

生化学マーカーと その使い方

山崎義光

糖尿病患者の大血管障害の早期診断・予防には的確な予知マーカーが必須である。この重要な予知マーカーとして、生化学的マーカー、機能的マーカー、器質的マーカーが知られている。本稿では、代表的な生化学的マーカーと、古典的な脂質マーカー、血栓マーカーや新しい炎症マーカーなどについて述べてみたい。

脂質マーカー

心疾患の予知マーカーとなりうる生化学マーカーとして、動脈硬化（プラーク）形成に関与する生化学マーカーと、形成された動脈硬化巣から直接的・間接的に放出される生化学マーカーに分けられる。

従来より、LDLコレステロール値は、動脈硬化性疾患のリスクファクターとされている（図1）¹⁾。さらに、LDLコレステロールでも、特にOxLDLコレステロール（酸化LDLコレステロール）、レムナントリポ蛋白、小粒子化LDL（small-dense LDL）コレステロールなどが冠動脈疾患のリスクファクターとされつつある。

小粒子化LDLは酸化を受けやすく、酸化小粒子化LDLは血管壁に蓄積し、アテロームになりやすいといわれており、心筋梗塞を起こした症例に小粒子化LDLを有する症例が有意に多いことが知られている。また、血中小粒子化LDL濃度と頸動脈肥厚度に明らかな関連性が示されている（図2）^{2,3)}。小粒子化LDLの割合の多い症例に、心筋梗塞の既往症例が多いことが報告されている。

Lp-PLA2（lipoprotein associated phospholipase A2）は、血管内皮下に取り込まれた酸化変性したLDLを加水分解する酵素であり、CRPと同様に冠動脈疾患・脳血管障害の独立した予知因子と認識されつつある。高脂血症男性患者を対象としたWOSCOP study（West of Scotland Coronary Prevention Study）のデータを用いたcase control 試験において、試験開始時のLp-LPA2値が高い群は、低い群に比べ冠動脈イベントの発症リスクは2倍となったが、CRP高値による有意なイベント増加は認めなかった⁴⁾。また、Rotterdam Studyでも、Lp-LPA2値が高い群は低い群に比べ、冠動脈イベントならびに脳虚血性疾患の有意な発症リスクの増加が報告されている⁵⁾。ARIC（Atherosclerosis Risk in Communities）研究では、健常人においても血中Lp-LPA2値が独立した冠動脈イベント予知因子になりうると示された。さらに、

OxLDLコレステロール
(酸化LDLコレステロール)

レムナントリポ蛋白

小粒子化LDL (small-dense
LDL) コレステロールLp-PLA2 (lipoprotein asso-
ciated phospholipase A2)WOSCOP study (West of
Scotland Coronary Prevention
Study)ARIC (Atherosclerosis Risk
in Communities) 研究

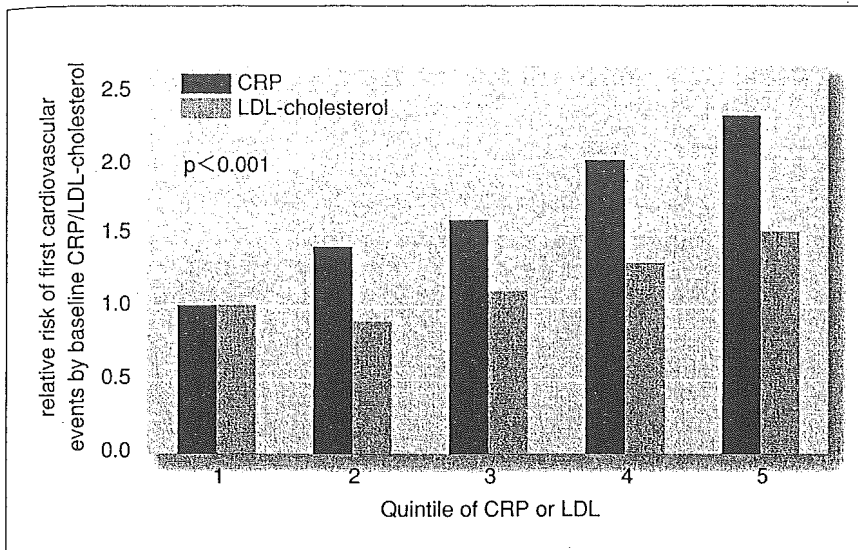


図1 心血管疾患予知因子としてのCRPの有用性(文献1より引用)

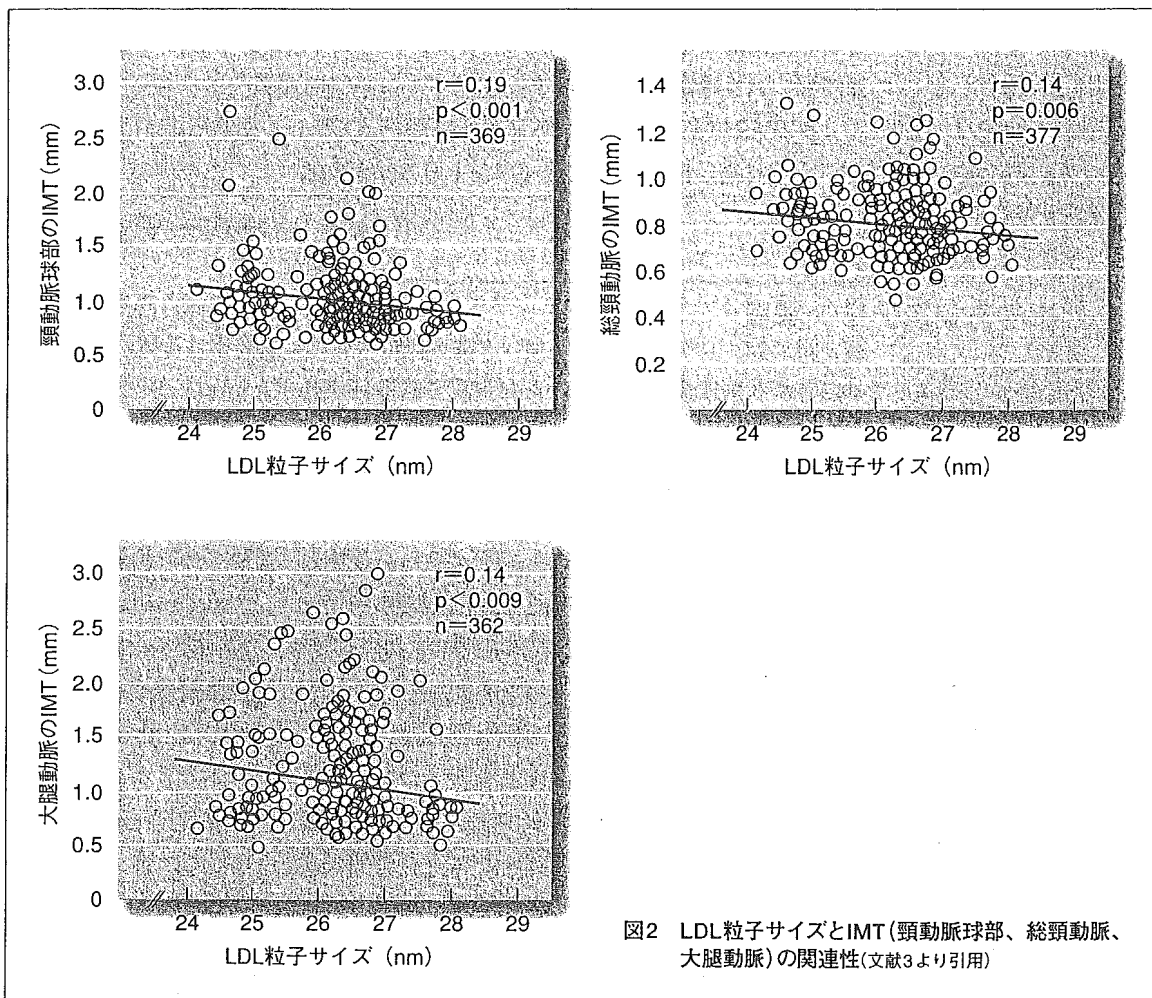


図2 LDL粒子サイズとIMT(頸動脈球部、総頸動脈、大腿動脈)の関連性(文献3より引用)

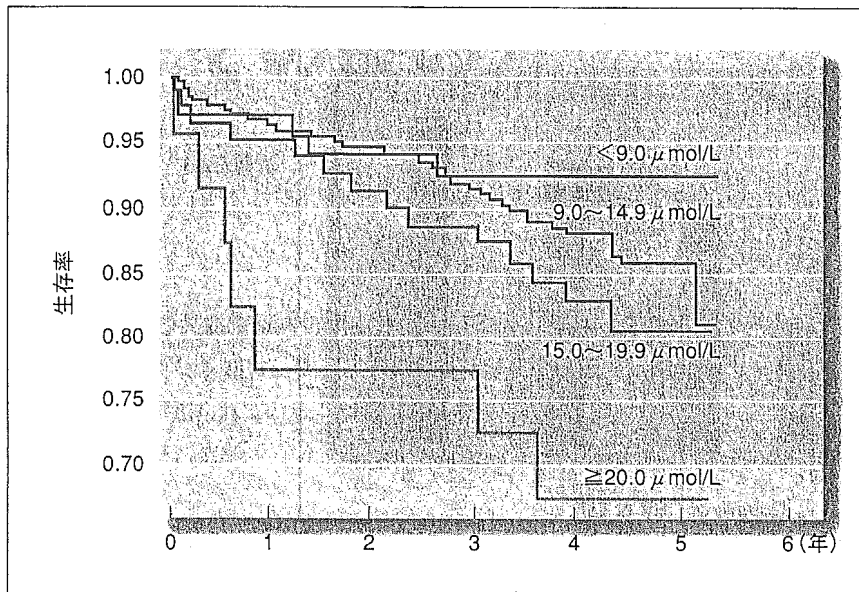


図3 高ホモシステイン血症における心筋梗塞発症リスク

hsCRP値を 3mg/L で2群に、Lp-LPA2値を $422 \mu\text{g/L}$ で二分すると、hsCRP、Lp-LPA2ともに低い群に比べ、ともに高い群では冠動脈イベントリスクが2.95倍になると報告されている⁶⁾。

血中ホモシステイン濃度

ホモシステインは、メチオニンが代謝を受けてシスチンが合成されるメチオニン代謝系で生成される中間代謝物のアミノ酸である。この代謝系は、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)を含む3つの酵素により規定され、補酵素として葉酸、ビタミンB6、ビタミンB12が必要とされる。血中のホモシステイン濃度がきわめて高くなる遺伝疾患にホモシステイン尿症があり、この疾患では動脈硬化性疾患が若年性に発症することが知られていた。Physicians' Health Studyで、高ホモシステイン血症の症例での5年間の心筋梗塞発症リスクは、ホモシステイン濃度が正常のものとの3.4倍に増加することが示された⁷⁾。より大規模なノルウェーの研究では、高ホモシステイン血症における心筋梗塞発症リスク増加が、男性のみならず女性にもみられることが明らかとなった(図3)⁸⁾。さらに冠動脈疾患患者を対象とした前向き研究で、高ホモシステイン血症を有する症例は、ホモシステイン正常例に比し死亡率が1.6倍高くなることが示された。さらに、経皮的冠動脈形成術の再狭窄がホモシステイン濃度が高いほどPTCA後の再狭窄のリスクが高くなることが示された。

高ホモシステイン血症の原因として、冠動脈疾患の発症が高ホモシステイン

Physicians' Health Study

高ホモシステイン血症

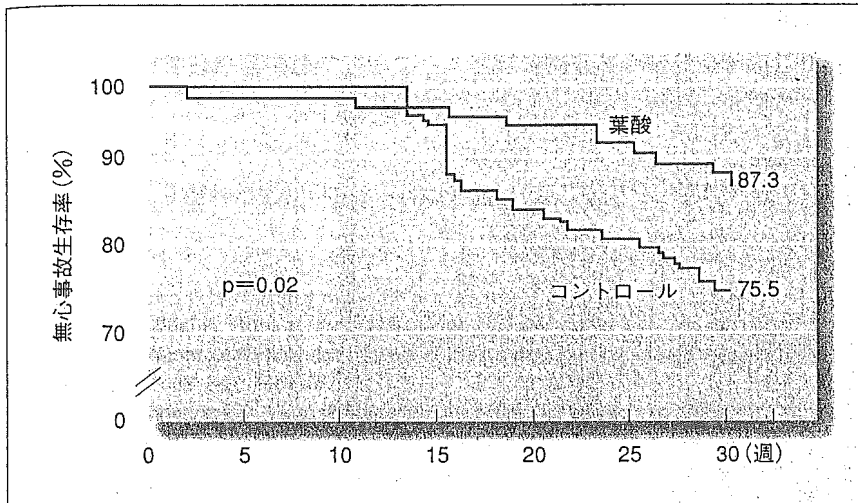


図4 葉酸投与によるPTCA後の再狭窄が抑制

濃度に関連する血中の葉酸、ビタミンB6、ビタミンB12低値と相関することも示された。さらに、葉酸の投与によりPTCA後の再狭窄が抑制され、冠動脈疾患の発症自体が抑制されることも明らかとなった(図4)⁹⁾。

炎症マーカー

動脈硬化巣から直接的・間接的に放出される生化学マーカーとして、好感度CRPに代表される炎症マーカーが知られている。冠動脈イベント既往例を対象としたCARE study (Cholesterol and Recurrent Events study) からのsub-studyで、hs-CRP 値増加に伴う冠動脈イベントの有意な再発増加が認められている¹⁰⁾。一次予防研究ではPhysicians' Health Study からの対照研究をもとに、急性心筋梗塞発症例では非発症例に比し追跡開始時のhs-CRP値が有意に高いと報告されている¹¹⁾。Ridkerらは、約28,000人の健常米国女性を平均8年間フォローアップし、心血管発症の発症予測因子としてLDLコレステロール値よりもhs-CRP値の方がより優れていたと報告している(図1)¹⁾。

CARE study(Cholesterol and Recurrent Events study)

このほか、動脈硬化巣ことにプラークにおいて、サイトカインのinterleukin-6¹²⁾、interleukin-18などの産生亢進、血中への放出亢進が知られている。これら血中サイトカイン濃度の高値は、冠動脈疾患発症のマーカーとなりうるとされている。冠動脈疾患を対象とした平均3.9年の追跡調査において、心血管死は95例に認め、これらの症例でIL-18の高値を認めた(図5)¹³⁾。50~59歳の10,600人の欧州の男性を5年間フォローアップしたPRIME研究においてもIL-18はCRP、IL-6、フィブリノゲン調整後においても独立した心血管死の予測因子であることが認められた¹⁴⁾。

PRIME 研究

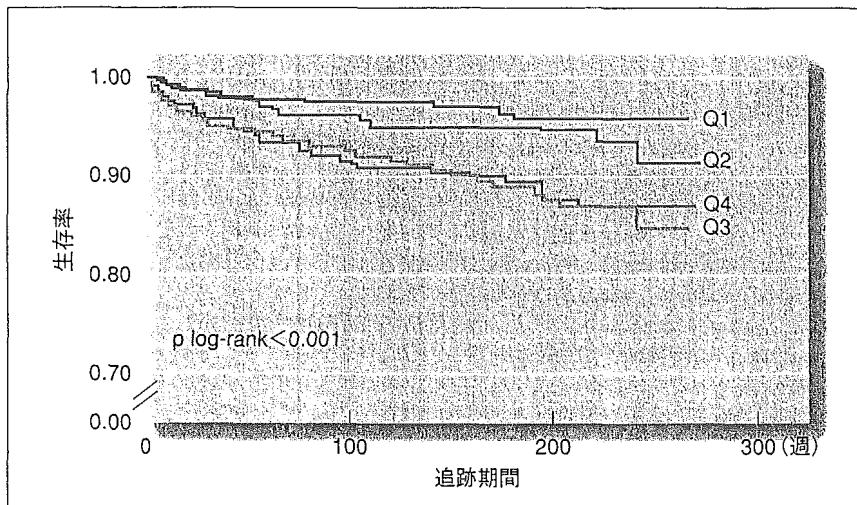


図5 冠動脈既往を有する症例の3.9年追跡時のIL-18高値と生存率

細胞接着マーカー

動脈硬化巣の形成には、血球成分と細胞との接着が重要であり、接着分子の生化学マーカーとして有用とされている。Physicians' Health Study において、可溶性ICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1) 濃度と心筋梗塞発症率に有意な相関が報告されている。また、Women's Health Study では、心血管イベント発症群で、対照群に比し、有意に可溶性Pセレクトリン濃度の高いことが示されている。

可溶性ICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1)

凝固線溶系マーカー

不安定プラークの破綻と凝固線溶系の異常により閉塞性血栓が形成され、急性冠症候群が完成する。したがって、凝固線溶系因子も重要である。Stockholm Heart Epidemiology Program では、心筋梗塞再発例で非再発例に比べ、von Willebrand factor 濃度が有意に高いことが報告されている。また、従来から、凝固線溶系に重要な PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) が、高インスリン血症下で肝臓での産生が亢進し、線溶系を阻害し血栓形成を助長するとされており、高PAI-1血症と冠動脈疾患の関連性が示唆されている。

Stockholm Heart Epidemiology Program

PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1)

おわりに

動脈硬化の進展および、不安定プラークの破綻による血栓形成は、多数の因子による一連の年余にわたる過程である。したがって、動脈硬化や心血管疾

患の生化学的マーカーには上述の種々のものが存在する。しかしながら、いまだ、重篤な急性冠動脈疾患やアテローム性脳梗塞などの発症を予知しうる優れた生化学マーカーはいまだ十分確立されているとはいえない。今後も、動脈硬化の進展メカニズムや不安定プラークの形成・破綻メカニズムのより詳細な検討より、より優れた生化学的マーカーが確立されることが期待されている。

文 献

- 1) Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65.
- 2) Skoglund-Andersson C, Tang R, Bond MG, de Faire U, Hamsten A, Karpe F. LDL particle size distribution is associated with carotid intima-media thickness in healthy 50-year-old men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2422-30.
- 3) Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J, Fagerberg B. The metabolic syndrome, LDL particle size, and atherosclerosis: the Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2140-7.
- 4) Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, Cooney J, et al; West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1148-55.
- 5) Oei HH, van der Meer IM, Hofman A, Koudstaal PJ, Stijnen T, Breteler MMB, et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity Is Associated With Risk of Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke: The Rotterdam Study. *Circulation* 2005; 111: 570-5.
- 6) Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, Sharrett AR. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2, High-Sensitivity C-Reactive Protein, and Risk for Incident Coronary Heart Disease in Middle-Aged Men and Women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2004; 109: 837-42.
- 7) Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268: 877-81.
- 8) Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-6.
- 9) Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001; 345: 1593-600.
- 10) Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, Pravastatin, and the Risk of Coronary Events After Myocardial Infarction in Patients With Average Cholesterol Levels. *Circulation* 1998; 98: 839-44.
- 11) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
- 12) Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002; 288: 980-7.
- 13) Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, Peetz D, Cambien F, Meyer J, et al; for the AtheroGene Investigators. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation* 2002; 106: 24-30.
- 14) Blankenberg S, Luc G, Ducimetiere P, Arveiler D, Ferrieres J, Amouyel P, et al; the PRIME Study Group. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in european men: The Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation* 2003; 108: 2453-9.

22 心原性脳塞栓におけるヘパリンおよびエダラボン療法の現況と有効性の検討

- ▶ 心原性脳塞栓におけるヘパリンおよびエダラボン療法の現況と有効性について検討した。
- ▶ ヘパリン投与群は非投与群に比べ有意に重症度が低かったため、重症度により3群に分けると、中等症群で明らかに非投与群に比べ予後が良好であった。
- ▶ 中等症群で入院後の症状進行の頻度は、ヘパリン投与群で有意に低かったが、入院中の再発および出血性脳梗塞の頻度に差は認められなかった。
- ▶ エダラボン投与による予後の改善効果は、今回は確認できなかった。

わが国における心原性脳塞栓の急性期の治療として、現時点ではエダラボンおよびヘパリンの投与に保険適応があり、実際に多く使用されている。わが国で作成された脳卒中ガイドライン¹⁾によれば、エダラボンは脳梗塞の急性期にはグレードBでその使用が推奨されているが、その有効性が証明された臨床試験²⁾に心原性脳塞栓はあまり含まれていないという問題がある。一方、ヘパリンについてはグレードC1とされ、その投与は積極的には推奨されていないが、その有効性が証明されなかったInternational Stroke Trial (IST) では、出血性合併症が急性期の再発抑制効果を相殺してしまうという結果であり、逆にいえば、症例を慎重に選択して行えば有効である可能性が残されている³⁾。

本稿では、心原性脳塞栓におけるヘパリンあるいはエダラボンの有効性について検証することを目的として、心原性脳塞栓として登録された3,138例のうち、発症から48時間以内にヘパリン、エダラボン、高張液、低分子デキストランのいずれか、あるいはその組合せにより治療されるか、保存的加療のみが行われた1,004例を抽出した。

ヘパリンの使用の現況と有効性

1,004例をヘパリン投与群とヘパリン非投与群に分類すると、ヘパリン投与群で統計学的に有意に退院時のJSSやNIHSSが低く、modified Rankin Scale (mRS) が0~2の予後良好例が多く、入院後の症状の進行例、出血性脳梗塞の頻度も低かった(表1)。ただし、ヘパリン投与群は有意に発症年齢が若く、入院時のJSSやNIHSSが低かったため(表1)、重症度別に検討することとした。そこで、入院時のJSSとNIHSSはよく相関するが、JSSは意識障害に得点が高く配分されているために、3つのグループに分かれる傾向があるため(図1)、今回は入院時の値により軽症(JSS < 5, 343例)、中等症(JSS = 5~20, 547例)、重症(JSS > 20, 114例)の3群に分類した。

軽症例では、mRSが0~2の予後良好例の割合が非投与群で70.0%、投与群で78.6%と、投与群で高い傾向がみられた。また、ヘパリン投与群で血腫を伴うような出血性梗塞は認めなかった。一方、重症群では予後良好例の割合が、非投与群で1.2%、投与群で0%と非常に少なく、しかもヘパリン投与は33例にしか行われておらず、十分な検討は不可能であった。中等症群については、投与群と非投与群で入院時の重症度や臨床背景に有意な差は認めなかったが、投与群で有意に退院時のJSS(図2)やNIHSSが低く、予後良好例(図3)が多かった(表1)。入院中の再発や出血性脳梗塞の発症に有意差はなく、入院中の症状の進行例は投与群で有意に少なかったため、ヘパリンの投与が症状の進行を抑制し、予後改善につながった可能性があるのではないかと考えた。

エダラボンの使用の現況と有効性

エダラボンに関しては、投与群と非投与群で臨床背景に統計学的な有意差は認められなかった。しかし、退院時の予後良好例の割合は投与群で有意に少ないという結果であった(表2)。ヘパリンのときと同様に、入院時の重症度別の検討も行ったが、エダラボンが退院時の予後を改善するとの結果は得られなかった。エダラボンの投与群は非投与群に比べ、有意にヘパリンの使用の割合が少なかったため(表2)、ヘパリン非投与群の504例で同様の検討を行ったところ、臨床背景、退院時の転帰などに統計学的に有意な差は認められなかった。今回の検討からは、心原性脳塞栓に対して、エダラボンが退院時転帰を改善するとの結果を得ることはできなかった。

心原性脳塞栓に対する治療戦略

今回の検討からは、軽・中等症の心原性脳塞栓におけるヘパリン療法の有用性が示唆されたが、その効力は十分とはいえない。心原性脳塞栓に対しては、超急性期(発症3~6時間以

表1 ヘパリンの投与の有無による臨床背景、経過、退院時転帰の比較

	全症例			中等症例 (JSSで35~20)		
	ヘパリン非投与群 (n=504)	ヘパリン投与群 (n=500)	p値	ヘパリン非投与群 (n=276)	ヘパリン投与群 (n=271)	p値
平均年齢	75.4(11.5)	73.4(11.4)	0.0031	76.6(10.7)	75.5(10.2)	0.1150
男性の割合 (%)	52.4	56.6	0.2009	48.9	52.8	0.4144
脳卒中の既往 (%)	30.0	27.0	0.3325	31.2	29.2	0.6755
高血圧 (%)	55.8	51.2	0.1666	58.0	54.6	0.4804
糖尿病 (%)	22.0	16.0	0.0187	21.0	14.8	0.0725
高脂血症 (%)	12.4	15.5	0.1874	11.6	12.6	0.8205
心房細動 (%)	75.2	79.0	0.1744	77.5	84.1	0.0643
入院から治療開始までの時間	9.3(10.5)	9.4(10.7)	0.3158	8.0(9.5)	7.4(8.7)	0.7669
入院時JSS	12.2(8.7)	9.4(7.8)	<0.0001	13.9(3.3)	13.6(3.4)	0.3531
退院時JSS	11.0(10.5)	7.1(9.1)	<0.0001	12.4(8.6)	9.6(8.6)	0.0003
入院時NIHSS	16.1(12.1)	12.1(10.3)	<0.0001	16.6(7.5)	15.7(8.0)	0.1317
退院時NIHSS	15.8(15.6)	9.9(12.9)	<0.0001	16.4(13.4)	12.6(12.5)	<0.0001
入院後の何らかの症状進行 (%)	19.6	12.2	0.0017	22.1	14.8	0.0355
入院中の再発 (%)	7.1	6.2	0.6369	8.0	6.3	0.5447
出血性脳梗塞 (%)	35.3	24.6	0.0003	36.0	33.6	0.6144
血腫を伴う出血性脳梗塞 (%)	4.6	2.0	0.0341	3.6	3.0	0.8352
mRSで0~2の割合 (%)	28.2	46.4	<0.0001	13.8	28.8	<0.0001
エダラボンの併用 (%)	57.7	39.6	<0.0001	60.5	42.4	<0.0001

括弧内は標準偏差。
2群間の比較は Mann-Whitney の U 検定あるいは χ^2 独立性の検定を用いた。

表2 エダラボンの投与の有無による臨床背景、経過、退院時転帰の比較

	エダラボン非投与群 (n=515)	エダラボン投与群 (n=489)	p値
	平均年齢	73.6(11.9)	75.2(11.0)
男性の割合 (%)	54.4	54.6	0.9916
脳卒中の既往 (%)	28.5	28.4	>0.9999
高血圧 (%)	56.1	50.7	0.0986
糖尿病 (%)	18.4	19.6	0.6907
高脂血症 (%)	15.4	12.4	0.2017
心房細動 (%)	76.1	78.1	0.4969
入院から治療開始までの時間	10.2(12.0)	8.5(8.9)	0.6620
入院時JSS	10.6(8.7)	11.1(8.0)	0.2594
退院時JSS	8.8(10.1)	9.4(9.9)	0.0863
入院時NIHSS	13.9(12.0)	14.3(10.8)	0.1388
退院時NIHSS	12.4(14.8)	13.3(14.4)	0.0580
入院後の何らかの症状進行 (%)	15.7	16.2	0.9214
入院中の再発 (%)	5.4	8.0	0.1377
出血性脳梗塞 (%)	29.6	30.4	0.8310
血腫を伴う出血性脳梗塞 (%)	3.3	3.3	>0.9999
mRSで0~2の割合 (%)	42.7	31.5	0.0003
ヘパリンの併用 (%)	58.6	40.5	<0.0001

括弧内は標準偏差。
2群間の比較は Mann-Whitney の U 検定あるいは χ^2 独立性の検定を用いた。

図1 入院時のJSSとNIHSSの関係

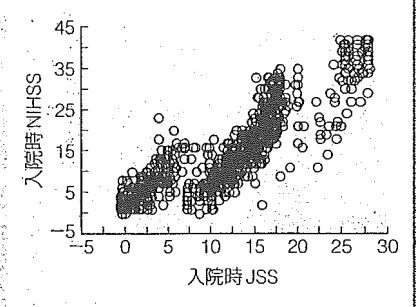
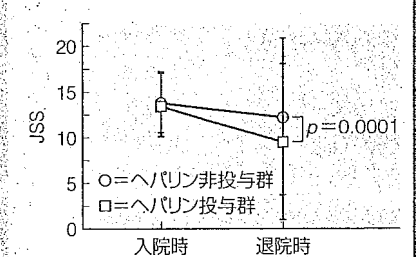
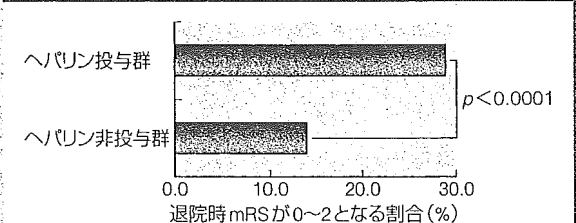


図2 ヘパリン投与群とヘパリン非投与群におけるJSSの経時的変化



入院時のJSSが5~20点の547例を対象とした。反復測定分散分析により、ヘパリン投与群とヘパリン非投与群のJSSの経時的変化には有意差を認めた。

図3 ヘパリン投与群とヘパリン非投与群における退院時mRSが0~2となる割合の比較



入院時のJSSが5~20点の547例を対象とした。 χ^2 独立性の検定により、ヘパリン投与群とヘパリン非投与群の間で統計学的有意差を認めた。

内)には血栓溶解療法を行えることが理想で、何らかの理由でそれを行えなかった場合に、ヘパリン療法を行うことを考慮するという治療戦略が望ましいのではないと思われる。また、今回の結果は、エダラボン療法の有効性を否定するものではな

く、「軽・中等症の心原性脳塞栓を治療する際、エダラボンに加えてヘパリンを併用することが退院時の予後をより改善する可能性がある」という仮説を検証するようなかたちの、臨床試験が行われることが望ましいと考える。

- 文献
- 1) 篠原幸人ほか. 脳卒中治療ガイドライン2004. 協和企画; 2004.
 - 2) The Edaravone Acute Brain 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 2003; 15: 222-9.
 - 3) International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. Lancet 1997; 349: 1569-81.

抗血小板薬の使い方：脳梗塞の予防をめざして

野村栄一*1・郡山達男*2・松本昌泰*3

(*1あかね会土谷総合病院神経内科, *2広島大学病院脳神経内科, *3広島大学大学院病態探究医科学講座脳神経内科学)

1. 脳梗塞と糖尿病の関係

これまでの疫学的研究の積み重ねにより、多くの脳梗塞の危険因子が明らかにされてきた(表1)。これらのなかには修正不可能なものと修正可能なものがあり、脳梗塞の発症予防のためには修正可能な因子の予防および管理が重要となってくる。糖尿病は修正可能な重要な危険因子の一つであり、欧米における観察的研究において脳卒中発症の危険を2~6倍高めることが示され¹⁾、脳卒中中の再発に関しても3倍高める可能性を示唆した報告がある²⁾。さらに、耐糖能異常¹⁾やインスリン抵抗性^{3,4)}の状態ですでに脳卒中発症のリスクが高くなっていることも明らかにされてきている。また、虚血性脳血管障害を発症した患者について調査すると、約70%になんらかの糖代謝異常を認めるとの報告もみられる⁵⁾。わが国においても、生活習慣の欧米化とともに糖尿病や耐糖能異常の有病率が急速に高まっており、糖尿病患者において脳梗塞の発症率が3倍高くなることが示され⁶⁾、危険因子としての糖尿病の重要性は高まっている。

糖尿病が脳梗塞の危険因子となる機序については、高血糖による血管の組織障害、凝固系の活性化以外に、糖尿病に伴う血圧、脂質代謝、血管内皮機能、炎症系、線溶系の異常が推定されている⁵⁾。したがって今後は、糖尿病を個別の危険因子としてとらえるというより、糖尿病の前段階の時点からインスリン抵抗性を基盤として生じるメタボリック症候群の一部と位置づけ、脳梗塞に対する危険因子として認識していく必要もある。実際、メタボリック症候群が、脳卒中を含む血管イベントの危険因子であることが報告されはじめて

表1 脳梗塞の危険因子

修正不可能な危険因子	修正可能な確立された危険因子
年齢 人種 性別(男性) 脳卒中や一過性脳虚血発作の家族歴	高血圧 喫煙 糖尿病 無症候性頸動脈狭窄 高脂血症 心房細動 心疾患

(文献1)より改変引用)

いる⁷⁾。

II. 脳卒中(特に脳梗塞)の発症予防

脳卒中の発症予防は、一次予防と二次予防(再発予防)に分けて考える必要がある。多くの臨床試験により、それぞれの予防に有効な方法が明らかにされてきている。両者には共通する部分も多いが、相違点もあるので注意が必要である(表2, 3)⁸⁾。前述した修正可能な危険因子(表1)のコントロールが重要であることは共通しているが、脳卒中後の患者は、高血圧や高脂血症に比べ糖尿病のコントロールが十分ではないことが報告されている⁹⁾。今のところ糖尿病に関しては、血糖のコントロールが、脳卒中あるいは脳梗塞を減少させるという明確な根拠は示されていないが、細小血管症は減少させるので、適切なコントロールが重要であることは言うまでもない⁵⁾。以下に糖尿病患者における脳卒中(特に脳梗塞)発症予防の考え方について述べる。

1. 糖尿病患者における一次予防

一次予防としては、糖尿病を有する場合、血圧を厳格にコントロールすることにより脳卒中を

表2 脳卒中の一次予防法とその効果

	相対リスク減少(%) (95%信頼区間)	1回の脳卒中を予防 するための NNT (1年当たり)
血圧上昇に対する降圧療法	42(33~50)	7,937
コレステロール上昇に対するスタチン療法	25(14~35)	13,333
抗血小板療法		
アスピリン療法	相対リスク上昇, 7	
心筋梗塞後のアスピリン療法	36(15~51)	400
ACE(アンジオテンシン変換酵素)阻害薬	30(15~43)	11,111
無症候性の頸動脈狭窄に対するCEA(頸動脈内膜剝離術)	相対リスク上昇, 423	

NNT(Number Needed to Treat)：一人の患者に治療効果を認めるために、その治療を何人の患者に、ある期間中行う必要があるかを表した治療効果の指標。
(文献8)より引用

表3 脳卒中の二次予防法とその効果

	相対リスク減少(%) (95%信頼区間)	1回の脳卒中を予防 するための NNT (1年当たり)
血圧上昇に対する降圧療法	28(15~39)	51
コレステロール上昇に対するスタチン療法	25(14~35)	57
非リウマチ性心房細動に対するワルファリン療法	62(48~72)	13
禁煙	33(29~38)	43
抗血小板療法		
アスピリン療法	28(13~36)	77
チエノピリジン誘導体(vs アスピリン)	13(3~22)	64
症候性の中等度以上の頸動脈狭窄に対するCEA(頸動脈内膜剝離術)	44(21~60)	26

NNT(Number Needed to Treat)：一人の患者に治療効果を認めるために、その治療を何人の患者に、ある期間中行う必要があるかを表した治療効果の指標。
(文献8)より引用

44%減少させることがUKPDS(UK Prospective Diabetes Study)では示された¹⁰⁾。また、HOPE(Heart Outcomes Prevention Evaluation)の糖尿病患者における検討では、ACE阻害薬を投与することは脳卒中の発症を有意に減らすとともに、血圧の低下効果を超える有効性を示すことが報告されている¹¹⁾。これ以外にも、HPS(Heart Protection Study)において糖尿病を有する患者5,963人を検討した結果、HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)が脳卒中予防に有効であることが証明された¹²⁾。一方、年齢とともに増加してくる非弁膜症性心房細動と糖尿病を合併している場合、基本的には抗凝固薬のワルファリンが脳梗塞発症予防に有効であり、投与が推奨されている¹⁾。抗血小板薬に関しては、冠動脈疾患を合併している場合以外は一次予防としての抗血小板薬の有用性は証明されていない。心血管病がない場合でも、糖尿病は心血管イベントの危険を増大

させるが、ATT(Antithrombotic Trialists' Collaboration)の解析結果では糖尿病患者にアスピリンを投与しても全心血管イベントのリスク低減率は7%と低い¹³⁾。糖尿病患者に脳梗塞の一次予防として、積極的に抗血小板薬を投与してよいかどうかについては、積極的な投与を勧める意見もあるが⁵⁾、冠動脈疾患の既往がある場合を除いてまだ十分な根拠はないので、投与する場合も出血性合併症に十分注意する必要がある。ただし、無症候性の脳梗塞や頸動脈の動脈硬化病変を有している場合は、その程度によっては、二次予防に準じて抗血小板薬を投与することが望ましいと考えられる。

以上のように現時点においては、糖尿病患者の脳卒中の一次予防のためには、糖尿病の治療を行いながら、高血圧あるいは高脂血症の合併の有無に細心の注意をはらい、症例によっては早めにACE阻害薬やスタチンの投与を考慮するのがよ

いと思われる。そして心房細動を合併している場合はワルファリン投与を基本とし、抗血小板薬については、冠動脈疾患、頸動脈の動脈硬化、無症候性脳梗塞を合併している場合は考慮するといった方針で望むべきであると考え。抗血小板薬の種類については、アスピリン、クロピドグレル（日本では未承認）が脳梗塞を含む全血管イベントの低減の目的から推奨されているが⁵⁾、後述するシロスタゾールも選択肢の一つになると思われる。

2. 糖尿病患者における二次予防(再発予防)

二次予防に関しても、高血圧、高脂血症の治療が重要であると考えられているが、エビデンスはまだ十分集積されていない。ACE阻害薬と利尿薬の脳卒中再発予防効果を検証したPROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study)において、糖尿病合併例においてもこれらの薬剤に再発予防効果が認められたと報告されている。スタチンの脳卒中再発予防効果については現在SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)¹⁴⁾とJ-STARS (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke)¹⁵⁾の二つの臨床試験が行われており、糖尿病合併例のサブ解析が行われることが期待される。さらに、一次予防のときと同様、心房細動を合併した糖尿病患者にはワルファリンの投与が推奨されている¹⁾。また、一次予防と異なり、脳梗塞および一過性脳虚血発作(TIA)患者において、二次予防を目的として抗血小板薬が有効であることは確立されているので、投与することが強く勧められる。以下に、脳梗塞再発予防のための抗血小板薬投与のriskとbenefitおよび糖尿病患者における最近の知見を紹介する。

a. 抗血小板薬投与のrisk & benefit

AHA (American Heart Association)の脳梗塞、TIA患者における再発予防のガイドラインによれば、粥状硬化性頸動脈疾患を有する症例や明らかな塞栓症の原因疾患(非弁膜症性心房細動、心室内血栓、心筋梗塞の既往、人工弁)はないが塞栓症の可能性のある症例、ラクナ梗塞および原因不明の脳梗塞の再発予防に対しては抗血小板薬

が推奨されている¹⁶⁾。前述のATTが発表した抗血小板療法に関する無作為化比較試験のmeta-analysisによる解析は抗血小板薬の有効性を再確認する結果となった¹³⁾。すなわち、抗血小板薬の投与により、血管イベントは有意に25%低減し、薬剤別ではアスピリンが23%、チクロピジンが32%、アスピリンとジピリダモールの併用が30%の有意な血管イベントの低減効果を有していた。また、アスピリンについては用量別に解析が行われ、75~150 mgの投与群が32%と最も強い低減効果を示した。血管イベントのなかで脳卒中に絞って検討しても、抗血小板薬の投与により致死性あるいは非致死性虚血性脳卒中の発症は30%減少した。また、最近日本で行われたCSPS (Cilostazol Stroke Prevention Study)ではプラセボ群に比べシロスタゾール投与群は41.7%の相対リスクの低下を認め、有意な脳梗塞再発予防効果が示された¹⁷⁾。病型別解析で特にラクナ梗塞で有意な再発予防効果が示されており、ラクナ梗塞に対して再発予防のため抗血小板療法が必要である可能性が示唆された。

このような有効性が示される一方で、アスピリンの使用と出血性脳血管障害の発症の関係については、無作為化比較試験のmeta-analysisにより、10,000例あたり12件程度の有意な発症リスクの増加が報告されている¹⁸⁾。前述のATTによる報告では抗血小板薬の投与により、コントロール群に比べ致死性あるいは非致死性出血性脳血管障害が22%増加するとされている¹³⁾。しかしCSPSにおいてはシロスタゾール投与群とプラセボ群で脳出血、くも膜下出血といった頭蓋内出血の発症率には有意差が認められていないことは注目すべき結果である¹⁷⁾。また、シロスタゾールは無症候性脳梗塞の出現や頸動脈の動脈硬化を抑制する可能性が報告されており¹⁹⁾、出血性合併症のことを考慮すると、糖尿病患者の脳卒中の一次予防のための薬剤としても有望であると思われる。

b. 糖尿病患者に対する抗血小板薬の投与

上述のごとく、非心原性脳梗塞の再発予防を目的として抗血小板薬を投与することは確立されたが、糖尿病患者において非糖尿病患者と同様の投与方法でよいのかという問題が提起されている。

ESPS(European Stroke Prevention Study)では、ジピリダモールとアスピリンの投与による脳卒中および死亡の抑制効果は、糖尿病患者に比べ非糖尿病患者で有意に大きかった²⁰⁾。これに対して、TASS(Ticlopidine Aspirin Stroke Study)では、アスピリン投与群では、糖尿病患者の脳梗塞発症率が非糖尿病患者に比べ有意に高く、一方チクロピジン投与群では糖尿病の有無で差がみられないと報告されている²¹⁾。これらの結果からは、糖尿病患者への脳梗塞再発予防を目的とした抗血小板療法は非糖尿病患者に比べ効果が十分発揮されていない可能性(特にアスピリンにおいて)が示唆され、チエノピリジン系抗血小板薬(チクロピジン、クロピドグレル)などのより適切な抗血小板剤の選択が重要となる。また、前述したCSPSのサブ解析では、シロスタゾールの投与により糖尿病群で脳梗塞の相対リスク軽減率が63.9%と、非糖尿病群の28.8%に比べ有意に高く、糖尿病患者でシロスタゾールの有用性が高いという興味深い結果が得られている。

以上の結果をふまえると、現時点においては、糖尿病患者でラクナ梗塞の既往がある場合はシロスタゾール、アテローム血栓性脳梗塞の既往がある場合はチクロピジンを脳梗塞再発予防の第一選択と考えてよいのではないと思われる。今後、抗血小板薬同士の効果の比較、2剤以上の併用療法の有効性などについても糖尿病患者を対象とした臨床試験で検討していく必要があると思われる。

まとめ

糖尿病患者における脳梗塞を中心とした脳卒中予防について表4にまとめた。抗血小板薬の投与は非心原性脳梗塞の二次予防として必須ではあるが、糖尿病患者では、非糖尿病患者に比べ十分に効果が発揮されない可能性がある。今後、新しい抗血小板薬の開発や、血小板機能をモニターしながら至適薬剤と投与量を決定するといった研究が広く行われることが期待される。

文献

1) Goldstein LB et al: Primary Prevention of

表4 糖尿病患者における脳卒中(特に脳梗塞)予防のための薬物療法

<p>一次予防, 二次予防に共通 高血圧があれば降圧療法を行う。 ACE阻害薬は高血圧がなくても有効である可能性がある。 高コレステロール血症があればスタチンの投与を行う。 心房細動があればワルファリンの投与を行う。</p>
<p>一次予防 冠動脈疾患があれば、スタチン、アスピリンの投与を行う。 無症候性脳梗塞、頸動脈の動脈硬化があれば抗血小板薬が有効である可能性がある。 (ただし出血性合併症に注意)</p>
<p>二次予防 基本的に抗血小板薬の投与を行うが、非糖尿病患者に比べ効果が発揮されにくい。 既往がラクナ梗塞の場合はシロスタゾールを、またアテローム血栓性梗塞の場合はチクロピジンをそれぞれ優先的に考慮する。</p>

Ischemic Stroke. A statement for healthcare professionals from the stroke council of the American Heart Association. Stroke 32:280-299, 2001

2) Kernan WN et al: The stroke prognosis instrument II(Sp I-II): A clinical prediction instrument for patients with transient ischemia and non-disabling ischemic stroke. Stroke 31: 456-462, 2000

3) Folsom AR et al: Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. Diabetes Care 22: 1077-1083, 1999

4) Lindahl B et al: High proinsulin levels precede first-ever stroke in a nondiabetic population. Stroke 31: 2936-2941, 2000

5) Kernan WN et al: Type 2 diabetes mellitus and insulin resistance: Stroke prevention and management. Curr Treat Options Neurol 6: 443-450, 2004

6) Fujishima M et al: Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. Diabetes 45(Suppl 3): S 14-16, 1996

7) Ninomiya JK et al: Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the third national health and nutrition examination survey. Circulation 109: 42-46, 2004

8) Straus SE et al: New evidence for stroke prevention. Scientific Review. JAMA 288:1388-

- 1395, 2002
- 9) Mouradian MS et al: How well are hypertension, hyperlipidemia, diabetes, and smoking managed after a stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 33: 1656-1659, 2002
 - 10) UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in type 2 diabetes(UKPDS 38). *BMJ* 317: 703-713, 1998
 - 11) Yusuf S et al: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 342: 145-153, 2000
 - 12) The Heart Protection Study Collaboration Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 361: 2005-2016, 2003
 - 13) Antithrombotic Trialist' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324: 71-86, 2002
 - 14) The SPARCL Investigators: Design and baseline characteristics of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels(SPARCL) study. *Cerebrovasc Dis* 16: 389-395, 2003
 - 15) 松本昌泰: 脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬のHMGCoA阻害剤の予防効果に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業), 平成15年度総括・分担研究報告書 2004
 - 16) Wolf PA et al: Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 30: 1991-1994, 1999
 - 17) Gotoh F 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
 - 18) He J et al: Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 280: 1930-1935, 1998
 - 19) Shinoda-Tagawa T et al: A phosphodiesterase inhibitor, cilostazol, prevents the onset of silent brain infarction in Japanese subjects with type II diabetes. *Diabetologia* 45: 188-194, 2002
 - 20) Sivenius J et al: European Stroke Prevention Study: Effectiveness of antiplatelet therapy in diabetic patients in secondary prevention of stroke. *Stroke* 23: 851-854, 1992
 - 21) Grotta J: Is aspirin effective in preventing strokes in diabetic patients? *Stroke* 24: 760, 1993

2 進行中の大規模臨床試験

野村栄一 松本昌泰

A. 臨床試験を取り巻く環境の変化

EBMの重要性が強調され、その実践のためにエビデンスに基づいた治療ガイドラインが作成され、実際の臨床で使用され始めている。しかし、EBMの実践のためには、元となる質の高いエビデンスが確立されていることが大前提である。また、欧米で確認されたエビデンスが、わが国でそのまま通用しない場合もあると思われる。

現時点では、治療のエビデンスは臨床試験の結果によってつくられていく。とくに、ガイドラインの作成にあたっては、複数の臨床試験のメタアナリシスの結果が重要視される。したがって、実施された臨床試験はその結果が positive なものであっても negative なものであってもすべて公表され、エビデンスの一翼を担う必要がある。ところが、一般に、negative な結果は公表されにくく、結果の一部であっても研究者や企業に都合のよい positive な部分が強調される傾向がある。

このような状況の中で、より正確なエビデンスを確立するため、International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) は、2005年7月1日以降に患者登録が開始される臨床試験について、事前に登録をしなければ結果を医学雑誌に掲載しないとの声明を公表している¹⁾。さらに登録機構についても以下の基準を満たす必要があるとした。

- ①無料で一般の人々がアクセスできる。
- ②すべての登録者に対してオープンであり、非営利団体によって運営されている。
- ③登録機構は登録されたデータの妥当性を保証する仕組みを有し、登録データは電子的に検索できる。
- ④登録データは最低限、以下の項目を含む：試験固有番号、介入比較試験であることの宣言、研究仮説、主要評価項目および二次的評価項目、適格規準、主要な試験年月日(登録日、試験開始予定日、追跡終了予定日、データ入力終了予定日、試験データ完了予定日)、目標対象者数、

表1 clinical trials.gov に登録されている臨床試験

検索単語	登録されている臨床試験数
Stroke	414
Brain tumor	282
Head injury or Spinal injury	108
Meningitis or Encephalitis	37
Multiple sclerosis	83
Parkinson	97
Alzheimer	94
Amyotrophic lateral sclerosis	19
Neuropathy	60
Myopathy	80
Epilepsy	99
Migraine	40

(2005年11月1日現在)

資金源、主任研究者連絡先。

この基準を満足する機構として、米国医学図書館が運営する clinicaltrials.gov があげられており、実際に世界中から多くの臨床試験が登録され、その数はすでに2万件を超えている。

B. 世界の神経疾患の臨床試験の現況

clinicaltrials.gov には、神経疾患に関する臨床試験も数多く登録されている。たとえば stroke に関係したものだけでも414件(2005年11月1日現在)が登録されている。表1に主な神経疾患をキーワードにして検索した結果を示す。これらをすべて紹介するのは紙面に限りがあり不可能であるので、個々の詳細についてはホームページ (<http://www.clinicaltrials.gov>) から検索していただければ幸いである。

C. わが国の神経疾患の臨床試験の現況

これまでに述べたような、世界的な流れに対応すべく、わが国でも臨床試験の登録機構の整備が急がれている。そのひとつが University hospital

表 2 UMIN-CTR に登録されている神経疾患関連の臨床試験

神経疾患が主な対象	臨床試験名	対象疾患	主要アウトカム評価項目	基本デザイン	ランダム化	ブラインド化	目標症例数
CSPS II シロスタゾールの市販後臨床試験：脳梗塞に対するアスピリンとの比較における検証的試験		脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）	脳卒中	並行群間比較	あり	二重盲検	2,600
MELT Japan（募集停止） 超急性期脳梗塞に対する局所線治療法の効果に関する臨床研究		中大脳動脈塞栓症	発症 3 カ月後の modified Rankin scale	並行群間比較	あり	オープン、測定者はブラインド化	200
JAM Trial 出血発症成人もやもや病の治療指針に関する研究		もやもや病	再出血、虚血発作による completed stroke, その他の原因による死亡あるいは高度障害、内科医の判断でバイパス手術に移行	並行群間比較	あり	オープン	160
JET-2 内頸動脈閉塞症に伴う血行力学的脳梗塞の発症予防に関する研究		症候性内頸動脈または中大脳動脈閉塞または狭窄症	脳卒中、血管イベントによる死亡、その他の原因による死亡あるいは高度障害、内科医の判断によるバイパス手術	観察研究	—	—	200
JACE 脳動脈瘤に対する血管内手術に関する研究		未破裂脳動脈瘤	術後 1 カ月以内に起こる脳虚血合併症、その他の原因による死亡あるいは高度障害	並行群間比較	あり	オープン	100
J-STARS 脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の予防効果に関する研究		虚血性脳卒中	脳卒中再発（TIA を含む）	並行群間比較	あり	オープン、測定者はブラインド化	3,000
J-STARS hsCRP 高脂血症治療薬 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の高感度 CRP へ及ぼす効果に関する研究		虚血性脳卒中	hsCRP 濃度	並行群間比較	あり	オープン、測定者はブラインド化	1,200
J-STARS echo 高脂血症治療薬 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の総頸動脈内中膜複合体厚へ及ぼす効果に関する研究		虚血性脳卒中	総頸動脈内中膜複合体厚	並行群間比較	あり	オープン、測定者はブラインド化	800
超急性期軽度低体温療法による重症脳障害患者の予後改善戦略と医療費評価		頭部外傷	6 カ月後の神経学的予後、医療経済効果	並行群間比較	あり	オープン	300
脳梗塞後のめまい感に対するシロスタゾールの効果		脳梗塞後にめまい感を訴える患者	めまい感、前庭動眼反射およびその抑制、重心動揺型、脳血流シンチグラフィ、MRI、MRA	並行群間比較	あり	二重盲検	100

主要アブドラムに脳卒中を含む						
VART 研究カルシウム拮抗薬、アンギオテンシン受容体阻害薬比較大規模介入試験	高血圧	心血管イベント、腎不全、死亡	並行群間比較	あり	オープン、測定者はブラインド化	3,000
ABC Study 耐糖能異常症例における食後高血糖改善による心筋梗塞再発予防に関する研究	心筋梗塞の既往をもつ耐糖能異常症例	心血管死、心血管イベントによる入院	並行群間比較	あり	オープン	3,000
PPAR Study 軽症糖尿病におけるインスリン抵抗性改善による心筋梗塞再発予防に関する研究	心筋梗塞の既往をもつ軽症糖尿病症例	心血管死、心血管イベントによる入院	並行群間比較	あり	オープン	3,000
J-RHYTHM 心房細動の薬物療法に関する多施設共同無作為化比較試験：洞調律維持治療と心拍数調節治療との比較試験	心房細動	複合エンドポイント(死亡、有症候性脳梗塞、全身性塞栓症、入院・輸血を必要とする大出血など)	並行群間比較	あり	オープン	2,600
HOMED-BP 電子血圧計を用いた客観的な高血圧治療に関する研究：多施設協同・前向き無作為オープン結果遮蔽試験	未治療の軽～中等症本態性高血圧患者	非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞およびすべての致死的脳心血管数の総計	要因デザイン	あり	オープン、測定者はブラインド化	9,000
糖代謝障害合併冠動脈疾患患者を対象としたアカルボースの心血管イベント予防効果に関するオープンランダム化比較試験		心血管イベント	並行群間比較	あり	オープン	300
J-TRACE 脳血管疾患・心疾患に伴う心血管イベント発症に関する中央登録方式による全国実態調査	脳梗塞、脳出血、心筋梗塞、心房細動	脳血管疾患・心疾患のイベント再発率	観察研究	—	—	15,000
JaSON 心臓手術後に発症する高次脳機能障害の発症メカニズムと理想的な抗凝固療法法の確立に関する研究	僧帽弁置換術、僧帽弁形成術	高次脳機能検査、脳梗塞(症候性および無症候性)	観察研究	—	—	300
CASE-J 高リスク高血圧患者を対象としたアンジオテンシンII受容体拮抗薬とカルシウム拮抗薬との有効性比較検証試験	JSH2000に基づく高リスク本態性高血圧症	突然死、脳卒中、TIA、心疾患、腎障害、解離性大動脈瘤、閉塞性動脈硬化症	並行群間比較	あり	オープン	4,000

(2005年11月1日現在)

Medical Information Network-Clinical Trials Registry (UMIN-CTR) である (<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>). 表 2 に UMIN-CTR に登録された臨床試験の中から神経疾患に関係する進行中の臨床試験を示した. 残念ながら, 登録されている臨床試験の数はまだ少なく, 神経疾患については患者数の多い脳卒中領域に限られている. また, オープン試験が多く, 目標症例数も大規模とはいえないものが多い. その中であって, 数千例規模の大規模介入試験である「シロスタゾールの市販後臨床試験: 脳梗塞に対するアスピリンとの比較における検証的試験」(Cilostazol Stroke Prevention Study II: CSPS II), および「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の予防効果に関する研究」(Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke: J-STARS) はその成り行きが注目されている. 以下にこの2つの臨床試験に絞って概説する.

1. CSPS II

脳梗塞の再発予防に aspirin や ticlopidine などの抗血小板療法が有効であることが, 数多くの臨床試験とそのメタ解析によって明らかにされている. 一方, これらの抗血小板薬を用いることにより, 頭蓋内出血を含む出血性合併症がわずかではあるが有意に増加することも明らかにされている. cilostazol はわが国で開発された血小板凝集抑制作用, 抗血栓作用, 血管拡張作用などを有する薬剤である. この cilostazol が脳梗塞再発予防効果を有するか否かを検証した臨床試験が CSPS である. CSPS は, 日本人を対象に, はじめて二重盲検により抗血小板薬の脳梗塞再発予防効果を証明した大規模な多施設共同の臨床試験である. さらに, 臨床病型別の解析で, ラクナ梗塞の再発予防に有効であることを証明し, 一方, 出血性事故の発生はプラセボと比べ統計学的に有意な差がないなど, 興味深い結果が得られている²⁾.

CSPS 開始時は, 脳梗塞の予防を効能・効果とした薬剤はわが国では承認されていなかったため, プラセボとの比較試験が行われた. しかし, cilostazol の臨床的位置づけを明確にするには, 世界中でもっとも広く用いられている aspirin と比較することが必要であるとの考えから, CSPS II が企画された. 心原性を除く発症から 182 日

内の脳梗塞患者を対象とし, 目標症例数は 2,300 例で, aspirin 81 mg または cilostazol 200 mg 投与における脳卒中発症リスクに対する効果および安全性を二重盲検群間比較により検討するものである. この CSPS II により, cilostazol の脳梗塞再発予防効果は aspirin を上回るのか, 臨床病型によって差が出るのか, 出血合併症の発症に差はあるのかなどについての回答が得られると考えられ, 注目されている.

2. J-STARS

高脂血症治療薬のスタチンを投与することにより, 心血管イベントの発症を抑制できることは, 数多くの臨床試験からすでに証明されている. その中で, 脳卒中の発症予防効果は, 一次予防効果については, これまでの臨床試験およびそのメタアナリシスから, 約 20% 程度の相対リスク減少が期待できる. 一方, 二次予防に関してはエビデンスがほとんどないのが現状である. HPS (Heart Protection Study) は, 高リスク患者において, スタチンの心血管イベント発症予防効果を検証する大規模臨床試験のひとつであるが, 脳卒中の既往を有する患者が 3,280 例と多く含まれていたため, これらの患者において脳卒中を含む心血管イベントを減少させるかについてサブ解析が行われた³⁾. それによると, スタチンにより全心血管イベントは有意に 20% 減少するものの, 脳卒中の再発に関してはプラセボ群とほとんど差を認めなかった. スタチンの投与により全心血管イベントを有意に減少させることができれば, それだけで脳卒中の既往のある患者にスタチンを投与することは正当化されると思われるが, やはり脳卒中の再発を primary endpoint とした脳卒中の既往がある患者を対象とした RCT が行われることが望ましい. 現在欧米においては, atorvastatin を用いた RCT である SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) が進行中である⁴⁾.

一方, わが国では, 厚生労働科学研究費補助金により, 虚血性脳血管障害の既往のある患者を対象として, J-STARS が実施されている (主任研究者: 松本昌泰)⁵⁾. 対象となる患者の年齢が 45 歳以上 80 歳以下と比較的高く, プラバスタチンを使用し, オープン試験であるということの特徴としている. 追跡期間は平均で 5 年を予定し, 総

コレステロール値が 180 mg/dL から 240 mg/dL までの患者を対象とし、的確な割り付け、追跡、エンドポイントの評価が行えるよう工夫している。試験デザインは PROBE (prospective randomized open blinded-endpoint) を採用し、全国 135 の施設で 3,000 例の症例登録を目標としている。試験の概要、進捗状況はホームページで公開されている (<http://plaza.umin.ac.jp/~jstars/index.html>)。この SPARCL と J-STARS により、脳卒中の二次予防にスタチンが有効か否かについての回答が得られると思われる、成果が期待されている。

また、J-STARS では、2 つのサブスタディも実施されている。ひとつはスタチンの高感度 CRP に与える影響を検証するもので、1,200 例の症例登録を目標としている。もうひとつは総頸動脈内膜中膜複合体厚へ及ぼす影響を検証するもので、こちらは 800 例の症例登録を目標としている。わが国において、スタチンがこれら 2 つにどのような影響を与えるかを多施設共同の臨床試験で検証したものはなく、本試験と併せその結果が注目される。

おわりに ICMJE の声明をきっかけに、臨床試験の事前登録の流れが加速し、世界中で進行中の臨床試験を把握することが容易になった。わが

国では、臨床試験の実施そのものが、世界に比べると立ち遅れているが、企画あるいは実施されている大規模臨床試験の数は徐々に増え、UMNIN-CTR のような登録機構も整備されつつある。今後、わが国において脳卒中以外の神経疾患についても大規模臨床試験が行われることが期待される。

文 献

- 1) DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, et al : Clinical trial registration : a statement from the international committee of medical journal editors. *JAMA* 292 : 1363-1364, 2004
- 2) 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
- 3) Collins R, Armitage J, Parish S, for Heart Protection Study Collaborative Group : Effects of 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
- 4) Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan AS, for The SPARCL Investigators : Design and baseline characteristics of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) study. *Cerebrovasc Dis* 16 : 389-395, 2003
- 5) 松本昌泰 : 脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬の HMGCoA 阻害剤の予防効果に関する研究。厚生科学研究費補助金、循環器疾患等総合研究事業 (平成 16 年度総括・分担研究報告書)

CHAPTER 3

脳卒中にならないためには どうするか(予防)

■はじめに

脳卒中の予防は、一次予防と二次予防(再発予防)に分けられる。どちらも危険因子の管理が最も重要であることは言うまでもないが、脳卒中は再発率が高いので、二次予防に関しては、より積極的な介入が必要になる。さらに一次予防に関しても、そのリスクに応じた介入方法を考えていく必要がある。本稿ではまず、最近発表された脳卒中治療ガイドライン²⁰⁰⁴を中心にして脳卒中の一次予防・二次予防について述べ、次に最近の興味ある知見についても触れることとする。

1. 脳卒中治療ガイドラインからみた脳卒中の一次・二次予防

2004年に発表された脳卒中治療ガイドライン 2004では、各治療法についてそのエビデンスを検証したうえで、推奨グレードが付された(表1)。脳卒中の予防に関しては、「脳卒中一般の発症予防」、「脳梗塞慢性期の危険因子の管理と再発予防、再発予防のための抗血小板療法、抗凝固療法」、「脳出血の予防」、「くも膜下出血の発症予防」の項目が設けられている。これらの中からまず一次予防に相当するものを表2にまとめた。「脳卒中一般の発症予防」の項はその頻度の高さから脳梗塞の予防に主眼がおかれている。したがって脳出血、くも膜下出血については別項でも述べられている。しかし、脳出血の予防で「血清コレステロールを正常に保つ」という項目がある以外、生活習慣病の予防・管理(特に降圧療法)、生活習慣の改善が脳卒中予防に重要であるということは同じである。一方、二次予防については、一次予防に比べてエビデンスが乏しいのが現状であり、脳出血に関しては「高血圧症に対する降圧薬治療が強く推奨される(グレードA)」という推奨があるのみである。脳梗塞に関しては、非常に多くのページが費やされているが、降圧療法、抗血小板療法、抗凝固療法、頸動脈の内膜剝離術以外はエビデンスレベルの高い研究がまだ少なく、グレードC1に留まるものが多い(表3)。

以下に、ガイドラインの作成以後の新しい研究結果を中心として現在提唱されている、あるいは議論されている脳卒中予防の方策について紹介する。

表 1. 脳卒中の recommendation grade に関する分類

推奨のグレード	内容
A	行うよう強く勧められる(少なくとも1つのレベルIの結果)
B	行うよう勧められる(少なくとも1つのレベルIIの結果)
C1	行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない
C2	科学的根拠がないので、勧められない
D	行わないよう勧められる

3. 脳卒中にならないためにはどうするか(予防)

表 2. 脳卒中の一次予防

	危険因子	介入方法	推奨グレード
脳卒中一般	高血圧	降圧療法	A
	糖尿病	血糖コントロール 血圧の厳格なコントロール	C I A
	高脂血症	冠動脈疾患を伴う場合はスタチンの大量投与	A
	心房細動	脳卒中の危険因子を有する場合はワルファリン投与 脳卒中の危険因子がないかワルファリンが禁忌の場合はアスピリン投与	A B
	喫煙	禁煙	A
	飲酒	多量の飲酒を避ける	B
	無症候性脳梗塞 無症候性頸動脈狭窄	血圧の管理 60%以上の狭窄では抗血小板療法をはじめとする最善の内科療法プラス手術および周術期管理に熟達した施設では頸動脈内膜剝離術	B A
病型別	脳出血に対して	適度の食塩摂取、肥満、運動不足の解消、バランスのとれた食事習慣 血清コレステロールを正常に保つ 定期的な運動	B B C I
	くも膜下出血に対して	禁煙、過度の飲酒を避ける、血圧の管理	A

(文献1)による)

表 3. 脳梗塞の二次予防

	危険因子	介入方法	推奨グレード
	高血圧	降圧療法	A
	心房細動	ワルファリン投与	A
	リウマチ性心臓病、拡張型心筋症	ワルファリン投与	A
	人工弁	ワルファリン投与	A
	既往の脳梗塞の病型		
	非心原性脳塞栓症	抗血小板薬投与 アスピリン チクロピジン シロスタゾール (ラクナ梗塞では十分な血圧コントロールが必要)	A A A B
	心原性脳塞栓症	ワルファリン投与 アスピリン投与(ワルファリンが禁忌のときのみ)	A B
	頸動脈狭窄		
	70%以上	抗血小板療法をはじめとする最善の内科療法プラス手術 および周術期管理に熟達した施設では頸動脈内膜剝離術	A
	50~70%	同上	B
	50%未満	頸動脈内膜剝離術	C I
	糖尿病	糖尿病のコントロール	C I
	高脂血症	高脂血症のコントロール	C I
	喫煙	禁煙	C I
	飲酒	少量の飲酒	C I
	肥満	肥満の治療	C I
	卵円孔開存	ワルファリン投与 外科的閉鎖術 アスピリン投与 (深部静脈血栓、肺塞栓、心房中隔瘤のない場合)	C I C I C I
	高ヘマトクリット血症	ヘマトクリット低下療法	C I
	高フィブリノーゲン血症	フィブリノーゲン低下療法	C I
	抗リン脂質抗体症候群	ワルファリン投与	C I
	高ホモシステイン血症	葉酸投与	C I
	先天性血栓性素因	ワルファリン投与	C I
	頸動脈狭窄	経皮的血管形成術とステント	C I
	内頸動脈および中大脳動脈閉塞	EC-IC bypass	D
	脳循環予備能低下症例	EC-IC bypass	C I

(文献1)による)