

療後を含む24時間の厳格な血圧管理により収縮期180mmHg未満かつ拡張期105mmHg未満にコントロールすることが求められる<sup>27)</sup>。

脳出血に関してはさらに異論が多く十分なエビデンスは無いが、脳卒中治療ガイドライン2004<sup>28)</sup>では、欧米のガイドライン<sup>4,5)</sup>に準じて、収縮期血圧180mmHg未満かつ拡張期血圧105mmHg未満では降圧薬を始める必要はなく、収縮期血圧180mmHg以上、拡張期血圧105mmHg以上、または平均血圧130mmHg以上のいずれかの状態が20分以上続いたら降圧治療を開始すべきであるとしている。

使用薬物は速効性で投与量の調節が容易であるものが望ましい。欧米では、注射用の $\alpha\beta$ 遮断薬ラベタロールやACE阻害薬エナラプリルの静脈内投与が推奨されているが、これらの薬物が販売されていない本邦では、Ca拮抗薬であるニカルジピン、ジルチアゼム、あるいは従来から用いられているニトログリセリンやニトロプルシドの微量点滴静注を行う。ただし、頭蓋内圧を上昇させる危険性があることに注意する。わが国ではニカルジピン、ニルバジピンなどのCa拮抗薬は「頭蓋内出血で止血が完成していない患者、脳卒中急性期で頭蓋内圧亢進」の患者には使用禁忌とされている。また、ニフェジピンカプセルの舌下投与は急激な血圧降下を引き起こす危険があるので、用いない。降圧レベルは病型によって異なるが、脳梗塞では前値の85～90%を、脳出血では前値の80%を目安に降圧する。出血性梗塞の出現、急性心筋梗塞、心不全、大動脈解離の合併を認める場合は、より積極的な降圧が必要である。なお、注射による降圧治療は可能なかぎり短期間とし、経口治療にかえる。

また、脳卒中患者の日常生活動作の改善には早期からのリハビリテーションが必要であり、ベッドサイドでのリハビリテーションを行う場合にも、それに伴う血圧の変動に留意する。

## II. 慢性期(図1)

脳卒中を既往に有する症例は有さない例に比しはるかに高率に脳卒中を発症することが知られて

おり、脳卒中の最大の危険因子である高血圧を如何にコントロールするかは慢性期の脳卒中患者の治療上きわめて重要な問題である。わが国での後ろ向き研究の結果では脳卒中後の血圧と再発率との関係には、病型による違いが顕著であり、脳梗塞の再発と拡張期血圧の間には、脳出血例には見られないJカーブ現象が見られることが報告され注目されていた<sup>9)</sup>。しかしながら、脳卒中既往者の降圧治療の効果について9つの臨床試験をまとめたINDANA (INdividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaboratorsによる6752例でのメタ解析<sup>9)</sup>により、降圧療法群では非降圧療法群に比し相対危険度28%の有意な低下が示されていた。その意味で、わが国の研究者も多数参加したPROGRESS<sup>10)</sup>の結果はきわめてインパクトが大きい。

PROGRESSでは、1次評価項目である脳卒中の再発については、ペリンドプリル群(その過半数に利尿薬が投与された)ではプラセボ群に比し28%の有意な相対リスクの低減効果が示された。また、2次評価項目についても26%の心血管系事故発症抑制効果が実証され、臨床病型別のオッズ比の検討では、脳出血が0.50、虚血性脳卒中が0.76と脳出血例での再発抑制効果がより強いものの病型に関わらず抑制できることが示された。また、脳卒中再発例における痴呆・高度の認知機能障害<sup>9)</sup>、ADL障害や要介護状態の発現頻度も有意に抑えられることが示された<sup>10)</sup>。さらに、虚血性脳卒中の三つの臨床病型であるラクナ梗塞、心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞についても検討されており、どの臨床病型の脳梗塞例についてもそれぞれ23%、23%、39%の再発抑制傾向にあり、アテローム血栓性脳梗塞については推計学的にも有意な抑制が得られることが明らかとされている<sup>11)</sup>。一方、わが国で実施されたCTサブスタディでは無症候性脳梗塞や脳萎縮の発現には両群で有意な差が無く、その発現にはエントリー時の拡張期血圧が独立したリスクとなることが明らかとされた<sup>12)</sup>。

以上の結果は、エントリー時の血圧値である147/86mmHgから従来の治療に加えてペリンド

表1 各種降圧薬の脳循環代謝に及ぼす急性効果

降圧薬	脳血流量	脳血流自動調節下限域	脳代謝
Ca拮抗薬	↑	↓	→
ACE阻害薬	→↑	↓	→
α遮断薬	→↑	↓	
β遮断薬	↓(↑)*	→↑(↓)*	↓
利尿薬	↓		
ARB	→↑	↓	

↑：増加，上昇 ↓：減少，下降 →：不変

\*血管拡張型β遮断薬

プリル(4mg/日)や利尿薬であるインダパミド(2mg/日)の追加投与により血圧を138/82mmHg程度に持続的に降下させることにより，平均年齢64歳の患者で4-5年間で28%ものさらなる再発抑制効果が得られることを実証し，慢性期の脳卒中患者における降圧の重要性を示している。

降圧治療は，通常発症1カ月以降の慢性期から開始する。降圧レベルは，年齢等を考慮しながら，治療開始2～3カ月後の一次目標として血圧150/95mmHg未満とする。最終目標は，脳卒中の病型にかかわらず，血圧140/90mmHg未満が妥当であろう。なお，脳出血やラクナ梗塞では高血圧の関与が大きいため，やや低めにコントロールすることが望ましい<sup>3)</sup>。

降圧治療は少なくとも2～3カ月かけて，徐々に一次目標値まで降圧する。治療中に，めまい，ふらつき，だるさ，頭重感，しびれ，脱力，気力低下，神経症候の増悪などを訴えた場合は，降圧による脳循環不全症状の可能性があり，降圧薬の減量や変更が必要である。一次目標を安全に達成できたら，さらなる降圧の可否を決め，必要に応じて数カ月かけて最終目標のレベルまで降圧する。

使用薬物は脳循環動態への影響を考慮して選択する。表1に各種降圧薬の脳血流ならびに脳代謝に及ぼす主に急性作用を示す。また，図2には降圧薬の脳血流自動調節能への予想される効果を図示した。PROGRESS試験により有用性が示されたACE阻害薬および少量の降圧利尿薬に加え，脳卒中や認知症の発症予防において顕著な有効性が示唆されているAII受容体拮抗薬や長時間作用型のCa拮抗薬が有用と思われる。また，最近報告されたMOSES(Morbidity and mortality after Stroke -Eprosartan compared with nitrendipine for Secondary prevention)研究<sup>19)</sup>では慢性期の高血圧合併脳卒中患者を対象にARBのエプロサルタン(本邦未発売)とCa拮抗薬のニトレンジピンをPROBE方式で比較しており，両者の間に有意な血圧差が無いにも関わらず，Ca拮抗薬群に比しARB群で有意な脳卒中再発抑制効果が証明され

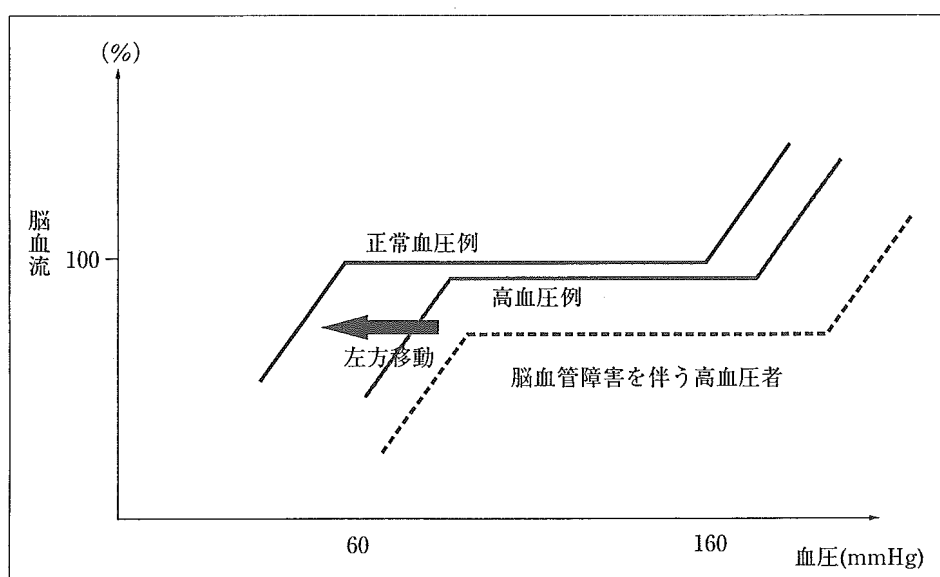


図2 脳血流の自動調節能と降圧薬の作用

高血圧や慢性期の脳血管障害例では脳血流の自動調節能曲線が右下方にシフトしており，降圧により脳血流量の低下を来しやすくなっているが，RA系阻害薬や長時間作用型のCa拮抗薬は自動調節能曲線を正常血圧例の曲線に近づける方向にシフトさせることが明らかとなっている。

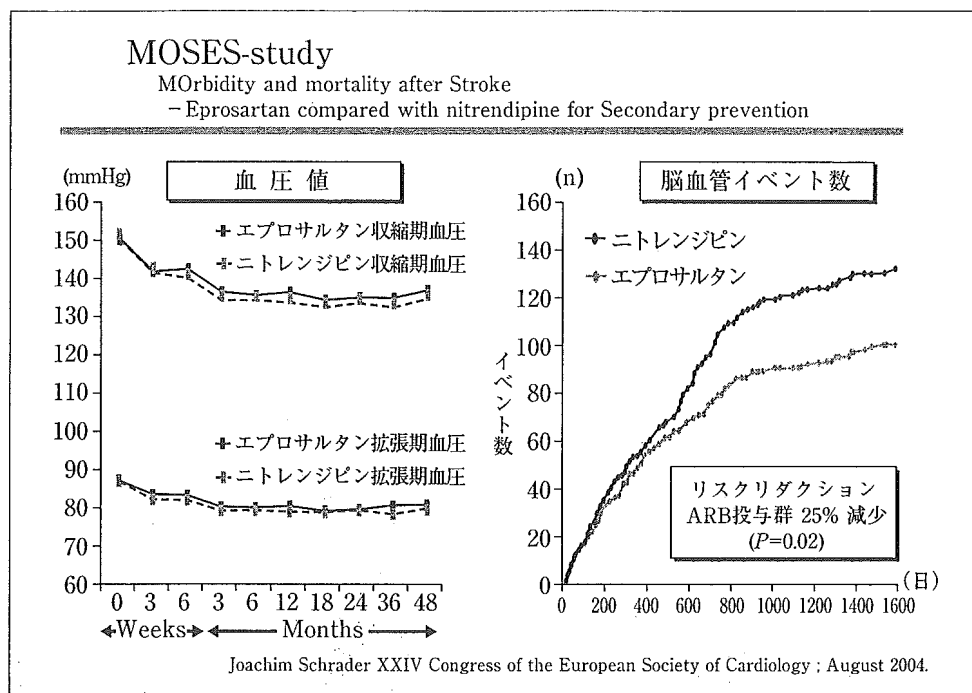


図3 MOSES研究結果の概要

ており、ARBの降圧を超えた脳保護効果を強く示唆する結果となっている(図3)。

### III. 無症候期

CT, MRIなどの画像診断技術の進歩により、無症候性脳血管障害が高頻度に診断されるようになってきている。その診断には1997年に発表された無症候性脳血管障害の診断基準<sup>19)</sup>が用いられている。無症候性脳血管障害には画像診断により脳実質病変または脳血管病変を認めるものが、区別されているが、高血圧との関連で最も注目を集めているのが、前者の大部分を占める無症候性脳梗塞である。無症候性脳梗塞の殆どはラクナ梗塞と同様の小梗塞であり、高血圧や加齢が最大の危険因子となる小血管病(small vessel disease)と考えられている。その存在や進展は脳卒中発症や認知機能低下および認知症発症の独立した危険因子となることが本邦ならびに欧州の研究により確定しており<sup>2)</sup>、本病態への対応は今後の高血圧診療においても極めて重要である。原則的に、無症候性脳梗塞や脳出血を合併する高血圧患者の降圧療法における目標血圧値や有用な降圧薬は脳血管障害慢性期のそれに準ずるが、PROGRESSのCTサブス

タディーの結果<sup>12)</sup>からもより十分な降圧療法が望ましい。

一方、無症候性頸動脈狭窄や未破裂脳動脈瘤も高頻度に見いだされ、脳卒中発症の高リスク群であることが判明している<sup>2,15)</sup>。これらの病態における降圧療法の意義は確定していないが、降圧に先立ち外科的治療の適応の有無を評価しておくことが重要である<sup>2,15)</sup>。

なお、無症候期の病態では病態や治療に対する患者の不安も大きく、十分なインフォームドコンセントが極めて重要である<sup>15)</sup>。

### 文 献

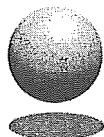
- 1) PROGRESS Collaborative Group : Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001 ; 358 : 1033-1041
- 2) 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 石神重信, 脳卒中合同ガイドライン委員会 : 脳卒中治療ガイドライン2004, 協和企画発行, 2004
- 3) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 : 高血圧治療ガイドライン2004, ライフサイエンス出版, 2004

- 4) International Society of Hypertension Writing Group : International Society of Hypertension (ISH) : Statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens* 2003 ; 21 : 665-672
- 5) Blood pressure in acute stroke collaboration (BASC). Interventions for deliberating altering blood pressure in acute stroke. The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford : Update Software; 2003
- 6) Schrader J, Luders, Kulschewski A et al : The ACCESS study evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke* 2003 ; 34 : 1699-1703
- 7) Adams, Jr HP, Adams RJ, Brott T et al : Guidelines for the management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the stroke council of the American Heart Association. *Stroke* 2003 ; 34 : 1056-1083
- 8) The INDANA project collaborators : Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke: Gathering the evidence. *Stroke* 1997 ; 28 : 2557-2562
- 9) Tzourio C, Anderson C, Chapman N et al : Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003 ; 163 : 1069-1075
- 10) Frasen M, Anderson C, Chalmers J et al : Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on disability and dependency in 6105 patients with cerebrovascular disease: a randomized controlled trial. *Stroke* 2003 ; 34 : 2333-2338
- 11) Chapman N, Huxley R, Anderson C et al : Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history. The PROGRESS trial. *Stroke* 2004 ; 35 : 116-121
- 12) Hasegawa Y, Yamaguchi T, Omae T, Woodward M, Chalmers J for the PROGRESS CT Substudy Investigators: Effects of perindopril-based blood pressure lowering and of patient characteristics on the progression of silent brain infarct: the perindopril protection against recurrent stroke study (PROGRESS) CT Substudy in Japan. *Hypertens Res* 2004 ; 27 : 147-156
- 13) <http://www.moses-study.com/>
- 14) 澤田 徹 : 無症候性脳血管障害とはーその定義と診断基準ー. *日内会誌* 1997 ; 86 : 725-732,
- 15) 脳ドックの新ガイドライン作成委員会, 日本脳ドック学会 : 脳ドックのガイドライン2003, 2003

\*

\*

\*



## 特集◇高血圧の臨床

■ 高血圧と臓器障害

# 脳保護を考えた高血圧治療

松本 昌泰 広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科

Key words : 脳血管障害, 無症候性脳梗塞, 認知症

### はじめに

人口構造の高齢化の進行とともに、脳血管障害や認知症（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。高血圧は洋の東西を問わず脳血管障害の最大の危険因子であり、米国では世界に先駆けて脳卒中予防ガイドラインを作成、発表しているが<sup>1)2)</sup>、ここでも高血圧のコントロールがその筆頭に挙げられている。わが国では高血圧の標的臓器障害の中でも脳血管障害の頻度が最も高く、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。また、激増しつつある高齢高血圧患者では無症候性脳血管障害を合併する頻度も多く、脳卒中や脳血管性痴呆の予備軍としても注目されている。さらに、欧米で実施された高齢高血圧患者を対象とした大規模臨床試験では降圧療法により脳卒中のみならず脳血管性痴呆やアルツハイマー型痴呆の発症をも抑制し得る可能性が示唆されている。

本稿では、まず脳血管障害の主な病型と高血圧との関係を整理し、脳卒中の一次・二次予防における降圧療法の意義について、昨年公表された「高血圧治療ガイドライン2004 (JSH 2004)」<sup>3)</sup>を踏まえて解説するとともに、降圧療

法による認知症発症抑制効果をも含めた脳保護効果の可能性についても論じる。

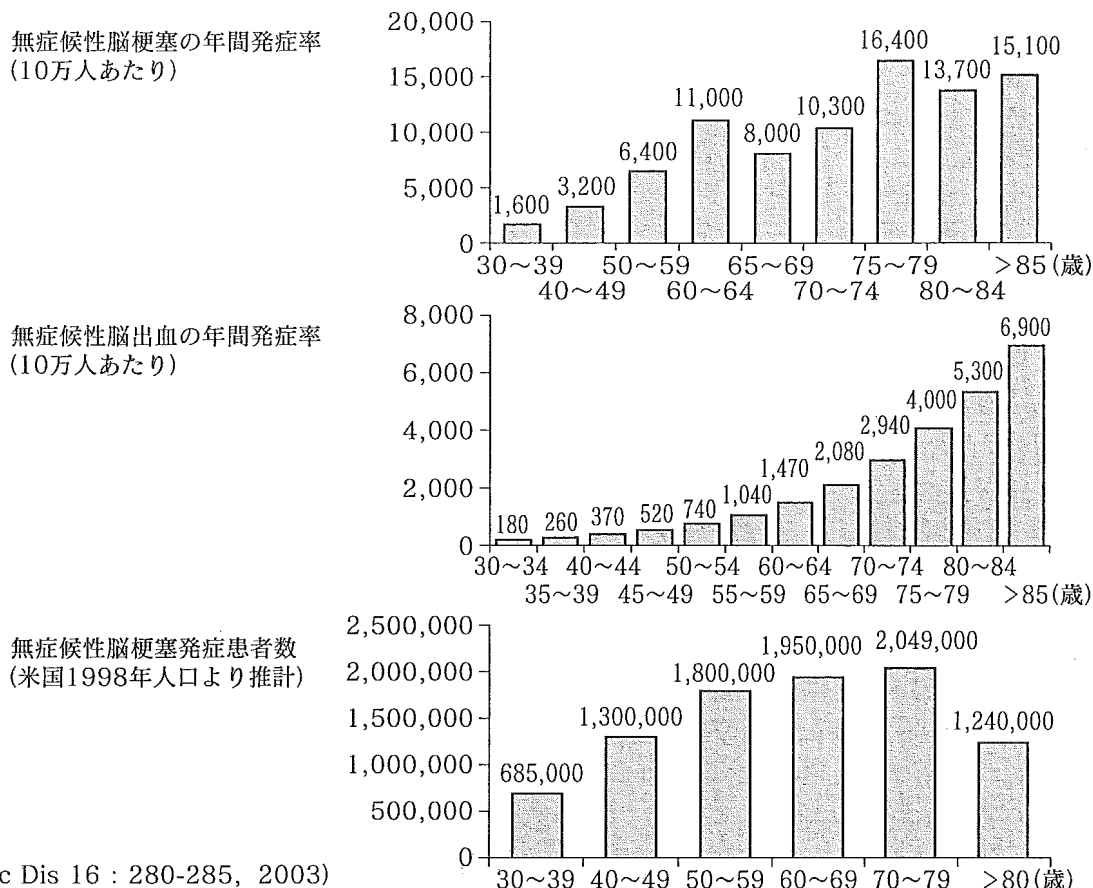
### I. 脳血管障害の分類

脳血管障害は多様な病態の総称であり、高血圧との関係を論じる際には、本来病型ごとに区別して考えなければならない。以下には、米国NINDSによる脳血管障害の分類<sup>4)</sup>に沿って、その高血圧との関連を論ずる。

#### 1. 無症候性脳血管障害

CT, MRIなどの画像診断技術の進歩により、高頻度に診断されるようになった病態である<sup>5)</sup>。日米ともに1990年に発表された脳血管障害の分類(NINDS IIIおよび厚生省委託 平井班による分類)で初めて診断名として登場している。ただし、本邦における診断名はこの時点では無症候性脳梗塞のみに限られており、今日では、1997年に発表された無症候性脳血管障害の診断基準(厚生省委託 澤田班)が用いられている。無症候性脳血管障害には画像診断により脳実質病変または脳血管病変を認めるものが、区別されているが、高血圧との関連で最も注目を集めているのが、前者の大部分を占める無症候性脳梗塞である。

無症候性脳梗塞のほとんどはラクナ梗塞と同様の小梗塞であり、高血圧や加齢が最大の危険



(Cerebrovasc Dis 16 : 280-285, 2003)

図1 CHS (Cardiovascular Health Study) および ARIC (Arteriosclerosis Risk In Communities) 研究により推計された年齢層別の無症候性脳梗塞 (上段) および無症候性脳出血 (中段) の年間発症率と無症候性脳梗塞の有病者数 (下段) (文献<sup>11)</sup>より引用)。

因子となる小血管病 (small vessel disease) と考えられている。また、その存在は脳卒中発症の独立した危険因子となることが本邦ならびに欧州の研究により確定されており<sup>6)~8)</sup>、本病態への対応は今後の高血圧診療においても極めて重要と思われる。ただし、画像診断法の進歩によりこれまで脳梗塞と考えられていた病巣にヘモジデリンの沈着を認める微小出血 (microbleeds : MB と略) が少なからず存在することが明らかとされ注目を集めている<sup>9)10)</sup>。さらに欧米での検討でも無症候性脳梗塞やMBが加齢とともに極めて高頻度に存在することが推計されており (図1)、保健衛生上の喫緊の課題として浮上してきている<sup>11)</sup>。

無症候性脳梗塞については、その発症規定要因として血圧日内変動パターンとの関係が注目を集めており、夜間も高血圧状態が持続する

non-dipper型や夜間に高度の血圧低下を示す extreme dipper型で高頻度に見出されることが明らかとされている。

ただし、無症候性脳梗塞にも、心原性脳梗塞やアテローム血栓性脳梗塞と同様な病態と考えられる症例も少なからず報告されており、そのコントロールに際しては、症候性脳梗塞と同様にその発症要因をできるだけ究明して対処することが望まれる。さらにMBの登場は、MBの発生と血圧日内変動の関係などについての臨床研究の必要性を提供しており、MBと脳出血発症の危険度との関係の評価を含め、今後明らかにされねばならない多くの課題を突きつけるものとなっている。

## 2. 一過性脳虚血発作 (TIA)

明らかな脳の局所神経症状が発現し、24時間以内に完全に消失するものと定義されている。

ただし通常は、数分から数10分以内に症状が完全消失し、長くても1時間以内に良くなる場合が大部分である。通常、頸動脈分岐部のアテローム動脈硬化病変に形成された壁在性血栓が剝離して微小塞栓として脳動脈を一過性に閉塞し、発症する(微小塞栓機序)。ただし、高度の狭窄や閉塞による潜在的な脳血流不全状態がある時に、脱水や血圧低下などにより、一過性に血流不全状態が強くなり症状を発現することもある(血行力学機序)。

いずれにしても、原則的に大血管病 (large vessel disease) に属する病態と考えられ、高血圧の本病態への直接的関与は少ない。ただし、患者の訴える一過性の症状のみが診断の根拠となっているため、ラクナ梗塞の発症頻度の高い本邦では、これまでのTIAの診断に軽症のラクナ梗塞が含まれていた可能性が高く、高血圧の関与が大きい small vessel disease としての側面にも留意を要する。

### 3. 脳 梗 塞

心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞の3病型に分けられる。高血圧が危険因子となるのは後2者であり、アテローム血栓性脳梗塞は頭蓋内・外の比較的大きな動脈のアテローム硬化病変を原因とし、脳梗塞の約30%を占める。一方、ラクナ梗塞は、脳深部や脳幹を灌流する小動脈(穿通枝)の病変を基盤とした血栓性閉塞により、ラクナ症候群を呈し、脳梗塞の30~40%を占める。前者は large vessel disease、後者は small vessel disease の病態とされ、後者では高血圧の関与が最も大きく、前者では高血圧に加えて、糖尿病、高脂血症などのアテローム性動脈硬化の危険因子の関与が大きい。

### 4. 脳 出 血

高血圧性と非高血圧性に大別され、前者は好発部位により被殻出血、視床出血、橋出血、小脳出血、皮質・皮質下出血に分けられ、後者は原因疾患(動静脈奇形、アミロイドアンギオパチーなど)により分けられ、好発部位もそれぞれ異なる。高血圧性脳出血では、高血圧の持続

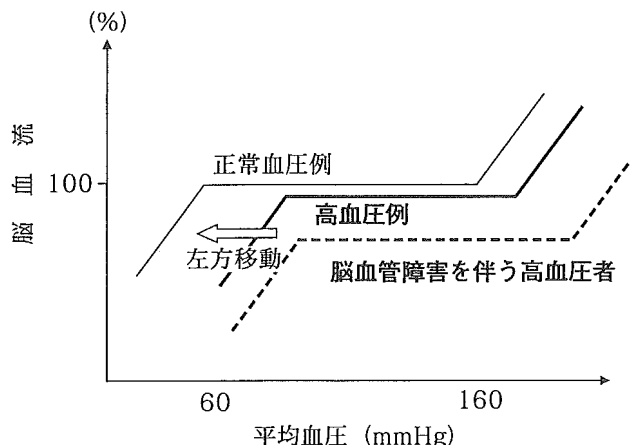


図2 脳血流の自動調節能と降圧薬の作用

高血圧や慢性期の脳血管障害例では脳血流の自動調節能曲線が右下方にシフトしており、降圧により脳血流量の低下をきたしやすくなっているが、RA系阻害薬や長時間作用型のCa拮抗薬は自動調節能曲線を正常血圧例の曲線に近づける方向にシフトさせることが明らかとなっている。

による穿通枝動脈の類線維素性壊死による微小動脈瘤の形成があり、これに血圧上昇が加わり発症すると考えられている。Small vessel diseaseに属する病態であり、脳出血に至らなかった例がラクナ梗塞を発症することも多いと考えられている。ただし、非高血圧性脳出血ではその発症に血圧の関与がほとんどないことに留意を要する。

### 5. 高血圧性脳症

脳循環の自動調節能(図2)の上限値(break-through point)を超える高血圧状態により、急性または亜急性に発症する意識障害(傾眠、昏迷など)、頭痛、視覚障害、痙攣などをきたす状態をいう。適切な治療が実施されない場合は脳出血や昏睡状態をきたし、死に至る場合もある。その病態の詳細はなお十分には解明されていないが、高度の高血圧により脳血管内皮細胞の機能不全が招来され、血液・脳関門(BBB)の破綻による透過性亢進や、浮腫、MBなどの形成に至ると考えられている<sup>12)</sup>。MRI(T2強調画像)などの画像診断により頭頂・後頭葉領域の白質に可逆性の病変が捉えられることが多く、より包括的な診断名であるhypertensive

reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (PLS) もよく用いられるようになってきている。

## 6. 脳血管性痴呆

脳血管障害が原因となって生じる認知症を総称して脳血管性痴呆という。診断基準については各種のものが提唱されているが、わが国で高頻度に見られる脳血管性痴呆の診断には California ADDTC による診断基準<sup>13)</sup>が有用である。また、脳血管性痴呆は各種病型に分類 (ICD-10) されているが、これらのうち、本邦では大脳皮質の多発性梗塞による多発梗塞性痴呆は少なく、大脳皮質下性痴呆である Binswanger 型や多発性皮質下梗塞型などの小血管病変に伴う痴呆 (small vessel disease with dementia) が多くみられる。

多発梗塞性痴呆は心原性脳塞栓症やアテローム血栓性脳梗塞により、大脳皮質を含む多発性脳梗塞を生じ痴呆の発症に至る皮質性痴呆であり、虚血性神経症候と痴呆発症との関連が明らかである。一方、Binswanger 型痴呆は病理学的に大脳白質の広範な脱髄、皮質下の多発ラクナ、白質や深部の小動脈硬化を特徴とし、CT や MRI (T2 強調画像) 上 leukoaraiosis と総称される PVL (periventricular lucency) や PVH (periventricular hyperintensity) などの特徴的所見を呈する。

痴呆症候としては、意欲・自発性低下などの前頭葉性痴呆の病像をとることが多く、特徴的な歩行障害や尿失禁もみられる。また、多発性皮質下梗塞型痴呆は白質や基底核、視床に多発するラクナを有し、小歩症、筋強剛などのパーキンソニズム、仮性球麻痺、感情失禁などの神経症状を合併することが多い。

画像診断上は、多発性ラクナが存在し顕著な leukoaraiosis を認めないことで Binswanger 型痴呆と区別される。Small vessel disease with dementia は高血圧との関わりが大きく、その発症抑制のためには、軽度な認知機能障害の存在が報告されている無症候性脳梗塞の段階で適切な降圧療法などによりその進展を阻止す

る必要がある。

## II. 脳血管障害および認知症発症の予防

脳卒中の発症が高血圧治療により抑制できることは、すでに各種の大規模臨床試験により確認されている<sup>3)</sup>。主に成壮年者軽・中等症高血圧を対象とした臨床試験 (VA, VA-NHLBI, USPHS, Oslo, ANBPS, MRC 研究など) では、メタアナリシスにより収縮期血圧を 10 mmHg, 拡張期血圧を 5~6 mmHg 下降させると脳血管障害の発症を約 40% 抑制できることが判明しており、ほぼ疫学データより期待される効果が確認されている。また、脳血管障害を発症しやすい老年者高血圧患者を対象とした大規模臨床試験 (EWPHE, STOP-Hypertension, MRC, SHEP, MRC, Syst-Eur, Syst-China, STONE, INSIGHT, NICS-EH 研究など) の結果も報告されており、メタアナリシスにより収縮期血圧を 12~14 mmHg, 拡張期血圧を 5~6 mmHg 下降させると脳血管障害の発症を 34% 減少させ得ることが報告されている。

すなわち、脳梗塞を含む脳血管障害の 1 次予防に関しては、前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<sup>3)</sup>。また、Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLT) によるメタアナリシス<sup>14)</sup>では、脳卒中発症予防に関しては降圧度が最も影響し、降圧薬としては長時間作用型の Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬または AII 受容体拮抗薬 (ARB)、少量の降圧利尿薬などを適宜併用することにより、24 時間にわたる厳格な降圧状態を達成することが最も重要と思われる。

また、欧米における各種の追跡観察研究の結果から、高血圧が認知症発症の危険因子とされ、降圧療法による認知症発症抑制効果が以前より期待されていた。事実、高齢者高血圧患者を対象として利尿薬や  $\beta$  遮断薬を用いた大規模臨床試験 (SHEP, MRC など) により降圧による痴呆発症抑制に関する検討も実施されたが、これらの降圧薬による痴呆発症抑制効果は証明さ



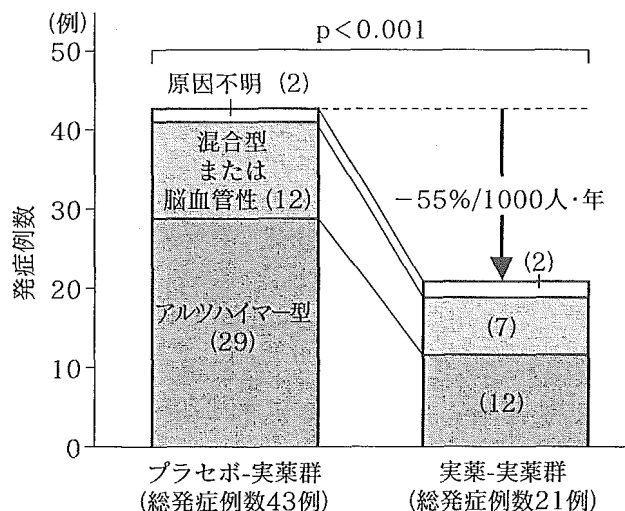
れるには至らなかった。しかしながら、その後  
に実施されたCa拮抗薬を用いたSyst-Eur試験  
およびSyst-Eur 2試験(図3)<sup>15)</sup>や最近の  
ACE阻害薬, ARBなどを用いた臨床試験  
(SCOPE<sup>16)</sup>など)では脳卒中発症の有無にか  
かわらず認知機能障害の発現や進展を有意に抑制  
する効果も報告されており, 脳血管障害や認知  
症の激増が予想されている高齢化社会におい  
て, 極めて有用な降圧薬になるものと思われる。

### III. 脳卒中急性期 (図4)

脳血管障害急性期(発症後2週以内)には病  
型を問わず血圧上昇をきたすことが多いが, そ  
のほとんどが1~2週で発症前のレベルまで自  
然下降するため, 原則として積極的な降圧療法  
は行わない<sup>3)</sup>。この急性期の昇圧機序としては,  
脳卒中発症に伴うストレスや頭蓋内圧亢進に対  
する一種の防御機構としての反応性の血圧上昇  
などが関わりとされており, むしろ脳浮腫の治  
療や鎮静などにより昇圧要因の除去を図る必要  
がある。また, 脳血流自動調節能の障害のため  
に, 降圧により脳血流低下をきたしやすいこと  
もその理由とされている。

ただし, 脳出血の超急性期(発症3時間以内)  
では, 血腫の増大や再出血を避ける意味で収縮  
期血圧で160~180 mmHgを目標に治療前値の  
80%程度までの降圧を図ることが望ましい<sup>3)</sup>。  
虚血性脳血管障害の場合も, 発症後1~2日経過  
しても収縮期血圧で220 mmHgあるいは平均  
動脈血圧で130 mmHg以上の状態が続く時  
には降圧を考慮する必要がある<sup>3)</sup>。さらに,  
brain attack(脳発作)として発症3時間から6時間  
以内にt-PA(tissue plasminogen activator)  
やウロキナーゼによる血栓溶解療法が実施され  
る場合には, 出血性脳梗塞を避けるためにより  
厳格な血圧コントロール(180/105 mmHg以  
下)が必要とされている。

また, ACCESS研究<sup>18)</sup>の結果を契機として欧  
米では急性期の脳卒中を対象とした血圧コント  
ロールに関する多くの臨床試験が企画, 実施さ  
れており<sup>19)</sup>, 急性期脳卒中患者における血圧コ



(Forette F et al : Arch Intern Med 162 : 2046-2052, 2002, より改変)

図3 Syst-Eur 2試験で示された痴呆の発症抑制効果と痴呆症のタイプ別発生数(文献<sup>15)</sup>より引用)

ントロールのあり方は今後大きく変貌することが予測される。

### IV. 脳卒中慢性期 (図4)

脳卒中を既往に有する症例は有さない例に比  
しはるかに高率に脳卒中を発症することが知ら  
れており, 脳卒中の最大の危険因子である高血  
圧をいかにコントロールするかは慢性期の脳卒  
中患者の治療上極めて重要な問題である。わが  
国での後ろ向き研究の結果では脳卒中後の血圧  
と再発率との関係には, 病型による違いが顕著  
であり, 脳梗塞の再発と拡張期血圧の間には,  
脳出血例にはみられないJカーブ現象がみられ  
ることが報告され注目されていた<sup>20)</sup>。しかしな  
がら, 脳卒中既往者の降圧治療の効果について  
九つの臨床試験をまとめたINDANA (INDi-  
vidual Data ANalysis of Antihypertensive  
intervention trials) Project Collaboratorsに  
よる6,752例でのメタ解析<sup>21)</sup>により, 降圧療法  
群では非降圧療法群に比し相対危険度28%の  
有意な低下が示されていた。その意味で, わが  
国の研究者も多数参加したPROGRESS (Per-  
indopril Protection Against Recurrent Stroke  
Study)<sup>22)</sup>の結果は極めてインパクトが大きい。

PROGRESSでは, 1次評価項目である脳卒

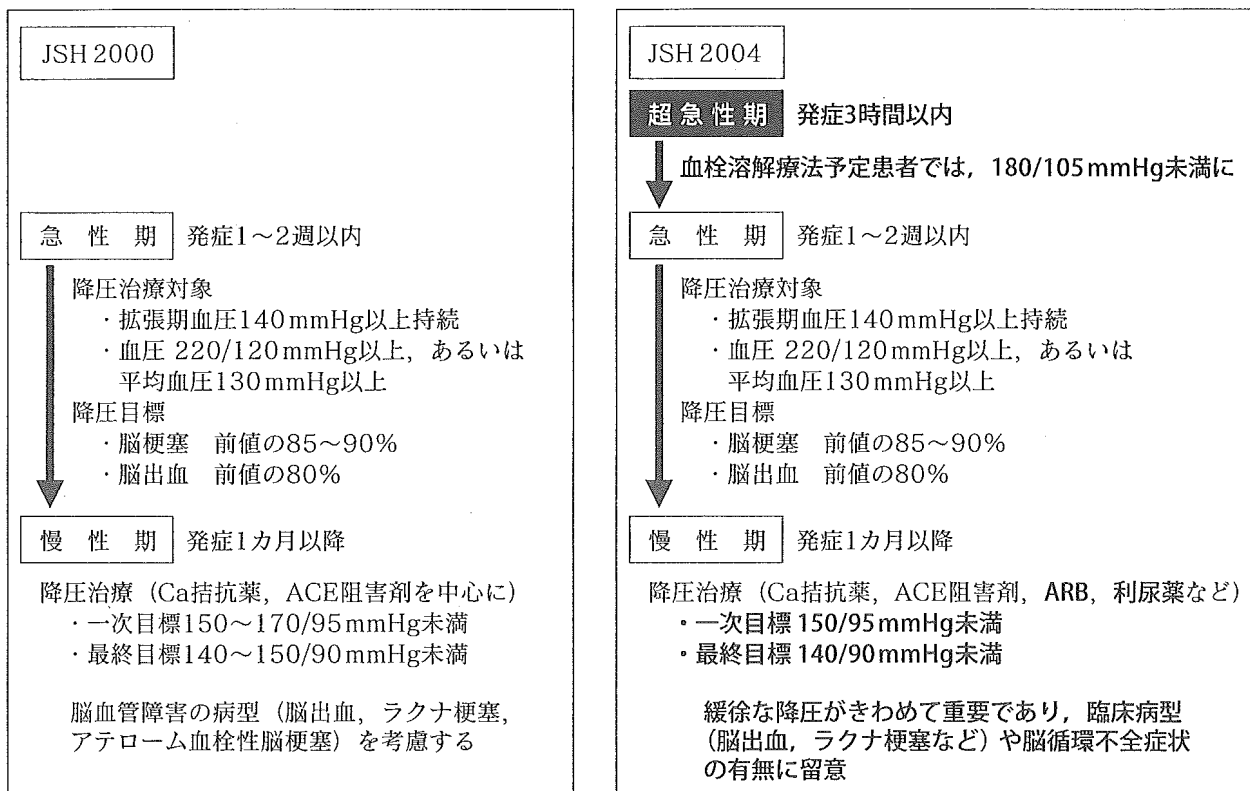


図 4 脳血管障害合併高血圧治療に関する JSH 2000 と JSH 2004 の比較  
右段の太字は JSH 2000 からの変更事項を示す (文献<sup>9)</sup>および<sup>17)</sup>より引用)。

表 1 各種降圧薬の脳循環代謝に及ぼす急性効果

降 圧 薬	脳血流量	脳血流自動調節下限域	脳代謝
Ca 拮抗薬	↑	↓	→
ACE 阻害薬	→ ↑	↓	→
α 遮断薬	→ ↑	↓	→
β 遮断薬	↓ (↑)*	→ ↑ (↓)*	↓
利尿薬	↓		
ARB	→ ↑	↓	

↑ : 増加, 上昇    ↓ : 減少, 下降    → : 不変  
\* : 血管拡張型 β 遮断薬  
(文献<sup>9)</sup>より引用)

中の再発については、ペリンドプリル群（その過半数に利尿薬が投与された）ではプラセボ群に比し 28% の有意な相対リスクの低減効果が示された。また、2 次評価項目についても 26% の心血管系事故発症抑制効果が実証され、臨床病型別のオッズ比の検討では、脳出血が 0.50、虚血性脳卒中が 0.76 と脳出血例での再発抑制

効果がより強いものの病型にかかわらず抑制できることが示された。また、脳卒中再発例における痴呆・高度の認知機能障害<sup>23)</sup>、ADL 障害や要介護状態の発現頻度も有意に抑えられることが示された<sup>24)</sup>。さらに、虚血性脳卒中の三つの臨床病型であるラクナ梗塞、心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞についても検討されており、どの臨床病型の脳梗塞例についてもそれぞれ 23%、23%、39% の再発抑制傾向にあり、アテローム血栓性脳梗塞については推計学的にも有意な抑制が得られることが明らかとされている<sup>25)</sup>。一方、わが国で実施された CT サブスタディでは無症候性脳梗塞や脳萎縮の発現には両群で有意な差がなく、その発現にはエントリー時の拡張期血圧が独立したリスクとなることが明らかとされた<sup>26)</sup>。

以上の結果は、エントリー時の 147/86 mmHg からペリンドプリルや降圧利尿薬であるインダパミドの追加投与により血圧を 138/

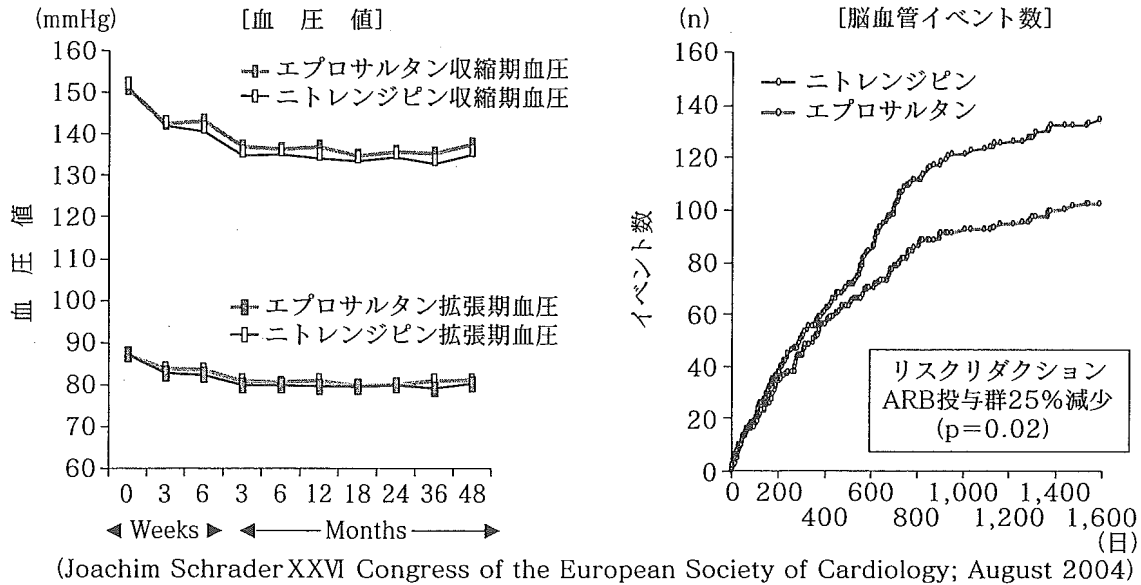


図5 MOSES 研究結果の概要 (文献<sup>27)</sup>より改変引用)

82 mmHg 程度に持続的に降下させることにより、平均年齢 64 歳の患者で 4~5 年間で 28% ものさらなる再発抑制効果が得られることを実証し、慢性期の脳卒中患者における降圧の重要性を示している。したがって、ガイドラインでは、降圧レベルは、年齢等を考慮しながら、治療開始 2~3 カ月後の一次目標として血圧 150/95 mmHg 未満とする。最終目標は、脳卒中の病型にかかわらず、血圧 140/90 mmHg 未満が妥当とし、脳出血やラクナ梗塞では高血圧の関与が大きいいため、やや低めにコントロールすることが望ましいとしている。

使用薬物は脳循環動態への影響 (表 1) を考慮して選択する。PROGRESS 試験により有用性が示された ACE 阻害薬および少量の降圧利尿薬に加え、脳卒中や認知症の発症予防において顕著な有効性が示唆されている ARB や長時間作用型の Ca 拮抗薬が有用と思われる。また、最近報告された MOSES (MOrbidity and mortality after Stroke—Eprosartan vs nitrendipine for Secondary prevention) 研究<sup>27)</sup>では慢性期の高血圧合併脳卒中患者を対象に ARB のエプロサルタン (本邦未発売) と Ca 拮抗薬のニトレンジピンを PROBE 方式で比較しており、両者の間に有意な血圧差がないにもかかわらず、Ca

拮抗薬群に比し ARB 群で有意な脳卒中再発抑制効果が証明されており、ARB の降圧を超えた脳保護効果を強く示唆する結果となっている (図 5)。なお、無症候性脳梗塞や脳出血を合併する高血圧患者の降圧療法における目標血圧値や有用な降圧薬は原則的として、脳血管障害慢性期のそれに準ずるが、PROGRESS の CT サブスタディーの結果<sup>26)</sup>からもより十分な降圧療法が望ましい。

### おわりに

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

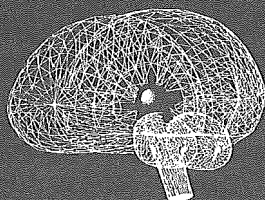
## 文 献

- 1) NSA's Stroke Prevention Advisory Board : J Stroke Cerebrovasc Dis 7 : 162-164, 1998.
- 2) Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB et al : Prevention of a first stroke : a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. JAMA 281 : 1112-1120, 1999.
- 3) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 : 高血圧治療ガイドライン2004, ライフサイエンス出版, 2004.
- 4) National Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad Hoc Committee. Stroke 21 : 637-676, 1990.
- 5) 小林祥泰 他編 : 変貌する脳卒中, メディカルレビュー社, 1998.
- 6) Kobayashi S, Okada K, Koide H et al : Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. Stroke 28 : 1932-1939, 1997.
- 7) Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ et al : Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population : the Rotterdam Scan Study. Stroke 34 : 1126-1129, 2003.
- 8) Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T et al : Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. N Engl J Med 348 : 1215-1222, 2003.
- 9) Naka H, Nomura E, Wakabayashi S et al : Frequency of asymptomatic microbleeds on T2\*-weighted MR images of patients with recurrent stroke : association with combination of stroke subtypes and leukoaraiosis. Am J Neuroradiol 25 : 714-719, 2004.
- 10) Kinoshita T, Okudera T, Tamura H et al : Assessment of lacunar hemorrhage associated with hypertensive stroke by echo-planar gradient-echo T2\*-weighted MRI. Stroke 36 : 1646-1650, 2000.
- 11) Leary MC, Saver JL : Annual incidence of first silent stroke in the United States : A preliminary estimates. Cerebrovasc Dis 16 : 280-285, 2003.
- 12) Vaughan CJ, Delanty N : Lancet 356 : 411-417, 2000.
- 13) Chui HC et al : Neurology 42 : 473-480, 1992.
- 14) Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration : Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events : results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 362 : 1527-1535, 2003.
- 15) Forette F, Seux ML, Staessen JA et al : The prevention of dementia with antihypertensive treatment : new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. Arch Intern Med 162 : 2046-2052, 2002.
- 16) Lithell H, Hansson L, Skoog I et al : The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 21 : 875-876, 2003.
- 17) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 : 高血圧治療ガイドライン2000年版 (JSH 2000), 日本高血圧学会, 東京, 2000.
- 18) Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al : The ACCESS Study : evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. Stroke 34 : 1699-1703, 2003.
- 19) International Society of Hypertension Writing Group : International Society of Hypertension (ISH) : Statement on the management of blood pressure in acute stroke. J Hypertens 21 : 665-672, 2003.
- 20) 入江克美, 井林雪郎 : 降圧薬治療は脳卒中の再発予防にも有効か? EBM ジャーナル 2 : 296-302, 2001.
- 21) The INDANA project collaborators : Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke : Gathering the evidence. Stroke 28 : 2557-2562, 1997.
- 22) PROGRESS Collaborative Group : Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 358 : 1033-1041, 2001.
- 23) Tzourio C, Anderson C, Chapman N et al : Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. Arch Intern Med 163 : 1069-1075, 2003.
- 24) Fransen M, Anderson C, Chalmers J et al : Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on disability and dependency in 6,105 patients with cerebrovascular disease : a randomized controlled trial. Stroke 34 : 2333-2338, 2003.
- 25) Chapman N, Huxley R, Anderson C et al : Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history. The PROGRESS trial. Stroke 35 : 116-121, 2004.
- 26) Hasegawa Y, Yamaguchi T, Omae T, for the PROGRESS CT Substudy Investigators : Effects of perindopril-based blood pressure lowering and of patient characteristics on the progression of silent brain infarct : the perindopril protection against recurrent stroke study (PROGRESS) CT Substudy in Japan. Hypertens Res 27 : 147-156, 2004.
- 27) <http://www.moses-study.com/>

\* \* \*

# Visual View

絵で見る脳疾患・病態



## 脳虚血における スタチン系薬剤の 臨床的意義

広島大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

助教授

教授

郡山達男 松本昌泰

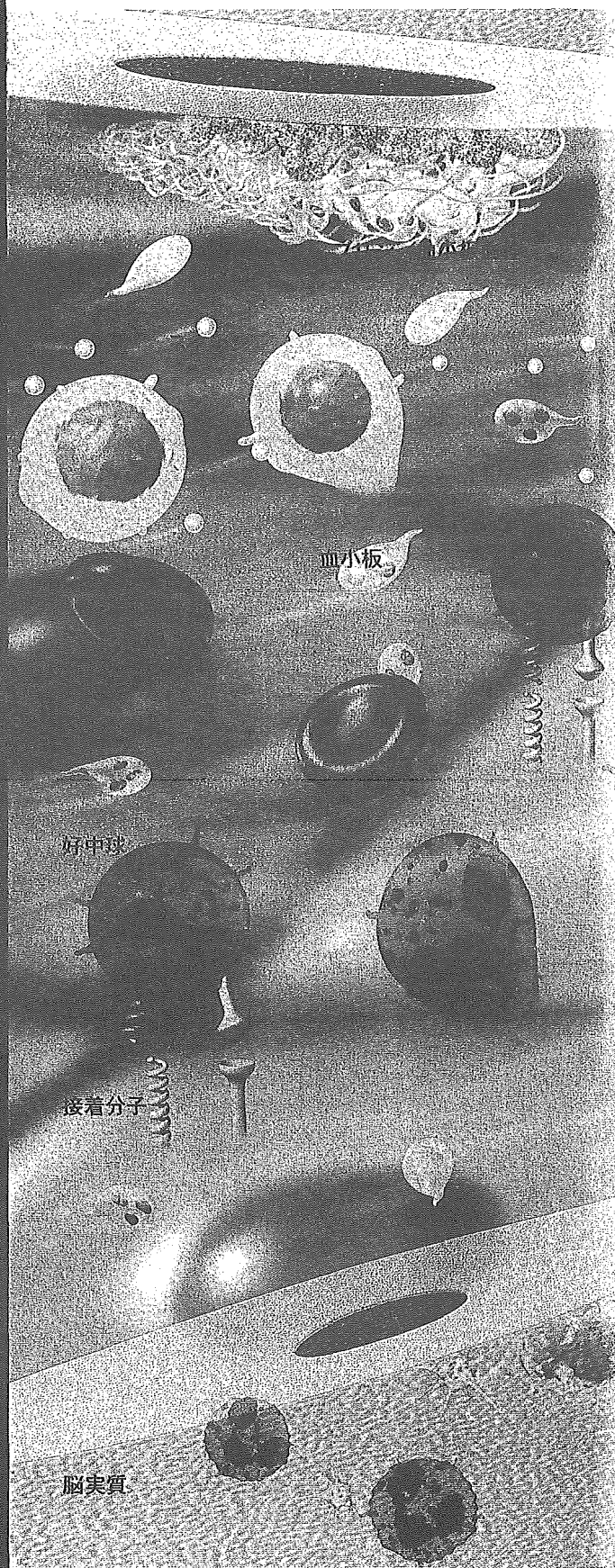
Tatsuo Kohriyama Masayasu Matsumoto

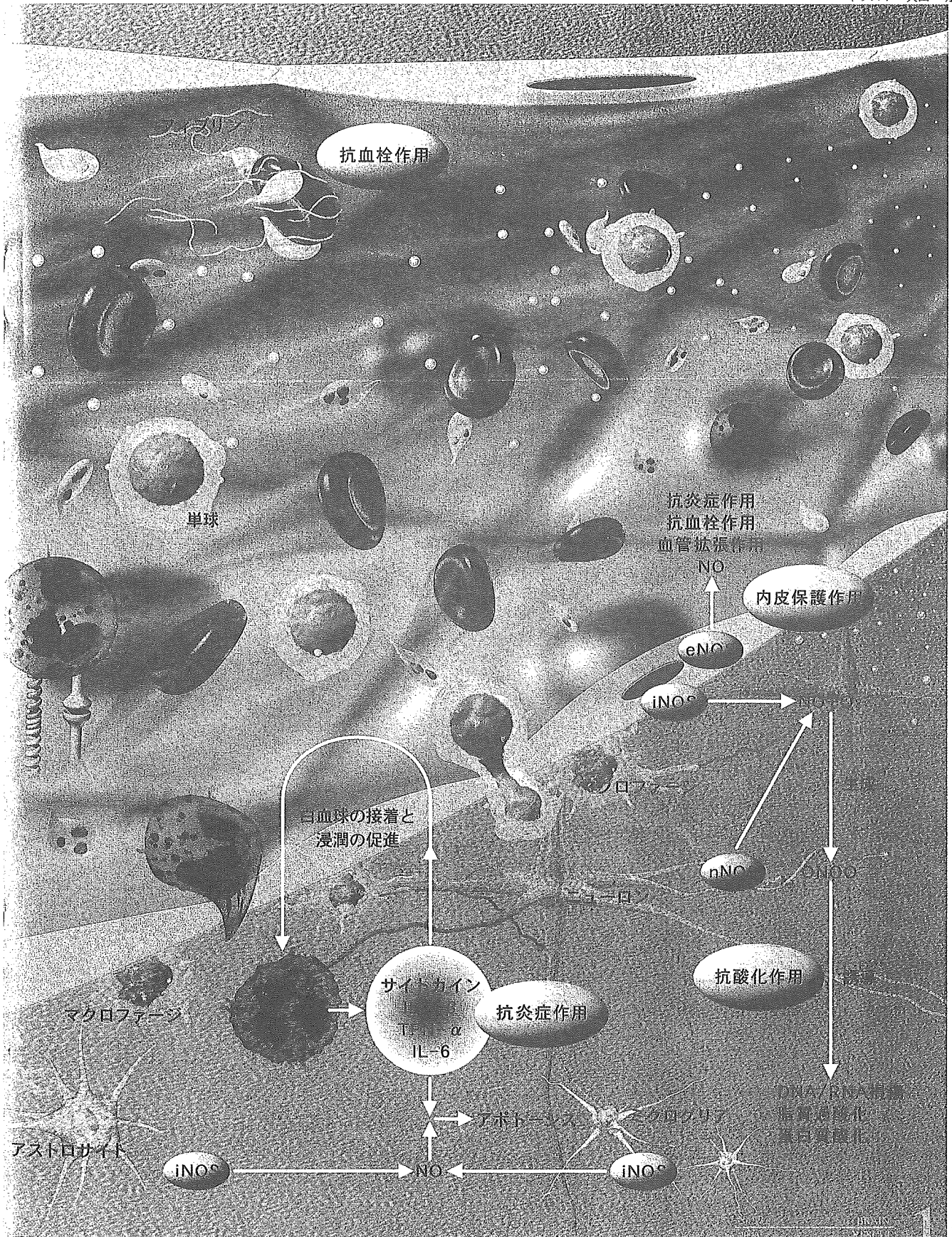
スタチンはコレステロール合成の律速酵素である3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A(HMG-CoA)還元酵素を選択的に阻害することによりコレステロール合成を強力に抑制する薬剤である。高コレステロール血症はアテローム硬化の主要な危険因子であり、スタチンが虚血性心疾患の発症および再発の予防に有効であることが明らかにされている。一方、スタチンによる脳卒中の予防効果については、冠動脈疾患を有する患者においては脳卒中の発症を有意に抑制することが欧米の大規模臨床試験により示されている。スタチンは、コレステロールの低下作用のみでなく、スタチンの有する血管内皮保護作用、抗血栓作用、抗炎症作用、抗酸化作用や神経保護作用といった多面的作用(pleiotropic effect)によって脳卒中の発症予防効果を発現していると考えられている。

4

BRAIN  
RESCUE

No.12  
2006





# 1 スタチンの脳卒中の発症抑制効果

スタチンは総コレステロール(TC)生成の律速酵素であるHMG-CoA(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A)還元酵素を選択的に阻害することによりTC生成を強力に抑制する薬剤である。高TC血症はアテローム硬化の主要な危険因子であり、スタチンが虚血性心疾患の発症および再発の予防に対して有効であることが明らかにされている。一方、スタチンによる脳卒中の予防効果については、冠動脈疾患を有する患者において脳卒中の発症を有意に抑制(19~32%)することが欧米の大規模臨床試験により示されている。

# 2 スタチンの脳卒中の発症抑制機序

スタチンによる脳卒中の発症予防効果は、主にTCの低下を介してもたらされることが示されている。しかし、脂質低下療法の介入試験のメタアナリシスによると、非スタチン系薬剤はTCを低下させても脳卒中の発症を有意には抑制しないことが示されている。こ

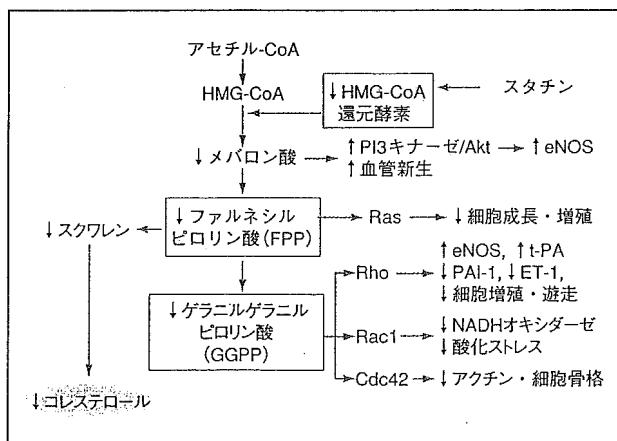


図1 コレステロール生成経路とスタチンの作用機序 (Liao JK, Laufs U: *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2005; 45: 89-118 より引用改変)

のことから、スタチンは、TCの低下作用のみでなく、スタチンの有する血管内皮保護作用、抗血栓作用、抗炎症作用、抗酸化作用や神経保護作用といった多面的作用(pleiotropic effect)(前頁イラスト; Vaughan CJ, Delanty N, *Stroke* 30: 1969-1973, 1999より引用改変)によって脳卒中の発症予防効果を発現していると考えられている。

# 3 スタチンのイソプレノイドを介した作用機序

TC生成経路(図1)において、TCが産生される一方、ファルネシルピロリン酸(farnesyl pyrophosphate: FPP)やゲラニルゲラニルピロリン酸(geranylgeranyl pyrophosphate: GGPP)といったイソプレノイドが産生される。スタチンは、TC生成経路において、そ

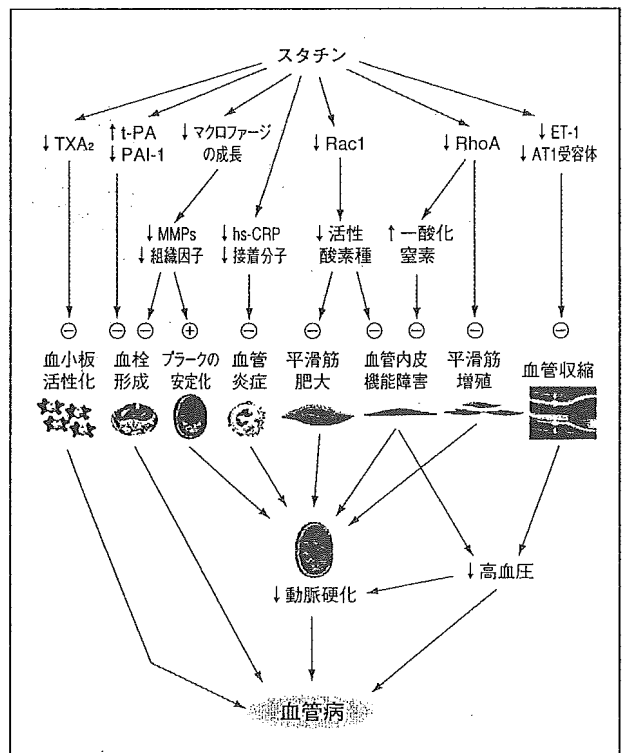


図2 スタチンのコレステロール非依存性効果 (Liao JK, *Am J Cardiol* 2005; 96: 24F-33F より引用改変)

の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を阻害することにより、TC のみではなく FPP や GGPP などの産生を抑制する。これらのイソプレノイドは、Ras, Rho, Rac といった低分子量 GTP 結合蛋白質のプレニル化に必須である。低分子量 GTP 結合蛋白質はプレニル化により活性化され、以下に述べるようなさまざまな作用を発現する(図 2)。このようにスタチンの多面的作用の一部は FPP や GGPP などの産生抑制を介した機序が考えられている。

#### ①血管内皮保護作用

高 TC 血症は血管内皮機能を障害し、この血管内皮機能障害が動脈硬化の最も初期の徴候である。血管内皮機能障害の特徴は、血管内皮細胞由来の一酸化窒素(nitric oxide : NO)の産生および活性の低下である。スタチンは培養血管内皮細胞の NO 合成酵素(endothelial NO synthase : eNOS)の蛋白発現を亢進させ、それに伴って NO 産生を亢進させる。増加した NO は血管平滑筋を弛緩させることにより血管を拡張させ血流を増加させる。スタチンは GGPP の合成を抑制し、Rho の活性化を抑制することにより eNOS の発現を亢進させる。また、スタチンは Rho の活性化の抑制により血管平滑筋の増殖を抑制する。

#### ②神経保護作用

脳虚血モデル動物においてスタチンを前投与すると脳虚血病巣が縮小する。このスタチンによる神経保護作用は、スタチンによる eNOS の発現とその活性の亢進作用によると考えられている。最近、スタチンをあらかじめ服用していた急性虚血性脳血管障害患者は重症度が低いことや死亡率が低いことが報告され、スタチンの神経保護作用が臨床的にも示唆されている。

#### ③抗血栓作用

スタチンはトロンボキサン A<sub>2</sub> の産生を抑制することにより血小板凝集と血栓形成を抑制する。スタチンは線溶系の促進因子である tissue plasminogen activator(t-PA)の発現を亢進し、また線溶系の抑制因子である plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1)の発現を抑制することにより抗血栓作用を有する。スタチンはマ

クロファージの細胞外基質分解酵素(matrix metalloproteinases : MMPs)や組織因子(tissue factor)の発現を抑制することにより、プラークの安定化に寄与する。

#### ④抗炎症作用

動脈硬化はアテローム硬化巣へのマクロファージと T 細胞の浸潤を特徴とする炎症機転が関与する。スタチンは NO 産生の亢進を介して、炎症細胞の血管内皮細胞への接着に関与する P-セレクチンや intercellular adhesion molecule(ICAM)-1 といった接着分子の発現を抑制し、アテローム硬化性プラークへの炎症細胞の浸潤を抑制する。炎症反応の指標である高感度 CRP(hs-CRP)は、心筋梗塞や脳梗塞の発症リスクと関連しているが、スタチンは hs-CRP を低下させる作用を有する。

#### ⑤抗酸化作用

スタチンは抗酸化作用を示し、LDL コレステロールの酸化を抑制し、動脈硬化性プラーク形成を抑制する。スタチンは Rac1 活性化の抑制を介して血管壁における活性酸素種のおもな産生源である NADH オキシダーゼの活性化を抑制することにより酸化ストレスを抑制し、血管平滑筋の肥大を抑制する。

## 4 スタチンの脳卒中再発抑制効果

脳血管疾患の既往のある患者において、脳血管疾患の再発予防をおもな目的とし、スタチンの有効性を検証した大規模臨床試験の結果はいまだない。そこで、スタチンの脳卒中に対する再発予防効果を検証する目的で欧米では SPARCL(Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)が実施されており、われわれは「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬 HMG-CoA 還元酵素阻害剤の予防効果に関する研究(Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke : J-STARS, 主任研究者：松本昌泰)」を推進中であり、スタチンの脳卒中再発予防に対する有効性が検証されることが期待される。



# RA系阻害薬の臓器保護作用：基礎と臨床 脳保護作用

## KEY WORDS

- 高血圧
- 脳卒中予防
- アンジオテンシンⅡ受容体
- 活性酸素

Neuroprotective effects  
beyond blood pressure  
lowering.

Toshiho Ohtsuki (講師)  
Masayasu Matsumoto (教授)

広島大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

大槻 俊輔, 松本 昌泰

## はじめに

天高く馬肥ゆる秋、漢語では秋高馬肥であり、その昔秦の始皇帝、漢の武帝が頭を悩ませた北方騎馬民族・匈奴が体力のついた馬に乗り南進し、国境の治安を脅かす季節の到来を意味する。脳卒中が増える晩秋から冬が近い。高血圧治療はその急襲に対する最重要点の予防線であり、脳の防御を考慮することが要求される。

## I. 脳卒中一次予防としてのRA系阻害薬・降圧を超えた脳保護効果

脳卒中発症の抑制に関して、降圧が非常に重要である<sup>1)</sup>。久山町の疫学調査によると、脳梗塞の発症率は140～159/90～99mmHgの高血圧レベルから有意に上昇し、特にラクナ梗塞やアテ

ローム血栓性脳梗塞は180/110mmHg以上では著明に頻度が高くなる<sup>2)</sup>。Staessenは、高血圧治療のメタ解析により脳血管障害発症抑制効果は降圧が大きいほど著明である、すなわちthe lower, the betterと報告した(図1)<sup>3)</sup>。正常血圧群に対しACE阻害薬ラミプリルが脳卒中を32%も減少させたことを示したHOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) 試験や<sup>4)</sup>、高齢者高血圧患者においてAngiotensin Receptor Blocker (ARB) カンデサルタンに非致命的脳卒中の抑制および認知機能低下の抑制があることを示したSCOPE (Study on COgnition and Progress in the Elderly) 試験<sup>5)</sup>、β遮断薬アテノロールと比較しARBロサルタンが有意に脳卒中発症を減少させることを示したLIFE試験<sup>6)</sup>などすべてRA系阻害薬の降圧作用を超えた効果(effect beyond blood pressure lowering)では

なく、降圧効果そのものによる脳卒中予防作用であると結論された。さらに ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) 試験では利尿薬が長時間作用型のCa拮抗薬やACE阻害薬よりも優れていること<sup>7)</sup>、Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC)によるメタ解析では、脳卒中の予防効果についてはCa拮抗薬、降圧利尿薬/ $\beta$ 遮断薬、ACE阻害薬の順に勝っていたこと<sup>8)</sup>、Staessenによる新旧降圧薬間の比較のメタ解析では、旧来薬よりもCa拮抗

薬は勝り、ACE阻害薬は劣っていることが示され<sup>9)</sup>、RA系の阻害薬の血圧降下作用を超えた“何か特別な”脳卒中保護作用は積極的には示すことができなかった。

## II. 脳卒中二次予防のRA系阻害薬・降圧を超えた効果

VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation)では、ARBバルサルタン群において、Ca拮抗薬アムロジピンと比較して降圧が早期では不十分なこともあり、試験開始から

脳卒中発症が有意に多かったが、長期投与によりはじめて、降圧度がCa拮抗薬より不良であるにも関わらず脳卒中中の発症率が低くなった(図2)<sup>10)</sup>。ARBのthe longer, the better作用ではあるが、脳卒中一次予防の降圧を超えた効果が昨年欧州高血圧学会でREAL VALUEとして再度提示された(Julius S, 2005)。脳卒中慢性期症例に対しても同様に、INDANA (Individual Data Analysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaboratorsによる9つの臨床試験、6,752例でのメタ解析により、降圧療法群は非治療群に比べ相対危険度の28%の低下が示されているが<sup>11)</sup>、日本からも815例が参加した6,105例の脳卒中既往症例に対するACE阻害薬ペリンドプリルを用いたPROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study)試験<sup>12)</sup>のサブ解析では、ACE阻害薬投与群では、正常血圧群に投与しても再発率が少ないこと、再発しても機能的予後不良群が少ないことが示され、脳保護効果の可能性を示唆するものであった。2005年MOSES (Morbidity and Mortality after Stroke, Eprosartan compared with nitrendipine for Secondary prevention)試験が報告され、ARBのエプロサルタンとCa拮抗薬ニトレンジピンを比較しており、降圧の程度、目標血圧への到達率や迅速性に差がないにもかかわらず、脳卒中再発がARB群のほうが少なく、ARBの降圧効果を超えた脳保護効果を示した(図3)<sup>13)</sup>。さらに、脳梗塞急性期には脳血流自動調節能が消失しているため、降圧により梗塞巣および周辺の血流が低下し、梗塞が拡大する危険性があるにもかかわらず、ACCESS (Acute Can-

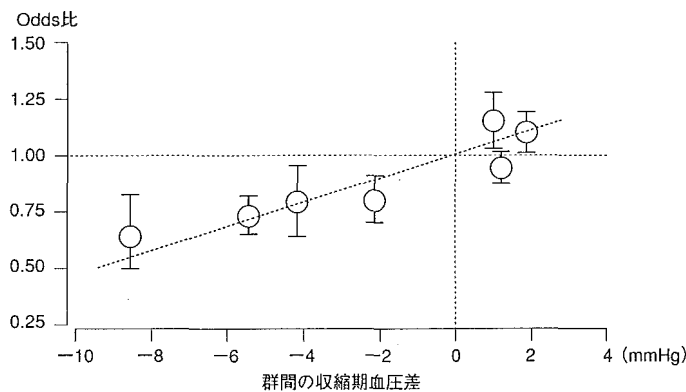


図1. 脳卒中発症リスクと収縮期血圧との関係 (文献<sup>9)</sup>より引用改変)

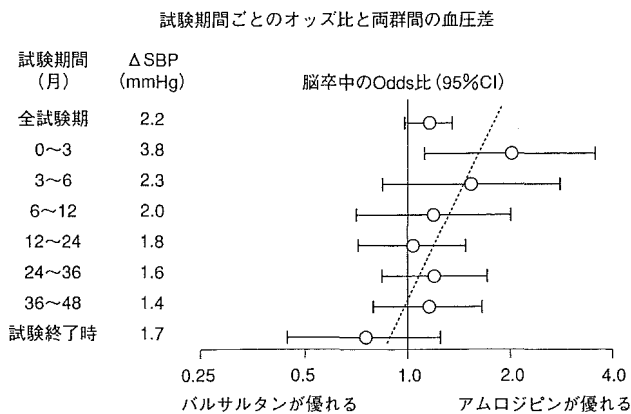


図2. VALUEにおける治療期間と脳卒中発症との関係 (文献<sup>10)</sup>より引用改変)

desartan Cilexetil Therapy in Stroke survivors) 試験によると、意識障害がないか軽微で脳血管に高度狭窄を認めない脳梗塞急性期に対し、少量のカンデサルタンを急性期から投与したが神経症候の悪化を認めず<sup>14)</sup>、発症1週間後よりカンデサルタンを投与した対照群と比し、1年後の長期予後では良好であったことが報告された(図4)。降

圧の程度は両群で同等であり、この降圧を超えたthe sooner, the better効果は、脳梗塞急性期の降圧が中断されていることが長期的によくないのか、脳梗塞急性期のARB投与が虚血侵襲ストレスに対する神経保護効果を発揮したのかは不明である。

### Ⅲ. RA系阻害薬のクラス特異的な降圧以外の利点

RA系阻害薬のクラス特異的な降圧以外の利点 neuroprotective benefits beyond blood pressure loweringとはいかなるものであろうか？脳卒中の病態生理を考えると、ラクナ梗塞や高血圧

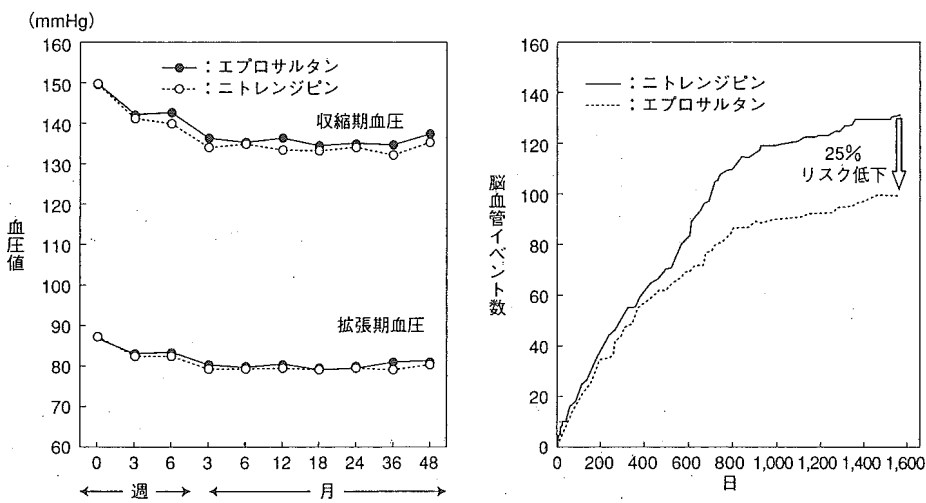


図3. MOSES試験での脳卒中イベント数

(文献<sup>13)</sup>より引用改変)

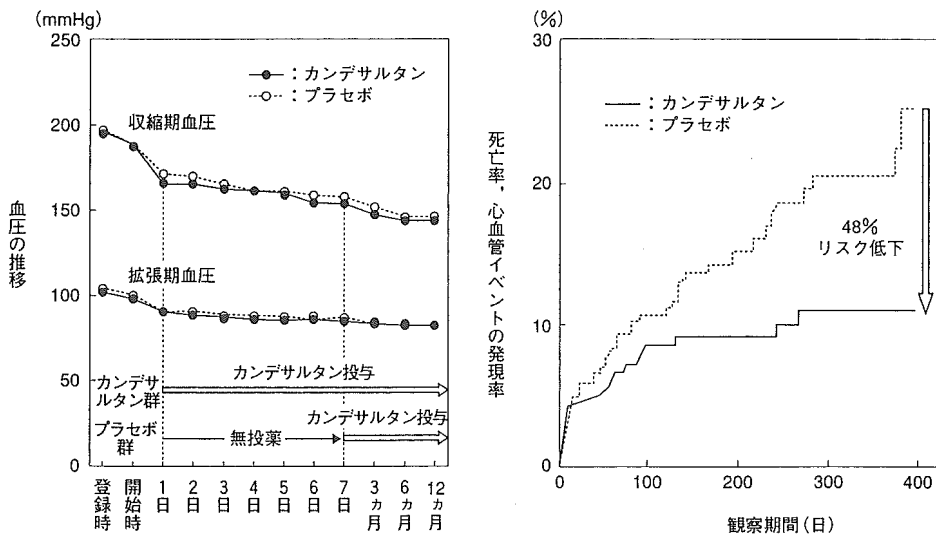


図4. ACCESS試験での心血管事象・死亡の発現率

(文献<sup>14)</sup>より引用改変)

性脳内出血は降圧自体が予防効果に最も重要と考えられる<sup>12)</sup>。ARBは心原性脳塞栓症の主たる原因である心房細動の経時的発症率を抑制できるので、塞栓症のリスクも減ずる可能性がある<sup>6)</sup>。心筋梗塞はカルシウム拮抗薬と同等にARBが特異的に抑制したことから<sup>10)</sup>、アテローム血栓性脳梗塞の基盤である脳主幹動脈の動脈硬化を抑制した可能性はあるし、ラクナ梗塞の原因となる穿通枝のマイクロアテロームに対しては糖尿病がリスクとなりうるの

で、ARB/ACE阻害薬は糖尿病新規発生を抑制することから有利に働く予測される<sup>10)</sup>。しかし、ACCESS、MOSESで確認されている降圧を超えた脳卒中予防効果はどれも2～4年の観察期間で、単純に動脈硬化の進展抑制、心房細動や糖尿病新規発生抑制のためと決め付けられないほうがよさそうである。ARBはどのような経路で産生されたアンジオテンシンIIもAT<sub>1</sub>受容体レベルで選択的に阻害するのみならず、AT<sub>2</sub>受容体が刺激され血圧上昇・臓器障害

を担うAT<sub>1</sub>受容体の拮抗作用、すなわち血管拡張・降圧作用、臓器保護作用が示唆されている。基礎研究で確認されているARBの、アンジオテンシンIIの局所作用(血管の炎症、血管内皮機能障害、アテローム硬化の促進、線維化の促進)の抑制、プラーク安定化、血栓形成傾向の抑制、フィブリン溶解能の改善が脳卒中予防効果に関与すると考えられる<sup>15)16)</sup>。

#### IV. ARBの酸化ストレス軽減による神経細胞保護効果

さらに神経細胞レベルで考察すると、虚血による神経細胞死の病態生理は図5<sup>17)</sup>に示すようにATP枯渇によるNa/Kポンプの停止からの細胞膜の脱分極、グルタミン酸受容体過興奮、細胞内カルシウム濃度上昇、活性酸素毒性、アポトーシス関連遺伝子発現とさまざまな機序により説明されているが<sup>17)18)</sup>、高血圧によりミトコンドリアの電子伝達系で発生する活性酸素増加と細胞膜の過酸化が発生する(図6)<sup>19)</sup>ことをわれわれはすでに見いだしてきたが<sup>19)</sup>、AT<sub>1</sub>受容体を介して細胞レベルで活性酸素産生を亢進させ<sup>20)</sup>、神経

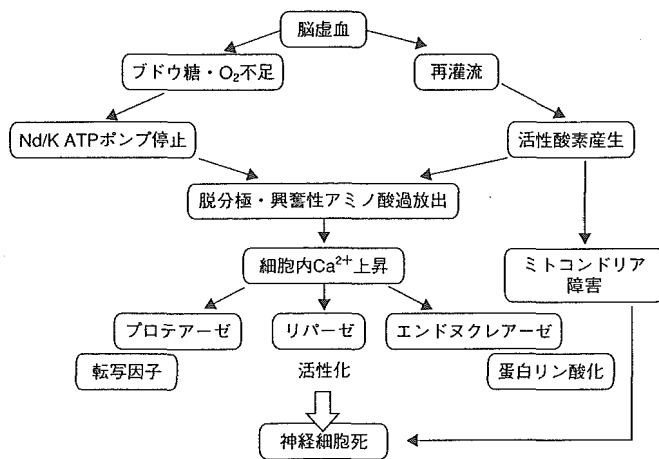


図5. 虚血性神経細胞死の病態生理<sup>17)</sup>

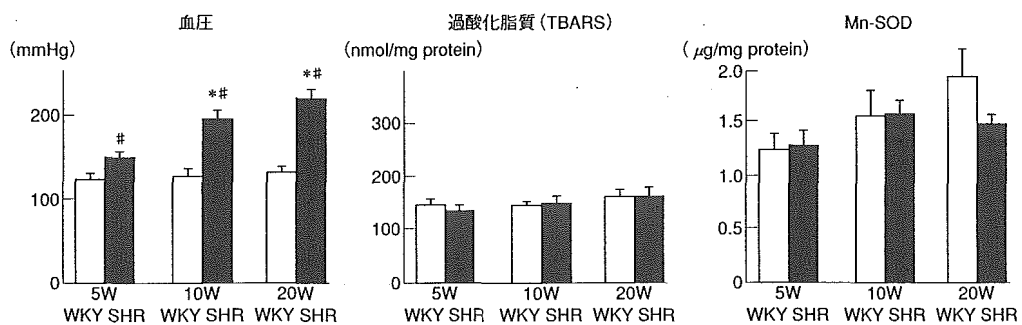


図6. 高血圧と酸化ストレス、防御系蛋白Mn-SODとの関係

# : p<0.01対WKY, \* : p<0.01対5W

(文献<sup>19)</sup>より引用改変)