

対しても有意な関連因子であった。Joergensen らは<sup>5)</sup>、心房細動が死亡率と有意に関連するのは、心房細動によって生じた脳梗塞の重症度が重いためではないかと推察している。

今後、ライフスタイルの欧米化が進行すれば、わが国の脳卒中病型別頻度も欧米に近づいていくことが予想される。また、高齢化と少子化の進行により、在院日数を含め、医療保険制度の変革が進むなか、脳卒中長期予後の改善には、発症後早期からの適切なマネジメントが必須であると考えられた。

## E. 結論

脳卒中の長期予後の改善には、合併する心疾患のスクリーニングを含めた、脳卒中発症発症早期からの適切なマネジメントが極めて重要である。

## F. 文献

- 1) Bogousslavsky J, et al: The Lausanne stroke registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. Stroke 19: 1083-1092, 1988.
- 2) Mohr JP, et al : The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. Neurology 28: 754-762, 1978.

- 3) Kunitz SC, et al: The Pilot Stroke Data Bank: definition, design, and data. Stroke 15:740-746, 1984.
- 4) Evans A, et al: Randomized controlled study of stroke unit care versus stroke team care in different stroke subtypes. Stroke 33: 449-455, 2002.
- 5) Joergensen HS, et al: Acute stroke with atrial fibrillation: the Copenhagen stroke study. Stroke 10: 1765-1769, 1996.

## G. 健康危険情報

なし

## H. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
1. 実用新案登録  
なし

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)  
分担研究報告書

脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬の  
HMG-CoA 還元酵素阻害薬の予防効果に関する研究

分担研究者 北 徹  
京都大学大学院医学研究科内科学講座循環器内科学教授

研究協力者 古川 裕  
京都大学大学院医学研究科内科学講座循環器内科学助手

堀内 久徳  
京都大学大学院医学研究科内科学講座加齢医学助手

### 研究要旨

本研究課題である HMG-CoA 還元酵素阻害薬の脳血管疾患の再発予防効果の研究のプロトコール策定にあたり、HMG-CoA 還元酵素阻害薬により治療されたわが国の高脂血症患者における脳及びその他の血管障害による死亡の発生頻度などのデータは大いに参考となる。そのため、分担研究者らが行った HMG-CoA 還元酵素阻害薬 simvastatin の投与を受けた高脂血症患者を対象とする大規模コホート研究の結果から、脳及びその他の血管障害による死亡の発生と血中総コレステロールレベルの関係の層別解析結果を、本研究の参考資料とした。

また、脳梗塞の原因となる動脈硬化の病因・病態に関して、機械的刺激による単球上の細胞接着分子の発現調整とその細胞内情報伝達、および血管平滑筋細胞の分化・脱分化の核内受容体による調節経路などに関する基礎的な研究を行った。さらに、分担研究遂行のため、多施設からなる病院ネットワークを構築した。

### A. 研究目的

高脂血症治療薬である HMG-CoA 還元酵素阻害薬は、肝臓でのコレステロール代謝に作用して、血中 LDL コレステロールレベルを低下させる。血中コレステロールレベルの是正は、それ自体、動脈硬化を抑制すると考えられるが、HMG-CoA 還元酵素阻害薬には血中コレステロールレベルの是正とは別のさまざまな機序に

よる抗動脈硬化作用が報告されている<sup>1)</sup>。

本研究課題 (H14-効果 (生活) -023) の目的は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の投与が脳血管疾患発症後の患者でその再発を予防する二次予防効果があるか否かを検証することにあるが、なかでも、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の血中コレステロールレベルに対する作用以外の機序に注目して試験がデザインされている。

本課題のうち、当分担研究グループは、本課題の実施の分担（症例の登録）を主として担当するが、症例登録開始の前段階での、1) HMG-CoA還元酵素阻害薬により治療された高脂血症患者における脳及びその他の血管障害による死亡の発生頻度と血中脂質レベルとの関係を検討する、2) 脳梗塞の原因の動脈硬化の病因・病態を探る基礎的研究を行い脳血管疾患の治療法を評価しその効果発現機序を考察する参照データとする、3) 分担研究遂行のための多施設間の病院ネットワークを設立する、という3点を、本年度の目的とした。

## B. 研究方法

虚血性心疾患の予防という観点から高脂血症患者に対する HMG-CoA 還元酵素阻害薬による脂質降下療法の根拠をわが国で示すこととなった大規模コホート研究 J-LIT の試験結果から、治療前総コレステロール $\geq 220\text{mg/dl}$ の高脂血症患者に HMG-CoA 還元酵素阻害薬 simvastatin の投与を行った場合の、血中総コレステロールレベルごとの脳及びその他の血管障害による死亡の発生頻度を調べた<sup>2)</sup>。また、被試験者の背景の調査から、HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療の対象となる患者群における脳血管疾患の有病率を推測した<sup>23)</sup>。

動脈硬化とその合併症である急性冠症候群や脳虚血発作の病因において、単球の病変局所への集積、マクロファージへの分化は非常に重要な役割を担っているが<sup>4)</sup>、その過程で働く細胞接着分子の発現が機械的刺激により、どのように制御されているかを調べるため、vortex 機により旋回流刺激を行ったヒト単球細胞株 THP-1 細胞上の接着分子インテグリンの活性化を検討した<sup>5)</sup>。また、その増殖や産生するサイトカインが動脈硬化病変の進行に関与するとされる脱分化型（増殖

型）血管平滑筋細胞を PPAR $\gamma$ で刺激すると分化型へ誘導されるが、この過程に転写因子 GATA-6 が関与するか否かを EMSA 法、luciferase reporter gene assay 等により検討した<sup>6)</sup>。

さらに、大規模での臨床データの集積を可能にする共同研究ネットワークを設立し、本課題の遂行のみならず、わが国固有の心血管疾患・脳血管疾患の治療に関するエビデンスを得るための環境整備を行う。

（倫理面への配慮）

本研究課題（H14-効果（生活）-023）は、Good Clinical Practice（GCP）に基づいて実施され、モニタリング委員会が試験の安全性・有効性につき、第三者の立場で評価を行う。当委員会は、試験継続・中止規則に則り、試験の継続の可否、試験計画書の変更について検討する。記号化などによる被験者の個人情報保護には十分に配慮し、また、試験に不参加の場合でも決して患者に不利益が生じないようにする。治療介入試験の場合は、被験者（不可能な場合はその家族）には、薬物治療などの治療法の副作用や合併症を文書により、十分説明し理解を得た上で、同意を得る。また、被験者の血液試料などを研究に使用する際には、検体の採取法、保存する場合はその期間などについても文書で説明、記号化により解析データと患者氏名が結びつかないように配慮する。

## C. 研究結果

J-LIT 研究の被験者を治療期間中の血中総コレステロール値により層別化し、脳及びその他の血管障害による死亡の発生率をみると、総コレステロール $\geq 280\text{mg/dl}$ の群では、対照とした総コレステロール  $200\text{-}220\text{mg/dl}$ の群（相対危険度 1.0）に比べ、有意な事象発生の増加が認められた（相対危険度 2.25,  $p < 0.05$  vs

対照群)が、総コレステロール $\leq 280\text{mg/dl}$ の群では、いずれの群も対照群と有意な差を認めなかった<sup>2)</sup>。また、虚血性心疾患の一次予防調査では脳血管疾患の既往歴が3.0%に、二次予防調査では3.7%に認められ、HMG-CoA還元酵素阻害薬による治療の対象となる患者群における脳血管疾患の有病率は3-4%ほどと考えられた<sup>23)</sup>。

ヒト単球細胞株 THP-1 細胞を vortex 機により 400-2,000rpm の旋回流で刺激すると、VCAM-1 および fibronectin への接着が回転数と時間に依存性に増加した。この接着能の亢進は接着反応前に THP-1 細胞を RGDS ペプチドと反応させることにより消失したため、インテグリンの活性化を介したものと考えられた<sup>5)</sup>。

ヒト平滑筋細胞は血清/増殖因子添加培地で培養すると盛んに増殖し発現型も増殖型となるが、PPAR $\gamma$ のリガンドである 15-deoxy-Delta(12, 14)-prostaglandin J2 や troglitazone の同時存在下では、血管平滑筋の分化マーカーである平滑筋ミオシン重鎖と平滑筋 $\alpha$ -アクチンの発現を誘導するとともに、その増殖を抑制した。さらに、遺伝子導入実験において、PPAR $\gamma$  リガンドは野生型の導入ミオシン重鎖プロモーターの転写活性は刺激するが、GATA-6 に結合できない変異ミオシン重鎖プロモーターの転写活性は刺激しないことから、この作用は、少なくとも一部、平滑筋細胞の分化誘導転写因子 GATA-6 の転写活性の亢進を介していると考えられた<sup>6)</sup>。

#### D. 考察

虚血性心疾患の一次予防、二次予防の観点から行われた調査研究の結果では、わが国の HMG-CoA還元酵素阻害薬による治療対象となった約 50,000 例の高脂血症患者のうち、3-4%に脳血管障害の既往が認められた。その比率は、虚血性

心疾患の既往がない群においても、既往がある群においても大差を認めなかった<sup>23)</sup>。また、治療中の血中総コレステロール値により層別化した解析結果では、総コレステロール $\geq 280\text{mg/dl}$ の高度の高コレステロール血症を呈する群を除くと 280mg/dl 未満の群では、血中コレステロール値と脳血管障害、その他の血管障害による死亡の頻度に差を認めなかった。この結果は、軽症の高コレステロール血症は、重篤な脳血管(およびその他の血管)障害のリスクをさほど増加させない可能性を示唆する。本課題で対象となる症例は総コレステロール 240mg/dl 以下の脳血管疾患例であり、こうした条件下ではコレステロール降下作用による HMG-CoA還元酵素阻害薬の脳血管疾患の予防効果は少ないと予想され、本課題の試験デザインのための仮説のように、HMG-CoA還元酵素阻害薬のコレステロール降下作用以外の作用が試される事となるであろう。

また、課題研究遂行にあたっては、迅速な多数例の登録が必要となる。今回、設立された共同臨床研究ネットワークは、効率的な症例登録に、大いに活用されるであろう。

さらに、基礎的研究の結果は、動脈硬化の発症・進行過程で重要な役割を果たす単球/マクロファージと血管平滑筋細胞の活性化や分化の機構の解明に寄与するところが大きく、脳血管疾患の原因となる動脈硬化の病態の解明に貢献するものと思われる<sup>56)</sup>。

#### E. 結論

HMG-CoA還元酵素阻害薬による脳血管疾患の再発予防効果を検討する上で有用と思われる、わが国の高脂血症患者における致命的な脳血管およびその他の血管疾患の発生頻度の推測を行うとともに、研究実施に役立つ共同研究ネットワーク

を開設した。

脳血管疾患の原因となる動脈硬化の病因・病態に関するマクロファージや血管平滑筋の活性化/分化調節機構の一部を解明した。

## F. 文献

- 1) Takemoto M, Liao JK: Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-ethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21(11): 1712-1719, 2001.
- 2) Mabuchi H, Kita T, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H, The J-LIT Study Group: Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease. *Circ J* 66(12): 1096-1100, 2002.
- 3) Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H, The J-LIT Study Group: Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 66(12): 1087-1095, 2002.
- 4) Libby P: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420(6917): 868-874, 2002.
- 5) Ashida N, Takechi H, Kita T, Arai H: Vortex-mediated Mechanical Stress Induces Integrin-dependent Cell Adhesion Mediated by Inositol 1,4,5-Trisphosphate-sensitive Ca<sup>2+</sup> Release in THP-1 Cells. *J Biol Chem* 278(11): 9327-9331, 2003.

- 6) Abe M, Hasegawa K, Wada H, Morimoto T, Yanazume T, Kawamura T, Hirai M, Furukawa Y, Kita T: GATA-6 is involved in PPAR $\gamma$ -mediated activation of differentiated phenotype in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23(3): 404-410, 2003.

## G. 健康危険情報

なし

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Mabuchi H, Kita T, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H, The J-LIT Study Group: Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease. *Circ J* 66(12): 1096-1100, 2002.
- 2) Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H, The J-LIT Study Group: Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 66(12): 1087-1095, 2002.
- 3) Ashida N, Takechi H, Kita T, Arai H: Vortex-mediated Mechanical Stress Induces Integrin-dependent Cell Adhesion Mediated by Inositol 1,4,5-Trisphosphate-sensitive Ca<sup>2+</sup> Release in THP-1 Cells. *J Biol Chem* 278(11): 9327-9331, 2003.

4) Abe M, Hasegawa K, Wada H, Morimoto T, Yanazume T, Kawamura T, Hirai M, Furukawa Y, Kita T: GATA-6 is involved in PPAR $\gamma$ -mediated activation of differentiated phenotype in human vascular smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 23(3):

404-410, 2003.

#### I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
1. 実用新案登録  
なし

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)  
分担研究報告書

全国脳梗塞急性期患者の実態、ならびに臨床病型別にみた  
危険因子（とくに高脂血症）に関する予備的調査研究

分担研究者 井林 雪郎 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 助教授  
研究協力者 北園 孝成 九州大学附属病院第二内科（脳血管内科） 助手  
同 湧川 佳幸 九州大学附属病院第二内科（脳血管内科） 医員

### 研究要旨

全国40数施設において過去3年間に蓄積した約8000例の脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究（Japan Standard Stroke Registry Study: JSSRS、小林祥泰 研究班）の成績から、脳梗塞患者を抽出し臨床病型別特徴や基礎疾患（とくに高脂血症）の有無につき解析し、「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬HMG-CoA阻害薬の予防効果に関する研究（J-STARS）」遂行の参考資料を作成した。動脈硬化を基盤としたアテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞には高血圧、糖尿病、高脂血症が多く合併し、最近の高脂血症合併頻度は25%程度であることが明らかとなった。

#### A. 研究目的

近年わが国では、高齢人口の急速な増加や食生活を含む生活習慣の欧米化により、脳卒中の病型・病態も変化し、動脈硬化性の大血管病変が増えつつある。高脂血症治療薬の脳卒中再発予防効果に関する研究を行うに当たり、過去の全国的脳卒中患者データベース（小林祥泰班）を参考に、本邦における脳梗塞とその危険因子の実態を解析した。

#### B. 研究方法

平成11-13年のJSSRS登録症例約8000例（患者データは個人の特定が可能な情報は全て消去し集計されている）のうち脳梗塞5400例を抽出し、高血圧、糖尿

病、高脂血症、喫煙、飲酒、家族歴、脳卒中既往歴などを中心に、本邦における脳梗塞の危険因子の特徴と実態につき検討した。

#### C. 研究結果および考察

アテローム血栓性脳梗塞（ATBI）、ラクナ梗塞（LI）、心原性脳塞栓症（CES）、分類不能の脳梗塞（UNCLASS）の臨床病型に分け、病型別に危険因子の合併頻度について検討した結果を表1に示した。また、若年群（49歳以下）、壮年群（50歳以上69歳以下）、老年群（70歳以上）の3年代群における危険因子の合併頻度を表2に示した。

A) 家族歴

CES に比べ、ATBI に多く認められた。年代別では3年齢群間に差はなかった。

#### B) 既往歴

脳卒中既往歴は CES、UNCLASS と比較して ATBI に多く認められた。また、若年群<壮年群<老年群と、加齢に伴いその既往が増える傾向にあった。

表1. 各病型別の危険因子頻度の比較

	ATBI(1710例)	LI(1642例)	CES(1585例)	UNCLASS(463例)
家族歴	246 (14.4%)†	213 (12.0%)	183 (11.5%)	66 (14.3%)
既往歴	476 (27.8%)†	438 (26.7%)	394 (24.9%)	103 (22.2%)
高血圧	1016 (59.4%)**	1059 (64.5%)**	763 (48.1%)	199 (43.0%)
糖尿病	490 (28.7%)**	461 (28.1%)**	256 (16.1%)	77 (16.6%)
高脂血症	404 (24.6%)*	421 (25.1%)*	196 (12.4%)	85 (18.3%)*
心房細動	101 (5.9%)**	72 (4.4%)**	1028 (64.9%)	22 (4.8%)**
喫煙歴	554 (32.4%)	564 (34.3%)	396 (25.0%)	175 (37.8%)**
飲酒歴	401 (23.5%)	384 (23.4%)	326 (20.6%)	123 (26.6%)†

\*  $\chi^2$ 検定: vs CES; P<0.001 †  $\chi^2$ 検定: vs CES; P<0.05  
\*\*  $\chi^2$ 検定: vs CES; P<0.0001 ‡  $\chi^2$ 検定: vs CES; P<0.01

表2. 各年代別の危険因子頻度の比較

	若年群 49歳以下(245例)	壮年群 50~69歳(2083例)	老年群 70歳以上(3072例)
家族歴	35 (14.3%)	300 (14.1%)	373 (12.1%)
既往歴	33 (13.5%)*	513 (24.6%)	865 (28.2%)*
高血圧	72 (29.4%)**	1230 (59.0%)	1735 (56.5%)
糖尿病	35 (14.3%)**	633 (30.4%)	616 (20.1%)**
高脂血症	48 (19.6%)	528 (25.3%)	530 (17.3%)**
心房細動	14 (5.7%)**	349 (16.8%)	860 (28.0%)**
喫煙歴	115 (46.9%)	904 (43.4%)	670 (21.8%)*
飲酒歴	86 (35.1%)	688 (33.0%)	491 (16.0%)**

\*  $\chi^2$ 検定: vs 壮年群; P<0.001  
\*\*  $\chi^2$ 検定: vs 壮年群; P<0.0001

#### C) 高血圧

LI と ATBI に頻度が高く、年代別では50歳以上の壮年・老年群での合併頻度が高かった。脳梗塞の最大のリスクである高血圧は、他の危険因子と比較しても高頻度にみられ、日本人に多い危険因子であるとともに、CES や UNCLASS に比べると LI や ATBI への寄与度が高いと思われた。

#### D) 糖尿病

ATBI と LI に頻度が高く、50歳以上の壮年・老年群での頻度が目立った。LI に対する糖尿病の寄与度は、久山町研究

でも指摘されているように、CES や UNCLASS に比べると危険因子としての寄与度が高いと思われた。

#### E) 高脂血症

高血圧と同様に ATBI と LI に合併頻度が高く、年代別にみると若年・壮年群に多い傾向があった。従来、高脂血症は高血圧、糖尿病と同様に動脈硬化の原因として脳梗塞、とくに ATBI に関連する危険因子と考えられている。LI への高脂血症の関与は少ないとされているが、今回の成績では LI における高脂血症の合併頻度も高く 25%前後にみられることが判明した。

#### F) 心房細動

CES で圧倒的に合併頻度が高く、若年群<壮年群<老年群と、加齢に伴って合併頻度が増加し、年齢の関与が示唆された。

#### G) 喫煙歴

LI の危険因子として報告されているが、今回の比較では UNCLASS に最も多く、他の病型間には差がみられなかった。年代別の特徴として若年群に多いことが挙げられるが、逆に喫煙による高齢者の悪性腫瘍等に与える影響も否定はできない。

#### H) 飲酒歴

喫煙歴と同様に UNCLASS で最も多く、若年群に多くみられた。

#### 付) 性別ごとの危険因子

性別ごとに危険因子合併頻度を比較したところ、男性では糖尿病、喫煙、飲酒の頻度が高く、女性では高血圧、高脂血症の頻度が高かった。再発(脳卒中既往歴)に関しては男性に多かった。

### D. 結論

脳梗塞危険因子の頻度を臨床病型別、年代別、性別ごとに分け比較検定した。動脈硬化を基盤としたラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞には高血圧、糖尿病、



高脂血症が多く合併し、心原性脳塞栓症では心房細動の合併が多かった。

若年群では喫煙、飲酒歴が多く、加齢に伴って高血圧、糖尿病、高脂血症の頻度が高くなる傾向があった。老年群では高血圧に加え、心房細動の頻度が高く、加齢の影響が考えられた。

男性では脳卒中既往歴、糖尿病、喫煙、飲酒が、女性では高血圧、高脂血症の合併頻度が高かった。

今回注目した高脂血症については、アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞にその合併頻度が高く（いずれも約 25%）、年代別にみると若年・壮年群に多い傾向があった。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Shimizu H, Kiyohara Y, Kato I, Tanizaki Y, Ueno H, Kimura Y, Iwamoto H, Kubo M, Arima H, Ibayashi S, Fujishima M: Plasma homocyst (e) ine concentrations and the risk of subtypes of cerebral infarction. The Hisayama

study. Cerebrovasc Dis 13: 9-15, 2002.

- 2) Miyagi T, Muratani H, Kimura Y, Fukiyama K, Kawano Y, Fujii J, Abe K, Kuwajima I, Ishii M, Shiomi T, Mikami H, Ibayashi S, Omae T: Increase in pulse pressure relates to diabetes mellitus and low HDL cholesterol, but not to hyperlipidemia in hypertensive patients aged 50 years or older. Hypertens Res 25: 335-341, 2002.
- 3) Kishikawa K, Kamouchi M, Okada Y, Inoue T, Ibayashi S, Iida M: Evaluation of distal extracranial internal carotid artery by transoral carotid ultrasonography in patients with severe carotid stenosis. Am J Neuroradiol 23: 924-928, 2002.

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 1. 実用新案登録

なし

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)  
分担研究報告書

## ラクナ梗塞の病型分類とその鑑別予測因子に関する研究

分担研究者 高木 誠 東京都済生会中央病院神経内科部長  
研究協力者 星野晴彦 東京都済生会中央病院神経内科医長

### 研究要旨

外側線条体動脈と傍正中橋動脈領域の急性ラクナ梗塞70例を画像所見により穿通枝近位部閉塞型（P型）25例と遠位部閉塞型（D型）45例に分類し、来院時の所見から両者の鑑別予測因子を検討した。その結果、P型の予測因子として、単変量解析では年齢（65～74歳）、総コレステロール値（TC）200mg/dl以上、抗血栓薬の内服なし、高血圧なし、糖尿病あり、中性脂肪値（TG）150mg/dl以上の5因子が $P<0.1$ の要因として抽出された。これら5因子のうち、3因子以上を有する症例をP型、2因子以下をD型とした場合、両者鑑別の感度は76.0%、特異度73.3%であった。また、これら5因子を用いたロジスティック解析では年齢、TC、抗血栓薬の内服が有意の要因として抽出された。以上より、P型は高血圧性病変を基盤とするD型とは、背景、成因を異にする、よりアテローム硬化性病変の影響が強いラクナ梗塞であると考えられ、その発症予防に高脂血症の治療が有用であることが示唆された。

### A. 研究目的

同じラクナ梗塞と診断される中でも、穿通枝の閉塞部位の違いにより、異なる成因や臨床的特徴を持つタイプがあることが知られている。特にCaplanによって提唱された branch atheromatous disease（BAD）は、従来ラクナ梗塞の責任血管病変とされた高血圧性血管病変よりも、よりアテローム硬化性病変の色彩が強いラクナ梗塞の一型であることが指摘されている。また、BADは発症後、しばしば進行性脳卒中の様式をとり、機能予後不良となることが多いことから、治療の上でも発症早期の診断が重要である。そこで本研究ではラクナ梗塞を従来のタイプ

とBADタイプに分類し、来院時の所見（特にアテローム硬化性病変の有無）により、急性期における両者の鑑別が可能かどうかについて検討した。特にスタチンによる脳梗塞の発症予防の可能性を検討するため、高脂血症の関与について詳細に検討した。

### B. 研究方法

当院に過去3年間に入院し、退院時にラクナ梗塞と確定診断された121例のうち、BADタイプの好発部位である外側線条体動脈領域（39例）と傍正中橋動脈領域（31例）の計70例を、画像診断にて穿通枝近位部閉塞型（P型または

BAD 型) 25 例、遠位部閉塞型 (D 型) 45 例に分類し、来院に得られる種々の情報 (年齢・性別、危険因子、既往歴・合併症、内服薬、臨床所見、検査所見) から両者を鑑別する方法について検討した。

(倫理面への配慮)

当院入院症例についての retrospective な検討であり、データ抽出後は患者氏名、ID はデータベースから消去し、患者のプライバシーが侵されないように配慮した。

### C. 研究結果

検討した各種因子のうち、P 型の予測因子として、単変量解析では年齢 (65~74 歳) ( $p=0.0002$ )、TC200mg/dl 以上 ( $p=0.009$ )、抗血栓薬の内服なし ( $p=0.07$ )、高血圧なし ( $p=0.04$ )、糖尿病あり ( $p=0.07$ )、TG150mg/dl 以上 ( $p=0.07$ ) の 5 因子が  $P<0.1$  の要因として抽出された。これら 5 因子のうち、3 因子以上を有する症例を P 型、2 因子以下を D 型とした場合、両者鑑別の感度は 76.0%、特異度 73.3%であった。また、これら 5 因子を用いたロジスティック解析では年齢 (オッズ比 (OR) 5.4)、TC (OR5.7)、抗血栓薬の内服 (OR5.3) が有意の要因として抽出された。

### D. 考察

今回の結果では、D 型は高血圧性血管病変を基盤とするラクナ梗塞、P 型は高脂血症、糖尿病を基盤としたアテローム硬化性血管病変によるラクナ梗塞であることが示唆され、ラクナ梗塞の中にもアテローム血栓性梗塞と同様の背景因子を持つ症例が少なくないことが明らかとなった。したがって、ラクナ梗塞の発症予防、再発予防の上で、高脂血症の管理が重要であることが示唆され、今後の大規

模臨床試験の実施計画を作成する上での参考となる知見であると考えられた。特に TC に関しては 200mg/dl と従来の高脂血症の基準よりもよりも低いレベルで有意差がみられたことが注目される。また、今回の検討で抽出された 5 因子を用いることにより、発症早期に BAD の予測がある程度可能となったことから、脳梗塞急性期の初期治療の選択においても有用な知見と考えられた。

### E. 結論

ラクナ梗塞の中にも高血圧性血管病変を基盤とする型のほかに、アテローム硬化性血管病変を基盤とする型が存在することが明らかとなった。両者の鑑別の予測因子として年齢のほか、TC、TG などの血清脂質、糖尿病の有無、抗血栓薬の内服の有無が有用であった。

### F. 文献

- 1) Caplan LR: Intracranial branch atheromatous disease: A neglected, understudied, and underused concept. *Neurology* 39: 1246-1250, 1989.

### G. 健康危険情報

なし

### H. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

### I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
1. 実用新案登録  
なし

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)  
分担研究報告書

健常成人における脈波伝播速度 (PWV)、ABI、血液マーカー  
および脂質の加齢変化に関する研究

分担研究者 東儀 英夫 岩手医大 神経内科 教授  
研究協力者 紺野 衆 岩手医大 神経内科 講師

### 研究要旨

動脈硬化は、加齢とともに進行し、脳梗塞、虚血性心疾患および閉塞性動脈硬化症などを発症させる。我々は、血圧脈波装置 ABI-form を用いて、健常成人である検診受診者を対象として、加齢に伴う脈波伝播速度 (pulse wave velocity: PWV)、ankle brachial index (ABI)、各種の血液マーカーおよび脂質の変化を検討した。PWV は、70代で高値を示し、加齢による動脈壁硬化の進行が示されたが、ABI は変化がなかった。血液マーカーでは、凝固線溶系、血小板系マーカーおよび脂質の変化はないが、血管内皮系マーカーが増加した。脂質は、加齢、PWV、ABI、血液マーカーとの相関を認めなかった。健常成人では、加齢とともに PWV が増加して動脈壁の硬化が認められ、さらに血管内皮系マーカーが加齢の影響を受けやすいことが示された。

### A. 研究目的

加齢は、脳血管障害の重要な危険因子の1つと考えられる。動脈硬化は、加齢とともに進行し、脳梗塞、虚血性心疾患および閉塞性動脈硬化症などを発症させる。また、HMG-CoA還元酵素阻害薬を用いた脳梗塞再発予防効果の研究 (J-STARS) において、動脈硬化および加齢の影響は大きいものと考えられる。

我々は、血圧脈波装置ABI-formを用いて、健常成人である検診受診者を対象として、加齢に伴う脈波伝播速度 (pulse wave velocity: PWV)、ankle brachial index (ABI)、各種の血液マーカーおよび脂質の変化を検討した。

### B. 研究方法

対象は、岩手県大東町 S 地区に在住する健常成人の循環器検診受診者 51 例 (男性 30 例、女性 21 例、平均年齢 61.2 ± 11.2 歳) である。症例は 40 代 9 例、50 代 14 例、60 代 13 例、70 代 15 例である。高血圧、糖尿病、高脂血症、脳血管障害の既往を有する例、明らかな神経学的異常を認める例、過去 1 ヶ月以内に薬剤内服歴がある例は除外した。

測定項目は、脈波伝播速度 (pulse wave velocity: PWV)、ankle brachial index (ABI)、血管内皮系マーカーとして thrombomodulin (TM)、von Willbrand factor (vWF)、plasminogen activator inhibitor-1

(PAI-1)、凝固線溶系マーカーとして thrombin-antithrombin III complex (TAT)、fibrinogen (Fbg)、Ddimer (DD)、血小板系マーカーとして  $\beta$  thromboglobulin ( $\beta$  TG)、platelet factor 4 (PF4)、脂質では総コレステロール (TC)、中性脂肪 (TG)、高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C) である。

測定方法は、オシロメトリック法を原理とする血圧脈波検査装置 ABI form (コーリン社) を用いて、上腕および下腿にマンシェットを巻き、四肢血圧および脈波を同時に測定して PWV および ABI を算出した。オシロメトリック法 (振動法) は、動脈の拍動をカフ内圧の振動としてとらえて血圧を測定する方法である。

各種の血液マーカーおよび脂質の測定法は、TAT、vWF、 $\beta$  TG、PF4 は ELISA 法、Ddimer、PAI-1 は LPIA 法、Fbg は トロンビン法、TM は EIA 法、TC、TG は酵素法、HDL-C は直接法で測定した。

本研究に参加する被験者の人権を擁護する目的で、個人を特定する情報は一切公表しないなどの内容を理解していただいた上で、参加の同意を得た。

### C. 研究結果

#### (1) PWV の加齢変化

両側 PWV は、40 代に比べて 70 代で有意 ( $p < 0.05$ ) に高値を示した。

#### (2) ABI の加齢変化

ABI は、変化がなかった。

#### (3) 血管内皮系マーカーの加齢変化

TM (FU/ml) は、40 代  $2.9 \pm 0.7$  比べて 50 代  $3.5 \pm 0.6$ 、60 代  $3.7 \pm 0.8$ 、70 代  $3.8 \pm 0.5$  で有意に高値を示し、vWF は 70 代で高い傾向 ( $p = 0.06$ ) を示した。

#### (4) 凝固線溶系マーカーの加齢変化

凝固線溶系では、変化がなかった。

#### (5) 血小板系マーカーの加齢変化

血小板系では、変化がなかった。

#### (6) 脂質の加齢変化

TC、TG、HDL-C は、変化がなかった。

(7) 脂質、PWV、ABI、血液マーカーの相関脂質は、PWV、ABI、血液マーカーと相関がなかった。PWV は、TM および vWF と弱い正の相関を示した。

### D. 考察

動脈硬化は、加齢とともに進行し、脳血管障害の重要な原因になると考えられる。PWV は、動脈壁硬化度を客観的に評価する生理学的検査法であり、1922 年に始めて測定され、現在では臨床的意義の高い指標として重要である<sup>1)</sup>。健常成人を対象とした我々の検討では、血圧脈波装置 ABI-form を用いて測定した PWV は 70 代で高値を示し、加齢による動脈壁硬化の進行を認めたが、ABI は変化がなかった。閉塞性動脈硬化症 (ASO) の指標である ABI は、各年代とも  $ABI > 1.12$  であり ASO は認めなかった。

血液マーカーでは、凝固線溶系、血小板系マーカーおよび脂質の変化はないが、血管内皮系マーカーが増加した。健常成人では、血管内皮細胞が加齢の影響を受けやすいことが示された。過去の報告でも、同様の結果であった<sup>2)~5)</sup>。

TC、TG、HDL-C は、加齢、PWV、ABI、血液マーカーとの相関を認めなかったが、高脂血症を認めない健常成人での検討であったことが影響している可能性がある。

本研究は、血清脂質低下作用の他に、血管内皮機能の改善、細胞増殖の抑制、抗炎症作用などをもつと考えられている HMG-CoA 還元酵素阻害薬を用いた脳梗塞再発予防効果の研究 (J-STARS) において参考になるデータと考えられる。

### E. 結論

健常成人では、加齢とともに PWV が増加して動脈壁の硬化が認められ、血管内皮系マーカーが加齢の影響を受けやすいことが示された。

## F. 文献

- 1) Bramwell JC et al: Velocity of transmission of the Pulse Wave. Lancet: 891-892, 1922.
- 2) 小松本悟ほか：健常成人における加齢による血中 thrombomodulin 値の変動. 日本老年医学会雑誌 33 (7) : 512-517, 1996.
- 3) 小林陽二ほか：健常人における Tissue plasminogen activator (TPA) 活性, Tissue plasminogen activator inhibitor (PAI-1) 濃度と血液凝固線容系関連因子との相関性についての検討. 臨床成人病 20(9): 1619-1623, 1990.
- 4) 荻尾七臣ほか：高齢者高血圧における内皮細胞障害の規定因子. 日本老年医学会雑誌 37: 393-397, 2000.
- 5) 谷口直樹ほか：心房細動における  $\beta$  thromboglobulin および platelet factor 4 値の検討. 呼吸と循環 29(12): 1347-1350, 1981.
- 2) Tohgi H, Konno S, et al: Activated coagulation /fibrinolysis system and platelet function in acute ischemic patients with increased levels of C-reactive protein. Thrombosis Research 100: 373-379, 2000.
- 1) 紺野 衆, 東儀英夫：「脳血管障害の最新医療—エビデンスに基づく内科的脳卒中予防」先端医療シリーズ 17: 53-62, 2002.

## G. 健康危険情報

なし

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Tohgi H, Konno S, et al: Effects of low-to-high doses of aspirin on platelet aggregability and metabolites of thromboxane A2 and prostacyclin. Stroke 23: 1400-1403, 1992.

### 2. 学会発表

- 1) 紺野 衆, 小泉大造, 水野昌宣, 東儀英夫：全血血小板凝集計によるチクロピジンの抗血小板作用. 第 26 回日本脳卒中学会総会, 2001.
- 1) 紺野 衆, 小泉大造, 水野昌宣, 東儀英夫：アスピリン投与量と全血 screen filtration pressure 法で測定した血小板凝集抑制作用の関係. 第 27 回日本脳卒中学会総会, 2002.
- 2) 紺野 衆, 小泉大造, 水野昌宣, 東儀英夫：急性期アテローム血栓性脳梗塞における脳保護薬エダラボンの臨床効果. 第 28 回日本脳卒中学会総会, 2003.

## I. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 1. 実用新案登録

なし

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)  
分担研究報告書

脳梗塞再発の前向き調査における病型分類に関する研究

分担研究者 内山真一郎 東京女子医科大学脳神経センター神経内科教授  
研究協力者 中村智実 東京女子医科大学脳神経センター神経内科助手

### 研究要旨

スタチンの脳梗塞再発予防効果を検討するランダム化比較試験における脳梗塞再発の前向き調査にどのような病型分類を採用すべきかを検討した。分類法として National Institute of Neurological Disorders and Stroke の脳血管障害分類第3版 (NINDS-III)<sup>1)</sup>、Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP)<sup>2)</sup>による分類、WHO の国際疾病分類第10版 (ICD-10)<sup>3)</sup>、Trial of ORG 10172 in Acute Stroke (TOAST)<sup>4)</sup>を比較検討した。分類根拠となる診断基準は TOAST 分類がもっとも合理的であると考えられたが、病型名としては NINDS-III の臨床カテゴリーによる分類がもっとも広く普及しているため、TOAST 分類の診断基準により病型分類を行い、三大病型の名称としては NINDS-III 分類の臨床カテゴリーを採用するのが妥当であると考えられた。

#### A. 研究目的

HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) の脳梗塞再発予防効果を検討する大規模なランダム化比較試験 (Japan Statin Recurrent Stroke Study; J-STARS) において一次評価項目である脳梗塞の病型分類を正確に行うことはスタチンの多面的効果 (pleiotropic effect) を解析するためにもきわめて重要であると考えられる。そこで、どのような病型分類が論理的妥当性と臨床的有用性を備えているかを比較検討した。

#### B. 研究方法

NINDS-III、OCSP、ICD-10、TOAST の脳梗塞病型分類の内容と診断基準を比較検討し、J-STARS のイベント調査に採

用することの妥当性を評価した。

#### C. 研究結果および考察

NINDS-III は本邦においてももっとも広く認識されており、NINDS-III の臨床カテゴリーによる脳梗塞の分類であるアテローム血栓性、心原性、ラクナという三大病型の名称はもっとも受け入れられやすいと考えられた<sup>5)</sup>。しかしながら、心原性脳塞栓症の診断基準に関しては、心内塞栓源として心房細動、急性心筋梗塞、人工弁置換、左室血栓のみとされていることや、これらのうちいずれかの塞栓源があれば皮質下小梗塞でも心原性脳塞栓症と診断されることにはコンセンサスが得られていない<sup>6)</sup>。また、皮質下小梗塞であっても大血管病変があればアテロー

ム血栓性梗塞と診断されることにも解釈の相違が存在する。さらに第4のカテゴリである「その他」には原因の明らかな特殊な脳梗塞も、原因不明の脳梗塞も一緒に分類されてしまう点も脳梗塞の成因を解析する点では不都合であると考えられた。

OCSP<sup>2)</sup>は英国主導の国際共同研究 (International Stroke Trial など) でしばしば用いられてきた分類法であるが、心内塞栓源、大血管病変、特殊な原因の検索データが十分にそろっていない段階で脳梗塞発症直後に病型分類を行わなければならない場合に、脳卒中の神経症候のみに基づいて分類するものであり、本研究にはふさわしくないと考えられた。

ICD は疾患の世界統計や国際比較を行いやすくするために疾病分類の国際標準化をめざして WHO が提唱した分類法であり、ICD-10 はその最新バージョンであるが、最近行われた国際共同研究 (SPORTIF-III など) のイベント調査にはしばしば採用されている<sup>3)</sup>。しかしながら、脳梗塞の病型に関しては、頭蓋外と頭蓋内に分類しているものの、基本的には以前の NINCDS や厚生省の古い分類法と同じく脳血栓症と脳塞栓症にしか分類されておらず、心原性脳塞栓症の概念が欠落しており、一方では脳静脈血栓症が病型の一つとして取り上げられているなど、臨床に即した病型分類にはなっておらず、採用できないと考えられた。

TOAST 分類は脳梗塞急性期患者を対象として行われた低分子ヘパリンノイドの臨床試験のために作成された脳梗塞病型分類法であるが、大動脈アテローム血栓症 (アテローム血栓性脳梗塞に相当) と小血管閉塞症 (ラクナ梗塞に相当) の診断基準が具体的に示されており、心原性脳塞栓症の原因となりうる強い塞栓源と弱い塞栓源が具体的に列挙されており、これらの三大病型の診断基準のいずれに

も合致しない症例はその他の群に自動的に分類され、分類不能群とは別にその他の群とは別に分類されており、さらに分類不能群は複数の原因がある群、検索したが原因不明の群、検索が不十分な群に細分されており、病因別にすべての脳梗塞が論理的に分類されるようになっており、本研究のような学術調査にはもっともふさわしいと考えられた<sup>4)</sup>。ただし、病型の名称は一般的ではないため、三大病型に関してはそれぞれに対応する NINDS-III の臨床カテゴリー名を用いるのが妥当ではないかと考えられた。

#### D. 結論

J-STARS に採用すべき脳梗塞の病型分類法として NINDS-III、OCSP、ICD-10、TOAST を比較検討し、TOAST 分類がもっとも合理的であり、本研究目的にふさわしいと考えられたが、三大病型の名称として NINDS-III の臨床カテゴリー名が広く認知されていることから、脳梗塞の病型は TOAST 分類により分類し、三大病型の対応する名称は NINDS-III の臨床カテゴリー名を用いることが妥当と考えられた。

#### E. 文献

- 1) Whisnant JP et al: Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke: Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 21: 637-76, 1990.
- 2) Bamford J et al: Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. Lancet 337: 1521-1526, 1991.
- 3) International statistical classification of diseases and related health problems.-10th revision. World Health Organization, 1992.
- 4) Adams HP et al: Classification of



subtypes of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. Stroke 24: 35-41, 1993.

- 5) 内山真一郎: 脳血管障害の診断基準・病型分類・重症度. 内科 85: 1510-1516, 2000.
- 6) Sacco RL et al: Classification of ischemic stroke. Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, Barnett HJM et al eds, Churchill Livingstone, New York, pp341-354, 1998.

#### **F. 健康危険情報**

なし

#### **G. 研究発表**

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得  
なし
1. 実用新案登録  
なし

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)  
研究報告書

脳血管疾患の再発に対する高脂血症薬の HMG-CoA 還元酵素  
阻害薬の予防効果に関する研究—高次機能検査の評価と標準化—

研究協力者 森 悦朗 兵庫県立姫路循環器病センター  
高齢者脳機能治療室長

### 研究要旨

スタチンにアルツハイマー病を含む痴呆の抑制効果があるかどうかを検討するために、脳血管疾患の再発に対する HMG-CoA 還元酵素阻害薬の予防効果を検討すべく計画されつつある前向き、偽薬対照、無作為化試験において、高次機能検査の手法を検討した。特に脳血管疾患の二次予防臨床研究において、副次的に痴呆発症を検討するという研究上の制約を踏まえて、評価法の選択する必要性を指摘した。

### A. 研究目的

コレステロール値と脳血管障害の関係は未だ議論のあるところだが、最近の血管障害の二次予防の臨床研究は、スタチン類で虚血性脳血管障害が有意に減少することを示している。スタチン類が虚血性脳血管障害を減らす作用に関しては、大動脈や頸動脈などの粥状硬化症を改善させ、プラーク破壊および動脈-動脈血栓を防ぐ、nitric oxide を介して内膜の血流うっ滞を改善する、内膜の nitric oxide 合成促進や抗炎症作用を介した神経保護作用による梗塞の抑制、などのいくつかのメカニズムが考えられている。スタチン類の臨床的効果は LDL コレステロールを下げることによるのだろうが、多くの *in vitro* の実験あるいは動物実験、および臨床研究はコレステロール降下以外のスタチンの特性が生物学的重要性を持

っているのではないかと示唆している。pleiotropic 効果と呼ばれるそのようなスタチン類の特性は、多くの疾患や老化に影響する可能性が指摘されている。スタチン類の脳血管障害抑制効果によっていわゆる「大血管性痴呆」は減少することが期待できるのは当然として、スタチンにはアルツハイマー病の抑制作用もあるのではないかと期待が寄せられている。

コレステロール代謝とアルツハイマー病との関係を示す疫学的な知見、 $\beta$ アミロイド生成と蓄積におけるコレステロールの関与を示す多くの基礎的な実験がある。さらにスタチン類は培養ニューロンで細胞内外の $\beta$ アミロイドや動物の脳内の $\beta$ アミロイドを減少させることが示されている。実際いくつかの疫学的な研究は、冠動脈疾患の治療に対するスタチン類を

含む高脂血症治療薬の使用でアルツハイマー病が発症する危険が減るということを示している。しかしながら、これまでに無作為化対照試験はなく、後向きの症例対照研究で示されたスタチン類と痴呆の関係にはバイアスの関与も否定できない。これらの観察は基礎的にも臨床的にもさらなる検討を要するが、とりわけ臨床的には、スタチン類の痴呆の抑制効果は前向き、偽薬対照、無作為化試験で検討される必要がある。そこで、脳血管疾患の再発に対するHMG-CoA還元酵素阻害薬の予防効果を検討すべく計画されつつある臨床試験において、スタチン類の痴呆の抑制効果を副次的に調査するための手法を検討した。

## B. 脳血管疾患の二次予防研究における副次的検討項目として痴呆

脳血管疾患の二次予防研究における副次的検討項目として痴呆

痴呆の社会的重要性、アルツハイマー病に対する disease-modifier としてのスタチン類への期待からは、痴呆を主たる検討項目 (primary outcome) として検討すべきかも知れない。しかし痴呆に対する効果を示す根拠は未だ乏しく、また必要症例数の算出根拠もないので、大規模臨床試験で主たる検討項目として検討することは時期尚早とも言える。従ってこの試験では痴呆は副次的検討項目とするが、主たる検討項目である再発と同程度に、意味のある検討項目として位置づけ、慎重に評価検討すべきである。そのような観点から、痴呆に関する評価は、(1) 再発とは独立して (再発の有無に関係なく) 実施する、(2) 妥当性、信頼性の高い、国際的に認知された方法を用いる、(3) 技術的に容易で、短時間で行うべきであると考えられる。

認知障害あるいは痴呆の評価には、種々の評価尺度が用いられる。評価尺度

の信頼性と妥当性について検討しておく必要がある。評価尺度の信頼性とは同一あるいは異なった計測者が測定を繰り返したとき安定した結果が得られるかどうかということの意味し、臨床試験では繰り返し評価したり複数の評価者がいたりするのが普通で、評価が安定しないことは致命的である。妥当性とは測定すべきものを正當に計測しているかどうかということの意味する。少なくとも科学的に妥当性と信頼性が確認されている評価法を用いなければならない。

痴呆の評価に用いられている方法は、臨床診断基準 (criteria)、重症度分類 (classification)、認知機能スケールに大別できる。臨床診断基準には DSM-III-R の痴呆の診断基準、DSM-IV の痴呆病型ごとの診断基準、NINCDS-ADRDA のアルツハイマー病の診断基準や NINDS-AIREN の血管性痴呆の診断基準などがある。痴呆重症度の分類には Clinical Dementia Rating (CDR) が臨床研究では最も一般的に使用される。認知機能スケールには、Mini-Mental State Examination (MMSE) や Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS) が抗痴呆薬の臨床試験では標準的なものとなっている。いずれも信頼性と妥当性、診断精度がよく検討されていて、実際に多くの臨床研究で用いられたという実績がある。

脳血管疾患の二次予防臨床研究における副次的検討項目として痴呆を評価するという目的から、臨床診断基準、重症度分類、認知機能スケールのうちから各一つずつを選択するのが合理的だと考えられる。臨床診断基準は、エントリー時に既に痴呆を有しているものがあり得るので、それを確認しておくためには絶対的に必要である。血管障害を有する対象に生じる痴呆ではアルツハイマー病と血管性痴呆の鑑別が困難なため、個別の型の痴呆の診断基準より、DSM-III-R の痴呆

の診断基準を用いるのが妥当だろうと考えられる。なおアルツハイマー病と血管性痴呆との鑑別および併存に関しては次に議論する。次に重症度分類としては CDR を用いる。これは重症度を評価すると同時に、診断の背景や根拠を確認するためにも用いることができる。認知機能スケールとしては MMSE か ADAS を選択するのが一般的だと考えられる。本邦で開発されたスケールもあるが、スケール自体には優劣は付けがたい上に、実績も少なく、国際的にも流通していないため選択しがたい。MMSE は痴呆のスクリーニングとして開発されたもので、必ずしも縦断研究で認知障害を追跡するのに適したものではない。しかし簡単な訓練のみで医師をはじめ多くの医療関係者が施行可能である。施行は 10～15 分である。少なくとも規定のカットオフ値を用いて制限はあるものの診断にも使用できる。一方 ADAS は、アルツハイマー病の抗痴呆薬臨床試験のために開発されたもので、心理判定員や心理学者が施行する。40～60 分が必要である。ADAS はアルツハイマー病の抗痴呆薬臨床試験で標準となっていて好ましいのだが、心理判定員が施行せねばならず、施行に 1 時間近くを要するため現実的ではないかも知れない。次善の策として技術的および時間的制限から MMSE を選択せざるを得ないかも知れない。

なお血管障害による局所性認知障害、例えば失語症、は必ず認知機能スケールに影響する。このことは認知機能スケールの痴呆評価に関する妥当性の問題であり、スコアの解釈には注意を要する。いずれの認知機能スケールでも、スコアだけでは痴呆と局所性認知障害を区別することはできず、そのためにも臨床診断基準に基づいた痴呆の診断は必要である。

### C. 脳血管疾患の既往を持つ集団におけ

### る痴呆

脳血管疾患の二次予防の臨床研究であるので、対象患者は当然 baseline から脳血管障害を有している。このことは、(1) baseline で既に認知障害を有しているものがある、(2) 死亡あるいは再発による重篤な機能障害を生じる頻度が高く、そのことは痴呆の評価の視点からは脱落・中止となる、(3) 痴呆を生じる頻度が高いと予想できる、ことを意味している。最も複雑で、解決困難なのは、痴呆をきたした場合、その痴呆をアルツハイマー病に帰すべきか、血管障害に帰すべきかということである。脳梗塞などの血管性病変のある患者に痴呆が生じたとき、必ずしも血管性痴呆を意味するのではない。高齢であれば脳血管障害にアルツハイマー病が合併する確率は相当に高いはずである。

一般的には血管性痴呆とアルツハイマー病の症候上の鑑別点として次の様なことが挙げられる。皮質梗塞による痴呆では、痴呆あるいは認知障害は通常卒中発作に続発しているもので、時期的な関係を証明するのは難しくない。画像では比較的大きな梗塞巣を容易に確認でき、病巣と症候の神経心理学的な対応も困難ではない。鑑別上問題なのは、その症候が痴呆なのか、痴呆のようにみえるが痴呆とは別の認知行動障害、例えば失語症や譫妄、なのかを区別することである。皮質下小梗塞では、一般に前頭葉機能障害が前景となることが多く、アルツハイマー病と比べて、記憶障害は比較的軽く、しかも再認は保たれやすく、遂行機能障害、注意障害、自発性の低下、興味の喪失などが目立つ。視床や内包膝部の病巣では強いエピソード記憶の障害も伴われる。神経症状として、錐体路障害、パーキンソニズム、歩行障害、構音障害、嚥下障害、強迫泣き笑い、知覚鈍麻、尿失禁を伴うことが多いが、これら神経症状は蓋