

例が20例で、#3を満たす例は無かった。B群で#5を満たさなかった14例の他疾患の内訳は、心房細動7例、左心耳血栓2例、梗塞巣を灌流する主幹脳動脈の狭窄病変5例であった。

A, B, C3群の臨床的特徴をTable 2に示す。このうち#6の発症状況に関して、ワルサルバ負荷のかかる動作として、全症例の発症時状況のうち「排便中および直後(4例)」、「風船を膨らませている途中(1例)」、「腹筋トレーニング中(1例)」の6例を選んだ。A群の3例、B群の2例、C群の1例が該当した。また長期の座位姿勢直後の起立として、「1時間以上の居間での座位保持からの起立直後(2例)」、「30分以上の正座・読経からの起立直後(2例)」、「2時間以上の映画鑑賞後の起立直後(1例)」、「1時間以上の乗用車運転からの離車直後(1例)」の6例を選んだ。A群の4例、B群の1例、C群の1例が該当した。両者を併せて、A群の37%、B群の9%、C群の3%が#6に相当する状況と考えられた(Table 2)。A, Bの2群を併せると、#6の陽性率は19%となり、前述の多施設後ろ向き調査結果と似通った結果となった。3群間での陽性率には有意差( $p < 0.0001$ )をみとめた。A群とB群を直接比較したばあいも、同様に有意にA群の陽性率が高かった( $p < 0.01$ )。

A, B, C3群間の比較で有意差を生じた他の特徴として、A群は年齢がより若く、入院時NIHSSや退院時mRSがより軽く、凝固異常症の合併がより多かった。またA, C群がB群にくらべて、皮質梗塞が多かった。このうち凝固異常症については、A群にのみ抗リン脂質抗体症候群を2例(11%)にみとめ、A群とB群を直接比較したばあいもA群が有意に多かった。また3群間の比較ではB群で女性がより少なかったが、A, B群間の直接比較では有意差がなかった。

## 考 察

今回の研究結果でもっとも強調すべき点は、SASSY-Japanの新しい診断基準に基づいて診断されたPFOによる奇異性脳塞栓症患者の37%にワルサルバ負荷のかかる動作や長期の座位姿勢での発症をみとめ、右左短絡を有しながら奇異性脳塞栓症の診断にいたらなかった患者群における割合とくらべて明らかに高率な点である。ワルサルバ負荷のかかる動作や長期の座位姿勢での発症が、奇異性脳塞栓症の重要な臨床的特徴であることが、あらためて証明された。

右左短絡の原因疾患のうち、たとえば肺動静脈瘻は右房圧の上昇をとまわずに奇異性脳塞栓症をおこしえるが、PFOは右房圧の上昇をとまってはじめて、脳塞栓症を惹起しえる。誕生後2年以内に卵円孔弁(中隔鎌)が左房側から卵円窩を閉鎖・癒合するが、その癒合が不十分なばあいにPFOが生じる<sup>4)</sup>。したがってPFOは左右短絡をおこさず、右房圧が左房圧を超えたときのみ右左短絡を生じる。ワルサルバ負荷直後にPFOから左房へ粒状エコーが出現することは、経食道心エコーをもちいた多くの研究で報告されている<sup>3)9)</sup>。ワルサルバ負荷のかかる日常動作として排便が典型的であり、今回の患者の中でもたとえば前立腺肥大にともなう遷延

尿のため、便座にしゃがんでいきみながら排尿していて脳梗塞をおこしたA群の男性患者は、その好例と考えられる。トイレ動作にともなう脳塞栓症の原因として、以前より報告されている血圧上昇に加えて<sup>7)</sup>、右左短絡も考慮すべきであろう。

一方、静脈血栓の存在は、右左短絡の原因疾患の如何にかかわらず奇異性脳塞栓症の発症に不可欠であり、静脈血栓が形成されやすい状況として発症時の長期の座位姿勢を吟味することが重要である。座位姿勢の奇異性脳塞栓症発症への寄与を考える上で、(1)座位姿勢の保持時間、(2)座位保持時の窮屈さ加減、(3)座位終了後発症までの経過時間の3点を検討する必要がある。(1)の保持時間として今回は60分以上を目安としたが、これが奇異性脳塞栓症を診断するに必要かつ十分な基準か議論の余地が残る。膝関節手術時には短時間の術中にすでに下肢静脈血栓が形成され始めていることが知られており<sup>8)</sup>、術直後の静脈造影で高率に血栓が検出される<sup>9)</sup>。Hitosugiら<sup>10)</sup>は、2時間の座位保持によって下肢静脈の血液粘調度が有意に亢進すると、報告している。航空機乗客の肺塞栓症発症状況をしらべたLapostolleら<sup>11)</sup>の報告では、3時間以上の機中で肺塞栓症がおこっている。今回の対象症例には該当者がいなかったが、長期臥床も静脈血栓を惹起しえる。(2)は「エコノミークラス症候群」<sup>12)</sup>が決して「ファーストクラス症候群」とは名付けられなかった本質に相当する。前出のLapostolleら<sup>11)</sup>の報告では、エコノミーシートの乗客で肺塞栓症が42例におこっているのにくらべて、ビジネスシートでの発症は2例に過ぎない。今回の症例でも映画鑑賞や自動車運転などは、ある程度窮屈な状態であったと推測した。このように、娯楽や移動のために長時間の座位を保持するような生活習慣の変化が、静脈血栓症の増加に結びついたとの意見もある<sup>13)</sup>。また今回の2例にみとめた正座は、過去の欧米の論文では報告されていない東洋人特有の静脈血栓易形成状態と考えられ、30分程度の持続時間でも奇異性脳塞栓症をおこしえると考えた。ただし前出のHitosugiら<sup>10)</sup>の報告にしたがえば、窮屈さを感じないような座位姿勢を保つだけでも、血液粘調度が亢進し下肢血栓が形成されやすくなると考えられる。今回の研究で(3)は起立直後の発症にかぎって検討したが、実際には起立からある程度の時間が経過して発症するばあいもあろう。飛行機旅行の12時間後に発症した脳梗塞を奇異性脳塞栓症と診断した報告例もある<sup>14)</sup>。さらに抗リン脂質抗体症候群などの凝血学的異常の合併は、静脈血栓をより形成しやすくなるであろう<sup>15)</sup>。

A群における#6の陽性頻度37%は、#3の頻度21%よりも明らかに高く、診断基準として有用と考えられる。見方を変えれば、奇異性脳塞栓症の発症に必須で有る筈の下肢静脈血栓の検出率が、21%と意外に低率ともいえる。PFOをとまなう虚血性脳卒中患者の下肢静脈血栓陽性率はSASSY-Japanでは27%で<sup>3)</sup>、過去の下肢静脈造影をもちいた報告でも9.5~57%と施設間の差が大きい<sup>10)~12)</sup>。今回、静脈血栓の陽性率が低かった理由として、A群患者の全例に入院当初から抗血栓療法が施行されたが、静脈血栓の検索は多くの例で翌日以

降におこなわれたため、検査日までに静脈血栓が消退した可能性が考えられる。

今回の研究で、発症時状況以外の臨床像では、従来の知見に合致する結果をえた。A群の年齢が若いのは、PFOが若年者で陽性率が高いことに矛盾しない<sup>19)</sup>。入院時NIHSSや退院時mRSがより軽い理由の一つに、PFOを介する血栓が小さいために比較的小さな梗塞にとどまる可能性が考えられる。これらの臨床像は本来A、Bの2群間でも差を生じてしかるべきだが、今回両群間で差が明らかで無かったのは症例数の少なさにも由来するかもしれない。皮質梗塞の頻度に関しては、奇異性脳塞栓症の診断基準の#4に塞栓性機序を示す神経放射線学的所見を採り上げたため、皮質梗塞をとまなうPFO陽性例がA群、とまなわない例がB群に振り分けられやすかったと考えられる。

今回の研究では、PFOの存在の有無を重視し、その性状について言及しなかったが、PFOのシャント量の多寡も奇異性脳塞栓症の発症に関与すると思われる。BモードをもちいたPFO最大径の測定が望まれるが、経験的に日本人では測定困難例が多い<sup>20)</sup>。他に、一定量のコントラスト投与下での左房内粒状エコー出現個数などの評価が望ましい。心房中隔瘤の合併も、PFOを介した奇異性塞栓をおこりやすくする可能性が有る。ただし、今回A群でワルサルバ負荷のかかる動作や長期の座位姿勢で脳梗塞を発症した7例とそれ以外の12例をくらべると、心房中隔の振幅に差をみとめなかった(10.6±5.2 mm対11.0±2.0mm)。

以上のように、今回の研究で奇異性脳塞栓症がワルサルバ負荷のかかる動作や長期の座位姿勢での発症と関連することが示された。奇異性脳塞栓症の診断基準の1項目として、この特殊な発症時状況を追加して良いのではないかと考えられた。

謝辞：経食道エコー検査施行にあたってご協力いただいた、国立病院九州医療センター脳血管内科 今村剛医師、平井優子医師、嶋田寿文医師に、深謝致します。本研究の一部は、循環器病研究委託費12指-2および15公-1の援助による。

#### 文 献

- 1) Cabanes L, Mas JL, Cohen A, et al : Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patient less than 55 years of age. *Stroke* 1993; 24 : 1865—1873
- 2) Overell JR, Bone I, Lees KR : Interatrial septal abnormalities and stroke : a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55 : 1172—1179
- 3) 循環器病研究委託費12指-2 若年世代の脳卒中の診断、治療、予防戦略に関する全国多施設共同研究班(主任研究者：峰松一夫)：若年者脳卒中診療の手引き。2003
- 4) Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, et al : Patent foramen ovale : a review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38 : 613—623
- 5) Hausmann D, Mügge A, Becht I, et al : Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events. *Am J Cardiol* 1992; 70 : 668—672
- 6) Zanette EM, Mancini G, De Castro S, et al : Patent foramen ovale and transcranial Doppler : comparison of different procedures. *Stroke* 1996; 27 : 2251—2255
- 7) Chakrabarti SD, Ganguly R, Chatterjee SK, et al : Is squatting a triggering factor for stroke in Indians? *Acta Neurol Scand* 2002; 105 : 124—127
- 8) Kearson C : Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107 : I-22-I—30
- 9) Maynard MJ, Sculco TP, Ghelman B : Progression and regression of deep vein thrombosis after total knee arthroplasty. *Clin Orthop* 1991; 273 : 125—130
- 10) Hitosugi M, Niwa M, Takatsu A : Rheologic changes in venous blood during prolonged sitting. *Thromb Res* 2000; 100 : 409—412
- 11) Lapostolle F, Surget V, Borron SW, et al : Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001; 345 : 779—783
- 12) Cruickshank JM, Gorlin R, Jennett B : Air travel and thrombotic episodes : the economy class syndrome. *Lancet* 1988; 2 : 497—498
- 13) Dalen JE : Economy class syndrome : too much flying or too much sitting? *Arch Intern Med* 2003; 163 : 2674—2676
- 14) Isayev Y, Chan RKT, Pulicino PM : "Economy Class" stroke syndrome? *Neurology* 2002; 58 : 960—961
- 15) Kinuya K, Kakuda K, Matano S, et al : Prevalence of deep venous thrombosis in the lower limbs and the pelvis and pulmonary embolism in patients with positive antiphospholipid antibodies. *Ann Nucl Med* 2001; 15 : 495—497
- 16) Stollberger C, Slany J, Schuster I, et al : The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. *Ann Intern Med* 1993; 119 : 461—465
- 17) Hanna JP, Sun JP, Furlan AJ, et al : Patent foramen ovale and brain infarct : echocardiographic predictors, recurrence, and prevention. *Stroke* 1994; 25 : 782—786
- 18) Lethen H, Flachskamph FA, Schneider R, et al : Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol* 1997; 80 : 1066—1069
- 19) Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD : Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life : an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59 : 17—20

## Abstract

## Behavioral situation at onset of paradoxical brain embolism due to patent foramen ovale

Takeshi Uwatoko, M.D.<sup>1)</sup>, Kazunori Toyoda, M.D.<sup>1)</sup>, Shigeru Fujimoto, M.D.<sup>1)</sup>, Masahiro Yasaka, M.D.<sup>2)</sup>,  
Setsuro Ibayashi, M.D.<sup>3)</sup>, Mitsuo Iida, M.D.<sup>3)</sup> and Yasushi Okada, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Cerebrovascular Disease and Clinical Research Institute, National Kyushu Medical Center

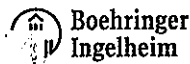
<sup>2)</sup>Cerebrovascular Division, Department of Medicine, National Cardiovascular Center

<sup>3)</sup>Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

The goal of this study was to determine whether there was difference in behavioral situation at onset of stroke between the patients with right-to-left shunt whose stroke was diagnosed as paradoxical brain embolism according to the new criteria proposed by Strategies against Stroke Study for Young Adults in Japan (SASSY-Japan) and whose stroke was not. Among 365 consecutive patients with possible acute ischemic stroke who underwent transesophageal echocardiography, we compared clinical profiles of the following three patient groups: patients with patent foramen ovale whose stroke was diagnosed as paradoxical brain embolism (group A), patients with patent foramen ovale whose stroke was not diagnosed as paradoxical brain embolism (group B), and patients without patent foramen ovale whose stroke was diagnosed as cardiogenic brain embolism (group C). Patent foramen ovale was present on echocardiogram in 76 of 365 patients (21%). Among them, 19 patients were classified into group A and 34 into group B. Group C was composed of 69 patients. At stroke onset, 3 patients in group A took behavior with positive Valsalva maneuver, 2 in group B, and 1 in group C. Similarly at stroke onset, 4 patients in group A just stood up from long-time sitting position, 1 in group B, and 1 in group C. In all, stroke onset following Valsalva maneuver or long-time sitting position was positive in 37% of group A, 9% of group B, and 3% of group C, and was most frequent in group A ( $p < 0.0001$ ). In group A, the frequency of Valsalva maneuver or long-time sitting position at stroke onset was higher than the frequency of detection of venous thrombus (21%). The result indicates that Valsalva maneuver and long-time sitting position contribute to occurrence of paradoxical brain embolism. We think that these behavioral situations are appropriate diagnostic criteria for paradoxical brain embolism.

(Clinica Neurol, 44 : 503—507, 2004)

**Key words :** ischemic stroke, patent foramen ovale, transesophageal echocardiography, Valsalva maneuver, economy class syndrome



# 早朝高血圧と脳卒中

## 9

国立大学法人 九州大学  
大学院医学研究院病態機能内科学(第二内科) 助教授

井林 雪郎 先生



'79年 九州大学医学部卒業

'86年 米国ワシントン州立大学脳神経外科学 留学

'89年 九州大学医学部附属病院第二内科 助手

'02年 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学(第二内科) 助教授

### 脳卒中は、血圧が上昇してくる早朝に好発しやすいので要注意

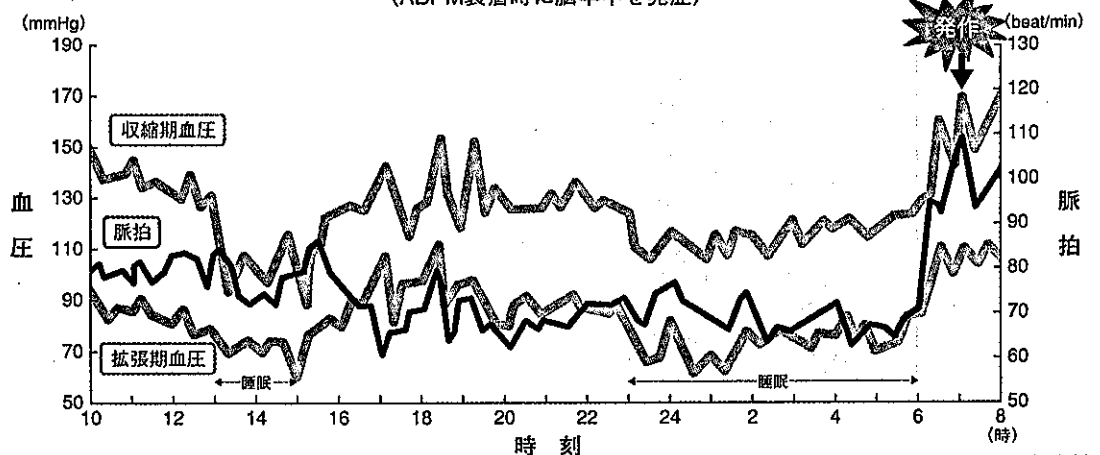
脳卒中は血圧との相関が強く、適切な降圧治療により発症頻度が半減することが知られています。しかしながら、残りの半数は降圧治療にもかかわらず脳卒中を発症しており、その原因として降圧薬の持続不足が問題視されています。

午前から午後にかけての外来血圧は正常化していても、早朝の血圧は意外に高い患者さんが存在することから、これからの降圧治療には時間的概

念を加えた厳格な血圧管理が重要と考えられます。

実際に、起床後早朝の血圧上昇とともに脳卒中を発症したケースや、午前中に脳心血管イベントを発症しやすいとの成績も報告されています。すなわち、これからの降圧治療は早朝から午前中にかけての血圧も十分に管理することが必要な時代を迎えたといえましょう。

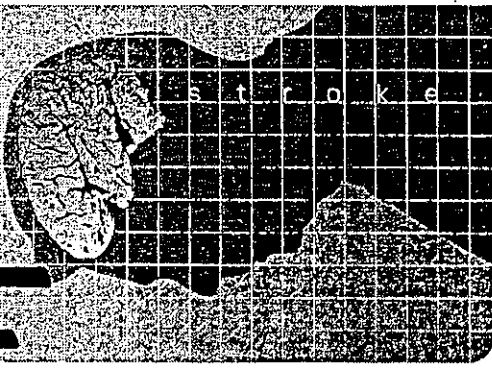
起床後の血圧、脈拍の上昇とともに脳卒中を発症したケース  
(ABPM装着時に脳卒中を発症)



企画・制作：朝日新聞社広告部

広告

# 脳卒中



がん・心臓病と並び常に日本人の三大死因の一つに挙げられる脳卒中。かつては若くして発症致す例も増えてきたものの、近年はその減少傾向も構はれ状態にある。寿命はとどこめても後遺症が残るケースも多く、日本の総医療費の約1割が脳卒中のために費やされているという。脳卒中から身を守るため、予防や早期発見のために私たちはどうすればいいのか。九州大学大学院医学研究院の井林雪郎教授にうかがった。

## 生活習慣病の存在が 脳卒中の発症に影響

脳卒中には大きく分けて虚血性の発症が急くなることと出血性の二つのタイプがあり、一般的に脳梗塞・脳出血そして出血性特異なケースであるくも膜下出血という三つの疾患を総称して脳卒中と呼びます。日本における患者総数は150万〜200万人毎年約45万人が新たに脳卒中を発症し15万人ほどが死に至るといふ代表的な国民病です。

脳卒中の発症には、遺伝的な要因がある程度まで関係していると考えられ、家族に脳卒中の病歴がある人は注意が必要です。ただそれ以上に大きな影響を与えるものが高血圧や糖尿病・高脂血症などの生活習慣病であり、これらを適切に治療予防することが脳卒中から身を守るうえで不可欠です。近年は高血圧の治療薬が進歩したことや、血管管理の大切さがよく知られるようになったこともあり、脳卒中の発症と死亡率は必ずしも減少傾向にありません。ただし欧米化した食生活や運動不足・ストレスの増大などに加えて加齢そのものが脳卒中の危険因

子となるため、高齢化社会の中で依然として多くの人が脳卒中やその後遺症に苦しんでいます。

## 早期の発見・治療が 不可欠な脳卒中

脳卒中の典型的な症状としては急な目のかすみや力への低下、めまいやふらつき、失語など挙げられますが最も特徴的なものは顔面をむく片半身のまひです。家族や身近な人だこうした症状が見られた場合はすぐに脳卒中の専門医に連絡を取り指示を仰いでください。脳卒中では、発症から3〜6時間以内の早期発見と治療の開始が生死を分け、後遺症の現われ方にも重大な影響を与えます。近年は脳卒中予備診断という特殊な検査が定着しつつあるほど、脳梗塞や脳出血は急激に起こり、その治療は緊急を要します。くも膜下出血の場合なら突然の激しい頭痛が起こることがしばしばですが、他の脳卒中では痛みなどの明らかな自覚症状が現れられないことが多いので警告のサインを見逃さまいようにすることが大切です。もちろんすぐに専門医に連絡するためには自宅の近くに脳卒

中専門医がいる病院を日頃から知っておく必要があります。昨年から日本脳卒中学会主導の専門医制度が確立し、学会のホームページで脳卒中ガイドラインの閲覧が可能となつてきます。また当研究室のホームページにも脳卒中についての情報を公開しておりますので参考にされると良いでしょう。

## 専門医を要するSCUが 生死予後を大きく左右

脳卒中のうち発症数の約80%は死亡例の約70%を占めるのが脳梗塞で、これには大きく分けて三つのタイプがあります。脳の深部にある直径1㎞以下の比較的小さい血管が詰まる場合がラクナ梗塞、それより以上の血管の内径が徐々に狭くなるものがアテローム血栓性脳梗塞、心臓動脈硬化の一種で心臓がけいれんを起こしたように細かく動く。近年発症率の急激な増加が特徴で、脳卒中の中では最も心臓内に血栓が溜まりやすいことが血流で運ばれて脳血管に詰まるものが心原性脳梗塞と呼ばれるこうした病型と進行の速さを違えば診断しそれぞれに最適な治療法を選択することが脳梗塞の治療においては重要です。

アメリカでは1986年から急性期の脳梗塞治療に際して、血栓を局所的に溶かす組織プラスミン(イPA)と呼ばれる薬剤の効果が認められています。日本でこの数年以内に使用が開始される見込みで大きな効果が期待されています。ただし、I.P.Aは出血を生じやすいので、専門医が適切な判断のもとで使用しなければかえって危険なこともあるでしょう。また脳血管内科医のほ

か脳神経外科、神経内科、神経放射線科リハビリテーション科などの専門医が協力しあうSCU(ストロークケアユニット)が組織されている医療機関では、明らかに治療成績が良いという報告もあります。脳卒中専門医の存在に加えて、多分野の専門科によるチーム医療の実践が脳卒中の生死予後を大きく左右することになります。

## 脳卒中予防の关键是 何より生活習慣の是正

脳卒中の予防には生活習慣病の治療が大切であることは前述した通りですが、例えば高血圧(140/90mmHg以上)の人と「高血圧前期」(130/85mmHg以上)の人とを比べると30代男性の約70%、40〜50代男性の約80%、60代以上の男性の約90%がこの間に含まれます。またすでに高血圧の人で治療を受けて血圧を適正値内にコントロールされている人は全体の4ないし5分の1しかいないといわれます。さらに多くの人が脳卒中の発症リスクを背負っているのが分かってしまふ。脳梗塞の初発年齢は65歳以上が大半なので、若くなる年齢に比べて、定期的に脳ドックを利用して積極的に早期発見を心がけることも大切ですが、もちろん検査を受けても何も異常が見つからないという場合もあるでしょう。本人が生活習慣の是正に前向きに取り組むためのきっかけとなるなら、こうした検査にも十分な意義があるといえます。ぜひ分を控え運動を心がけ、血圧と脂質の異常を是正するだけでなく、脂質異常・脂質異常が起こり、脳卒中など多くの危険な病気を遠ざけることができます。しかしそれには何より、本人が自分や家族のために「本気」になって取り組むこと、それをどうにか、背に背負っていくべきです。さらには、脳卒中が循環器系の疾患であり、脳卒中予防にも内科的な生活習慣病の予防が一番重要であると認識してほしいと思います。(終)

森口脳神経外科 クリニック

院長 森口 政博 (BRAIN&HEAD&NECK SURGEON)

脳ドック CT・MRI撮影

井林 雪郎氏

九州大学大学院医学研究院 脳神経外科特任教授

1979年、NHK大学医学部卒業、神経外科(脳)内科学、脳神経外科専攻。86年、AOHAKUフロンティア脳神経外科特任教授、89年、NHK大学医学部神経科特任教授、89年、NHK大学医学部神経科特任教授、93年、NHK大学医学部神経科特任教授。研究分野は、生活習慣病による脳卒中の発症予防、脳卒中の予備診断(脳卒中予備診断検査)の開発、脳卒中治療薬の開発、脳卒中予備診断検査の開発、脳卒中予備診断検査の開発。

〒812 九州大学大学院医学研究院 脳神経外科特任教授 井林 雪郎 氏

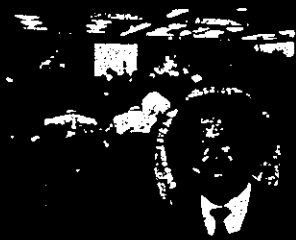
お問い合わせ先 (http://www.med.kyushu-u.ac.jp/astro/astro.htm)

特別企画

Diovan Around the World No.66

第45回日本神経学会総会ランチセミナー 脳卒中の一次・二次予防に有用性が期待されるARB

協賛 ● ノバルティス ファーマ株式会社



久山町を代表する脳卒中研究家、日本脳卒中学会名誉会長 藤島正敏氏

日本の疫学研究として有名な久山町研究によると、久山町では1960～70年代にかけて、脳卒中の発症率とそれによる死亡率が激減したという。これには、栄養状態の改善とともに、高血圧治療の普及が大きく貢献していると考えられる。ところが90年代に入ると、死亡率は減少を停めたものの、発症率の減少は鈍化し、死亡率の推移を示すようになった。食生活の欧米化や社会・運動不足に起因する肥満、糖尿病、心臓病といった危険因子の増加や、高齢者人口の今までにない急激な増大が、その理由として挙げられる。こうした状況において求められるのは、高血圧のみならず、糖尿病や代謝異常の修正をも考慮した脳卒中治療である。

今年8月に開催された第45回日本神経学会総会ランチセミナーにおいて、九州大学大学院医学部内科学(第二内科)教授の井林正敏氏(http://www.med.kyushu-u.ac.jp/stroke/)は、脳卒中の診察、治療における高血圧の位置付けを考察した。選択的AT2受容体ブロッカー(ARB)による脳血管自律調節機能の改善作用や、抗血栓化作用を示唆するデータを紹介し、「ARBは脳卒中の一次・二次予防にも十分期待できる薬物になる」との見解を示した。一方で、九州大学名誉教授、西日本総合医学研究所所長の藤島正敏氏が持論を述べた。

久山町研究は、1960年代後半から1970年代前半にかけて、脳卒中の発症率と死亡率が激減したという。これは、栄養状態の改善とともに、高血圧治療の普及が大きく貢献していると考えられる。ところが90年代に入ると、死亡率は減少を停めたものの、発症率の減少は鈍化し、死亡率の推移を示すようになった。食生活の欧米化や社会・運動不足に起因する肥満、糖尿病、心臓病といった危険因子の増加や、高齢者人口の今までにない急激な増大が、その理由として挙げられる。こうした状況において求められるのは、高血圧のみならず、糖尿病や代謝異常の修正をも考慮した脳卒中治療である。

代謝性疾患の関与が大きいアテローム血栓性脳梗塞が増加傾向

まず井林氏は、脳卒中の病態と、日本における脳卒中の現状を概観した。



井林正敏氏

脳卒中は、突然の脳血管の循環障害により脳神経細胞が傷害を受け、顔面を含む片半身の麻痺・感覚障害や言語障害といった神経症状を生じる病態である。日本では、脳、心疾患に次いで疾病別死因の第3位を占め、患者数は137万人にのぼると推定されている(平成15年厚生労働省調査)。

脳卒中のリスクファクターとしては、加齢、男性、脳卒中の家族歴、一過性脳虚血発作の既往のほか、高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満とい

った生活習慣病、喫煙、運動不足、そして65歳以上の高齢者の約5%に見られるとされている、弁膜症を伴わない心房細動(NVAF; non-valvular atrial fibrillation)の存在が挙げられる。

脳卒中のおよそ8割は、脳血管が詰まることで発症する脳梗塞で、①ラクナ梗塞、②アテローム血栓性脳梗塞、③心原性脳塞栓症の3つの臨床病型に分類される。久山町研究における65歳以上男性では、高血圧治療の普及に伴い、高血圧の関与が最も大きいとされる①は減少しているが、相対的に②と③が増加傾向にある。無論、②、③ともに高血圧は重要な要因の一つではあるが、それに加えて②では糖尿病や高脂血症などの代謝性疾患、③では高齢者に多いNVAFや、リウマチ性心臓病の影響が大きいという。[悪い意味での]生活の欧米化や高齢社会の到来に伴って、代謝異常症候群(metabolic syndrome)

や心房細動などが増加し、日本における脳卒中発症患者数は全体としては決して減少していないのではないかと、同氏は指摘する。

高血圧は直接的、間接的に脳血管障害に影響を与える

井林氏は次に、高血圧が脳卒中に及ぼす影響について説明した。

高血圧を長年放置すると、脳の深部にある細小動脈の内腔は狭小化、内腔・中膜壁が肥厚し、血管は脆弱化する。こうした血管または微小動脈瘤が破裂(血管壊死)すると脳出血が、詰まる(細小動脈硬化による脂肪硝子変性)とラクナ梗塞が起きる。また、脳内主幹動脈など中等大以上の大きさの血管に粥状動脈硬化が生じると、アテローム血栓性脳梗塞となる。

さらに、加齢に伴う心房細動が高血圧によって助長され、心原性脳塞栓症が起きる機序も考えられる(図1)。すなわち高血圧は、いずれの病型に対しても直接あるいは間接的に大きな影響を及ぼしているのである。こうした点から、血圧コントロールの重要性に対する認識は、次第に強まっている。2003年に改訂された米国合同委員会第7次報告(JNC-7)における成人高血圧の治療指針を例にとると、「高血圧前症」(収縮期血圧120～139mmHgまたは拡張期血圧80～89mmHg)というステージが新たに定義され、積極的な生活習慣の修正

指導が勧告されている。

一方、日本における15歳以上の高血圧患者は、3,300万人と推計されている。さらに、「高血圧前症」者は3,900万人と、高血圧患者の数を上回るとさえ言われている。つまり、「日本人(総人口は2006年にピークを迎えるが、1.3億人を超えないと予測されている)の2人に1人は高血圧あるいはその予備軍であり、このままだと脳卒中や心疾患など、さまざまな動脈硬化性疾患の危険にさらされ続ける」と、同氏は説明した。

ARBは他の降圧薬と同様に脳卒中の相対リスクを低下させる

次に井林氏は、各種降圧薬の脳卒中抑制作用を検討した大規模臨床試験成績を紹介した。

Ca拮抗薬やACE阻害薬の脳卒中抑制作用は、ALLHAT<sup>1)</sup>やHOPE<sup>2)</sup>などで示されている。そして、近年注目されているARBについても、SCOPE<sup>3)</sup>やLIFE<sup>4)</sup>において、脳卒中を減少させることが認められている。

「Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial」  
「Heart Outcome Prevention Evaluation」  
「Study on Cognition and Prognosis in the Elderly」  
「Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension」

同氏は、脳卒中には高血圧に加え、糖尿病をはじめとする代謝異常や、加齢に伴う心房細動の関与も大きい

図1. 脳血管に対する高血圧の関与

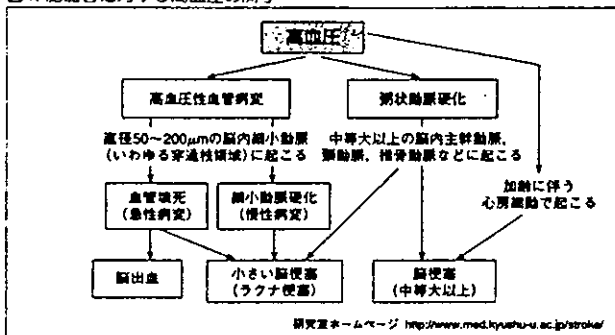


図2. ARBの心房細動新規発症抑制効果

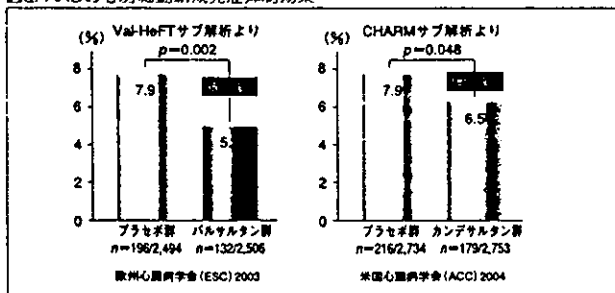
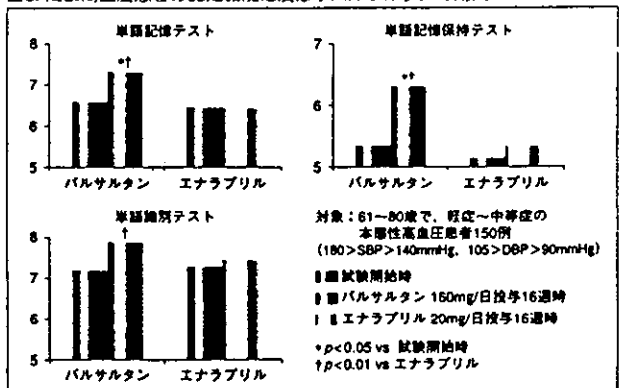


図3. 高齢高血圧患者の認知機能に及ぼすバルサルタンの効果



(Fogari R, et al: Eur J Clin Pharmacol 59(12):863-868, 2004)

ことをあらためて強調したうえで、「多くの試験で、レニン・アンジオテンシン(RA)系抑制薬が新規の糖尿病や心房細動の発症を有意に減少させた。この結果が得られつつある」と指摘。例えばCHARM<sup>2</sup>では、ARBがプラセボに比べ、糖尿病新規発症の相対リスクを22%減らしている。そのほかの各種ARBやACE阻害薬でも同様の成績が得られており、Val-HeFT<sup>3</sup>のサブ解析においては、心房細動の新規発症が、プラセボと比較してARBバルサルタンで35%減少したという(図2)。同様にARBを用いたCHARMでは18%、LIFEでは30%の減少が確認されている。

<sup>2</sup> Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity

<sup>3</sup> Valsartan Heart Failure Trial

バルサルタンについては、さらに興味深い試験成績がある。高齢高血圧患者150例を対象としたFogariらの検討では、バルサルタンはACE阻害薬エナラプリルに比べ、単語記憶テストなどで見た認知機能を有意に改善したのである(図3)。

同氏はまた、比較的最近の29の大規模臨床試験について、Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration(BPLTTC)が行った解析(Lancet 362: 1527-1535, 2003)から、脳卒中に関連するデータを提示した。この解析では、降圧が脳卒中の予防にきわめて有効なことがあらためて証明された。また、ARBは他の降圧薬に比べ、脳卒中発症の相対リスクを21%低下させることが示されたという(図4)。

**急性期の降圧は 前値の80%程度にとどめる**

井林氏は、脳卒中後のリハビリテーションに話題を転じた。最近、脳卒中後のリハビリテーションは、入院期間の短縮や予後改善を目指して、できる限り早期から開始されるようになった。一方、血圧や心拍数の高い段階でのリハビリテーション開始は、リスクとなることが古くから定説のように言われている。このため、早期にリハビリテーションを始めるためには、早い時期からの降圧治療が必要となる。ところが急性期の脳卒中患者では、局所脳血流量は低下し、脳血流の自動調節能下領域も血圧高値側へ偏位しているが、崩れた状態(dysautoregulation)にある。この状態で急激かつ過度の降圧を行うと、脳血流量はさらに低下し、脳

**VALUE - 高血圧患者において強く示唆されたバルサルタンの脳保護作用**

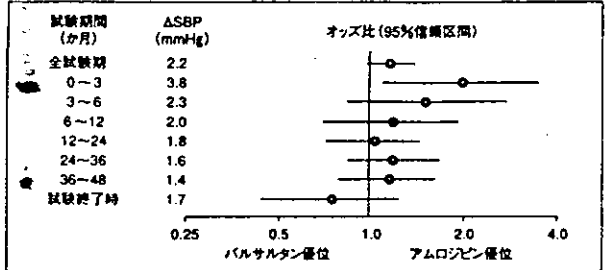
今年6月の欧州高血圧学会(ESH)で、ハイリスク高血圧患者1万3314例を対象とし、ARBバルサルタンとCa拮抗薬アムロジピンの予後改善効果を比較した大規模臨床試験VALUE<sup>4</sup>の結果が報告された。

井林氏はVALUEの結果について、全体では2mmHg程度、アムロジピンの血圧が有意に低かったにもかかわらず、二次エンドポイントの一つとして設定されていた脳卒中発症は、両群で有意差がなかった点に注目。そのオッズ比を随時的に検討したところ、試験初期にはアムロジピンの優位の側に位置していたが、時間経過とともにバルサルタン優位のほうへ向かう傾向が見られた(図)ことから、バルサルタンの長期投与による脳保護効果を示唆する成績とも読み取れ

るとした(ただし、あくまでも原則は差なし)。同氏は、「われわれのSHRを用いた実験から、ARBには脳動脈の活性酸素抑制、脳血流自動調節能改善といった作用があることも示さ

れており、"Beyond blood pressure lowering effects"を有する薬物と言えるかもしれない」とコメントした。  
<sup>4</sup>Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation

図5 VALUE: 脳卒中中のオッズ比の随時的推移



(Jelton S, et al. Lancet 363(9426): 2022-2031, 2004)

虚血を助長する危険性が生じる。このようなジレンマに、いかに対応するのか。同氏はまず、脳卒中急性期の血圧高値は、降圧薬を使用しなくても1週間から10日程度で有意に低下する点を指摘。とは言っても、実践的にリハビリテーション開始を目指す早期降圧を図る場合には、「前値の20%程度の降圧(例:収縮期血圧200mmHg→160mmHg)なら、虚血に陥る危険性は少ないだろう」とした。

また、脳卒中慢性期の降圧治療の最終目標値は、日本高血圧学会(JSH)による「高血圧治療ガイドライン2000年版」では、140~150/90mmHg未満とされている。しかし同氏は、PROGRESS<sup>5</sup>の結果(130/80mmHg前後まで降圧しても再発率の有意な改善が見られている)から、目標値をもう少し低く設定してもよいと考えている(JSH2004年版では改訂されると思われる)。ただし、主幹脳動脈や内頸動脈の狭窄が高度な場合には、無理な降圧によって灌流圧が低下しやすい状態にあり、脳虚血や脳梗塞を招く恐れがあるため、やはり病型を十分考慮する必要があるという。  
<sup>5</sup> Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study

**ARBは脳血流自動調節能を改善する**

脳循環を考慮した降圧治療としては、脳血流量を減少させずに脳血流

自動調節能の下領域を血圧の低いほうにシフトさせる薬物を選択することが重要である。井林氏らの高血圧自然発症ラット(SHR)を用いた実験では、α遮断薬、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、ARBは、いずれも脳血流自動調節能の改善作用を示している。ARBバルサルタンも、血圧に影響を与えない少量をSHRに急性投与した実験において、自動調節能の有意な改善が認められている(図5)。

**ARBは 新規の生活習慣病治療薬**

ARBは、AT<sub>1</sub>受容体ブロックとAT<sub>2</sub>受容体刺激により、左室肥大の退縮、尿中微量アルブミン量の減少、インスリン抵抗性改善作用などをもたらすが報告されている。脳に関しては、抗動脈硬化作用さらには認知

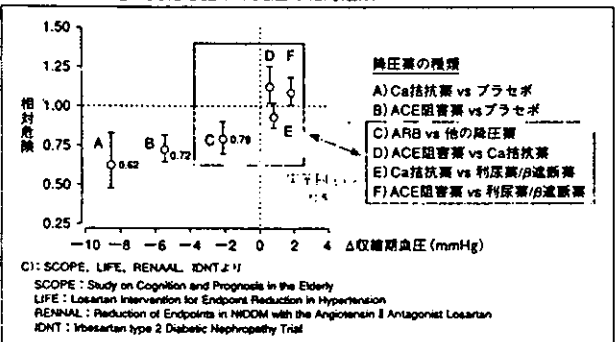
機能改善に結び付く可能性が指摘されており、脳血流量増加作用や脳血流自動調節能改善作用も期待できる。

米国では、ARBを降圧薬としてだけでなく、心不全・心筋梗塞治療薬と捉える認識が広がりがつつあるが、井林氏も、「ARBは生活習慣病の新規治療薬としての位置付けが可能」と見ている。さらにARBは、脳卒中の一次、二次予防効果が期待できるだけでなく、脳の多発性梗塞に伴う血管性痴呆などにも効果を発揮するという。

なお、九州大学第二内科脳循環代謝研究室とその関連施設(脳内科または脳血管内科)のグループは、2003年1月からFukuoka Stroke Registryをスタートさせた。脳卒中症例のデータを蓄積し、急性期の降圧治療の是非や病型別に見た目標降圧値、ARBやスタチン投与による機能予後などについて検討が行われようとしている。最終的には、ゲノム解析でNAD(P)Hオキシゲナーゼなどの動脈硬化関連遺伝子の一塩基多型(single nucleotide polymorphism; SNP)解析を行い、脳梗塞各臨床病型とのかわりについても検証する予定だという。

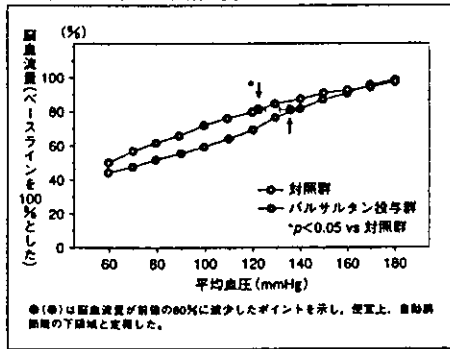
同氏は最後に、「脳卒中が疑われる例は、診断を恐れずかつ時間を失すことなく、脳卒中専門医のいる専

図4. 収縮期血圧の変化と脳卒中発症の相対危険



(BPLTTC. Lancet 362: 1527-1535, 2003)

図5. バルサルタンの脳血流自動調節能に及ぼす影響 (SHRを用いた急性投与実験)



(九州大学第二内科; Takada, Ibayashiら投稿中)

6~7ページはノバルティス ファーマ株式会社の提供です

座談会

# 心血管イベントの抑制には 24時間にわたる持続的降圧が重要



自治医科大学  
循環器内科学教授  
島田和幸 (司会)  
しまだ・かずゆき



東京都老人医療センター  
内科部長  
桑島 巖  
くわじま・いわお



九州大学大学院医学研究院  
病態機能内科学(第二内科)  
助教授  
井林雪郎  
いばやし・せつろう



川崎医科大学  
腎臓内科学教授  
柏原直樹  
かしはら・なおき

## ポイント

- ◆家庭血圧と外来血圧は、ともにコントロールされている患者はわずか2割程度。患者自身が起床後、服薬前の血圧を測定するなど、診療室外の血圧を考慮した血圧管理が重要。
- ◆脳卒中予防には、厳格かつ持続的な降圧療法が必要であるが、脳血流保持(脳血流自動調節能を改善)効果を有する降圧薬を選択することが重要。テルミサルタンは大動脈・総頸動脈壁の平滑筋の増殖や中膜壁肥厚を抑え、中大脳動脈など脳軟膜動脈のリモデリング改善や活性酸素の産生を抑制することで、脳血流自動調節能を改善していると考えられる。
- ◆腎保護のためにも、厳格な降圧と24時間にわたる持続的な降圧が重要である。テルミサルタンは、強い抗酸化作用があり、血管保護的に作用し糸球体内圧を効率よく正常化する。
- ◆テルミサルタンは、降圧効果が翌朝まで持続し、大きな心血管イベント抑制効果が期待される。



島田：降圧治療の目的は、脳心腎の高血圧合併疾患を抑制することである、これはいうまでもありません。そのために、どこまで血圧を下げるか、どのような薬剤が有効かということについて、ある程度の方向性はみえていますが、定まっていないところもあるように思います。

最近降圧そのものの重要性が強調され、各種ガイドラインでも140/90mmHg未満、高リスクの患者では130/80mmHg未満にすべきであるともいわれています。この場合の血圧値は、患者が医療機関で診察を受けた時の外来血圧に基づいています。この外来血圧は高血圧合併疾患抑制の観点からみて、果たして妥当なマーカーなのか。家庭血圧計の普及によって、この点にも疑問が投げかけられています。

今日は脳心腎を専門とする先生方に、家庭血圧値を含む降圧戦略と薬剤選択について、お話をうかがっていききたいと思います。



島田和幸氏

### ▲ 血圧管理の実態と問題

島田：最初に、外来血圧と家庭血圧の現状を提示します。

私たちの共同研究J-MORE<sup>\*1</sup>では、治療中の高血圧患者約1,000名を対象に外来血圧と家庭血圧を測定したところ、外来血圧と、患者自身が起床後、服薬前に測定した家庭血圧が、必ずしも相関しませんでした。また、同じ家庭血圧でも、早朝起床時と就寝前の収縮期血圧(SBP)では、朝のほうが8mmHg程度高くなっています。

血圧コントロール状況をみると、外来血圧140mmHg未満にコントロールできている患者は、治療中の患者全体の半分にすぎません。また、家庭血圧と外来血圧がともにコントロールされている患者は、全体のわずか2割程度です。

脳心血管イベントといわれる急性の虚血性変化は血圧が上昇してくる朝の時間帯に一致して起こる傾向があり、朝の血圧上昇

がイベント発生を引き起こしている可能性があるのです。

そのようなことから、外来血圧だけでなく、早朝起床時の血圧を重視する考え方が広がっています。

### ▲ 仮面高血圧と臓器障害の進展

島田：桑島先生はこの領域のパイオニアとして、夜間から早朝にかけての高血圧と心肥大の関連などについても早期から研究されていました。私たちはやはり朝の血圧を問題にすべきでしょうか。

桑島：私たちは今まで外来時の測定で血圧を評価してきましたが、最近家庭血圧計や24時間自動血圧測定(ABPM<sup>\*\*</sup>)機器の普及によって、より多くの情報を得ることが可能になりました。

外来血圧と家庭血圧が一致するのは持続性高血圧と正常血圧ですが、一致しない例の典型が「白衣高血圧」と、最近話題の「仮面高血圧」です。降圧薬服用中で血圧コントロール良好と思われている患者の中に、医師も患者も気づかない、マスクされた高血圧が隠れている。このような仮面高血圧の患者はほとんどは降圧薬を朝1回服用しているのに、夜間から翌朝の血圧コントロールが不十分なため生じます。そのような症例では、臓器障害が進展します。

血圧と臓器障害の関係は、血圧が低いほど臓器障害の進展やイベントの発生が少ないことが明らかになっていますが、今後は外来血圧以外の、とくに夜間から翌朝にかけての血圧管理がさらに重視されると思います。

仮面高血圧とイベント発生に関しては、ベルギーの研究<sup>\*3</sup>で、外来血圧は正常でABPのみ高い仮面高血圧群のイベント発生率は正常血圧の2.74倍というように、持続性高血圧群の3.14倍と同等のリスクと発表されたのが最初の報告ではないかと思えます。

\* 1 : J-MORE  
Jichi-morning hypertension  
research  
島田和幸, Ther Res 2003; 24 (4):  
505-512

\* 2 : ABPM  
ambulatory blood pressure  
monitoring

\* 3 : ベルギーの研究  
Björklund K, et al. Circulation  
2003; 107: 1297.

## 脳卒中予防に積極的降圧を

最近発表されたSHEAF\*\*試験というコホート研究では、治療中の高齢高血圧患者を平均3.2年間追跡しています。その結果、家庭血圧と外来血圧のコントロール良好群の心血管疾患発症率は1,000人・年あたり11.1人、白衣高血圧では12.1人、家庭血圧と外来血圧のコントロール不良群では25.6人、そして仮面高血圧は最も高い30.6人と非常に危険な患者群であることが示されました(図1)。

このように、降圧パターンからみても、24時間にわたる均一な降圧が必要であることがわかります。

1日1回の服用とされている降圧薬でも、実際には降圧効果が持続しない薬剤が多いため、服薬回数を増やすか、服薬時間を変更するといった工夫も必要です。また、少量の利尿薬を併用することで、持続時間は著しく延長します。しかし、基本的にも最も重要なのは、真に持続性に優れた降圧薬を使用することです。

島田：高血圧と心肥大、あるいは脳心血管障害の関係についてはどのようにお考えですか。

桑島：高血圧と左室肥大(LVH)の関係について、LVHは心筋梗塞や心不全のみならず、脳卒中の危険因子であるといわれています。Verdecchia氏は、LVH退縮群ではイベント発生が有意に低下するとし、外来血圧よりもABPがLVHの予測に有用であるとのデータを示しています。

島田：LVHは高血圧の持続が原因なのでしょうか。

桑島：LVHは高血圧の持続性や重症度を最もよく反映し、イベント発生の前段階を評価する重要な指標だと思います。

島田：桑島先生は、家庭血圧測定は服薬前の安静時の測定を推奨されていますね。

桑島：家庭血圧測定に関しては、起床後というよりも、服薬前という条件を重視しています。降圧効果の最も低いtrough(トラフ)の血圧を測ることが重要だからです。

島田：降圧と脳卒中予防の関係については、井林先生はどのようにお考えでしょうか。

井林：一般的に、脳卒中の最大の危険因子は高血圧であり、降圧により脳卒中の発症が抑制されることは周知の通りですが、降圧の質、つまりどのような降圧薬を使ってどこまで血圧を下げるかが問われる時代に突入したといえます。よく使われているサルタン(AII受容体拮抗薬)、Ca拮抗薬、ACE阻害薬のいずれも、脳卒中の発症を有意に抑制するといわれていますが、レニン-アンジオテンシン(RA)系を抑えることは、血圧だけでなく、糖尿病や心房細動の新規発生予防に加えて、認知機能障害などを改善させる作用があるという点で注目されています。脳卒中は生活習慣病の終末像であり、その抑制のためには、その前にある高血圧をはじめ、糖尿病、高脂血症、肥満、不整脈など、さまざまな合併症を考慮した降圧療法を行うべきです。

また、夜間高血圧の方には無症候性脳梗塞が多くみられるとか、早朝高血圧や仮面高血圧では、朝と夜の血圧較差が大きい場合に脳卒中を起こしやすいともいわれています。脳卒中予防に関する種々のデータから、最近では厳格かつ持続的な降圧治療が重要であることが認識されてきていると思います。



桑島 巖氏

\* 4 : SHEAF self-measurement of blood pressure at home in the elderly: assessment and follow-up JAMA 2004; 291 (11): 1342-1349

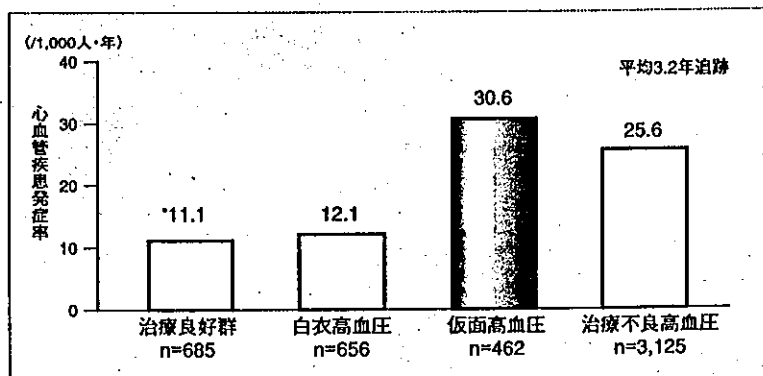


図1 SHEAF試験

JAMA 2004; 291 (11):1342-1349.

島田：脳卒中予防は高血圧治療の最大の目的といわれ、日本人の脳心血管疾患の頻度をみても非常に重要であるといえます。脳卒中の予防にあたって、従来は高齢者や脳卒中の既往のある患者では、過度の降圧により脳卒中が増えると危惧されてきました。

井林：そうですね。なかでも両側の頸動脈病変を持つ患者さん、とくに一方が完全閉塞しているような頸部～脳動脈硬化の強い症例などでは注意が必要です。

島田：診療では、頸動脈の聴診などの手技が重要ですね。

井林：はい。頸動脈や眼窩部bruitの聴診を行う習慣をつけることが大切です。心音・呼吸音は先生方みなさん確認されますが、頸部などの聴診も合わせて行うことが重要と考えられます。また、初診時は左右の血圧測定や脈の触診も忘れてはいけません。

### テルミサルタンの脳循環に及ぼす影響

島田：脳卒中の再発予防についても、頸部血管の診断を行ったうえで、積極的に降圧することが必要ですが、降圧に伴う脳血流の変化について教えていただけませんか。

井林：降圧薬の種類により、脳血流保持効果（脳血流自動調節能の改善作用）に及ぼす影響が若干異なることから、私たちはテルミサルタンの脳血流自動調節能に及ぼす影響とそのメカニズムを調べるため、ラット脳血流と頭蓋内血管の活性酸素産生、さらには血管リモデリングに対する作用につき検討を行いました。高血圧自然発症ラットを用いて、16週齢から4週間、ヒトに投与されている量に近い用量の実薬を経口投与し、テルミサルタン低用量群（0.3mg/kg）、高用量群（3mg/kg）、対照群の3群間で上記項目を観察しました。

テルミサルタン投与中のtail-cuff法による収縮期血圧の変化をみると、対照群に比し、高用量群では有意な降圧効果が見られましたが、低用量群では降圧効果はほとんどみられませんでした（データ省略）。

脳血流自動調節曲線は、対照群に比べて高用量群では明らかに血圧の低い左方にシフトし、また低用量群でも程度は弱いながらも左方にシフトしています（図2）。脳血流量が前値から10%および20%低下した時点の平均血圧値を、便宜上、自動調節能の下限域と定義しますと、これら血圧の値はいずれも用量依存性に左方にシフトし、全身血圧がある程度低下しても脳の血流は維持されることが確認されました。また、

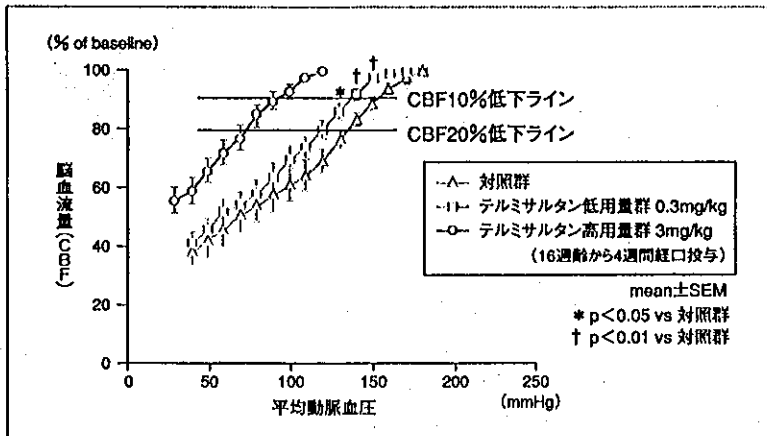


図2 テルミサルタンの脳血流自動調節能に及ぼす影響（平均動脈血圧と脳血流自動調節曲線の関係）  
Kumai Y, Ooboshi H, Ibayashi S, et al. 2004, 投稿中

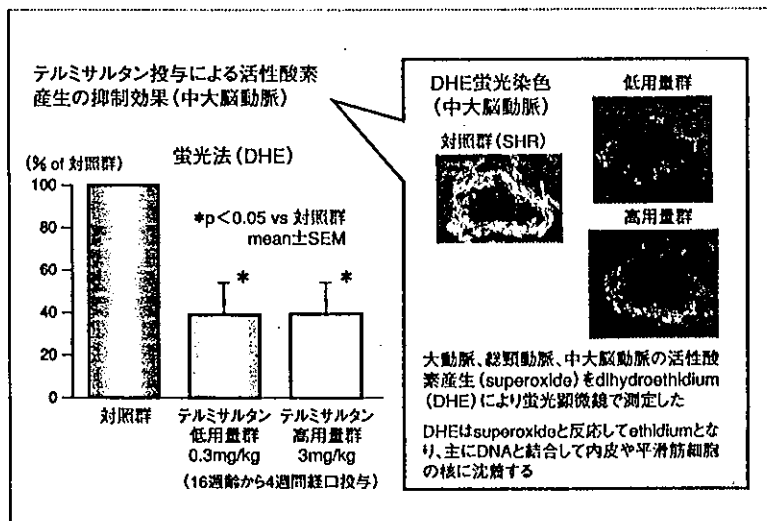


図3 テルミサルタンの活性酸素産生抑制効果  
Kumai Y, Ooboshi H, Ibayashi S, et al. 2004, 投稿中

# 1. 座談会：心血管イベントの抑制には24時間わたる持続的降圧が重要

心重量率(対体重比)も実薬群で用量依存性に低下していました(データ省略)。

つぎに、大動脈、総頸動脈、中大脳動脈における血管壁の活性酸素産生量を調べたところ、血圧を変化させないテルミサルタン低用量群でも、活性酸素産生が有意に抑制されるという興味ある成績を得ることができました(図3)。

最後に、中大脳動脈レベルの血管構築の形態的変化を観察しますと、高血圧が持続した対照群では血管径が狭まり、血管中膜壁は肥厚していますが、降圧を示さない低用量でも、テルミサルタン投与により血管径は十分拡大し、中膜壁厚や中膜内径比も改善することがわかりました(図4)。

テルミサルタンは大動脈・総頸動脈壁の平滑筋の増殖や中膜壁肥厚を抑え、脳動脈、とくに軟膜動脈のリモデリング改善や活性酸素の産生を抑制することで、脳血流自動調節能を改善していると考えられました。島田：テルミサルタンには局所での血管障害抑制機構があり、血圧を変化させない程度の用量でも、それが観察されるということは、臨床でも病態改善に貢献する可能性がありますね。脳血管に関する臨床データが今後は重要な鍵になると思います。

私たちは高血圧患者の脳心腎を別々に治療するのではなく、1つの個体で同時に行っている病態を診ています。尿蛋白、LVH、頸動脈IMTなどの指標で脳心腎の血管疾患高リスク患者を検出し、血圧を徹底的に管理する。それには家庭血圧に踏み込んだ治療を行い、臓器障害を抑制する方策を講ずる必要がありますね。

## 腎障害進展抑制には 厳格で持続的な降圧が必要

島田：柏原先生、持続的降圧の重要性、腎保護からみた降圧薬の選択についてお話しいただけますか。

柏原：末期腎不全の成因は、糖尿病性腎症

	対照群	テルミサルタン 低用量群	テルミサルタン 高用量群
血管外径(μm)	190±6	211±7*	211±4*
中膜壁厚(μm)	13.6±0.6	11.2±0.7†	9.3±0.5‡#
中膜内径比(%)	8.4±0.5	5.9±0.2§	4.9±0.3‡
中膜断面積(μm <sup>2</sup> )	7,401±501	6,952±609	6,167±354

値はMean±SEM

\*p<0.005 vs 対照群, †p<0.05 vs 対照群, ‡p<0.0001 vs 対照群,  
#p<0.05 vs 低用量群, §p<0.0005 vs 対照群



図4 テルミサルタンの脳血管リモデリング改善作用  
Kumai Y, Ooboshi H, Ibayashi S, et al. 2004, 投稿中

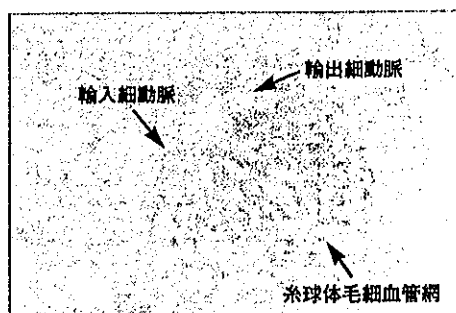


図5 CCDカメラによる糸球体像

を筆頭として多彩ですが、血圧が腎障害の進展・発症に共通した因子であることは、数々のデータから証明されています。

収縮期血圧120mmHg未満の群に比べ、130~140mmHg未満の群では、末期腎不全が約2倍、140~160mmHg未満では約4倍といわれています。臨床研究のメタ解析による報告から、平均血圧が低いほど腎不全への進展を抑制でき、厳格な降圧が達成できれば腎不全の進行速度がきわめて緩徐になることが示されています。

では、なぜ降圧が腎保護につながるのか。その理論的根拠について、腎糸球体の血行動態を提示します(図5)。輸入細動脈から血液が流入し、糸球体毛細血管網を通過する間に血液濾過が行われ、濾過された血液は輸出細動脈を経て全身循環に戻ります。

脳血管の自動調節能のように、腎糸球体流入部の輸入細動脈にも、複数の機序を介

する自動調節能があります。糖尿病をはじめ各種腎疾患では、この自動調節能が破綻し、全身血圧に依存して糸球体内圧を上げる結果、腎疾患が進展します。

私たちの生活習慣は、種々の機序を介して、腎や腎糸球体にとって非常に過酷な状況を生み出している。ここにもう1つ因子が加われば、容易に腎不全に至る道に踏み出すのではないかと考えます。糖尿病や高

\* 5 : VALUE  
Valsartan Antihypertensive  
Long-term Use Evaluation  
Trial

血圧性腎硬化症などで、輸入細動脈に存在する自動調節能が破綻し、全身血圧依存性に腎の糸球体内圧が上がる病態を想定すると、血圧の絶対値だけでなく、日内変動の大きさが腎障害を進展させることが予測されます。実際、血圧が高いほど組織学的な腎障害度も強く、それ以上に有意な相関関係を示したのが、血圧日内変動の標準偏差の大きさと腎障害の程度です(図6)。

腎保護のためには厳格な降圧と、24時間の安定した持続的降圧が重要であるということです。

島田：腎保護の観点からも、確実な降圧、24時間にわたる持続的な降圧が重要であるという結論ですね。

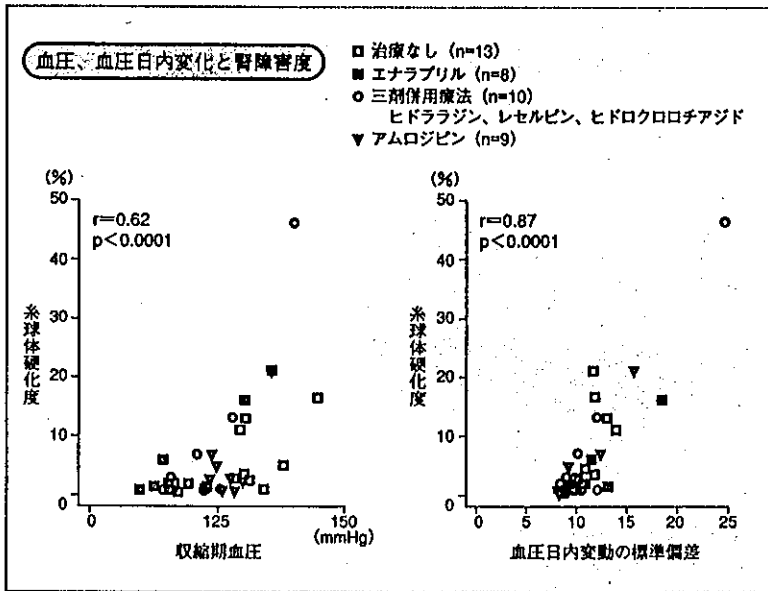


図6 腎障害と収縮期血圧、標準偏差の相関 Griffin KA, et al. Kidney Int 2004; 65: 209-218.

### ← 早朝高血圧を下げることの重要性

島田：外来血圧だけを基準とした降圧が本当の治療にはならないということは、腎臓にもいえるのでしょうか。

柏原：糖尿病の患者では、早朝血圧正常群に比べて、早朝高血圧群で腎症の発症が多いという嶋井氏らの報告は非常にインパクトがあり、早朝高血圧を下げることの重要性を端的に示したものとと言えます(図7)。

島田：仮面高血圧的な要素があって、外来血圧は正常でも早朝高血圧の患者は高リスクであることが腎症でも示されています。

桑島：最近、降圧に対する考え方が急速に変わり、腎臓も脳も積極的な降圧の重要性が明らかになったと思います。従来、高リスク患者では緩徐な降圧が望ましいといわれてきましたが、逆に降圧のスピードが新しい概念として加わるのではないのでしょうか。VALUE\*\*試験の結果からも“the sooner, the better”(「速やかな降圧ほど良好’)という言葉が登場しました。高リスク患者の痛んだ血管はいつ破綻するかわからないという観点から、なるべく早く負荷を軽減しようという考えは非常に合理的です。

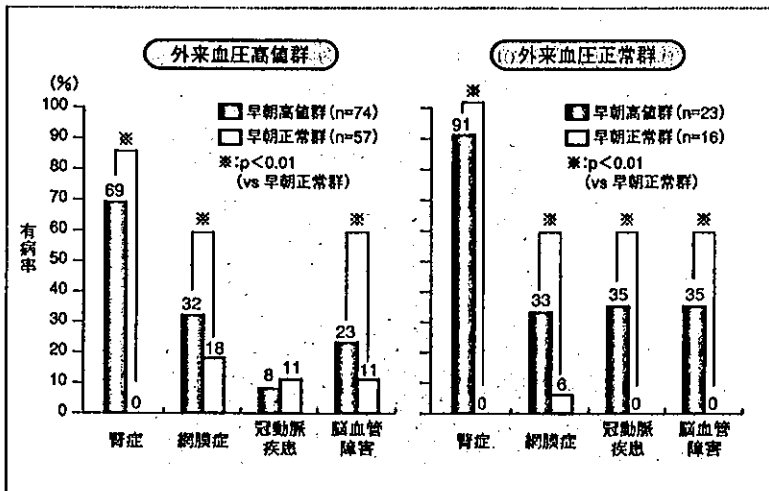


図7 2型糖尿病患者の早朝血圧と血管合併症の関係 Kamol K, et al. Diabetes Care 2002; 25(12): 2218-2223

井林：脳に関しては、典型的なラクナ梗塞や心原性脳塞栓症の場合には早期に降圧を開始してもよいとは思いますが、やはり隠れた頸動脈～頭蓋内動脈病変に注意し、アテローム血栓性などの病型（たとえばBAD：branch atheromatous diseaseや主幹動脈高度狭窄病変を有するケース）を推定したうえで慎重に降圧を図ることも相変わらず大切です。的確な病態把握や諸検査が早急に行える施設では、症状をみながら血圧を早期に下げても悪くはないように思いますが、無症候性の血管病変や脳病変を有する際の二次予防については、エビデンスがまだ十分とはいえません。

島田：下げすぎや降圧の速度に関して、日本では検証すべき点が残っているように思います。少なくとも一定期間内に血圧をより低く抑え、しかも朝の血圧を指標に、24時間持続する降圧が非常に重要であることに関しては、意見の一致をみていると思います。

### 腎保護作用と「糸球体降圧薬」

島田：柏原先生はどのような降圧薬を選択されますか。

柏原：脳心腎の中で、サルタンの有用性が理論的に最も明らかなのは腎保護効果だと思います。腎保護のために必要な降圧薬の要件は、糸球体内圧を効率よく正常化するということです。私の造語ですが、「糸球体降圧作用」に優れた薬剤が腎保護にとって最も有用であると思います。その意味で、サルタンには輸出細動脈の拡張作用があり、同じレベルの血圧でも、他の系統の降圧薬と比べて糸球体内圧をより強く下げため、現在の降圧薬の中では「糸球体降圧薬」に一番近い薬と考えます。

テルミサルタンの腎保護作用に関する実験的データを紹介します。私たちは、血圧と腎障害の関係、およびテルミサルタンの腎保護作用を検証するために、腎血管系の

酸化ストレスとNOの状態を調査しました。正常血圧ラットの腎組織では糸球体に活性酸素はほとんど発現せず、豊富なNOの存在が確認できます。血圧の上昇に伴い、輸入細動脈、小葉間動脈、糸球体全域に強い酸化ストレスの亢進がみられ、NOは逆に減少してきます。

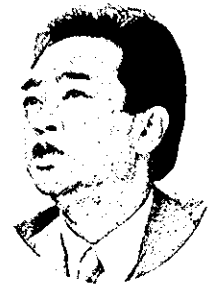
これらのモデルにヒドララジンおよびテルミサルタンを投与し、同じレベルに降圧した場合、活性酸素、NOに対する効果の違いがあることがわかりました(図8)。テルミサルタンには強い抗酸化作用があり、血管保護的に作用する結果、NO発現の違いが認められたと考えます。

これらの作用が降圧を介さないテルミサルタンの臓器保護作用の一部であると期待しています。

島田：他のサルタンとの比較ではいかがでしょうか。

柏原：NADPH酸化酵素を介した活性酸素の産生抑制は、class effectかもしれませんが、AT1受容体への親和性や持続性の違いによって差が出てくると思います。

島田：テルミサルタンではそれらが証明されているのですか。降圧、臓器保護という考え方で、各臓器の治療と予後の概念が進歩してきたことがよくわかりました。



井林雪郎氏

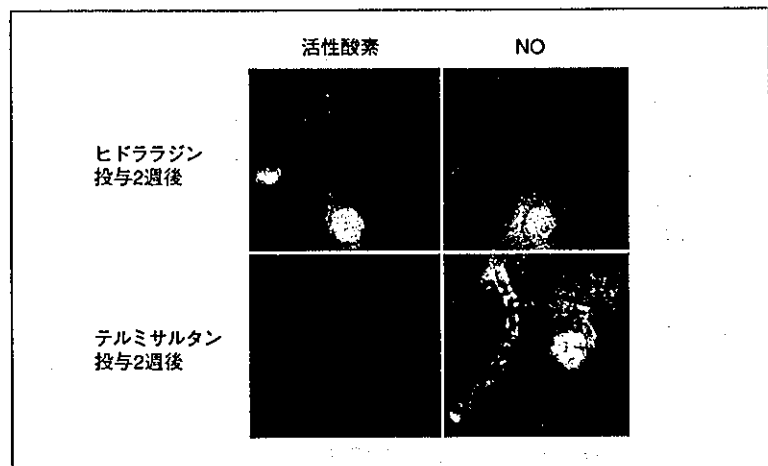


図8 テルミサルタンとヒドララジンの活性酸素、NO産生に及ぼす影響  
Dahl食塩感受性高血圧ラットにおける検討 (川崎大 柏原氏提供)

## 生活習慣病を抑える降圧薬 テルミサルタン



柏原直樹氏

島田：井林先生は、テルミサルタンにどのようなことを期待されていますか。

井林：テルミサルタンはRA系の抑制作用が持続的であり、LVHの退縮や尿中マイクロアルブミンの減少効果も強く、また実際、処方した際に副作用が少なく、服薬コンプライアンスが良好という好印象をもっています。インスリン抵抗性を改善するなどの報告も出てきていますので、脳血管障害患者はもとより、その原因となる高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満などの生活習慣病の患者さんに対してもよい選択薬になるのではないかと期待しています。

私のサルタンに対する認識としては、単なる降圧薬ではなく、脳心腎の血管イベントを抑制しうる、いわゆる生活習慣病治療薬といった位置づけにあるように思います。もちろん、長時間しかも確実に降圧作用が持続することが、まずは一番大切なことでしょう。

島田：朝まで血圧を下げる点では、長時間作用型の薬剤を選択するという最初のモチベーションが重要ですね。柏原先生のご経験ではいかがでしょうか。

柏原：腎臓内科医として、中等度以上の腎

機能障害を持つ患者を診る機会も多くなっています。最近の知見ではサルタンなどのRA系抑制薬は腎機能障害が進行した患者にこそ、より腎保護効果が大きいのです。また、テルミサルタンはほぼ100%肝排泄性ですから、非常に安全で使いやすい。腎機能障害の患者に使用していますが、予期せぬ腎機能の急激な悪化はなく、安心して使えます。もう1点、高齢者は潜在的に腎機能が低下していますので、テルミサルタンは高齢者にも比較的安全に使えます。

桑島：最近の降圧薬は1日1回投与のものがほとんどですが、1日1回の投与で24時間の血圧がコントロールできるとは限りません。実際にABPMを用いてテルミサルタンとバルサルタンを比較した成績では、降圧効果が切れてくる翌朝の降圧効果に明らかに差がみられています(MICADO<sup>6</sup>、図9)。今後、降圧薬に求められる最大のポイントは、降圧効果が翌朝まで確実に持続するという点だと思います。

島田：血圧に関しては、診察室以外の血圧も考慮した血圧管理が心血管イベントの抑制に重要であるということになるかと思えます。そのこと自体はまだ完全には証明されていませんが、臨床の先生方は現実にそのようなことをかなり意識して治療されているし、それはおそらく間違った方向ではないということですね。

またその際、脳、あるいは心、腎などで同時に起こっているさまざまな問題を考えると、やはりRA系を抑制するサルタンの役割というものも重要であるといわざるをえない。24時間にわたる降圧とRA系の抑制を実現するための指針として、本座談会が第一線で活躍されている先生方のお役に立てば誠に幸いです。

今日はお忙しいところ、有益なお話をいただき、誠にありがとうございました。

(2004年7月/東京にて収録)

\* 6 : MICADO  
Micardis missed dose study

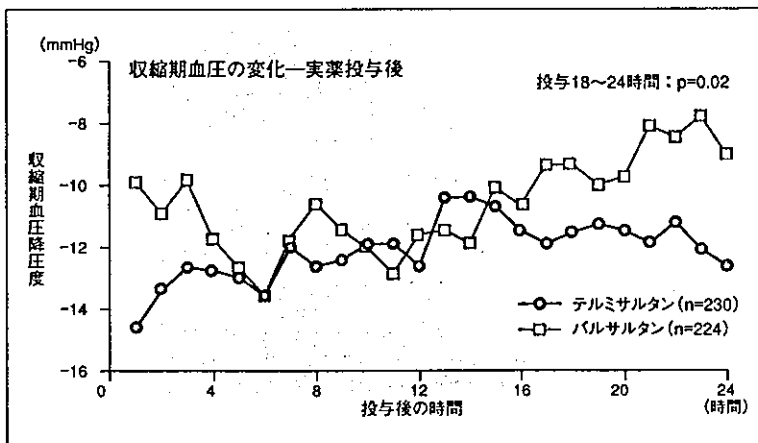


図9 テルミサルタンとバルサルタンの降圧効果 White WB, et al. AJH 2004; 17(4):347-353

## 〈脳卒中結果の評価〉

井林雪郎

九州大学大学院医学研究院病態機能内科学

今回の VALUE 試験では、対象の 9 割が 70 歳前後のハイリスク合併症を有する肥満白人であり、血圧値も試験開始時の 154/87 mmHg 台から、いずれの群も 2~3 年目以降には 140/80 mmHg 未満に十分な降圧がなされていた。とくに、最初の試験開始数ヵ月以内の時点から、すでにアムロジピン群で降圧度は有意に大きく顕著であった。全体を通していても、収縮期・拡張期血圧ともに 2 mmHg 程度の差が生じ、降圧という点では常にアムロジピン群で若干有利に推移した。実際の脳卒中の致死性あるいは非致死性のイベント発症では、試験の前半ではアムロジピン群で減少傾向を示したものの、試験後半ではイベントにまったく差がなかったことから、見方を変えれば ARB の長期的投与による有効性がうかがえるといえるのかもしれない。

脳循環面では、降圧薬による脳血流自動調節能に対する効果が重要と考えられる。われわれが高血圧自然発症ラットを用いておこなった実験では、ARB バルサルタンはコントロール群にくらべ、脳血流自動調節曲線の下限域を有意に下げるというデータがあり、これはバルサルタンの脳血流に対する有用性を示している。また脳では虚血・再灌流により活性酸素であるスーパーオキシド ( $\cdot O_2^-$ ) が産生され、ARB はこの活性酸素産生を抑えることから、動脈硬化の抑制や血管のリモデリング改善にもつながることがわかってきている。

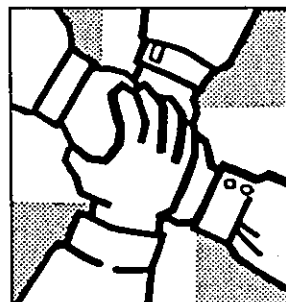
また、今回の VALUE 試験の結果の一つとして、糖尿病の新規発症抑制効果、つまりインスリン抵抗性の改善が注目されている。さらに、各種 ARB が心房細動の新規発生を抑制するとのデータも報告されている。すなわち、脳卒中に対し間接的とはいえ、大いに関連のある代謝異常や不整脈に伴う脳梗塞の発症をも抑制する可能性を秘めており、降圧とは別の効果が期待されるのではないだろうか。前述したとおり、ARB には脳に関して活性酸素産生の抑制、抗動脈硬化作用、脳血流量の維持ならびに

自動調節能の改善といった降圧以外のさまざまなよい作用がある。このことから ARB は、“beyond blood pressure lowering effect”を有する代表的薬剤の一つと考えることができよう。





# 勤務医のページ



九州大学大学院 医学研究院  
病態機能内科学(旧第二内科)助教授

井林 雪郎

## 「50歳を過ぎて健康について考える」

経済協力開発機構(OECD)の「図表でみる医療2003年」によれば、日本人1人あたり1年間に医者に通う回数は平均14.4回で、加盟国平均の2.2倍だったという記事を読みました。国民皆保険のお陰で毎年1兆円ベースで増え続けている国民医療費はすでに30兆円を超え、20年後には約80兆円にまで膨れあがり、世界に誇る我が国の健康保険制度は確実に破綻する時が近づいているのです。

そこで国民一人ひとりが自分の疾病予防・健康づくりに目を向け、同時に医療費も減少させていくことを目的に、昨年5月から「健康増進法」が施行されました。この健康増進法とは、「国民はみな各自で責任を持って自己管理を行い、病院へ行かないで済むように日々努力し、健康的な生活を送りましょう」といった内容のもので

す。さて、ここで言う健康的な生活とは、カロリーコントロールがなされた3度の規則正しい食事、ストレスの少ない生活、十分な睡眠、適度な運動習慣、という4つの要素から成っています。早寝早起きをモットーに毎日7時間の快眠で目を覚まし、軽く汗を流した後にシャワーを浴び新聞に目を通しながらゆっくりと朝食をとり、9時過ぎから病院外来でなじみの患者さんをじっくりと診療して12時には昼休みに入る、ついでに軽い昼寝をしたのち午後の回診と気になる患者さんの勉強、夕方18:00過ぎには帰路につき自宅で家族と夕食、夜はいつものウェルネスクラブで適度な運動をして、23時には就寝……てな訳には絶対にいかない毎日を過ごしている私も大学病院勤務医、いや殆どすべての働き盛りの団塊の世代(50-60歳)のドクターにとってこれは極めて難しいことであります。

ネーベン先のある大手企業の医務室で、看護師さんや医療相談にこられる一般のサラリーマンの方々と話をしていても、「平日は朝食もとらずに、駅のホームで栄養ドリンク、満員電車で揉みくちやにされ通勤し、会社ではリストラに怯えながらも営業、会議、残業や接待で疲労困憊の毎日を過ごす、オマケにありとあらゆる生活習慣病に漬かってしまっ

て抜け出せない」といった人たちが少なくありません。夜遅く帰ってからの多飲多食の上、なかなか寝付け

ないまま、結局起床時もギリギリまで布団から起きあがれず、コーヒー一杯で病院へ、まずはメイルチェックの後、学生さんのベッドサイドのオリエンテーション経由でそそくさと外来へ、患者さんよりコンピューターに顔を向けている比率の方が多

いような一人3分診療で何十人もの再来患者さんを診て、気が付けば昼食もろくろくとれないまま、売れ残りの菓子パンを買って研究室に戻ると郵便物やアンケートの整理、引き続き学生さんの講義・〇△×会議・脳卒中患者さんの回診・学会抄録や論文の校正・院内勉強会・学外研究会、その合間に面会数件(アポなし含む)……といった毎日では、どっちが医者なのか患者さんなのか分からない生活状況であります……まったく。その上、最近では個人のことなどお構いなしの休日(連休時はとくに頭にきますが)を利用した、新薬発売記念や〇周年記念講演会・研究会や班会議などの関東～関西方面の出張も急増中

中です。こんな生活ばかりしては、患者さんに色々と生活習慣病や健康増進について指導すべき立場の医者として、いや何よりも人(一応、彼女らからすれば夫そして父親)としてマズイのではないか……と家内や娘からも論

特別企画

提供 ● 三井株式会社

座談会

# 降圧薬の併用療法

高血圧は心血管系疾患のリスクファクターであり、虚血性心疾患、脳卒中などの発症・進行抑制のためには血圧コントロールが重要と考えられている。しかし実際には、降圧薬の単剤投与による降圧目標達成は難しく、大規模臨床試験においても3~4剤を併用している実情がある。

そこで、脳・心・腎の各領域において第一線でご活躍中の先生方にお集まりいただき、ガイドラインおよび大規模臨床試験での併用療法、併用療法の考え方と実際、併用療法におけるAT1受容体拮抗薬(ARB)の位置付けについて議論していただいた。

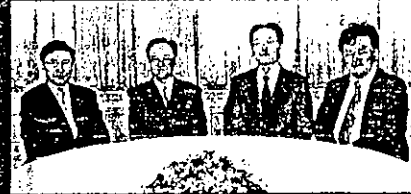
### ご出席者

光山勝彦氏(商会)  
熊本大学大学院生体機能薬理学教授

井林雪郎氏  
九州大学大学院医療保健科学部助教授

植田真一郎氏  
琉球大学大学院  
感染制御医学専攻薬物作用制御学分野教授

栗山哲氏  
東京都済生会中央病院内科部長 (五十音順)



### JNC7をES Stage 2に2剤併用で構築

光山 高血圧患者の過半数は単剤では十分な降圧が得られず、併用療法が行われています。降圧薬を巡る議論は単剤同士と比較に終始し、なかなか併用療法まで進みませんが、よりよい高血圧治療を目指すためには、併用療法は避けて通れない、最も重要な課題と捉えてもよいでしょう。本日は「降圧薬の併用療法」に焦点を絞り、各領域において第一線でご活躍中の先生方のご意見を伺いたいと思います。



光山勝彦氏

最初に、併用療法を積極的に推進しているJNC7の解説をしていただけますか。

植田 JNC7は、これまでに作成された他の欧米のガイドラインに比べ、非常に簡潔に書かれています。特徴としては、ALLIATのエビデンスを基本とし、薬剤選択で利尿薬を優先している点と、医療経済について重視している点が挙げられます。

JNC7の高血圧治療アルゴリズムでは、Stage 2の高血圧(収縮期血圧

160mmHg以上または拡張期血圧100mmHg以上)には、最初から2剤併用が推奨されています(図1)。組み合わせとしては、利尿薬をベースに、ACE阻害薬、ARB、β遮断薬、Ca拮抗薬などを追加する方法を勧めています。

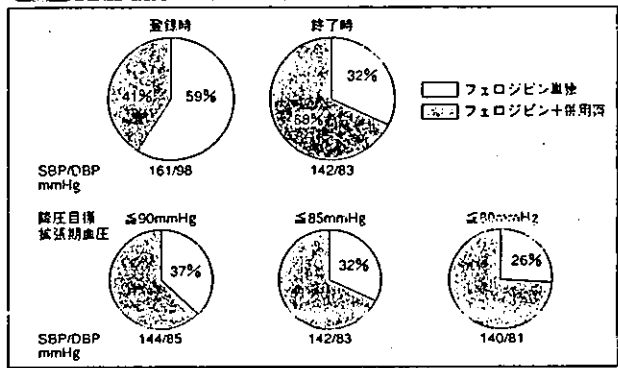
### HOT Studyの2剤併用療法

光山 続いて、おこな大規模臨床試験における併用療法について見てみたいと思います。井林先生、HOT Studyについて、併用療法の観点からご説明ください。

井林 HOT Studyは、拡張期血圧100~115mmHgの50~80歳の高血圧患者1万8,790例を対象に、降圧目標拡張期血圧を90mmHg以下、85mmHg以下、80mmHg以下の3群に分けて予後を比較した試験です。使用された主要降圧薬は、Ca拮抗薬フェロジピン、また、併用薬としてβ遮断薬、ACE阻害薬などが使用されています。

登録時のフェロジピン単剤投与率は59%でしたが、終了時にその割合は32%に減少し、多剤併用が68%を占めました(図2)。また、より厳格な降圧を目指した群ほど併用率が高く、80mmHg以下群では、3/4が降圧

### 降圧目標達成のための併用療法の必要性



薬を併用していました。

光山 脳卒中の再発抑制効果を検討した、PROGRESSはいかがでしょうか。

井林 PROGRESSは、脳卒中または一過性脳虚血発作の既往歴のある患者6,105例に、ACE阻害薬ペリンドプリルまたはプラセボを投与し、脳卒中の再発抑制効果を検討した試験です。脳卒中再発の相対危険度は、ペリンドプリルを中心とした薬群で28%減少したものの、ペリンドプリル単剤投与の場合はプラセボ群との

間にほとんど差がなく、利尿薬インダミドを併用した群でハザード比0.57を示し、相対危険度低下率が43%と大きかったことが指摘されています(図3)。PROGRESSでは、併用群のほうが降圧効果に優れ、それに伴う心血管系イベントの減少も認められています。

### RENAALでは約2割にCa拮抗薬と利尿薬を併用

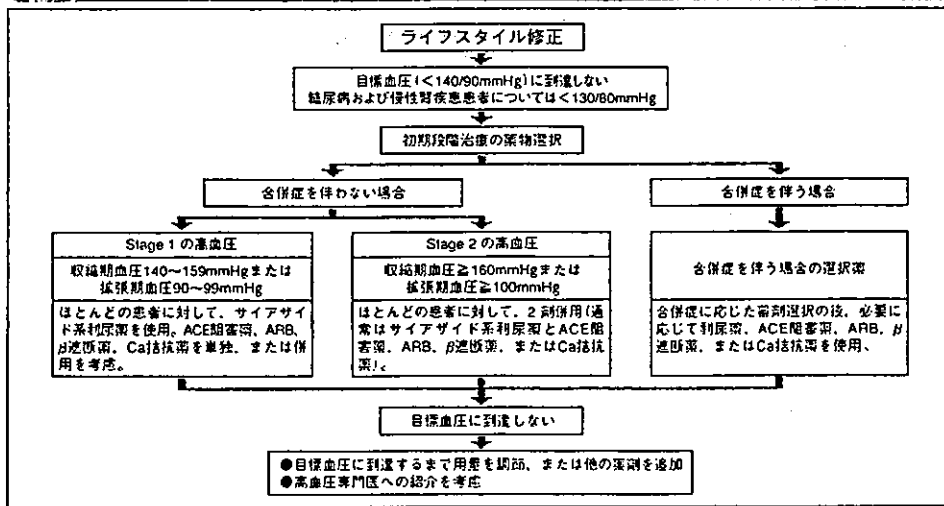
光山 次にRENAALについて、ご紹介ください。

栗山 RENAALは、腎臓を合併した2型糖尿病患者1,513例に、ARBロサルタンまたはプラセボを投与し、腎保護効果を検討した試験で、日本人が約100例含まれています。血清クレアチニン2倍化、末梢腎不全、死亡から成る一次エンドポイントは、プラセボ群と比べてロサルタン群で16%減少し、有意差が認められました。本成績では、降圧薬の併用率が高く、ロサルタン群のうち、78%がCa拮抗薬を、84%が利尿薬を併用していました。

光山 大規模臨床試験の併用療法について、ほかにご意見はございますか。

植田 大規模臨床試験の降圧目標値は140/90mmHg以下に定められていますが、ほとんどの試験で目標値に到達していません。こうした成績から、積極的に降圧薬を併用して血圧低下を図ることが重要と考えられ

### JNC7における高血圧治療アルゴリズム



特別企画 ● 座談会 ～ 降圧薬の併用療法 ～

ます。光山 JNC7では、利尿薬をベースに、積極的に併用療法を推奨していますが、やはり最初から併用すべきでしょうか。

植田 患者さんによっては利尿薬が適するかどうかわかりませんが、併用が原則という点には賛成です。

井林 久山町研究では、脳梗塞の発症は140/90mmHg以上で増加することが報告されていますので、やはり血圧は低いほうがよいでしょう。大規模臨床試験成績から、130/80mmHg以下がよいと考えられますが、単剤ではなかなかそこまで下げられません。併用により降圧を試みることが多いのですが、利尿薬を最初に使うことはあまりありません。



井林 隆博氏

光山 大規模臨床試験では、降圧薬を平均3剤ほど併用しているにもかかわらず、降圧目標値の達成が難しいという点で、最初から積極的に併用を考えていくべきですね。

糖尿病性腎症とRA系抑制薬の有用性

光山 併用療法の考え方と実際について、話を進めます。まず、併用療法の基本的な考え方について、栗山先生、お願いいたします。

栗山 血圧調節の二大機序として、

体液量依存性(V因子)と、レニン依存性(R因子)の重要性が指摘されています。このV因子、R因子を効率よく抑制することが、併用療法の基本的な考え方です。

V因子に作用する体液量減少薬(V薬)には、利尿薬、Ca拮抗薬、α遮断薬などがあります。一方、R因子に作用するレニン抑制薬(R薬)には、ACE阻害薬、ARB、β遮断薬などがあり、V薬とR薬を上手に組み合わせることが重要となります。私見ですが、ESH/ESCガイドラインにおける併用の組み合わせも、一部のV薬+V薬となる例外を除き、ほとんどがV薬+R薬の組み合わせとなっています(図4)。

糖尿病性腎症におけるRA系抑制薬の有用性

光山 病態別の併用療法について、ARBとACE阻害薬、またはCa拮抗薬、あるいは利尿薬の組み合わせを中心に、ディスカッションしていきます。

最初、腎疾患併発高血圧についてお話しください。

栗山 腎臓に関しては、MRFIT研究で、高血圧の重症度が高いほど、腎不全に至る確率が高いことが報告されており、腎不全への進行抑制において、降圧療法の重要性が指摘されています。

高血圧の大規模臨床試験における降圧薬使用数と拡張期血圧の降

度についてまとめた成績では、拡張期血圧を10mmHg降下させるのに平均1.5~2剤、RENAALやIDNTなどでは、平均3.5~4剤の降圧薬が必要とされました(図5)。腎疾患進展抑制の大規模臨床試験では、降圧目標に達するために要した降圧薬は、3~4剤(平均3.3剤)となっています(図6)。

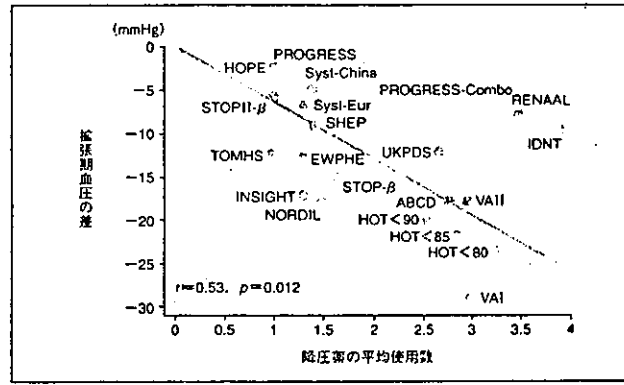
光山 糖尿病併発高血圧については、いかがでしょうか。栗山 糖尿病の発症、糖尿病性腎症の発現、進行、腎不全、透析への移行、死亡に至るまでのいずれのプロセスにおいても、レニン・アンジオテンシン(RA)系抑制薬すなわちR薬の有用性が、大規模臨床試

験により確立されています(図7)。

これは、近位尿管でのアンジオテンシンII濃度が、血液中よりも約1,000倍高く、全身RA系より局所RA系のほうが活性化しているためと考えられます。糖尿病をモデルラットにおいても、腎尿管レニンmRNA発現亢進が認められており、糖尿病ではR因子が強いことが示唆されています。

J-HOME研究では、対象2,680例中、良好なコントロールが得られたのは、2割前後にすぎず、慢性腎不全患者に限ると、わずか1割に低下したと報告されており、腎不全患者における血圧コントロールの難しさが指摘されています。

図5 高血圧の大規模臨床試験における降圧薬使用数と拡張期血圧の降下



HBM White on Hypertension Rep 414 : 278-283, 2002

図6 降圧目標に達するために要した降圧薬の数(糖尿病性腎症の大規模臨床試験)

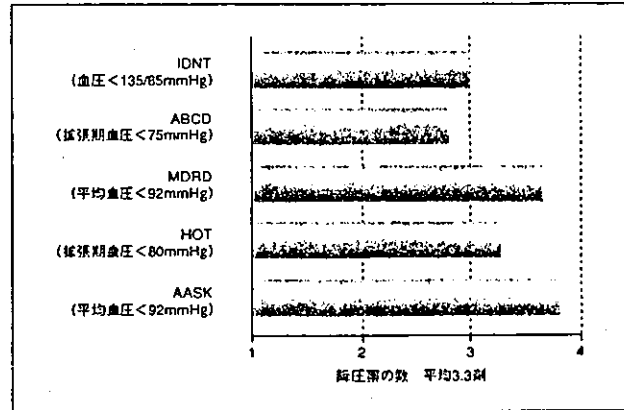
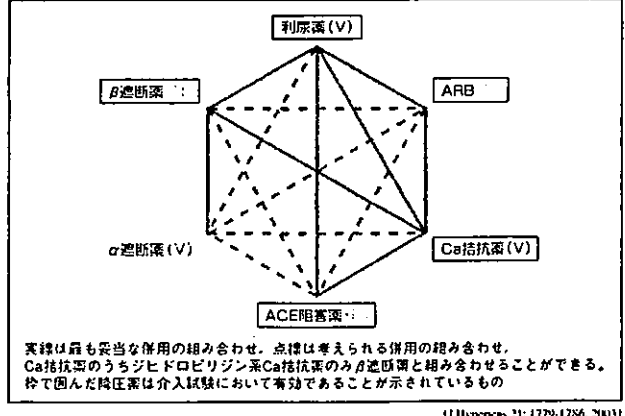


図4 「年齢、性、人種別」脳卒中減少率(ベリンドプリル/プラセキナミド併用)

	再発数		ベリンドプリル剤で減少	プラセキナミド剤で減少	ハザード比 (95%信頼区間)
	ベリンドプリル剤	プラセキナミド			
年齢					
65歳未満	60	125			0.46 (0.34~0.63)
65歳以上	90	130			0.67 (0.51~0.88)
性別					
男性	113	191			0.58 (0.46~0.73)
女性	37	64			0.55 (0.37~0.83)
人種					
東洋人	50	124			0.37 (0.27~0.52)
非東洋人	100	131			0.76 (0.58~0.98)
合計	150	255			0.57 (0.46~0.70)

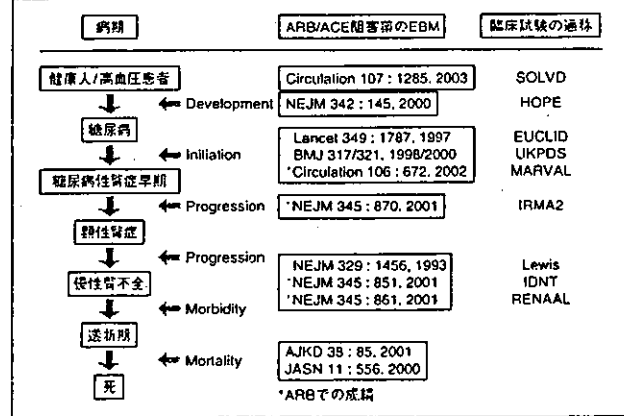
11th European Society of Hypertension meeting, 2001

図4 降圧薬併用の組み合わせ(ESH/ESCガイドライン)



J Hypertens 21: 1779-1786, 2003

図5 糖尿病性腎症におけるRA系抑制薬の有用性



\*ARBでの成績

### 特別企画 ● 座談会 ～降圧薬の併用療法～

#### 降圧薬の併用療法

栗山 併用薬の組み合わせについてですが、R薬+R薬、すなわちARBとACE阻害薬の組み合わせは、RussoらがIgA腎症において、併用のほうが各薬剤単独よりも蛋白尿減少作用が強力であったと報告しています。2型糖尿病性腎症を対象としたCALM研究においても同様に、ARB単独、ACE阻害薬単独よりも両薬剤併用のほうが、尿アルブミン排泄量減少度が大きいという成績が示されました(図B)。さらに、非糖尿病性腎症を対象としたCOOPERATE研究において、単独よりも併用のほうが高い生存率が認められています。

以上、慢性腎疾患におけるARBとACE阻害薬の併用療法をまとめると、いずれの試験においても良好な成績が示されています(表1)。

R薬とV薬の組み合わせについては、ARBまたはACE阻害薬にCa拮抗薬を追加することにより、蛋白尿が減少したという成績があります。慢性進行性腎疾患におけるRA系抑制薬(ARBまたはACE阻害薬)とCa拮抗薬の併用についての臨床成績をまとめると、併用効果「有」のほうが多く、RA系抑制薬とCa拮抗薬の併用も効果的と考えられます(表2)。

自験例では、ARB+Ca拮抗薬+利尿薬の3剤組み合わせが腎機能に好影響を与えることが認められています。ARB+ACE阻害薬も有用なのですが、軽度の貧血と高カリウム血症の副作用が見られることから、腎疾

患に対してはR薬をベースにCa拮抗薬を追加するほうがよいと考えています。

光山 利尿薬追加のベネフィットについては、いかがでしょうか。

栗山 腎疾患では、体液が貯留し、V因子が強くなりますので、それを改善することが期待できます。また、第一選択薬がR薬であることが多いのですが、そこに第二選択として、V薬を加えることはリーズナブルと考えるでしょう。特にCa拮抗薬は骨に及ぼす影響が少なく、利尿薬もカリウム低下は軽度で、代謝系への影響がマイルドですから、有効性が高いと考えられます。

#### 脳血流自動調節能の低下を防ぐ降圧薬

光山 脳卒中合併高血圧における併用療法について、井林先生、お願いします。

井林 脳卒中合併高血圧治療では、まずCa拮抗薬を投与することが多く、さらにARBやACE阻害薬を追加するパターンが一般的です。

Ca拮抗薬が使用される理由としては、強力な降圧効果のほか、無症候性脳梗塞や脳室間質性病変(PVH)を減少させるという成績が挙げられます。ただし、認知機能障害の抑制効果については、Ca拮抗薬だけでなく、ARBやACE阻害薬にも認められることがSCOPEやPROGRESSなどで報告されており、RA系抑制薬も十分に期待できます。

光山 脳卒中における降圧療法で選

ばれるのは脳虚血ですが、その観点から見た降圧薬の選択については、いかがでしょうか。

井林 脳血流自動調節能の下限域を下げるのが降圧薬には求められていますが、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、ARBはその条件を満たしており、十分に使用可能です。なお、利尿薬投与により血圧を下げすぎで脳虚血を誘発する可能性は、一般に言われるほどは多くないと思いますが、服水や代謝性副作用のリスクから、投与するのであれば少量追加という形になるでしょう。

光山 具体的には、どのような組み合わせが多いのでしょうか。

井林 現状を申し上げますと、Ca拮抗薬+RA系抑制薬、その次の段階で追加するのがβ遮断薬またはα遮断薬で、利尿薬はさらにその次の段階となります。

植田 PROGRESSの結果から、利尿薬とRA系抑制薬の組み合わせは有用と考えられますが、わが国では利尿薬があまり使われていません。今後、日本人における利尿薬の有効性、安全性が確認され、エビデンスが蓄積できれば、使用される可能性が広がると考えられます。特に、ラクナ梗塞、心原性脳死症などは、利尿薬を少量加えてもリスクは少ないと思います。



植田真彦氏

見ますと、用量設定が難しいようですね。

光山 心肥大やリモデリングの抑制、心不全の抑制などの観点からは、いかがでしょうか。

植田 RA系抑制薬が有効というエビデンスはありますが、どの薬剤をどのくらい使用すればよいかが問題になると思います。

光山 脳卒中領域では、歴史的にCa拮抗薬が汎用されていますが、心疾患の領域では短時間作用型Ca拮抗薬の心臓への悪影響が懸念されています。また、脳卒中ではあまり使用されていない利尿薬が、心不全では第一選択になるなど、脳卒中合併高血圧治療とは、対照的な部分がありますね。

植田 例えば心筋梗塞から心不全に至る過程を抑制する場合、利尿薬は欠かせません。アルドステロン拮抗薬のエビデンスも報告されており、V薬は有用でしょう。β遮断薬の使用頻度も高いですね。従来、Ca拮抗薬は心拍数を増加させる可能性がありますから、症例によっては避けたほうがよいかもしれません。

#### 脳卒中合併高血圧における降圧薬の併用療法

光山 各領域のお話をさせていただきましたので、総合討論に入ります。

脳卒中領域では、脳血流自動調節能を改善し、血圧を下げるということが重要というお話でした。

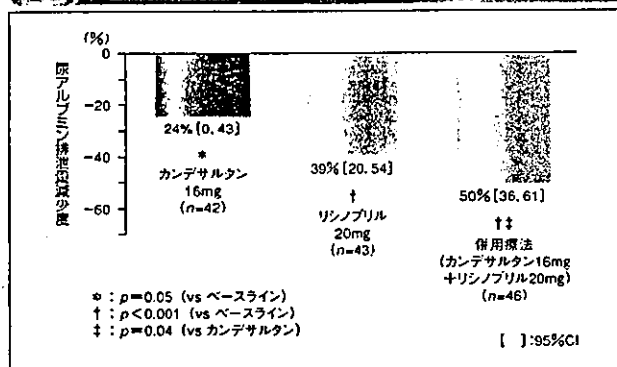
井林 とにかくまずは血圧を下げないと脳卒中は減少しません。ですから、これまでの治療では血圧を下げるという心で、降圧効果の高い薬剤を使ってきました。

ただし、降圧しても脳卒中が必ずしも減少していないのは、降圧がまだまだ不十分ということもありかもしれませんが、糖尿病、脂質血症、肥満などのいわゆるマルチプルリスクファクターが増加しているためと考えられます。そうしたリスクに対応することも、これからは必要になるでしょう。

光山 SCOPEやLIFEで、降圧を超えた脳保護作用がARBに認められています。今後、さらにエビデンスを積み重ねる必要がありますね。

植田 心臓に対しても降圧はメリッ

#### 図B 2型糖尿病性腎症におけるARBとACE阻害薬併用療法(腎臓病)



Mogensen CE et al. BMJ 321(7274): 1440-1444, 2000

#### 慢性腎疾患におけるARBとACE阻害薬併用療法

報告者	対象	併用薬	併用効果の有無*	文献
Zoccaliら	慢性腎炎	Losartan ACE阻害薬	有	Nephrol Dial Transplant 12: 234, 1997
Russoら	IgA腎症	Losartan ACE阻害薬	有	AM J Kidney Dis 33: 851, 1999
Russoら	IgA腎症	Losartan ACE阻害薬	有	AM J Kidney Dis 38: 18, 2001
Ferrariら	慢性腎炎	Enalapril Fosinopril	有	J Hypertens 20: 125, 2002
Hebertら	1型, 2型糖尿病	Losartan ACE阻害薬	有	AM J Nephrol 19: 1, 1999
Mogensenら	2型糖尿病	Candesartan Lisinopril	有	Br Med J 321: 1440, 2000
Tyllickiら	慢性腎炎	Losartan Enalapril	有	Am J Nephrol 22: 356, 2002
Rossingら	2型糖尿病	Candesartan ACE阻害薬	有	Diabetes Care 25: 95, 2002
Jacobsenら	1型糖尿病	Valsartan Benazepril	有	J Am Soc Nephrol 14: 992, 2003

\*「併用効果あり」とは相乗(+)的抗蛋白尿効果を示す。

#### 慢性進行性腎疾患におけるRA系抑制薬(ARB)とCa拮抗薬併用療法

報告者	対象	併用薬	併用効果の有無*	文献
Stornelloら	2型糖尿病	Captopril	無	J Cardiovasc Pharmacol 14: 851, 1989
Bakrisら	2型糖尿病	Nicardipine Lisinopril	有	Kidney Int 41: 912, 1992
Fogariら	2型糖尿病	Verapamil Benazepril	無	Clin Drug Invest 11: 50, 1996
Bakrisら	2型糖尿病	Amlodipine Trandolapril	有	Kidney Int 54: 1283, 1998
Shighiharaら	2型糖尿病	Verapamil ACE阻害薬	有	Hypertens Res 23: 219, 2000
Bakrisら	2型糖尿病	Amlodipine Benazepril	有	J Hum Hypertens 16: 185, 2002
Kuriyamaら	2型糖尿病	Amlodipine Candesartan	有	Hypertens Res 25: 849, 2002

\*「併用効果あり」とは単剤に比べ相乗(+)的抗蛋白尿効果を示す。