

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

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

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

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

## II. 慢性期(図1)

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

おり、脳卒中の最大の危険因子である高血圧を如何にコントロールするかは慢性期の脳卒中患者の治療上きわめて重要な問題である。わが国での後向き研究の結果では脳卒中後の血圧と再発率との関係には、病型による違いが顕著であり、脳梗塞の再発と拡張期血圧の間には、脳出血例には見られないJカーブ現象が見られることが報告され注目されていた<sup>29)</sup>。しかしながら、脳卒中既往者の降圧治療の効果について9つの臨床試験をまとめたINDANA (INDividual Data ANALYSIS of Antihypertensive intervention trials) Project Collaboratorsによる6752例でのメタ解析<sup>30)</sup>により、降圧療法群では非降圧療法群に比し相対危険度28%の有意な低下が示されていた。その意味で、わが国の研究者も多数参加したPROGRESS<sup>11)</sup>の結果はきわめてインパクトが大きい。

PROGRESSでは、1次評価項目である脳卒中の再発については、ペリンドプリル群(その過半数に利尿薬が投与された)ではプラセボ群に比し28%の有意な相対リスクの低減効果が示された。また、2次評価項目についても26%の心血管系事故発症抑制効果が実証され、臨床病型別のオッズ比の検討では、脳出血が0.50、虚血性脳卒中が0.76と脳出血例での再発抑制効果がより強いものの病型に関わらず抑制できることが示された。また、脳卒中再発例における痴呆・高度の認知機能障害<sup>31)</sup>、ADL障害や要介護状態の発現頻度も有意に抑えられることが示された<sup>10)</sup>。さらに、虚血性脳卒中の三つの臨床病型であるラクナ梗塞、心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞についても検討されており、どの臨床病型の脳梗塞例についてもそれぞれ23%、23%、39%の再発抑制傾向にあり、アテローム血栓性脳梗塞については推計学的にも有意な抑制が得られることが明らかとされている<sup>11)</sup>。一方、わが国で実施されたCTサブスタディでは無症候性脳梗塞や脳萎縮の発現には両群で有意な差が無く、その発現にはエントリー時の拡張期血圧が独立したリスクとなることが明らかとされた<sup>12)</sup>。

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

表1 各種降圧薬の脳循環代謝に及ぼす急性効果

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

↑：増加，上昇 ↓：減少，下降 →：不変

\*血管拡張型β遮断薬

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

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

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

使用薬物は脳循環動態への影響を考慮して選択する。表1に各種降圧薬の脳血流ならびに脳代謝に及ぼす主に急性作用を示す。また，図2には降圧薬の脳血流自動調節能への予想される効果を図示した。PROGRESS試験により有用性が示されたACE阻害薬および少量の降圧利尿薬に加え，脳卒中や認知症の発症予防において顕著な有効性が示唆されているAII受容体拮抗薬や長時間作用型のCa拮抗薬が有用と思われる。また，最近報告されたMOSES(Morbidity and mortality after Stroke -Eprosartan compared with nitrendipine for Secondary prevention)研究<sup>13)</sup>では慢性期の高血圧合併脳卒中患者を対象にARBのエプロサルタン(本邦未発売)とCa拮抗薬のニトレンジピンをPROBE方式で比較しており，両者の間に有意な血圧差が無いにも関わらず，Ca拮抗薬群に比しARB群で有意な脳卒中再発抑制効果が証明され

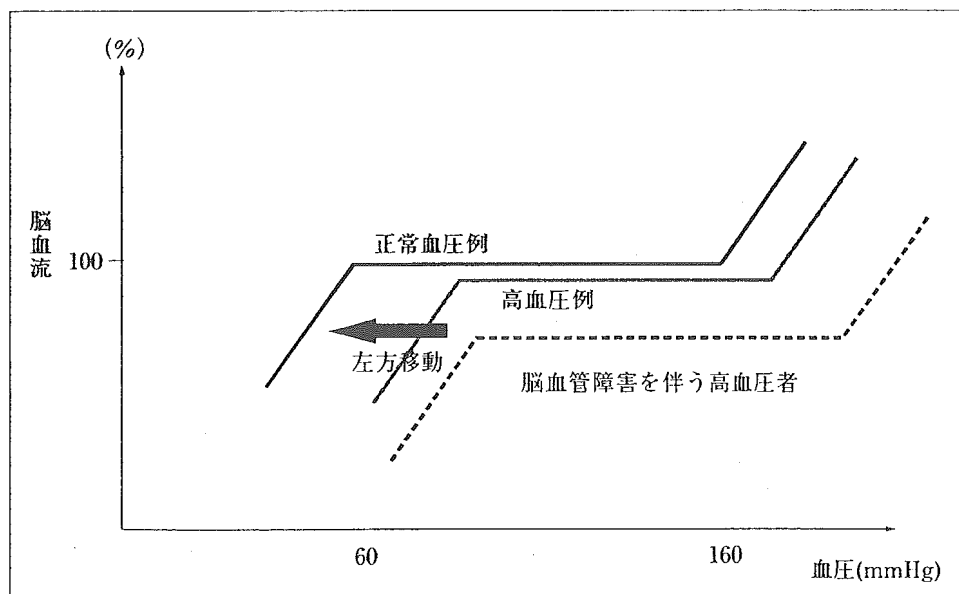


図2 脳血流の自動調節能と降圧薬の作用  
高血圧や慢性期の脳血管障害例では脳血流の自動調節能曲線が右下方にシフトしており，降圧により脳血流量の低下を来しやすくなっているが，RA系阻害薬や長時間作用型のCa拮抗薬は自動調節能曲線を正常血圧例の曲線に近づける方向にシフトさせることが明らかとなっている。

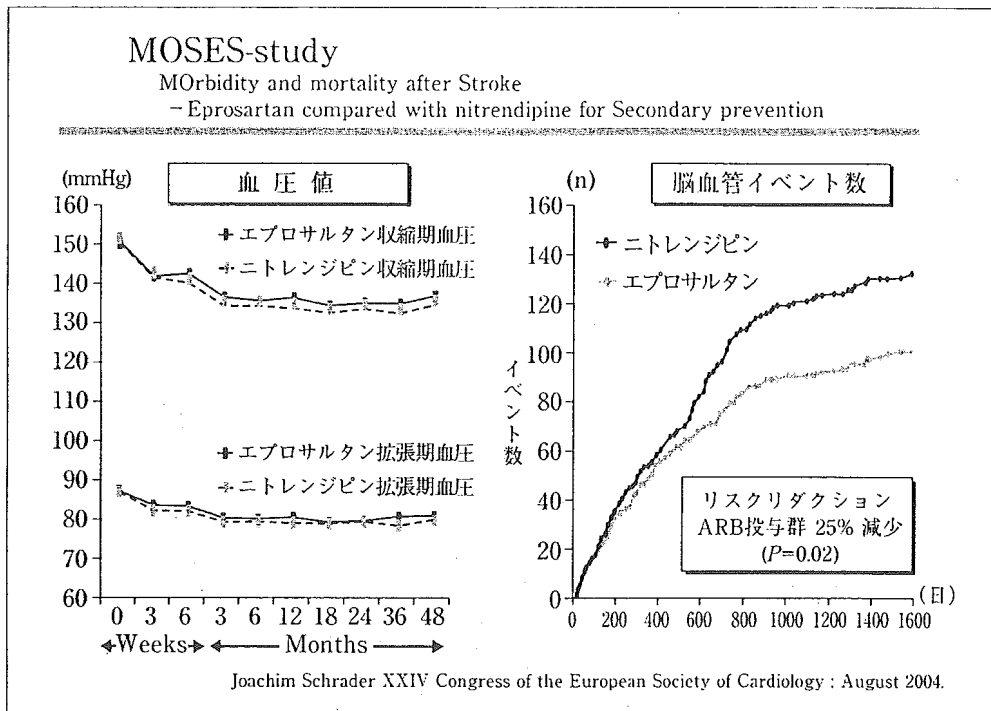


図3 MOSES研究結果の概要

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

### III. 無症候期

CT, MRIなどの画像診断技術の進歩により、無症候性脳血管障害が高頻度に診断されるようになっている。その診断には1997年に発表された無症候性脳血管障害の診断基準<sup>14)</sup>が用いられている。無症候性脳血管障害には画像診断により脳実質病変または脳血管病変を認めるものが、区別されているが、高血圧との関連で最も注目を集めているのが、前者の大部分を占める無症候性脳梗塞である。無症候性脳梗塞の殆どはラクナ梗塞と同様の小梗塞であり、高血圧や加齢が最大の危険因子となる小血管病(small vessel disease)と考えられている。その存在や進展は脳卒中発症や認知機能低下および認知症発症の独立した危険因子となることが本邦ならびに欧州の研究により確定しており<sup>2)</sup>、本病態への対応は今後の高血圧診療においても極めて重要である。原則的に、無症候性脳梗塞や脳出血を合併する高血圧患者の降圧療法における目標血圧値や有用な降圧薬は脳血管障害慢性期のそれに準ずるが、PROGRESSのCTサブス

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

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

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

### 文 献

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

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

\*

\*

\*

# 糖尿病患者における 脳梗塞に対する診療の実際

日地正典（広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科）

郡山達男（広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科）

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）



## P o i n t

- 糖尿病は脳梗塞の確立した危険因子であり、インスリン抵抗性が脳梗塞すべての病型の独立した危険因子である。
- 糖尿病に高血圧を合併した患者の脳梗塞予防は、血糖コントロールのみでは不十分であり、厳格な血圧管理が必要である。
- 糖尿病に高脂血症を伴う例では、アテローム血栓性脳梗塞をきたしやすくADL・QOLの低下をきたしやすい。慎重に脳梗塞予防を行う必要がある。
- 糖尿病では血小板、凝固・線溶系の障害により血栓形成の亢進がみられるため、二次予防としては抗血栓療法が効果的である。最近シロスタゾールによる二次予防を検討した研究において、特に糖尿病患者では良好な脳梗塞の再発予防効果が示され注目されている。

脳血管疾患はわが国における3大死因の1つであり、要介護者の原因疾患の第1位であり、重大な身体・社会活動の阻害因子となっている。また、医療費も第2位を占め、社会的にも深刻な影響を与えている。なかでも脳梗塞は脳血管障害のうち約3/4と大多数を占め、現在、完全に回復可能な治療法がなく、予防は特に重要な課題である。

脳梗塞における最大の危険因子は高血圧であるが、近年の治療薬の向上により高血圧による動脈硬化性病変の関与は低下してきている。これに対し、糖尿病は脳梗塞の確立した危険因子で<sup>1)</sup>、インスリン抵抗性が脳梗塞すべての病型の独立した危険因子である<sup>2)</sup>。現在、わが国には、糖尿病の予備軍といわれる耐糖能異常を含めた糖尿病患者数は約1,300万人いると推計され、耐糖能異常における脳梗塞の相対リスクは男性1.60倍、女性2.97倍である<sup>3)</sup>。したがって今日の脳梗塞予防では、糖尿病患者における脳梗塞の病態理解が必須であり、脳梗塞発症のリスク軽減に多いに貢献すると思われる。日常診療においては、特に脳梗塞予防が主体となるため、本稿では、糖尿病患者における臨床病型の違いについて概説し、各種薬剤に関する大規模臨床試験の結果から現時点で妥当と思われる糖尿病患者における脳梗塞の予防法と問題点について述べる。

臨床病型	発生機序	原因病態	危険因子
アテローム血栓性 脳梗塞	血栓性閉塞	アテローム硬化性病変、 主幹動脈	高脂血症 糖尿病 高血圧症
ラクナ梗塞	穿通枝閉塞 起始部の粥腫 微小血栓	リポヒアリノーシス、 微小粥腫、 アテローム硬化性病変	高血圧症
心原性脳塞栓	心腔内血栓からの塞栓 静脈系血栓からの塞栓	塞栓源疾患、心房細動、 シャント性心疾患	
その他の脳梗塞		その他の原因によるもの、 分類不能の脳梗塞	

表1 脳梗塞の臨床病型とその特徴および危険因子との関係

高脂血症、糖尿病、高血圧症などの生活習慣病はすべての病型で危険因子となりうるが、特に糖尿病に高脂血症を伴う例ではア

テローム血栓性脳梗塞を発症しやすく、糖尿病に高血圧症を伴う例ではラクナ梗塞をきたしやすい。

## 脳血管障害の危険因子

脳血管障害の治療可能な危険因子には、高血圧、糖尿病、高脂血症、非弁膜症性心房細動、喫煙、アルコールの多飲、抗リン脂質抗体、高ホモシステイン血症などがあげられる。なかでも生活習慣病に起因する脳梗塞は頻度も多く、脳血管障害の予防を意識して日常診療を行うことが重要である。

## 糖尿病と臨床病型

脳梗塞は臨床病型ごとに、①アテローム血栓性脳梗塞、②ラクナ梗塞（神経症候を説明しうる部位に長径1.5cm未満の症梗塞を認めること<sup>4)</sup>、③

心原性脳塞栓症、④その他に大別される（表1）。糖尿病はアテローム血栓性脳梗塞例やラクナ梗塞例で多く、特に、糖尿病に高血圧を合併している例ではsmall vesselの障害からラクナ梗塞を生じやすく、一方で糖尿病に高コレステロール血症や肥満を有する例では、large vesselの障害によりアテローム血栓性脳梗塞を起こしやすい。そのため、糖尿病患者の脳梗塞予防においては、病態ごとに分けて考える必要がある。

## 血糖の管理

糖尿病患者で脳梗塞再発率が高いことは経験的に知られているが、血糖コントロールが比較的良好な群では、HbA<sub>1c</sub>値と脳梗塞の再発率の間に

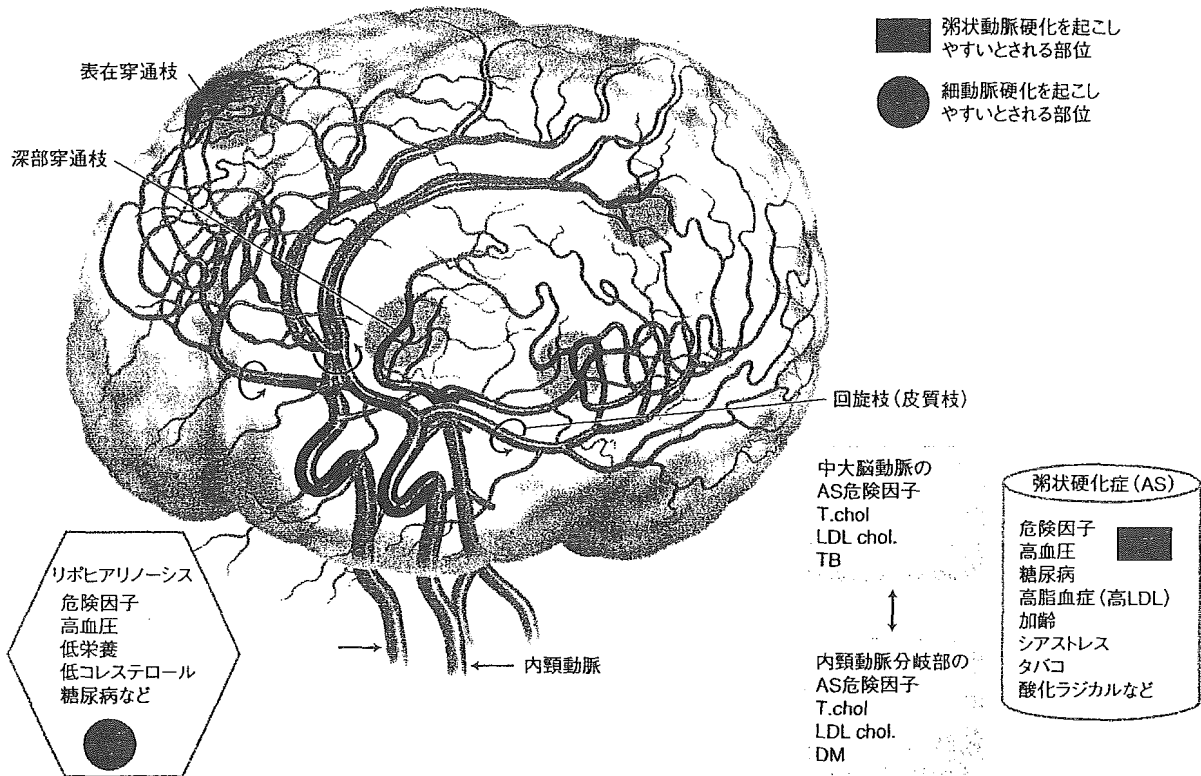


図1 脳血管の粥状動脈硬化および細動脈硬化(文献6より改変引用)  
粥状動脈硬化ならびに細動脈硬化を起こしやすい部位とそれらの危険因子

は有意な相関が認められていない<sup>5)</sup>。しかしながら糖尿病に合併する他の危険因子の影響だけではなく、糖尿病そのものにリスクを高める要因があることは疫学的に証明されており、血糖の管理により動脈硬化の発症・進展を阻止できれば、臨床的意義はより高い(図1)<sup>6)</sup>。

## 糖尿病と高血圧

### 1. 糖尿病患者の高血圧治療

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) では、高血圧を有する1,184例の2型糖尿病患者を対象として血圧の厳格なコントロール群と緩和な条件でのコントロール群を比較し、厳格な血圧コントロールが血管合併症を抑制

推奨のグレード	内容
A	行うよう強く勧められる
B	行うよう勧められる
C1	行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない
C2	科学的根拠がないので、勧められない
D	行わないよう勧められる

表2 脳卒中治療ガイドライン(2004)のrecommendation gradeに関する分類

A：RCTのメタアナリシス(RCTの結果がほぼ一様)、または少なくとも1つのRCTの結果。  
B：よくデザインされた比較研究(非ランダム化)、または少なくとも1つのよくデザインされた準実験的研究の結果。  
RCT：Randomized Controlled Trial(無作為化比較試験)。

できるかを検討している<sup>7)</sup>。心筋梗塞については有意な相対リスクの差は認められなかったが、脳梗塞に関しては厳格にコントロールした群(最終的な平均血圧144/82mmHg)が、緩やかにコントロールした群(最終的な平均血圧154/87mmHg)と比較し、有意( $p=0.013$ )に44%の相対リスクの低下がみられた。一方でスルホニルウレア系の薬剤またはインスリンで血糖を厳格にコントロールした群と食事療法のみでコントロールした群の比較では、血糖のコントロールにより細小血管症(網膜症、腎症、末梢神経障害)は減少したが、大血管症である脳梗塞は減少しなかった。つまり糖尿病患者の脳梗塞予防は、血糖コントロールのみでは不十分で血圧コントロールも必要と考えられる。

現在では、血糖コントロールより血圧管理の方が重要と考えられるようになり、わが国では、脳卒中合同ガイドライン委員会により“脳卒中治療ガイドライン2004”が作成された(表2)。そのなかで血糖コントロールの推奨をグレードC1とする

のに対して、2型糖尿病患者では血圧の厳格なコントロールをグレードAとしてより推奨している。このガイドラインはエビデンスを重視しており、「糖尿病のコントロールにより脳卒中再発が予防可能か否かは十分な科学的根拠がない」と記載している。糖尿病患者においても高血圧の治療は脳梗塞予防においてきわめて有効な一次予防である。

## 2. 高血圧治療薬の選択

日本高血圧学会のガイドライン(2004年版)では、降圧目標レベルを65歳未満では、130/85mmHg未満、65歳以上では140/90mmHg未満とし、合併症がない場合の第1選択薬としては、Ca拮抗薬、A II受容体拮抗薬(ARB)、ACE阻害薬、利尿薬、 $\beta$ 遮断薬、利尿薬、 $\alpha$ 遮断薬の6剤を推奨している。

脳血管疾患における降圧薬選択に関して17臨床試験のメタアナリシスでは、 $\beta$ 拮抗薬および/または利尿薬、ACE阻害薬、Ca拮抗薬を用いた降圧療法は無治療群に対しそれぞれ35%、28%、および39%と相対リスクの低下が示された<sup>8)</sup>。Syst-Eur(Systolic Hypertension in the Elderly in Europe)試験では、60歳以上の収縮期高血圧患者(収縮期血圧160~219mmHg、拡張期血圧95mmHg未満)を対象とし、収縮期血圧150mmHg未満を目標に長時間作用型Ca拮抗薬であるニトレンジピン10~40mg/日を投与(必要時にマレイン酸エナラプリル、ヒドロクロロチアジドを加えた)した<sup>9)</sup>。脳梗塞をエンドポイントとした場合、相対リスクが非糖尿病群で38%低下したのに対し、糖尿病群では73%もの低下が認められている。このように糖尿病に高血圧を合併した例では、高血圧単独例よりも長時間作用型Ca



拮抗薬がより効果的な予防効果を発揮することが期待される。

## 糖尿病と高脂血症

### 1. 初回イベント

糖尿病患者を対象とし、脳梗塞を含む心血管イベントをエンドポイントとしたHPS (MRC/BHF Heart Protection Study) 研究では、40～80歳の5,963名のうちシンバスタチン40mg/日を服用した群は、服用しなかった群に比較し脳梗塞の相対リスクを28%、有意に ( $p = 0.01$ ) 抑制した<sup>10)</sup>。CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) 試験では40～75歳の心血管イベントの既往がなく、LDL-C  $\leq 160$ mg/dL、TG  $\leq 600$ mg/dLを満たす2,838例を追跡しアトルバスタチン10mg/日を服用した群では、服用しなかった群に比較し、脳梗塞の相対リスクを48%減少した<sup>11)</sup>。なお、2003年6月にCARDS試験の中間報告で実薬群におけるイベントの有意な抑制が確認され、試験の中止とプラセボ群への実薬の投薬が勧告された。この試験で、抗LDL血症のない2型糖尿病患者においては、アトルバスタチン10mg/日の服用が脳梗塞を含み初回の心血管系イベントのリスクを減少させることが示された。

わが国ではプラバスタチン投与の効果が検討され、脳梗塞発症率の相対リスクの低下を認めたが有意な低下ではなかった。“脳卒中治療ガイドライン2004”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確立されているとは言えないと記載されている。また、食事療法やスタチン以外の薬剤による

高脂血症治療については、予防効果は証明されていない。

### 2. 虚血性心疾患の既往を有する例

虚血性心疾患の既往を有する例においては4S、CARE、LIPIDなどの大規模臨床試験の結果から、スタチンの大量投与(わが国の常用量の2～4倍)が脳卒中および脳梗塞の発症を予防しうることが示され<sup>12-14)</sup>、AHAでもこれらの患者に対するスタチン投与を推奨している。わが国では“脳卒中治療ガイドライン2004”で冠動脈疾患を伴う高脂血症患者にはスタチンの大量投与が脳梗塞発症予防に有効である(グレードA)と記載されている。

### 3. 脳梗塞再発例

脳梗塞の既往を有する例、つまり脳梗塞の再発例は患者数が非常に多い。さらに糖尿病に高脂血症を伴う例では、large vesselsの障害により大梗塞となりやすく、再発の度にADLの低下をきたし、重大な身体・社会活動の阻害因子となる。そのため、脳梗塞の再発予防はきわめて重要である。冠動脈疾患を伴う例ではスタチンが有効とされながら、一方で脳梗塞の再発例とスタチンの治療効果の関係を明確に示したデータはいまだない。スタチンは総コレステロール低下作用のみでなく、血管内皮保護、血栓形成抑制、抗炎症作用、抗酸化作用や神経保護などの多面的作用が報告されており(図2)<sup>15)</sup>、脳梗塞再発予防においても効果的な薬剤となりうるかもしれない。

また、日本人の体格・高脂血症レベルは欧米人と異なり、上述の欧米で行われた大規模臨床試験では、スタチンの投与量がわが国での通常の臨床用量より多く、日本人に対する使用量と単

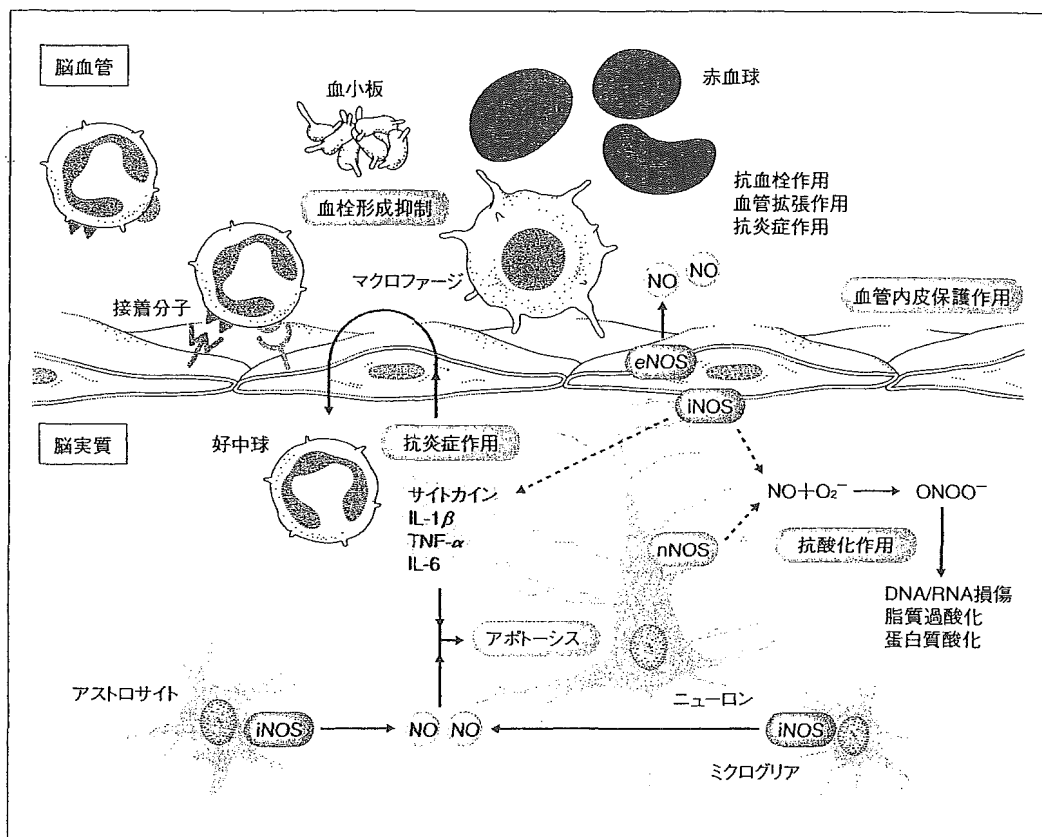


図2 スタチンの多面的作用(文献14より引用)

純に比較できないことが問題となる。そのため、わが国では「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬HMG-CoA還元酵素阻害剤の予防効果に関する研究(Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke ; J-STARS、主任研究者：松本昌泰)」が開始され、その成果が期待されている。

### 糖尿病患者における脳梗塞の二次予防

脳梗塞の再発予防にアスピリンや抗血小板薬が有効であることは知られている。糖尿病では血小板、凝固・線溶系の障害により血栓形成の亢進がみられるため、二次予防としては抗血栓療法が効果的である。シロスタゾールは、血小板のホスホジエステラーゼを阻害して、cyclic AMPを増

加させて血小板凝集を抑制し、血管拡張作用を有する。わが国での脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）慢性期患者1,095名を対象としたシロスタゾール200mg/日の再発予防効果を検討する多施設共同研究（Cilostazol Stroke Prevention Study；CSPS）では、脳梗塞の年間再発率はシロスタゾール群では3.7%、プラセボ群では5.8%であり、シロスタゾール群で41.7%の相対リスクの低下を示し、この予防効果は糖尿病で高く、臨床病型では、特にラクナ梗塞で有意な再発予防効果が示された<sup>16)</sup>。

## おわりに

血圧の厳格な管理に伴い、高血圧に起因する脳梗塞から主として糖尿病や高脂血症に関連した脳梗塞へと病態の質も変化してきており、今後ますます脳梗塞診療においては多彩かつ多様な病態理解が要求される。糖尿病患者における有効な脳梗塞予防法については、上述の大規模臨床試験の結果から徐々に明らかにされてきているが、まだ十分ではなく脳梗塞の質の変化に応じたさらに多くのエビデンスが必要であろう。また患者一人一人に応じた背景や特性を十分に考慮したうえで、これまでに得られた成果が日常診療においても生かされ、脳梗塞予防に貢献されることが望まれる。

## 文献

- 1) Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1979; 241: 2035-8.
- 2) Matsumoto K, Miyake S, Yano M, Ueki Y, Miyazaki A, Hirao K, et al. Insulin resistance and classic risk factors in type 2 diabetic patients with different subtypes of ischemic stroke. *Diabetes Care* 1999; 22: 1191-5.
- 3) 木村隆夫, 上田一雄, 清原 裕. 一般市民の22年間追跡調査における耐糖能異常と脳卒中発症の関連 久山町研究. *糖尿病* 1993; 36: 17-24.
- 4) National Institute of Neurological Disorders and Stroke: Classification of cerebrovascular diseases J. *Stroke* 1990; 21: 637-76.
- 5) Alter M, Lai SM, Friday G, Singh V, Kumar VM, Sobel E. Stroke recurrence in diabetics. Does control of blood glucose reduce risk? *Stroke* 1997; 28: 1153-7.
- 6) 森崎信尊, 山田信博, 佐藤靖史, 横出正之. 最新・分子動脈硬化学. 東京: メディカルレビュー社; 2000. 116.
- 7) UK Prospective Diabetes Study Group. Tight Blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes; UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-73.
- 8) Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004; 35: 1024.
- 9) Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium-channel

- blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-84.
- 10) Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
  - 11) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, 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* 2004; 364: 685-96.
  - 12) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995; 345: 1274-5.
  - 13) Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation* 1999; 99: 216-23.
  - 14) Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. -57.
  - 15) Vaughan CJ, Delanty N. Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 1999; 30: 1969-73.
  - 16) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, et al. Cilostazol stroke prevention study; a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke and Cerebrovas Dis* 9: 2000; 147-57.

## シェーグレン症候群に関連したミエロパチーを呈した3例

宮地隆史、三森康世、松本昌泰

広島大学大学院脳神経内科

### **Myelopathy in Sjögren's syndrome : Analysis of three cases.**

Takafumi Miyachi, Yasuyo Mimori, Masayasu Matsumoto

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

Key Words : Sjögren's syndrome, myelopathy, multiple sclerosis,  
somatosensory evoked potential

#### Abstract

We reported three cases with myelopathy in Sjögren's syndrome (SjS). Magnetic resonance images (MRIs) of the spinal cord showed increased T2 signals, positive gadolinium enhancement and cord swelling. Short-latency somatosensory evoked potentials (SSEPs) with wrist stimulation were studied in two cases (case 1 and 2). The Erb's point potential was delayed and N13-N20 interpeak latency was slightly prolonged in case 1. Case 2 showed the marked prolongation of EP-N13 and N13-N20 interpeak latencies. In contrast, we could not detect any cortical P37 in the SSEP with ankle stimulation. The SSEP features in myelopathy in SjS would be variable, and further studies should be necessary. Although it is sometimes difficult to distinguish SjS with central nervous system involvement from multiple sclerosis, we suggest that abnormalities of peripheral components in SSEPs would be a useful key for the diagnosis of SjS.

はじめに

シェーグレン症候群 (SjS) は涙腺、唾液腺に炎症を生じ乾燥症状を主体とする自己免疫性疾患である。腺外症状として間質性肺炎や尿細管性間質性腎炎などの他に神経病変として末梢神経障害<sup>1), 2)</sup>や髄膜炎<sup>3), 4)</sup>、脳実質の局所性・びまん性病変やミエロパチーなどの中枢神経障害<sup>9) - 12)</sup>を生じることが報告されている。しかし、SjSに伴うミエロパチーの臨床的・電気生理学的特徴や治療法などはまだ確立しているとは言えない。一方でSjSに伴う中枢神経障害と脱髄性の中枢神経疾患である多発性硬化症 (MS) の類似症例や両者の合併についても報告<sup>13) - 15)</sup>され、その鑑別が議論されている。今回我々は、ミエロパチーを呈したSjS症例3例を経験したので臨床経過・電気生理所見について報告する。

症例

症例 1. 59歳男性。1996年頃より口渇、目の乾燥感を認めていたが放置。1998年頃頸部前屈時に後頸部の痛みを自覚していた。2001年5月頃胸下部以下のしびれ、6月中旬より膀胱直腸障害が出現し、徐々に不全対麻痺となり2001年7月2日当科に入院した。入院時意識清明。脳神経領域に特記事項なし。右優位の弛緩性不全対麻痺、両膝蓋腱・アキレス腱反射減弱、Babinski反射両側陽性。両下肢の筋萎縮を認めた。上肢協調運動正常。乳頭部以下の全感覚低下。膀胱直腸障害を認めた。血液検査では血沈亢進、IgA 777 mg/dl、抗核抗体1280倍と高値、抗SS-A抗体16倍と陽性。ガムテストにて唾液分泌量の低下、シルマーテスト陽性、口唇小唾液腺生検組織にて著明な腺房の萎縮、導管の拡張、リンパ球の浸潤を認めSjSと診断した。髄液検査では圧正常、細胞数33/mm<sup>3</sup> (単形核球優位)、蛋白144 mg/dl、IgG 16.7 mg/dl、IgG index 0.75、ミエリン塩基蛋白56.4 ng/mlと上昇、オリゴクローナルIgGバンドは陰性であった。胸髄MRI (Fig.1)にて、Th 5-9の髄内にT1強調画像 (T1WI) で等信号、T2強調画像 (T2WI) で高信号、右背面優位にガドリニウム

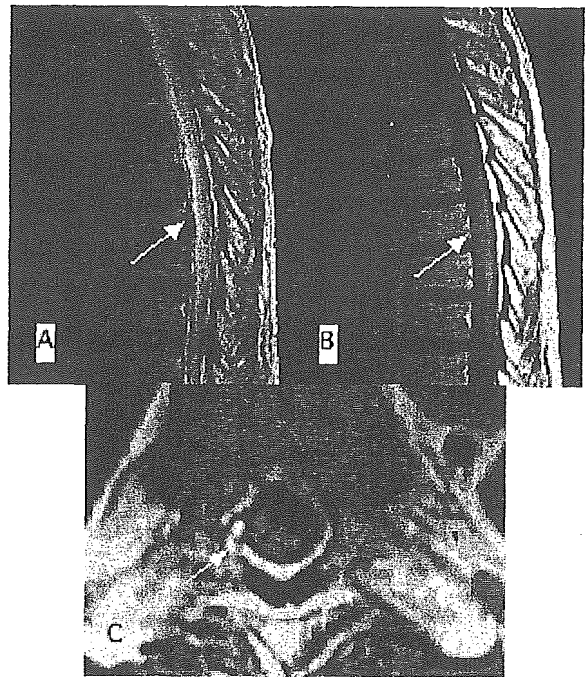


Fig.1 MR images of the thoracic cord in case 1. (A) Sagittal T2-weighted image (WI) shows diffuse high signal intensity from the Th 8-11 level. (B) Sagittal TIWI with gadolinium (Gd) enhancement shows high signal intensity from the Th 8-11 level. (C) Axial TIWI with Gd enhancement shows high signal intensity predominantly in the right lateral and the dorsal part of the cord at the Th 8.

Table 1. Result of median nerve SSEP in case 1.

	EP	N9	N11	N13	N20	EP-E13	N13-N20
right (ms)	12.9	12.3	14.7	16.9	23.6	4.00	6.72
left (ms)	13.1	12.9	15.2	17.6	25.0	4.48	7.36

(Gd) で増強効果を認め、軽度脊髄の腫大を伴っていた。頭部MRIでは中心がT1WI、T2WIとも低信号、周囲はT2WIで高信号の陳旧性の白質病変に加え、側脳室周囲に一部ガドリニウムで増強される白質病変を認めた。頸髄MRIではC4-Th1の脊髄中心部にT2WI高信号を認めた。短潜時体性感覚誘発電位 (SSEP) では後脛骨神経刺激で皮質電位は誘発されず、正中神経刺激 (Tab.1) ではErb点 (EP) における潜時の遅延および左刺激でN13-N20頂点間潜時の軽度延長を認めた。末梢神経伝導検査

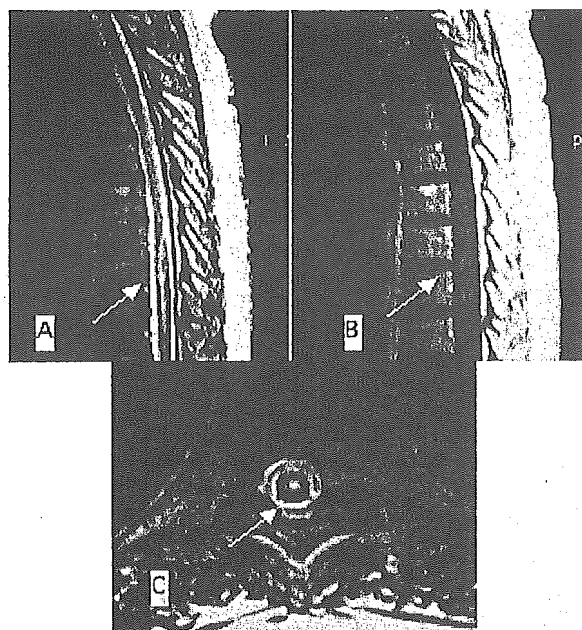


Fig.2 MR images of the thoracic cord in case 2.  
 (A) Sagittal T2 WI shows cord swelling and diffuse high signal intensity from the Th 7-8 level.  
 (B) Sagittal T1 WI with Gd enhancement shows high signal intensity from the Th 7-8 level. (C) Axial T2 WI shows high signal intensity in the central part of the cord at the Th 8.

Table 2. Result of ulnar nerve SSEP in case 2.

	EP	N9	N11	N13	N20	EP-E13	N13-N20
right (ms)	10.2	9.16	12.9	15.7	27.4	5.48	11.8
left (ms)	9.92	9.08	11.4	15.3	24.8	5.40	9.44

では F 波潜時の遅延を認めたが、遠位での伝導速度、振幅は運動、感覚とも正常であった。SjS にもなう脊髄症に根神経障害を合併したと考えた。ステロイドパルス療法 3クール後ステロイド内服療法を行ったが効果は乏しく、免疫グロブリン大量療法にて運動機能は中等度改善した。

症例 2. 51 歳女性。1990 年頃より齲歯、1995 年頃より顎下腺炎を繰り返していた。1998 年右上肢・両下肢のしびれ、筋力低下を認めた。1999 年近医にて多発性硬化症と診断されステロイドパルス療法にて症状は改善した。2001 年 5 月右上肢の筋力低下、両下肢の筋力低下、8 月には視力低下、排尿障害、9 月にも排尿障害が出現

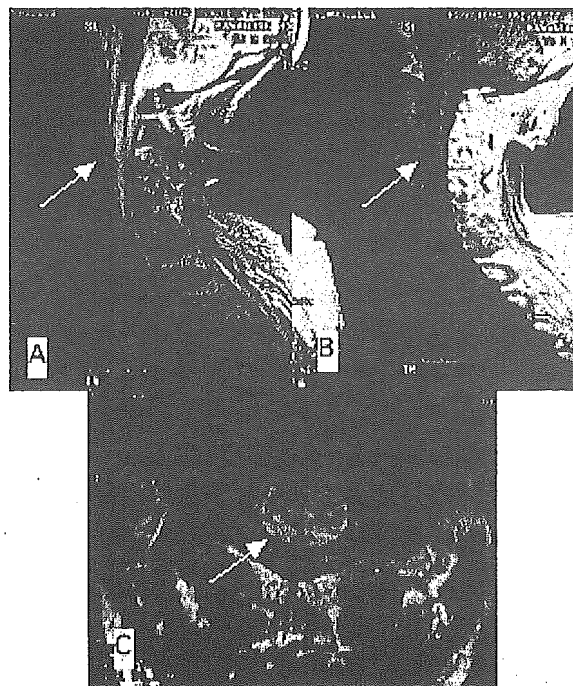


Fig.3 MR images of the cervical cord in case 3.  
 (A) Sagittal T2 WI shows diffuse high signal intensity from the C1-6 level. (B) Sagittal T1 WI shows low signal intensity from the C1-C6 level. (C) Axial T2 WI shows high signal intensity in the central part of the cord at the C3.

し、それぞれステロイド治療を行い軽快した。ステロイドは減量中止されていた。2002 年 1 月にインターフェロン導入目的で当科に入院した。入院時は脳神経領域に特記事項なし。両下肢の筋力低下、両膝蓋腱反射亢進、病的反射両側陰性。左上肢優位の協調運動障害。乳頭部以下の全感覚低下を認めた。血液検査では再発前に抗核抗体 320 倍、抗 SS-A 抗体 84.0 I.D. と陽性。髄液検査では圧正常、細胞数 15/mm<sup>3</sup> (単形核球優位)、蛋白 59 mg/dl、IgG 3.1 mg/dl、IgG index 0.5、ミエリン塩基蛋白 707 ng/ml と上昇、オリゴクローナル IgG バンドは陰性であった。入院中に再発し両下肢麻痺が進行した。胸髄 MRI (Fig.2) にて Th 9-11 に T2 WI で高信号、Gd で増強効果を認めた。頭部 MRI にて脳室周囲に T2 WI で高信号の白質病変が散在していた。頸髄 MRI では C 2-Th 1 にかけて T2 WI 高信号が多発し、脊髄は全体的に萎縮していた。SSEP

では後脛骨神経刺激で皮質電位は誘発されず、尺骨神経刺激 (Tab.2) ではEP-N 13およびN 13-N 20 頂点間潜時の延長を認めた。末梢神経伝導検査ではF波の導出が不良であった。ガムテストにて唾液分泌量の低下、シルマーテスト陽性、唾液腺シンチグラフィーにて唾液腺機能の低下を認めSjSと診断した。ステロイドパルス療法2クールを行い症状は改善傾向であった。インターフェロンは施行せずステロイド経口維持療法を行うこととし転院した。

症例3. 74歳男性。1998年頃から構語障害、ふらつきを認めた。1999年頭部MRIにて小脳萎縮を指摘され、脊髄小脳変性症と診断された。その後歩行障害が進行した。2001年6月頃より上肢の麻痺が出現し当科入院。入院時意識清明、嚥下障害、構語障害を認めた。左上肢のみ軽度動かす事が可能であった。深部反射は下顎で亢進、四肢で減弱。両側病的反射が陽性であった。筋萎縮を全身で認めた。頸部以下の全感覚低下。膀胱直腸障害を認めた。乾燥症状は明らかでなかった。血液検査ではIgG 2300 mg/dl、抗核抗体2560倍、抗SS-A抗体32倍、抗SS-B抗体陰性、口唇小唾液腺生検組織にて著明なリンパ球浸潤を認めSjSと診断した。髄液検査では圧正常、細胞数4/mm<sup>3</sup>、蛋白69 mg/dl、IgG 18.4 mg/dl、IgG index 0.96であった。頸髄MRI (Fig.3) ではC1-C6にかけて頸髄の腫大と中心部にT2WIで高信号、T1WIで低信号を認めた。末梢神経伝導検査ではF波の導出が不能であった。以上よりSjSによる脊髄根障害と診断した。呼吸不全に対して呼吸器管理とし、ステロイドパルス療法を行い、長期療養目的にて転院した。

#### 考察

今回、我々は脊髄障害を主症状とした3例を報告した。本邦のSjS診断基準<sup>16)</sup>に従いSjSと確定診断した。症例1、2では乾燥症状を以前より認めていた。症例3では明らかな乾燥症状は確認できなかった。3症例ともミエロパチーを呈した後に初めてSjSと診断された。慢性関節リ

ウマチや全身エリテマトーデスなどの他の膠原病の所見はみられず原発性SjSと考えた。Alexanderら<sup>9)</sup>がSjSに伴う中枢神経障害8例を報告して以来、従来考えられていたより中枢神経障害合併は稀ではなく、本邦でも小林ら<sup>6)</sup>が18例の中枢神経症状発症例を報告している。しかし、ミエロパチーについてはまとまった報告が少なく、その電気生理学的特徴や治療法など確立したものはない。今回の我々の症例では横断性脊髄炎の所見を呈し、MRI上、脊髄の腫脹や髄内信号異常を呈していた。病変は比較的広範囲(3椎体以上)に拡がっていた。治療の反応性は各症例で異なり症例2はステロイドの効果があり、ステロイド中止とともに再発していた。症例1はステロイド抵抗性であり免疫グロブリン大量療法が奏効した。SjSのミエロパチーに対してステロイド治療<sup>9)</sup>、ステロイドとアザチオプリンの併用<sup>10)</sup>、ステロイドとシクロフォスファミドの併用<sup>11)、12)</sup>などが報告されているが、治療効果は様々であり機能予後不良例も多い。SjSのミエロパチーに対する治療法に関しては、今後の症例の蓄積と検討が必要である。

一方、診断についても、近年MSとSjSの中枢神経障害の臨床的類似性や両者の合併などが注目されている<sup>12)-15)、17)、18)</sup>。症例1では今回発症した胸髄病変のみでなく、MRI上、頸髄および頭部にも病変を認め、症例2では臨床経過およびMRI上、病変の時間的・空間的多発性が特徴であり、MSの合併の有無が問題であった。MSにおけるSSEPは以前より多数検討<sup>21)、22)</sup>されており、脱髄による中枢伝導時間の遅延、皮質電位の消失などを認め、MSの診断の一助になっている。しかし、SjSにおけるSSEPの所見は十分には検討されていない。Asahinaら<sup>22)</sup>はSjSによる失調性ニューロパチーの治療前後のSSEPを検討し、1例では皮質電位が誘発されなかったが、治療後には誘発されるようになり潜時は正常であった。他の1例では皮質電位の潜時遅延が認められた。我々の3症例ではいずれもミエロパチーが主症状であったが、症例1では臨床症状の強い下肢刺激では皮質電位は誘発



されず、臨床症状の明らかでない上肢 SSEP では EP で明らかな潜時の遅延を認め末梢神経障害の合併が疑われた。症例 2 では、同様に下肢刺激では皮質電位は誘発されなかったが、EP-N 13、N 13-N 20 の頂点間潜時の遅延を認め、中枢および神経根での伝導遅延が考えられた。以上より、SSEP を用いる事により中枢神経障害はもちろん、末梢神経伝導検査ではとらえにくい SjS に伴う末梢神経障害を検出できるものと考えられた。

SjS における SSEP の所見は多数例で、また病期を追って詳細に検討する必要があるが、ミエロパチーなどの中枢神経障害を合併する場合でも本報告のように皮質電位の消失する例と、中枢伝導時間の遅延する例が存在し、多様であると思われた。また末梢神経障害を合併する例も少なくなく、末梢神経伝導検査ではとらえられない障害を SSEP で検出できれば、SjS の中枢神経合併症と MS との重要な鑑別点になる可能性がある。最近、血中の  $\alpha$ -Fodrin に対する自己抗体を用いて両者を鑑別する試みの報告<sup>23</sup>もみられるが、今後、電気生理検査などを組み合わせた検討も重要と思われる。

#### 文献

- Mellgren IS, Conn LD, Stevens CJ, et al: Peripheral neuropathy in primary Sjögren's syndrome. *Neurology* 39: 390-394, 1989
- Griffin WJ, Cornblath RD, Alexander E, et al: Ataxic sensory neuropathy and dorsal root ganglionitis associated with Sjögren's syndrome. *Ann Neurol* 27: 304-315, 1990
- Alexander LE, Alexander EG: Aseptic meningoencephalitis in primary Sjögren's syndrome. *Neurology* 33: 593-598, 1983
- 宮地隆史, 酒井孝裕, 徳井真紀, 他: 無菌性髄膜脳炎で発症し、末梢神経根炎を伴った Sjögren 症候群の一例. *日老医誌* 34: 415-420, 1997
- Alexander EG, Provost TT, Stevens BM, et al: Sjögren syndrome: Central nervous system manifestations. *Neurology* 31: 1391-1396, 1981
- 小林祥泰, 山口修平, 鈴木知子. 他: シェーグレン症候群における中枢神経症状. *臨床神経* 26: 1009-1016, 1986
- Lafitte C, Amoura Z, Cacoub P, et al: Neurological complications of primary Sjögren's syndrome. *J Neurol* 248: 577-584, 2001
- Manabe Y, Sasaki C, Warita H, et al: Sjögren's syndrome with acute transverse myelopathy as the initial manifestation. *J Neurol Sci* 176: 158-161, 2000
- 柳原千枝, 中治佳代子, 西村洋: 急性横断性脊髄炎および多発神経炎を初発症状として発症した原発性シェーグレン症候群の 1 例. *臨床神経* 41: 50-55, 2001
- Hermisson M, Klein R, Schmidt F, et al: Myelopathy in primary Sjögren's syndrome: diagnostic and therapeutic aspects. *Acta Neurol Scand* 105: 450-453, 2002
- Williams SL, Butler E, Roman GC: Treatment of myelopathy in Sjögren's syndrome with a combination of prednisone and cyclophosphamide. *Arch Neurol* 58: 815-819, 2001
- Vincent LT, Richardson PM, Mackworth-Young GC, et al: Sjögren's syndrome-associated myelopathy: Response to immunosuppressive treatment. *Am J Med* 114: 145-148, 2003
- Alexander E, McFarland H: Sjögren's syndrome mimicking multiple sclerosis. *Ann Neurol* 27: 587-588, 1990
- 渡辺誠悦, 望月廣, 中島一郎, 他: 慢性進行性多発性硬化症類似の中枢神経症状を呈した原発性 Sjögren 症候群の 1 例. *臨床神経* 38: 658-662, 1998
- Thong BY, Venketasubramanian N: A case of Sjögren's syndrome or multiple sclerosis? A diagnostic and therapeutic dilemma. *Rheumatol Int* 22: 256-258, 2002
- 宮坂信之: シェーグレン症候群改訂診断基準. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班. 平

- 成 10 年度研究報告書. 135-138, 1999
17. Miro J, Pena-Sagredo JL, Berciano J, et al: Prevalence of primary Sjögren's syndrome in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 27 : 582-584, 1990
  18. Sandberg-Wollheim M, Axell T, Hansen BU, et al: Primary Sjögren's syndrome in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 42 : 845-847, 1992
  19. Seze J, Devos D, Castelnovo G, et al: The prevalence of Sjögren's syndrome in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 57 : 1359-1363, 2001
  20. Chiappa KH, Hill AR: Short latency somatosensory evoked potentials. Clinical correlations. Multiple sclerosis. *Evoked Potentials in Clinical Medicine Third Ed.* Lippincott-Raven, Philadelphia : 367-377, 1997
  21. 黒川智美, 吉良潤一, 飛松省三: 電気生理学的診断法. *日本臨床* 61 : 1347-1354, 2003
  22. Asahina M, Kuwabara S, Asahina M, et al: D-Penicillamine treatment for chronic sensory ataxic neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *Neurology* 51 : 1451-1453, 1998
  23. Seze J, Dubucquoi S, Fauchais AL, et al:  $\alpha$ -Fodrin autoantibodies in the differential diagnosis of MS and Sjögren's syndrome. *Neurology* 61 : 268-269, 2003

## 特集 高血圧ガイドライン JSH2004 時代の ARB

## 2. ARB の臓器保護作用

## 1) 脳



松本昌泰\*・高橋哲也\*\*

人口構造の高齢化の進行とともに、脳卒中や痴呆症（現・認知症）の予防は先進諸国に共通の保健衛生上の重要課題となっている。その意味で、予防効果の顕著な有効性が証明されている降圧療法の普及が望まれており、高血圧治療ガイドラインの果たす役割は極めて大きい。日本高血圧学会（JSH）による2004年版の治療ガイドラインであるJSH2004では、各種の臨床試験結果の報告を踏まえて、レニン-アンジオテンシン系阻害薬の臓器保護効果に関する有用性がよりクローズアップされているが、脳保護効果についても例外ではない。レニン-アンジオテンシン系阻害薬については、実験的にも脳循環への作用や神経系に対する保護効果などによる脳保護作用が示唆されていたが、SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), ACCESS (The Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors), PROGRESS (Perindopril protection against recurrent stroke study), MOSES (Morbidity and mortality after Stroke -Eprosartan compared with nitrendipine for Secondary prevention) などの臨床試験により、降圧を超えた脳保護効果が実証されてきている。

## 1. はじめに

高血圧は脳卒中の最大の危険因子であり、血圧コントロールの本来の目的は脳卒中を含む心血管イベントの抑制である。これまでの大規模臨床試験からは、収縮期血圧を10mmHg、拡張期血圧を5～6mmHg低下させると、脳卒中の発症率が30%低下することが示されている<sup>1)</sup>。

日本高血圧学会（JSH）により2000年版の治療ガイドラインJSH2000がまとめられてからも、多くの臨床試験結果が発表され、脳卒中発症予防における厳格な降圧療法の重要性が再確認されてきており、JSH2004においても心血管イベントの発症予防における降圧治療の重要性が強調されている。また、近年の臨床試験ではRA（レニン-ア

ンジオテンシン）系の薬物は、降圧効果が従来の薬物と同程度であっても脳梗塞の予防効果の点で優れているものがあり、これらの薬剤については降圧以外の効果により脳梗塞を予防していることが想定されている。

さらに、認知機能障害を抑制する効果が示唆された薬剤もあり、他の臓器の場合と同様RA系の薬剤は、脳に対しても臓器保護作用があると考えられている。このようなRA系阻害薬の脳保護作用には、血圧調節に関与するRA系とは独立した、脳局所におけるRA系の関与も想定されている。

本稿では、最新の臨床試験結果を紹介しながら、RA系阻害薬、なかでもARB（Angiotensin receptor blocker）の脳保護効果について解説を試みる。

\* 広島大学大学院 医歯薬学総合研究科創生医科学専攻 病態探究医科学 脳神経内科・教授（まつもと・まさやす）

\*\* 翠清会 梶川病院 脳神経内科・部長（たかはし・てつや）

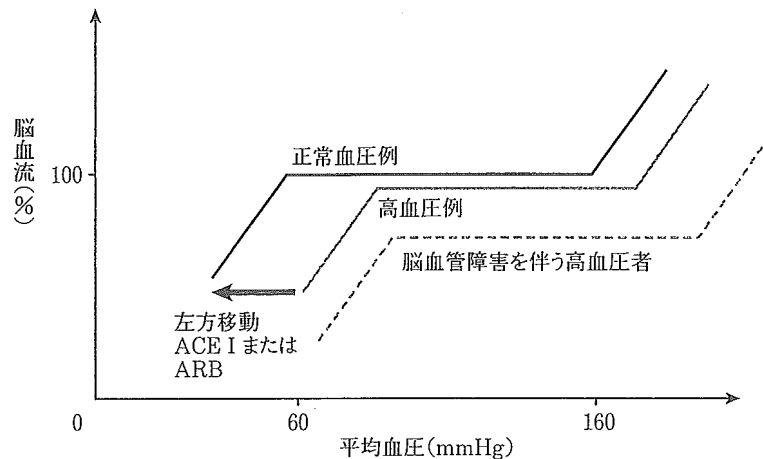


図1 脳血流の自動調節能と RA 系降圧薬の作用

高血圧や慢性期の脳血管障害例では脳血流の自動調節能曲線が右下方にシフトしており、降圧により脳血流量の低下をきたしやすくなっているが、RA 系阻害薬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：レニン-アンジオテンシン

ARB：Angiotensin receptor blocker

ACEI：Angiotensin converting enzyme inhibitor

(筆者ら作成)

## 2. 中枢神経系における RA 系

脳弓下器官、終板器官、最後野、傍室核や視索上核は、脳内のアンジオテンシン結合部位であり、これら脳血液関門を欠く諸核の神経細胞は血液中のアンジオテンシンを感知して、体液・塩分量と血圧の調節に関与している<sup>2)</sup>。一方、血液脳関門により血液循環と隔てられた青斑核、孤束核などにもアンジオテンシン受容体が存在し、これらの部位では脳局所に存在するレニン、ACE (Angiotensin converting enzyme) の作用により、アンジオテンシノーゲンからアンジオテンシン II が酵素的に産生される。

アンジオテンシノーゲンはグリア細胞で産生され、主に細胞外に存在することから、アンジオテンシン II への変換は細胞外で行われていると考えられる。レニンならびに ACE は神経細胞の神経終末に存在するが、レニンの発現量は低く、アンジオテンシノーゲンから直接アンジオテンシン II が生成される経路も考えられている。ACE 活性はむしろ脈絡叢や被殻、淡蒼球で高く、他の機能に関係している可能性がある<sup>3)</sup>。

## 3. RA 系と脳血流自動調節能

RA 系のコンポーネントは、脳内の血管にも存在している。RA 系と脳内血管の関係を示すものとして興味深いのは、リシノプリルやカンデサルタンが片頭痛予防に有用であるとする報告である<sup>4)</sup>。機序は明らかにされていないものの、アンジオテンシンが頭蓋内の血管系に関与していることを示唆するものである。

その頭蓋内の血管は、脳血流自動調節能により特徴づけられる。すなわち脳内の血流は、抵抗血管である脳細動脈の血管径が縮小、拡大することにより、血圧の変動にかかわらず一定となるように調節されている。高血圧のある場合は、内皮依存性血管拡張反応が減弱しているため、灌流圧の低下に際して十分拡張できず、下限の血圧が通常より高くなり、従って脳血流自動調節能曲線は右へシフトする。(図1)。

ACE 阻害薬のカプトリルは、血管内皮に存在する ACE を阻害して、ACE により産生されるアンジオテンシンを減少させ、逆に ACE により分解されるブラジキニンを増加させることにより、自