
Lipid-lowering Treatment for Stroke Prevention

Masayasu Matsumoto

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

脳血管障害における高血圧の治療

—JSH 2000 ガイドラインとどう変わったか?—

大槻俊輔・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／おおつき・としほ まつもと・まさやす

はじめに ●

JSH 2000 と比較して高血圧治療ガイドライン 2004 (JSH 2004) は、① きたるべき脳梗塞超急性期・血栓溶解療法における降圧の指示を許可し、② 慢性期の降圧目標を 140/90 mmHg 未満とさらに低く設定し、③ 無症候性脳血管障害症例も同様の対応を行い、④ 使用薬剤は ACE 阻害薬に少量の降圧利尿薬の併用、ARB を追加した。

脳梗塞急性期 ●

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。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、積極的な降圧を行わないのが原則である (表 1)。なぜなら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囲のペナンプラ (血流の回復により機能回復が期待できる可逆的領域) の血流が低下する危険性があるためである (図 1)。ただし、大動脈解離・急性心筋梗塞・心不全・腎不全など降圧しなければ危険な疾患が合併している場合に限り慎重かつ緩徐な降圧が推奨される (図 2)。また、ラクナ梗塞や心原性脳塞栓ですでに再灌流しており主幹頭蓋内動脈の閉塞や狭窄がない症例に限って ARB であるカルデサルタンを服用しても、偽薬群と比し降圧効果はわずかで、神経学的所見の悪化や再発率の上昇は認められなかったことから (ACCESS 研究¹⁾)、利点が多いと考えられた場合 (大動脈瘤や脳動脈瘤、慢性心不全、心房細動や狭心症が悪化するとこまる状態) には、軽微な降圧薬投与は危険ではないと思われる。しかし、基本は脳梗塞と診断すれば“血圧を下げない”と理解すべきである。

また、発症 3 時間以内の超急性期脳梗塞で、認可予定の tissue Plasminogen Activator (tPA ;

表 1 脳血管障害を合併する高血圧の治療 (JSH 2000 と JSH 2004)

JSH 2000	JSH 2004
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 ヶ月以上) 一次降圧目標 150～170/95 mmHg 未満 最終降圧目標 140～150/90 mmHg 未満 Ca 拮抗薬, ACE 阻害薬 (病型に考慮)	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) JSH 2000 と同じ 慢性期 (発症 1 ヶ月以上) 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)

● 基本は脳梗塞と診断すれば“血圧を下げない”。

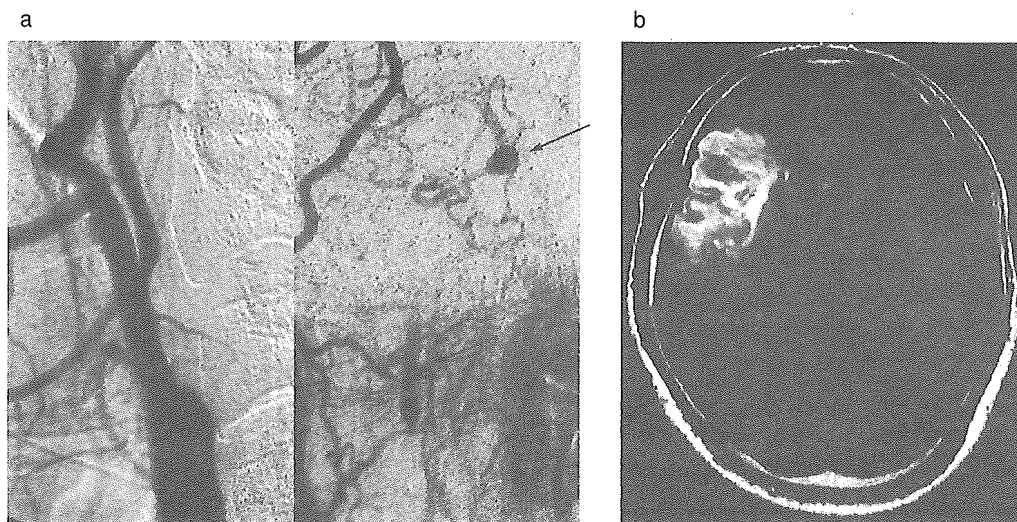


図1 内頸動脈閉塞によるアテローム血栓性脳梗塞に対する急性期降圧治療

50歳代高血圧・高脂血症加療中の男性が、5分間の左上下肢の脱力と意識障害で他院に入院した。神経学的に左不全片麻痺のみ認めたが、CTでは異常を認めなかった。入院後血圧が200/102 mmHgであったので、Ca拮抗薬により150/85 mmHgまで降圧された。翌朝起床時に左上下肢完全麻痺と左半側空間無視を認め、血管造影により左内頸動脈の完全閉塞と側副血行路により頭蓋内とサイフォン部の内頸動脈と右中大脳動脈が順行性に造影された(a 矢印)。MRIでは右中大脳動脈前方枝領域の皮質梗塞が完成していた(b)。おそらく、内頸動脈高度狭窄部が閉塞し、閉塞部から中大脳動脈へ血栓が飛来したが、降圧治療を受けたので脳血流低下が進行、血栓が中大脳動脈主幹部で閉塞したままで梗塞巣拡大したのではないかと考えられた。

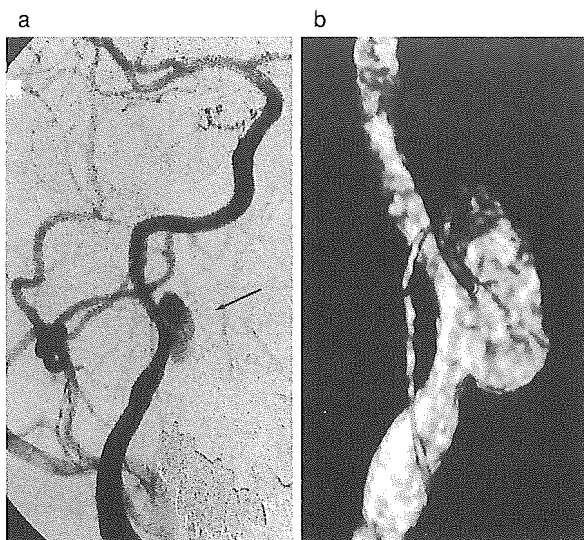


図2 未破裂内頸動脈解離による脳塞栓に対する降圧療法

40歳代高血圧無治療の男性、数日来連日の左上下肢の3～10分間の脱力発作で入院。MRI上、右中大脳動脈領域に多発の小梗塞が散在しており、塞栓源が内頸動脈サイフォン部の動脈解離、解離性動脈瘤からの塞栓によるものと血管造影(a 右内頸動脈造影、bはその三次元解析)や経口腔超音波検査で判定した。高度の高血圧200～220/90～110 mmHgで推移していたが、脳梗塞急性期であることから降圧薬投与を躊躇した。しかし、動脈瘤はフォローアップの血管造影上少しずつ拡大した。頭蓋内血管に狭窄病変を認めておらず、神経学的所見を観察しつつ降圧するべきであったと思われた。

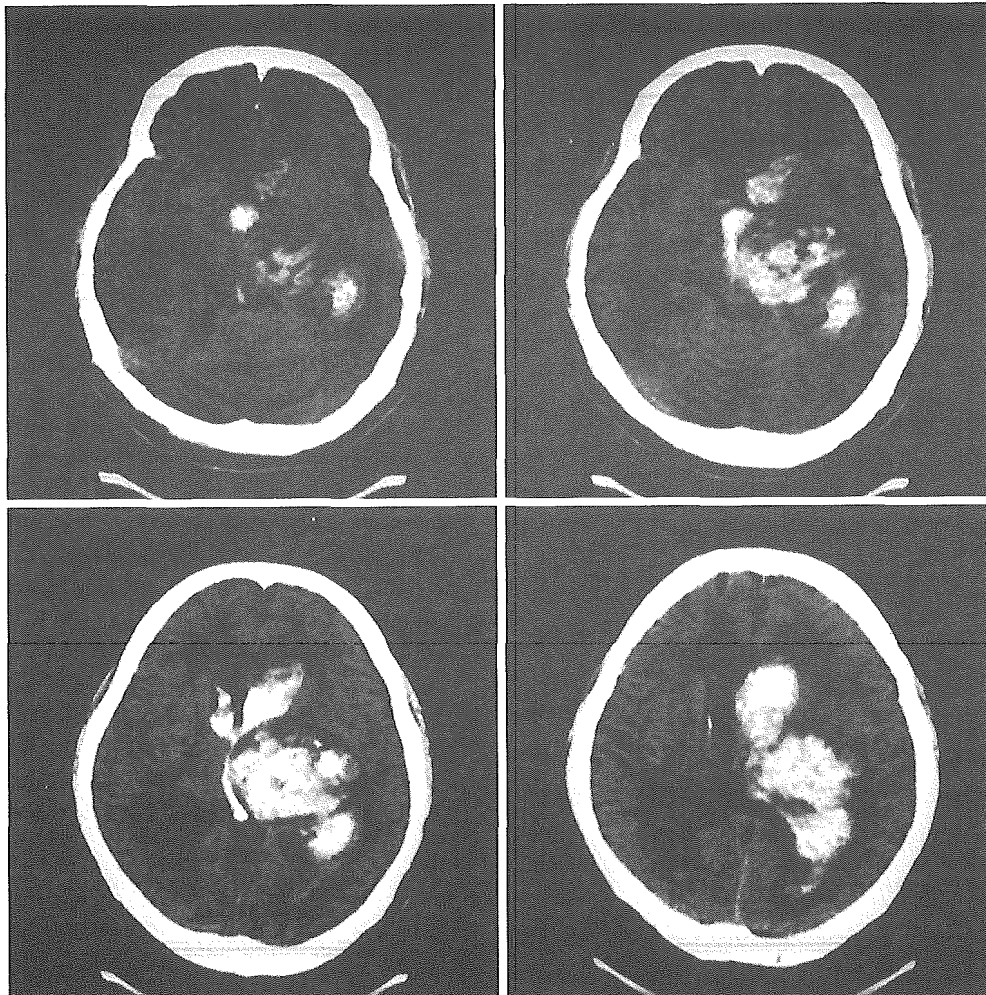


図3 抗凝固療法中の降圧療法，出血性脳卒中時の降圧療法

60歳代女性，下肢深部静脈血栓，肺動静脈瘻，奇異性脳塞栓の既往があり，ワルファリンをPT-INR 2.0～3.0で維持されていたが，外来での血圧は140/85 mmHg前後で，朝方170/100 mmHgとモーニングサージを認めたので，降圧剤の睡眠前の投与をはじめたが，朝8時ごろ洗濯中に右上肢の脱力感と頭痛を訴え，救急搬送され，30分後にはすでに深昏迷，左瞳孔散大，除皮質硬直肢位の状態であった。CTでは左混合型出血・中脳への進展，脳室穿破，急性水頭症であった。血液製剤第IX因子とビタミンK製剤により抗凝固療法を中和，ニカルジピン静脈投与により血圧を220/120 mmHgから130～150/80～90 mmHgまで低下させ，脳室ドレナージを外科医にお願いした。ワルファリン服用中の高血圧性脳内出血は，ひとたび発症すれば血腫拡大がきわめて速くかつ巨大化し予後不良であるので，JSH 2004のガイドライン以上に嚴重に降圧すべきで，平時120～130/70～80 mmHgで管理すべきではないかと思う。また，ワルファリン服用中の脳出血急性期では，血圧が高ければ待たずにすぐさま降圧療法を開始すべき（目標120～130/70～80 mmHg）と思われる。最近では，あらかじめMRIのT2*を撮影し，無症候性の微小出血を確認すれば，さらに降圧目標を低く設定するべきではないかと考えている（図7）。

- tPA 適応症例は、投与中と投与後 24 時間は 180/105 mmHg 未満にコントロールすべき。
- 高血圧性脳内出血では収縮期 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 分以上持続すれば降圧治療を開始すべき。

アルテプラゼ)の投与が適応となる症例、また現在多施設共同研究(MELT-Japan)として行われている発症 6 時間以内の中大脳動脈塞栓症に対する選択的血管造影後局所血栓溶解療法を受ける症例では、梗塞巣が自然経過で出血性変化を起こす危険な“発症 24 時間以内”においては重篤な血腫形成を防ぐべく、経静脈降圧剤(ニカルジピン、ジルチアゼム、ニトログリセリン)で 180/105 mmHg 未満にコントロールすべきであると記された(表 1)。しかし、J-ACT(Japan Alteplase Clinical Trial)に参加時の経験からは、神経学的所見を 4~6 時間間隔で取り症状進行がないのを確認しつつ、170~180/95~105 mmHg になるように投与量を慎重に微調節することが望ましい。

脳内出血急性期 ●

一方、高血圧性脳内出血に関しては、十分な科学的根拠がないが、JSH 2004 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 分以上持続すれば開始すべきとなっている(表 1)。降圧目標は前値の 80% で、現場では 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)が処方される。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、脳浮腫進展の危険に細心の注意を払って処方すべきである。発症 1~3 日以内には、経口薬剤(Ca 拮抗薬、 β 遮断薬、ACE 阻害薬、ARB、降圧利尿薬)に切り替えるべく併用が開始される。脳出血では、降圧の程度と血腫の拡大予防効果との相関は報告されていない。しかし、発症 24 時間とくに 6 時間以内の血腫の拡大が大多数であり、脳梗塞の既往、抗

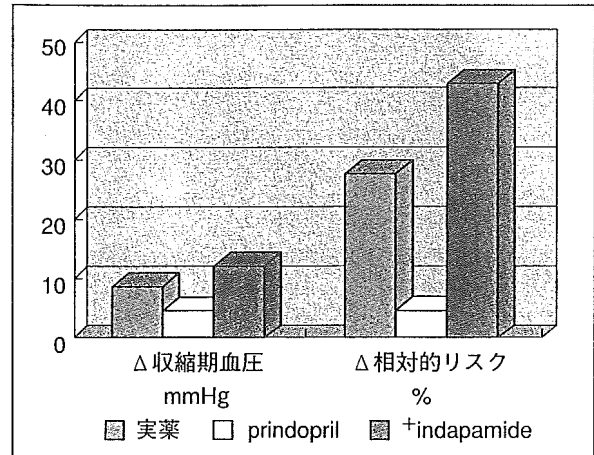


図 4 PROGRESS 試験

6,105 名の脳卒中既往症例にペリンドプリル群(過半数に降圧利尿剤インダパミドを併用)し、4 年以上の観察を行った。治療群はコントロール群に対し 9/4 mmHg の低下を示し、脳卒中再発は 14%から 10%に減少した(相対危険度の低減率は 28%である)。ACE 阻害薬単独の危険率減少は 5%だが、利尿剤を追加すると血圧の減少とともに 43%の脳卒中再発率の減少が観察された(文献 2)より)。血圧を下げれば下げるほど、脳卒中の再発は減少すると思われた。降圧利尿薬の有用性が、ACE 阻害薬との併用で示され、JSH 2004 に反映された。

血栓療法、入院時の高度の高血圧、糖尿病、肝臓病などが血腫拡大の因子となりうるので、現場では発症 24 時間は厳重な降圧指示をしている(図 3)。

脳卒中慢性期 ●

脳卒中 1 ヶ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が継続、脳梗塞でも高血圧が持続すれば、はじめて 150/95 mmHg 未満を一次目標として 2~3 ヶ月以上をかけて緩徐に降圧する(表 1)。頭蓋内主幹動脈を認めるアテローム血栓性脳梗塞では、脳血流 SPECT を行い、灌流領域の安静時血流が低下しておれば、さらに最終的には 140/90 mmHg 以下を目標とする。こ

- 脳卒中慢性期の降圧目標は 140/90 mmHg 未満とする。
- 使用薬剤は Ca 拮抗薬, ACE 阻害薬, 降圧利尿薬, ARB が推奨されている。

の際, 選択降圧薬としては今回の JSH 2004 では, 従来の長時間作用型 Ca 拮抗薬および ACE 阻害薬に加え, PROGRESS 試験²⁾(図 4)により ACE 阻害薬と少量の降圧利尿薬に加え, MOSES 試験³⁾(図 5)でも有用性が示された ARB も適切としている。高血圧性脳内出血やラクナ梗塞は, 再発の危険因子として高血圧が最大であると考えられるし, アスピリンやワルファリンなどの抗血栓療法症例では, JSH 2004 の指示よりもさらに低い目標を設定し, 降圧したほうがいいと考える。ワルファリン服用中で PT-INR が延長していると, 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, 致死性であるからである。頭蓋内血管や頸部血管に狭窄や閉塞のあるアテローム血栓性脳梗塞症例では, 降圧は 1 ヶ月以上経過してから導入し, 必ず 2~3 ヶ月かけて緩徐に行う(図 6)。めまいや片麻痺症状がないこと

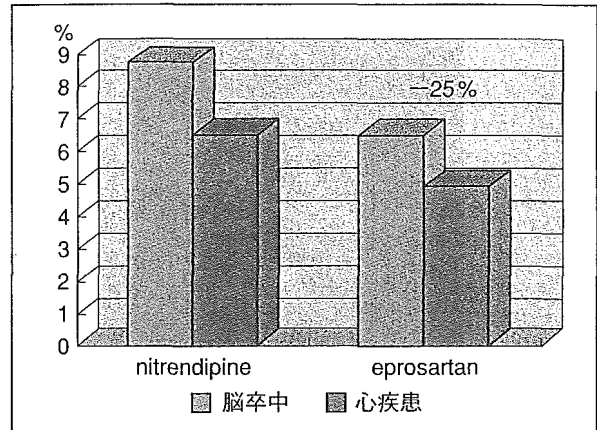


図 5 MOSES 試験

脳卒中発症 2 年以内の 1,405 名を Ca 拮抗薬と ARB の 2 群に割り振り平均 2.5 年観察した。血圧はそれぞれ 152.0/87.2, 150.7/84 mmHg から 136.0/80.2, 137.5/80.8 mmHg に低下, 140/90 mmHg の目標達成率はそれぞれ 77.7% と 75.5% と有意な差を認めなかったが, 脳卒中発症率は 25% 減少し統計学的有意差に至った(文献 3)より)。

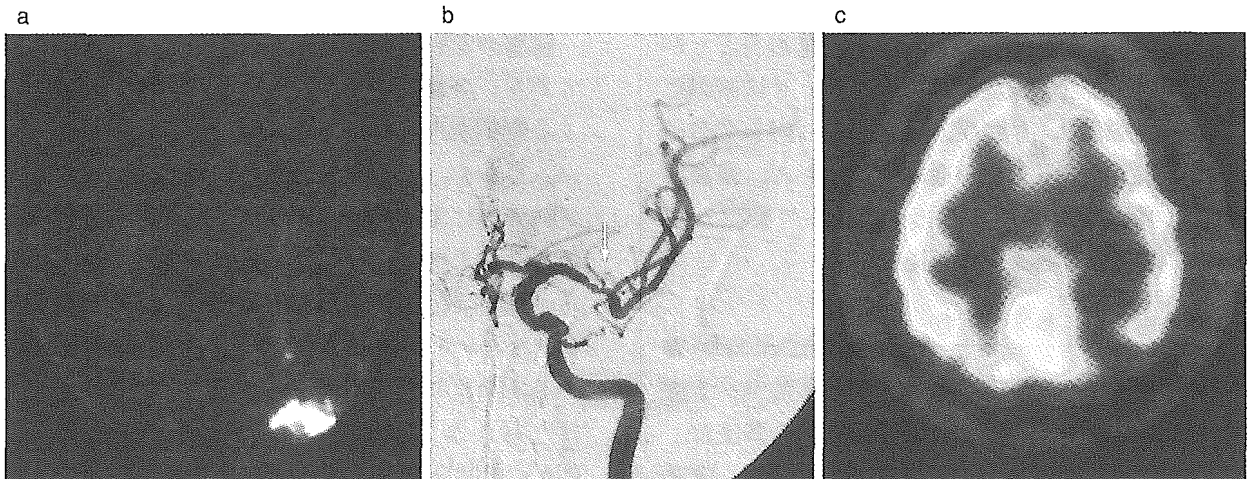


図 6 アテローム血栓性脳梗塞急性期離脱後の降圧療法導入

高血圧, 高尿酸血症, 高脂血症, 慢性腎不全で多剤降圧療法中 60 歳代男性。意識障害, 右片麻痺, 発語がないとのことで搬送。来院時意識清明, 右上肢に巧緻運動不良, 言語理解の不良を認め, MRI で中大脳動脈後方枝領域に急性梗塞(a), 脳血管造影で中大脳動脈水平部高度狭窄を認めた(b)。入院後 1 日間は降圧薬を服用してから発症ということもあり血圧値が 140~160/90~100 mmHg で症状動揺したが, 3 日後以降は血圧は 180~190/90~105 mmHg で推移し, 症状はすべて消失した。発症 3 週間時点での安静時脳血流 SPECT で中大脳動脈領域全域の血流低下が観察されたので(c), 降圧は外来で緩徐に開始することとした。ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) による血圧変動の評価も降圧薬処方のため大変参考となる。

- 無症候性脳梗塞も、最大の危険因子である高血圧を治療する。
- 血圧を目標値まで確実に低下させることが、脳卒中再発予防につながる。
- 少量の降圧利尿薬では、脱水で脳梗塞を誘導する可能性は低い。



図7 ラクナ梗塞と微小出血の降圧療法

高血圧・慢性肝炎の70歳代ラクナ梗塞既往の男性。シロスタゾールで頭痛のため、アスピリン内服に変更されていた。消化管出血でアスピリン内服中止を消化器内科医より指示されたが脳梗塞再発が心配で来院。画像上基底核や放線冠に虚血巣と基底核にT2*で多数の微小出血を認めた(図の低信号スポット；矢印)。頭蓋内血管や頸部血管に狭窄を認めず、壁不整だけであったので、アスピリンのラクナ梗塞の再発予防効果よりも、高血圧性脳内出血や消化管出血の危険が高いと考え、降圧利尿剤の追加を行い、120～130/70～85 mmHgを目標とした治療を薦めた。

や脳血流 SPECT で脳血流の低下や血管予備能の障害がないかを参考として降圧を進めることが望ましい。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。

無症候性脳血管障害 ●

無症候性脳血管障害のうち、無症候性ラクナ梗塞や無症候性脳出血・微小出血(図7)の降圧は、原則的に症候性脳卒中の慢性期治療に準じ、穿通枝病変の最大の危険因子である高血圧を厳格に治療する。また、何らかの理由で撮影されたCTやMRIで発見された無症候性の脳塞栓に対しても症候性同様に降圧治療を行うべきである。

降圧剤の選択 ●

価格の安い降圧利尿薬の有用性が近年見直されており、少量投与では従来心配されていた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うる可能性は否定できないと思われる。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は脳虚血症状の誘発の可能性がある回避したほうが望ましいことはいうまでもない。PROGRESS研究²⁾は日本人も800例以上参加しており、脳卒中二次予防の降圧療法の取捨選択(ACE阻害薬と降圧利尿薬)がはじまり、MOSES³⁾ではeprosartanのbeyond blood pressure lowering効果(降圧効果以上の保護効果)が示されたが(図5)、ACE阻害薬もARBもひとつひとつが個性のある薬剤であるので、単純に脳卒

-
- すべての ARB が、脳卒中二次予防の beyond blood pressure lowering 効果があるとは限らないと理解したほうがいい。
-

中二次予防効果も血圧低下による効果以上のことを同じクラスのすべての薬剤に期待するのは適切ではないと思われる。

まとめ ●

わが国では高齢高血圧症例における脳血管障害の頻度が高く、今後高齢化社会の進行とともに脳卒中や無症候性脳血管障害を合併する高血圧患者を診療する機会がますます多くなると思われる。本稿では昨年日本高血圧学会から発表された JSH 2004 における脳血管障害合併高血圧の治療について概説し、降圧治療に苦慮した症例を踏まえ若干の考察を加えた。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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



高親和性AT₁レセプターブロッカー「オルメサルタン メドキシミル」
の基礎と臨床—高血圧治療の新たな流れ—



<各疾患別のARBの位置づけ>

1. 脳血管障害を有する高血圧に対する ARBの位置づけ

Matsumoto Masayasu
松本 昌泰*

*広島大学大学院医歯薬学総合研究科病態探究医科学脳神経内科

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。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、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高く、脳血管障害を合併する高血圧患者を診療する機会は、今後ますます多くなるものと懸念される。

本稿では、まず脳卒中の二次予防における降圧療法の意義について、2004年に公表された『高血圧治療ガイドライン2004』(JSH2004)¹⁾を踏まえて概略を解説するとともに、脳卒中予防において評価の高いレニン・アンジオテンシン(RA)系抑制薬、なかでもARBの脳血管障害合併高血圧例の治療における意義について論じる。

JSH2004での脳卒中病期別降圧治療の概要

脳卒中の治療は、超急性期における血栓溶解療法が1996年に米国で認められて以来、Brain Attack時代とも呼称される新たな大変革時代に突入している。わが国でも2005年度中にはt-PA(tissue plasminogen activator)による血栓溶解療法が保険適応となることが予測されており、JSH2004でも超急性期における降圧治

療に言及している。また、慢性期の降圧治療については、PROGRESS試験とそのサブ解析結果の発表²⁻⁶⁾を受けた大幅な改訂がなされている。以下にその概要を示す。

1. 脳卒中急性期(図1)

脳血管障害急性期(発症2週以内)には、病型を問わず血圧上昇を来することが多いが、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。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来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3~6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。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以上の状態が続くときには、降圧を考慮する必要がある。さらに、超急性期(発症3時間以内)にt-PA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未満)が必要とされている。また、ACCESS試験⁷⁾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⁸⁾、急性期脳卒中患者における血圧コントロールのあり方は、今後大きく変貌することが予測

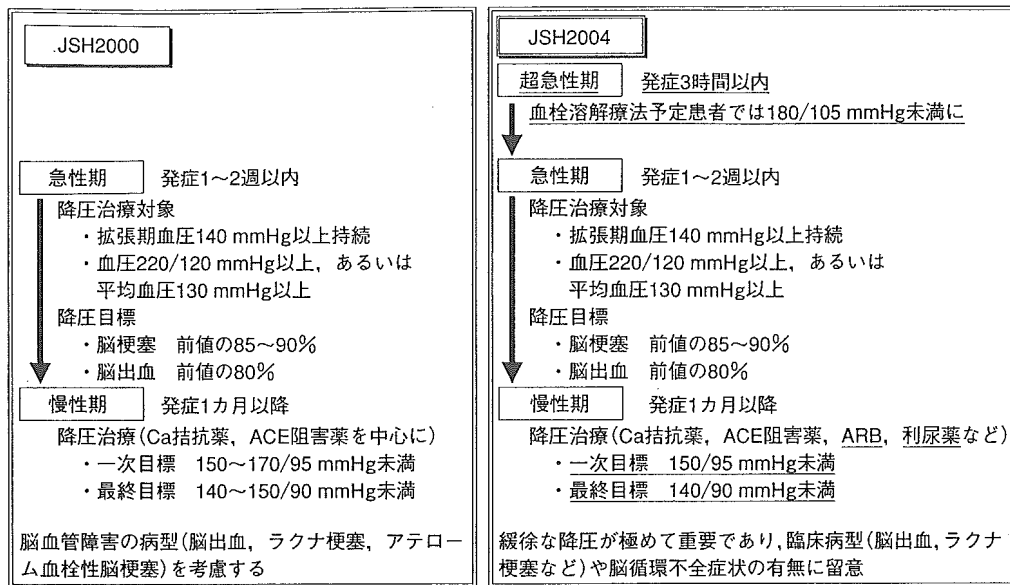


図1 脳血管障害合併高血圧治療に関するJSH2000とJSH2004の比較
右表の下線部はJSH2000からの変更事項を示す。(文献1より引用、一部改変)

される。

2. 脳卒中慢性期(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⁹⁾。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 Project Collaboratorsによる6,752例でのメタ解析¹⁰⁾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PROGRESS²⁾の結果は、極めてインパクトが大きい。

PROGRESSでは、一次評価項目である脳卒中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、二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³⁾、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⁴⁾。さらに、虚血性脳卒中中の3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⁵⁾。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ている⁶⁾。

以上の結果より、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138/82 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、年齢などを考慮しながら、治療開始2～3カ月後の一次目標として血圧150/95 mmHg未満とし、最終目標は、脳卒中中の病型にかかわらず、血圧140/90 mmHg未満が妥当とされている。また、脳出血やラクナ梗塞では高血圧の関与が大きいと、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。

【選択基準】

24カ月以内に以下の登録基準を満たす
高血圧患者

- ・虚血性脳血管障害の既往
(TIA, PRIND, 完成した脳梗塞)
- ・脳出血の既往

【一次エンドポイント】

- ・総死亡+心血管イベント、脳血管イベント

【二次エンドポイント】

- ・Barthel index and Rankin Scaleの変化
- ・複合一次エンドポイントの各項目

【フォローアップ中央値】

- ・2.5年

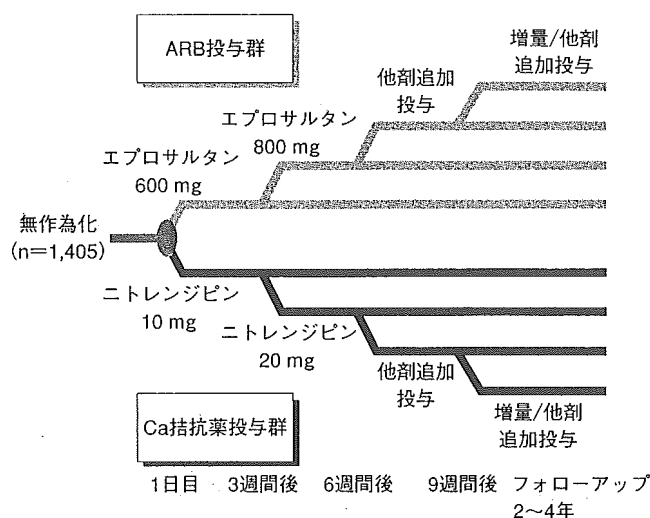


図3 MOSES試験の概要

(文献14より引用、一部改変)

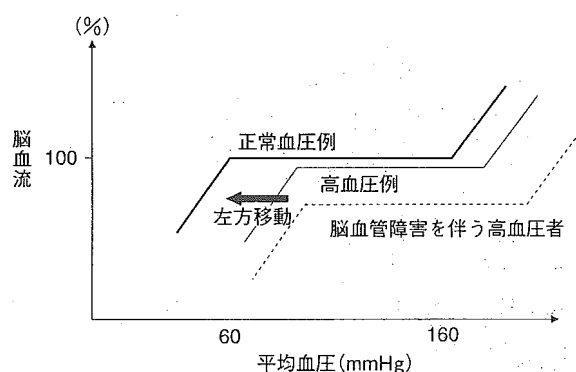


図2 脳血流の自動調節能と降圧薬の作用

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系抑制薬のARB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。

●●●●● RA系抑制薬、特にARBの意義

急性期の降圧治療に使用するべき降圧治療薬としては、JSH2004では速効性で投与量の調節が容易であるものが望ましいとしており、Ca拮抗薬であるニカルジピン、ジルチアゼム、あるいは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としている。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と明記されている。欧米では注射用の $\alpha\beta$ 遮断薬のラベタロールやACE阻害薬のエナラプリルの静脈内投与が推奨されている。これまでのところ、脳卒中急性期におけるCa拮抗薬の予後改善効果を示したエビデンスは報告され

ておらず¹¹⁾、ARBについてはACCESS試験によりカンデサルタンでの予後改善効果が報告されており⁷⁾、現時点では急性期に使用する降圧薬として、ARBは臨床試験によりその有効性が証明された初めての降圧薬である。ただし、急性期における降圧治療については、降圧目標血圧に関する十分なエビデンスもない状態であり、今後のさらなる臨床試験が欠かせない。

慢性期の降圧治療に使用する薬剤の選択に際して、その脳循環動態への影響を考慮することの重要性がJSH2004でも述べられているが、ARBをはじめとするRA系抑制薬は脳循環の自動調節能に良好な効果を示すことが報告されている^{1,12,13)}(図2)。ただし、PROGRESS試験²⁻⁵⁾では、降圧治療の予後改善効果はペリンドプリルとインダパミドの併用群で顕著にみられたことから、降圧薬の種類以上に十分な降圧が達成されることがより重要と思われる。しかしながら、最近報告されたMOSES試験¹⁴⁾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いる(図3, 4)。また、LIFE試験のサブ解析結果¹⁵⁾からも、ARBは心原性脳塞栓症の最大の危険因子である心房細動の既往例に対しても良好な効果が期待でき(表1)、ARBは脳血管障害の病型を問わずその有効性が臨床試験により検証された、極めて優れた特性を有する降圧薬であると結論できよう。

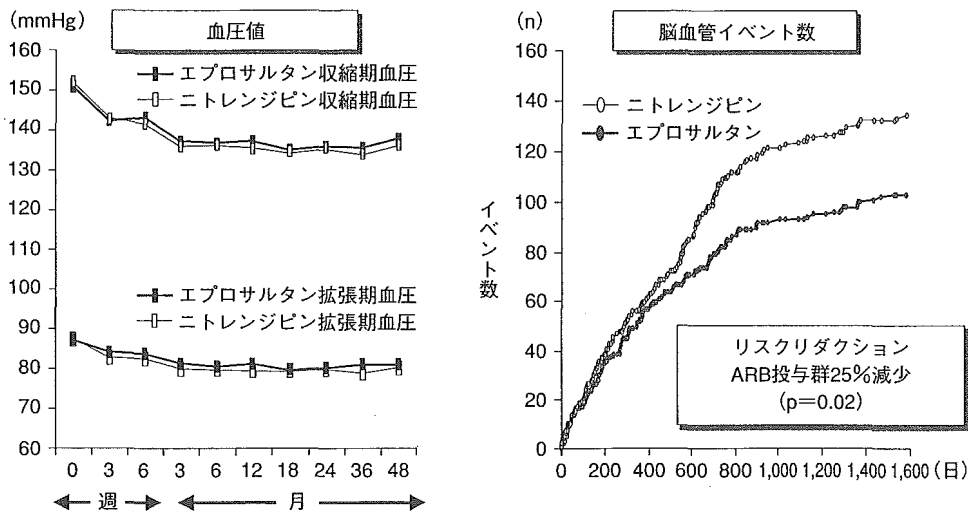


図4 MOSES試験結果の概要

(文献14より引用、一部改変)

表1 LIFE試験におけるロサルタンによる脳卒中抑制効果(患者群別のNNT)

患者群	補正前ハザード比 (95%CI)	Risk difference (per 1,000 patient years)	No. needed to treat (to prevent 1 stroke in 5 years)
平均的患者群	0.74 (0.63~0.88)	3.7	54
心血管系疾患の既往	0.84 (0.65~1.10)	3.7	54
65歳以上	0.69 (0.57~0.84)	5.4	37
糖尿病	0.78 (0.54~1.13)	5.5	36
蛋白尿・微量アルブミン尿	0.65 (0.48~0.88)	6.9	29
脳卒中/TIAの既往	0.70 (0.46~1.08)	8.1	25
収縮期高血圧	0.56 (0.36~0.86)	8.3	24
心房細動の既往	0.56 (0.31~0.98)	23.0	9

(文献15より引用)

表2 ARBによる脳保護のメカニズム

- 降圧に関するもの
 - ・ 降圧効果の強さ
 - ・ 持続性
 - ・ 日内変動への悪影響がない
 - ・ 副作用が少なく、服薬継続率が高い など
- 降圧以外の作用によるもの
 - ・ 脳血管リモデリングの抑制(動脈硬化の抑制)
 - ・ 血液脳関門(BBB)の保護
 - ・ 脳血流自動調節能の改善
 - ・ 脳血流の改善
 - ・ 酸化ストレスの抑制
 - ・ 神経細胞の保護 など



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、各種の臨床試験により次々とその良好な脳保護作用が明らかとされつつあるARBは、優れた特性を有しており(表2)、その中でも強い降圧効果をもつオルメサルタンは、今後の高齢化社会の健康寿命の延長に大きく貢献するものと期待される。



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編：高血圧治療ガイドライン2004，日本高血圧学会，東京，2004
- 2) PROGRESS Collaborative Group：Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 358：1033-1041，

- 2001
- 3) 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
 - 4) 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 34 : 2333-2338, 2003
 - 5) 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
 - 6) Hasegawa, Y., Yamaguchi, T., Omae, T. et al. ; 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
 - 7) 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
 - 8) 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
 - 9) 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
 - 10) The INDANA Project Collaborators : Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke : gathering the evidence. Stroke 28 : 2557-2562, 1997
 - 11) Horn, J. and Limburg, M. : Calcium antagonists for ischemic stroke. A systematic review. Stroke 32 : 570-576, 2001
 - 12) Hatazawa, J., Shimosegawa, E., Osaki, Y. et al. : Long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril therapy improves cerebral perfusion reserve in patients with previous minor stroke. Stroke 35 : 2117-2122, 2004
 - 13) Oku, N., Kitagawa, K., Imaizumi, M. et al. : Hemodynamic influences of losartan on the brain in hypertensive patients. Hypertens. Res. 28 : 43-49, 2005
 - 14) 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
 - 15) Kizer, J. R., Dahlöf, B., Kjeldsen, S. E. et al. : Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol : the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. Hypertension 45 : 46-52, 2005

Angiotensin II Receptor Blockers (ARBs) as Neuroprotective Anti-hypertensive Agents in Stroke Patients

Masayasu Matsumoto*

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

Although anti-hypertensive treatment is known to be effective for preventing first-ever stroke, blood pressure lowering treatment is thought to cause recurrent ischemic stroke especially in some chronic stroke patients with severe obstructive lesions, where decreased cerebrovascular reserve capacity and disturbed autoregulation were demonstrated. However, through several lines of evidences documented by recent clinical trials such as PROGRESS, ACCESS and MOSES, anti-hypertensive treatment by using ACEIs or ARBs is documented to be quite safe and effective for preventing recurrent stroke. In this review, the synopsis of antihypertensive treatment in the stroke patients in JSH2004 guideline was summarized and the impact of clinical trials using ACEIs or ARBs was then discussed in relation to their neuroprotective characteristics including effects of these agents on cerebral circulation. In conclusion, among several stroke prevention strategies the utmost importance of anti-hypertensive treatment using ARBs for secondary as well as for primary prevention of stroke was strongly suggested.

スタチンの脳梗塞予防効果と機序

山下拓史, 郡山達男, 松本昌泰

YAMASHITA Hiroshi, KOHRIYAMA Tatsuo, MATSUMOTO Masayasu
広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科

数多くの大規模臨床試験の結果から、近年、スタチンの脳梗塞発症抑制効果が報告されている。また、この効果は単に血清コレステロール低下作用によるものではなく、スタチンが有する血管内皮機能改善作用、血栓形成抑制作用、プラーク安定化作用、抗炎症作用など多彩な作用（プレイオトロピック効果）によることが示されている。最近、そのメカニズムが明らかにされてきており、スタチンによる血管内皮細胞における一酸化窒素産生増加作用、エンドセリン産生抑制作用、抗酸化作用、プラーク安定化作用、血小板接着および凝集抑制作用、炎症性細胞の遊走および活性化の抑制作用などさまざまな機序の関与が示唆されている。

Key Words

スタチン, 脳梗塞, 脳卒中, プレイオトロピック効果, コレステロール

はじめに

スタチンは、コレステロール生合成経路における律速段階である HMG-CoA からメバロン酸への反応を触媒する HMG-CoA 還元酵素を阻害することにより、血清コレステロールを低下させるとともに、LDL-コレステロールを最も効果的に低下させる薬剤である。高脂血症は脳卒中の危険因子の一つであるが、以前にはその重要性は高血圧、糖尿病にくらべそれほど高くないと考えられていた。そのため、脳卒中患者においては、冠動脈疾患患者にくらべると脂質低下療法は最近まであまり積極的におこなわれてはいなかった。しかし、ここ 10 年間に数多くのエビデンスが蓄積されてきた結果、脳卒中診療における脂質に関する考え方が一変しつつある。日本

脳卒中学会、日本脳神経外科学会（脳卒中の外科学会）、日本神経学会、日本神経治療学会、日本リハビリテーション医学会の 5 学会および厚生労働省の脳梗塞・脳出血・くも膜下出血の 3 研究班の合同委員会（委員長・篠原幸人）により発表された「脳卒中治療ガイドライン 2004」においては、冠動脈疾患を伴う高脂血症患者にはスタチンの投与がグレード A（おこなうよう強く勧められる）で推奨されるに至っている。本稿では、スタチンの脳梗塞予防効果とその機序について紹介する。

1 脳梗塞危険因子としてのコレステロール

海外の研究では高コレステロール血症は脳梗塞の危険因子であることが報告されている¹⁾²⁾。MRFIT (Multiple

Risk factor Intervention Trial) における 35 万例の検討では、血清コレステロール値が高いほど脳梗塞による死亡率が高くなることが示され²⁾、Honolulu Heart Program³⁾でも同様の解析結果が得られている。また、日本を含む東アジアにおけるコホート研究のメタアナリシスでも、血清コレステロール値が高くなると脳梗塞のリスクが増大することが示されている。わが国においては、低 HDL 血症や低 HDL/LDL 比についてはアテローム血栓性脳梗塞^{4)~6)}や脳梗塞全体^{7)~9)}の危険因子であることがすでに報告されているが、高コレステロール血症については今後の解析結果を待たなくてはならない。

従来、わが国では脳梗塞の危険因子としてのコレステロールの関与は少ないものと認識されてきた。その理由としては、わが国では以前には高齢者に重症の高脂血症患者が少なかったことや、高脂血症とより関連の深いアテローム血栓性脳梗塞が少なくラクナ梗塞が多かったためと考えられる。しかし、食生活の欧米化、人口の高齢化に伴い、糖尿病とともに高脂血症の有病率が増加し、アテローム血栓性脳梗塞が増加しているわが国の現状からみて、脳梗塞危険因子としての高脂血症は、今後ますます重要になると考えられる。

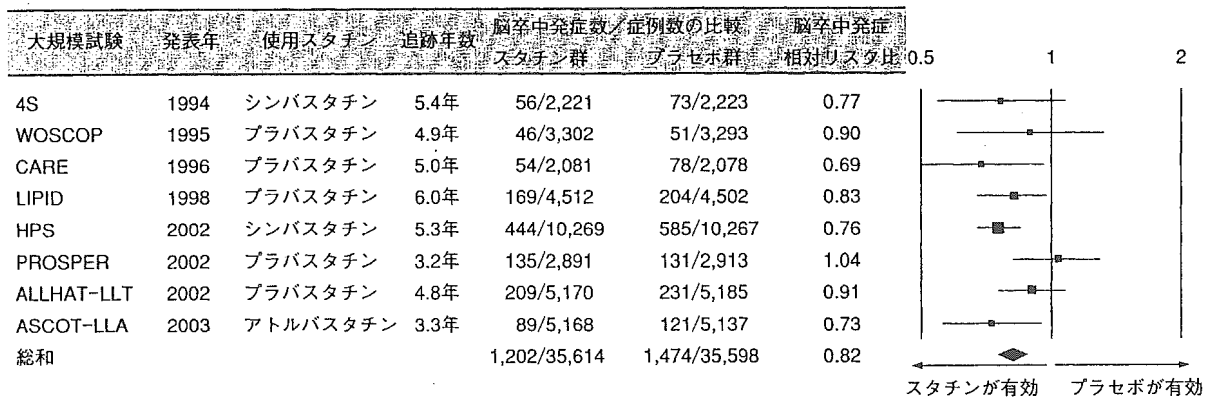
2 | スタチンによる脳梗塞予防効果

近年おこなわれた数多くの大規模臨床試験やメタアナリシスの結果から、冠動脈疾患の一次予防、二次予防におけるスタチンの有用性が確立されるとともに、スタチンの脳卒中発症抑制効果が示され、プラセボ群と比較してスタチン投与群の脳卒中発症に対する相対リスクの有意な低下が報告されている^{10)~17)}。

海外でおこなわれた冠動脈疾患の既往患者を対象とした大規模臨床試験では、シンバスタチンを用いた 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)¹⁸⁾、プラバスタチンを用いた CARE (Cholesterol and Recurrent Events)¹⁹⁾ および LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease)²⁰⁾、アトルバスタチンを用いた MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering)²¹⁾ のいずれにおいても、スタチンは、プラセボを用いた対照群と比較して、脳卒中発症の相対リスクの有意な低下を示す結果が得られ、脳卒中発症予防に有効であることが示されている。

一方、冠動脈疾患の既往に限らず、脳梗塞の既往や、糖尿病、高血圧症など冠動脈疾患の危険因子を有する患者も対象とした大規模臨床試験として、HPS (Heart Protection Study)²²⁾、PROSPER (Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease)²³⁾、ALLHAT-LLT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid Lowering Trial)²⁴⁾、ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm)²⁵⁾ がおこなわれた。HPS ではシンバスタチン投与群での全脳卒中発症の相対危険度低下率は 25% で、虚血性脳卒中では 30% の低下を認めたが、出血性脳卒中では低下は認められず、脳梗塞発症予防効果が示されている。高血圧患者を対象とした ASCOT-LLA ではアトルバスタチン投与群で脳卒中発症の相対危険度が 27% 低下した。PROSPER では冠動脈疾患による死亡、非致死性心筋梗塞、致死性および非致死性脳卒中が一次エンドポイントとされ、プラバスタチン投与群では一次エンドポイント全体の発症率は有意に低下したが、脳卒中の発症率低下は有意ではなかった。ALLHAT-LLT では高血圧症および他の一つ以上の冠動脈疾患の危険因子と中等度高コレステロール血症の両者を合併した患者を対象とし、プラバスタチン投与群では全脳卒中発症の相対危険度が 9% 減少したものの有意ではなかった。PROSPER と ALLHAT-LLT では統計学的有意差が得られなかったものの、スタチンによる脳卒中発症率低下傾向は示されており、これまでにこなわれた八つの大規模臨床試験を集めた最近のメタアナリシス (図①) では、スタチンは脳卒中の発症を 18% 低下させると報告されている¹⁷⁾。

しかし、海外でおこなわれた多くの大規模臨床試験では、日本における通常の臨床用量に比べ大量のスタチンが用いられており、また海外と日本では脳血管障害の病型にも差違があり、人種的相違も存在するので、わが国におけるエビデンスが求められている。日本でおこなわれた KLIS (Kyushu Lipid Intervention Study)²⁶⁾ では、脳梗塞と心筋梗塞の既往のない高脂血症患者を対象としており、有意ではなかったがプラバスタチンにより 22% の脳梗塞相対危険度の低下を認めた。また、同じく日本でおこなわれた PATE (Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly)²⁷⁾ では高脂血症の高齢者を対象としてプラバスタチン低用量 (5 mg) と標準用量 (10~20 mg)



図① スタチン治療の脳卒中予防効果
(Cheung BM *et al.*, 2004¹⁷⁾ より改変引用)

主として冠動脈疾患、高脂血症の既往のある患者を対象としておこなわれた大規模臨床試験における脳卒中予防効果を示す。最下段に、すべての試験のメタアナリシスの結果を示す。

の効果が検討されたが、血管イベント全体の発生率は低用量群にくらべて標準用量群で有意に低かったものの、脳梗塞の発生率は両群で有意差を認めなかった。したがって、わが国では冠動脈疾患の既往を有さない患者におけるスタチンの脳卒中発症予防効果については、いまだはっきりとしたエビデンスがなく、とくに脳梗塞発症早期からのスタチンの再発予防効果についてのエビデンスが必要である。現在、海外ではスタチンの脳梗塞再発予防効果について SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Level) がおこなわれているが、わが国でもわれわれが推進している厚生労働省科学研究「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の予防効果に関する研究」(主任研究者・松本昌泰) J-STARS (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke) が進行中であり、現在 3,000 例を目標に症例登録がおこなわれている。

3 スタチンのプレイオトロピック効果

大規模臨床試験のサブグループ解析の結果から、スタチンの脳卒中発症抑制効果はコレステロール低下作用だけでは説明できないことが示されている。冠動脈疾患既往患者を対象としておこなわれたスタチン以外の薬剤による試験では、血清コレステロール値が低下しても脳卒中中の発症に対して抑制効果は認められていない²⁸⁾。したがって、スタチンによる脳卒中発症抑制効果は、単に血清コレステロール値の低下にもとづくものではなく

(beyond lipid lowering)、スタチンが有する多面的な効果にもとづくと考えられるようになり、このような効果はプレイオトロピック効果 (pleiotropic effect) とよばれている。スタチンのプレイオトロピック効果には、血管内皮機能改善、動脈硬化の進展抑制、抗酸化作用、抗炎症作用などさまざまな効果が知られている²⁹⁾³⁰⁾。

コレステロール生合成経路からはコレステロール以外にも、重要な代謝産物であるメバロン酸、ファルネシルピロリン酸 (FPP)、ゲラニルゲラニルピロリン酸 (GGPP) などが合成される (図②)。スタチンは、メバロン酸のみならず、FPP や GGPP の合成も抑制し、このことが以下に述べるプレイオトロピック効果の分子機構と関連することが示唆されている。わが国ではプラバスタチン (メバロチン®)、シンバスタチン (リボバス®)、フルバスタチン (ローコール®)、アトルバスタチン (リプトール®)、ピタバスタチン (リバロ®)、ロスバスタチン (クレストール®) の 6 種類のスタチンが現在使用されており、特性や薬理動態に違いがみられる³⁰⁾。

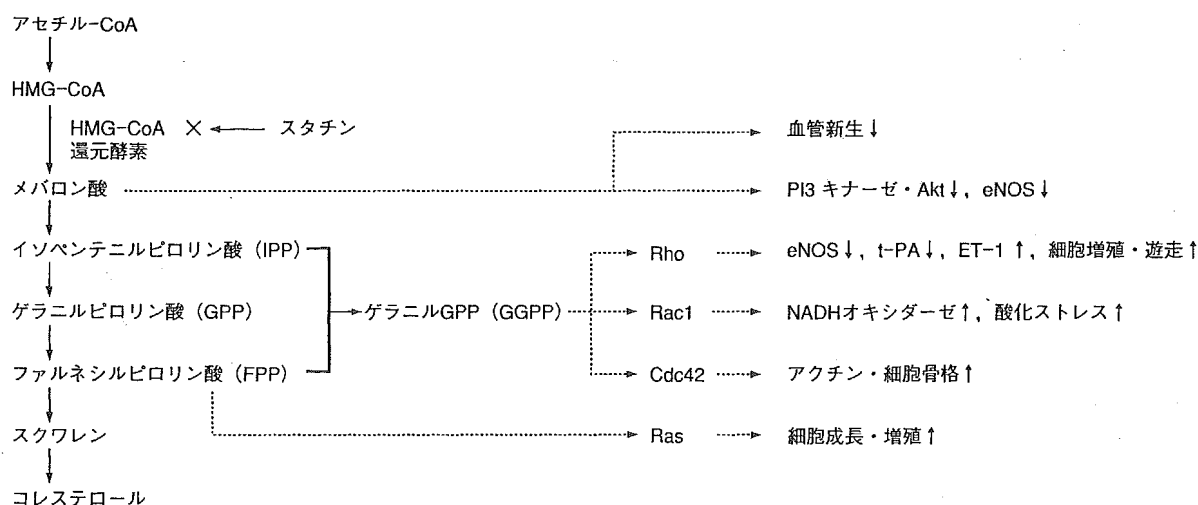
① スタチンによる血管内皮機能改善作用

動脈硬化はメタボリックシンドロームとかかわる多くの因子の相互作用によりさまざまな過程を経て生じる。スタチンは、動脈硬化初期からみられる血管内皮機能障害を治療開始後最も早期に改善し、それは血中 LDL-コレステロール値が有意に低下するよりも前にも認められ、スタチンのプレイオトロピック効果によるものと考えられている。スタチンによる血管内皮機能改善効果の分子

メカニズムは最近明らかにされつつあり、その一つはスタチンによる内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) の mRNA 合成増加作用である。血管内皮機能障害は一酸化窒素 (NO) を介する血管拡張系とエンドセリンなどの作用による血管収縮系のバランスが崩れ、血管拡張系が減弱している状態と考えられている。血管内皮細胞を用いた検討では、シンバスタチンやロバスタチンを加えると、eNOS 合成増加に伴って、NO の合成が増加する³¹⁾。増加した NO は中膜平滑筋を弛緩させることにより血管を拡張させ、その結果として脳血流を増加させる。また、スタチンの長期投与では、誘導された NO により安静時および脳虚血時の脳血流が増加する。さらに、脳虚血モデル動物を用いた検討では、プラバスタチンを前投与すると eNOS の発現に依存して梗塞巣が縮小することが報告されている³²⁾。また、臨床研究においてもスタチンの効果は報告され、プラバスタチンにより脳梗塞患者のアセタゾラミドに対する脳血管反応性が改善し、この効果は NO を介した作用であると考えられている³³⁾。さらに、高脂血症患者や糖尿病患者において低下している内皮依存性血管弛緩反応が、セリバスタチン投与により改善することが報告され、この作用は、内皮非依存性血管弛緩には影響を及ぼさず、NO 産生の増加によることが報告されている。プラバスタチンが eNOS を活性化するという報告³²⁾もあるが、一般には、スタチンは mRNA 合成増加により eNOS の発現を増加させると考えられている。eNOS 発現を増加させる機序としては、スタチン

による GGPP 合成阻害および Rho 活性化抑制と関連している (図②)。すなわち、低分子量 G 蛋白の Ras/Rho GTPase ファミリーの Rho, Cdc42, Rac には翻訳後修飾により GGPP が添加され (ゲラニルゲラニル化)、また Ras には FPP が添加され (ファルネシル化)、それぞれ活性化される。Rho は細胞内シグナル伝達に重要な役割を果たしており、Rho の活性化により eNOS 発現は低下する。スタチンにより GGPP の合成が阻害されると Rho のゲラニルゲラニル化が阻害され、結果として血管内皮細胞における Rho 活性が抑制されて eNOS の発現増加につながると考えられている³⁴⁾。

また、スタチンは phosphatidyl inositol 3-kinase (PI3kinase) を活性化し、phosphatidyl inositol 4,5-bisphosphate (PIP2) から phosphatidyl inositol 3,4,5-bisphosphate (PIP3) への変換を促進する。PIP3 によって phosphoinositol-dependent kinase-1 (PDK-1) が活性化されると Akt が活性化され、eNOS 発現が増加する³⁵⁾。この経路による eNOS の活性化は、Rho のゲラニルゲラニル化の抑制を介する経路よりも迅速であり、低濃度のスタチンによっても生じる。スタチンが PI3K/Akt 経路を介して分化した血管内皮前駆細胞を増加させることが報告されており、スタチンの内皮再生促進作用が示されている³⁵⁾。また、アトルバスタチンやシンバスタチンは血管内皮細胞において eNOS 発現を増加させるのに加えて、pre-pro endothelin-1 (ET-1) 遺伝子の発現を抑制して ET-1 レベルを抑制することが報告されてい



図② コレステロール生成経路とスタチンの作用
(Liao JK, 2002⁴¹⁾ より改変引用)

る³⁶⁾。家族性高脂血症患者に高用量のプラバスタチンを長期投与したときに、動脈硬化の指標である総頸動脈 IMT (intima-media thickness) が有意に減少することが報告されており³⁷⁾、スタチンはさまざまな機序を介して動脈硬化を抑制するものと考えられる。

● 2. スタチンの血栓形成抑制作用とプラーク安定化作用

スタチンの血管に対するプレイオトロピック効果には、血管内皮機能改善作用以外にも、血栓形成抑制作用やプラーク安定化作用が知られている。スタチンは傷害血管壁への血小板の接着と血栓形成を抑制し、そのメカニズムとしてトロンボキサン A_2 の産生抑制やプロスタサイクリンの産生増加などが考えられている。また、スタチンは血管平滑筋細胞および内皮細胞において plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) レベルを低下させ、t-PA レベルを増加させることにより血管壁における線溶系を活性化する。スタチンはマクロファージにもはたらき、血栓形成を抑制する可能性も示唆されている。さらに、スタチンは、matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) の産生抑制作用と、tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) およびコラーゲンの増加作用などを介してプラーク安定化作用を示す³⁸⁾。スタチンは血小板の ADP 凝集を抑制することが報告されており、アトルバスタチンをマウスに投与すると中大脳動脈閉塞後の梗塞巣が縮小したと報告されている。この実験では、eNOS の発現が血小板において亢進する一方で血漿中の血小板第Ⅳ因子 (PF4) と β -トロポグロブリン (β -TG) が減少しており、梗塞巣の縮小には血小板凝集抑制作用の関与が示唆されている。さらに eNOS ノックアウトマウスを使った検討では PF4 と β -TG の減少は観察されず、スタチンの血小板凝集抑制作用は eNOS を介していると考えられる³⁹⁾。

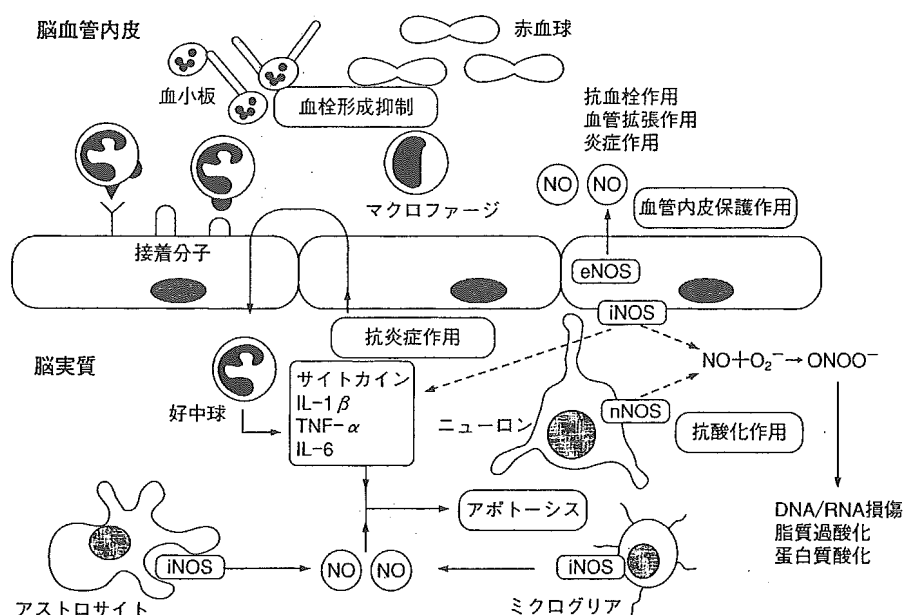
また、スタチンは抗酸化作用を示し、LDL-コレステロールの酸化を抑制し、血管内皮における活性酸素の産生やプラーク形成を抑制する。ウサギにコレステロール食負荷とともにコレステロールを低下させない量のフルバスタチンを投与したところ、LDL の酸化と血管壁における活性酸素の産生が減少し、動脈硬化性プラークの形成が減少することが報告されている。また、Rac-1 は、血管壁における活性酸素種のおもな産生源である

NADH オキシダーゼの活性化に関与しており、スタチンにより GGPP などの合成が阻害されると Rac-1 を介する酸化ストレスが抑制され、心筋細胞や平滑筋細胞の肥大を抑制することも示されている。

以上のようにスタチンは脳血管においてさまざまな作用を示すことが明らかになっている⁴⁰⁾⁴¹⁾。

● 3. スタチンの抗炎症作用

スタチンは抗炎症作用を示すことが報告されている(図③)。炎症反応の指標である CRP や高感度 CRP (hs-CRP) は心筋梗塞や脳梗塞の発症リスクと相関しているが、スタチンは CRP や hs-CRP を有意に低下させる。スタチンはアストロサイトをリポ多糖で処理した時に出現する誘導型 NOS (iNOS) の発現や、炎症性サイトカインである TNF- α 、IL-1 β の放出を抑制する。この効果は Ras のイソプレニル化や NF- κ B の活性化抑制によると考えられている。また、スタチンは ICAM-1 などの接着分子の発現を低下させる。さらにスタチンは炎症反応において重要な leukocyte function antigen-1 (LFA-1) と結合し、LFA-1 と ICAM-1 との結合を抑制し、炎症反応を抑制する⁴²⁾。プラバスタチンやシンバスタチンが、心臓移植直後の患者の拒絶反応を有意に低下させ、生存率を高めることが報告され⁴³⁾、スタチンの免疫調節作用が注目されている。ロバスタチンがミクログリアやアストロサイトによる TNF- α の産生と iNOS 誘導を抑制することや⁴⁴⁾、アトルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチンが INF- γ によって誘導される MHC クラス II 分子の発現を防ぐとともに、MHC クラス II 分子発現を制御する MHC クラス II トランスアクチベーター (CIITA) の発現も抑制し、炎症性 Th1 細胞への抗原提示を抑制することが示唆されている⁴⁵⁾。こうした作用から、スタチンは MHC クラス II を標的とする新しいタイプの免疫抑制剤になる可能性が示唆される。また、免疫性神経疾患である多発性硬化症のモデル動物を用いた研究では、アトルバスタチンは Th2 系サイトカインである IL-4、IL-5、IL-10 および TGF- β を誘導し、反対に Th1 系サイトカインである IL-2、IL-12、INF- γ および TNF- α の誘導を抑制した⁴⁶⁾。アトルバスタチンは Th0 細胞の Th2 細胞への分化を促進するとともに、MHC クラス II 抗原分子の発現を防ぎ、さらに、抗原提示細胞あるいは T 細胞をアトルバスタチンで処理すると、抗原特



図⑥ 脳血管と脳実質におけるスタチンの作用
(Vaughan CJ *et al*, 1999⁴⁰⁾ より改変引用)

異的な T 細胞の活性化が抑制され、さまざまな免疫調節作用を示すことが報告されている。このようにスタチンは抗炎症作用とともに免疫調節作用を有すると考えられる。

おわりに

ブレイオトロピック効果が明らかになるにつれ、スタチンの脳梗塞予防効果への期待が高まりつつある。また、スタチンが多発性硬化症やアルツハイマー病にも治療応用できるのではという可能性も指摘されている²⁹⁾⁴⁷⁾⁴⁸⁾。現在、われわれはスタチンの脳卒中再発予防効果に関する大規模臨床試験 J-STARS を企画推進しており、終了は 2010 年を予定している。J-STARS の一次エンドポイントは脳卒中の再発であるが、二次エンドポイントとして認知症の発症や認知機能障害の進展について評価する予定である。さらに、J-STARS では横断的および縦断的なサブグループ解析によりさまざまな視点からスタチンの効果が評価される予定であり、スタチンの脳における新たな作用が今後明らかになることを期待したい。

●文 献●

1) Boysen G *et al* : Stroke incidence and risk factors for stroke

in Copenhagen, Denmark. *Stroke* **19** : 1345-1353, 1988

- 2) Iso H *et al* : Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,997 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* **320** : 904-910, 1989
- 3) Prospective Studies Collaboration : Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke ; 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* **346** : 1647-1653, 1995
- 4) Murai A *et al* : Lipoprotein abnormalities in the pathogenesis of cerebral infarction and transient ischemic attack. *Stroke* **12** : 167-172, 1981
- 5) Adams RJ *et al* : Plasma lipoprotein in cortical versus lacunar infarction. *Stroke* **20** : 448-452, 1989
- 6) Giroud M *et al* : Plasma lipoprotein in cortical versus lacunar infarction with cardiac arrhythmia, and in transient ischemic attack. A case-control study. *Neurol Res* **14** : 315-320, 1992
- 7) 藤島正敏 : 日本人の脳血管障害. *日本内科学会誌* **85** : 1407-1418, 1996
- 8) Tanne D *et al* : High-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic stroke mortality. A 21-year follow-up of 8586 men from the Israeli Ischemic Heart Disease Study. *Stroke* **28** : 83-87, 1997
- 9) Simons LA *et al* : Risk factors for ischemic stroke : Dubbo Study of the elderly. *Stroke* **29** : 1341-1346, 1998
- 10) Crouse JR III *et al* : Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* **157** : 1305-1310, 1997
- 11) Blauw GJ *et al* : Stroke, statins, and cholesterol. A meta-

- analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke* **28** : 946-950, 1997
- 12) Hebert PR *et al* : Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* **278** : 313-321, 1997
- 13) Bucher HC *et al* : Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* **128** : 89-95, 1998
- 14) Di Mascio R *et al* : Cholesterol reduction and stroke occurrence : an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* **10** : 85-92, 2000
- 15) Byington RP *et al* : Reduction of stroke events with pravastatin : the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* **103** : 387-392, 2001
- 16) Corvol JC *et al* : Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention : a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* **163** : 669-676, 2003
- 17) 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
- 18) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* **344** : 1383-1389, 1994
- 19) Plehn JF *et al* : Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin : the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation* **99** : 216-223, 1999
- 20) White HD *et al* : Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* **343** : 317-326, 2000
- 21) Schwartz GG *et al* : Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes : the MIRACL study : a randomized controlled trial. *JAMA* **285** : 1711-1718, 2001
- 22) Heart Protection Study Collaborative Group : MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **360** : 7-22, 2002
- 23) Shepherd J *et al* : Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER) : a randomised controlled trial. *Lancet* **360** : 1623-1630, 2002
- 24) The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* **288** : 2998-3007, 2002
- 25) Sever PS *et al* : ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* **361** : 1149-1158, 2003
- 26) The Kyushu Lipid Intervention Study Group : Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia : The Kyushu Lipid Intervention Study. *J Atheroscler Thromb* **7** : 110-121, 2000
- 27) Ito H *et al* : A comparison of low versus standard dose pravastatin therapy for the prevention of cardiovascular events in the elderly : The Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly (PATE). *J Atheroscler Thromb* **8** : 33-44, 2001
- 28) Hebert PR *et al* : An overview of trials of cholesterol lowering and risk of stroke. *Arch Intern Med* **155** : 50-55, 1995
- 29) 山下拓史ほか : スタチンと痴呆. *分子脳血管病* **3** : 415-425, 2004
- 30) 山下拓史ほか : 脳とスタチン. *脳と循環* **9** : 223-228, 2004
- 31) Laufs U *et al* : Upregulation of endothelial nitric oxide synthetase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* **97** : 1129-1135, 1998
- 32) Kaesemeyer WH *et al* : Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthetase independent of its cholesterol-lowering actions. *J Am Coll Cardiol* **33** : 234-241, 1999
- 33) Sterzer P *et al* : Pravastatin improves cerebral vasomotor reactivity in patients with subcortical small vessel disease. *Stroke* **32** : 2817-2820, 2001
- 34) Laufs U *et al* : Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem* **273** : 24266-24271, 1998
- 35) Kureishi Y *et al* : The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* **6** : 1004-1010, 2000
- 36) Hernandez-Perera O *et al* : Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* **101** : 2711-2719, 1998
- 37) van Wissen S *et al* : Long-term safety and efficiency of high-dose atorvastatin treatment in patients with familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* **95** : 264-266, 2005
- 38) Crisby M *et al* : Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques : implications for plaque stabilization. *Circulation* **103** : 926-933, 2001.