et al : Early CT signs in acute middle cerebral artery infarction predictive value for subsequent infarct locations and outcome. Neurology 47 : 366-375, 1996
- 12) Tomura N, Uemura K, Inugami A, et al : Early CT finding in cerebral infarction ; obscuration of the lentiform nucleus. Radiology 168 : 463-467, 1988
- 13) Wintermark M, Reichhart M, Cuisenaire O, et al : Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients. Stroke 33 : 2025-2031, 2002
- 14) 松本昌泰：頭蓋外閉塞性脳血管病変の現状—超音波エコー法による頸動脈病変の評価—。脳神外ジャーナル 13 : 20-26, 2004
- 15) Nagai Y, Matsumoto M, Metter EJ : The carotid artery as a noninvasive window for cardiovascular risk in apparently healthy individuals. Ultrasound Med Biol 28 : 1231-1238, 2002
- 16) Bots ML, Hofman A, Grobbee DE : Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study. Arterioscler Thromb 14 : 1885-1891, 1994
- 17) 日本脳神経超音波学会頸動脈エコー検査ガイドライン作成委員会，動脈硬化性疾患のスクリーニング法に関する研究班：頸動脈エコーによる動脈硬化性病変評価のガイドライン(案)。神経超音波医学 15 : 20-33, 2002
- 18) MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, et al : Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis ; results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. LIPID Trial Research Group. Circulation 97 : 1784-1790, 1998
- 19) Handa N, Matsumoto M, Maeda H, et al : Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. Stroke 21 : 1567-1572, 1990
- 20) Handa N, Matsumoto M, Maeda H, et al : Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. Results of the Osaka Follow-up Study for Ultrasonographic Assessment of Carotid Atherosclerosis (the OSACA Study). Stroke 26 : 1781-1786, 1995
- 21) Yamagami H, Kitagawa K, Nagai Y, et al : Higher levels of interleukin-6 are associated with lower echogenicity of carotid artery plaques. Stroke 35 : 677-681, 2004
- 22) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group : Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 333 : 1581-1587, 1995
- 23) Graham GD : Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice ; a meta-analysis of safety data. Stroke 34 : 2847-2850, 2003
- 24) Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al : Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke ; A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese

- acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 31 : 1240-1249, 2000
- 25) Edaravone Acute Infarction Study Group : Effect of a novel free radical scavenger, edaravone(MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. *Cerebrovasc Dis* 15 : 222-229, 2003
  - 26) 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2004年版. 日本高血圧学会, 2004
  - 27) Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, et al : Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke ; a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 34 : 1056-1083, 2003
  - 28) Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al : The ACCESS Study ; evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 34 : 1699-1703, 2003
  - 29) Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, et al : Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke* 13 : 62-73, 1982
  - 30) MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al : Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure ; prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 335 : 765-774, 1990
  - 31) Lawes CM, Rodgers A, Bennett DA, et al : Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens* 21 : 707-716, 2003
  - 32) Staessen JA, Wang JG, Thijs L : Cardiovascular protection and blood pressure reduction ; a meta-analysis. *Lancet* 358 : 1305-1315, 2001
  - 33) Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, et al : Blood pressure and stroke ; an overview of published reviews. *Stroke* 35 : 1024, 2004
  - 34) Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al : Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE); a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359 : 995-1003, 2002
  - 35) Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al : The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE); principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 21 : 875-886, 2003
  - 36) Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al : Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 163 : 1069-1075, 2003
  - 37) Fransen M, Anderson C, Chalmers J, et al : Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on disability and dependency in 6105 patients with cerebrovascular disease ; a randomized controlled trial. *Stroke* 34 : 2333-2338, 2003
  - 38) Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, et al : Cognitive decline in individuals with high blood pressure ; a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology* 53 : 1948-1952, 1999
  - 39) Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al : Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 352 : 1347-1351, 1998
  - 40) Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al : Use of ramipril in preventing stroke ; double blind randomised trial. *BMJ* 324 : 699-702, 2002
  - 41) 厚生労働省長寿科学総合研究班 : 老年者高血圧治療ガイドライン-2002年版-. *日老医誌* 39 : 322-351, 2002
  - 42) Antithrombotic Trialists' Collaboration : Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324 : 71-86, 2002
  - 43) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, et al : Cilostazol stroke Prevention Study ; a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 9 : 147-157, 2000
  - 44) Yamaguchi T, Nishimaru K, Minematsu K : Benefits and hazards in ischemic cerebrovascular disease. *脈管学* 34 : 279-285, 1994
  - 45) Hart RG, Halperin JL : Atrial fibrillation and stroke ; concepts and controversies. *Stroke* 32 : 803-808, 2001
  - 46) Yamaguchi T : Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation ; a multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolic Secondary Prevention Cooperative Study Group. *Stroke* 31 : 817-821, 2000
  - 47) Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T : Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 40 : 1183-1188, 2001
  - 48) 日本循環器学会 : 心房細動治療(薬物)ガイドライン. *Jpn Circ J* 65 : 931-977, 2001
  - 49) Olsson SB, Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators : Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III); randomised controlled trial. *Lancet* 362 : 1691-1698, 2003
  - 50) Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR : Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke ; systematic review and meta-analysis. *BMJ* 326 : 1423, 2003



- 51) Murai A, Tanaka T, Miyahara T, et al : Lipoprotein abnormalities in the pathogenesis of cerebral infarction and transient ischemic attack. *Stroke* 12 : 167-172, 1981
- 52) Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP, et al : Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 57 : 640-651, 2004
- 53) Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, et al : Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 278 : 313-321, 1997
- 54) Vaughan CJ, Delanty N : Neuroprotective properties statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 30 : 196-197, 1999
- 55) Collins R, Armitage J, Parish S, et al : Effects cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 363 : 757-767, 2004
- 56) Wald NJ, Law MR : A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 326 : 1419, 2003

推薦処方  
と  
その解説

## 脳梗塞におけるスタチンの適応とその効果

こおりやまたつ お 郡山達男\*， まつもとまさやす 松本昌泰\*\*

### ●治療方針と解説

脳血管障害の疫学研究において欧米では総コレステロール (TC) 値が上昇すると虚血性脳卒中が増加することが示されている。一方、わが国の疫学研究においては TC 値と脳卒中との関連は認められていない。しかし、日本人においても HDL コレステロール (HDL-C) の低値が脳梗塞の危険因子であり、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 が低値であることが示されている。なお、脳出血の危険因子として TC の低値がわが国を含め国際的にも認められている。このように脳卒中の臨床病型のなか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、一過性脳虚血発作および脳出血である。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) による脳卒中の予防効果については、冠動脈疾患を有する患者においては脳卒中の発症を有意に抑制 (19～32%) することが4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), CARE (Cholesterol and Recurrent Events), あるいは LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) といった欧米の大規模臨床試験により明らかにされている。

高血圧とそれ以外の心血管疾患の危険因子を有する患者を対象とした ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm) では降圧療法に加えてスタチン療法は脳卒中の発症を有意に抑制することが示された。これに対して、高血圧と冠動脈疾患の危険因子を有する患者にスタチンを投与した ALLHAT-LLT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid Lowering Trial) では脳卒中の発症は減少したが有意ではなかった。また、70歳以上の心血管疾患の既往あるいはその危険因子を有する高齢者を対象とした PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in

\*広島大学医学部附属病院 脳神経内科 講師 \*\*広島大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学 教授 0918-614X/04/¥400/論文/JCLS

the Elderly at Risk) 試験では、スタチンの投与は高齢者においても心血管疾患を有意に減少させたが、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。これらの結果から、心血管疾患のリスクを有する患者に対するスタチンの脳卒中の予防効果はある程度は示されたが、評価は確立していないと思われる。

わが国においては、60歳以上の高TC血症患者を対象としたPATE (Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly) においてスタチンが脳血管疾患の発症をやや抑制することが示された。また、高TC血症の男性を対象としたKLIS (Kyushu Lipid Intervention Study) では、スタチンは有意ではないが脳梗塞の発症を抑制すると報告された。さらに、J-LIT (Japan Lipid Intervention Trial) では高TC血症患者に対してスタチン療法により血清脂質を管理することにより脳血管疾患の発症が抑制されることが示された。このようにわが国においても高TC患者に対してスタチン療法は脳血管疾患の予防に有効である可能性が示されている。

これに対して脳血管疾患の既往のある患者において脳卒中の再発予防を主な目的としてスタチンの有効性を検証した大規模臨床試験の結果は未だない。ただ、HPS (Heart Protection Study) のサブ解析において、脳血管疾患の既往を有する患者においてスタチンは心血管疾患の発症を有意に抑制するが、脳卒中の再発は有意には抑制しなかったと報告されている。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) が進行中であり、わが国においても「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)」が実施されている。

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」2002年版では、脳梗塞の合併は、閉塞性動脈硬化症の合併と同じく、カテゴリーB4扱いとされている。カテゴリーB4は冠動脈疾患を有さず、高LDL血症(高TC血症)以外の危険因子を4つ以上有する群で、より厳密な脂質管理が要求されている。カテゴリーB4の脂質管理目標はLDL-C値120mg/dl未満、TC値200mg/dl未満とされているが、すでに動脈硬化性疾患を有しているために、その疾患自体の再発や悪化のリスクがあるのみでなく、冠動脈疾患の発症するリスクも高いと考えられる。したがって、積極的に目標値に達するように管理する必要がある。ライフスタイルの改善を行っても目標値に到達しない場合には、薬物治療を併用する。

スタチンのみで目標値に達しない場合にはスタチンの増量か併用療法を選択する。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HMG-CoA還元酵素を拮抗的に阻害し、コレステロールの合成を抑制する。しかし、本剤の主薬効はコレステロールの合成抑制というよりLDL受容体の活性化と考えられている。一方、陰イオン交換樹脂の主薬効はLDL受容体の活性化であるが、逆に肝内HMG-CoA還元酵素を活性化するためにコレステロールの低下効果が減弱する。したがって、スタチンと陰イオン交換樹脂の併用はその弱点を補うことができ、その効果が期待される。

## ●推薦処方

### 高コレステロール血症を有する場合

処方A メバロチン (10 mg) 1錠 分1

処方B リポバス (5 mg) 1錠 分1

処方C リピトール (10 mg) 1錠 分1

\*コレステロールの生合成は夜間に亢進することが報告されており、夕食後に投与することが望ましい。

### スタチンのみで治療目標に達しない場合

処方 リピトール (10 mg) 2錠 分1

コレバイン (500 mg) 6錠 分2 朝・夕食前 } 併用

#### 【同種薬剤】

HMG-CoA還元酵素阻害薬

- ・ローコール
- ・リバロ

#### 【同種薬剤】

陰イオン交換樹脂

- ・クエストラン

# 脳血管障害における メタボリックシンドロームの意義と EBM

松本昌泰\*

## 要 旨

降圧療法の普及とともに、高血圧を最大の危険因子とする脳出血は激減してきたが、糖尿病、高脂血症、肥満などの代謝性危険因子の急速な増加により脳梗塞の年齢調整発症率の減少は鈍化してきており、メタボリックシンドロームがかかわると想定されているアテローム血栓性脳梗塞が増加傾向にある。欧米に比し、脳血管イベントの発症率が高い本邦では、メタボリックシンドロームについても独自のエビデンスに基づく対応が欠かせない。

## はじめに

生活習慣の欧米化とともに、糖尿病、高脂血症、肥満症などの有病率が増加し、アテローム性動脈硬化疾患の危険因子として、いわゆるメタボリックシンドロームの意義が注目を集めている。一方、従来より本邦では動脈硬化性疾患に占める脳血管障害のウエートが大きい。動脈硬化危険因子としてのメタボリックシンドロームの増加は脳血管障害の発症率やその臨床病型などにどのような影響を及ぼしつつあるのだろうか。

本稿では、脳血管障害のリスクとしてのメタボリックシンドロームの意義を、脳血管障害やその臨床病型の最近の動向についてまとめるとともに、メタボリックシンドロームを

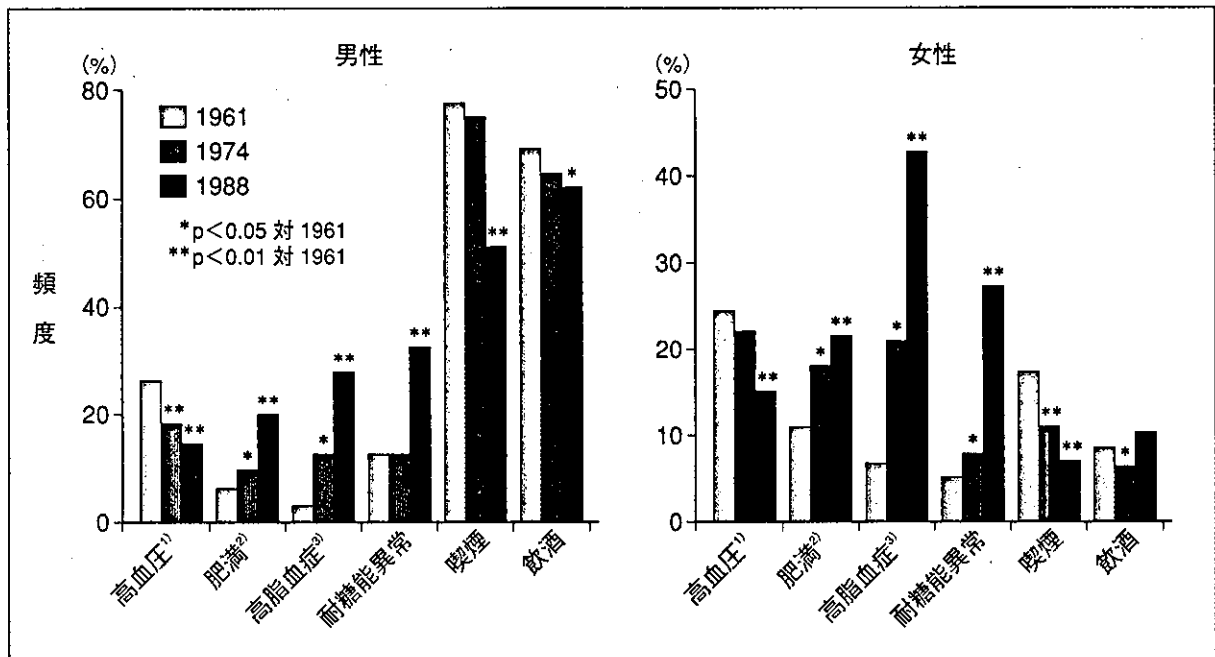
構成する主要な危険因子と脳血管障害発症やその予防に関する臨床試験を紹介し、メタボリックシンドロームと脳血管障害の関係について EBM の視点から考察する。

## 脳血管障害の将来予測

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、今後アテローム性動脈硬化を基盤とした虚血性心疾患やアテローム血栓性脳梗塞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1から第3集団と時代とともに脳梗塞の発症率が減少し、冠動脈疾患のそれと同程度になりつつある<sup>1)</sup>。ただし、その減少程度は第2から第3集団にかけて鈍

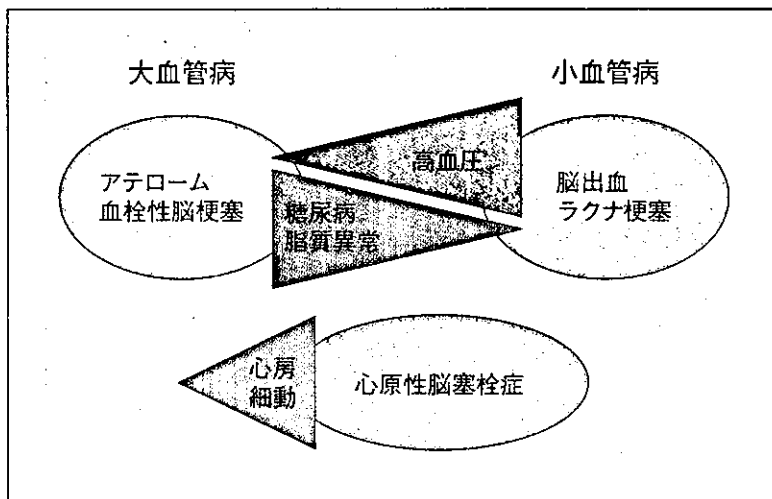
\* 広島大学大学院 病態探究医科学脳神経内科 教授  
キーワード：脳梗塞，インスリン抵抗性，小血管病，大血管病，スタチン

図1 我が国における危険因子の時代的推移 (文献<sup>3)</sup>より引用改変)



1) 収縮期血圧 $\geq 160$ mmHg または拡張期血圧 $\geq 95$ mmHg, 2) BMI $\geq 25.4$ kg/m<sup>2</sup>, 3) コレステロール値 $\geq 220$ mg/dl

図2 脳卒中病型と危険因子の関係 (文献<sup>3)</sup>より引用改変)



化しており、この間における肥満、高脂血症、耐糖能異常 (IGT) などのメタボリックシンドロームを構成する危険因子の急速な増加 (図1) が原因と考えられている。また、このようなリスクプロファイルの急激な変化は、これらの危険因子の関与の程度が異なると想定されている脳血管障害の臨床病型 (図2) の構成にも大きな変化をもたらしつつあり、高血圧が最も大きな危険因子となるラク

ナ梗塞が 36.3% と減少し、代謝性危険因子が大きく関与するアテローム血栓性脳梗塞が 31.1% と増加している<sup>4)</sup>。さらに、脳卒中データバンクでの集計結果では、アテローム血栓性脳梗塞のみならずラクナ梗塞においても代謝性危険因子の合併が少なくないことが示されており (表1)、メタボリックシンドロームはラクナ梗塞の危険因子としても無視できない存在となってきている。



表1 各病型別の危険因子頻度の比較

	ATBI (1,710 例)	LI (1,642 例)	CES (1,585 例)	UNCLASS (463 例)
家族歴	246 <sup>*3</sup> (14.4%)	213 (13.0%)	183 (11.5%)	66 (14.3%)
既往歴	476 <sup>*4</sup> (27.8%)	438 (26.7%)	394 (24.9%)	103 (22.2%)
高血圧	1,016 <sup>*1</sup> (59.4%)	1,059 <sup>*1</sup> (64.5%)	763 (48.1%)	199 (43.0%)
糖尿病	490 <sup>*1</sup> (28.7%)	461 <sup>*1</sup> (28.1%)	256 (16.1%)	77 (16.6%)
高脂血症	404 <sup>*2</sup> (23.6%)	421 <sup>*2</sup> (25.6%)	196 (12.4%)	85 <sup>*2</sup> (18.3%)
心房細動	101 <sup>*1</sup> (5.9%)	72 <sup>*1</sup> (4.4%)	1,028 (64.9%)	22 <sup>*1</sup> (4.8%)
喫煙歴	554 (32.4%)	564 (34.3%)	396 (25.0%)	175 <sup>*1</sup> (37.8%)
飲酒歴	401 (23.5%)	384 (23.4%)	326 (20.6%)	123 <sup>*3</sup> (26.6%)

<sup>\*1</sup> $\chi^2$  検定：対 CES； $p < 0.0001$ ，<sup>\*2</sup> $\chi^2$  検定：対 CES； $p < 0.001$ ，<sup>\*3</sup> $\chi^2$  検定：対 CES； $p \leq 0.01$ ，<sup>\*4</sup> $\chi^2$  検定：対 CES； $p < 0.05$   
略語：巻末の「今月の略語」参照

## メタボリックシンドロームと脳血管障害

上述のごとく、脳血管障害の臨床におけるメタボリックシンドロームの意義を考察するためには脳血管障害の臨床病型を踏まえた議論が欠かせないが、これまでの臨床研究ではメタボリックシンドロームの脳血管障害との直接的なかわりを検討した研究はほとんど見られず、その構成要素である高血圧、糖尿病、高脂血症などについて個別に検討した研究がほとんどである<sup>6)</sup>。したがってここでは、メタボリックシンドロームの主要な要素であり、脳血管障害との関係が注目されている高血圧、糖尿病、高脂血症について以下にまとめる。

### 高血圧

脳卒中の発症が高血圧治療により抑制でき

ることは、すでに各種の大規模臨床試験により確認されている<sup>7)</sup>。主に成壮年者軽・中等症高血圧を対象とした臨床試験 (VA, VANHLBI, Oslo, ANBPS, MRC 研究など) では、メタアナリシスにより収縮期血圧を 10 mmHg, 拡張期血圧を 5~6 mmHg 下降させると脳血管障害の発症を約 40% 抑制できることが判明しており、ほぼ疫学データより期待される効果が確認されている。また、脳血管障害を発症しやすい老年者高血圧患者を対象とした大規模臨床試験 (EWPHE, STOP-Hypertension, MRC, SHEP, Syst-Eur, Syst-China, STONE, INSIGHT, NICS-EH 研究など) の結果も報告されており、メタアナリシスにより収縮期血圧を 12~14mmHg, 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では、カルシウム拮抗薬やアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬が降圧利尿薬や $\beta$ 遮断薬などの従来の降圧薬に勝るとも劣らない脳心血管疾患抑制効果があることを示すとともに、特に脳卒中予防に関しては、従来の降圧薬に比しカルシウム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の結果は、より多数例で解析された最近の第二次報告でも再確認されており、カルシウム拮抗薬は ACE 阻害薬に対して有意に優れた脳卒中発症抑制効果を示すことが明らかとされている。しかしながら、今日までに報告された HOPE, LIFE, SCOPE などの結果によれば、ACE 阻害薬やアンジオテンシン 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期待できるものと思われる。また、カルシウム拮抗薬 (Syst-Eur), ACE 阻害薬 (HOPE), アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (SCOPE) では認知機能障害の発現や進展を有意に抑制する効果も報告されており、高齢化社会において極めて有用な降圧薬になるものと期待される。

### 糖 尿 病

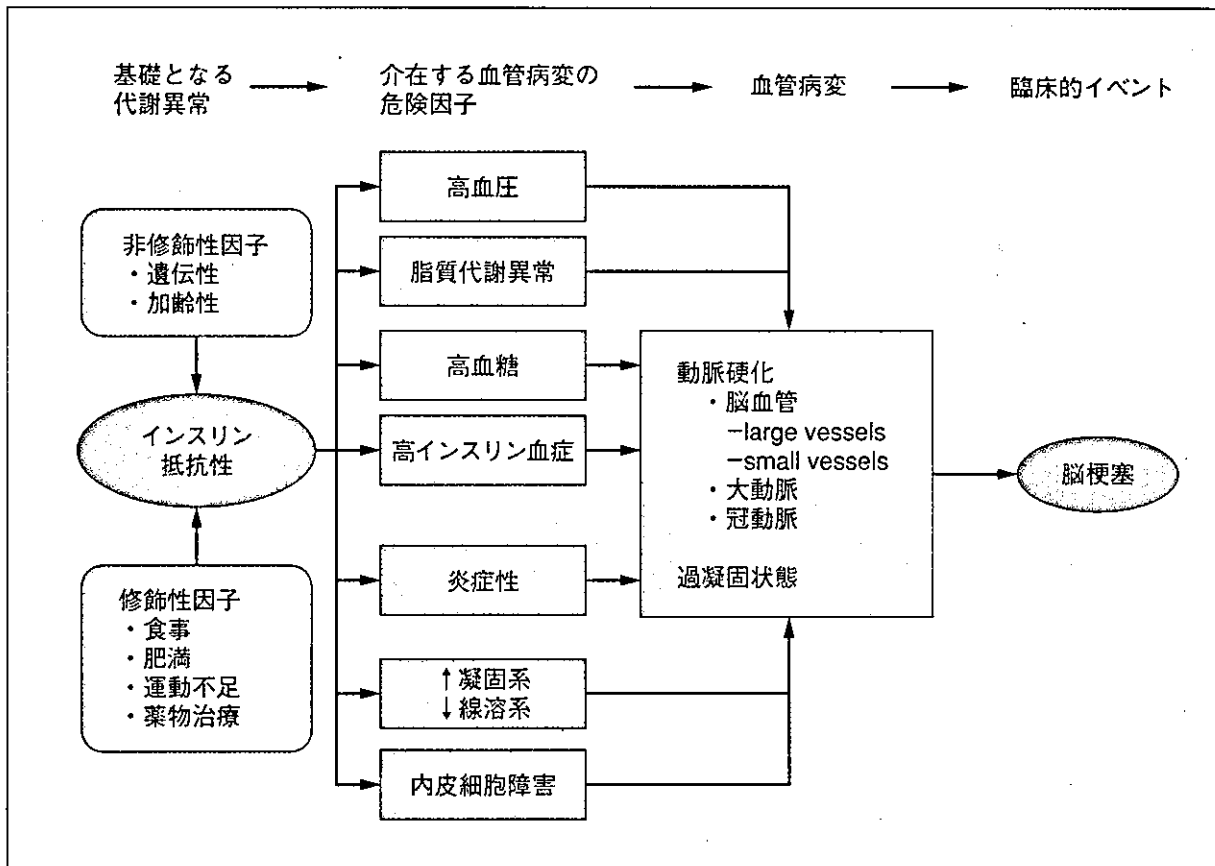
生活習慣の欧米化とともに、糖尿病やその前段階とも言える IGT の有病率は近年急速に増加してきている。また、糖尿病が脳卒中の独立した危険因子となることは欧米の各種疫学調査などにより確立されている。一方、本邦において両者の関係が明らかにされたのは比較的最近のことである<sup>8)</sup>。糖尿病は欧米に多い脳梗塞に対しては危険因子となるもの

の、脳出血は逆に糖尿病患者で少ないことが示されており、このため、相対的に脳出血の占める頻度が多い我が国では脳卒中との有意な関係が見いだしにくかったものと思われる。また、前述の久山町研究にも見られるごとく、糖尿病の有病率もかつては少なかったことなども影響しているものと考えられる。しかしながら、久山町研究で1988年に実施された耐糖能のレベル別の5年間の追跡調査により、脳梗塞の発症率が糖尿病患者で有意に3倍高くなることが明らかとなり、その脳梗塞危険因子としての重要性が本邦においても実証された<sup>9)</sup>。

糖尿病は脂質代謝異常や高インスリン血症などのさまざまな機序によりアテローム性動脈硬化の進行を促進し、アテローム血栓性脳梗塞の原因となるのみならず、細小動脈硬化の進行を促進させ、ラクナ梗塞や無症候性脳梗塞の危険因子となることも明らかとされている。また、メタボリックシンドロームの基礎病態としてインスリン抵抗性が注目されているが (図3)、Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) 研究により、黒人以外の人種ではインスリン抵抗性と頸動脈の内膜中膜肥厚 (IMT) は有意な正の相関を示すことが明らかとされており、高血糖を伴わない例では CRP が上昇していることも指摘されている。糖尿病患者で見られる特徴的な脳梗塞病態としては、脳主幹動脈にできたアテロームが穿通枝動脈を閉塞する branch atheromatous disease を発症しやすいことにも注意を要する<sup>8)</sup>。

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

図3 インスリン抵抗性から脳梗塞発症に至る過程 (文献<sup>8)</sup>より引用改変)



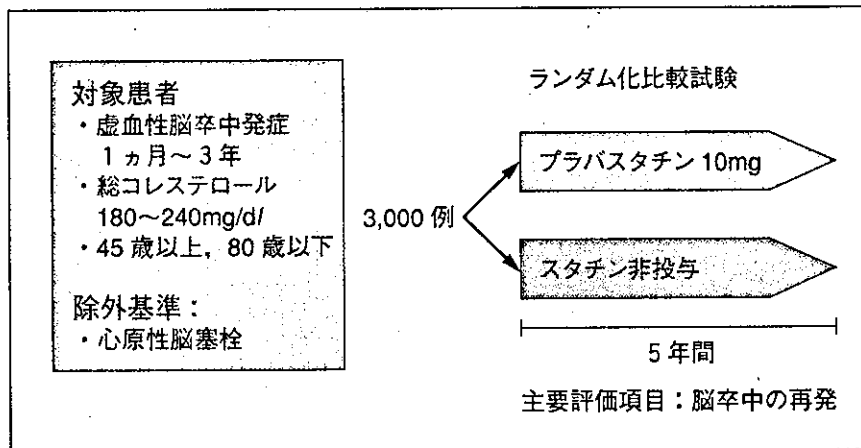
効果が大きいことが示されている。また、糖尿病患者に合併しやすい高脂血症や心房細動などへの適切な治療も極めて重要である。

### 高脂血症

高脂血症は高血圧や糖尿病などとともアテローム性動脈硬化の強力な危険因子であり、特に虚血性心疾患の発症予防に際して最も重視されてきている。本邦では虚血性心疾患の発症頻度が欧米に比してはるかに少ないことが知られているが、高コレステロール血症と虚血性心疾患発症リスクとの関係は欧米でのデータと同様であることが示されている。ところが、高脂血症と脳卒中の関係については最近まで一定の見解が得られていなかった。これには、① 高脂血症により動脈硬化の進行する程度は血管により異なる、② 脳卒中の臨床病型により高脂血症の危険因子として

の意義が異なる、③ 人種、地域により脳卒中の臨床病型の頻度が異なる、④ 高脂血症を十分にコントロールできる薬物が不足していた、などの要因がかかわるものと考えられる。つまり、高脂血症は確かに冠動脈や頸動脈のアテローム性動脈硬化の進行を促進するが、通常前者のほうが先行するため、脳梗塞の発症に先立って虚血性心疾患のために死亡・脱落するか、あるいは発症後の強力な治療により高脂血症による脳梗塞の発症が抑えられてきた可能性が考えられている。また、前述のごとく脳血管障害の臨床病型の中で高脂血症が危険因子となる病型は主としてアテローム血栓性脳梗塞と考えられるが、これまでの疫学調査では脳卒中の臨床病型があまり考慮されてこなかった。さらに、脳卒中の臨床病型の頻度には人種差や地域による差が著しく、特に本邦では脳出血やラクナ梗塞など

図4 J-STARSの試験デザイン



の small vessel disease (小血管病) が大部分を占め、高脂血症がよりかかわるとされる 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、各種の要因が考えられる。

しかしながら、虚血性心疾患救命率の大幅な改善、高血圧コントロールの強化や糖尿病、高脂血症などの有病率の増加に伴うアテローム血栓性脳梗塞の増加、HMG-CoA レダクターゼ阻害薬 (スタチン) などの強力な脂質降下薬の登場により、脳梗塞危険因子としての高脂血症の重要性が明らかとなってきている。すなわち、本薬物を用いた虚血性心疾患再発予防を目的とした Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID), Cholesterol and Recurrent Events (CARE) などの各種の大規模臨床試験で、虚血性心疾患の再発予防効果のみならず脳卒中の発症予防効果が実証され、脳卒中発症におけるコレステロールの関与がにわかに注目されるようになってきた<sup>6)9)</sup>。また CARE での層別解析の結果では、LDL コレステロール高値例 (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。スタチン系薬物については、コレステロール低下作用以外のさまざまな良好な効

果も想定されており、その効果をコレステロール低下作用のみに帰結することには注意を要する<sup>10)</sup>。また、Heart Protection Study (HPS) では冠動脈疾患の既往のない例でもスタチンにより脳卒中の発症が有意に抑制されることが初めて示され、Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) や Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) とともに、コレステロールが 250 mg/dl 以下の低値例でもスタチンに有意な脳卒中発症抑制効果があることが報じられている。しかしながらこれらの大規模介入試験はすべて欧米で実施されたものであり、本邦におけるエビデンスは皆無である<sup>9-11)</sup>。そこで筆者らは、脳梗塞例におけるスタチンの再発予防効果を検証する目的で、心原性脳塞栓症例を除く虚血性脳卒中 (年齢 45～80 歳、コレステロール値 180～240mg/dl, 3,000 例) を対象に、プラバスタチン服用、非服用例での PROBE 方式による大規模臨床試験 Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS) を企画、推進しており、本邦における質の高いエビデンスの確立を目指している (図4)。なお、日本人における脂質介入試験である Kyushu Lipid Intervention Study (KLIS)<sup>12)</sup> については、最近 NCEP-ATPⅢの定義を準用したメタボリックシン