

細胞死のプロセスの起動の閾値を低下させるが¹⁷⁾¹⁸⁾, ARBはこのプロセスを拮抗し神経保護効果を示しているのではないと思われる。AT₁受容体拮抗による脳梗塞の梗塞巣拡大の抑制²¹⁾, およびAT₂受容体をノックアウトすると梗塞巣の拡大が観察され²²⁾, AT₂受容体が神経幹細胞の分化の促進や認知機能の改善に関与していることが示され(第28回日本高血圧学会 堀内正嗣ら, 旭川, 2005), 基礎研究レベルではARBの降圧効果を超えた神経保護効果の存在は確実と思われる。

おわりに

“高秋馬肥健なり”には“矢を挾^{たばき}みて漢月を射る”と続く。高血圧, 糖尿病, 高脂血症, 心房細動のみならずAT₁受容体活性化と活性酸素産生までもが弓矢となり脳と神経細胞を攻撃するのである。

文 献

- 1) 松本昌泰: 脳血管障害合併高血圧. 医学のあゆみ 214: 375-379, 2005
- 2) 清原 裕: 久山町研究. 医学のあゆみ 214: 299-303, 2005
- 3) Staessen JA, Wang JG, Thijs L: Cardiovascular protection and blood pressure reduction: meta-analysis. Lancet 358: 1305-1315, 2001
- 4) The heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 342: 145-153, 2000
- 5) Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al: The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 21: 875-886, 2003
- 6) Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 359: 995-1003, 2002
- 7) The ALLHAT officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA 288: 2981-2997, 2002
- 8) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. Lancet 362: 1527-1535, 2003
- 9) Staessen JA, Wang JG, Thijs L: Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. J Hypertens 21: 1055-1076, 2003
- 10) Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. Lancet 363: 2022-2031, 2004
- 11) Gueyffier F, Boissel JP, Bouitrie F, et al, for the INDANA (Individual Data Analysis of Antihypertensive intervention trial) Project Collaborators: Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke: gathering the evidence. Stroke 28: 2557-2562, 1997
- 12) PROGRESS Collaborative Group: Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 358: 1033-1041, 2001
- 13) Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al: Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke 36: 1218-1226, 2005
- 14) Schrader J, Luders S, Kulschewski S, et al: The ACCESS study: evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. Stroke 34: 1699-1703, 2003
- 15) Pitt B: ACE inhibitors for patients with vascular disease without left ventricular dysfunction- May they rest in PEACE? N Engl J Med 351: 2115-2117, 2004
- 16) Iadecola C, Gorelick PB: Hypertension, angiotensin, and stroke: beyond blood pressure. Stroke 35: 348-350, 2004
- 17) 大槻俊輔, 松本昌泰: 虚血性神経細胞死の機序. 医学のあゆみ 191: 639-645, 1999
- 18) 松本昌泰: 脳虚血によるアポトーシス. 医学のあゆみ 176: 655-659, 1996
- 19) Ohtsuki T, Matsumoto M, Suzuki K, et al: Mitochondrial lipid peroxidation and superoxide dismutase in rat hypertensive target organs. Am J Physiol 268: H1418-H1421, 1995
- 20) Kim-Mitsuyama S, Yamamoto E, Tanaka T, et al: Critical role of angiotensin II in excess salt-induced brain oxidative stress of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Stroke 36: 1077-1082, 2005
- 21) Nishimura Y, Ito T, Saavedra JM: Angiotensin II AT₁ blockade normalizes cerebrovascular autoregulation and reduces cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats. Stroke 31: 2478-2486, 2000
- 22) Iwai M, Liu HW, Chen R, et al: Possible inhibition of focal cerebral ischemia by angiotensin II Type 2 receptor stimulation. Circulation 116: 843-848, 2004

メタボリックシンドロームと 頸動脈病変

松本昌泰

MATSUMOTO Masayasu

広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科

生活習慣の欧米化により，わが国の脳血管障害の臨床病型構成は大きく変化してきており，高血圧が強く関与する脳出血やラクナ梗塞などの小血管病が減少し，メタボリックシンドロームの関与が大きいアテローム血栓性脳梗塞などの大血管病が増加しつつある．その意味で，メタボリックシンドロームの臨床的指標となる頸動脈超音波エコー法による動脈硬化の評価やスタチンを用いた大規模臨床試験の意義が注目されている．

Key Words

メタボリックシンドローム，アテローム血栓性脳梗塞，大血管病，頸動脈エコー，スタチン

はじめに

生活習慣の欧米化とともに，糖尿病，高脂血症，肥満症などの有病率が増加し，アテローム性動脈硬化の危険因子として，高血圧を含むメタボリックシンドロームが注目を集めている．一方，わが国では従来より心血管イベントに占める脳卒中のウエイトが大きい，動脈硬化危険因子としてのメタボリックシンドロームの増加は脳血管障害の発症率やその臨床病型などにどのような影響を及ぼしつつあるのだろうか．

本稿では，まずはじめに脳血管の解剖学的特徴を紹介し，脳血管障害の臨床病型の変化と動脈硬化病変，なかでも頸動脈病変評価法としての頸動脈エコー法の有用性についてまとめる．また，メタボリックシンドロームの主要な構成要素のひとつである高脂血症やその治療の脳

血管障害の臨床における意義を考察する．

1 脳血管の解剖学的特徴

メタボリックシンドロームの脳血管障害とのかかわりを論ずるうえで，脳血管の構造を認識しておくことが肝要である¹⁾．通常，脳血管は大動脈から総頸動脈，内頸動脈，椎骨動脈などの頭蓋外動脈から前，中，後大脳動脈，脳底動脈などの頭蓋内主幹動脈に至る比較的口径の大きな動脈（大血管：large vessel）と，脳主幹動脈から分枝して脳底部より脳実質内に穿通する深部穿通枝や大脳皮質より深部に達する白質髄質枝などの表在穿通枝からなる小口径動脈（小血管：small vessel）に分けられる．

また，総頸動脈や椎骨動脈が冠動脈同様に栄養血管（vasa vasorum）を有する弾性型動脈であるのに対し，内

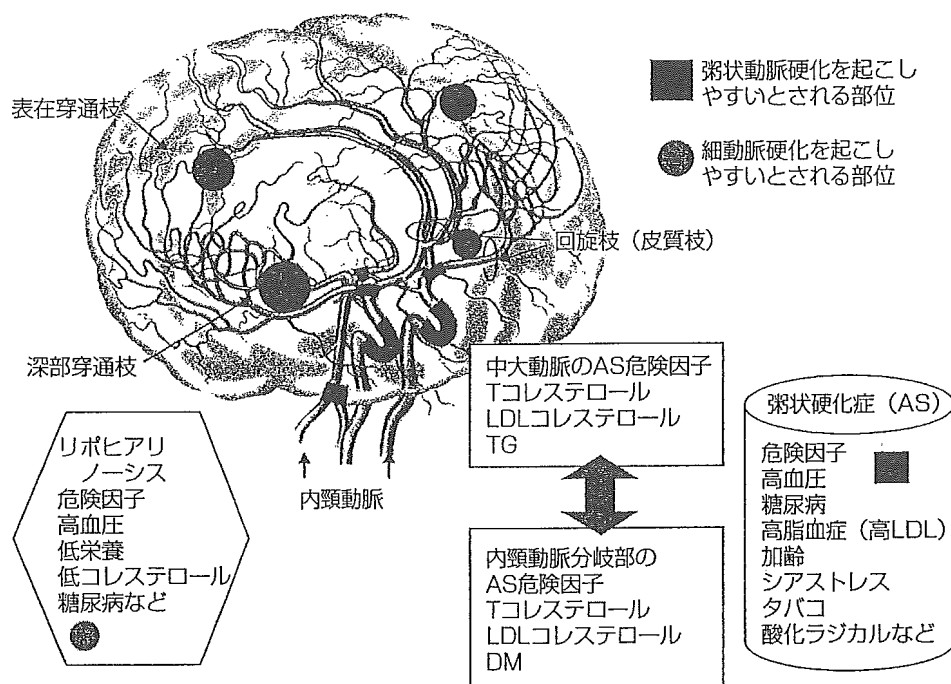


図1 脳血管とアテローム動脈硬化および細動脈硬化
 （桑原敬介ほか，2000¹⁾より改変引用）
 アテローム動脈硬化ならびに細動脈硬化を起こしやすい部位と危険因子

頸動脈、脳底動脈や脳主幹動脈は筋型動脈であり、栄養血管を有さず、中膜筋層は薄く、冠動脈や腎動脈と比較すると、外膜の発達がきわめて悪い。これらの特徴に加えて、頭蓋内血管には血液脳関門（blood-brain barrier：BBB）が一部の特殊な脳領域を除けば、毛細血管に至るまで発達しており、物質の透過を妨げている。

このような、脳血管の解剖学的特徴は栄養血管が炎症の場合となる大動脈炎症候群では脳動脈のうち、総頸動脈や椎骨動脈のみが侵される事実とも一致している。また、高血圧、糖尿病などの血管内皮細胞が傷害される病態がないかぎり、BBBのためにLDLなどの血漿蛋白の血管壁への侵入が起こりにくく、さらに外膜からの炎症細胞の集積や細胞増殖性反応が発生しにくいために、高コレステロール血症などによる頭蓋内脳動脈の粥状硬化の進展が他臓器の動脈にくらべて遅れることになる。したがって、脳血管障害発症の基盤を形成する動脈硬化病変の形成、進展にかかわる危険因子もこのような脳血管の解剖学的特徴を反映して、脳血管のレベルごとに異なることが知られている（図1）¹⁾。通常、高血圧や耐糖能異常を合併するメタボリックシンドロームではBBBが障害されやすく、高脂血症の大血管や小血管への影響が出

やすくなり、アテローム性動脈硬化や細小動脈硬化の進展が促進されるものと想定される。

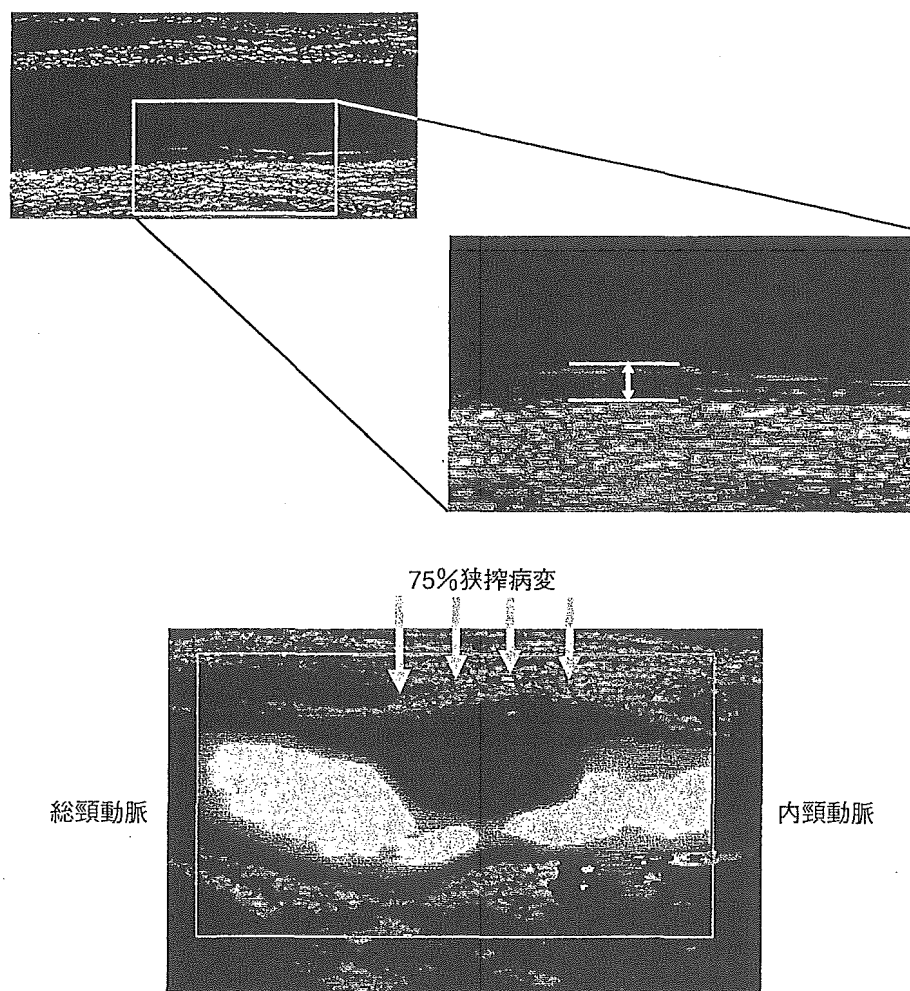
2 脳梗塞臨床病型の変化と頸動脈超音波エコー法

生活習慣の欧米化とともに、糖尿病、高脂血症、肥満症などの有病率が増加し、アテローム性動脈硬化に起因する脳梗塞（主体はアテローム血栓性脳梗塞に代表される大血管病）が増加しつつある。事実、J-MUSIC研究²⁾や脳卒中データバンクなどの報告³⁾でも脳梗塞に占めるアテローム血栓性脳梗塞の割合が危険因子の変化とともに増加していることが示されており、アテローム性動脈硬化の好発部位である頸動脈分岐部領域を頸動脈エコー法などにより評価することは、脳梗塞の臨床病型の診断に有用であるとともに、高血圧、糖尿病、高脂血症などの危険因子が重複することが多い高齢者においてアテローム動脈硬化の進展を推し量るうえできわめて有用な手段となっている⁴⁾。

頸動脈の動脈硬化病変の超音波エコー法による評価では、通常血管の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、その肥厚は年齢⁵⁾、高血圧⁶⁾、糖尿病⁷⁾、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⁴⁾。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⁴⁾。さらに、IMT の肥厚は冠動脈や大動脈、大腿動脈などの他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⁴⁾。事実、欧米で実施された Rotterdam 研究⁸⁾、CHS (Cardiovascular Health Study)⁹⁾などの各種の縦断的大規模臨床疫学的研究⁴⁾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)。

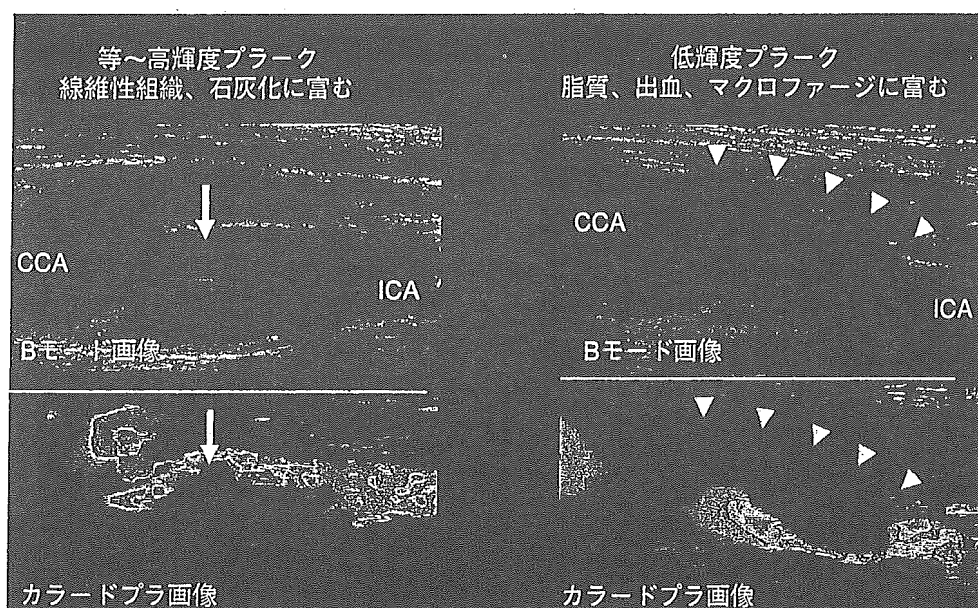
一方、より進行した動脈硬化病変と考えられるプラークについては、広義には IMT の肥厚度の計測に含まれるが、その定義は IMT 肥厚度の人種差や性差のために統一されておらず、研究者によりまちまちの定義がなされていた⁴⁾。筆者らはプラークの臨床的意義に着目し、日本人における病理像との対比により IMT が 1.1 mm を超える局所隆起性病変と定義し、左右頸動脈のプラーク病変厚の総和を求め、Crause ら¹⁰⁾に準じてプラークスコア (PS) として動脈硬化進行度の指標として用いてきた^{11)~13)}。本指標は脳卒中患者や冠動脈疾患を有する患者では高値を示し、縦断的研究 (OSACA 研究) 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¹⁴⁾。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 にくらべ動脈硬化性



図② 頸動脈エコー法による動脈硬化性病変の評価
上：総頸動脈内膜-中膜厚 (intima-media thickness : IMT), 下：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)

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
— Cardiovascular Health Study : independent 24% risk increase/1 SD IMT
・ 脳卒中
— Rotterdam Study : independent 34% risk increase/1 SD IMT
— Cardiovascular 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 0.026/0.1 mm IMT



図③ 頸動脈プラークの超音波輝度

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うえではより優れた指標と考えられる^{15)~17)}。

また、プラークの超音波輝度変化（図③）から脂質に富む病変（いわゆる不安定プラーク）を評価する試みもなされているが、低輝度病変の有無や程度は hs-CRP などの炎症マーカーとの密接な関連も報告されており¹⁸⁾、脳梗塞発症の予知因子（図④）としても今後きわめて重要な指標になるものと思われる⁴⁾¹⁹⁾。

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

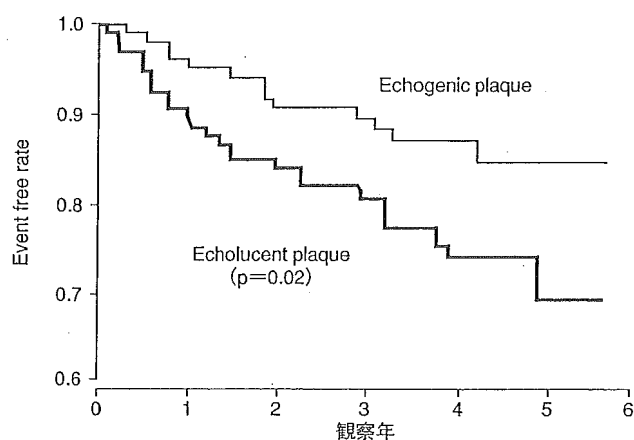
おいても IMT の計測法は不統一であり、IMT を動脈硬化病変の真に有用な臨床的指標として確立するためにも、わが国における超音波エコーによる頸動脈病変評価法のガイドラインを作成することが必須となっていた。その意味でも、日本脳神経超音波学会の頸動脈エコー検査ガイドライン作成委員会（半田伸夫委員長）と動脈硬化性疾患のスクリーニング法に関する研究班（厚生労働省循環器病委託研究班：班長 嶋本 喬）によりガイドライン²⁰⁾がまとめられた意義はきわめて大きい。

3 | メタボリックシンドロームと脳血管障害および頸動脈病変

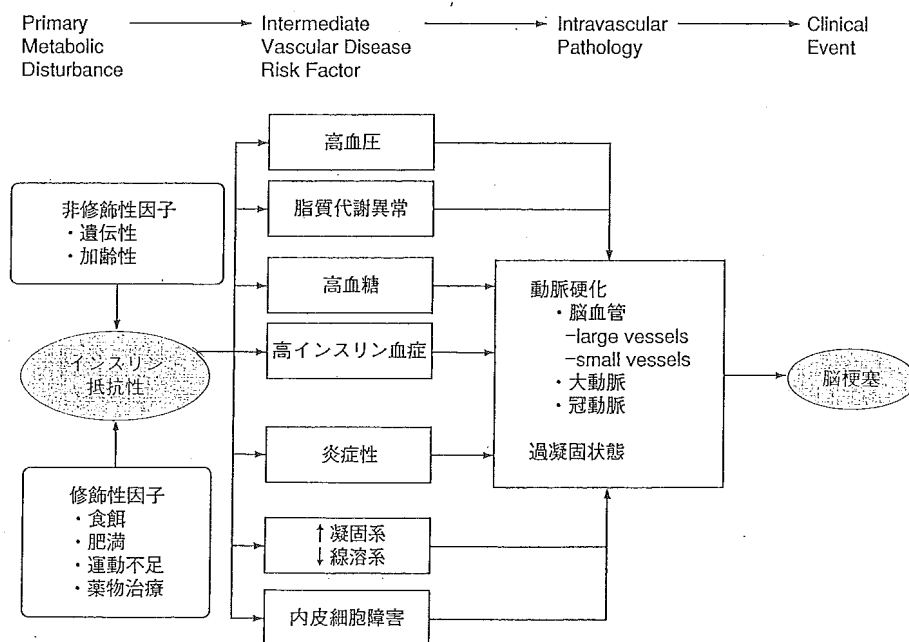
脳血管障害の臨床におけるメタボリックシンドロームの意義を考察するためには、脳血管障害の臨床病型を踏まえた議論が欠かせないが、これまでの臨床研究ではメタボリックシンドロームの脳血管障害との直接的なかわりを検討した研究は限られており、その構成要素である高血圧、糖尿病、高脂血症などについて個別に検討した研究がほとんどである²¹⁾。また、メタボリックシンド

ロームの基礎病態としてインスリン抵抗性が注目されているが(図⑤), IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) 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²²⁾。また、 α -グルコシダーゼ阻害薬などによる食後の過血糖の是正も、心血管イベントや頸動脈病変の進展予防に有効であることが示されている²³⁾。

以下には紙数の制限もあり、本シンドロームの主要な要素であり、脳血管障害との関係が注目されている高脂



図④ 頸動脈プラーク超音波輝度と脳梗塞発症の危険性
(Gronholdt ML *et al*, 2001¹⁹⁾より引用)
低輝度プラークは、狭窄度や他の動脈硬化危険因子とは独立した同側脳梗塞発症の危険因子であることが示された。



図⑤ インスリン抵抗性から脳梗塞発症に至る過程
(北村健ほか, 2004²²⁾より改変引用)

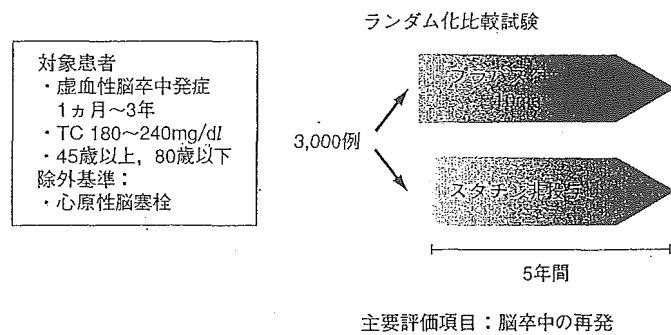


図6 J-STARS の試験デザイン
(J-STARS ホームページ <http://jstars.umin.ne.jp>²⁷⁾より引用)

血症やスタチンの効果についてまとめる。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最も重視されてきている。わが国では虚血性心疾患の発症頻度が欧米にくらべはるかに少ないことが知られているが、高コレステロール血症と虚血性心疾患発症リスクとの関係は欧米でのデータと同様であることが示されている。ところが、高脂血症と脳卒中の関係については最近まで一定の見解が得られていなかった。これには、①高脂血症により動脈硬化の進行する程度は血管により異なる、②脳卒中の臨床病型により高脂血症の危険因子としての意義が異なる、③人種、地域により脳卒中の臨床病型の頻度が異なる、④高脂血症を十分にコントロールできる薬物が不足していた、などの要因がかかわるものと考えられる。つまり、高脂血症は確かに冠動脈や頸動脈のアテローム性動脈硬化の進行を促進するが、通常前者のほうが先行するため、脳梗塞の発症に先立って虚血性心疾患のために死亡・脱落するか、あるいは発症後の強力な治療により高脂血症による脳梗塞の発症が抑えられてきた可能性が考えられている。また、前述のように脳血管障害の臨床病型のなか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、とくにわが国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た。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4S(Scandinavian Simvastatin Survival Study)、LIPID(Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease)、CARE(Cholesterol and Recurrent Events)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²¹⁾²⁴⁾。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(151 mg/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²⁵⁾。また、HPS(Heart Protection Study)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はじめて示され、ASCOT(Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)とともにコレステロールが250 mg/dl以下の低値例でもスタチンに有意な脳卒中発症抑制効果があることが報じられている。しかしながら、これらの大規模介入試験はすべて欧米で実施されたものであり、わが国におけるエビデンスはきわめて限られている^{24)~26)}。そこで筆者らは、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

表② IMT を代用エンドポイントとしたスタチンを用いた各種臨床試験
(Amarenco P *et al*, 2004²⁸⁾より引用)

Trial	Arteries	Regimen Group		Randomized patients (A/C)	Mean age (y)	Male Gender (%)	Baseline mean IMT (mm)	IMT change (%/yr) (A/C)	Baseline mean LDL-C (mg/dL)	LDL-C reduction (%) (A/C)
		Active (A)	Control (C)							
ARBITER	CCA (far wall)	Atorvastatin (80 mg/day)	Pravastatin (40 mg/day)	70/68	60	71	0.62	-5.4/4.1	151	-49/-30
ASAP	CCA (near and for wall)	Atorvastatin (80 mg/day)	Simvastatin (40 mg/day)	160/165	48	39	0.87	-2.4/-1.0	309	-52/-42
LIPID	CCA (far wall)	Pravastatin (40 mg/day)	Placebo + Diet	273/249	61	88	0.80	-0.4/1.5	155	-28/-5
CAUS	CCA (near and for wall)	Pravastatin (40 mg/day)	Placebo	151/154	55	53	0.74	-0.4/1.0	181	-22/3
KAPS	CCA (far wall)	Pravastatin (40 mg/day)	Placebo	224/223	57	100	1.35	0.7/2.1	189	-27/2
REGRESS	CCA (far wall)	Pravastatin (40 mg/day)	Placebo + Diet	131/124	56	100	0.79	-0.9/-2.2	168	-29/-1
PLAC-II	CCA (near and for wall)	Pravastatin (20~40 mg/day)	Placebo + Diet	75/76	63	85	1.01	1.6/3.4	166	-28/1
ACAPS	CCA+CB+ICA (near and for wall)	Lovastatin (20~40 mg/day)	Placebo + Diet	231/230	62	52	1.32	-0.7/0.5	156	-28/0
MARS	CCA (far wall)	Lovastatin (80 mg/day)	Placebo + Diet	99/89	58	92	0.73	-5.0/2.7	157	-45/-3

コレステロール値 180~240 mg/dL, 3000 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, J-STARS (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke) を企画, 推進しており, わが国における質の高いエビデンスの確立を目指している (図③)²⁷⁾.

一方, 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 (表②) も数多く報告されている²⁸⁾. 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わが国では用いられていない大量投与であり, J-STARS でもサブスタディとして IMT の進展に及ぼすスタチンの効果を評価する予定である. なお, この際に頸動脈エコーサブスタディ参加施設における測定条件, 測定方法, 測定精度の標準化を実施しており, 頸動脈エコー技能認定者 (現在 60 施設, 178 名) による測定を必須条件としている. 今後このような認定者の増加により, 頸動脈エコー法を用いた臨床試験の基盤整備が進むものと期待される.

【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) 桑原敬介ほか: 最新・分子動脈硬化化学, メディカルレビュー社, 東京, 2000, pp.115-126
- 2) 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
- 3) 湧川佳幸ほか: 病型別にみた脳梗塞危険因子の年代別・性別頻度. 脳卒中データベース (小林祥泰編), 中山書店, 2003, pp.30-31
- 4) Nagai Y *et al*: The carotid artery as a noninvasive window for cardiovascular risk in apparently healthy individuals. *Ultrasound Med Biol* 28: 1231-1238, 2002
- 5) Howard G *et al*: Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 24: 1297-1304, 1993
- 6) Salonen R *et al*: Carotid atherosclerosis in relation to sys-

- tolic and diastolic blood pressure: Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Ann Med* 23: 23-27, 1991
- 7) Kawamori R *et al*: Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients. Ultrasound high-resolution B-mode imaging on carotid arteries. *Diabetes Care* 15: 1290-1294, 1992
 - 8) Bots ML *et al*: Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 96: 1432-1437, 1997
 - 9) O'Leary D *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* 340: 14-22, 1999
 - 10) Crouse JR *et al*: Evaluation of a scoring system for extracranial carotid atherosclerosis extent with B-mode ultrasound. *Stroke* 17: 270-275, 1986
 - 11) Handa N *et al*: Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 21: 1567-1572, 1990
 - 12) Hougaku H *et al*: Asymptomatic carotid lesions and silent cerebral infarction. *Stroke* 25: 566-570, 1994
 - 13) Moriawaki H *et al*: Functional and anatomic evaluation of carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15: 2234-2240, 1995
 - 14) Handa N *et al*: Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. Results of the Osaka follow-up study for ultrasonographic assessment of carotid atherosclerosis (the OSACA study). *Stroke* 26: 1781-1786, 1995
 - 15) Nagai Y *et al*: Significance of earlier carotid atherosclerosis for stroke subtypes. *Stroke* 32: 1780-1785, 2001
 - 16) Hashimoto H *et al*: C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 104: 63-67, 2001
 - 17) Nagai Y *et al*: Carotid artery intima-media thickness and plaque score for the risk assessment of stroke subtypes. *Ultrasound Med Biol* 28: 1239-1243, 2002
 - 18) Yamagami H *et al*: Higher levels of interleukin-6 are associated with lower echogenicity of carotid artery plaques. *Stroke* 35: 677-681, 2004
 - 19) Gronholdt ML *et al*: Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation* 104: 68-73, 2001
 - 20) 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* 15: 20-33, 2002
 - 21) 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* 13: 511-516, 2002
 - 22) 北村健ほか: 糖尿病における脳血管障害の病態と特徴. *最新医学* 59: 59-65, 2004
 - 23) Hanefeld M *et al*: Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke* 35: 1073-1078, 2004
 - 24) 郡山達男ほか: 高脂血症治療と脳梗塞再発. *現代医療* 35: 533-540, 2003
 - 25) 山下拓史ほか: 脳とスタチン. *脳と循環* 9: 223-228, 2004
 - 26) Cheung BM *et al*: Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 57: 640-651, 2004
 - 27) J-STARS ホームページ <http://jstars.umin.ne.jp/>
 - 28) Amarenco P *et al*: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 35: 2902-2909, 2004

まつもと・まさやす

松本昌泰 広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科教授

1952 年, 徳島県生まれ。

1976 年, 大阪大学医学部卒業。1984~1986 年, 米国 Mayo Clinic 神経内科学教室留学。1997 年, 大阪大学講師。1999 年, 大阪大学大学院助教授。2002 年より現職。専門は, 脳卒中, 脳循環代謝学, 神経内科, 老年病科。研究テーマは, 脳血管障害の病態究明と新たな診断・治療法の確立。趣味は, 読書。

難病医療専門委員会

(平成 16 年度)

難病医療専門委員会調査研究報告書

広島県地域保健対策協議会難病医療専門委員会

委員長 松本 昌泰

解析担当者 片山 禎夫・丸山 博文

I. 活動の概要

難病医療専門委員会では、かかりつけ医と難病専門医及び行政との連携を図り、難病患者の健康を維持し機能予後の延長を図ることを目的としている。本委員会で県内各医療施設を対象としたアンケートを行い、専門的支援と公的支援の希望が高いことが判明し、昨年度の報告書では難病対策センターでの難病支援が必要となるであろう、と報告した¹⁾。そこで本年度は難病医療のネットワークシステムの構築のため、難病対策センターを活用することとした。

II. 難病対策センター

1. センターの体制

本委員会の委員長である松本昌泰がセンター長に就任し、事務局長として広島大学病院脳神経内科医師 1 名が兼任し、相談専門員 1 名、事務員 1 名で構成されている。専用電話 (082-252-3777) を開設し、広島県の委託事業として平成 16 年度に広島大学病院内に発足した。名称は難病対策センター (Center for Intractable Disease Control) とし、略称を CIDC とした。

2. 難病相談

平成 16 年度は電話での相談が 1,061 件、来所での相談が 173 件で、月平均 100 件程度であった。相談者の内訳は、本人・家族・保健所等関係機関がそれぞれ約 1/4 を占めた。疾患や症状に関する相談が最多で、患者会や窓口・専門病院や専門医の問い合わせがそれに続いた。年齢別では 65 歳以上が約 2 割と最多であったが、19 歳未満も 1 割を占めていた。

3. 難病啓発事業

年 2 回、講演会形式の従事者研修会を主催した。内容は在宅気管切開・呼吸器管理、難病地域医療体制の現状と未来、難病対策センターの課題についてとりあげた。国立病院機構原病の協力も得て、保健所保健師の病院実習を 1 回行った。各種研修会の後援や、

CIDC 事務局長による各地の講演会を行った。

4. 広報

県内・県外の保健・医療・福祉関係者および患者会へ、行政主催・患者会主催行事予定や研修会の案内、貸出ビデオ内容紹介をニュースとして 11 回メール配信した。

5. 今後の予定

患者・家族会への支援をさらに充実させることが望まれている。在宅医療をサポートする一環として在宅呼吸器装着患者に対する災害時対応システムを各方面のボランティアで構築しつつあるが、実際に運用できるように活動を続ける。平成 17 年度からは広島県・広島市の委託事業として小児難病相談室 (専用電話: 082-256-5558) も併設され、小児難病に対する専門的な相談・助言・支援や研修会開催を行う。平成 17 年 4 月から個人情報保護法案が施行されることとあいまって、相談によって得られた情報はより厳重に管理する必要がある。

III. 今後の課題

難病対策センターの開設により、相談実績は 2.6 倍と大幅に増加し、医療に密着した相談体制のニーズが大きくなった。これまでは広島市付近の活動が中心であったが、広島県東部での活動を積極的に行う必要がある。現状では難病医療のネットワーク構築は未だ不十分であると言わざるを得ない。難病患者の入院可能な病院が十分に確保できておらず、かつ県内の医療圏によってかなり実情に差が認められる。今後は各病院の地域連携室と協力し、引き続き難病情報を提供し、かつ多角的に難病医療体制を整備する必要があると考えられる。

文 献

- 1) 松本昌泰, 片山禎夫ら: 平成 15 年度難病医療専門委員会調査研究報告書. 広島医学 57: 986-993, 2004.

広島県地域保健対策協議会難病医療専門委員会

委員長	松本 昌泰	広島大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学教授
委員	荒木 武尚	広島赤十字・原爆病院神経内科部長
	有田 健一	広島県医師会常任理事
	片山 禎夫	広島大学病院第三内科助手
	田妻 進	広島大学病院総合診療部部長・教授（消化器学）
	田中 義人	広島大学大学院保健学研究科看護開発科学講座発達期健康学教授
	新田 修三	広島県福祉保健部保健医療総室保健対策室主査
	畠山 恵太	広島市社会局保健部保健医療課主事
	藤村 欣吾	広島大学大学院医歯薬学総合研究科病態薬物治療学教授
	前田 裕行	県立広島病院呼吸器内科
	松浦 秀夫	済生会呉病院院長
	山田 淳夫	国立病院機構呉医療センター神経内科医長
	吉村 理	広島市身体障害者更生相談所長
	頼岡 徳在	広島大学大学院医歯薬学総合研究科腎臓病学助教授

合併症を伴う高齢者高血圧の治療方針と留意点 —臓器保護作用と降圧薬の選択の実際—

1) 脳血管障害と高血圧

大槻 俊輔* 松本 昌泰*

KEY WORD

脳卒中急性期
脳卒中慢性期
確実な降圧
降圧を超えた効果
QOL の考慮

POINT

- 高齢者に多い脳卒中を予防するには、24 時間にわたる確実な降圧療法が最優先される。
- 降圧自体が脳卒中の危険率を低減するが、降圧薬には降圧を超えた効果の可能性もある。
- 危険因子を層別化し各症例に適切な evidence-based tailor-made の降圧療法を提供する。

0387-1088/05/¥500/論文/JCLS

はじめに

脳卒中救急搬送症例のほとんどが 60 歳以上の高齢者であり、その約 60% 以上に高血圧を合併している。高血圧は脳卒中の危険因子の中で最も重要な因子であり、わが国においては心筋梗塞等心血管事故の 3~4 倍以上の発症頻度を有する脳卒中である。今回、脳卒中予防を考慮して降圧療法を行うこと、また脳保護作用を有する降圧薬を選択することは可能か考察するとともに、既に脳卒中を発症した高齢者高血圧に対する治療方針とその留意点についても概説したい。

脳梗塞急性期

脳卒中発症急性期には、脳内出血・梗塞の病型にかかわらずストレスによる交感神経系の亢進や、頭蓋内圧亢進により血圧が高値を示すことが多い。しかし脳梗塞においては、収縮期血圧 220 mmHg 以上、拡張期血圧 120 mmHg 以上でない限り、あるいは平均血圧 130 mmHg 以上の高度の高血圧を示さない限り、積極的な降圧を行うべきではないとガイドライン(表 1)に記されている^{1,2)}。脳血管閉塞による脳梗塞急性期には、脳灌流圧が変化しても脳血流を一定に維持する自動調節能が障害されており、梗塞完成部位の周辺に残存するペナンプラ(血流の回復により機能回復が期待できる可逆的領域)の血流が、降圧により直線的に低下するためである²⁾。頭蓋内主幹動脈狭窄や閉塞による脳梗塞症例における生体防御系としての反応性高血

*おおつき としほ、まつもと まさやす：広島大学大学院
医歯薬学総合研究科脳神経内科学

表1 脳血管障害を合併する高血圧の治療： 高血圧治療ガイドライン JSH2004¹⁾

超急性期 (発症 3～24 時間以内)
血栓溶解療法症例では 180/105 mmHg 未満
急性期 (発症 1～2 週間以内)
降圧治療対象
・拡張期 140 mmHg 以上持続
・220/120 mmHg 以上
・または平均血圧 130 mmHg 以上
降圧目標
・脳梗塞 前値の 85～90%
・脳出血 前値の 80%
慢性期 (発症 1 カ月以上)
150/95 mmHg 未満
140/90 mmHg 未満
Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、降圧利尿薬、ARB
(緩徐な降圧、臨床病型や脳循環不全症状に留意)

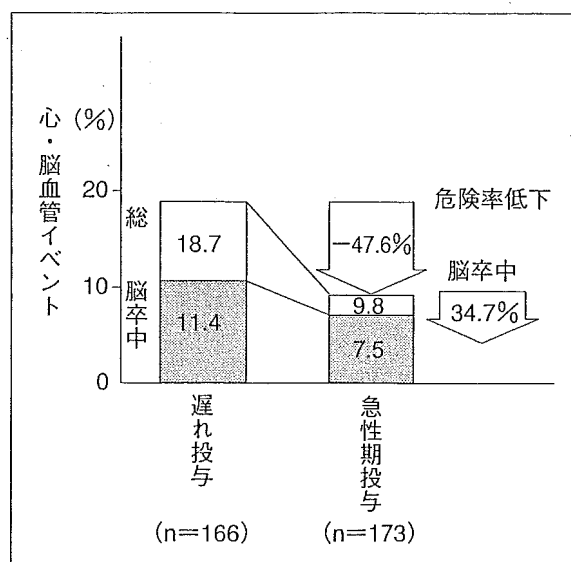


図1 ACCESS 研究⁴⁾

圧に対し、原因疾患である大動脈解離や急性心筋梗塞に対して Ca 拮抗薬により急激な降圧を行わざるを得なかった症例では、症状の悪化と梗塞巣の拡大が観察された。この経験則は、脳梗塞急性期症例に対し Ca 拮抗薬ニモジピン静脈投与による急激な降圧と症状悪化症例が関連することを、Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial (INWEST) 試験が証明した³⁾。

しかし、Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivor (ACCESS) 研究では、平均 68 歳の高齢者脳梗塞急性期第 1 病日から内頸動脈や頭蓋内血管の閉塞や有意狭窄がない症例に限って、血圧が 200/110 mmHg 以上のとき ARB であるカルデサルタンを 4 mg 投与し、症状悪化や再発率の上昇は認められなかったこと、1 週間遅れで同薬を開始した対照群と比較し、1 年間の観察期間中の心血管イベントの発症および死亡の危険率が、Odds 比 0.475 (95%CI 0.252～0.895) と軽減することを示した (図 1)⁴⁾。また、両群とも慢性期はカンデサルタンは 4～16 mg を 140/90 mmHg を目標として同様に処方調整したが、脳卒中発症はおくれ治療群の年間 11.4 % から早期治療群では 7.5 % と減じる傾向を示した。本研究では、カンデサルタン群が急性期 1 週間は降圧薬を処方しない対照群と比較し、第 6～7 病日以外は降圧差を認めなかったので、

急性期脳梗塞全例に降圧を行っても安全であることを示したわけではない。本研究は、対象がラクナ梗塞や心原性脳塞栓症早期再灌流症例で、脳血管に高度狭窄や閉塞のあるアテローム血栓性脳梗塞や閉塞が残存する心原性脳塞栓症は除外されているので、降圧による局所脳血流の低下が軽微な症例のみ選択していると考えべきである。さらに ACCESS では、発症 3 カ月から 1 年間の観察期間にわたり両群間の血圧値に差がなかったにもかかわらず、3 カ月以降の心血管イベントが遅れ投与群の方が多かったことから (図 1)、ARB の降圧効果や期間以外の効果が脳梗塞急性期投与により得られた (the sooner, the better) と言及していいだろう。わずか 1 週間早く降圧治療することは、ARB には血圧が上昇した脳梗塞急性期の 1 週間に発生した心臓血管に対する血行力学的負荷・悪影響を軽減しただけではなく、さらに脳梗塞急性期の AT₁ 受容体拮抗による神経保護・修復作用が効した可能性も予想される。

また、発症 3 時間以内の超急性期脳梗塞で、本年 10 月に適応認可された tissue Plasminogen Activator (tPA) の投与が適応となる症例においては、血圧が 180/105 mmHg を超える条件では、梗塞巣が出血性変化を起こす危険な“発症 24 時間以内”においては重篤な出血性変化・血腫

形成を防ぐべく、経静脈降圧薬を開始すべきであると脳卒中治療ガイドラインに記されている^{1,2)}。神経学的所見を15分から60分間隔で観察し、症状進行がないのを確認しつつ、170~180/95~105 mmHg程度になるように投与量を微調節することが望ましい。この目標数値の科学的根拠は低く、出血症例の血圧値からの後向き観察によるものである。また、使用薬剤は静注薬であれば、脳浮腫の増悪に注意を払いつつ、塩酸ジルチアゼム、ニトログリセリン、ニカルジピンを選択、脳浮腫治療薬であるグリセロールを併用され、水および塩負荷時にはループ利尿薬フロセミドの静注も追加可能である¹⁾。ニトログリセリンテープなど皮膚からの吸収製剤や、経口可能状態であれば比較的效果が早く得られるカプトプリルやメトプロロールを追加することも可能である。

脳内出血急性期

脳出血急性期において、どの程度の降圧を行えばいいのか、血腫の拡大を予防することに結びつくかについては後向き研究結果によるしかない。Tamuraらは、経過中の収縮期血圧の最大値が血腫拡大(体積比1.4倍)に関与し(Odds比1.04 mmHg高値:95%CI 1.01~1.07)、収縮期血圧を160 mmHg未満に維持した場合、血腫拡大を来す頻度は160 mmHgを超えた群36%に比較し9%と、危険率が75%減少したと報告した⁵⁾。急性期に症状が増悪することは血腫拡大や脳室穿破に関連するが、最大収縮期血圧値が独立して相関していた(odds比1.17/10 mmHg:95%CI 1.02~1.32)⁶⁾。さらに高血圧性脳内出血においては発症24時間、特に6時間以内の血腫の拡大が大多数であり、発症3時間以内の来院、来院時収縮期血圧200 mmHg以上と糖尿病の合併、特に脳梗塞の既往、肝機能障害、血小板減少症(100,000/mm³以下)、および抗血小板療法中(Odds比7.7倍)が血腫拡大の因子となり得るので^{7,8)}、現場では危険因子を有する症例では、発症3時間以内の来院症例は24時間にわたり厳重な降圧治療を行うべ

きと考える。

高血圧性脳内出血急性期の降圧目標についてであるが、十分な科学的根拠はないがJSH2004では『脳卒中治療ガイドライン2004』を引用し、収縮期180 mmHg以上、拡張期105 mmHg以上、または平均血圧130 mmHg以上のいずれかが20分以上持続すれば、治療開始すべきとなっている^{1,2)}。降圧目標は前値の80%、130~150/70~90 mmHgになるように、静脈投与薬剤(ニカルジピン、ジルチアゼム、ニトログリセリン)が指示される。これらは止血が完了していない症例や頭蓋内圧の亢進の症例では禁忌とされているが、血腫拡大や脳浮腫進展の危険に細心の注意を払って処方しているのが現状である。血管拡張作用のため脳浮腫が進行したり、脳浮腫治療薬・高浸透圧利尿薬グリセリンを併用すると、頭蓋内圧低下に伴い、いったん止血していた破裂血管が拡張、再出血・血腫拡大を来すこともあり得る。血腫拡大が止まった発症1~3日後には、経口薬剤(Ca拮抗薬、ARB、ACE阻害薬、降圧利尿薬、 β 遮断薬)を併用し、速やかに静脈投与薬を減量中止している。

脳卒中慢性期

脳卒中1カ月以降においては脳出血では急性期で処方された内服降圧療法を継続、拡張期血圧を85 mmHg以下にすべきである^{1,2)}。脳梗塞で治療域の高血圧が持続すれば、150/95 mmHg未満を一次目標として2~3カ月以上をかけて緩徐に降圧する。頭蓋内主幹動脈に閉塞性病変を認め、SPECTなどで広範囲な低灌流を認め、血管予備能が低下している症例では、さらに緩徐に降圧すべきである。慢性期の脳卒中二次予防には140/90 mmHg以下を目標とする(表1)。この際、選択降圧薬としては今回のJSH2004では、従来の長時間作用型Ca拮抗薬、ACE阻害薬と少量の降圧利尿薬に加え、ARBが推奨されている¹⁾。そして、高齢者では臓器血流、予備能が低下しており、過度の降圧にならないよう1/2量から開始する緩徐な導入を心

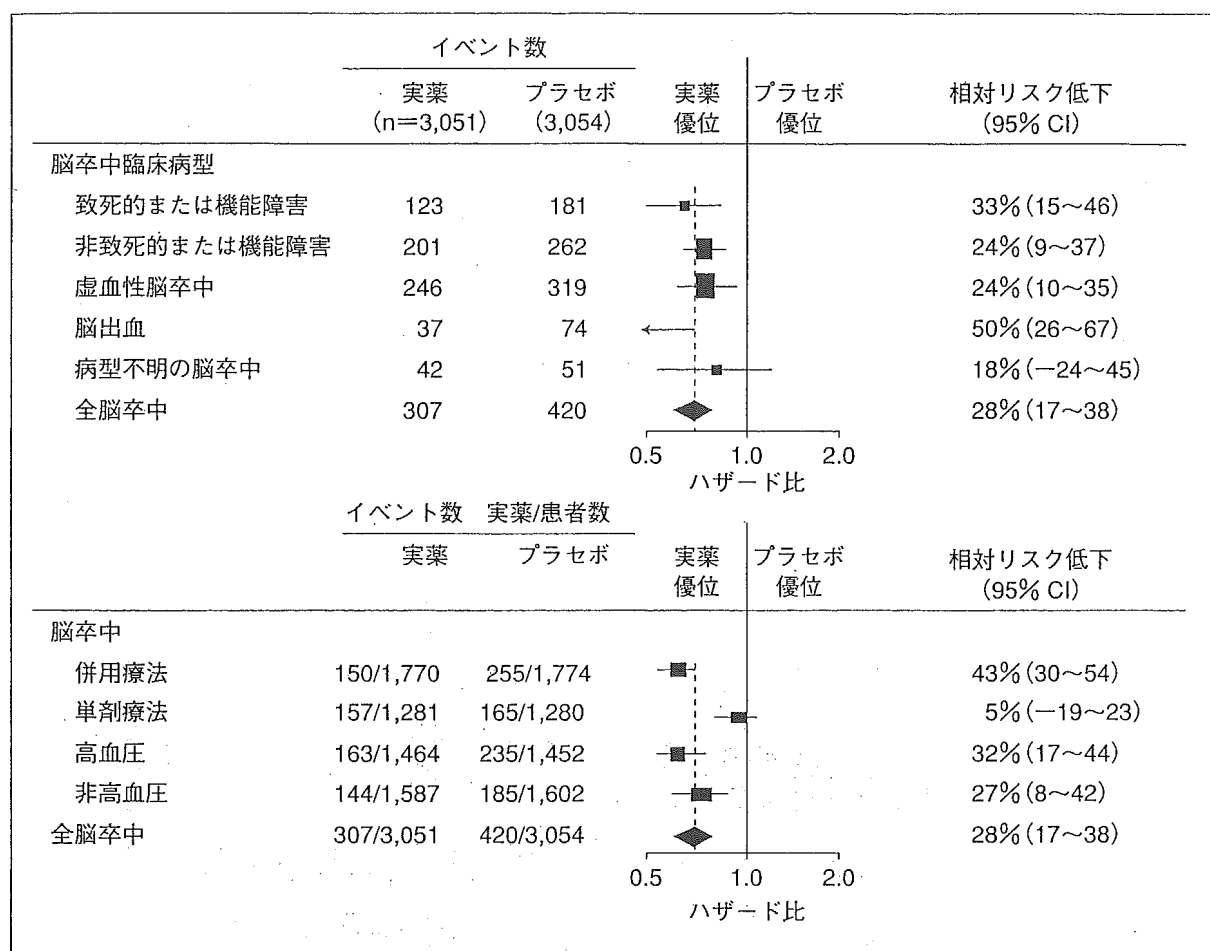


図2 PROGRESS 研究¹⁰⁾

かけ、降圧は24時間にわたり厳格に行うべきである¹⁾。

日本人高齢者では減少傾向であるが依然脳出血の頻度は少なくなく、ワルファリン服用中の脳出血の頻度が高まるため、抗凝固療法の強度をPT-INR値2.0~3.0を1.6~2.6に減弱維持すべきである²⁾。さらに、ひとたび脳内出血を発症すると巨大血腫や混合型血腫となり、致命的であるから、高齢者こそアスピリンなど抗血小板療法中と同様、JSH2004の指示よりもさらに低い目標を設定し降圧した方がいいと思われる。

脳卒中再発予防には降圧療法が重要であるが⁹⁾、ACE阻害薬が有効であるか否かを検討した研究としては、脳卒中既往患者6,150名(うちアジア人39%、平均年齢64歳)を対象として、ACE阻害薬ペリンドプリルまたは偽薬の効果を多施設ランダム化前向きに比較した

Perindopril protection against recurrent stroke study (PROGRESS)の結果は、脳卒中医に対して非常にインパクトが強い報告となった¹⁰⁾。ACE阻害薬単独療法では血圧は4.9/2.8 mmHg、降圧利尿薬インダパミド併用で12.3/5.0 mmHg低下し、平均9.0/4.0 mmHgの血圧群間差がついた。脳卒中の再発の相対危険率低下は、ペリンドプリル投与により脳梗塞が24% (95% CI 10~35%)、脳出血50% (同26~67%)、合計28% (同17~38%)であった。ACE阻害薬単独療法では、5% (同-19~23%)低下、併用療法で43% (同30~54%)低下であった。また高血圧症例では、降圧が9.5/3.9 mmHg得られ、危険率は32% (同17~44%)低下であったが、非高血圧症例でも降圧は8.8/4.2 mmHg認め、脳卒中再発は27% (同8~42%)低下していた(図2)¹⁰⁾。

脳梗塞一次予防に関しても、70~89歳(平均

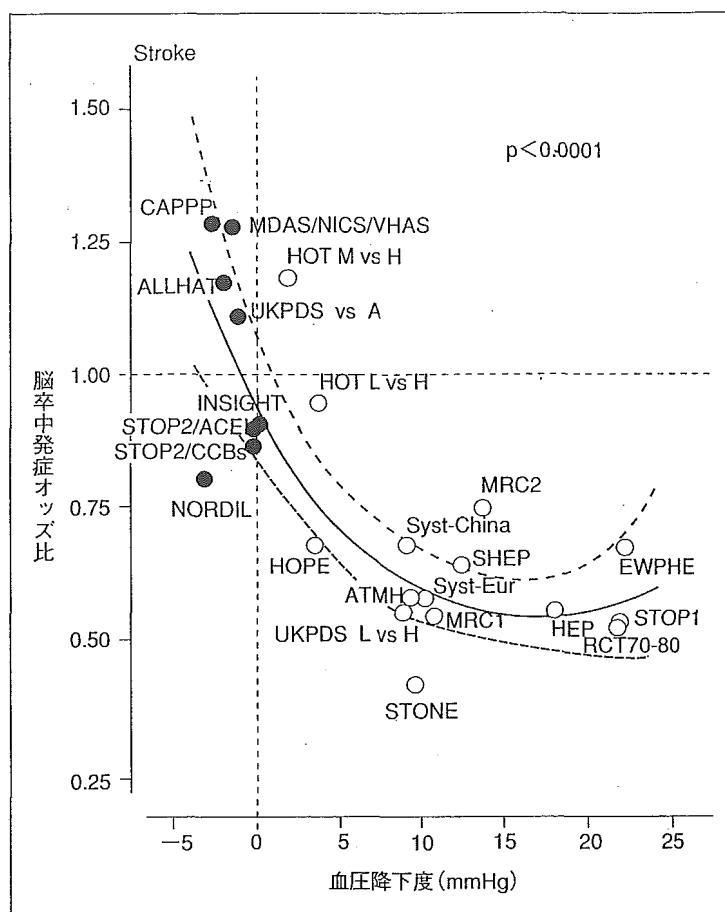


図3 降圧度と脳卒中発症危険率低下との関係¹³⁾

76.4 歳)の認知機能障害のない高齢高血圧症例でカンデサルタンを投与し3.7 年観察した Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)試験では、偽薬群より血圧が3.2/1.6 mmHg 低く経過したが、脳卒中の年間発症率は1.03%から0.74%に減少し、リスク軽減率が27.8%(95%CI 1.3~47.2%)となった¹¹⁾。また、Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)研究では、ACE 阻害薬ラミプリルを投与した群は平均3/1 mmHg 低下、脳卒中も4.9%から3.4%と32%も危険率が低下した¹²⁾。ACE 阻害薬やARB には、神経保護効果・脳卒中予防効果があるのではないかと考えられた。

しかしながら、高血圧性脳内出血やラクナ梗塞のみならず、すべての脳卒中は高血圧が最大の危険因子であり、PROGRESS/SCOPE/HOPE 試験の結果である脳卒中の予防は、降圧薬のクラスの違いよりも“降圧度に比例する(the lower,

the better)”とStaessen(図3)や、Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC)などのメタ解析は提唱報告し、同時に旧来の β 遮断薬や降圧利尿薬に比べ、新しいCa拮抗薬やACE阻害薬の優位性は著明ではないと解説している¹³⁻¹⁵⁾。

しかし、降圧を超えた脳保護効果(Neuroprotective Effect Beyond Blood Pressure Lowering)はないと断言してもいいのであろうか。Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study(LIFE)研究では、平均67歳の左室肥大を伴う本態性高血圧症例に対し、ARBロサルタン群が β 遮断薬アテノロール群に比し血圧がわずかに1.1/-0.2 mmHgの差をもって降圧の優位性を認めたが、それ以上に脳卒中は年間発症率1.45%から1.08%と、odds比0.75(95%CI 0.63~0.89)と著明に抑制した¹⁶⁾。

二次予防であるMorbidity and mortality after

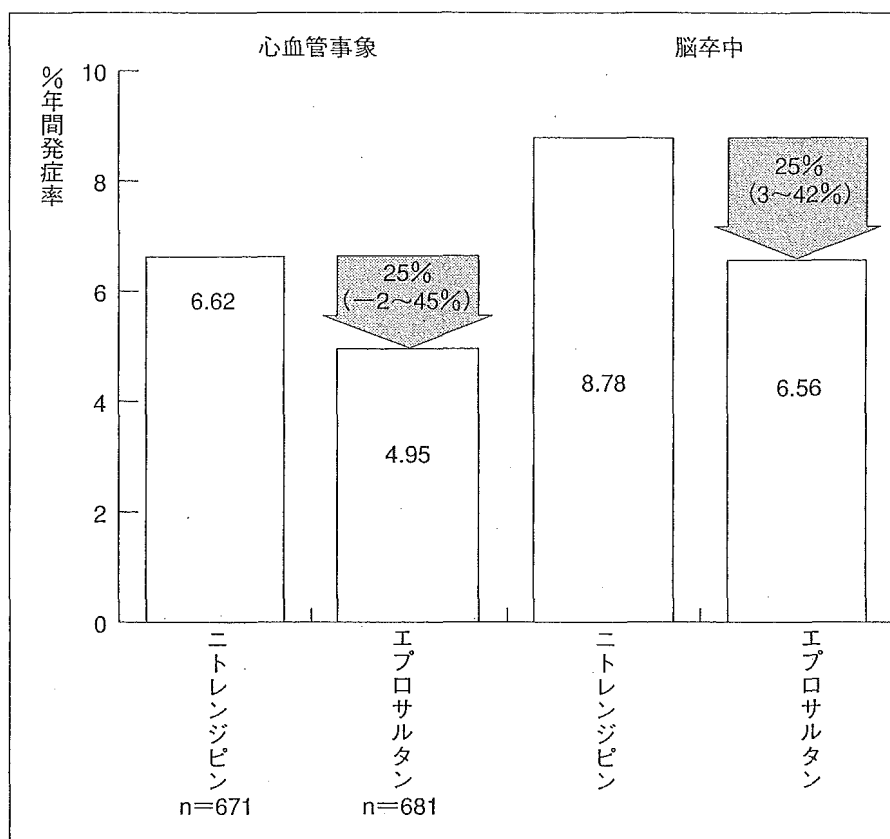


図4 MOSES 研究¹⁷⁾

stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention (MOSES)研究では、脳卒中から2年以内の慢性期症例(平均年齢68歳)にARB エプロサルタンとCa拮抗薬ニトレンジピンとのPROBE試験となったが、降圧の程度は各群137.5/80.8 mmHg, 136.0/80.2 mmHgとARBが1.5/0.6 mmHg高く、140/90 mmHg以下に達成した割合は75.5%, 77.7%とARBが2.2ポイント高かった¹⁷⁾。しかし2.5年間の追跡調査では、ARBの脳卒中再発予防効果(Odds比0.75(95%CI 0.58~0.97))はCa拮抗薬に比し有意に優れていた(図4)¹⁷⁾。LIFE試験の結果を合わせ、例外的な“降圧を超えた脳保護効果”が一部のARBに存在すると考えていいのではないと思われる。

また、リスクの少ない高血圧患者(うち65歳以上の高齢者は63%)を対象として、併用療法同士の対決となったAnglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA)研究によると、amlodipine/

perindopril 群が対照である旧来治療atenolol/thiazide 群と比較し、脳卒中再発を4.5年間で23%抑制し、経時的には1年以上の投与で統計学的有意性を示した¹⁸⁾。血圧の低下の差は、観察期間5.5年の全体を平均して2.7/1.9 mmHgあったが、メタ解析によると11~14%の発症率軽減しか予測されない上に、収縮期血圧で補正した解析でも相対的危険率が17%減少している事象からも、降圧を超えた効果が実地臨床では通常であるクラスの異なる併用療法においても観察された^{18,19)}。Ca拮抗薬のレニン・アンジオテンシン系の活性化をACE阻害薬がカバーして、確実な降圧効果とpleiotropic効果が十分発揮されたためかもしれない。

むろん、β遮断薬と利尿薬は脳卒中に対する予防効果は降圧自体のため偽薬よりは優れているが(相対的危険率低下19%(95%CI 7~29%)、ほかのクラスの薬に対して脳卒中の危険率増加の可能性を示唆するメタ解析20もあり、実に16%(95%CI 4~30%)も対照群と比較して脳

卒中を増加させるので、この観点からは ASCOT 研究をはじめ対照群に注意を払って判断すべきであろう²⁰⁾。

降圧薬の選択

心原性脳塞栓においては、その原因により、心房細動、弁膜症、心筋梗塞に対して有利になるように降圧を十分進めるとともに、頭蓋内血管は再灌流していることを MRA で確認してから、心保護も考えた降圧を行う。狭心症・心筋梗塞合併症例では、Ca 拮抗薬や β 遮断薬を、一過性または発作性心房細動における ARB や β 遮断薬を、心不全が合併する症例では ARB/ACE 阻害薬やアルドステロン拮抗薬、利尿薬に少量の β 遮断薬が投与される¹⁾。

外来血圧が良好にもかかわらず臓器障害が目立つ症例では、早朝高血圧や逆白衣高血圧を疑い家庭血圧の測定が励行される。すなわち、早朝高血圧には non-dipper や riser, morning surge が含まれ、早朝の血圧上昇による高血圧性脳内出血をしばしば経験する。早朝高血圧が存在すれば、24 時間平均血圧に差がなくとも有意に脳卒中の発症率が高く²¹⁾、無症候性脳梗塞や頸部超音波検査による内膜中膜厚で示される無症候性の脳血管障害が進展しやすい²²⁾。交感神経系の抑制作用のある α 遮断薬や、 $\alpha \cdot \beta$ 遮断薬であるカルベジロールが高齢者高血圧(平均 74 歳)のサロゲートエンドポイントになり得る頸動脈の内膜中膜複合体厚の退縮を来し²²⁾、長時間作用型 Ca 拮抗薬や ARB とともに早朝高血圧を管理しやすいと思われる¹⁾。 β 遮断薬は、脳卒中の抑制効果が乏しいというメタ解析が示されたが、カルベジロールは ACE 阻害薬・ARB 併用下で抗酸化作用や血管拡張作用を発揮し、しかもインスリン感受性を改善させ、糖脂質代謝を改善させるので、糖尿病合併脳卒中既往症例であっても、虚血性心疾患、拡張型心筋症、頻拍性心疾患、甲状腺機能亢進症などに適応されるのではないだろうか^{1, 23)}。

糖尿病合併脳卒中では、インスリンや経口血糖降下薬による血糖の管理自体は脳卒中の危険

率を軽減しないが²⁴⁾、降圧療法は著明な効果を示し²⁵⁾、糖尿病腎症やインスリン抵抗性に対する有用性を考慮して 130/80 mmHg 以下を目標に、ACE 阻害薬や ARB, Ca 拮抗薬を軸に処方される¹⁾。インスリン抵抗性改善薬による血糖管理が初めて脳卒中発症率を低下させる傾向を示したことから²⁶⁾、インスリン抵抗性を悪化させない降圧薬として、追加されるのは α 遮断薬やカルベジロールも今後検討されるべきと思われる²³⁾。

また PROGRESS サブ解析では、アジア人におけるペリンドプリル処方群では肺炎の発症リスクが 47% (95%CI 14~67%) 減じることが示され²⁷⁾、脳卒中慢性期で軽度の嚥下障害を有する症例や既に誤嚥性肺炎の既往がある症例では、一部の ACE 阻害薬が血清 substance P を増加させ、必要なときに咳・嚥下反射が生じるようになるイミダプリルを含めてその有用性が報告されており²⁸⁾、ほかのクラスでは観察されない誤嚥性肺炎、あるいは睡眠時の不顕性肺炎予防という降圧以外の利点も期待できる。

また、ALLHAT 研究における降圧利尿薬クロルタリドン²⁹⁾、特に PROGRESS 試験で用いられた、価格が安く代謝障害が強くない降圧利尿薬インダパミド¹⁰⁾の有用性は捨てがたい。少量投与常用量の 1/2 から 1/4、ACE 阻害薬や ARB との併用では従来心配されていた代謝異常の程度も軽微であり、高齢者女性に多い骨粗鬆症に対しての利点も有し、懸念される脱水による脳梗塞再発はほとんど実地臨床では経験しない。しかし、うつ血性心不全に対して大量のループ利尿薬による急激な脱水が、脳梗塞の発症機序になり得る可能性は否定できないので、注意を喚起すべきと思われる。また、脳血管閉塞や狭窄による血行力学的脳梗塞や TIA においては、短時間作用型で強力な降圧効果のある薬剤や起立性低血圧を誘発しやすい薬剤は脳虚血症状の誘発の可能性がある、避けるべきであることはいうまでもない。起立性低血圧の頻度が多く、ALLHAT でも成績が不良であった α 遮断薬²⁹⁾は、高血圧ガイドラインにおいても脳卒中予防のためには記載はされていないが、前

立腺肥大や神経因性膀胱合併高血圧、早朝高血圧症例に併用薬剤としての適応が検討され得る。

ACE 阻害薬や ARB 処方中に出現する二次無効ともいえるべき状況が時に観察されるが、原因はアルドステロン・エスケープ現象が一部の症例では関与しており、アルドステロンの心血管障害作用が近年指摘されている³⁰⁾。高齢者収縮期高血圧(平均 67 歳)に対しても認容性の高いエプレレノンの降圧降下の確実性から³¹⁾、アルドステロン拮抗薬の脳卒中予防効果の検討も今後期待される。

高血圧治療ガイドラインは、脳卒中をはじめ心血管有害事象を予防すべく、可能であれば 24 時間携帯血圧計による評価により 24 時間にわたり確実な降圧を推奨している¹⁾。また、単剤同士の降圧薬の比較試験が行われているが、副作用が出やすい単剤大量療法よりも、現場では併用療法による降圧が主体になっていることから、併用療法群同士の比較試験が今後期待される¹⁸⁾。症例ごとにリスクの層別化を行い、最もコンプライアンスがよく、降圧も確実で、価格が安く、併用療法を基本として、降圧以外の利点と降圧を超えた脳卒中抑制効果を期待したエビデンスのある薬剤を選択するのが現在のトレンドである¹⁾。

まとめ

脳卒中二次予防を考慮した降圧療法は、降圧することから始まり、副作用や Quality of Life (QOL) を考慮しつつ、 β 遮断薬と降圧利尿薬、Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、ARB へと変遷し、旧来薬の見直しを行いつつ、再び 24 時間にわたる確実な降圧という基本理念に戻る。「之を東隅に失いて桑榆に収むと謂うべし」(朝には負けたけれども、夕方には取り戻した)と旧来薬は思っているのであろうか。それとも、「狡兎死して走狗烹られ、飛鳥尽きて良弓蔵れ、敵国破れて謀臣亡ぶ」(副作用がはっきりしておりコンプライアンスや QOL 不良な薬剤が多い時代には重宝された薬の時代は終わり、多くのエビデンスをもった強力かつ降圧を超えた脳保

護効果のある降圧薬時代である)と、後発のレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系抑制新薬は思っているのであろうか。

文 献

- 1) 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. p35-38, ライフサイエンス出版, 東京 2004.
- 2) 脳卒中合同ガイドライン委員会：脳卒中治療ガイドライン 2004, 2004. 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, 2004.
- 3) Ahmed N et al : Effect of Intravenous Nimodipine on Blood Pressure and Outcome After Acute Stroke. Stroke 31 : 1250-1255, 2000.
- 4) Schrader J et al : The ACCESS study : evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. Stroke 34 : 1699-1703, 2003.
- 5) Ohwaki K et al : Blood pressure management in acute intracranial hemorrhage. Relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. Stroke 35 : 1364-1367, 2004.
- 6) Leira R et al : Early neurological deterioration in intracerebral hemorrhage. Neurology 63 : 461-467, 2004.
- 7) Kazui S et al : Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. Stroke 28 : 2370-2375, 1997.
- 8) Toyoda K et al : Antiplatelet therapy contributes to acute deterioration of intracerebral hemorrhage. Neurology 65 : 1000-1004, 2005.
- 9) Gueyffier F et al, for the INDANA (INDividual Data ANALysis of Antihypertensive intervention trial) Project Collaborators : Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke : gathering the evidence. Stroke 28 : 2557-2562, 1997.
- 10) PROGRESS collaborative group : Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6150 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. Lancet 358 : 1033-1041, 2001.
- 11) Lithell H et al : The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE) : principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 21 : 875-886, 2003.
- 12) The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators : Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. New Engl

- J Med 342 : 145-153, 2000.
- 13) Staessen JA et al : Cardiovascular protection and blood pressure reduction : meta-analysis. *Lancet* 358 : 1305-1315, 2001.
 - 14) Staessen JA et al : Cardiovascular prevention and blood pressure reduction : a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 21 : 1055-1076, 2003.
 - 15) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration : Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events : results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 362 : 1527-1535, 2003.
 - 16) Dahlöf B et al : Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomized trial against atenolol. *Lancet* 359 : 995-1003, 2002.
 - 17) Schrader J et al : Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention : principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 36 : 1218-1226, 2005.
 - 18) Dahlöf B et al : Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) : a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 366 : 895-906, 2005.
 - 19) Poulter NR et al : Role of blood pressure and other variable in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 366 : 907-913, 2005.
 - 20) Lindholm LH et al : Should β blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? Meta-analysis. *Lancet* 366 : 1545-1553, 2005.
 - 21) Kario K et al : Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study. *Circulation* 107 : 1401-1406, 2003.
 - 22) Marfella R et al : Regression of carotid atherosclerosis by control of morning blood pressure peak in newly diagnosed hypertensive patients. *Am J Hypertens* 18 : 308-318, 2005.
 - 23) Bakris GL et al : Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension : a randomized controlled trial. *JAMA* 292 : 2227-2236, 2004.
 - 24) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352 : 837-853, 1998.
 - 25) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in type 2 diabetes : UKPDS 38. *Brit Med J* 317 : 703-713, 1998.
 - 26) Dormandy J et al : Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomized controlled trial. *Lancet* 366 : 1279-1289, 2005.
 - 27) Ohkubo T et al : Effects of an Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor-based Regimen on Pneumonia Risk. *Am J Resp Crit Care Med* 169 : 1041-1045, 2004.
 - 28) Arai T et al : ACE inhibitors and protection against pneumonia in elderly patients with stroke. *Neurology* 64 : 573-574, 2005.
 - 29) The ALLHAT officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group : Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic : The Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 288 : 2981-2997, 2002.
 - 30) Brown NJ : Eplerenone. Cardiovascular protection. *Circulation* 107 : 2512-2518, 2003.
 - 31) White WB et al : Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 41 : 1021-1026, 2003.

(執筆者連絡先) 大概俊輔 〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3 広島大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学