

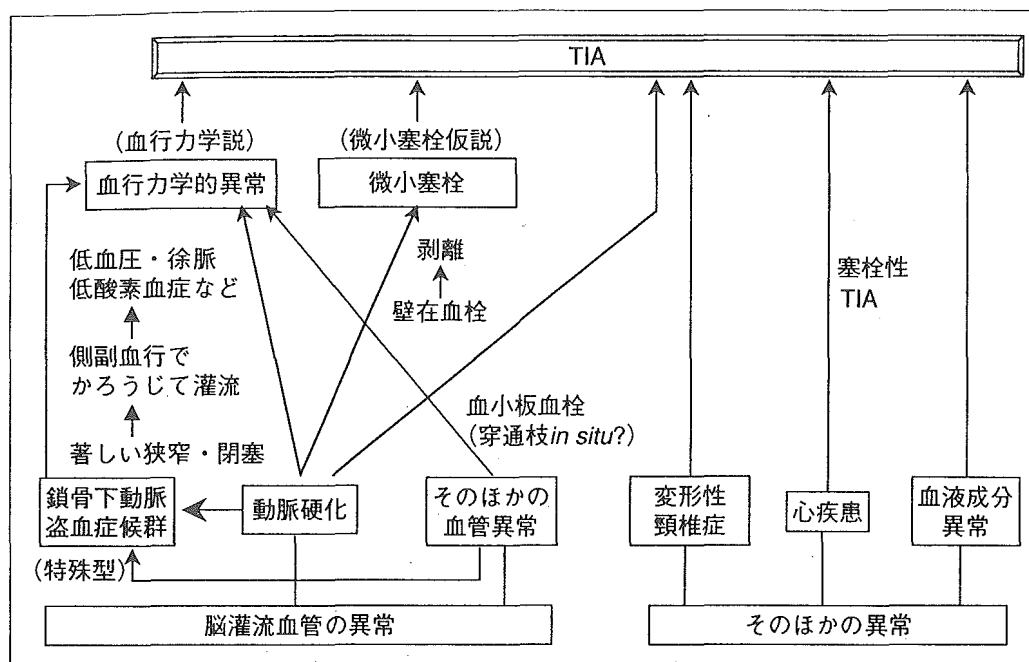
図2 一過性脳虚血発作(TIA)の成因(文献³⁾より引用)

表1 脳梗塞各臨床病型の特徴

	ラクナ梗塞	アテローム血栓性脳梗塞	心原性脳塞栓症
性別	男>女	男>女	男=女
好発年齢	壮・高齢者	壮・高齢者	若～高齢者
基礎疾患	高血圧, 糖尿病, 多血症	動脈硬化 (高脂血症, 糖尿病, 高血圧)	心房細動, 弁膜症, 心筋梗塞, 心内膜炎
多臓器, 四肢の虚血症状	少ない	間歇性跛行, 虚血性心疾患	発症と相前後してみられることあり
TIAの前駆	中頻度	高頻度	低頻度(多血管領域)
発作時の状況	睡眠中, 安静時	睡眠中, 安静時	日中活動時, 起床前後など
起こり方	階段状増悪もある	緩徐, 階段状増悪が多い	突発完成(意識障害を除く), 稀に階段状増悪
意識障害	ほとんどない	あまり強くない	高度のことが多い
皮質症候	ない	少なくない	多い
共同偏視	ない	少ない	しばしばみられる
CT所見・X線低吸収域	脳深部, 橋底部, 小さい	境界域に多く, まだら状 塞栓性は皮質を含むが小さい	動脈支配の全域または一部に皮質を含み比較的均等, 大きい
出血性梗塞	ない	少ない(塞栓性で時々)	多い
圧排(脳浮腫)	ない	比較的少ない	高度のことが多い
脳血管撮影所見 動脈閉塞	ない	高頻度に見られる. 主幹動脈分岐直後, 稀に皮質脈抹消(塞栓性)	早期には高頻度(数日で消失することが多い)動幹動脈分岐直前, 皮質動脈末梢(時に多発, 中大脳動脈分岐後半部)
栓子陰影	ない	ない(塞栓性で稀にみえる)	みえることがある
再開通現象	—	稀	数日～2週で高頻度(80～90%)
動脈硬化	不定	常に存在	不定(年齢による)

(文献³⁾より引用)

る病態と考えられ, メタボリック症候群は本病態の基盤を形成する要因として注目されている。

2. 脳梗塞

ラクナ梗塞, アテローム血栓性脳梗塞, 心原

性脳塞栓症の3病型に分けられる(表1)³⁾。メタボリック症候群がかかわるのは前2者であり, アテローム血栓性脳梗塞は頭蓋内・外の比較的大きな動脈のアテローム硬化病変を原因とし,

脳梗塞の約30%を占める。一方、ラクナ梗塞は、脳深部や脳幹を灌流する小動脈(穿通枝)の病変を基盤とした血栓性閉塞により、ラクナ症候群を呈し、脳梗塞の30~40%を占める。前者はlarge vessel disease, 後者はsmall vessel diseaseの病態とされ、後者では高血圧および糖尿病、なかでも高血圧の関与がもっとも大きく、前者では高血圧に加えて、糖尿病、高脂血症などのメタボリック症候群の関与がより大きい。脳梗塞の発症機序としては、脳の動脈硬化病変に血栓が生じて閉塞する場合(血栓性)や心臓などからの遊離血栓による脳動脈の閉塞(塞栓性)が多いが、頭蓋内外の主要脳動脈に高度狭窄や閉塞がある時に、血圧の低下などにより病変の末梢部に梗塞が形成される場合もある(血行力学性)。心原性脳塞栓症には塞栓性機序のみがかかわるが、アテローム血栓性脳梗塞やラクナ梗塞には血栓性、塞栓性(とくに動脈原性塞栓症)、血行力学性のすべての機序があり得る。

脳血管病変臨床計測法の進歩とその意義

かつては、脳血管障害例における動脈硬化病変の臨床評価は侵襲性の高い血管造影法に頼らざるを得ないために症候性脳血管障害例を中心になされていた。しかしながら、CT, MRI, MRAや頸動脈超音波エコー法などの非侵襲的な検査法の登場により、脳血管のlarge vessel diseaseやsmall vessel diseaseの進展状況や病態を臨床的に容易に把握可能となってきた。なかでも、超音波断層法による頸動脈病変の評価は、①非侵襲性、②定量性、③鋭便性(早期から晩期病変までの評価が可能)、④経済性、⑤臨床的有用性(治療法の選択や評価への応用の可否など)などの動脈硬化性病変の臨床評価法の満たすべき要件のほとんどを満足させる評価法として欧米を中心に急速に普及してきており、すでに脳血管障害の臨床に必須の臨床検査となっている。著者らも、本検査を用いた各種の臨床研究により、頸動脈のアテローム性動脈硬化病変の進展を把握することが、脳血管障害発症の危険性を評価する上できわめて有用であることを示してきた⁴⁾。また、本検査により得られる頸動脈の内膜中膜厚(intima-media thickness; IMT)の増加

は、各種の大規模臨床研究により脳血管障害のみならず冠動脈疾患や閉塞性動脈硬化症などの症候性動脈硬化疾患の発症危険度を予測する指標としても確立されてきており、メタボリック症候群の動脈硬化病変進展への影響を評価する標準的な検査法となってきた。その意味でも、本検査による頸動脈病変評価法の標準化のための試案⁵⁾が発表された意義はきわめて大きいと思われる。

メタボリック症候群と脳血管障害

上述のように、脳血管障害の臨床におけるメタボリック症候群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症候群の脳血管障害との直接的な関わりを検討した研究はほとんどみられず、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⁶⁾。したがって、ここでは本症候群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。主に成壮年者軽・中等症高血圧を対象とした臨床試験(VA, VA-NHLBI, USPHS, Oslo, ANBPS, MRC研究など)では、メタアナリシスにより収縮期血圧を10mmHg、拡張期血圧を5~6 mmHg下降させると脳血管障害の発症を約40%抑制できることが判明しており、ほぼ疫学データより期待される効果が確認されている。また、脳血管障害を発症しやすい老年者高血圧患者を対象とした大規模臨床試験(EWPHE, STOP-Hypertension, MRC, SHEP, MRC, Syst-Eur, Syst-China, STONE, INSIGHT, NICS-EH研究など)の結果も報告されており、メタアナリシスにより収縮期血圧を12~14mmHg、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%減少させ得ることが報告されている。すなわち、脳梗塞を含む脳血管障害の一次予防に関しては、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、Ca拮抗薬やACE阻害薬が降圧利尿薬や β 遮断薬などの従来の降圧薬に勝るとも劣らない脳心血管疾患抑制効果があることを示すとともに、とくに脳卒中予防に関しては従来の降圧薬に比しCa拮抗薬が優位に優れる(相対危険度を13%低下させる)ことが実証されている。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second cycle reportでも再確認されており、Ca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AII受容体拮抗薬には有意な脳卒中発症抑制効果が示されており、脳卒中抑制におけるクラス効果はレニンアンジオテンシン系阻害薬についても期待できるものと思われる。また、Ca拮抗薬(Syst-Eur)、ACE阻害薬(HOPE)、AII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きわ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いえる耐糖能異常(IGT)の有病率は近年急速に増加してきている。1988年に実施された久山町での40~79歳の住民を対象とした調査では、糖尿病(WHO基準)、IGTがそれぞれ11.1%、19.9%ときわめて高い有病率が報告されている。また、脳血管障害の危険因子の時代的推移を検討した調査結果でも高血圧の頻度が低下してきているのとは逆に高コレステロール血症や肥満などとともにIGTの有病率が著しく増加してきていることが明らかである⁶⁾。

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。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

占める頻度が多いわが国では脳卒中との有意な関係が見出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みられるように、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に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。

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、メタボリック症候群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IMTは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。糖尿病患者でみ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⁶⁾。

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きわめて重要である。

高 脂 血 症

高脂血症は高血圧や糖尿病などとともにアテローム性動脈硬化の強力な危険因子でありとくに虚血性心疾患の発症予防に際してもっと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はるかに少ないことが知ら

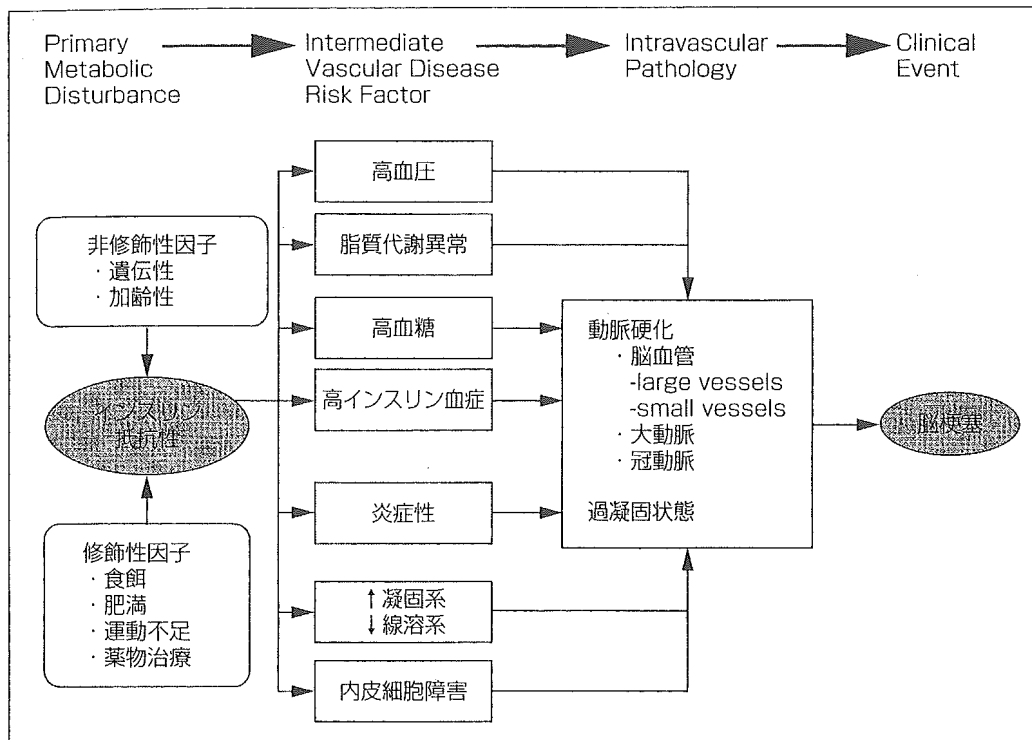


図3 インスリン抵抗性から脳梗塞発症に至る過程(文献⁶⁾より改変引用)

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、通常前者の方が先行するため、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、前述のように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TIAと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、とくに本邦では脳出血やラクナ梗塞などのsmall vessel disease(小血管病)が大部分を占め、高脂血症がよりかわるとされる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還元酵素阻害薬(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⁷⁾。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)

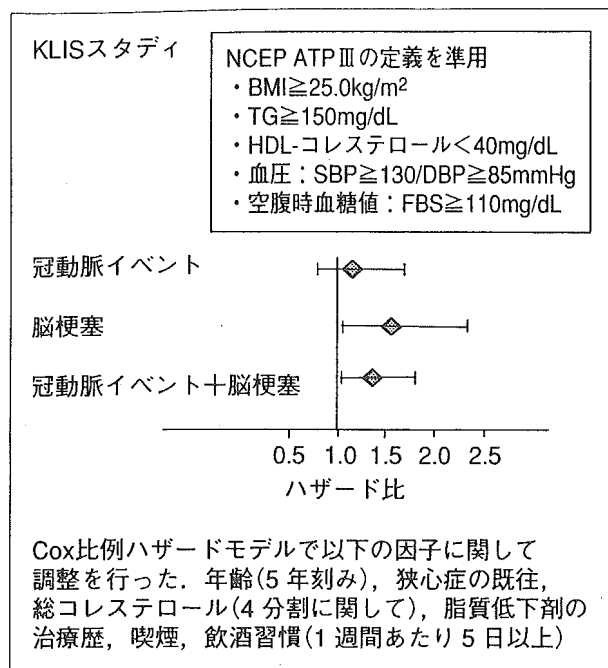


図4 メタボリック症候群と心血管イベント発症の相対リスク
(国際医療福祉大学: 佐々木 淳教授より御提供)

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⁸⁾。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250mg/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^{7)~9)}。そこで著者らは、スタチンの脳梗塞例における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。なお、日本人における脂質介入試験であるKyushu Lipid Intervention Study(KLIS)¹⁰⁾については、最近NCEP-ATPの定義を準用したメタボリック症候群と動脈硬化性イベントとの関係に関する再解析結果が発表されており(図4)、脳梗塞の臨床病型に関する詳しいデータは提示されていないものの、メタボリック症候群が脳梗塞の危険因子となることが明らかとされており注目される。

文 献

- 1) 桑原敬介, 北川一夫, 松本昌泰, ほか. 最新・分子動脈硬化学. 東京: メディカルレビュー社; 2000. p. 115.
- 2) National Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad Hoc Committee: Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 1990; 21: 637.
- 3) 松本昌泰. 脳血管障害. 実地医家のための糖尿病合併症. 東京: エルゼビア・ジャパン; 2003. p. 141.
- 4) 松本昌泰. 頸動脈硬化度の評価. 動脈硬化予防 2003; 2(No.2): 22.
- 5) 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 2002; 15: 20.
- 6) 北村 健, 松本昌泰. 糖尿病における脳血管障害の病態と特徴. 最新医学 2004; 59: 59.
- 7) 郡山達男, 三森康世, 松本昌泰. 高脂血症治療と脳梗塞再発. 現代医療 2003; 35: 533.
- 8) 山下拓史, 郡山達男, 松本昌泰. 脳とスタチン. 脳と循環 2004; 9: 223.
- 9) Cheung BMY, 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 2004; 57: 640.
- 10) The Kyushu Lipid Intervention Study Group. Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia: The Kyushu Lipid Intervention Study. J Atheroscler Thromb 2000; 7: 110.

特集

高コレステロール血症の治療目標

頸動脈プラークから判断する
コレステロール低下の効果*
—超音波による検討—

松本昌泰**

Key Words : stroke, carotid atherosclerosis, IMT, plaque, statin

はじめに

頭蓋外の頸動脈, なかでもその分岐部近傍はアテローム性動脈硬化病変の好発部位であり, 一過性脳虚血発作やアテローム血栓性脳梗塞の原因病変として最重要視されている。頸動脈の超音波エコー法は, ①非侵襲性, ②定量性, ③鋭敏性(早期から晩期病変までの評価が可能), ④経費性, ⑤臨床的有用性(治療法の選択や評価への応用など)などの動脈硬化性病変の臨床評価法の満たすべき要件のほとんどを満足させる評価法として急速に普及しつつある。本法では, 内膜-中膜厚(intima-media thickness: IMT)や粥腫(プラーク)が明瞭に評価可能であり, その臨床普及に伴い, 上述の虚血性脳血管障害のみならず, 虚血性心疾患や閉塞性動脈硬化症などの心血管疾患やその危険因子との関係が明らかとされてきている。また, 1995年の“Watching the Risk: From Arterial Wall Thickening to Clinical Symptom”と題したIMTに関する第一回国際シンポジウムの開催以来, 超音波エコー法により評価した頸動脈病変の進展抑制を代用エンドポイントとした各種の大規模臨床試験も実施されるようになってきている。また, 高血圧, 糖尿病,

高脂血症, 肥満を有する人に対する頸動脈エコー検査に対して, 労災保険における二次健康診断給付事業も実施されており, 今後ますますその重要度が増すと思われる。

本稿では, まずはじめに動脈硬化性疾患の相互の相関関係についてまとめ, 続いて超音波エコー法による頸動脈病変の評価に際しての留意事項を整理し, 著者らの実施してきた研究成果を交えながら, スタチンなどの治療効果評価における頸動脈病変評価の意義について概説する。

動脈硬化の臓器相関

動脈硬化性疾患の相互の相関についての研究はこれまでもすでに数多く報告されているが, 個々の臓器の動脈硬化病変の進展度を比較した病理学的研究について概説する。

動脈硬化の臓器相関については, ともに重要臓器であり動脈硬化性疾患の発症が死因にもつながる心臓と脳の動脈硬化の進展度を比較した報告が多い。Youngら¹⁾は95例の剖検例で, また, Mathurら²⁾は200例の連続法医解剖例で, それぞれ脳動脈(前, 中, 後大脳動脈, 脳底動脈など)と冠動脈(左冠動脈主幹部, 前下行枝, 回旋枝, 右冠動脈など)の動脈硬化所見を比較検討し, 脳動脈相互間, 冠動脈相互間のみならず, 脳動脈と冠動脈間にも有意な正の相関関係があることを報告している。さらに, MitchellとSchwartz³⁾

* Carotid atherosclerosis and lipid-lowering treatment: Assessment with ultrasonography.

** Masayasu MATSUMOTO, M.D.: 広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科(〒734-8551 広島市南区霞1-2-3); Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima 734-8551, JAPAN

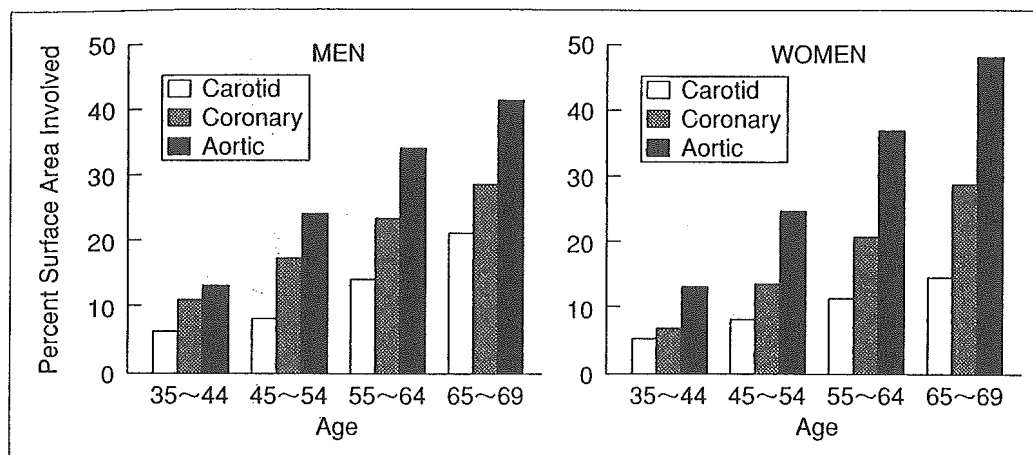


図1 IAPのデータより頸動脈、冠動脈、腹部大動脈の動脈硬化性病変出現頻度と加齢の関係
(文献⁵⁾より引用)

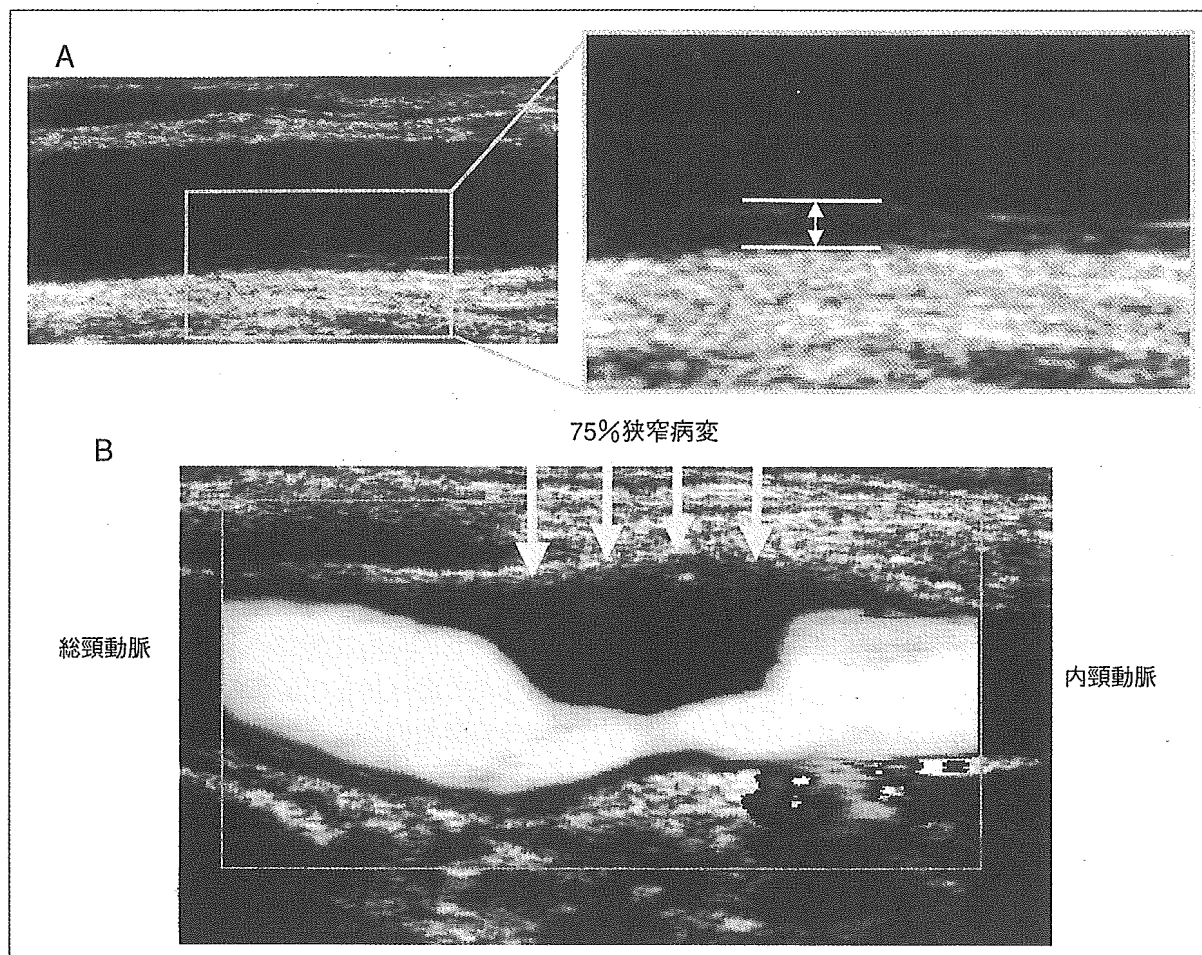


図2 頸動脈エコー法による動脈硬化性病変の評価

A: 総頸動脈内膜—中膜厚 (IMT), B: 頸動脈分岐部にみられた低輝度プラーク (カラードプラにより明瞭に描出された)

は293例の剖検例, 116例の心筋梗塞合併例の各々について, 大動脈, 冠動脈, 頸部頸動脈, 腸骨動脈の動脈硬化性変化を詳細に比較検討し, 冠動脈狭窄と頸動脈や腸骨動脈の狭窄の間に有意

な相関関係のあること, 心筋梗塞合併例では非合併例に比し大動脈の動脈硬化所見がより高度であり, 頸動脈や腸骨動脈のプラークに高頻度に潰瘍を認めることなどを報告している. これ

表1 心血管系疾患の一次予防におけるIMT

・ 心筋梗塞	
—Rotterdam Study : independent 25% risk increase/ 1 SD IMT	
—Cadiovascular Health Study : independent 24% risk increase/1 SD IMT	
・ 脳卒中	
—Rotterdam Study : independent 34% risk increase/ 1 SD IMT	
—Cadiovascular Health Study : independent 28% risk increase/1 SD IMT	
・ 閉塞性動脈硬化症	
—Edinburgh Artery Study : linked to intermittent claudication	
—Rotterdam Study : independent reduction of ankle- to-arm pressure index of 0.026/0.1mm IMT	

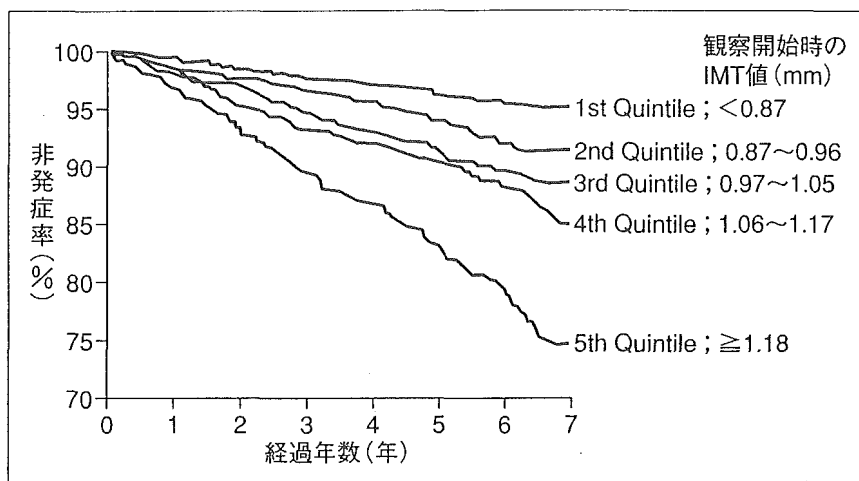
らの報告^{1)~4)}は、個々の症例ではリスク要因の軽重により異なる動脈間で動脈硬化所見にかなりの差がみられることがあっても、全体としてみれば各々の動脈での動脈硬化所見の間に強い相関性がみられることを証明するものといえる。また、International Atherosclerosis Project (IAP) のデータでは図1に示すように、男女ともに加齢とともに、腹部大動脈、冠動脈、頸部頸動脈の順に動脈硬化病変が進展することが報告されている⁵⁾。このことは、心筋梗塞などの虚血性心疾患が脳梗塞よりも若年齢で発症することや、病理的にも脳梗塞例の心筋梗塞合併例が心筋梗塞例の脳梗塞合併率より高いとする鈴木ら⁶⁾による報告ともよく一致している。また、Bogalusa Heart Studyからの報告⁷⁾では、若年剖検例(6~30歳)で大動脈(134例)と冠動脈(119例)についてIAP

と同様な方法で動脈硬化病変の進展を評価し、すでにこのような若年齢より大動脈ではLDL高値例では40%の例で、また冠動脈では5%に早期の動脈硬化病変が出現していることが明らかとなっており、IAPのデータを裏づける結果といえる。

頸動脈病変の超音波エコー法による評価

頸動脈の動脈硬化病変の超音波断層法による評価では、血管のIMTやプラークが評価されることが多い(図2)。IMTは、血管内膜と中膜の厚さの和に相当し⁸⁾、その肥厚は年齢⁹⁾、高血圧¹⁰⁾、糖尿病¹¹⁾、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¹²⁾。また、大脳白質病変、左室肥大、微量アルブミン尿などの標的臓器障害を有する患者でのIMTの肥厚が報告されている¹²⁾。さらに、IMTの肥厚は冠動脈や大動脈、大腿動脈などのほかの部位の動脈硬化性病変の有無や程度とも相関することが示されており、IMTの肥厚度は全身の動脈硬化病変の進行度を反映する指標と考えられる¹²⁾。事実、欧米で実施されたRotterdam研究¹³⁾、Cardiovascular Health Study (CHS)¹⁴⁾などの各種の縦断的大規模臨床疫学的研究¹⁵⁾により、IMTの肥厚度が心筋梗塞、脳卒中、閉塞性動脈硬化症などの発症率を有意に増加させることが証明されている(表1、図3)。

一方、より進行した動脈硬化病変と考えられるプラークについては、広義にはIMTの肥厚度の計測に含まれるが、その定義はIMT肥厚度の人種差や性差のために統一されておらず、研究者に

図3 観察開始時のIMT値と心筋梗塞・脳梗塞発症の関係(文献¹⁴⁾より引用)

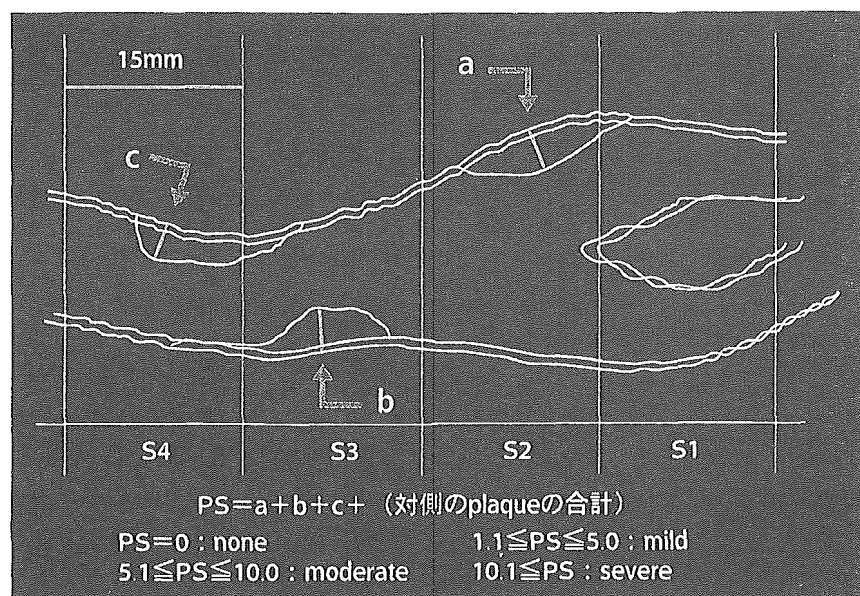


図4 超音波断層法により検索した動脈硬化性頸動脈病変の有無や程度と冠動脈疾患罹患率の関係

None : プラークスコア 0, Mild : プラークスコア 5 未満, Moderate : プラークスコア 5~10, Severe : プラークスコア 10以上 (文献¹⁷⁾より引用)

表2 欧米での代表的な研究における頸動脈硬化指標

代表STUDY	計測	部位	INDEX
Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study	Maximum wall thickness 左右, near and far wall	CC, Bulb, IC 全部で12地点	12地点のMaximum wall thicknessの平均値
Cardiovascular Health Study (CHS)	Maximum wall thickness 左右, near and far wall	CC, Bulb, IC	Mean Max CC wall thickness Mean Max IC wall thickness
The Rotterdam Study	Mean wall thickness 左右, far wallのみ	CC 全部で6地点	6地点のMean wall thickness
The Vascular Aging (EVA) Study	Mean wall thickness 左右, far wallのみ	CC 全部で4地点	4地点のMean wall thickness

CC : common carotid, IC : internal carotid

よりまちまちの定義がなされていた¹²⁾。著者らはプラークの臨床的意義に着目し、本邦人における病理像との対比によりIMTが1.1mmを超える局所隆起性病変と定義し、左右頸動脈のプラーク病変厚の総和を求め、Crauseら¹⁶⁾に準じてプラークスコア(PS)として動脈硬化進行度の指標として用いてきた^{17)~19)}(図4)。本指標は、脳卒中患者や冠動脈疾患を有する患者では高値を示し、縦断的研究(OSACA研究)からも脳卒中発症・再発を予測する良い指標となることが明らかとされている²⁰⁾。PSはアテローム病変そのものから得られる指標であるため、狭義のIMTに比し動脈硬化性疾患を有する患者における発症・再発の危険度を評価する上ではより優れた指標と考え

られる^{21)~23)}。

以上のように、頸動脈の動脈硬化病変の超音波法による評価は、病理像に対応した早期から晩期(潰瘍性病変などを有する複合病変)までの病変を、その性状を含め定期的に簡便に定量評価しうるきわめて有用な方法である。しかしながら、これまでの欧米の大規模臨床研究においてもIMTの計測法は不統一であり(表2)、IMTを動脈硬化病変の真に有用な臨床的指標として確立するためにも、本邦における超音波エコーによる頸動脈病変評価法のガイドラインを作成することが必須となっていた。その意味でも、日本脳神経超音波学会の頸動脈エコー検査ガイドライン作成委員会(半田伸夫委員長)と動脈硬化

表3 頸動脈エコー計測ガイドラインの概要

- ・総頸動脈の最大IMT(IMT-Cmax)
- ・内頸動脈, 頸動脈洞に病変があれば同時に計測(IMT-Imax, Bmax)
- ・プラーク=IMT $\geq$ 1.1mm
- ・プラークスコア, プラーク数も計測
- ・狭窄率もできるかぎり計測

(文献²⁴⁾より引用)

性疾患のスクリーニング法に関する研究班(厚生労働省循環器病委託研究班:班長 嶋本 喬)によりガイドライン²⁴⁾がまとめられた意義はきわめて大きい(表3)。

脳梗塞危険因子としての高脂血症

高脂血症は高血圧や糖尿病などとともにアテローム性動脈硬化の強力な危険因子であり, とくに虚血性心疾患の発症予防に際してもっと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, 通常前者の方が先行するため, 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, 前述のように, 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, とくに本邦では脳出血やラクナ梗塞などの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還元酵素阻害薬(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²⁵⁾²⁶⁾。また, CAREでの層別解析の結果で

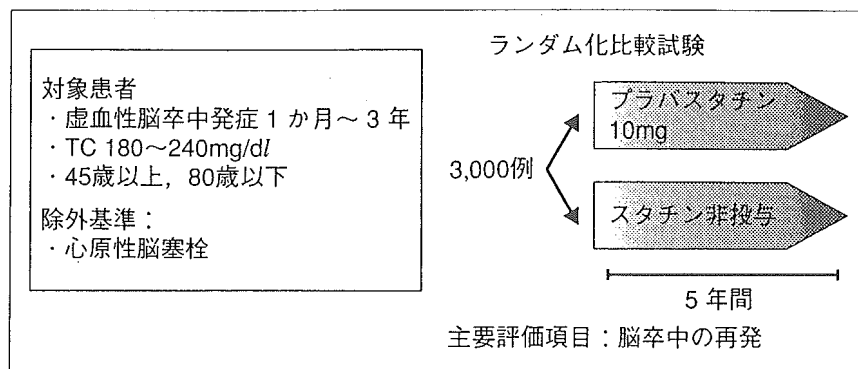


図5 J-STARSの試験デザイン

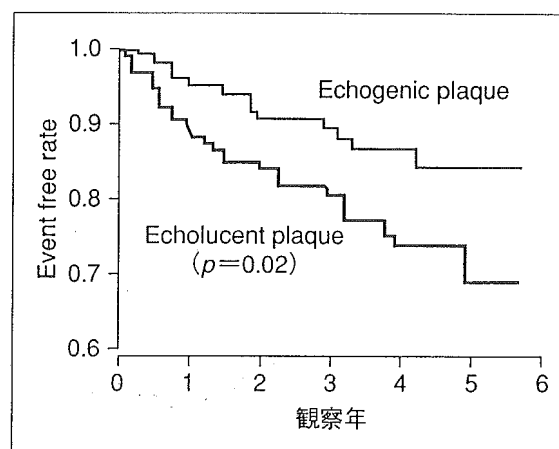
表4 IMTを一次評価項目とした代表的なスタチン臨床試験

試験名	薬剤名	期 間	結 果
PLAC-II	プラバスタチン20~40mg	3 年	プラバ群でmean IMTの12%の進展抑制(n,s), Commonで35%有意差あり
KAPS	プラバスタチン40mg プラセボ	3 年	(一次予防対象)プラバ群でMean IMT進展抑制45%(n=0.005), Commonで66%有意差あり
ASAP	アトルバスタチン80mg シンバスタチン40mg	2 年	アトルバ群で有意な進展抑制が認められた(p=0.0001)
ARBITER	アトルバスタチン80mg プラバスタチン40mg	1 年	アトルバ群で有意な進展抑制が認められた(p=0.03)

(文献²⁹⁾より改変引用)

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²⁷⁾。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250mg/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る^{25)~28)}。そこで著者らは、スタチンの脳梗塞例における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5)。

一方、表4にその一部を示すように、代用エンドポイントとしてのIMTの進展に及ぼすスタチンの効果を評価する臨床試験結果も数多く報告されている²⁹⁾。しかしながら、これらの臨床試験で用いられているスタチンの投与量は本邦では用いられていない大量投与であり、J-STARSでもサブスタディーとしてIMTの進展に及ぼすスタチ

図6 頸動脈プラーク超音波輝度と脳梗塞発症の危険性 (文献³⁰⁾より引用)

ンの効果を評価する予定である。なお、頸動脈の低輝度プラーク病変の存在は、頸動脈狭窄やほかの動脈硬化危険因子とは独立した脳梗塞発症の危険因子であることが報告されており(図6)³⁰⁾、プラーク病変のエコー輝度を半定量評価すること³¹⁾により、不安定プラークの安定化に及ぼすスタチンの効果を評価することも可能であると思われる。

おわりに

頸動脈硬化の超音波計測法の標準化は、人口構造の高齢化の進行とともに激増することが予測されている動脈硬化性疾患の発症予防にどのような介入法が有用であるかを、臨床試験により検証、確立して行く上で欠かせない作業であったと思われる。よく物事の本質を掴むことを「首ねっこを抑える」というが、動脈硬化の好発部位である頸動脈分岐部の超音波断層法による臨床評価法の標準化は動脈硬化性疾患のまさに「首ねっ

こをおさえる」ことにつながる可能性が大きいものと期待される。

謝辞：本稿で紹介した研究の一部は喫煙科学研究財団助成金ならびに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)によった。

文 献

- 1) Young W, Gofman JW, Tandy R, et al. The quantitation of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1960 ; 6 : 300.
- 2) Mathur KS, Kashyap SK, Kumar V. Correlation of the extent and severity of atherosclerosis in the coronary and cerebral arteries. *Circulation* 1963 ; 27 : 929.
- 3) Mitchell JRA, Schwartz CJ. Relationship between arterial disease in different sites. *Br Med J* 1962 ; 1 : 1293.
- 4) Hertzner NR, Young JR, Beven EG, et al. Coronary angiography in 506 patients with extracranial cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 1985 ; 145 : 849.
- 5) McGill HC Jr. Introduction to the geographic pathology of atherosclerosis. *Lab Invest* 1968 ; 18 : 465.
- 6) 鈴木慶二, 河原田ウメ子, 美原 樹, ほか. 臓器別にみた動脈硬化. *呼と循* 1991 ; 39 : 635.
- 7) Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 1992 ; 70 : 851.
- 8) Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall : a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986 ; 74 : 1399.
- 9) Howard G, Sharrett AR, Heiss G, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 1993 ; 24 : 1297.
- 10) Salonen R, Salonen JT. Carotid atherosclerosis in relation to systolic and diastolic blood pressure : Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Ann Med* 1991 ; 23 : 23.
- 11) Kawamori R, Yamasaki Y, Matsushima H, et al. Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients. Ultrasound high-resolution B-mode imaging on carotid arteries. *Diabetes Care* 1992 ; 15 : 1290.
- 12) Nagai Y, Matsumoto M, Metter EJ. The carotid artery as a noninvasive window for cardiovascular risk in apparently healthy individuals. *Ultrasound Med Biol* 2002 ; 28 : 1231.
- 13) Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction : The Rotterdam Study. *Circulation* 1997 ; 96 : 1432.
- 14) O'Leary D, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 14.
- 15) Nagai Y, Metter EJ, Earley CJ, et al. Increased carotid artery intimal-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1998 ; 98 : 1504.
- 16) Crouse JR, Harpold GH, Kahl FR, et al. Evaluation of a scoring system for extracranial carotid atherosclerosis extent with B-mode ultrasound. *Stroke* 1986 ; 17 : 270.
- 17) Handa N, Matsumoto M, Maeda H, et al. Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 1990 ; 21 : 1567.
- 18) Hougaku H, Matsumoto M, Handa N, et al. Asymptomatic carotid lesions and silent cerebral infarction. *Stroke* 1994 ; 25 : 566.
- 19) Moriwaki H, Matsumoto M, Handa N, et al. Functional and anatomic evaluation of carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995 ; 15 : 2234.
- 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* 1995 ; 26 : 1781.
- 21) Nagai Y, Kitagawa K, Sakaguchi M, et al. Significance of earlier carotid atherosclerosis for stroke

- subtypes. *Stroke* 2001 ; 32 : 1780.
- 22) Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, et al. C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 2001 ; 104 : 63.
- 23) Nagai Y, Kitagawa K, Yamagami H, et al. Carotid artery intima-media thickness and plaque score for the risk assessment of stroke subtypes. *Ultrasound Med Biol* 2002 ; 28 : 1239.
- 24) 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). *Neurosonology* 2002 ; 15 : 20.
- 25) 松本昌泰. マルチプルリスクファクター症候群と脳血管障害. *The Lipid* 2002 ; 13 : 511.
- 26) 郡山達男, 三森康世, 松本昌泰. 高脂血症治療と脳梗塞再発. *現代医療* 2003 ; 35 : 533.
- 27) 山下拓史, 郡山達男, 松本昌泰. 脳とスタチン. *脳と循環* 2004 ; 9 : 223.
- 28) Cheung BMY, Lauder IJ, Lau C-P, et al. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004 ; 57 : 640.
- 29) Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis : systemetic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004 ; 35 : 2902.
- 30) Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Schroeder TV, et al. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation* 2001 ; 104 : 68.
- 31) Yamagami H, Kitagawa K, Nagai Y, et al. Higher levels of interleukin-6 are associated with lower echogenicity of carotid artery plaques. *Stroke* 2004 ; 35 : 677.

* * *

<新治療法>

高脂血症治療薬 (Lipid Lowering Agents)

スタチン療法の意義：J-STARS を中心に

松本 昌泰 野村 栄一 郡山 達男

広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科

Key words: スタチン, 虚血性脳卒中, 臨床試験, 高感度 CRP, 頸動脈エコー
(脳卒中 26:651—655, 2004)

はじめに

食生活の欧米化などの生活習慣の変化や高齢者の増加などにより, アテローム動脈硬化を基盤とした虚血性脳血管障害の増加が危惧されている。事実, 平成 12 年度の調査では虚血性脳血管障害 (16,922 例) に占めるアテローム血栓性脳梗塞の頻度は 31.1% であり, ラクナ梗塞の 36.3% に迫る頻度となっている¹⁾。さらに, 糖尿病, 高脂血症などの危険因子の有病率の急速な増加²⁾はこの傾向にますます拍車をかけるものと思われる。

高脂血症は虚血性心疾患の強力な危険因子であることが確立されているが, 脳卒中との関係は必ずしも明らかとされていなかった。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, などの要因が関わるものと考えられる。しかしながら, HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) を用いた大規模臨床試験により, 虚血性心疾患の発症予防のみならず脳梗塞の発症予防にもスタチンが有効であるとの結果が示され, 脳卒中危険因子としての高脂血症の意義が注目されている³⁾。

講演では, 最近の臨床疫学的研究結果やスタチンを用いた大規模臨床試験の結果を整理して紹介するとともに, 演者が主任研究者として推進しつつある J-STARS (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke) 研究の概要とその意義について解説を試みた。

脳梗塞再発予防とスタチン

脳卒中臨床において再発予防法を充実させることが

きわめて重要であることは異論のないところである。しかしながら, 予防法に関してはその有効性の科学的検証を通じて医療経済学的評価により社会を納得させる努力が欠かせない⁴⁾。スタチンの脳卒中発症予防効果については, 虚血性心疾患予防を目的とした 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てにわかに注目を集めるようになってきた⁵⁾。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及び脳梗塞の発症を 54% も抑制している。また, Di Mascio ら⁶⁾の 41 件, 8 万人の被検者での検討結果をまとめた高脂血症治療介入試験のメタアナリシスによれば, 脳卒中発症のオッズ比の対数とコレステロール低下率の間に有意な直線相関関係があり, コレステロール低下作用そのものの重要性は疑いないものと思われる。しかしながら, 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様々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⁵⁾⁷⁾。また, これまでの介入試験では脳出血発症率の上昇は認められておらず, 血清コレステロール値を正常範囲内にコントロールする限りその安全性は高いものと想定される。

一方, 脳梗塞の二次予防におけるスタチンの有効性については, 相対リスク減少 25%, NNT=57, 回避される脳卒中の割合は年間 10.2% と推計されており, 降圧療法, 抗血小板療法などの有効性が確立された他の内科的治療法にも劣らない効果が期待されている (表 1)。しかしながら, 脳梗塞患者を対象としたエビデ

表1 脳卒中再発予防の治療効果

	相対リスク減少 (%) (95% 信頼区間)	NNT (人/年)	回避される脳卒中 再発の割合 (%/年)
降圧療法	28 (15-39)	51	16.5
脂質低下療法			
スタチン療法	25 (14-35)	57	10.2
抗凝固療法			
ワルファリン療法	62 (48-72)	13	10.5
抗血小板療法			
アスピリン療法	28 (13-36)	77	9.9
頸動脈内膜剥離術	44 (21-60)	26	3.9

Straus SE, et al., JAMA 288: 1388-1395, 2002 (一部改変)

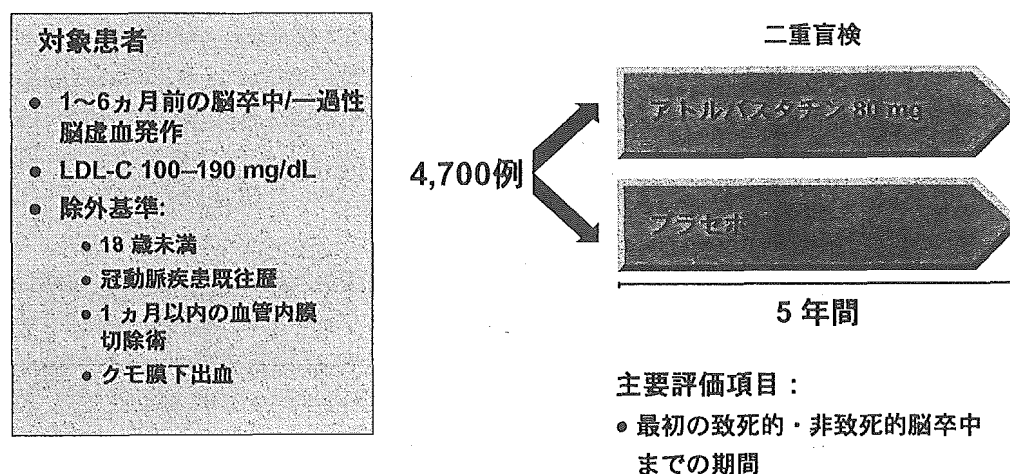


図1 SPARCL: 試験デザイン

(Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels study)

ンスレベルの高い大規模臨床試験結果はこれまでに報告されておらず、現在進行中の The Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels (SPARCL) 研究⁸⁾ (図1) の結果を待たねばならない。ただし、欧米で実施される大規模臨床試験で投与されるスタチンの量は、本邦で認可されている投与量をはるかに上まわる場合が多く、SPARCL 研究でも実薬群ではアトルバスタチン 80mg/day が投与されている。このような状況下で、国際的に通用するレベルのエビデンスを確立するべく企画されたのが J-STARS 研究である。

J-STARS 研究の概要とその意義

J-STARS は、2002 年度の厚生科学研究課題として「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬の HMG-

CoA 還元酵素阻害薬の予防効果に関する研究」が取り上げられて以来、同年 9 月 11 日の運営委員会、10 月 12 日の第 1 回班会議を経て本臨床試験の正式名称となった。その後 2 回の班会議、3 回の運営会議、3 回のプロトコル会議を経て 2003 年 8 月 23 日にようやく第 1 回全体会議の開催にこぎつけることができた。この間、プラバスタチン、アトルバスタチン、プラセボでの 3 群比較から、主に臨床試験遂行資金調達上の制約からプラバスタチン、プラセボでの 2 群比較へ臨床試験プロトコルは大きな変更を余儀なくされた。さらに、同年の薬事法改正による医師主導型臨床試験では、プラセボを対照とするエビデンスレベルのより高い無作為化盲検比較試験は本邦でのこの種の臨床試験に関連した保険システムが未整備状態であるために遂行不可能であることが判明し、急遽再度のプロトコル会議、

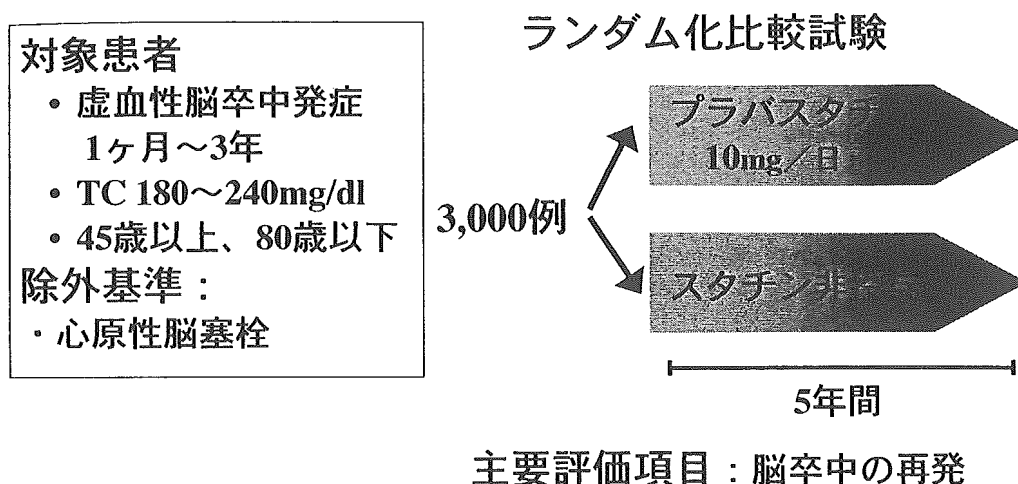


図2 J-STARS の試験デザイン

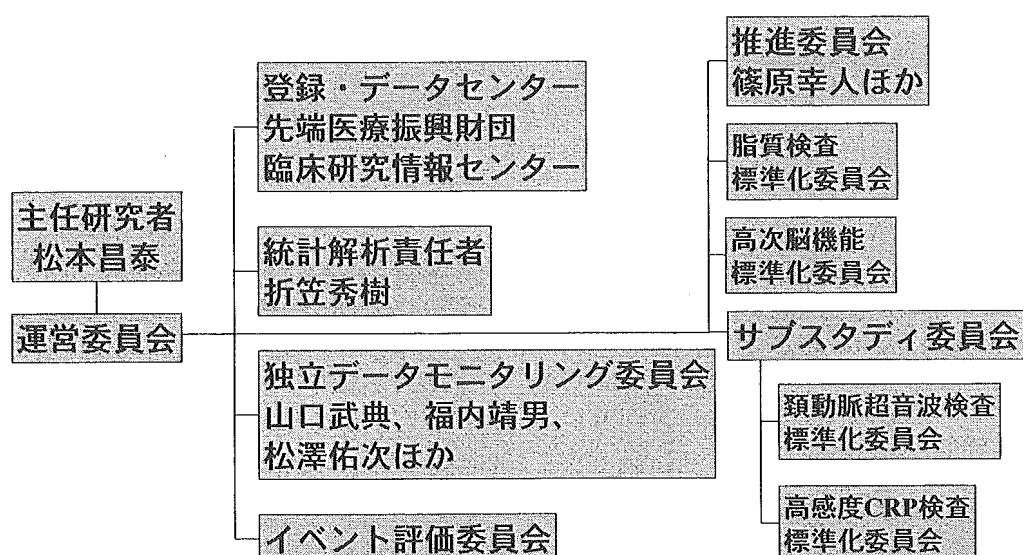


図3 研究組織

- ・ 主要エンドポイント
 - ・ 脳卒中再発（TIA 含む）
- ・ 副次エンドポイント
 - ・ 各脳卒中病型の発症
 - ・ 心筋梗塞，全血管事故
 - ・ 脳卒中死，全血管死，全死亡，全入院
 - ・ 脳卒中関連項目

図4 エンドポイント

1. 脳卒中重症度：NIH Stroke Scale (NIHSS)
2. 日常生活自立度：modified Rankin Scale (mRS)
3. 障害度：Barthel index (BI)
4. 認知症の有無：Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-III-R (DSM-III-R)
5. 認知症の程度：Clinical Dementia Rating (CDR)
6. 認知機能低下度：Mini-Mental State Examination (MMSE)

図5 脳卒中関連項目

運営会議を経てプラバスタチン投与，非投与の2群比較でPROBE(前向き，無作為，オープン，エンドポイントブラインド)方式の臨床試験として実施すること

とし，2003年12月23日にキックオフ会議を開催するに至った．図2および図3に研究概要と組織を模式的に提示する．本研究の主要エンドポイントは脳卒中の

再発であるが、副次エンドポイントとして認知症（旧痴呆症）の発症や認知機能障害の進展についても評価する予定としている（図 4, 5）。また、レベルの高いエビデンスを得るためには脂質検査の標準化が必須であることから、本研究では国際的な標準化プログラム（CDC/CRMLN）に基づき、参加施設における脂質項目の測定精度を標準化するとともに、高感度 CRP 研究および頸動脈超音波研究の J-STARS サブスタディ（図 6）においてもそれぞれ測定法の標準化を実施する予定としている。なお、J-STARS では横断的および縦断的観察研究（J-STARS-C および J-STARS-L）をそれぞれ J-STARS 研究の付随研究として実施しているが（図 7）、プロトコルのブラッシュアップに際して、脳卒中データバンクに登録済みの症例において実施した

J-STARS-C (1,487 例) の結果が大いに貢献した。また、J-STARS ではプラバスタチン非投与群における脳卒中再発率を年間 5%、プラバスタチンの再発抑制効果を 25% の相対危険率低減効果と仮定し、検出力 90% で両側 5% の有意差を見込む症例設計、登録・観察期間のプロトコルとしたが、この仮定を検証する目的で脳卒中データバンクに参加している Japanese Standard Stroke Registration Study (JSSRS) グループの中から J-STARS-L への参加を得て、新たに作成した J-STARS 脳卒中データベースソフト（図 8）による登録、追跡調査を実施している。なお、J-STARS-C の結果については既に Internal Medicine 誌に投稿済みである。

・高感度 CRP 研究

- ・ J-STARS に登録された 1,200 例の虚血性脳卒中患者において、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の抗炎症作用による高感度 CRP で測定される生体の低レベルの炎症反応へ及ぼす効果を明らかにする

・頸動脈超音波研究

- ・ J-STARS の登録症例のうち 800 例を対象に HMG-CoA 還元酵素阻害薬の動脈硬化の指標である総頸動脈内中膜複合体厚へ及ぼす効果を明らかにする

図 6 J-STARS サブスタディ

・横断的観察研究（J-STARS-C）

- ・ J-STARS 研究に先立ち、脳卒中データバンクにすでに登録されたデータを解析することにより、J-STARS の症例選択基準などの決定において参考情報を得る

・縦断的観察研究（J-STARS-L）

- ・ J-STARS 脳卒中データベースに症例を登録し、2 年間の前向き非介入観察調査を行い、脳卒中の再発と総コレステロール値あるいはスタチンの使用の有無などとの関係を検討

- ・ 目標症例数は 600 例で、試験施設は 32 施設で平成 15 年 9 月から実施中

図 7 横断的および縦断的観察研究



図 8 J-STARS 脳卒中データベースソフト

おわりに

脳卒中診療における治療レベルの標準化を図りいわゆる Evidence-Based Medicine (EBM) を推し進める上で、本邦初の「脳卒中治療ガイドライン 2004」がまとめられた意義はきわめて大きい。しかしながら、本ガイドラインに採用されたレベルの高いエビデンスはその多くが欧米で実施された臨床試験結果に依存するものであり、国際的に通用するレベルの臨床試験が本邦では殆ど実施されていないことが図らずも明らかとなった。3,000 例の症例登録を必要とする J-STARS は本邦の研究者主導型臨床試験としては最大級のものであり、その完遂は今後の本邦の脳卒中診療医の世界への情報発信の礎を形成するものと確信し、是非とも成功させたいと思っている。J-STARS 研究に参加し、超多忙なかで倫理委員会への申請や症例登録にご尽力頂いている研究者諸氏にこの場を借りて心よりお礼申し上げるとともに、本学会員のご協力を心より念願している。

文 献

- 1) 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

- 2) Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, et al : Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community : the Hisayama study. Stroke 34 : 2349—2354, 2003
- 3) Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA : New evidence for stroke prevention : scientific review. JAMA 288 : 1388—1395, 2002
- 4) 松本昌泰：脳卒中治療の戦略的展開. 医療経済学的視点からの考察. 神経進歩 45 : 399—409, 2001
- 5) 山下拓史, 郡山達男, 松本昌泰：脳とスタチン. 脳と循環 9 : 223—228, 2004
- 6) Di Mascio R, Marchioli R, Tognoni G : Cholesterol reduction and stroke occurrence : an overview of randomized clinical trials. Cerebrovasc Dis 10 : 85—92, 2000
- 7) Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH : Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 128 : 89—95, 1998
- 8) Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan AS, et al : Design and baseline characteristics of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) study. Cerebrovasc Dis 16 : 389—95, 2003

Abstract

Statin treatment and stroke recurrence : Impact of J-STARS

Masayasu Matsumoto, M.D., Ph.D., Eiichi Nomura, M.D., Ph.D. and Tatsuo Kohriyama, M.D., Ph.D.

Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics,
Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences

Beneficial effects of long-term HMG-CoA reductase inhibitor (statin) treatment for primary and secondary prevention of coronary heart disease (CHD) have been shown in several clinical trials and some of these statin trials in patients with established or high risk for CHD have shown that statins decrease stroke incidence. However, beneficial effects of statin for patients with chronic ischemic stroke and no history of CHD remains to be clarified. The Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS) Study is a prospective, randomised, open, blinded endpoint study designed to evaluate the effects of pravastatin 10mg/day in patients who previously experienced an ischemic stroke other than cardioembolic infarction, but who do not have any CHD requiring statin treatment. We plan to enroll a total of 3,000 patients, aged 45–80 years who have serum cholesterol level of 180–240mg/dl. The primary endpoint is fatal and non-fatal stroke recurrence during the follow-up period of 5 year and the data collection phase of the study is expected to be completed by April 2010. Effects of statin on hs-CRP and carotid intima-media thickness will also be investigated as sub-studies of J-STARS. The detailed process for J-STARS protocol establishment have been presented in this symposium.

(Jpn J Stroke 26 : 651—655, 2004)

Key words : statin, ischemic stroke, clinical trial, hs-CRP, carotid ultrasound

特集・降圧薬の使い方

脳血管障害合併高血圧における降圧薬の使い方

松本昌泰*

Summary

人口構造の高齢化の進行とともに、脳卒中や認知症(旧痴呆症)の発症増加が懸念されており、その予防は先進諸国に共通の保健衛生上の重要課題となっている。その意味で、予防効果の顕著な有効性が証明されている降圧療法の普及が望まれている。昨年公表された「高血圧治療ガイドライン2004(JSH2004)」でも脳血管障害合併例における降圧療法は再発予防や認知症発症予防の要となる治療法であることが強調されている。

はじめに

本邦では、高血圧性臓器障害に占める脳血管障害の頻度が高く、人口構造の高齢化の進行と相まって、脳血管障害を合併する高血圧患者を診療する機会は今後益々多くなるものと懸念される。その意味で、脳血管障害既往患者を対象に、降圧療法の再発予防効果を検討した初めての本格的な大規模臨床試験であるPROGRESS(Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study)試験¹⁾の意義は極めて大きい。一方、高齢高血圧患者では無症候性脳血管障害を高率に合併することが知られており、無症候性脳血管障害を合併する高血圧患者の降圧療法のあり方も極めて重要な課題である。また、超急性期における脳梗塞の血栓溶解療法が欧米を中心に定着した医療になるにつれ、急性期における降圧療法のあり方も重要な臨床的課題となっており、脳卒中治療ガイドライン2004²⁾でも取り上げられている。本稿では昨年暮れにまとめられた高血圧治療ガイドライン2004 (JSH2004)³⁾の脳血管障害合併高血圧の治療につきその概略を解説する。

I. 急性期(図1)

脳卒中発症1～2週間以内の急性期には、脳出血、脳梗塞の病型にかかわらず血圧は高値を示す。この発症に伴う血圧上昇は、ストレス、尿閉、頭痛、脳組織の虚血、浮腫や血腫による頭蓋内圧亢進などの生体反応によると考えられる。多くの例では安静、導尿、痛みのコントロール、脳浮腫の治療によって、降圧薬の投与なしに数日以内に降圧する⁴⁾。

高血圧に伴い脳血流自動調節域は右方へ偏位しているが、脳卒中急性期には自動調節自体が消失し、わずかな血圧の下降によっても脳血流は低下する。すなわち、降圧によって病巣部およびその周辺のペナンプラ領域(血流の回復により機能回復が期待できる可逆的障害の領域)の局所脳血流はさらに低下し、病巣(梗塞)の増大をきたす可能性がある⁵⁾。なお、虚血部は血管麻痺(vasoparalysis)の状態にあるために、血管拡張作用を有する薬物は健常部の血管のみ拡張し、病巣部の血流は逆に減少する、いわゆる脳内盗血現象(intracerebral steal)を生ずることがある。これらのことより、脳卒中急性期には積極的な降圧治療は原則と

*Masayasu MATSUMOTO: 広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科

(0388-7332/05/¥180/論文/JCLS)

して行わない³⁾。

しかし、著しく血圧が高い場合は脳卒中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³⁾。さらに、発症直後の降圧治療は、高血圧性脳症やクモ膜下出血が強く疑われる場合以外は、適確な病型診断を行ったうえで、神経症候を頻回に観察しつつ慎重に行う必要がある。血圧は、5分以上の間隔をおいて2回測定し、拡張期血圧140mmHg以上が持続する場合には、静注製剤によって緊急降圧を開始する³⁾。拡張期血圧140mmHg以下の場合、一応の安静が得られた後に、20分以上の間隔をおいて少なくとも2回の測定を行い、脳梗塞では、血圧220/120mmHg以上、あるいは平均血圧130mmHg以上のいずれかを満たす場合に、降圧治療を行う³⁾。ただし、この基準は十分なエビデンスに基づくものではない。事実、発症36から72時間以内の脳梗塞患者で、収縮期血圧200mmHg以上または拡張期血圧110mmHg以上の例または2回の測定で平均の収

縮期血圧が180mmHg以上または105mmHg以上の運動麻痺を呈する例を対象に1週間にわたりARBのカンデサルタンによる治療を実施したAcute Candesartan Cilxetil Evaluation in Stroke Survivors (ACCESS)⁶⁾では、一次エンドポイントの脳卒中の予後には有意な差がなかったものの、二次エンドポイントである一年後の死亡率や血管イベントの発症をプラセボ投与群に比し有意に低下(相対危険度を48%低下)させる効果が示され注目されている。ACCESSは限られた脳梗塞病型(ラクナ梗塞が主体と考えられる)での比較的少数例での検討結果であるが、脳梗塞急性期の降圧療法について臨床試験を企画実施することの重要性を示している。

なお、発症後3時間以内の超急性期に組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)の静注による血栓溶解療法(わが国では保険適応外)の実施が予定される患者では、収縮期血圧180mmHg以上または拡張期血圧105mmHg以上の場合に静脈投与による降圧治療が必要とされており、治療中や治

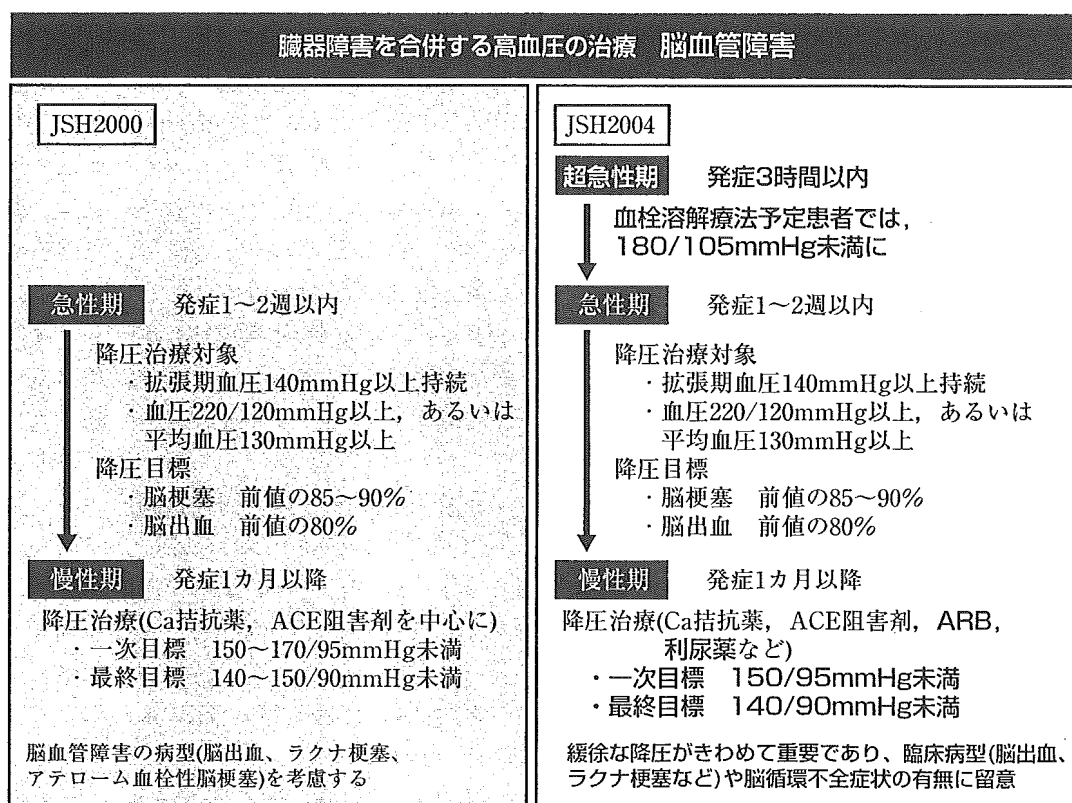


図1 脳血管障害合併高血圧治療に関するJSH2000とJSH2004の比較(右表の太字はJSH2000からの変更事項を示す)