

神経・筋疾患

森野豊之 松本昌泰*

要旨

- 神経疾患に関する研究は、ここ数年でも飛躍的に進歩しており、病態の解明だけでなく生活習慣や発症要因についての理解も深まっており、発症再発予防についての知見も集積されてきている。
- 本稿では、アルコールが脳血管障害や認知障害に及ぼす影響や肥満などの生活習慣に関する新しい報告に加えて、脳卒中の新たな治療法、パーキンソン病の治療に伴って生じる注意すべき副作用の報告などを中心に紹介する。
- 今後、神経疾患の病態がより詳細にわたって検討されるようになり、発症機序や病状に即した治療が行われるようになるとともに、発症予防に主眼をおいた研究も盛んになっていくものと思われる。

はじめに

近年の医学の進歩の中でも神経・筋疾患の治療については目を見張るものがある。従来、十分コントロールできなかった疾患に対する治療法や対症療法が開発されているばかりでなく、生活習慣や発症要因への理解が深まることによって発症再発予防についての知見も集積されつつある。

とくに脳血管障害やアルツハイマー病 (Alzheimer disease : AD)、パーキンソン病といった変性疾患についての論文は数多く執筆されており、本邦でもさかんに研究が行われている分野である。

本稿ではこれらの領域を中心に、過去1年間に発表された神経内科領域の論文の中から主として欧米のもので重要と思われる報告をピックアップし詳細について述べるとともに、今後の治療法の

発展についても論ずる。

脳血管障害

1. 危険因子

脳血管障害の危険因子については、これまでにもさまざまな要因が報告されており、生活習慣との関係で高血圧症、糖尿病、高脂血症をはじめとして、飲酒、喫煙なども重要な因子であることが知られている。中等度の飲酒は、一貫して虚血性心疾患のリスク低下と関連づけられているが、脳血管障害との関連はこれまで明確ではなかった。

心疾患と癌に罹患していない医療専門職の男性 38,156 人 (40~75 歳) を対象に行った研究では、自己申告によるアルコール消費量と虚血性脳血管障害のリスクに関するプロスペクティブな検討結果が報告され注目されている¹⁾。14 年間の観察期間のうちに、412 人が虚血性脳血管障害を発症し、多変量解析によってアルコール消費量が増加するにつれて脳血管障害のリスクが増加するこ

* H. Morino (医長) : 土谷総合病院神経内科 (☎730-8655 広島県広島市中区中島町 3-30) ; M. Matsumoto (教授) : 広島大学脳神経内科学。

Table 1. ABCD スコア

ポイント	0	1	2
Age(年齢)	60 歳未満	60 歳以上	
Blood pressure at presentation (受診時の血圧)	収縮期 ≤ 140 mmHg かつ 拡張期 ≤ 90 mmHg	収縮期 > 140 mmHg または 拡張期 > 90 mmHg	
Clinical features(臨床像)	異常なし	筋力低下を伴わない言語障害	片側性の筋力低下
Duration of symptoms (症状の持続期間)	10 分未満	10~59 分間	60 分以上

とが明らかになった。また、アルコールの種類に関する検討では、赤ワインのみが有意に脳血管障害のリスクに関連し、消費量が増加するに従ってリスクは用量依存性に減少した。これらのことから、一部を除いて中等度の飲酒が脳血管障害のリスクを明確に減少させるものではなく、大量の飲酒がリスクを増加させる可能性があることが示唆された。

一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA) や軽症脳卒中発作を生じた患者の長期予後に関するデータは非常に限られているが、TIA または軽度脳卒中発作後の aspirin による抗血小板療法の 10 年間にわたるフォローアップデータを収集した研究では²⁾、10 年間の死亡リスクは 42.7% にものぼり、調整後のハザード比では 65 歳以上の年齢が 3.33、糖尿病が 2.10 と高くなっていた。重症血管イベントと脳血管障害の年間再発率は最初の 3 年間は低下していったが、その後経時的に増加していった。このことは、脳血管障害の原因となるプラークが初期治療によって改善に向かうために初期のリスクは減少するものの、継続的なリスクファクターへの曝露、プラーク負荷の上昇、加齢などによって再度リスクが高まることを示している。TIA や軽症の脳血管障害に対しても有用性が証明された予防的治療を行うことが必要であるばかりでなく、加齢に伴ってリスクが増加することを念頭に置き、長期にわたるコントロールが必要である。

2. 評価

脳血管障害を発症した場合、初期の評価が重要になるが、これに関する論文を 2 つ紹介する。一

つめは TIA 後に生じる早期脳卒中の予測に関する報告³⁾で、ABCD スコア (Table 1) を用いることで TIA 発症後 7 日間に脳卒中を発症するリスクが評価できる。具体的には ABCD スコアが 4 未満、4, 5, 6 の患者はそれぞれ 0%, 2%, 16%, 36% の脳卒中リスクを有しており、TIA クリニックで紹介された患者 206 人のコホート調査では、いずれも ABCD スコアが 4 以上の患者が 14 名、再診前 (中央値, 9 日) に脳卒中を発症したとされている。もう一つの論文は、急性期の脳卒中における MRI の有用性を示すもので⁴⁾、とくに MRI の普及した本邦においては虚血性脳血管障害の際に MRI を施行することはすでにルーチンとなっているが、諸外国においては状況が異なっており CT のみによって初期診断がなされていることも多い。また、出血性病変についても MRI のほうが診断的に優れていると報告されている。これらの知見は、少なくとも gradient recalled echo を含んだ MRI を撮像できる施設では脳卒中が疑われる患者に対して初期診断に MRI を用いるようになる端緒になるかもしれない。

3. 治療

また、治療については、血栓溶解療法に超音波照射を加えた方法が試みられ⁵⁾、有用性が報告されている。具体的には中大脳動脈閉塞症患者 126 人を対象として、静脈内に tissue plasminogen activator (t-PA) を注入する直前から経頭蓋的に 2 時間連続で超音波を照射することによって、プラセボに比べて動脈の再開通率が有意に優れており (49% 対 30%)、3 ヶ月の時点での神経障害も有意に改善させた。ただし、対象患者数が少ないこと

と、臨床的な改善率が劇的でないことが問題であり、今後さらに大規模な検討が期待される。

脳底動脈閉塞症に対する経静脈的血栓溶解療法の有用性を検討した研究も報告されている⁶⁾。一般的な抗凝固療法や alteplase 投与のプロトコルに準じて、発症からの平均時間が急性発症のもので9時間、緩徐進行性のものでは18時間で alteplase を投与したところ、52%で再開通が確認され、2.8年の長期フォローアップでも46%が死亡したものの、30%は予後良好であった。脳底動脈閉塞症は60~70%という高い死亡率であることを考えると、経静脈的血栓溶解療法は考慮に値する治療といえる。

脳内出血に対する保存的治療としては組換え型第Ⅶ因子(rFⅦa)を用いた研究⁷⁾が行われ、出血量の増加を有意に抑制したと報告されている。この研究の対象は、発症後3時間以内の特発性脳内出血患者399名で、診断1時間以内にrFⅦa(用量:40, 80, 160 μg/kg)またはプラセボを単回投与し、24時間後の出血量と90日後の予後を比較している。結果としては、24時間後の出血増加率は有意に抑制され、長期予後は有意に改善していたが、適応基準と費用の問題が重要であると思われる。

再発・発症予防については、塞栓予防のデバイスを用いることによって、頸動脈ステントが頸動脈内膜剥離術と同等ないしは優れているという研究⁸⁾もみられる。

以上のように脳血管障害に関する報告は、病型に応じたきめ細かな臨床データが蓄積されてきており、今後も発症機序を考慮した予防・治療法が確立されていくものと思われる。

痴呆性疾患○

痴呆性疾患に関しては、初期の認知症の診断および進行予防や、donepezil hydrochloride をはじめとした治療に関する研究が多くなされている。

1. 生活習慣

生活習慣では、アルコール消費量と認知症について検討した研究が報告されている。アルコール

の過量摂取によって認知症が助長されることはこれまでも知られているが、適度な飲酒によって認知能力の低下リスクは軽減するかもしれない^{9,10)}。これらの論文では、少量の飲酒によって認知障害の可能性が軽減したとしているが、決して認知能力の低下を防ぐためにアルコール摂取が勧められるものではない。

また、肥満との関連では中年の肥満は認知障害のリスクを増すことが報告された¹¹⁾。この研究では、10,276人の中年男女を対象としたコホート調査で正常体重の人と比べて、肥満の人では認知障害のリスクが74%も高いことが示された。しかし、認知障害の初期にはむしろ体重が特別な誘因なく減少するとする研究もある¹²⁾。日系米国人男性1,890人を対象とした32年間のコホート調査では、最終的に認知障害と診断された男性は、最後の6年間ではその他の男性よりも有意に体重が減少していた。

食生活との関連では、カレーのスパイスであるターメリックの活性成分であるクルクミンが、強力な抗炎症作用と抗酸化性を有することが注目されており、*in vitro* でアミロイドβ蛋白質(Aβ)の凝集を阻害することが示されていた。その結果を踏まえて、Aβを過剰産生するトランスジェニックマウスに、クルクミンを静脈内注射すると血液脳関門を通過して脳内のAβプラークに付着し、それらのプラークを部分的に溶解させた¹³⁾。さらにクルクミンはプラークが形成する割合を減少させた。行動学的な評価は行われていないため、治療したマウスの認知機能が改善したかどうかは不明であるが、認知症の発症予防ならびに治療に関わる重要な知見である。

主観的な記憶障害が意味するものについての検討も行われ、認知症の症状のない高齢者1,883人を対象としたプロスペクティブ研究¹⁴⁾では、ベースラインで記憶低下の自覚があった人では15%が認知症を発症し、自覚のなかった人では6%のみであった。結果をみれば記憶力の低下を自覚する高齢者は、その数年後に認知症を発症するリス

クが増大することを示しているが、絶対的リスク増加はかなり小さく、記憶力低下を自覚する人の85%は認知症を発症しなかった。

2. 治療

治療に関しては、A β をターゲットとした治療がいくつか試みられている。一つはA β と細胞内のシャペロンを結合する分子で、この分子とA β を培養したニューロンに添加すると、A β 単独によって生じる毒性が消失した¹⁵⁾。もう一つはコレステロール合成阻害薬を用いる方法で、ヒトA β を過剰発現するトランスジェニックマウスにこの阻害薬を投与することにより、2ヵ月間でアミロイド斑の蓄積とA β のレベルが99%も減少し、行動学的にも空間学習能がわずかながら改善した¹⁶⁾。

軽度の認知障害患者に対する治療としては、donepezil hydrochloride^{17,18)}やビタミンE¹⁹⁾の効果が検討された。結果としては、短期間であればdonepezil hydrochlorideはADへの進行を若干遅らせることができたが、明らかな有効性は示されなかった。ビタミンEについては、どの時点においてもADへの進行に影響を及ぼさなかった。スタチンが認知症のリスクを減少するという横断的研究やケースコントロール研究が存在するが、これらの関係を検討するにはプロスペクティブ研究のほうが適しており、高齢者4,000人と2,000人を対象としたフォローアップ研究が行われた^{20,21)}。これらの研究によると、スタチンの投与期間、投与量によらず認知症またはADの発症との関連性は認められなかった。

今後も早期の認知障害の診断と進行予防、発症後の機能回復などに関する研究が進展していくものと期待される。

パーキンソン病○

パーキンソン病の治療に関しては、現在もL-dopaを主体とした治療が行われているが、かねてよりL-dopaがパーキンソン病の進行に影響を及ぼすかどうかについて議論がある。これを明らか

にするため、L-dopaの用量によって分けた4群を40週にわたってフォローした研究が行われた²²⁾。

臨床症状をUnified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)で評価し、機能的神経画像検査にてドパミントランスポーターの減少を測定した。結果としては、試験薬の中止から2週間後のUPDRSはL-dopaの用量に依存して改善していたが、L-dopa投与患者のほうがプラセボ投与患者よりもドパミントランスポーターの減少が大きかったという相反するものであった。本研究ではほかのパーキンソン病治療薬の影響を考慮していないため、実際の臨床に際してはポストシナプスの障害を考慮しながらL-dopaを用いる必要があると思われる。

ドパミンアゴニストを用いる際に注意する問題点として、最近注目されているのが突発性睡眠である。パーキンソン病患者929人を対象とした研究では、突然のコントロールできない眠気を自覚した患者はL-dopaのみの患者で13%、アゴニストのみの患者で22%、L-dopaとアゴニストの併用患者で28%に認められた²³⁾。多変量解析の結果でも、アゴニストを服用している患者はL-dopaのみを服用した患者と比較して2倍の高率で突然のコントロールできない眠気を自覚し、用量依存性も認められた。

もう一つ注目されている病態は、pergolideを服用した際に心臓弁膜症が生じるというものである。96人のパーキンソン病患者を対象にして行われた検討では、pergolideを服用していない患者ではまったく認めなかった心臓弁膜症が、pergolideの高用量群では42%、低用量群では29%に認められた²⁴⁾。また、症例数は少ないものの、弁膜症を生じた患者6人がpergolideの服薬を中止したところ、6ヵ月後の再検査で弁膜の硬化が軽快していたとも記載されている。ほかのアゴニストの危険性は不明であり、臨床的にも心不全にまで進行する症例はなかったものの、臨床的に留意すべき副作用であると思われる。

薬物療法以外では、神経再生治療の臨床応用が検討されているほか、機能的治療として大脳皮質への電気刺激療法が有効であるとする報告もみられた²⁵⁾。この研究はサルで行われたものであるが、硬膜外電極により高周波・低電圧の刺激を運動皮質に加えることによって、刺激の直後から大脳基底核のニューロン発火率が正常化し、数分後には動作緩慢が劇的に改善したとされる。また、PETによる検討も行われており、その結果、補足運動野での代謝活性が上昇していることが示された。現在すでに有用性が指摘されている深部刺激に比べて劇的に安全性が高く、ヒトでの臨床効果や対象患者の選択などの問題が改善されれば臨床応用される可能性がある。

パーキンソン病については病態の解明が進むばかりでなく、治療の選択肢がより広がるような研究が行われていくと思われる。

そ の 他

上記以外にも、多方面にわたって新たな知見が集積されているが、ここでは、てんかんおよび結核性髄膜炎についての研究を紹介する。

1. てんかん

てんかんは、初回の強直性間代性痙攣発作のあとに2回目のてんかん発作を起こすリスクは50%といわれているが、再発リスクはてんかん発作が加わるごとに増加する。早期の薬物治療によって長期的な寛解率が高まるかを検討した研究では、早期治療群では治療延期群に比べて即時に寛解する可能性が高かったものの、3年後の比較では有意差がなかったとしている²⁶⁾。

2. 結核性髄膜炎

結核性髄膜炎は約半数の患者が死亡するか、永続的な神経障害を残す。小児においてはステロイドが予後を改善することが知られているが、成人についての明らかな検討はなかった。

545人の結核性髄膜炎患者を対象とした研究²⁷⁾では、予後不良群(死亡または重篤な神経機能障害)の割合は変化しなかったものの、ステロイドは

死亡率を有意に低下させたとしている。また、抗結核薬によって生じる劇症肝炎などの重篤な副作用を軽減する効果も認められた。

おわりに

神経疾患の病態理解は飛躍的に進んでおり、それに伴って実際の臨床でも治療の選択肢が広がりつつある。今後はこれまで治療困難だった疾患に対する治療が開発されていくばかりでなく、脳血管障害のように病態に応じた治療法が細かく検討されていくようになることが予想される。また、発症予防という観点からもさかんに研究が行われており、危険因子をコントロールすることによって、より適切な生活習慣を提案できるようになるのではないかとと思われる。

文 献

- 1) Mukamal KJ et al : Alcohol and risk for ischemic stroke in men : the role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med* 142 : 11, 2005
- 2) Van Wijk I et al : Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke : a cohort study. *Lancet* 365 : 2098, 2005
- 3) Rothwell PM et al : A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet* 366 : 29, 2005
- 4) Kidwell CS et al : Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 292 : 1823, 2004
- 5) Alexandrov AV et al : Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 351 : 2170, 2004
- 6) Lindsberg PJ et al : Long-term outcome after intravenous thrombolysis of basilar artery occlusion. *JAMA* 292 : 1862, 2004
- 7) Mayer SA et al : Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 352 : 777, 2005
- 8) Yadav JS et al : Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 351 : 1493, 2004
- 9) Stampfer MJ et al : Effects of moderate alcohol consumption on cognitive function in women. *N Engl J Med* 352 : 245, 2005
- 10) Anttila T et al : Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia

- in old age : a prospective population based study. *BMJ* 329 : 539, 2004
- 11) Whitmer RA et al : Obesity in middle age and future risk of dementia : a 27 year longitudinal population based study. *BMJ* 330 : 1360, 2005
 - 12) Stewart R et al : A 32-year prospective study of change in body weight and incident dementia : The Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Neurol* 62 : 55, 2005
 - 13) Yang F et al : Curcumin inhibits formation of amyloid s oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. *J Biol Chem* 280 : 5892, 2005
 - 14) Wang L et al : Subjective memory deterioration and future dementia in people aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc* 52 : 2045, 2004
 - 15) Gestwicki JE et al : Harnessing chaperones to generate small-molecule inhibitors of amyloid s aggregation. *Science* 306 : 865, 2004
 - 16) Hutter-Paier B et al : The ACAT inhibitor CP-113,818 markedly reduces amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuron* 44 : 227, 2004
 - 17) Petersen RC et al : Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 352 : 2379, 2005
 - 18) Salloway S et al : Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment : a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 63 : 651, 2004
 - 19) Blacker D : Mild cognitive impairment : no benefit from vitamin E, little from donepezil. *N Engl J Med* 352 : 2439, 2005
 - 20) Zandi PP et al : Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease? : The Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry* 62 : 217, 2005
 - 21) Li G et al : Statin therapy and risk of dementia in the elderly : a community-based prospective cohort study. *Neurology* 63 : 1624, 2004
 - 22) The Parkinson Study Group : Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 351 : 2498, 2004
 - 23) Avorn J et al : Sudden uncontrollable somnolence and medication use in Parkinson disease. *Arch Neurol* 62 : 1242, 2005
 - 24) Van Camp G et al : Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 363(9416) : 1179, 2004
 - 25) Drouot X et al : Functional recovery in a primate model of Parkinson's disease following motor cortex stimulation. *Neuron* 44 : 769, 2004
 - 26) Marson A et al : Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures : a randomised controlled trial. *Lancet* 365 : 2007, 2005
 - 27) Thwaites GE et al : Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 351 : 1741, 2004

15. 経過観察 vs. CLIP vs. COIL の三つ巴の選択が EBM で解決可能か、治療法選択の合理的な最終決定方法はどのようにすべきか

松本 昌泰

広島大学大学院病態探究医科学 脳神経内科

はじめに

未破裂脳動脈瘤を有する患者に対してどのように対処すべきかについては、脳ドックなどの普及により発見される機会の多い本邦においてきわめて重い課題である。EBM (evidence-based medicine) とは「入手可能な範囲で最も信頼できる根拠を把握したうえで、個々の患者に特有の臨床状況と患者の価値観を考慮した医療を行うための一連の行動指針」である。したがって、三つ巴の選択に際してもその実践には、1) 未破裂脳動脈瘤の自然経過に関する詳細な情報、2) くも膜下出血が発症した場合の治療と予後の現状、3) 未破裂動脈瘤に関する治療法を選択肢の提示と個々の治療法の現状と当該医療機関における成績の提示がなされたうえで、なおかつ患者に特有の臨床状況と患者の価値観を考慮した対応が欠かせない。なかでも、患者にとって最も大きな選択は CLIP や COIL などの侵襲的治療を選択するか経過観察にとどめるかの選択である。その意味で 2003 年の ISUIA の報告¹⁾ や ISAT の position statement²⁾ の意義はきわめて大きいものといえる。また、本邦で「脳卒中治療ガイドライン 2004」³⁾ がまとめられ発表されたこともきわめて重要である。

著者は本講演において、内科の立場から現時点で EBM の視点から三つ巴の選択を考える場合に考慮すべき諸点を整理して報告した。

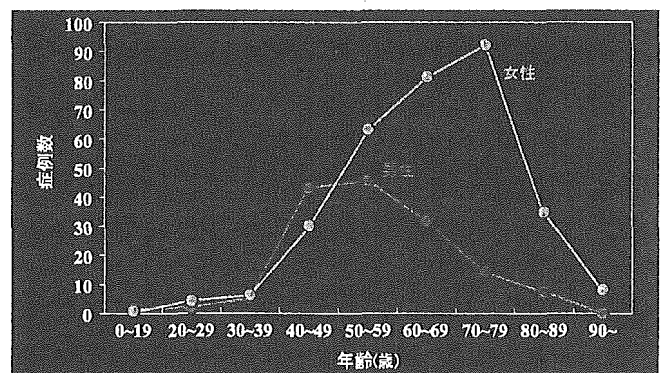


Fig. 1 くも膜下出血の性別年齢分布
男性のピークは50歳代であったが、女性は70歳代であった。

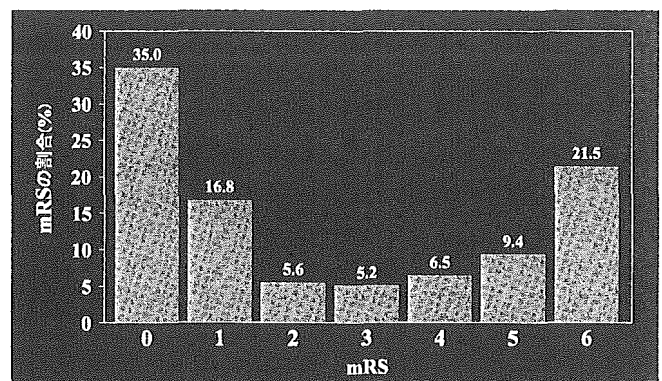


Fig. 2 くも膜下出血全体の mRS
死亡率は 21.5%、mRS 2 以下の転帰良好群は 57.4% と転帰は比較的良好であった。

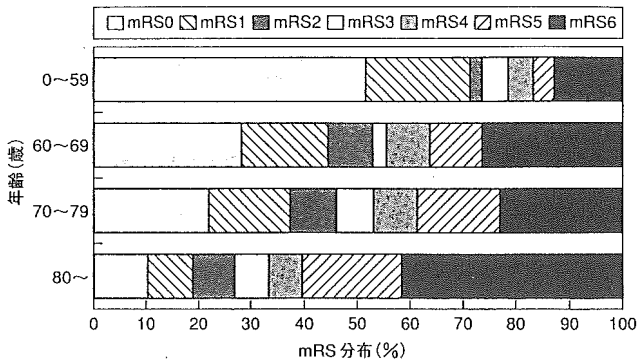


Fig. 3 年齢別 mRS

mRS 3以上の転帰不良群は年齢別に60歳未満で26.6%, 60歳代で47.3%, 70歳代で54.2%, 80歳以上で72.9%と、80歳以上で不良であった。

EBMの実践に際して考慮すべき諸点

1) くも膜下出血に関する最新情報の提示はなされているか

脳卒中データバンク⁴⁾などにより示されているくも膜下出血の発症状況やその予後に関する最新情報(Fig. 1-3)を提示し、「脳卒中治療ガイドライン2004」などに記載されているくも膜下出血の危険因子に関する最新情報(Table 1)が提示される必要がある。

2) 未破裂脳動脈瘤の自然経過に関する詳細な情報の提示はなされているか

欧米でのデータが必ずしも本邦人に当てはまるかどうかについては議論があるが、2003年に報告されたISUIAのデータはきわめてインパクトがあり、UCAS-Japanの中間データの提示とともに年齢、動脈瘤の部位、サイズによる予後の差などにつき十分に未破裂脳動脈瘤の患者に説明さ

れなければならない。

3) CLIP vs. COILについて専門医からの説明がなされているか

ISATのposition statementにもみられるごとく、血管内治療法の進歩は著しく、未破裂脳動脈瘤の治療選択に際しては、CLIP治療に習熟した脳外科医とCOIL治療に習熟した血管内治療医の両者からの治療の最新情報に関する未破裂脳動脈瘤患者への解説の機会が与えられる必要がある。

4) 経過観察ではなく最高の内科的治療とその意義に関して十分な説明がなされているか

未破裂脳動脈瘤の治療選択枝は侵襲的なCLIPやCOILのみではなく、最高の内科的治療(Best Medical Management)があることを忘れてはならない。“Coiling, clipping, or medical management of unruptured intracranial aneurysms: time to randomize?”と題したAnn NeurolのEditorialでBroderick⁵⁾は、「COILはCLIPより安全であるがbest medical treatmentの長期予後はCOILをも上まわるのでは？」というUCSFの研究報告結果⁶⁾を受けて本課題に対する回答を提供する臨床試験の必要性を唱えている。現時点におけるbest medical treatmentとは「脳卒中治療ガイドライン2004」でも提示されているくも膜下出血の危険因子を最大限に是正することであり、具体的には喫煙、飲酒習慣などの生活習慣の是正と高血圧などのコントロールである。なかでも高血圧のコントロールはCOILやCLIPなどの治療の有無にかかわらず欠かせないことはいうまでもなく、久山町研究でも脳出血のリスクは120/80 mmHg以上で有意に上昇するこ

Table 1 くも膜下出血の発症予防(脳卒中治療ガイドライン2004)

・エビデンス

くも膜下出血をきたす危険因子としては脳動脈瘤や脳動静脈奇形の存在のほかに喫煙習慣、高血圧保有、1週間に150g以上の飲酒があげられている。それぞれの相対危険率は、1.9, 2.8, 4.7となり、過度の飲酒は非常に危険な因子である(IIa)。コレステロール値、ヘマトクリット、心疾患、糖尿病とは関連しないと報告されている。肥満度(BMI)は、くも膜下出血の発症と逆相関しており、喫煙習慣や高血圧保有との関連では、痩せた高血圧の人、痩せた喫煙者ではなくくも膜下出血の危険が増大したと報告されている。喫煙習慣のある過度の飲酒者のくも膜下出血発症の相対危険度は6.0(1.8~20.1, 95%信頼区間)にのぼる。また、高血圧[オッズ比8.3(4.6~16.7, 95%信頼区間)]と喫煙[オッズ比4.0(2.0~8.6, 95%信頼区間)]の両方の危険因子がある場合には、オッズ比は10.5(1.9~56.4, 95%信頼区間)となる。

Table 2 「インフォームド・コンセントとインフォームド・パターナリズム」
末舛恵一(東京都済生会中央病院長)

・インフォームド・パターナリズムとは：いろいろなことを説明して，ご本人がそれを考えて，お互い議論しているうちに納得をし，最終的に本人が決める。本来のインフォームド・コンセントに対して，議論をしているうちに，片方は議論をあきらめ「全面的に先生にお任せします」と言い出すのがインフォームド・パターナリズム。
ただし，予防的手術ではインフォームド・パターナリズムは許されない。

とが証明されており，くも膜下出血でもこれに準じて，「高血圧治療ガイドライン2004」⁷⁾を参考により厳しい血圧コントロールを実施することが望ましいものと思われる。その意味でも，Broderick が提唱するごとく，経過観察 vs. CLIP vs. COIL の三つ巴の臨床試験ではなく，未破裂脳動脈瘤の部位などに応じた Best Medical と Best Medical+CLIP または COIL を比較する臨床試験(たとえば，Pt with basilar tip aneurysm → Medical vs. Medical+Coiling; Pt with MCA aneurysm → Medical vs. Medical+Clipping or Coiling)がそれぞれの専門医の参画のもとに実施されなければならないものと思われる。

5) 治療手段の選択に際してインフォームド・パターナリズムに要注意

未破裂脳動脈瘤患者では，発見されなければならぬ障害のない状態の患者がほとんどであり，その治療手段選択にあたっては十分なインフォームド・コンセントが欠かせない⁸⁾。その意味でも，3つの治療選択枝につき十分な説明を行うとともにインフォームド・パターナリズムになることがないように十分な注意が必要である (Table 2)。

おわりに

本課題に関する講演を準備するなかで，CLIP や COIL などの外科的治療法の急速な進歩，発展が未破裂脳動脈瘤患者の治療の選択枝を広げ，より安全な治療法の確立に大きく貢献してきたことを痛感させられた。しかしながら，脳ドックにより未破裂脳動脈瘤が発見される機会の多い本邦では，これらの治療法を選択できない患者にも，常に進歩する best medical treatment という治療手段が残されていることを告げていただくこと

がEBM の実践にかなうことを認識いただければ幸いである。また，これらの治療法の効果を未破裂脳動脈瘤患者を対象として比較検証する臨床試験を専門医の協力の下に実施することの重要性を知る機会となったことも事実であり，このような貴重な機会を与えていただいた塩川芳昭代表幹事に心より感謝したい。

文 献

- 1) Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, *et al*: Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362(9378): 103-110, 2003
- 2) Derdeyn CP, Barr JD, Berenstein A, *et al*: Executive Committee of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology; American Society of Neuroradiology: The International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): a position statement from the Executive Committee of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology and the American Society of Neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 24: 1404-1408, 2003
- 3) 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
- 4) 小林祥泰: 脳卒中データバンク, 中山書店, 2003
- 5) Broderick JP: Coiling, clipping, or medical management of unruptured intracranial aneurysms: time to randomize? *Ann Neurol* 48: 5-6, 2000
- 6) Johnston SC, Wilson CB, Halbach VV, *et al*: Endovascular and surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms: comparison of risks. *Ann Neurol* 48: 11-19, 2000
- 7) 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
- 8) 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

レニン・アンジオテンシン系阻害薬に関する最新の話 3 脳血管障害発症抑制

大槻俊輔 松本昌泰

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

● はじめに

脳卒中発症の抑制に関して、降圧が非常に重要であることは疑う余地はない。久山町研究は脳梗塞の発症率は140~159/90~99 mmHgの高血圧レベルから有意に上昇し、180/110 mmHg以上では急峻に高くなることを(図1)¹⁾、24時間血圧計による家庭血圧の疫学調査を行っている大迫研究も、血圧値と脳梗塞・脳出血の発症リスクとの間にほぼ直線的な the lower, the better 効果があることを示した²⁾。

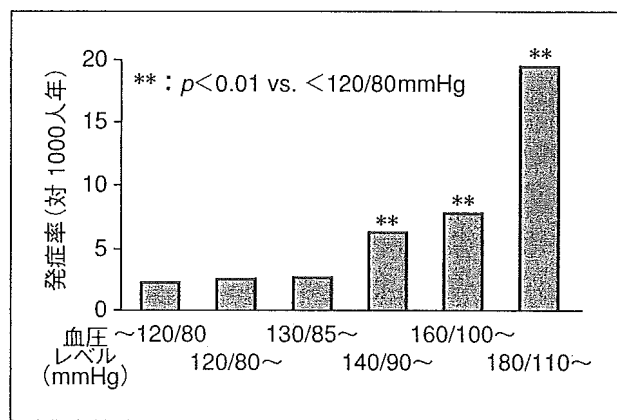


図1 血圧レベル別にみた脳梗塞発症率(文献1より改変)

● 脳卒中一次予防としてのRAS阻害薬の有用性

しかし、必ずしも降圧だけでは説明のつかない効果の存在 (effects beyond blood pressure lowering) を示唆する成績が報告された。代表例としてHOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) 試験では、心血管リスクを有する心不全のない正常血圧群に対し、ACE阻害薬であるラミプリルを投与し、プラセボ群に対し収縮期/拡張期血圧は3/2 mmHgしか低下しなかったが、脳卒中は32%も減少させた³⁾。ACE阻害薬が降圧を超えた脳保護作用を有すると推定され、クラスの異なる降圧薬間を比較する臨床試験が実施された。SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) 試験では高齢者高血圧患者においてアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) カンデサルタンに非致死性的

脳卒中の抑制および認知機能低下の抑制があること⁴⁾、LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) 試験ではARBロサルタンとβ遮断薬アテノロールとを比較し、ARBが有意に脳卒中発症を減少させることが示された⁵⁾。これらの臨床試験によりRAS (renin-angiotensin system) 阻害薬の降圧作用を超えた効果が示唆された。しかし、ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) 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、ACE阻害薬の降圧を超えた作用が常に観察できるわけではなかった⁷⁾。ここでBPLTTC (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration) による大規模臨床試験をメタ解析した結果を振り返ると、脳卒中の予

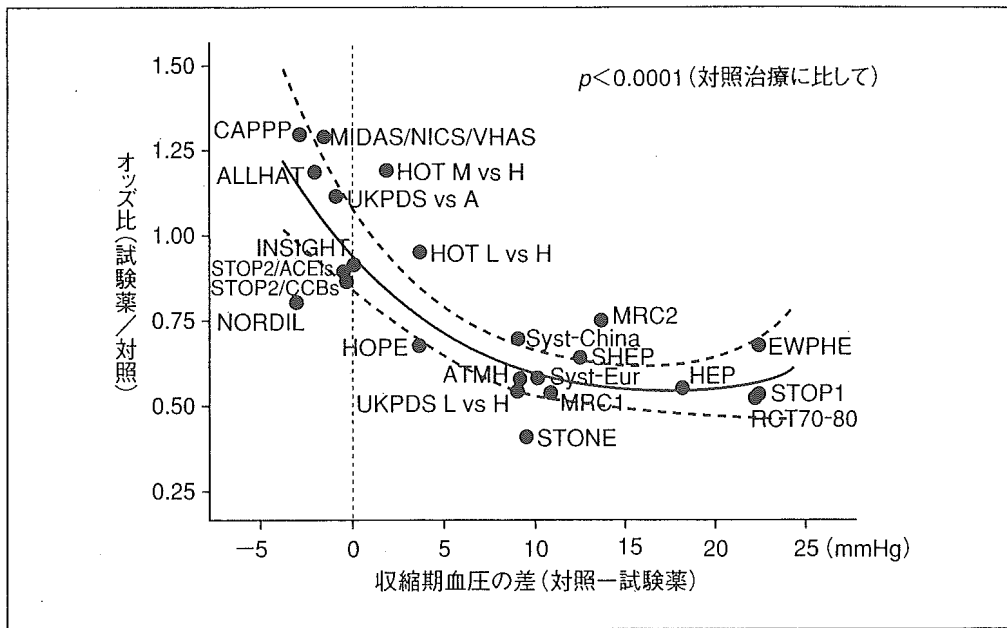


図 2 脳卒中発症リスクと収縮期血圧との関係 (文献 10 より改変)

防効果については、Ca拮抗薬、降圧利尿薬/ β 遮断薬、ACE阻害薬の順に勝っていた⁷⁾。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拮抗薬が勝り、ACE阻害薬は劣っていることが判明した⁸⁾。VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation)においても、ARBバルサルタン群では、試験開始からCa拮抗薬アムロジピンに比較して降圧が早期では不十分なためもあり、脳卒中発症が有意に多かった⁹⁾。ここで、Staessenの、脳血管障害発症抑制効果は降圧薬のクラスの差ではなく、到達血圧値の差によるものであるとの報告が重みを増した(図2)¹⁰⁾。

● 脳卒中慢性期の二次予防としてのRAS阻害薬の有用性

次に、脳卒中をひとたび起こした症例にとって再発予防は切実な問題であるが、脳卒中二次予防に関するRAS阻害薬の効果について言及したい。脳卒中慢性期症例に対しては、INDANA (Individual Data Analysis of Antihypertensive Intervention Trials) Project Collaboratorsによる9つの臨床試験、6752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が28%低下することが示された¹¹⁾。その後、日本

からも815例が参加した6105例の脳卒中既往症例に対するACE阻害薬ペリンドプリルの再発予防試験PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study)試験では、ACE阻害薬ペリンドプリル単独では脳卒中再発予防効果は弱く、降圧利尿薬の併用が必要であったこと、併用療法による厳重な降圧が再発予防に強く働いたことが示され、ACE阻害薬の神経保護効果は判定できなかった¹²⁾。また、正常血圧群に対しても降圧を強化することにより脳卒中二次予防に有用であったことから、the lower, the betterを示すものであり、降圧目標をいくりに設定すべきかと再検討の必要性を示唆した。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)¹³⁾。しかし、外来血圧値による降圧度はARB群が若干良好で、信頼度の高い24時間血圧計による家庭血圧値が示されていない点、患者背景が糖尿病や高脂血症、心疾患の有病率が高く日本の

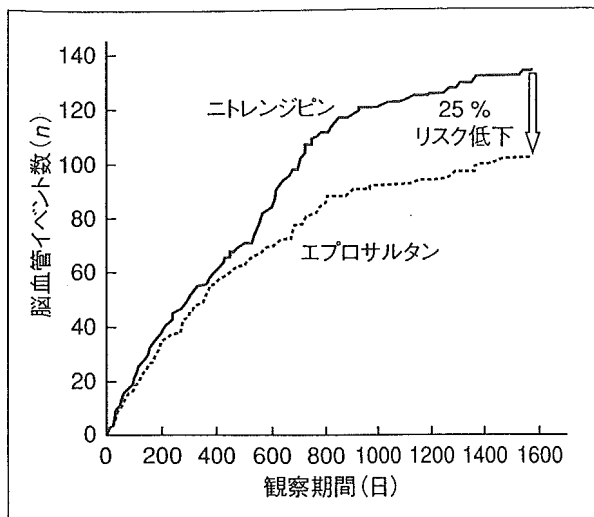


図 3 MOSES 試験での脳卒中イベント数(文献 13 より)

脳卒中症例とは離れている点、Ca 拮抗薬ないし ACE 阻害薬・ARB がかなりの割合で両群ともに併用投与されている点が気にかかるが、日本人に対しても本薬剤の降圧を超えた脳卒中二次予防効果の期待を抱かせる報告である。

● 脳梗塞急性期における RAS 阻害薬の有用性

脳梗塞急性期投与における RAS 阻害の脳卒中への影響を述べる。脳卒中発症 1~2 週間の急性期には、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。INWEST (Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial) によると、カルシウム拮抗薬ニモジピン投与による急激な降圧と症状悪化症例の増加が報告されている¹⁴⁾。日常臨床でも頭蓋内主幹動脈狭窄や閉塞による脳梗塞症例に対して、強引な降圧処方がなされた症例では、梗塞巣拡大と症候の悪化をしばしば経験する。脳梗塞急性期には脳血流自動調節能が消失して、降圧により梗塞巣およびその周辺のペナンプラ(血流の回復により機能回復が期待できる可逆的領域)の血流が低下し、梗塞に至る危険性があるためと考えられている。日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインでは、脳梗塞急性期症例においては、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

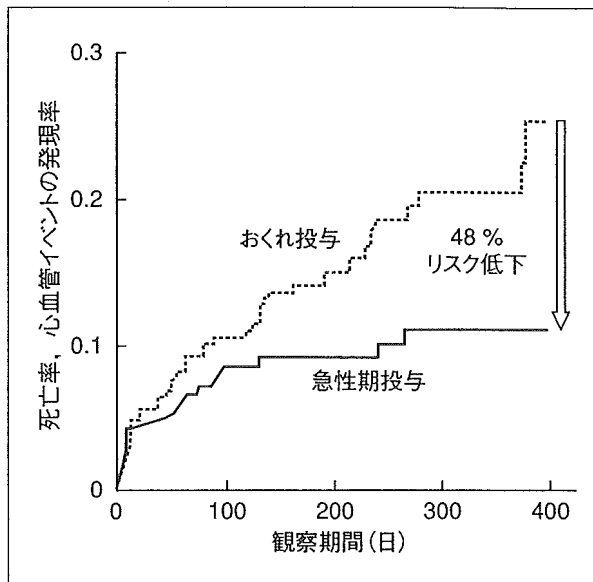


図 4 ACCESS 試験での心血管イベント・死亡の発現率(文献 16 より)

さない限り、積極的な降圧を行わないのが原則である¹⁵⁾。しかしながら、ACCESS(Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors) 試験によると、意識障害がないか軽微で内頸動脈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すれば、偽薬投与対照群と比し、降圧効果もなければ神経症候の悪化を認めなかった(図 4)¹⁶⁾。また、対照群は発症 1 週間後よりカンデサルタンを投与したが、急性期からの投与群が 1 年以上の長期予後では良好であったことが報告された。本試験では対象をペナンプラがないと想定される脳血管主幹病変を伴わないラクナや塞栓性脳梗塞症例に局限し、合併している頻度が高い心疾患に対し危険と思われる高度の高血圧に対して投与されており、このような特殊な状況でのみ、カンデサルタン少量投与が可能と思われる。また、わずか 1 週間の投与期間の差で降圧を超える長期効果を示したことに関する解釈は、脳梗塞急性期症例での 1 週間の降圧中止が後に重篤な心不全や冠動脈疾患などの発症・ツケに至るためと予想される。観察期間がさらに 3~5 年経過しても、急性期投与が長期予後を改善させるのであれば、the sooner, the better 効果と断言してもいいであろう。ただし日本人では冠動

脈疾患や心不全合併率は欧米と比較して低いので、現時点では参考程度に留めるほうがいい。

● RAS 阻害薬の降圧を超えた脳卒中抑制効果

以上から、ACE 阻害薬や ARB の降圧を超えた脳卒中抑制効果の存在は、現時点では証明されていない。しかし、クラス特異的な降圧以外の利点が存在することは間違いない。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の軽減効果を有する⁵⁾。アテローム血栓性脳梗塞やラクナ梗塞の原因となる主幹動脈の動脈硬化や穿通枝のマイクロアテロームに関しては、糖尿病や高脂血症が関与するが、RAS 阻害薬は糖尿病新規発生を抑制し^{3,5,9)}、メタボリック症候群に関与する因子である血中アディポネクチン濃度の上昇に伴う脂質代謝改善効果を示す¹⁷⁾。

また、現時点で ACE 阻害薬以上によく確認されている「降圧を超えた脳卒中予防効果」が ARB で明らかにされているのは、薬理学的相違点によるものと推定される^{18,19)}。ACE 阻害薬は ACE 活性を抑制し、循環中および組織内のアンジオテンシン II の産生を抑制するが、組織内ではキマーゼが存在しアンジオテンシン II 産生を行っており、ACE 阻害薬では組織内のアンジオテンシン II 産生を十分抑制できず、AT₁ 受容体抑制の面では不十分である。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 AT₁ 受容体レベルで選択的に阻害するのみならず、AT₂ 受容体が刺激できる利点がある。AT₂ 受容体は血圧上昇・臓器障害を担う AT₁ 受容体の拮抗作用があり、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、酸化ストレスの軽減が脳卒中予防効果に関与すると考えられる^{18,19)}。

● おわりに

以上の RAS 抑制による脳卒中予防のエビデ

ンスは、PROGRESS 以外は欧米人を主とした対象で行われており、心血管合併症を主たる観察項目としたものである。日本人では脳卒中発症が心臓病発症より多く、また欧米人とは異なる体質と危険因子の背景をもつことから、欧米の臨床試験結果の詳細をよく咀嚼したうえで、日本人の気質や日本の医療事情に合わせた臨床試験を行い、今後よりよいエビデンスに基づく医療を提供すべきである。われわれも日本における脳卒中再発予防の臨床試験 J-STARS (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke) を主導し²⁰⁾、臨床試験の労苦と責任を感じつつ、日々の脳卒中診療に情熱を燃やしている。

文献

- 1) 清原裕. 医学のあゆみ 2005 ; 214 : 299-303.
- 2) Ohkubo T, Hozawa A, Nagai K, Kikuya M, Tsuji I, Ito S, et al. J Hypertens 2000 ; 18 : 847-54.
- 3) The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000 ; 342 : 145-53.
- 4) Lithell H, et al. J Hypertens 2003 ; 21 : 875-86.
- 5) Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Lancet 2002 ; 359 : 995-1003.
- 6) The ALLHAT officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 2002 ; 288 : 2981-97.
- 7) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet 2003 ; 362 : 1527-35.
- 8) Staessen JA, Wang JG, Thijs L. J Hypertens 2003 ; 21 : 1055-76.
- 9) Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Lancet 2004 ; 363 : 2022-31.
- 10) Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Lancet 2001 ; 358 : 1305-15.
- 11) Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. Stroke 1997 ; 28 : 2557-62.
- 12) PROGRESS collaborative group. Lancet 2001 ; 358 : 1033-41.
- 13) Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al. Stroke 2005 ; 36 : 1218-26.
- 14) Wahlgren NG, MacMahon DG, DeKeyser J, Indrakovik B, Ryman T. Cerebrovasc Dis 1994 ; 4 : 204-10.
- 15) 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. p.35-8.
- 16) Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, et al. Stroke 2003 ; 34 : 1699-703.
- 17) Furuhashi M, Ura N, Takizawa H, Yoshida D, Noniwa N, Murakami H, et al. J Hypertens 2004 ; 22 : 1977-82.
- 18) Pitt B. N Engl J Med 2004 ; 351 : 2115-7.
- 19) Iadecola C, Gorelick PB. Stroke 2004 ; 35 : 348-50.
- 20) <http://jstars.umin.ne.jp/medical/index.html>

高脂血症治療と脳梗塞予防

松本昌泰*

要 旨

生活習慣の欧米化により糖尿病、高脂血症などの代謝性危険因子の有病者が増加し、これに伴ってアテローム性動脈硬化を基盤とした脳梗塞が増加しつつある。一方で、スタチンの登場に代表される高脂血症治療薬の進歩は著しく、脳梗塞の1次予防におけるスタチンの有効性が各種の臨床試験により実証されてきた。さらに、その2次予防における有効性についても臨床試験が進行しつつあり、これらの現状について概説した。

はじめに

西欧諸国に比し、より急速かつ未曾有の高齢化社会に突入しつつある我が国においては、高齢者で多発する脳卒中に対する対策はより深刻である。今日では欧米と同様に我が国の脳卒中の大半は内科的治療の対象となる脳梗塞で占められるようになってきている。中でも、血栓溶解療法などの超急性期（発症後3～6時間）の新たな治療手段の登場は、Brain Attack 時代とも呼称される脳梗塞治療の革新的変化を現出しつつある。また、画像診断法の長足の進歩により高頻度に診断されるようになった無症候性脳血管障害からの的確な病態診断に基づく内科的治療により、脳卒中発作の発症再発予防や脳血管性認知症への移行を阻止することが極めて重要な課題となってきている。

本稿では、まず初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と動脈硬化病変のかかわりについてまとめ、脳梗塞予防における高脂血症治療の意義を考察する。

脳血管の解剖学的特徴

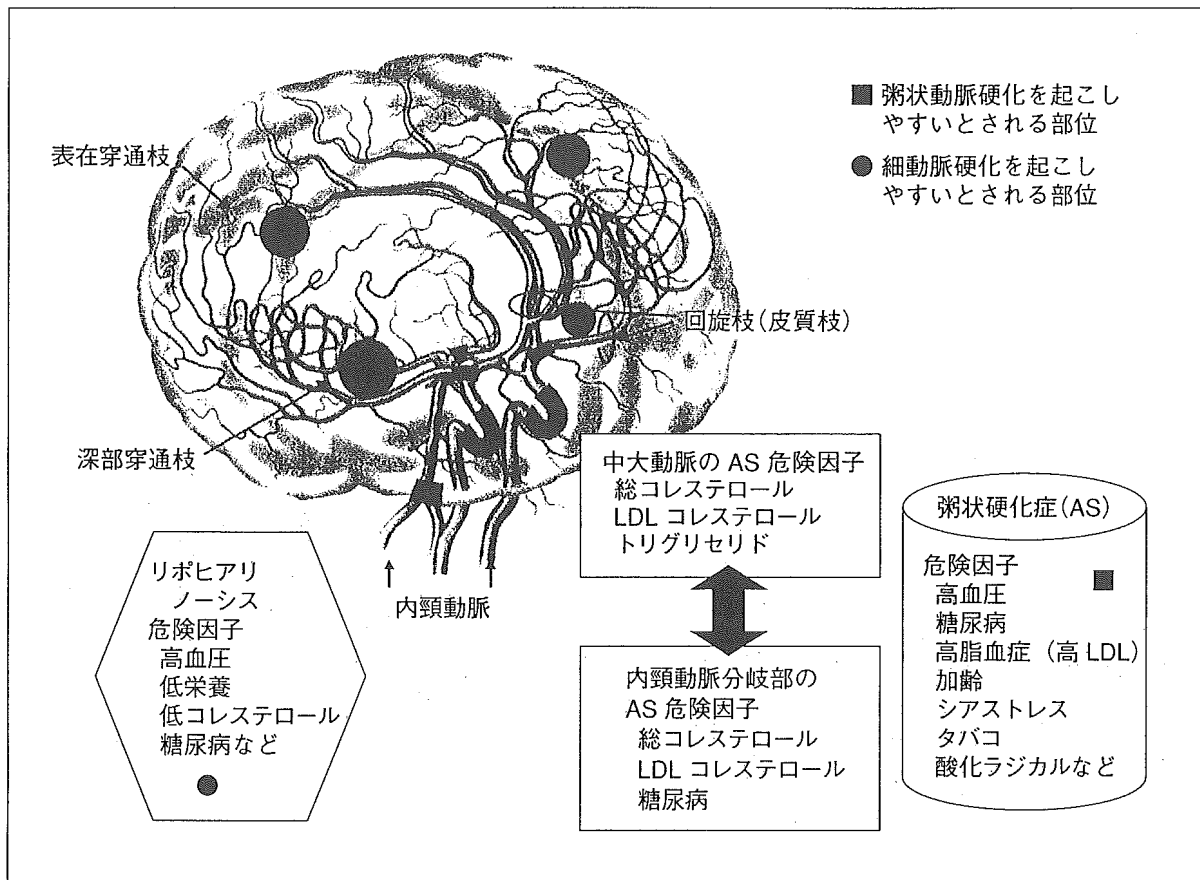
脳血管疾患のリスクとしての高脂血症のかかわりを論ずるうえで、脳血管の構造上の特徴を認識しておくことが肝要である¹⁾。通常、脳血管は大動脈から総頸動脈、内頸動脈、椎骨動脈などの頭蓋外動脈から前・中・後大脳動脈、脳底動脈などの頭蓋内主幹動脈に至る比較的口径の大きな動脈（大血管：large vessel）と、脳主幹動脈から分枝して脳底部より脳実質内に穿通する深部穿通枝や、大脳皮質より深部に達する白質髄質枝などの表在穿通枝からなる小口径動脈（小血管：small vessel）に分けられる。

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、内頸動脈、脳底動脈や

* 広島大学大学院 病態探究医科学 脳神経内科 教授

キーワード：脳梗塞，大血管病，小血管病，スタチン，J-STARS 研究

図1 脳血管とアテローム動脈硬化および細動脈硬化 (文献¹⁾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来しやすい部位と危険因子

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悪く、これらの特徴に加えて、頭蓋内血管には血液脳関門 (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冒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限り、BBB のために LDL などの血漿タンパク質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比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、高血圧や糖尿病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。

脳血管障害の病型分類と高脂血症

脳血管障害は多様な病態の総称であり、それぞれの臨床病型に応じて病態や成因も異なっている。脳血管障害の臨床病型分類として、現在国際的に最も広く用いられているのが

1990年に発表されたNINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) 分類Ⅲ²⁾であり、その臨床病型は①無症候性、②局所性脳機能障害、③血管性痴呆、④高血圧性脳症に大別されている。さらに、②は一過性脳虚血発作(TIA)と脳卒中に分けられ、後者には脳出血、クモ膜下出血、動静脈奇形からの頭蓋内出血、脳梗塞の4病型がある。したがって、脳血管障害の病態や成因について論じる際には、これら8つの臨床病型に関して論じる必要があるが、ここでは高脂血症との関連が想定されるTIAおよび脳梗塞の臨床病型の概要についてまとめる。

1. TIA

臨床的に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十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。TIAはアテローム血栓性脳梗塞に前駆することが多く、その大部分は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剥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)。また、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ときに、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)³⁾。いずれにしても、原則的にlarge vessel diseaseに属する病態と考えられ、高脂血症はアテローム動脈硬化の進展を介して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

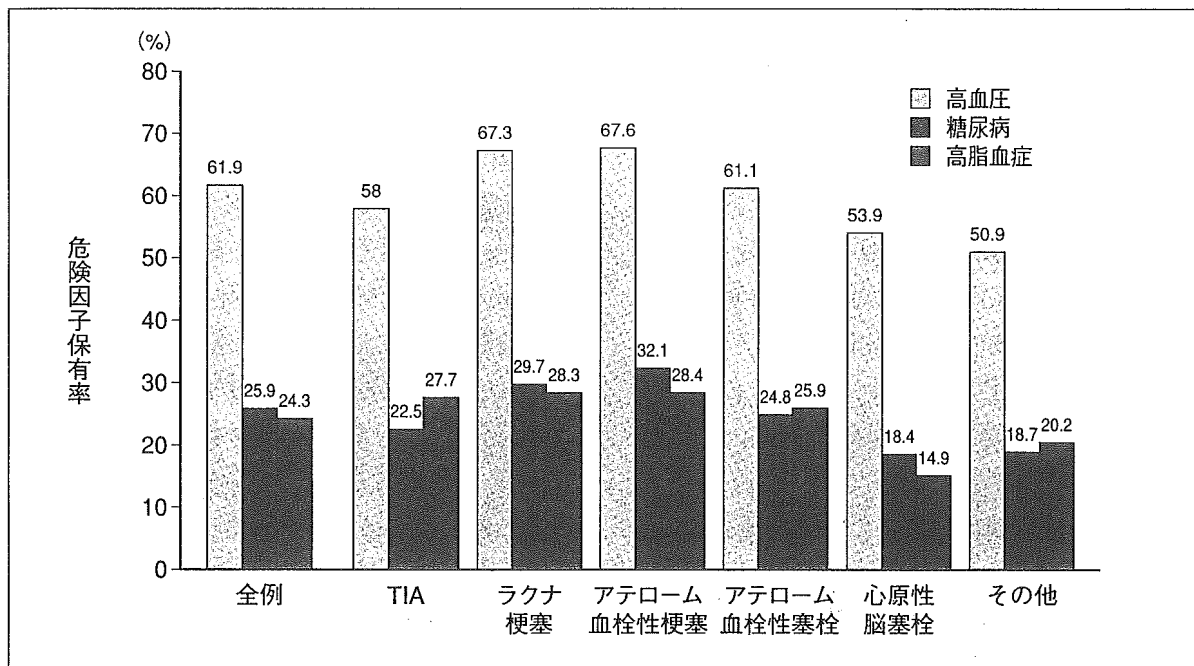
心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞の3病型に分けられる³⁾。高脂血症がかかわるのは後二者であり、アテローム血栓性脳梗塞は頭蓋内外の比較的大きな動脈

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、中でも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、高脂血症などの代謝性危険因子の関与がより大きいとされてきたが、最近の脳卒中データバンクのデータでは両者ともに高脂血症の有病率も高く、large vessel diseaseとsmall vessel diseaseのリスクプロフィールには大差がないことが明らかとなってきている(図2)。なお、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ときに、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(特に動脈原性塞栓症)、血行力学性のすべての機序がありうる。

脳梗塞1次・2次予防と高脂血症治療

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特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。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

図2 虚血性脳卒中の病型別の危険因子保有率 (文献⁴⁾より改変引用)



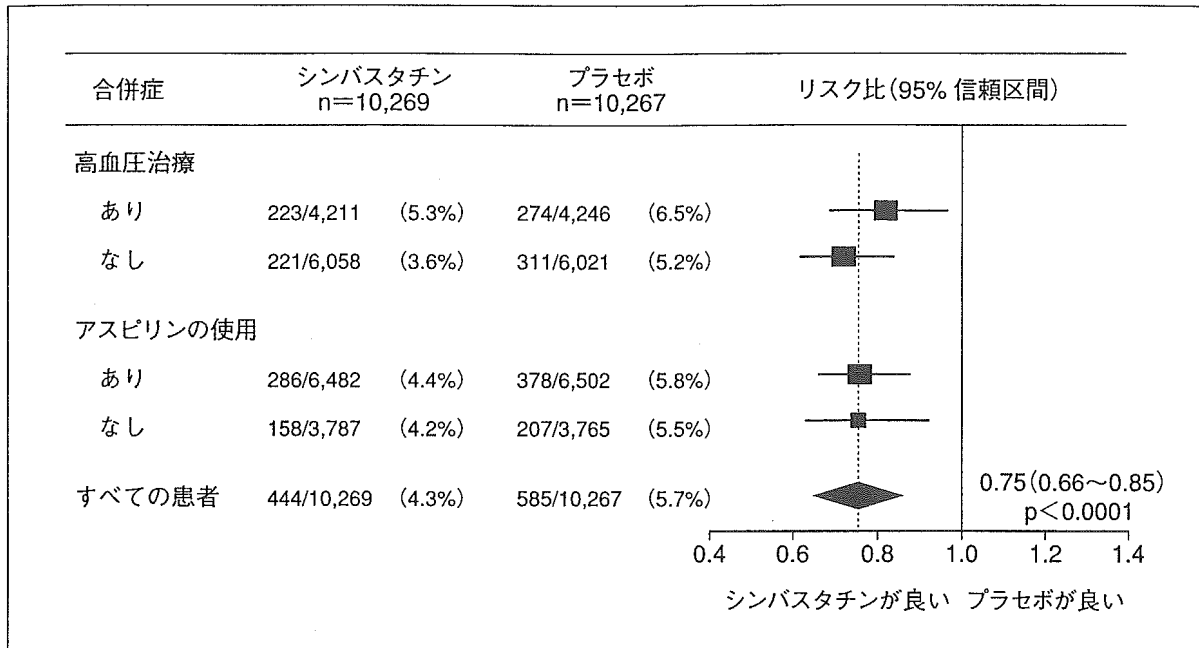
なお、アテローム血栓性梗塞、アテローム血栓性塞栓はアテローム血栓性脳梗塞を梗塞発症機序により分けたものである。

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。また前述のごとく、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一部のラクナ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、特に本邦では高血圧の関与がより大きいとされる脳出血やラク

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 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

図3 HPS 研究における高血圧治療、アスピリン使用の有無別の脳卒中発症リスク (文献⁹⁾より改変引用)



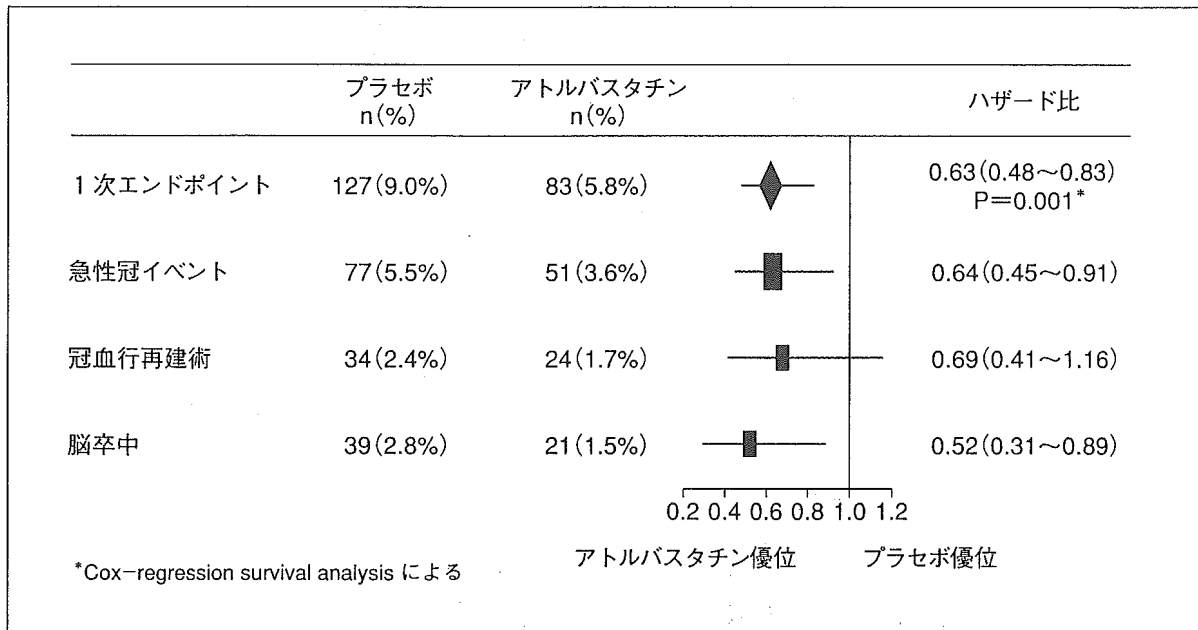
HPS : Heart Protection Study

目されるようになってきた⁵⁾⁶⁾。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) では TIA 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⁷⁾。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初めて示され、スタチンには降圧治療や抗血小板療法とは異なる脳卒中発症予防効果があることが実証されてきている (図 3)。また、高リスク高血圧患者を対象とした ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) や、2 型糖尿病患者を対象とした CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) では、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⁹⁾¹⁰⁾ (図 4)。なお、脳卒中の 1 次予防における高脂

血症治療やスタチンの有効性を実証するこれらの臨床試験は欧米で実施されたものであるが、本邦で実施された KLIS (Kyushu Lipid Intervention Study), PATE (Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly), J-LIT (Japan Lipid Intervention Trial) などの臨床研究結果でも、脳梗塞発症予防におけるスタチンの有効性が示唆されている⁶⁾¹¹⁾ (図 5)。

しかしながら、脳卒中の 2 次予防における高脂血症治療やスタチンの有効性に関するエビデンスは今なお皆無の状態にあり、現在欧米ではその検証を目指して SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels) 研究が進行中である⁶⁾¹²⁾¹³⁾。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、J-STARS (Japan Statin Treatment Against

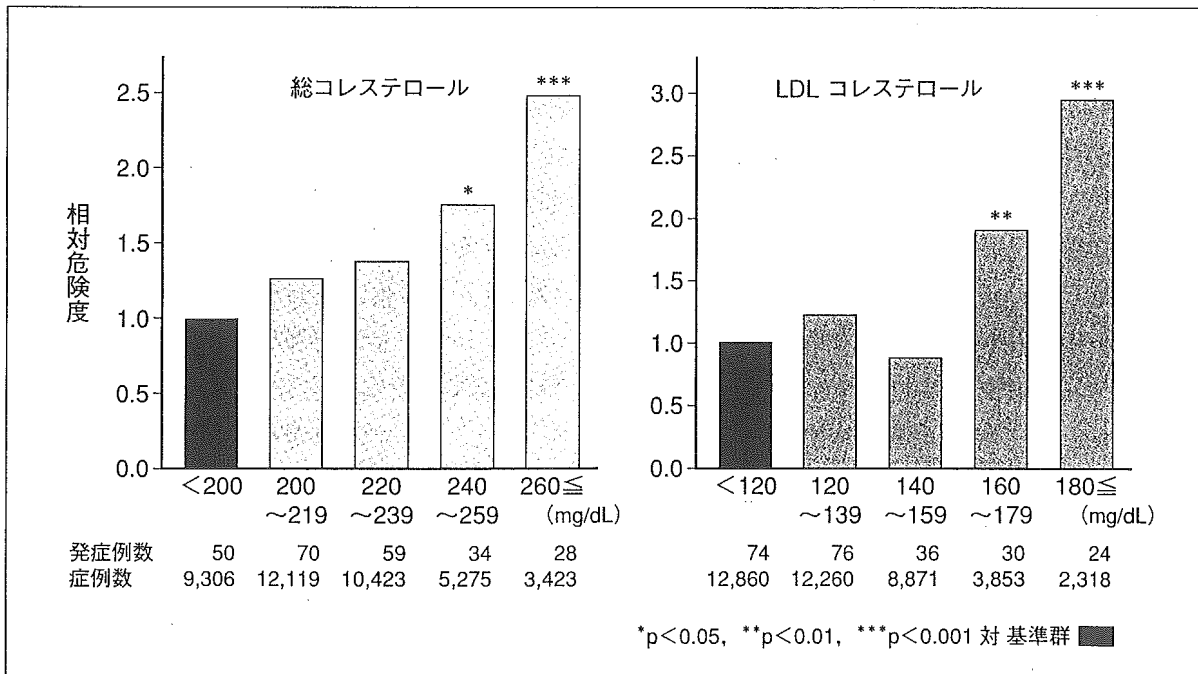
図4 CARDS 試験における1次エンドポイントの結果 (文献¹⁰⁾より改変引用)



脳卒中についても、アトルバスタチン 10mg 群で 48% リスクが低下しており、アトルバスタチン 10mg が糖尿病患者におけるイベント抑制に有用であることが示唆された。

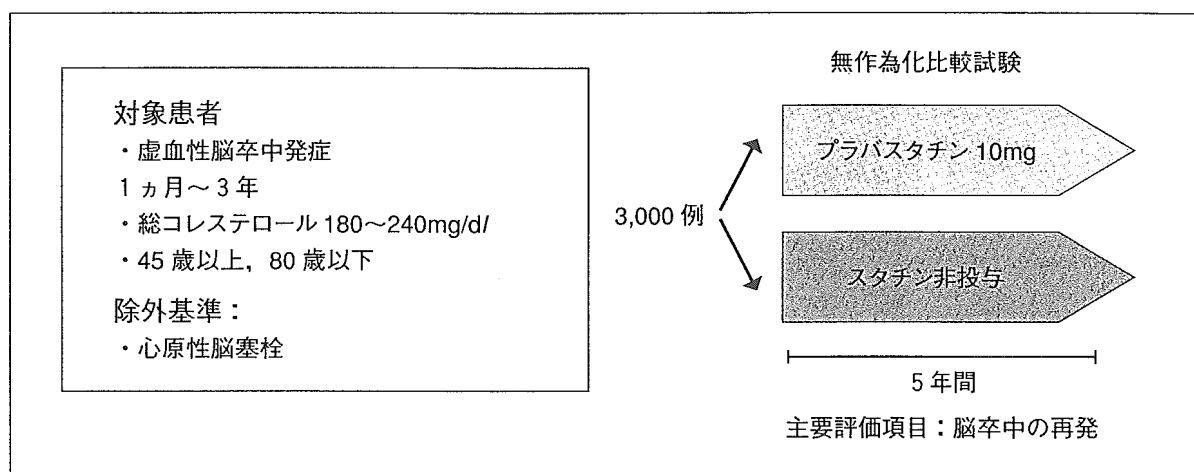
CARDS : Collaborative Atorvastatin Diabetes Study

図5 J-LIT における血清脂質値と脳梗塞発症リスクの関係 (文献¹¹⁾より改変引用)



脳梗塞発症の相対リスクは、総コレステロールが 200mg/dL 未満の群を基準群にしたとき、240mg/dL 以上の群において有意に高かった。また、LDL コレステロールは 120mg/dL 未満の群を基準群にしたとき、160mg/dL 以上の群において有意に高かった。

J-LIT : Japan Lipid Intervention Trial

図6 J-STARS の試験デザイン (文献¹⁴⁾より改変引用)

J-STARS: Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke

Recurrent Stroke) 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¹⁴⁾(図6)。

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, 他: 最新・分子動脈硬化学, p115-126. メディカルレビュー社, 東京, 2000.
- 2) National Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad Hoc Committee: Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 21: 637-676, 1990.
- 3) 松本昌泰: 脳血管障害. 実地医家のための糖尿病合併症, p141-153. エルゼビア・ジャパン, 東京, 2003.
- 4) 湧川佳幸, 他: 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), p30-31. 中山書店, 東京, 2005.
- 5) 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.
- 6) 郡山達男, 他: 高脂血症治療と脳梗塞再発. 現代医療 35: 533-540, 2003.
- 7) 山下拓史, 他: 脳とスタチン. 脳と循環 9: 223-228, 2004.
- 8) Collins R, et al; Heart Protection Study Collaborative Group: Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. Lancet 363: 757-767, 2004.
- 9) 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.
- 10) Colhoun HM, et al; CARDS Investigators: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 364: 685-696, 2004.
- 11) Nakaya N, et al; J-LIT Study Group: Large-scale cohort study on the relationship between serum lipid concentrations and risk of cerebrovascular disease under low-dose simvastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia: sub-analysis of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). Circ J 69: 1016-1021, 2005.
- 12) 篠原幸人, 他: 脳卒中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, 東京, 2004.
- 13) Amarenco P, et al: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. Stroke 35: 2902-2909, 2004.
- 14) <http://jstars.umin.ne.jp/>